

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

Faculdade De Medicina

Programa De Pós-Graduação Em Ciências Médicas: Endocrinologia

Mestrado e Doutorado

**FATORES DE RISCO PARA NEFROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM DIABETE MELITO TIPO 2**

Dra. Marcia Murussi

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Sandra Pinho Silveiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, julho de 2000

Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul

Faculdade De Medicina

Programa De Pós-Graduação Em Ciências Médicas: Endocrinologia

**FATORES DE RISCO PARA NEFROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES
COM DIABETE MELITO TIPO 2**

Dra. Marcia Murussi

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia, para obtenção do
título de Mestre em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sandra Pinho Silveiro

Porto Alegre, julho de 2000

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Sandra Pinho Silveiro, que há 10 anos deu início a este estudo, agradeço pelo seu desprendimento e dedicação, por sua amizade e perseverança e por sua inestimável presença em todas as etapas da execução deste trabalho. Ressalto, também que, sua personalidade marcante e sua competência como orientadora são exemplos fundamentais da postura de um mestre.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross que, em sua genialidade, é capaz de encaminhar as pessoas e suas idéias para os verdadeiros e mais adequados caminhos. Agradeço pelas suas sugestões pertinentes em vários momentos da pesquisa e, principalmente, por ter acreditado em mim.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial aos bioquímicos Osmar Luiz Oliveira e Maria Janilde Almeida, por me receberem com tanto carinho e pelo auxílio no aprendizado da metodologia do exame de filtração glomerular, e pela atenção dispensada aos meus pacientes.

À bioquímica Juliane Incerti, pela amizade e pela colaboração na realização dos exames da filtração glomerular.

À Prof. Dra. Mirela Jobim de Azevedo, pelo constante auxílio e disponibilidade.

Ao acadêmico Pierangelo Baglio, pela sua presteza na realização da coleta de dados e, especialmente por sua gentileza com os pacientes.

À Rosângela Rodrigues, à Rozelaine Hunning e à Marília Menezes, pela competência, amizade e auxílio constantes aos pós-graduandos.

Aos pacientes e às pessoas não-diabéticas que participaram deste estudo, pela colaboração e pela “torcida” pelo bom andamento da pesquisa.

À estatística Vânia Naomi Hirakata, pela paciência em realizar tantas análises por tantas horas seguidas.

Ao Dr. Gledison Gastaldo e a todos os funcionários do Serviço de Patologia Clínica do HCPA, pela realização das dosagens bioquímicas.

Ao Dr. Francisco Lhullier e aos funcionários da Unidade de Radioimunoensaio do HCPA, pela realização das dosagens de peptídeo-C.

Aos funcionários da Zona 16 do ambulatório do HCPA, pela presteza na organização das agendas e pelo apoio aos pós-graduandos e pacientes.

À bioquímica Joíza Camargo, pelo auxílio na organização dos métodos laboratoriais e da glico-hemoglobina.

Aos meus preceptores da Residência de Endocrinologia do Hospital Conceição, Maria Amélia Campos, Iracema Gonçalves, Fernando Azambuja, Balduino Tschiedel e Airton Golbert e à Enfermeira Silvana Speggiarin, por muito terem contribuído para a minha formação profissional e pessoal.

E, finalmente, à minha família, pelo constante apoio e entusiasmo e ao meu marido, Luiz Alberto Beheregaray Filho, por estar sempre presente.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	i
DEFINIÇÃO DE TERMOS.....	ii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	v
1 - RESUMO	viii
2 - SUMMARY	xi
3 - INTRODUÇÃO.....	1
3.1 - Aspectos Epidemiológicos	1
3.2 - Curso Clínico.....	3
3.3 - Patogênese e Fatores de Risco	9
4 - OBJETIVOS.....	17

5 - PACIENTES E MÉTODOS

5.1 - Delineamento do Estudo.....	18
5.2 - Pacientes.....	18
5.3 - Métodos	20
5.3.1 - Avaliação Clínica.....	20
5.3.1.1 - Anamnese.....	20
5.3.1.2 - Exame Físico.....	21
5.3.2 - Avaliação Laboratorial.....	23
5.3.2.1 - Avaliação da Função Renal	23
5.3.2.1.1 - Taxa de Filtração Glomerular	23
5.3.2.1.2 - Excreção Urinária de Albumina.....	24
5.3.2.2 - Avaliação Bioquímica	26
5.3.2.3 - ECG e testes de Neuropatia Autonômica.....	28

5.4 - Considerações Éticas	28
5.5 - Análise Estatística	29
6 - RESULTADOS.....	31
6.1 - Descrição da Amostra	31
6.2 - Incidência	36
6.3 - Fatores de Risco para Nefropatia Diabética.....	38
6.4 - Variações dos Parâmetros de Função Renal e de Pressão Arterial Sistêmica	48
6.4.1 - <i>Variações da EUA</i>.....	48
6.4.2 - <i>Variações da TFG</i>.....	50
6.4.3 - <i>Variações da Pressão Arterial Sistêmica</i>.....	58
6.5 - Evolução do Perfil Clínico e Laboratorial	60
6.6 - Evolução das Complicações Crônicas e Mortalidade	64
7 - DISCUSSÃO.....	66
8 - CONCLUSÕES.....	83
9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

10 - ANEXOS.....	114
ANEXO A: Convite de Participação.....	115
ANEXO B: Protocolo de Avaliação dos Pacientes.....	116
ANEXO C: Ficha da Medida da Filtração Glomerular	122
ANEXO D: Testes p/ Avaliação da Neuropatia Autonômica.....	123
ANEXO E: Termo de Consentimento.....	125
ANEXO F: Dados individuais dos pacientes.....	126
ANEXO G: Dados individuais dos controles.....	137

ABREVIATURAS

CV: coeficiente de variação

DCV: doença cardiovascular

DM: diabete melito

ECA: enzima conversora da angiotensina I

EUA: excreção urinária de albumina

HAS: hipertensão arterial sistêmica

IMC: índice de massa corporal

IRT: insuficiência renal terminal

ND: nefropatia diabética

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

TFG: taxa de filtração glomerular

DEFINIÇÃO DE TERMOS

Nefropatia Incipiente: definida pela presença de microalbuminúria (EUA 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$).

Nefropatia Clínica: caracterizada por macroalbuminúria (EUA $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$) ou proteinúria $> 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$.

Nefropatia Diabética: definida pela presença de nefropatia incipiente, nefropatia clínica, insuficiência renal terminal ou necessidade de terapia de substituição renal.

Retinopatia Diabética: determinada pela presença de alterações compatíveis com retinopatia não-proliferativa ou proliferativa.

História Familiar de DM, HAS, ND, DCV, dislipidemia e obesidade: pais ou irmãos do paciente portador do diagnóstico.

Neuropatia Autonômica: definida pela presença de 2 ou mais testes cardiovasculares alterados.

Hiperfiltração Glomerular: determinada pela TFG $> 137 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ (média + 2 desvios-padrão).

Hipertensão Arterial Sistêmica: definida pela medida da PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou da PAD $\geq 90 \text{ mmHg}$ e/ou uso de anti-hipertensivos.

Cardiopatia Isquêmica: determinada pela presença de:

- a) Eventos clínicos: angina, infarto agudo do miocárdio (IAM), cirurgia de revascularização do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, edema agudo de pulmão e morte súbita.

- b) Testes e exames: eletrocardiograma de repouso (provável IAM pelo código de Minnesota), questionário cardiovascular (questionário Rose: provável IAM e/ou possível isquemia), cintilografia miocárdica e cateterismo cardíaco.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Organograma dos pacientes com DM tipo 2 e dos indivíduos não-diabéticos que participaram do estudo	33
FIGURA 2 - Incidência cumulativa de nefropatia diabética em 10 anos	36
FIGURA 3 – Curva de Kaplan-Meier considerando a percentagem de pacientes sem nefropatia diabética ao longo de 10 anos	37
FIGURA 4 - Valores de EUA basais dos pacientes de acordo com o desenvolvimento de nefropatia diabética	43
FIGURA 5 - Curva de Kaplan-Meier comparando o surgimento da ND entre pacientes com e sem retinopatia diabética no início do estudo	47
FIGURA 6 - Evolução da EUA nos pacientes com e sem ND	49
FIGURA 7 - Evolução da TFG nos pacientes com DM tipo 2	52
FIGURA 8 - Evolução da TFG nos indivíduos não-diabéticos (controles)	53
FIGURA 9 - Comparação entre os valores basais e finais da TFG e os do decaimento da TFG (Δ TFG) nos pacientes DM tipo 2 com e sem ND e nos controles	56

LISTA DE TABELAS

TABELA I - Características clínicas basais dos pacientes DM 2 reavaliados (n = 52) e dos pacientes perdidos ao final do estudo (n = 7)	34
TABELA II - Características laboratoriais basais dos pacientes DM 2 reavaliados (n = 52) e dos pacientes perdidos ao final do estudo (n = 7)	35
TABELA III - Características clínicas basais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparadas às dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	39
TABELA IV - Dados da pressão arterial basal dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	40
TABELA V - Perfil glicêmico e lipídico basal dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	41
TABELA VI - Parâmetros de avaliação renal basais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	42

TABELA VII - Prevalência de complicações crônicas do DM no início do estudo nos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e nos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	44
TABELA VIII - História familiar de DM, HAS, DCV, ND, dislipidemia e obesidade dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparada à dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos)	45
TABELA IX - Análise de Regressão Múltipla de Riscos Proporcionais de Cox considerando a presença de ND como a variável dependente	46
TABELA X - Análise de Regressão Múltipla de Riscos Proporcionais de Cox considerando a EUA como variável categórica (variável independente)	47
TABELA XI - Características clínicas iniciais dos 52 pacientes com DM tipo 2 comparadas às dos 32 indivíduos não-diabéticos (controles)	51
TABELA XII - Decaimento da TFG (Δ TFG) em relação ao sexo em 50 pacientes com DM tipo 2 e em 32 indivíduos não-diabéticos (controles) ao longo do tempo	54
TABELA XIII - Decaimento da TFG (Δ TFG) entre pacientes DM tipo 2 e controles	55
TABELA XIV - Regressão Linear Múltipla considerando o decaimento da TFG como a variável dependente	57

TABELA XV - Dados da pressão arterial basais e finais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND	59
TABELA XVI - Perfil clínico basal e final dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND	61
TABELA XVII - Perfil glicêmico e lipídico basal e final dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND	63
TABELA XVIII - Prevalência de complicações crônicas do DM ao final do estudo nos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e nos 16 que desenvolveram ND	65

1. RESUMO

O objetivo do presente estudo foi o de analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 2.

Sessenta e cinco pacientes DM tipo 2 normoalbuminúricos e 44 indivíduos não-diabéticos foram avaliados entre 1988-1989, sendo que 6 e 5 indivíduos em cada grupo, respectivamente, morreram durante o seguimento, 4 e 3 não puderam ser localizados e 3 e 4 recusaram-se a participar. Portanto, 52 pacientes com DM tipo 2 e 32 indivíduos não-diabéticos foram reavaliados após 10 anos (1998-1999).

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi medida pelo método da injeção única do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ e a excreção urinária de albumina (EUA) pelo método imunoturbidimétrico, em amostras estéreis de urina de 24 h. A presença de micro- ou macroalbuminúria (confirmada pelo menos duas vezes) foi estabelecida quando a EUA encontrava-se entre 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$, respectivamente.

Dezesseis pacientes com DM tipo 2 (31%) desenvolveram nefropatia diabética (14 micro- e 2 macroalbuminúria). Não houve diferenças significativas entre os pacientes que desenvolveram nefropatia diabética e aqueles que permaneceram normoalbuminúricos, respectivamente, em relação à idade basal (54 ± 7 vs 53 ± 6 anos), à duração do diabetes basal (5 ± 4 vs 6.5 ± 4.7 anos) e às pressões sistólica e diastólica basais (132 ± 16 vs 128 ± 22 e 84 ± 11 vs 81 ± 12 mmHg). Os níveis basais

de colesterol (238 ± 60 vs 214 ± 44 mg/dl) e de triglicerídios (150 vs 116 mg/dl) foram similares entre os grupos. Entretanto, a glicemia de jejum (218 ± 71 vs 163 ± 60 mg/dl; $P = 0.006$) e a EUA basal foram significativamente mais elevadas entre os pacientes com DM tipo 2 que desenvolveram doença renal diabética (mediana = 5.9 ($0.2-19.0$) vs 3.2 ($0.1-8.9$) $\mu\text{g}/\text{min}$; $P = 0.0057$).

A análise de regressão múltipla de riscos proporcionais de Cox evidenciou que os valores de EUA (RR = 1.23 ; IC = $1.10-1.37$; $P = 0.0002$) e que a presença de retinopatia diabética basais (RR = 8.08 ; IC = $2.32-28.15$; $P = 0.001$) foram as únicas variáveis significativamente relacionadas ao surgimento de nefropatia diabética por um período de 9.2 ($2.5-11.6$) anos.

Não foram encontradas diferenças entre pacientes DM tipo 2 e indivíduos não-diabéticos quanto à idade basal (53 ± 6 vs 52 ± 6 anos, respectivamente), ao sexo (58% vs 38% masculino) e ao índice de massa corporal (25 ± 3 vs 24 ± 2 kg/m^2). O declínio da TFG foi de 0.13 ± 0.14 ml/min/mês nos indivíduos não-diabéticos, não sendo diferente do declínio observado em pacientes com DM tipo 2 que permaneceram normoalbuminúricos (0.16 ± 0.16 ml/min/mês). Entretanto, ambos os valores foram significativamente menores em relação aos observados nos pacientes DM tipo 2 que desenvolveram nefropatia diabética incipiente (0.39 ± 0.24 ml/min/mês) (ANOVA, $P = 0.0001$).

Em conclusão, valores ainda normais, mas mais elevados de EUA e a presença de retinopatia diabética foram preditivos do desenvolvimento de nefropatia diabética.

Verificou-se também que o declínio da TFG em pacientes persistentemente normoalbuminúricos parece estar relacionado apenas aos efeitos da idade.

2. SUMMARY

The aim of this study was to analyze the risk factors for the development of diabetic nephropathy (DN) in DM 2 patients. Sixty-five normoalbuminuric DM 2 and 44 non-diabetic individuals were evaluated in 1988-1989, and 6 and 5 individuals of each group, respectively, died along the follow-up, 4 and 3 could not be located and 3 and 4 refused to participate. Therefore 52 DM 2 patients and 32 non-diabetic individuals were available to be re-evaluated after ten years (1998-1999).

Glomerular filtration rate (GFR) was measured by ^{51}Cr -EDTA single-injection method and albumin excretion rate (AER) by immunoturbidimetry, in 24 hour timed sterile urine samples. The presence of micro- or macroalbuminuria (confirmed at least twice) was established when AER was 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ or $> 200 \mu\text{g}/\text{min}$, respectively.

Sixteen (31%) DM 2 patients developed DN (14 micro and 2 macroalbuminuria). There were no significant differences between the patients who developed DN and those who remained normoalbuminuric, respectively, regarding baseline age (54 ± 7 vs 53 ± 6 yr), diabetes duration (5 ± 4 vs 6.5 ± 4.7 yr), and systolic and diastolic blood pressure (132 ± 16 vs 128 ± 22 and 84 ± 11 vs 81 ± 12 mmHg). Baseline cholesterol (238 ± 60 vs 214 ± 44 mg/dl) and triglyceride levels (150 vs 116 mg/dl) were similar between the groups. However, fasting plasma glucose (218 ± 71 vs 163 ± 60 mg/dl; $P = 0.006$) and AER at baseline were significantly higher among the DM 2 who developed

diabetic renal disease (median = 5.9 (0.2-19.0) vs 3.2 (0.1-8.9) $\mu\text{g}/\text{min}$; $P = 0.0057$). Cox Proportional Hazards Analysis disclosed AER (RR=1.23; IC = 1.10-1.37; $P = 0.0002$) and diabetic retinopathy at baseline (RR=8.08; IC = 2.32-28.15; $P = 0.001$) as the only variables significantly related to the development of DN.

There were no differences between DM 2 and non-diabetic individuals regarding baseline age (53 ± 6 vs 52 ± 6 yr) respectively, proportion of sex (58% vs 38% male), and body mass index (25 ± 3 vs 24 ± 2 kg/m^2). GFR decline was 0.13 ± 0.14 $\text{ml}/\text{min}/\text{mo}$ in non-diabetic individuals, which did not differ from the decline observed in DM 2 who remained normoalbuminuric (0.16 ± 0.16 $\text{ml}/\text{min}/\text{mo}$). However, both changes were significantly lower than the observed in DM 2 who developed incipient DN (0.39 ± 0.24 $\text{ml}/\text{min}/\text{mo}$) (one way ANOVA, $P = 0.0001$).

Our conclusion then, is that higher normal AER values and the presence of diabetic retinopathy seem to be predictive of future development of DN, and GFR decline in persistently normoalbuminuric patients seems to be related to aging effects.

3. INTRODUÇÃO

3.1. Aspectos Epidemiológicos:

A prevalência do diabetes melito (DM) tipo 2 na população adulta brasileira é de 7,6% ⁽¹⁾, com a perspectiva de aumento futuro na incidência da doença. A nefropatia diabética (ND) é uma das complicações crônicas microvasculares mais comuns do diabetes melito, atingindo cerca de 10% a 40% dos pacientes com DM tipo 2 ^(2,3,4).

Além de uma prevalência elevada, a ND apresenta uma morbimortalidade significativa ⁽⁵⁾. Entre determinadas populações, como, por exemplo, a dos índios Pima, a principal causa de morte relacionada ao diabetes é a nefropatia ⁽⁶⁾. A taxa de mortalidade no DM tipo 2 ajustada para idade, sexo e duração do diabetes é 3,5 vezes maior nos pacientes que apresentam nefropatia clínica ⁽⁷⁾.

A ND é a segunda complicação de maior custo após a doença cardiovascular. O custo do tratamento do diabetes aumenta 65% na presença de nefropatia incipiente,

195% na nefropatia clínica e 771% na insuficiência renal terminal, sendo que o gasto com nefropatia representa apenas 10% dos gastos adicionais com a população de pacientes com diabete ⁽⁸⁾.

A insuficiência renal terminal (IRT) desenvolve-se em 10 a 20% dos pacientes. Como o DM tipo 2 contribui com aproximadamente 90% dos casos de diabete e o DM tipo 1 com 10%, a maioria dos indivíduos admitidos em programas de diálise são pacientes com DM tipo 2 ⁽⁹⁾.

Nos Estados Unidos, cerca de 35% dos pacientes em programa de substituição renal são portadores de DM ⁽¹⁰⁾. Já no Brasil, na Grande São Paulo, os pacientes diabéticos representam 10,9% dos pacientes em terapia substitutiva renal ⁽¹¹⁾. No Rio Grande do Sul, no ano de 1992, a doença renal primária foi atribuída ao DM em 15% dos pacientes ⁽¹²⁾. Essa proporção vem aumentando e, em estudo recente, cerca de 26% dos pacientes em diálise apresentam o diagnóstico de ND ⁽¹³⁾. Nas últimas duas décadas, houve um aumento tanto no número de pacientes com DM tipo 2 admitidos (incidência) quanto no número de pacientes vivos (prevalência) em programas de diálise ⁽⁹⁾. Na Europa, o número de pacientes com DM tipo 2 admitidos para terapia de reposição renal se elevou de 0,4 para 1,8/106 pacientes/ano de 1983 a 1990 ⁽¹⁴⁾ e continua aumentando ⁽¹⁵⁾.

Uma vez instalada a insuficiência renal terminal, o aumento da mortalidade dos pacientes com DM tipo 2 é dramático. A sobrevida em 2 anos desses pacientes é de apenas 50% ⁽¹³⁾.

Considerando esses dados, é de fundamental importância a identificação dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da ND, já que a intervenção precoce nos pacientes em risco poderia contribuir para evitar a progressão e, talvez, até mesmo o surgimento dessa complicação crônica do diabetes.

3.2. Curso Clínico:

A nefropatia diabética apresenta-se em três estágios evolutivos: **nefropatia incipiente** ou microalbuminúria, **nefropatia clínica** ou macroalbuminúria e **insuficiência renal terminal** (uremia). Entretanto, essa classificação é fundamentalmente prática, pois a evolução é complexa. Na nefropatia incipiente, com intervenção terapêutica apropriada, a progressão pode se estabilizar ou mesmo regredir, ao contrário da nefropatia clínica, na qual existe apenas a possibilidade de se postergar a instalação da insuficiência renal.

Fase de Nefropatia Incipiente:

A nefropatia incipiente é caracterizada pela presença de um aumento da excreção

urinária de albumina (EUA) a níveis de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, denominada de microalbuminúria ⁽¹⁶⁾. Outros valores considerados na literatura são: 30 a 300 mg em urina de 24 horas, ou 30 a 300 mg/g de creatinina em amostra urinária ⁽¹⁷⁾. Recentemente, foi demonstrado que valores de albumina entre 17 mg/l e 174 mg/l, em amostra casual de urina, apresentam sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de microalbuminúria ⁽¹⁸⁾.

A variação diária da EUA é de 40% a 50 % ⁽¹⁹⁾ e, por essa razão, o diagnóstico de microalbuminúria necessita de confirmação com uma segunda medida, idealmente, utilizando-se urina com tempo marcado ⁽¹⁷⁾.

Devem ser ainda considerados inúmeros fatores que determinam o aumento da albuminúria, como, por exemplo, exercício físico intenso, mau controle glicêmico e pressórico, infecções do trato urinário, insuficiência cardíaca descompensada, doença aguda e febre, obesidade maciça, hematúria, menstruação, leucorréia e gestação ⁽²⁰⁾.

A microalbuminúria ocorre em 30 a 45% dos pacientes com DM tipo 1 estabelecido, especialmente naqueles com mais de 10 anos de duração da doença. Em pacientes com DM tipo 2, a prevalência de microalbuminúria varia de 13 a 26% ⁽²⁾ e está presente em 20% dos pacientes com DM tipo 1 na ocasião do diagnóstico do diabetes ⁽²¹⁾.

Além da **microalbuminúria** ser um marcador precoce da nefropatia, é também um fator de risco independente para cardiopatia isquêmica e para o aumento da

mortalidade tanto em pacientes diabéticos ^(22,23,24,25,26) como em não diabéticos ^(27,28). Savage e colaboradores, em estudo de 947 pacientes com DM tipo 2, demonstraram que o aumento da EUA associou-se ao aumento da prevalência de doença cardiovascular, de retinopatia e de neuropatia diabética, sugerindo que a EUA seria mais do que um indicador de doença renal, podendo refletir um estado de dano vascular generalizado ⁽²⁹⁾, no qual ocorre um aumento da permeabilidade vascular, não somente a nível renal, mas também na circulação arterial em geral, favorecendo o surgimento da aterosclerose ^(30,31).

Além disso, a microalbuminúria está associada a níveis pressóricos mais elevados, à dislipidemia, às alterações da função endotelial e dos fatores de coagulação ⁽³¹⁾. As alterações dos lipídios séricos descritas são: aumento do LDL colesterol, da apolipoproteína B1, triglicerídeos e diminuição do HDL2 colesterol ⁽³²⁾. As alterações da função endotelial e hemostática caracterizam-se por aumento do fator plasmático VII, da atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio e do fibrinogênio plasmático ^(33,34).

A microalbuminúria prediz o desenvolvimento de proteinúria franca em pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 ⁽⁹⁾. Em estudos prospectivos, o risco de progressão da microalbuminúria para macroalbuminúria foi menor nos pacientes com DM tipo 2 (22%) quando comparado aos pacientes com DM tipo 1 (80%) ⁽³⁵⁾.

A função renal medida pela taxa de filtração glomerular (TFG) usualmente mantém-se estável nos pacientes microalbuminúricos até que a EUA atinja valores

próximos aos da fase de nefropatia clínica, quando ocorre o declínio da TFG. Em estudo realizado com os índios Pima, a EUA aumentou cerca de 101% (85% a 171%) nos pacientes microalbuminúricos em 4 anos de observação ⁽³⁶⁾. Sem tratamento específico, 20 a 40% dos pacientes com DM tipo 2 progridem para nefropatia clínica e, nesse grupo, 20% desenvolvem IRT em 20 anos ⁽³⁷⁾.

Finalmente, pacientes microalbuminúricos já apresentam alterações histopatológicas renais, como espessamento da membrana basal glomerular e aumento do volume do mesângio ⁽³⁸⁾.

Fase de Nefropatia Clínica:

A nefropatia clínica é definida pela presença de proteinúria persistente superior a 500 mg/24h ou pela excreção urinária de albumina superior a 200 µg/min (macroalbuminúria) ^(39,40). Os pacientes com DM tipo 2 com ND apresentam idade avançada, obesidade, mais do que 10 anos de duração de DM, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia e mau controle glicêmico ⁽⁴¹⁾. Nessa fase, os pacientes evoluem para insuficiência renal terminal (IRT).

Uma fase de proteinúria intermitente precede a fase de proteinúria persistente, correspondendo à fase tardia de microalbuminúria elevada, a níveis próximos de 200

$\mu\text{g}/\text{min}$ ⁽⁴²⁾.

A progressão para insuficiência renal terminal é semelhante nos pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 ⁽⁴³⁾. Esse fator provavelmente reflete o aumento da prevalência do diabetes, particularmente o tipo 2, a uma maior inclusão dos pacientes com DM para terapia substitutiva renal e a melhora do tratamento da hipertensão e da cardiopatia isquêmica, proporcionando o aumento da sobrevida desses pacientes e, por conseguinte, aumentando a chance de desenvolver nefropatia em fases mais avançadas ^(17,44).

Nos pacientes com DM tipo 1, a partir do diagnóstico de nefropatia clínica, ocorre uma redução nos valores da TFG na ordem de 1 ml/min/mês. Embora possa haver uma grande variação interindividual em um mesmo paciente, essa perda costuma ser da mesma magnitude. A perda de função renal em pacientes com DM tipo 2 é mais heterogênea, podendo, ocasionalmente, ser mais lenta, com valor de declínio da TFG de aproximadamente 0,5 ml/min/mês, podendo chegar até 1,8 ml/min/mês ⁽⁴⁵⁾.

Fatores que atuam de forma adversa sobre a velocidade de declínio da TFG são os níveis de pressão arterial ⁽⁴⁶⁾ e colesterol sérico elevados ⁽⁴⁷⁾, o hábito de fumar ⁽⁴⁸⁾, o mau controle glicêmico ⁽⁴⁹⁾, o nível de proteinúria (> 2g de proteínas totais em urina de 24 h) e o grau de lesão histopatológica renal ⁽⁵⁰⁾. Fatores genéticos, como polimorfismo do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), parecem estar envolvidos na velocidade de perda de função renal, determinando um pior prognóstico ^(51,52). Sem intervenção terapêutica específica, em cerca de 7 a 10 anos após o surgimento de

proteinúria persistente, os pacientes necessitarão de tratamento substitutivo da função renal.

Embora ainda persista alguma controvérsia em relação ao papel do controle glicêmico na progressão da doença renal estabelecida (micro- e macroalbuminúria)⁽⁵³⁾, existem evidências da associação de melhor controle com perda mais lenta de função renal⁽⁴⁹⁾. Essa observação é reforçada por pesquisas que verificaram que, em pacientes com DM tipo 1, as lesões histopatológicas renais da ND podem regredir a longo prazo após a reversão para o estado de normoglicemia através da realização de transplante de pâncreas⁽⁵⁴⁾.

Fase de Insuficiência Renal Terminal:

Nessa fase ocorre a perda da função renal com diminuição importante da TFG e uremia. Os pacientes com DM que entram em terapia de substituição renal têm alta prevalência de doença cardiovascular e de hipertensão⁽⁵⁵⁾. A sobrevida em 5 anos de pacientes em tratamento substitutivo renal é consideravelmente menor nos pacientes com DM em comparação aos não-diabéticos em vários países⁽⁴⁴⁾. Dados recentes demonstram que, uma vez em hemodiálise, a mortalidade é muito elevada, chegando a 32% em 7 meses na França e a 31% no primeiro ano no Rio Grande do Sul⁽¹³⁾.

3.3.Patogênese e Fatores de Risco:

Vários **fatores de risco genéticos e não-genéticos** têm sido implicados no início e na progressão da nefropatia diabética ^(56,57,58,59).

Fatores Genéticos:

A existência de uma predisposição genética é sugerida a partir da observação de que apenas uma proporção de pacientes desenvolve a nefropatia e, ainda, de que ocorre uma agregação familiar da doença renal diabética ^(60,61,62,63), o que também foi observado em pacientes brasileiros com DM tipo 2 provenientes de uma população geneticamente heterogênea ⁽⁶⁴⁾.

Parece existir uma associação entre o desenvolvimento de ND e a **predisposição genética para a HAS**. Alguns autores descreveram a presença de níveis pressóricos mais elevados nos pais de pacientes com DM tipo 1 portadores de ND ⁽⁶⁵⁾. Um estudo realizado em 438 Índios Pima com DM tipo 2 demonstrou que a presença de hipertensão em ambos os pais confere aos filhos um risco 2,2 vezes maior de apresentarem proteinúria ⁽⁶⁶⁾. Além de uma maior frequência de história familiar de

HAS e de ND, pacientes com ND apresentam também maior prevalência de história familiar de cardiopatia isquêmica ⁽⁶⁷⁾. Dados recentes sugerem que a pressão arterial e a EUA parecem estar geneticamente correlacionadas tanto em famílias de pacientes diabéticos quanto em famílias de indivíduos não-diabéticos ⁽⁶⁸⁾.

Estudos têm demonstrado a **presença de um gene principal contribuindo para a variação da EUA** em famílias de índios Pima ⁽⁶⁹⁾. Recentemente, uma análise de segregação da EUA em famílias com DM tipo 2 evidenciou que a EUA é determinada por uma mistura de genes com efeitos maiores ou menores ⁽⁷⁰⁾. Além disso, um estudo multicêntrico demonstrou a provável influência de fatores genéticos no desenvolvimento da síndrome metabólica múltipla, na qual existe a associação de diabete, hipertensão e dislipidemia ⁽⁷¹⁾. Essa síndrome estaria relacionada à resistência à insulina e à hiperinsulinemia que, por sua vez, parece ser um fator de risco independente para hipertensão ⁽⁷²⁾ e para cardiopatia isquêmica ^(73,74).

A **atividade do sistema de contratransporte eritrocitário de sódio-lítio** é geneticamente determinada e, na população não-diabética, encontra-se elevada em pacientes hipertensos e em indivíduos sob risco de desenvolver hipertensão essencial. Nos pacientes com DM tipo 1 e nefropatia incipiente e clínica, como também nos pais dos pacientes com DM tipo 1 proteinúricos, a atividade desse sistema também encontra-se elevada ^(75,76).

Alguns estudos sugerem que **polimorfismos (deleções e/ou inserções) do gene da ECA** poderiam modificar o equilíbrio entre a bradicinina e a angiotensina II,

elevando a pressão de perfusão glomerular e a TFG, conferindo uma predisposição à ND. Em uma metanálise de 18 estudos recentemente publicada, o risco relativo conferido pela presença dessas alterações (polimorfismos) do gene da ECA foi de 1,32 vezes ⁽⁷⁷⁾.

Determinadas **raças** não-caucasianas, como índios Pima, negros, hispânicos e nativos americanos, estão sob maior risco de desenvolver nefropatia diabética, assim como os pacientes do **sexo masculino** ⁽⁹⁾.

Fatores Não-Genéticos:

Entre os fatores ambientais postulados, encontram-se: mau controle glicêmico ^(78,79,80) e pressórico ^(81,82), hiperfiltração glomerular ^(83,84), tabagismo ⁽⁸⁵⁾, hipercolesterolemia ^(59,81), presença de retinopatia diabética ⁽⁵⁹⁾ e de neuropatia autonômica ⁽⁸⁶⁾ e níveis mais elevados de albuminúria ^(9,83).

1. Hiperglicemia

A importância da hiperglicemia no início e na progressão da nefropatia pode ser diferente no diabetes tipo 1 e no tipo 2. Pugh e colaboradores encontraram um papel dominante da hiperglicemia na evolução da doença renal no DM tipo 1 e da

hipertensão no DM tipo 2 ⁽⁸⁷⁾. Os dados do DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) ⁽⁸⁸⁾ estabeleceram a importância do melhor controle metabólico sobre o desenvolvimento da nefropatia e das outras complicações no DM tipo 1. No UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), o controle da glicemia diminuiu o surgimento de complicações microvasculares no DM tipo 2, reduzindo significativamente a progressão de normoalbuminúria para microalbuminúria, mas não de micro para macroalbuminúria⁽⁸⁹⁾. Outro estudo também demonstrou o benefício do controle glicêmico em pacientes com DM tipo 2 na prevenção das complicações microvasculares ⁽⁸⁹⁾.

Entre os mecanismos de lesão renal relacionados à hiperglicemia crônica, estão a glicação não-enzimática e as alterações na via dos polióis. Os produtos de glicação não-enzimática podem causar alterações quantitativas e qualitativas nos componentes da matriz extracelular, contribuindo para a ocorrência de oclusão glomerular. A hiperglicemia promove um aumento da atividade na via dos polióis. Nessa via, a glicose é reduzida à sorbitol sob ação da aldose redutase. O acúmulo do sorbitol ocasionaria estresse hiperosmótico para as células, diminuição do mioinositol intracelular e redução da atividade da ATPase Na^+/K^+ dependente, ocasionando dano celular ⁽⁹⁰⁾.

2. Hipertensão Arterial Sistêmica

Há fortes evidências de que a hipertensão arterial é um fator de risco importante para o desenvolvimento da ND, como também um fator de progressão ^(46,91,92).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, até 70% dos pacientes com DM tipo 2, sem proteinúria persistente, são hipertensos ⁽⁹³⁾. Portanto, parece que a hipertensão é um fator que ocorre precocemente no DM tipo 2 e, na maioria das vezes, na ausência de microalbuminúria ⁽⁶³⁾. Mogensen e colaboradores, em estudo observacional prospectivo por 3,4 anos, envolvendo 37 pacientes (24 normoalbuminúricos e 13 microalbuminúricos), verificaram que o declínio da TFG era relacionado aos níveis iniciais mais elevados da pressão arterial sistólica (PAS) ⁽⁹⁴⁾.

3. Hiperfiltração Glomerular

Outro possível marcador de predisposição para a ND é o aumento da TFG. A prevalência de hiperfiltração glomerular em pacientes com DM tipo 1 é de 25% ^(95,96,97) e em pacientes com DM tipo 2 é de 20 a 40% ^(98,99). A hipótese hemodinâmica postula que a hiperfiltração glomerular ocasionaria dano direto à parede capilar, além de provocar aumento na passagem de macromoléculas e depósito destas no mesângio. Esses eventos levariam a alterações na permeabilidade da membrana e, posteriormente, ao fechamento capilar glomerular através da glomeruloesclerose. Os capilares menos afetados sofreriam uma hiperfiltração compensatória, fechando um círculo que favoreceria o dano glomerular progressivo ⁽¹⁰⁰⁾.

A favor de um papel da hiperfiltração no desenvolvimento da ND, está a observação de que pacientes diabéticos com rim único, um modelo de marcada hiperfiltração glomerular, apresentam mais frequentemente níveis elevados de EUA do que pacientes não-diabéticos também com rim único ⁽⁸⁴⁾. Existem poucos estudos

prospectivos que avaliem a hiperfiltração glomerular como fator de risco para ND. Nesses, ou a hiperfiltração foi considerada um fator de risco ⁽¹⁰¹⁾ ou foi um determinante de aumento dos níveis pressóricos ao final do período de acompanhamento ^(102,103).

Pacientes diabéticos tipo 1 e tipo 2 normoalbuminúricos com hiperfiltração glomerular têm uma redução da TFG ao longo do tempo significativamente maior do que pacientes com TFG normal ^(83,102,104).

Dois estudos retrospectivos mostraram correlação entre a TFG inicial mais alta e o subsequente aumento da EUA em pacientes com DM tipo 1 ^(105,106). Nos pacientes com DM tipo 2, existem poucos estudos longitudinais a respeito da evolução da TFG e da relação desta com outras variáveis.

4. Fumo

É interessante observar que pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria são, em sua maioria, fumantes. Olivarius e colaboradores observaram que, em homens com o diagnóstico recente de DM tipo 2, os índices mais altos de albuminúria foram mais frequentes nos fumantes (8,2%) e nos ex-fumantes (7,3%) do que nos não-fumantes (2,1%) ⁽¹⁰⁷⁾. O fumo também é um fator de risco independente para albuminúria em pacientes com hipertensão essencial ⁽¹⁰⁸⁾.

5. Hipercolesterolemia

Estudos longitudinais sugerem que o colesterol elevado seja um fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia em pacientes com DM tipo 2 ^(59,81). Um efeito nefrotóxico dar-se-ia através da mediação da progressão de lesão glomerular inicial para glomeruloesclerose ⁽¹⁰⁹⁾.

6. Retinopatia Diabética

Estudos prospectivos envolvendo pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 têm demonstrado que a presença de retinopatia no início do acompanhamento é preditiva de surgimento futuro de ND ^(59,102). O aumento da EUA foi relacionada à retinopatia diabética em população de índios Pima ⁽¹¹⁰⁾ e em pacientes com DM tipo 1 ⁽¹¹¹⁾.

7. Neuropatia Autonômica

Há evidências de que a neuropatia autonômica possa ter um papel na patogênese da ND ⁽¹¹²⁾. A presença de disfunção autonômica em pacientes com DM tipo 1, representada por uma maior atividade simpática durante a noite, associada à elevação da EUA (mesmo que ainda dentro dos níveis de normoalbuminúria), estão relacionadas à homeostase pressórica anormal e podem representar alterações precoces em pacientes sob risco futuro de desenvolver ND ⁽⁸⁶⁾.

8. Excreção Urinária de Albumina

Níveis de albumina mais elevados, ainda que dentro da faixa de normalidade, também têm sido implicados como marcadores de risco para o desenvolvimento de ND ^(59,83,111), sugerindo que o ponto de corte empregado atualmente para determinar a progressão de ND talvez deva ser rebaixado.

4. OBJETIVOS

1. Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo 2.
 2. Analisar a evolução dos níveis da taxa de filtração glomerular, da excreção urinária de albumina e da pressão arterial em pacientes com DM tipo 2.
-

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O presente estudo apresenta um delineamento de pesquisa do tipo coorte controlado. Foram reavaliados, após 10 anos, pacientes com DM tipo 2 sem nefropatia diabética e indivíduos não-diabéticos que participaram de um estudo transversal de avaliação da função renal realizado no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1989⁽⁹⁹⁾. Foi considerado como desfecho principal o surgimento de nefropatia diabética.

5.2. PACIENTES

Os pacientes analisados são oriundos do ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e de consultórios particulares. Os pacientes foram convidados a participar

da reavaliação por telefone ou por correspondência (anexo A), tendo subsídio financeiro para o transporte quando necessário.

Foram incluídos indivíduos que apresentavam DM tipo 2, classificados no início do estudo de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde ⁽¹¹³⁾, ou seja, presença de glicemia de jejum superior a 140 mg/dl em duas ocasiões ou glicemia 2 horas após a ingestão de 75g de glicose superior a 200mg/dl, ausência de episódio prévio de cetoacidose diabética e diagnóstico do diabetes após os 35 anos de idade. Além disso, foi imprescindível a ausência de nefropatia diabética ou de outra etiologia e de insuficiência cardíaca descompensada.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam, na avaliação inicial de 1988-89, nefropatia diabética e pacientes que, ao longo do tempo, modificaram sua classificação diagnóstica de diabetes melito para tolerância diminuída aos carboidratos.

O principal desfecho foi o desenvolvimento de ND (nefropatia incipiente ou nefropatia clínica). O período de risco foi considerado a partir da entrada do paciente no estudo até o desenvolvimento do desfecho ou, na ausência deste, até a data da última avaliação do paciente que permaneceu normoalbuminúrico.

Foram avaliados também indivíduos não-diabéticos em 1988-89 que constituíram o grupo controle da medida da filtração glomerular. Os controles foram atualmente contatados da mesma forma que os pacientes. Os indivíduos com história familiar de DM foram testados através do teste de tolerância oral à glicose (glicemia de jejum e 2 h após a ingestão de 75 g de glicose).

5.3.MÉTODOS

5.3.1.Avaliação Clínica

Os pacientes foram submetidos à anamnese e ao exame físico completos, registrados em um protocolo específico conforme anexo B.

5.3.1.1. Na Anamnese foram registrados os seguintes dados:

1.Data de nascimento, idade, telefones e endereço para contato atualizados.

2.Sexo, etnia (cor), uso de tabaco e álcool. O paciente era considerado não-fumante se nunca havia fumado e ex-fumante se parou de fumar antes de iniciar o estudo. Fumantes e ex-fumantes foram agrupados para análise quando especificado. Na avaliação do abuso de álcool, foi empregado o questionário CAGE.

3.Idade do paciente ao diagnóstico e data do diagnóstico do diabetes, peso máximo atingido durante a vida, tratamento inicial e atual para o diabetes, tempo de início de insulina após o diagnóstico e evidência de episódio suspeito de cetoacidose diabética.

4.História de hipertensão e uso passado e atual de drogas anti-hipertensivas, uso de outras medicações e anticoncepção.

5. História familiar de diabetes, nefropatia diabética, doença cardiovascular, obesidade, hipercolesterolemia e hipertensão.

6. Questionário ROSE foi empregado para avaliação de angina, infarto do miocárdio e claudicação intermitente⁽¹¹⁴⁾.

7. Rastreamento de neuropatia periférica através de questionário.

8. Avaliação da existência das outras complicações crônicas do diabetes, bem como de outras doenças e intercorrências médicas ao longo desses 10 anos.

9. Os indivíduos (pacientes e controles) que faleceram antes ou durante o período de estudo tiveram causa e data de óbito averiguadas através de atestado de óbito, revisão de prontuário, entrevista com a família e médico assistente e através da Secretaria Municipal da Saúde/RS.

5.3.1.2. No Exame Físico foram incluídos:

1. Dados antropométricos (peso e altura – com roupas leves e sem sapatos) para calcular o índice de massa corporal (IMC) e medidas de cintura e quadril com fita métrica não-distensível para obtenção do índice cintura-quadril (ICQ).

2. Pressão arterial sistêmica na posição sentada através de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, após 5 minutos de repouso, pelo menos 2 vezes em 2 ocasiões distintas, com leituras mais próximas da marcação de 2 mmHg na escala, sendo registrada a pressão arterial sistólica (PAS) na fase I e a diastólica (PAD) na fase V

dos ruídos de Korotkoff. A hipertensão arterial foi definida como $>$ ou $=$ 140 mmHg de sistólica e/ou $>$ ou $=$ 90 mmHg de diastólica ou qualquer valor se na vigência de anti-hipertensivos.

3. Ausculta cardíaca e respiratória com obtenção da frequência cardíaca por palpação do pulso radial.

4. Exame do pescoço, tórax e abdômen.

5. Pulsos periféricos (tibiais posteriores e pediosos) através de palpação.

6. Fundoscopia direta após dilatação pupilar pelo oftalmologista. Os achados foram classificados como ausência ou presença de retinopatia a partir do achado de qualquer sinal representando retinopatia não-proliferativa ou proliferativa.

7. Exame de neuropatia periférica, o qual foi avaliado a partir da sensibilidade tátil (através do monofilamento de 10 g de Semmens-Weinstein aplicado em vários pontos da planta dos pés), da sensibilidade discriminatória (pelo método do “pin-prick” ao contato com agulha: ponta/romba), da sensibilidade térmica (com algodão embebido em água quente e em álcool) e da sensibilidade vibratória (aplicando-se um diapasão de 128 ciclos/s no maléolo externo e no primeiro pododáctilo). Além disso, foi pesquisada a integridade dos reflexos miotáticos fásicos (reflexo aquileu) e a capacidade do paciente de caminhar apoiando-se somente nos calcanhares.

5.3.2. Avaliação Laboratorial

5.3.2.1. Avaliação da Função Renal

5.3.2.1.1. Medida da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi medida através da técnica de injeção única do 51 Cromo EDTA ⁽¹¹⁵⁾.

Segundo Chantler e Brochner ^(116,117), o "clearance" é calculado através da taxa de desaparecimento da radioatividade plasmática do EDTA marcado com cromo, que é previamente injetado em concentração conhecida. A TFG é calculada como uma função monoexponencial da curva de desaparecimento plasmático.

O paciente é submetido à injeção endovenosa de uma solução de 10 ml contendo 0,15 mCi de cromo e 10 mg de EDTA. São então realizadas coletas de sangue venoso 2, 3 e 4 horas após a injeção em tubos heparinizados. O horário da administração do cromo e das coletas de sangue é registrado com precisão. O sangue é centrifugado e são pipetados 2 ml de plasma em duplicata para cada tempo de coleta. As amostras de plasma e a solução padrão (1:250) são contadas em contador Cobra auto-gama (Packard).

O logaritmo da atividade plasmática (cpm/ml) é colocado como função do tempo, e a aparente atividade plasmática no tempo zero é determinada por extrapolação da parte linear da curva ⁽¹¹⁵⁾.

O cálculo da TFG é realizado através de microcomputador utilizando um software desenvolvido pelo Grupo de Sistemas do HCPA (anexo C).

O coeficiente de variação do método de medida da TFG é de 12%. Os valores da TFG são corrigidos para a superfície corporal de $1,73\text{m}^2$. A distribuição gaussiana desses valores permitiu o cálculo de uma faixa de normalidade a partir da média ± 2 desvios-padrão que, em nosso laboratório, é de 67,5 a 137 ml/min/ $1,73\text{ m}^2$ para a faixa etária dos 40 aos 65 anos ⁽¹¹⁸⁾.

O declínio da TFG, ao longo do estudo, foi analisado através do cálculo da TFG aos 10 anos, menos a TFG basal, dividido pelo tempo de observação (TFG final – TFG basal / nº meses), sendo expresso em ml/min/mês. Um valor negativo demonstra, portanto, uma diminuição da TFG; e um valor positivo, o contrário.

5.3.2.1.2. Medida da Excreção Urinária de Albumina (EUA)

A excreção urinária de albumina (EUA) foi analisada em amostra ⁽¹⁸⁾ e em urina de 24 horas com tempo marcado, pelo método de imunoturbidimetria.

Para a coleta de 24 h, os pacientes foram orientados verbalmente e receberam instruções por escrito para que anotassem o horário exato (horas e minutos) da primeira urina da manhã (urina desprezada: início da coleta) e para que coletassem toda a urina das próximas micções até a primeira urina da manhã do dia seguinte, anotando novamente o horário (urina incluída: término da coleta). O resultado foi

calculado em $\mu\text{g}/\text{min}$. Os pacientes do sexo feminino estavam fora de seu período menstrual. A coleta de urina de 24 h foi considerada adequada quando as medidas de creatinina urinária, na mesma amostra, foram entre 700 e 1500 mg nos pacientes do sexo feminino e entre 1000 e 1800 mg nos pacientes do sexo masculino ⁽¹¹⁹⁾. As dosagens foram realizadas em urina estéril (urocultura negativa). Na vigência de um dos exames alterados, foi realizado um terceiro exame para confirmar, utilizando a urina de 24 h com tempo marcado.

O valor da excreção urinária de albumina de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ determina a presença de microalbuminúria; e acima de 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, macroalbuminúria ⁽¹⁷⁾. Em amostra, os valores foram de 17 mg/l e 174 mg/l, respectivamente, para definir micro e macroalbuminúria ⁽¹⁸⁾.

Os pacientes que estivessem sob uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina, cuja interferência na EUA foi comprovada em estudos anteriores ^(120,121), foram avaliados após a suspensão da droga por 7 dias.

As medidas da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de albumina foram realizadas após o melhor controle possível do diabetes melito através das medidas terapêuticas mais adequadas para o caso específico do paciente, envolvendo a intensificação da dieta e o acréscimo de agentes orais e/ou insulina subcutânea. Antes de proceder ao exame, no entanto, foi realizada uma glicemia capilar com aparelho *Advantage*[®].

5.3.2.2. Avaliação Bioquímica

A glicose sérica e urinária foi verificada pelo método Gluc-DH, MEGA-MERCK (122).

A dosagem da glico-hemoglobina (HbA1) foi medida em 1988-89 através do método de cromatografia de troca iônica em microcolunas (MC), “kit Labtest” (valores normais de 6,5 – 8,5, CV intra-ensaio 4,1 a 5,8%) (123). Na avaliação final, a glico-hemoglobina A1c (HbA1c) foi analisada pelo método de cromatografia de troca iônica-HPLC (Merck-Hitachi L-9100 Glycated Hemoglobin Analyser, CCMpack Hb-S column, high speed mode analysis, Tokyo, Japan) com valores normais de 3,2 a 4,5%, CV de 2,4%. Os valores basais de HbA1 por MC foram convertidos em HbA1c pelo método HPLC conforme a seguinte fórmula $Y = 1.09x + 1.95$, para comparações entre os dados basais e finais (124).

A frutossamina foi determinada por método colorimétrico através de redução do NBT (“kit Labtest”). O coeficiente de variação intra-ensaio é de 2,2 a 3,5% (125).

A creatinina sérica e urinária foi determinada pela reação de Jaffé (126); e a uréia, através de método cinético (127).

O sódio sérico e urinário foi verificado por eletrodo seletivo indireto (MEGA-MERCK) (128).

O colesterol total e os triglicerídeos foram medidos por método enzimático ^(129,130); o HDL, por método homogêneo direto (Kit “Labtest Diagnóstica”) ⁽¹³¹⁾, e o LDL foi calculado a partir da seguinte fórmula: $LDL = \text{colesterol total} - HDL - (\text{triglicerídeos}/5)$, a menos que os triglicerídeos ultrapassassem o limite de 400 mg/dl.

O Peptídeo-C foi analisado pelo método de quimiluminescência (IMMULITE Automated Immunoassay System) cujos valores são de 0,3 a 14 ng/ml, CV intra-ensaio de 6,2 a 8,2% e interensaio de 5,3 a 13% ⁽¹³²⁾.

A proteinúria de 24 horas foi avaliada através de método colorimétrico com vermelho de pirogarol ⁽¹²⁸⁾.

A uréia urinária foi medida pelo método enzimático U.V., usando-se “Kit” comercial (Labtest Diagnóstica) ⁽¹²⁷⁾.

Os pacientes foram também submetidos à realização de hemograma, ao exame qualitativo de urina e à urocultura com teste segundo as rotinas do laboratório do HCPA.

Nos controles, foram realizadas medidas de glicemia de jejum, glicohemoglobina, uréia, creatinina, colesterol, HDL, triglicerídeos, exame qualitativo de urina, urocultura com teste e EUA em amostra.

5.3.2.3. ECG e testes de Neuropatia Autonômica:

O eletrocardiograma de repouso foi analisado através do código de Minnesota⁽¹³³⁾, e a doença coronariana foi definida como provável infarto agudo do miocárdio (códigos 1.1-1.2) ou possível isquemia (códigos 1.3, 4.1-4.4, 5.1-5.3 ou 7.1).

Foram empregados cinco testes autonômicos cardiovasculares conforme preconizados por Ewing⁽¹³⁴⁾: 3 com medidas de frequência cardíaca (variabilidade da frequência cardíaca à respiração profunda, à manobra de Valsalva e ao ortostatismo) e 2 com medidas de pressão arterial (resposta da pressão arterial ao ortostatismo e à força manual sustentada – “Handgrip”^(135,136)). Esses testes foram realizados na ausência de drogas intervenientes por pelo menos 5 meias-vidas (anexo D). Neuropatia autonômica foi diagnosticada através da presença de dois ou mais testes alterados.

5.4. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Os pacientes receberam as orientações sobre o projeto e procederam à assinatura do termo de consentimento (anexo E).

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram empregados para dados quantitativos de distribuição normal o teste t para amostras independentes e o teste t para amostras emparelhadas.

Quando os dados não apresentavam distribuição normal, tentou-se a transformação dos dados e, na impossibilidade desta, empregaram-se testes não paramétricos. Entre eles, o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney para amostras independentes, o teste T de Wilcoxon para amostras emparelhadas e o teste H de Kruskal-Wallis para comparações entre mais de 2 grupos. Para a avaliação de variáveis categóricas foi empregado o teste Qui-quadrado e o teste exato de Fisher.

A presença de nefropatia diabética (microalbuminúria e macroalbuminúria) foi expressa como incidência-densidade, em que cada paciente contribui de maneira proporcional ao seu período de acompanhamento (nº de casos/nº de pacientes-ano em risco) e como incidência cumulativa^(137,138).

Na análise multivariada, foi empregada a regressão linear múltipla para avaliar o declínio da TFG. O modelo de Regressão de Cox (Proportional Hazards Model) foi empregado para avaliação dos fatores relacionados à presença de nefropatia diabética (variável dependente). As variáveis independentes foram selecionadas a partir das análises univariadas e a partir de dados conhecidos em relação aos possíveis fatores de

risco para nefropatia diabética. Foi também realizada a Análise de Sobrevida pelo método de Kaplan-Meier.

Os resultados estão expressos como média \pm desvio-padrão, mediana e variação (limites máximo e mínimo), e intervalo de confiança (IC) de 95%. Foram utilizados testes bicaudais, e o nível de significancia adotado foi de 5%, exceto para as regressões múltiplas em que o nível considerado foi de 10%.

O banco de dados foi montado no programa EPI-INFO, e as análises estatísticas realizadas com o programa estatístico SPSS (Statistical Package for social Sciences-Professional Statistics TM).

6. RESULTADOS

6.1. Descrição da Amostra

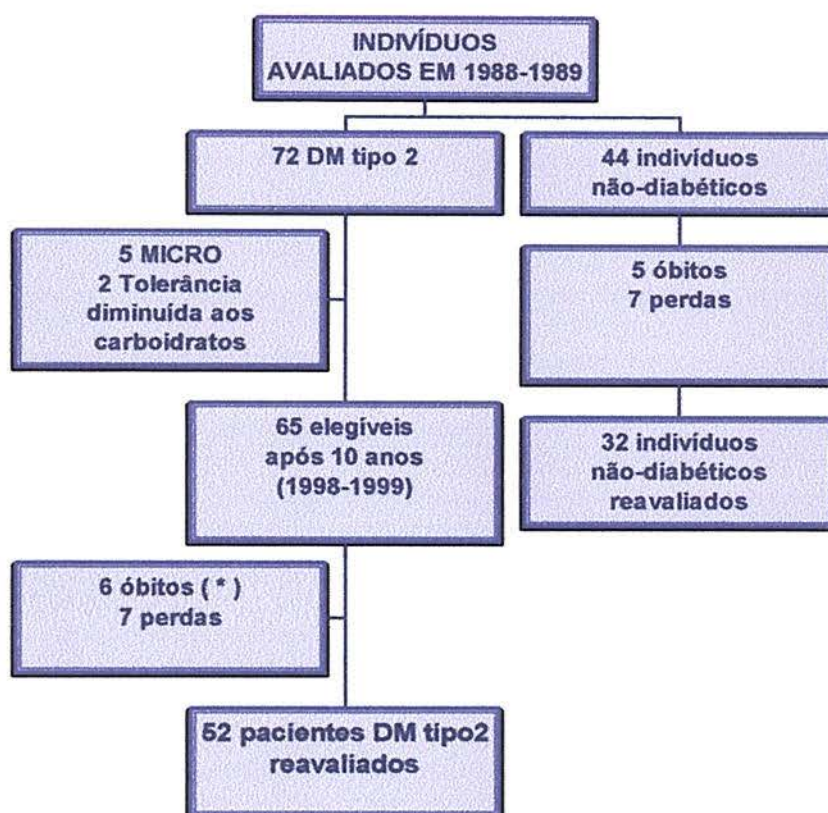
Os resultados estão expressos nas tabelas de I a XVIII e nas figuras de 1 a 9 e estão representados como média \pm desvio padrão, exceto quando especificado.

Entre os 72 pacientes avaliados em 1988-1989, 7 foram excluídos: 5 por apresentarem microalbuminúria no início do estudo e 2 por mudança na classificação de diabete para tolerância diminuída aos carboidratos. Dos 5 pacientes inicialmente microalbuminúricos, 3 persistiram microalbuminúricos e 2 foram a óbito por infarto agudo do miocárdio.

Dos 65 pacientes elegíveis para o estudo, 6 morreram (9%) pelas seguintes causas: morte cardiovascular (2), leucemia (1), mieloma múltiplo (1), morte súbita (1) e causa desconhecida (1).

Entre os 59 pacientes restantes, ocorreram 7 perdas (10%): 3 pacientes recusaram-se a participar da reavaliação e 4 não foram localizados. Portanto, 52 pacientes foram incluídos na reavaliação.

Entre os 44 indivíduos não-diabéticos avaliados no início do estudo, houve 5 óbitos (11%) pelas seguintes causas: linfoma (1), acidente (1), infarto agudo do miocárdio (1), doença neurodegenerativa (1) e amiloidose (1). Sete indivíduos foram perdidos (16%): 3 não foram localizados e 4 recusaram-se a participar do estudo. Portanto, 32 indivíduos não-diabéticos foram reavaliados.



* Morte súbita (2), câncer (2), cardiopatia (1), causa desconhecida (1)

Figura 1. Fluxograma dos pacientes com DM tipo 2 e dos indivíduos não-diabéticos que participaram do estudo

As características clínicas e laboratoriais basais dos 7 pacientes com DM tipo 2 perdidos ao final do estudo e dos 52 pacientes com DM tipo 2 reavaliados estão representadas nas tabelas I e II. As características foram semelhantes entre os dois grupos, com exceção da glicemia de jejum, que apresentou níveis mais baixos naqueles pacientes.

Tabela I. Características clínicas basais dos pacientes DM tipo 2 reavaliados (n = 52) e dos pacientes perdidos ao final do estudo (n = 7).

	Pacientes reavaliados (n=52)	Perdas (n=7)	<i>P</i>
Sexo Masculino (%)	30 (58%)	4 (56%)	1,00
Idade (anos)	53 ± 6 (43-67)	55 ± 10 (38-66)	0,51
Cor (B/P)	48/4	5/2	0,14
Duração DM (anos)	6 ± 5 (1-20)	3 ± 3 (1-10)	0,13
IMC (kg/m ²)	25 ± 3 (17-30)	24 ± 3 (20-29)	0,52
PAS (mmHg)	130 ± 20 (90-178)	128 ± 11 (110-142)	0,88
PAD (mmHg)	82 ± 12 (60-110)	84 ± 9 (70-96)	0,56

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) ou número de casos (percentagem).

B = branco, P = preto. IMC = índice de massa corporal, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela II. Características laboratoriais basais dos pacientes DM tipo 2 reavaliados (n = 52) e dos pacientes perdidos aos final do estudo (n = 7).

	Pacientes reavaliados (n = 52)	Perdas (n = 7)	<i>P</i>
Glicemia (mg/dl)	180 ± 68 (79-338)	146 ± 22 (119-182)	0,012
Colesterol (mg/dl)	222 ± 50 (118-377)	230 ± 55 (181-345)	0,66
Triglicerídeos (mg/dl)	132 (33-1134)	145 (79-353)	0,70
TFG (ml/min/1,73m ²)	120 ± 22 (74-170)	103 ± 22 (76-141)	0,062
EUA (µg/min)	3,6 (0,1-19,0)	1,8 (0,8-6,4)	0,11

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) ou mediana (variação).

Em relação aos 6 pacientes DM tipo 2 que foram a óbito antes da reavaliação de 10 anos, não houve diferenças das características clínicas e laboratoriais basais comparadas às dos 52 pacientes DM tipo 2 reavaliados.

Foram coletadas 4 ± 1,5 (2-8) amostras de urina de cada paciente durante os períodos de avaliação e foram realizadas 4 ± 1 (2 – 5) avaliações ao longo desses 10 anos.

6.2. Incidência

Entre os 52 pacientes reavaliados por um período médio de 9,2 (2,5 a 11,6) anos, 14 desenvolveram microalbuminúria (27%) e 2 (4%) evoluíram para macroalbuminúria, sendo que 1 paciente progrediu para insuficiência renal terminal, necessitando de tratamento substitutivo renal (hemodiálise). Trinta e seis pacientes (69%) permaneceram normoalbuminúricos (figura 2). A incidência cumulativa foi de 31% (IC 19-45%) em 10 anos (figura 3), e a incidência-densidade calculada foi de 32 eventos/1000 pacientes-ano.

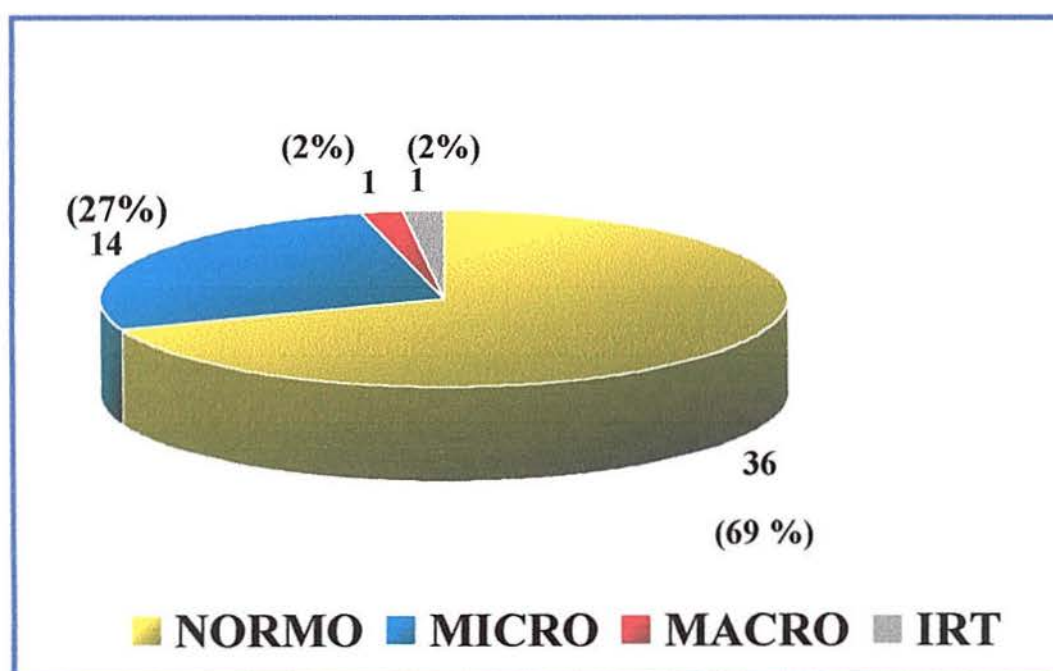


Figura 2. Incidência cumulativa de nefropatia diabética em 10 anos

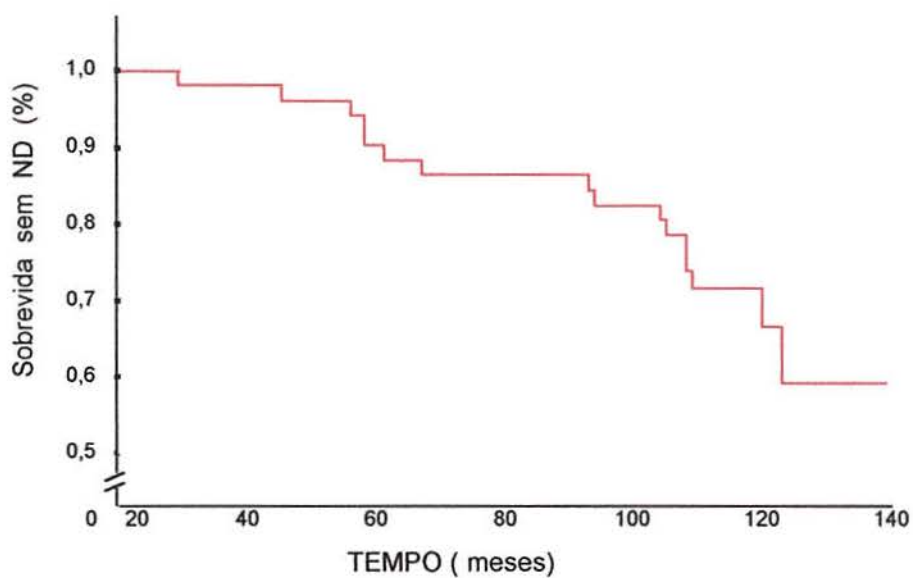


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier considerando o desenvolvimento de nefropatia diabética ao longo de 10 anos

Os pacientes microalbuminúricos foram agrupados aos pacientes macroalbuminúricos para fins de análise.

6.3. Fatores de Risco para Nefropatia Diabética

As características clínicas basais dos pacientes que permanecem normoalbuminúricos (n = 36) e dos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética (n = 16) ao final do estudo estão expressas na tabela III.

Não foram encontradas diferenças entre as características clínicas basais dos pacientes persistentemente normoalbuminúricos e dos que desenvolveram nefropatia diabética. Portanto, os 2 grupos não diferiram quanto a sexo, idade, cor, duração do DM, IMC, fumo e tratamento empregado para o diabetes no início do acompanhamento. O tempo de seguimento foi significativamente menor entre os pacientes com ND.

Tabela III. Características clínicas basais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparadas às dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

	NORMO (n = 36)	MI/MACRO (n = 16)	P
Sexo Masculino (%)	22 (61%)	8 (50%)	0,66
Idade (anos)	53 ± 6 (43-66)	54 ± 7 (43-67)	0,91
Cor (B/P)	35/1	13/3	0,08
Duração DM (anos)	6,5 ± 4,7 (1-20)	5,0 ± 4,0 (1-16)	0,27
IMC (Kg/m ²)	25 ± 3 (19-29)	25 ± 4 (17-30)	0,60
Fumo (N/Ex+F)	14/9 +13	10/3 + 3	0,20
Tto DM (D/HO/I)	13/19/4	6/8/2	0,98
Tempo de seguimento (anos)	9,6 ± 1,0 (5,0-11,6)	8,3 ± 2,0 (2,5-10,8)	0,048

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) ou número de casos (percentagem).

N = não, Ex = ex-fumante, F = fumante; Tto = tratamento, D = dieta, HO = hipoglicemiante oral, I = insulina.

Em relação aos dados basais da pressão arterial, não houve diferença na prevalência de HAS, nos níveis da PAS e da PAD entre os pacientes que permanecem normoalbuminúricos e os que desenvolveram ND. O número de pacientes em tratamento com inibidor da ECA e com beta-bloqueador no início do estudo não foi diferente entre os dois grupos (tabela IV).

Tabela IV. Dados da pressão arterial basal dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

	NORMO (n = 36)	MI/MACRO (n = 16)	<i>P</i>
HAS (%)	13 (36%)	7 (44%)	0,83
PAS (mmHg)	128 ± 22 (90-178)	132 ± 16 (100-160)	0,54
PAD (mmHg)	81 ± 12 (60-110)	84 ± 11 (70-110)	0,35
Tto para HAS (%)	5 (38%)	4 (57%)	0,64
Drogas (iECA/ β -bloq)	2/2	0/2	0,52

Valores expressos como média \pm desvio padrão (variação) e número de casos (percentagem).

IECA = inibidor da ECA, β -bloq = beta-bloqueador.

O perfil glicêmico e lipídico está descrito na tabela V. Não houve diferença significativa da HbA1, do colesterol total e dos triglicerídeos basais entre os pacientes normoalbuminúricos em relação aos pacientes que evoluíram para ND. No entanto, a glicemia de jejum apresentou níveis significativamente mais elevados nos pacientes com ND.

Tabela V. Perfil glicêmico e lipídico basal dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

	NORMO	MI/MACRO	<i>P</i>
	(n = 36)	(n = 16)	
Glicemia (mg/dl)	163 ± 60 (79-338)	218 ± 71 (97-318)	0,006
HbA1(%)	9,4 ± 2,1 (6,0-16,5)	10,4 ± 2,3 (6,7-13,9)	0,152
Colesterol (mg/dl)	214 ± 44 (118-326)	238 ± 60 (153-377)	0,116
Triglicerídeos (mg/dl)	116 (33-422)	150 (41-1134)	0,058

Valores expressos como média ± desvio padrão e mediana (variação). HbA1= glico-hemoglobina. HbA1 para Normo n = 35.

Os parâmetros de avaliação renal basais demonstraram que não houve diferença nos níveis da uréia urinária, da TFG e do número de pacientes considerados hiperfiltrantes no início do estudo entre os dois grupos. Entretanto, o valor da EUA basal foi significativamente maior entre os pacientes que desenvolveram ND (tabela VI). Nenhum paciente persistentemente normoalbuminúrico apresentou níveis basais de EUA maior do que $10 \mu\text{g}/\text{min}$ ($P = 0,0016$) (figura 4).

Tabela VI. Parâmetros de avaliação renal basais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

	NORMO (n = 36)	MI/MACRO (n = 16)	<i>P</i>
Uréia urinária (g/24h)	23±7 (5-38)	21±7 (10-35)	0,43
EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$)	3,15 (0,1-8,9)	5,9 (0,2-19,0)	0,0057
TFG ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)	118 ± 22 (74-170)	125 ± 20 (94-159)	0,26
Hiperfiltrantes (%)	8 (22%)	5 (31%)	0,51

Valores expressos como média ± desvio padrão, mediana (variação) ou número de casos (percentagem). EUA = excreção urinária de albumina, TFG = taxa de filtração glomerular. Uréia urinária para Normo n = 35.

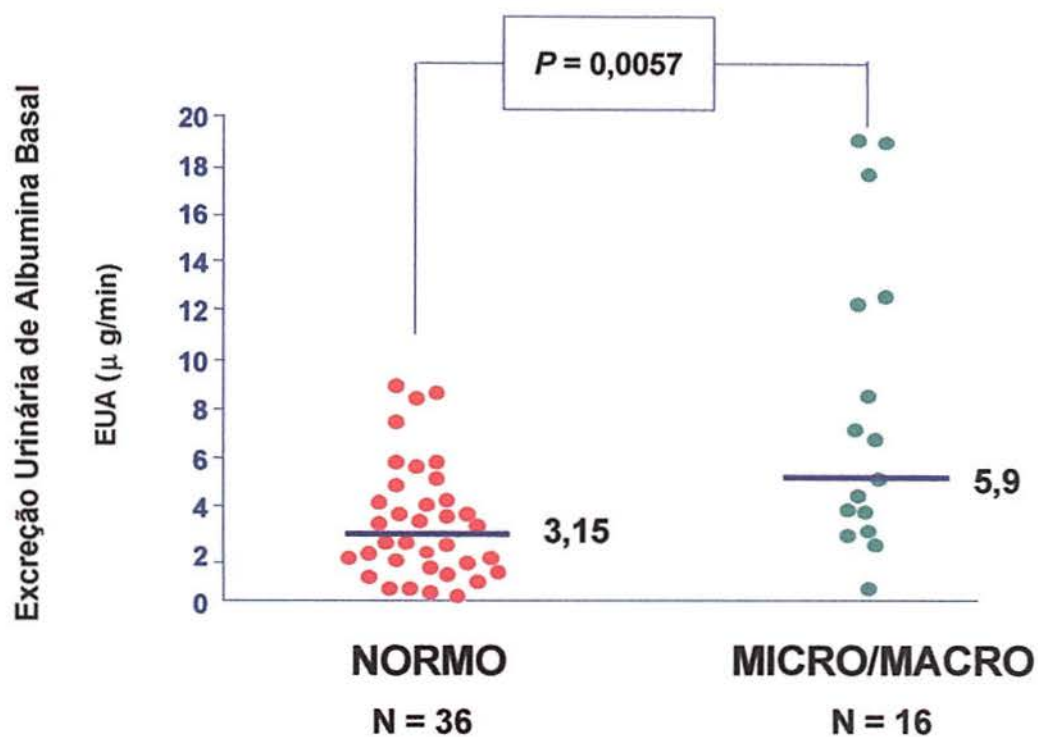


Figura 4. Valores de EUA basais ($\mu\text{g}/\text{min}$) dos pacientes de acordo com o desenvolvimento de nefropatia diabética

Em relação à presença de outras complicações crônicas do DM, foi constatado que a proporção de retinopatia diabética no início do estudo foi significativamente maior nos pacientes que desenvolveram ND (tabela VII).

Tabela VII. Prevalência de complicações crônicas do DM no início do estudo nos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e nos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

	NORMO (n = 36)	MI/MACRO (n = 16)	<i>P</i>
Retinopatia	3 (8%)	7 (44%)	0,0057
Neuropatia periférica	5 (14%)	4 (25%)	0,43
Neuropatia autonômica	2 (6%)	2 (13%)	0,58
Cardiopatia isquêmica	1 (3%)	1 (6%)	0,53

Valores expressos em número de casos (percentagem).

A história familiar de diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, nefropatia diabética, dislipidemia e obesidade não foi diferente entre os dois grupos (tabela VIII).

Tabela VIII. História familiar de DM, HAS, DCV, ND, dislipidemia e obesidade dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparada à dos 16 que desenvolveram ND (14 microalbuminúricos e 2 macroalbuminúricos).

História familiar (sim / não) (%)	NORMO	MI/MACRO	<i>P</i>
Diabete Melito	30/5 (86%)	10/5 (67%)	0,14
HAS	23/12 (66%)	8/5 (62%)	1,00
D. Cardiovascular	28/7 (80%)	13/1 (93%)	0,41
Nefropatia Diabética	1/34 (3%)	2/10 (17%)	0,16
Dislipidemia	14/21 (40%)	3/9 (25%)	0,49
Obesidade	22/13 (63%)	6/6 (50%)	0,51

Valores expressos como número de casos (percentagem).

As variáveis com relevância biológica e/ou com força de associação nas análises univariadas foram incluídas nas análises multivariadas.

Na regressão múltipla de riscos proporcionais de Cox pelo método de entrada, a variável dependente considerada foi a presença de ND ao final do estudo; e as variáveis independentes foram: glicemia de jejum, retinopatia diabética e EUA basais (tabela IX). A presença de retinopatia diabética no basal confere aos pacientes um risco 8 vezes maior de desenvolvimento de nefropatia diabética (figura 5), e o acréscimo de uma unidade de EUA basal confere um risco 1,23 vezes maior. Quando a EUA basal é dicotomizada, com o valor da EUA considerado como risco acima de 10 $\mu\text{g}/\text{min}$, o risco é 29 vezes maior (tabela X). A glicemia não foi significativa nos modelos de regressão múltipla.

Tabela IX. Análise de Regressão Múltipla de Riscos Proporcionais de Cox considerando a presença de ND como a variável dependente.

	RR	IC de 95%	P
Glicemia (mg/dl)	1,001	0,99-1,01	0,74
Retinopatia (S/N)	8,08	2,32-28,15	0,001
EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$)	1,23	1,10-1,37	0,0002

RR = razão de risco, IC = intervalo de confiança.

S = sim, N = não, EUA = excreção urinária de albumina.

Tabela X. Análise de Regressão Múltipla de Riscos Proporcionais de Cox considerando a EUA como variável categórica (variável independente).

	RR	IC de 95%	<i>P</i>
Glicemia (mg/dl)	1,001	0,99-1,01	0,6993
Retinopatia (S/N)	10,82	2,93-39,97	0,0004
EUA > 10 (µg/min)	29,12	6,36-133,33	0,00001

RR= razão de risco, IC= intervalo de confiança.

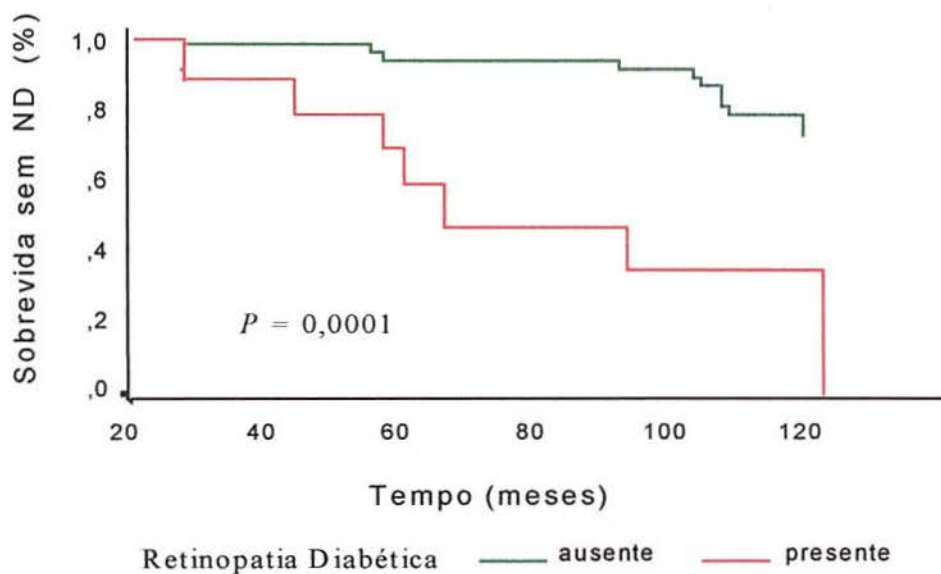


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier comparando o surgimento de Nefropatia Diabética entre pacientes com e sem retinopatia diabética no início de estudo

6.4. Variações dos Parâmetros de Função Renal e de Pressão Arterial

6.4.1. Variações da EUA

Ao final do estudo, os valores da EUA demonstraram ser significativamente mais elevados nos pacientes que desenvolveram micro- macroalbuminúria (61,5 vs 5,5; $P < 0,001$) em comparação aos persistentemente normoalbuminúricos. Observou-se que, mesmo no grupo que permanece normoalbuminúrico, houve um significativo aumento dos valores da EUA nesses pacientes ao final do estudo em relação ao período basal (5,5 vs 3,15; $P < 0,001$) (figura 6).

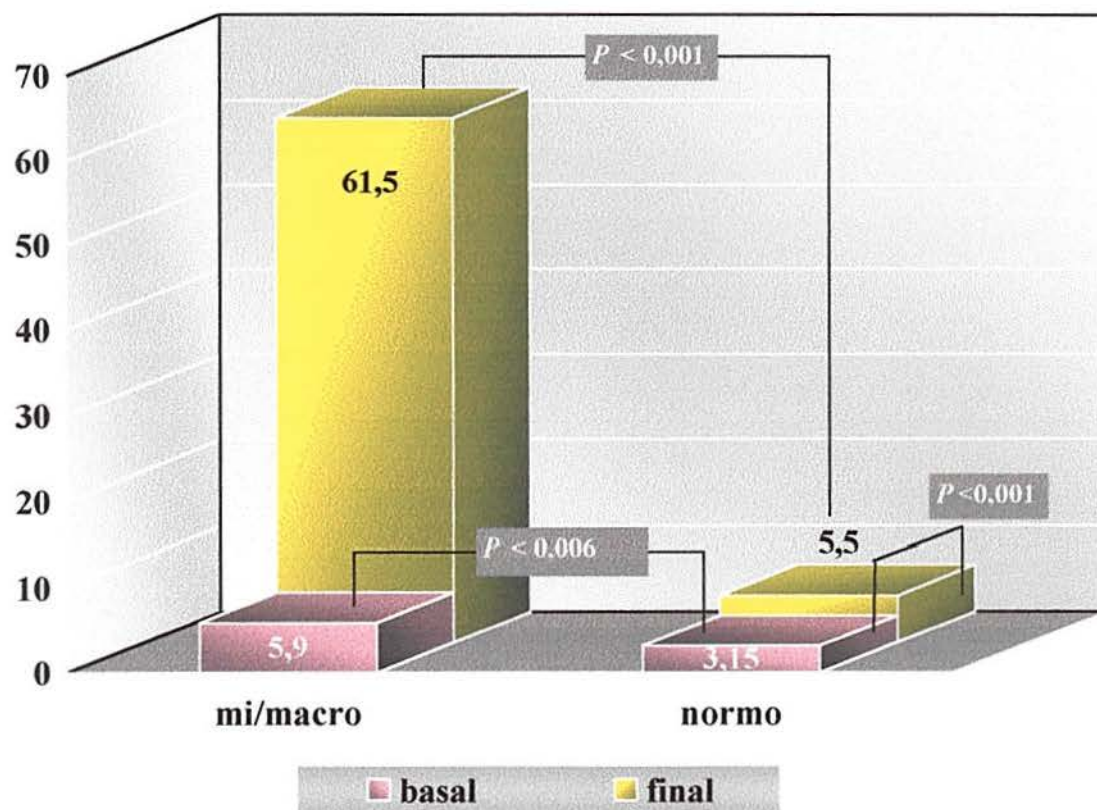


Figura 6. Evolução da EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$) nos pacientes com DM.

Valores expressos em mediana.

6.4.2. Variações da TFG

A evolução da TFG, ao longo do tempo, foi comparada entre os 52 pacientes e 32 indivíduos não-diabéticos (controles). Os dados clínicos basais dos dois grupos estão expressos na tabela XI.

Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em relação à proporção de sexos, à idade e ao IMC no início do acompanhamento.

Os pacientes apresentavam valores de PAS mais altos no basal em relação aos controles. A PAD não alcançou significância estatística.

A história familiar de DM está presente em 79% dos pacientes com diabetes, sendo significativamente maior do que nos controles (28%).

O tempo de seguimento foi maior nos indivíduos não-diabéticos.

Tabela XI. Características clínicas iniciais dos 52 pacientes com DM tipo 2 comparadas às dos 32 indivíduos não-diabéticos (controles).

	Pacientes reavaliados (n = 52)	Controles (n = 32)	<i>P</i>
Sexo Masculino(%)	30 (58%)	12 (38%)	0,12
Idade (anos)	53 ± 6 (43-67)	52 ± 6 (38-61)	0,45
Fumo (N/ Ex+F)	24/12+16	20/4+8	0,25
IMC (kg/m ²)	25 ± 3 (17-30)	24 ± 2 (21-28)	0,38
PAS (mmHg)	130 ± 20 (90-178)	118 ± 19 (90-156)	0,02
PAD (mmHg)	82 ± 12 (60-110)	77 ± 10 (60-90)	0,07
HAS (%)	20 (38%)	3 (9,4%)	0,008
História Familiar DM	41 (79%)	9 (28%)	< 0,001
Tempo de Seguimento (anos)	9,2 ± 1,6 (2,5-11,6)	10,3 ± 0,6 (9,2-11,6)	< 0,0001

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) ou número de casos (percentagem).

OBS: para valores de PAS e PAD o número de controles é 27.

Observou-se um declínio estatisticamente significativo da TFG ao longo do tempo nos 52 pacientes com DM tipo 2 (figura 7) e nos 32 indivíduos não-diabéticos (figura 8). Os valores basais da TFG foram mais altos nos pacientes com DM tipo 2 do que nos indivíduos normais (120 ± 19 vs 103 ± 16 ; $P < 0,0001$); porém, os valores finais da TFG não foram diferentes entre esses 2 grupos (95 ± 28 vs 87 ± 19 ; $P = 0,21$).

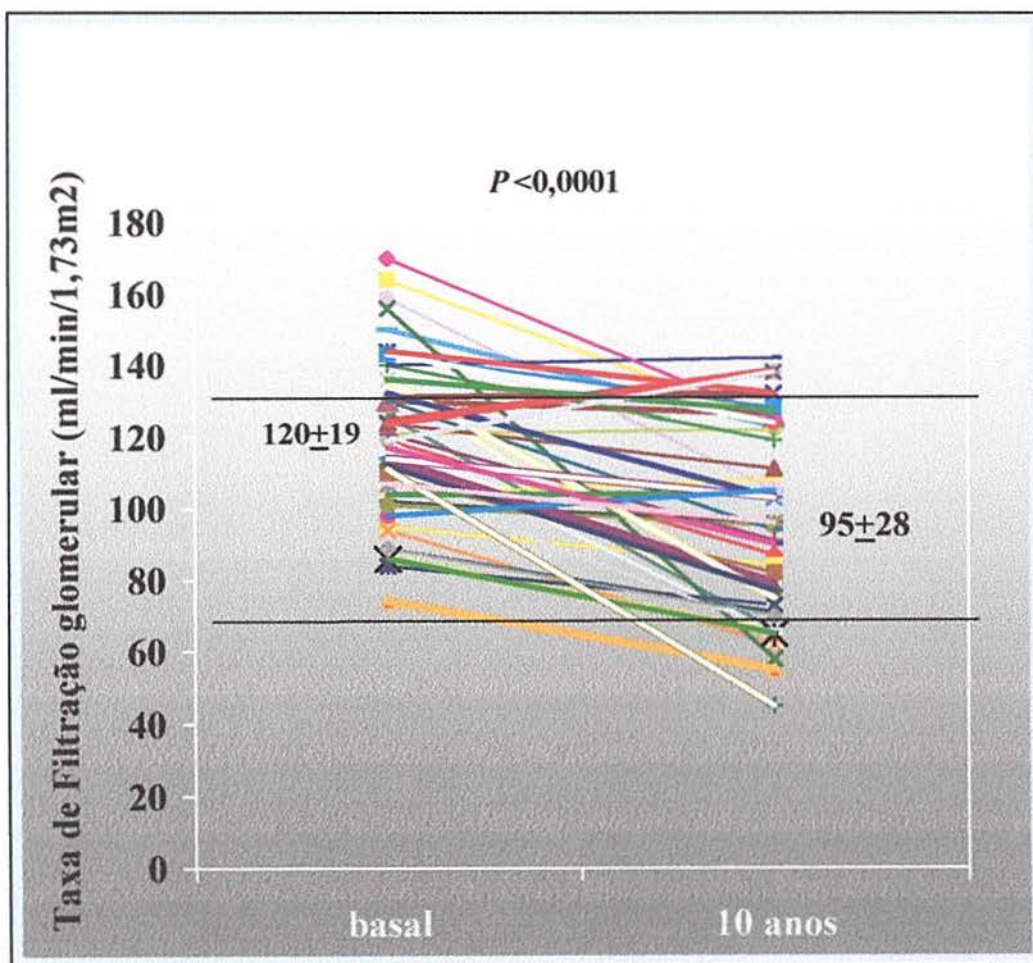


Figura 7. Evolução da TFG nos pacientes com DM tipo 2 ao longo do tempo.

Valores expressos como média \pm desvio-padrão.

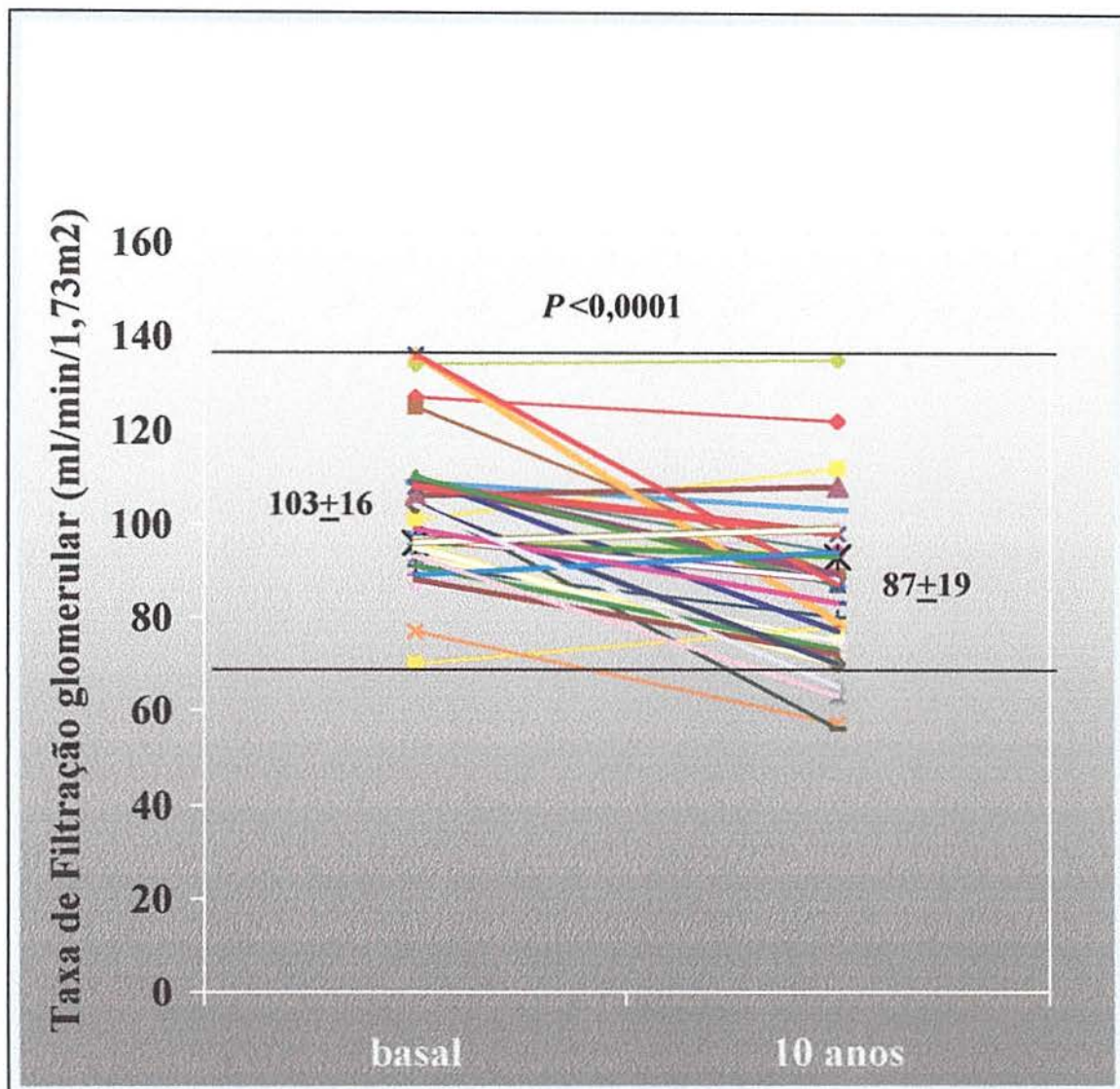


Figura 8. Evolução da TFG nos controles ao longo do tempo

Valores expressos como média ± desvio-padrão.

Em vista de que os dois pacientes com macroalbuminúria apresentavam declínios mais acentuados da TFG (delta = Δ TFG) e determinavam distribuição assimétrica (Teste de Kolmogorov-Smirnov, $P = 0,0215$), foram excluídos das análises relacionadas ao Δ TFG. O grupo dos pacientes com DM constituído por normo- + microalbuminúricos apresentava distribuição normal.

Não se observou diferença nos valores de decaimento da TFG entre homens e mulheres tanto para os pacientes com DM tipo 2 quanto para os indivíduos não-diabéticos (tabela XII).

Tabela XII. Decaimento (Δ = delta) da TFG em relação ao sexo em 50 pacientes com DM tipo 2 (36 normo- e 14 microalbuminúricos) e em 32 indivíduos não-diabéticos (controles).

Δ TFG (ml/min/mês)	Masculino	Feminino	<i>P</i>
Pacientes DM 2 (n = 50)	-0,20 ± -0,22 (n = 30)	-0,26 ± -0,20 (n = 20)	0,32
Controles (n = 32)	-0,15 ± -0,16 (n = 20)	-0,11 ± -0,13 (n = 12)	0,51

Valores expressos como média ± desvio padrão.

Quando os pacientes foram analisados conforme o desenvolvimento de nefropatia, o decaimento da TFG foi maior nos pacientes microalbuminúricos ($P = 0,0013$) quando comparado aos normoalbuminúricos e controles (tabela XIII e figura 9).

Tabela XIII. Decaimento da TFG (Δ TFG) entre os grupos de pacientes DM tipo 2 e controles.

Δ TFG (ml/min/mês)	Normo (n = 36)	Micro (n = 14)	Controles (n = 32)
Média \pm DP	-0,16 \pm 0,16	-0,39 \pm 0,24 *	-0,13 \pm 0,14
Mediana (variação)	-0,15 (-0,55/0,16)	-0,31 (-0,76/-0,08)	-0,12 (-0,44/-0,10)

Valores expressos como mediana (variação) e média \pm DP. * $P = 0,0001$ Teste ANOVA. O grupo dos microalbuminúricos é diferente dos normoalbuminúricos e dos controles.

Os valores do Δ TFG dos 2 pacientes com macroalbuminúria foram mais acentuados ($-1,29$ e $-0,64$ ml/min/mês).

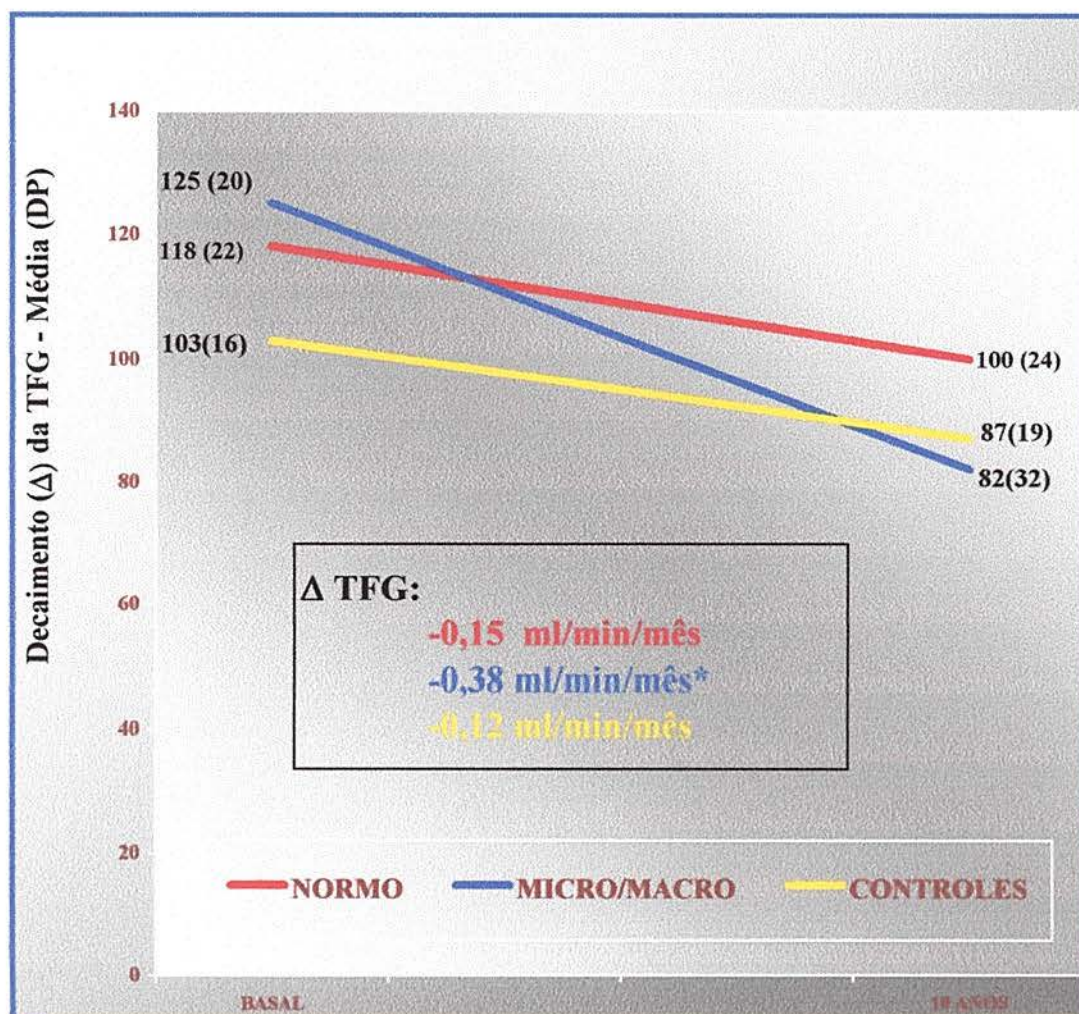


Figura 9. Comparação entre os valores basais e finais da TFG (ml/min/1,73m²) e os do decaimento da TFG (Δ TFG) nos pacientes DM tipo 2 com (n = 16) e sem nefropatia (n = 36) e nos controles (n = 32).

Valores da TFG expressos como média (DP) e do Δ TFG como mediana.

No modelo de regressão linear múltipla pelo método de entrada, em que a variável dependente considerada foi o declínio da TFG (calculado como ml/min/mês); as variáveis independentes foram: idade, sexo, glicemia, EUA basais. A glicemia basal foi estatisticamente significativa no modelo, que determinou 30% da variação da TFG, conforme demonstrado na tabela XIV.

Tabela XIV. Regressão Linear Múltipla considerando o decaimento da TFG como a variável dependente.

Variáveis independentes	<i>b</i>	IC 95%	<i>P</i>
Idade basal	+0,5	-8,0 a +9,0	0,903
Sexo	+38,5	-74,6 a +151,6	0,497
Glicemia basal	-1,2	-2,1 a -0,2	0,016
EUA basal	-12,5	-27,8 a +2,7	0,105

Valores de *b* e IC x 10⁻³. N = 50.

6.4.3. Variações da Pressão Arterial Sistêmica

Constatou-se que, ao final do estudo, a proporção de pacientes hipertensos é semelhante entre os grupos de pacientes com DM tipo 2. Porém, os valores da PAS e da PAD são mais elevados nos pacientes que desenvolveram ND.

O uso de inibidor da ECA e de beta-bloqueador no tratamento da hipertensão ao final do estudo, foi significativamente maior entre os pacientes que permanecem normoalbuminúricos em relação aos que desenvolveram ND, mas a proporção de pacientes em tratamento medicamentoso para hipertensão não foi diferente entre os 2 grupos (tabela XV).

Tabela XV. Dados da pressão arterial basais e finais dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND.

	NORMO		MI/MACRO		P #
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	
HAS (%)	13 (36 %)	16 (50%)	7 (44%)	11 (69%)	0,187
PAS (mmHg)	128 ± 22	129 ± 17	132 ± 16	142 ± 14	0,009
PAD (mmHg)	80 ± 12	75 ± 11 *	84 ± 11	83 ± 8	0,025
Tto HAS	5 (38%)	12 (75%)	4 (57%)	8 (73%)	1,00
IECA/β-bloq	2/2	6/6	0/2	2/3	0,0016

Dados expressos como média ± desvio padrão e número de casos (percentagem).

IECA = inibidor da ECA, β-bloq = beta-bloqueador.

P para dados finais dos pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dados finais dos pacientes que desenvolveram ND.

* P < 0,05 para comparações entre dados finais e basais dentro do mesmo grupo de pacientes.

6.5. Evolução do Perfil Clínico e Laboratorial

A evolução das características clínicas (tabela XVI) demonstra que não foi constatada diferença, ao final do estudo, entre os normoalbuminúricos e micro-macroalbuminúricos quanto ao IMC e ao número de fumantes.

Observou-se que, no grupo normoalbuminúrico, 5 pacientes pararam de fumar ($P = 0,30$), enquanto que somente 1 paciente ($P = 1,00$) com nefropatia deixou de fumar nesse período de 10 anos.

O tratamento do DM, ao longo do estudo, teve de ser modificado, com um aumento significativo no número de pacientes em uso de insulina nos pacientes normoalbuminúricos ($P = 0,014$) e nos micro- macroalbuminúricos ($P = 0,0013$).

O índice cintura-quadril (ICQ) ao final do estudo não foi diferente entre os pacientes normoalbuminúricos e micro- macroalbuminúricos (0,95 vs 0,97; $P = 0,37$).

Tabela XVI. Perfil clínico basal e final dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND.

	NORMO		MI/MACRO		P #
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	
IMC (Kg/m ²)	24,8 ± 2,6 (19-29)	25,3 ± 3,3 (19-32,5)	24,7 ± 3,7 (17-30)	25,7 ± 3,7 (18-30,5)	0,75
Fumo (N/Ex +F)	14/9+13	14/14+8	10/3+3	10/4+2	0,202
TtoDM (D/HO/I)	13/19/4	2/20/14 *	6/8/2	0/4/12 *	0,049

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) e número de casos.

Tto = tratamento, D = dieta, HO = hipoglicemiante oral, I = insulina, Ex = ex-fumante, F = fumante.

P para dados finais dos pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dados finais dos pacientes que desenvolveram ND.

* P < 0,05 para comparações entre dados finais e basais dentro do mesmo grupo de pacientes.

Os dados de controle metabólico estão expressos na tabela XVII.

Quanto ao perfil glicêmico ao final do estudo, não houve diferença na glicemia e HbA1c, mas a frutossamina foi mais elevada nos pacientes com ND em comparação aos que permanecem normoalbuminúricos ($4,0 \pm 0,7$ vs $3,5 \pm 0,7$ mmol/l; $P = 0,022$).

O peptídeo C, dosado no final do estudo, não mostrou diferença entre os pacientes com e sem nefropatia ($2,1$ ng/ml ($0,5-11$) vs $2,6$ ng/ml ($0,5-14$); $P = 0,38$).

O perfil lipídico demonstra piora estatisticamente significativa do colesterol total e dos triglicerídeos no grupo que desenvolveu ND. Os valores finais, em comparação aos valores basais de colesterol e de triglicerídeos, não foram diferentes para os pacientes micro- macroalbuminúricos ($P = 0,86$ e $P = 0,12$, respectivamente) e para os pacientes normoalbuminúricos também não houve diferença estatística ($P = 0,065$ e $P = 0,053$).

Os níveis de HDL (48 ± 17 vs 49 ± 11 ; $P = 0,88$) e LDL (140 ± 59 vs 128 ± 27 ; $P = 0,52$) não diferiram entre os pacientes que desenvolveram ND e os que permanecem normoalbuminúricos.

Tabela XVII. Perfil glicêmico e lipídico basal e final dos 36 pacientes que permanecem normoalbuminúricos e dos 16 que desenvolveram ND.

	NORMO		MI/MACRO		P #
	BASAL	FINAL	BASAL	FINAL	
Glicemia (mg/dl)	163 ± 60 (79-338)	152 ± 68 (19-331)	218 ± 71 (97-318)	192 ± 68 (106-297)	0,095
HbA1c (%)	11,0 ± 3,9 (2,0-20,0)	6,6 ± 1,4 * (4,5-9,7)	12,5 ± 3,7 (6,7-13,9)	8,1 ± 2,5 * (5-12,8)	0,087
Colesterol (mg/dl)	214 ± 44 (118-326)	202 ± 32 (127-253)	238 ± 60 (153-377)	241 ± 49 (166-320)	0,009
Triglicerídeos (mg/dl)	116 (33-422)	126 (41-1134)	150 (41-1134)	199 (64-471)	0,041

Valores expressos como média ± desvio padrão (variação) e mediana (variação).

HbA1c = glico-hemoglobina.

P para dados finais dos pacientes que permanecem normoalbuminúricos comparados aos dados finais dos pacientes que desenvolveram ND.

* P < 0,05 para comparações entre dados finais e basais dentro do mesmo grupo de pacientes.

6.6. Evolução das Complicações Crônicas e Mortalidade

Na avaliação das complicações crônicas, observou-se que, ao final do estudo, há maior número de pacientes com retinopatia, neuropatia periférica, neuropatia autonômica e doença cardiovascular nos 2 grupos.

Porém, no grupo com ND ao final do estudo, a prevalência de retinopatia é significativamente maior do que no início do estudo ($P = 0,014$), assim como a neuropatia autonômica ($P = 0,046$) e a cardiopatia isquêmica ($P = 0,025$). A neuropatia periférica não foi diferente ($P = 0,32$). Nos pacientes sem nefropatia ao final do estudo, apenas a retinopatia teve prevalência significativamente maior em relação ao basal ($P = 0,014$), sendo que a presença de neuropatia autonômica não alcançou significância estatística ($P = 0,059$), assim como a neuropatia periférica ($P = 0,16$) e a cardiopatia isquêmica ($P = 0,32$).

A prevalência de retinopatia, cardiopatia isquêmica e vasculopatia periférica, ao final do estudo, foi significativamente maior nos pacientes com ND em relação aos normoalbuminúricos (tabela XVIII).

Tabela XVIII. Prevalência de complicações crônicas do DM ao final do estudo nos 36 pacientes normoalbuminúricos e nos 16 que desenvolveram ND.

	NORMO (n = 36)	MI/MACRO (n = 16)	<i>P</i>
Retinopatia	9 (25%)	13 (81%)	0,00049
Neuropatia periférica	9 (25%)	6 (38%)	0,508
Neuropatia autonômica	7 (19%)	6 (40%)	0,164
Cardiopatia isquêmica	2 (6%)	6 (38%)	0,0073
Vasculopatia periférica	6 (17%)	7 (44%)	0,079

Valores expressos como número de casos (percentagem).

Para neuropatia autonômica dos pacientes MI/MACRO n = 15.

Houve 7 óbitos entre os 52 pacientes: 2 no grupo que permanece normoalbuminúrico (1 acidente vascular cerebral e 1 câncer de pulmão); 4 no grupo microalbuminúrico (2 morte súbita, 1 septicemia e 1 câncer de pâncreas) e o paciente que desenvolveu insuficiência renal terminal foi a óbito por septicemia. O número de óbitos foi significativamente maior no grupo com ND em comparação ao grupo que permanece normoalbuminúrico (31% vs 5%, $P = 0,023$).

7. DISCUSSÃO

Incidência

Este estudo prospectivo de pacientes com DM tipo 2 normoalbuminúricos demonstrou que 16 entre 52 pacientes desenvolveram nefropatia diabética ao longo de 10 anos. A incidência cumulativa de nefropatia diabética foi, portanto, de 31% (27% microalbuminúria e 4% macroalbuminúria). Tal incidência foi semelhante à encontrada na literatura. Nos índios Pima, a incidência cumulativa de ND em 11,6 anos foi de 42% (qui-quadrado; $P = 0,15$), sendo 90% dos casos de microalbuminúria⁽¹¹⁰⁾. Em outro estudo de pacientes com DM tipo 2, acompanhados por até 9 anos, 51% dos pacientes desenvolveram ND (35% microalbuminúria e 16% macroalbuminúria) (qui-quadrado; $P = 0,64$)⁽⁸¹⁾.

Um estudo de população caucasiana encontrou uma incidência cumulativa em 5,8 anos de 24% (21% microalbuminúria e 3% macroalbuminúria) (qui-quadrado; $P = 0,36$)⁽⁵⁹⁾. Em um estudo prospectivo de população coreana⁽¹³⁹⁾ a incidência foi de 25 % em 5,8 anos, também não diferindo dos nossos achados (qui-quadrado;

$P = 0,16$). No entanto, tratando-se de incidência cumulativa, deve-se levar em conta a menor duração desses últimos dois estudos.

Em vista da grande variabilidade da EUA em um mesmo indivíduo ⁽¹⁹⁾, foi coletado um número expressivo de amostras de urina por paciente ($4 \pm 1,5$) em cada período da avaliação. Esses cuidados, provavelmente, evitaram uma classificação equivocada dos pacientes em relação ao seu “status” de EUA.

A percentagem de perdas foi de 10%, o que é aceitável, considerando que os pacientes foram reconvocados após 10 anos da primeira avaliação.

Atualmente, é difícil falar em história natural da ND, em vista de que há várias modalidades terapêuticas que podem interferir na sua progressão. Nosso estudo avalia o curso clínico da ND, ou seja, por definição, avalia a evolução da doença sob intervenção médica. Portanto, deve ser levado em conta que os pacientes receberam medicações visando ao controle glicêmico, lipídico e pressórico ao longo do estudo ⁽¹³⁷⁾.

Fatores de Risco para ND

Os principais determinantes do desenvolvimento de ND no presente estudo foram a EUA basal mais elevada, ainda que dentro dos níveis considerados normais, e a presença de retinopatia diabética no início do estudo.

Observou-se que a **EUA basal**, embora ainda na faixa de normoalbuminúria, foi mais elevada entre os pacientes que desenvolveram nefropatia, assim como em outros estudos em pacientes com DM tipo 2 ^(59,140,141,142) e em pacientes com DM tipo 1 ^(53, 143,144).

É sugerido que mesmo níveis baixos de EUA possam refletir o processo patológico levando à ND. Gilbert e colaboradores demonstraram que pacientes com risco de progressão para ND poderiam ser identificados antes de atingirem o valor adotado como critério a partir do qual é definida microalbuminúria (20 µg/min) ⁽¹⁴²⁾.

Resultados similares têm sido obtidos em pacientes com DM tipo 1, em que a EUA começa a aumentar após o diagnóstico, mesmo que, usualmente, microalbuminúria não seja diagnosticada antes de 5 anos de diabetes ⁽¹⁴⁵⁾.

Em estudo realizado em índios Pima, a EUA basal mais alta estava relacionada à piora da função renal. Porém, esse estudo analisou de forma conjunta pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos no início do acompanhamento ⁽³⁶⁾.

No espectro mais avançado da ND, em pacientes com nefropatia clínica, níveis de proteinúria acima de 2g/24h estão relacionados a um maior risco de progressão para insuficiência renal terminal ⁽⁵⁰⁾. Esses dados sugerem que, seja na fase inicial do surgimento da ND ou em etapas mais avançadas, à medida que aumenta a albuminúria, aumenta o risco de progressão para etapas subseqüentes de lesão renal. Isso confirma o papel direto da perda urinária de albumina no mecanismo de promoção de dano renal.

A sugestão final é que, a partir dos presentes resultados, corroborados também por outros estudos, possivelmente seja necessário alterar-se o ponto de corte dos valores de albuminúria, que, por sua vez, representa lesão incipiente e fator prognóstico para progressão de ND. Portanto, os valores atuais que definem microalbuminúria (> 20 µg/min) deverão ser diminuídos.

A EUA está também associada com o aumento de mortalidade ⁽²³⁾, principalmente quando existe hipertensão concomitante ⁽¹⁴⁶⁾. A mortalidade é devido, na maioria dos casos, à doença cardiovascular, e aumenta à medida que progride a ND ^(146,147). Em estudo recente observou-se que microalbuminúria e hiperinsulinemia conferem um risco elevado de aterosclerose coronariana ⁽¹⁴⁸⁾.

Em nossa investigação, a presença de **retinopatia diabética** determinou o desenvolvimento mais freqüente de ND, assim como foi observado por outros autores ^(59,139).

A retinopatia pode ser um marcador de risco para ND, não um fator de risco *per se*. A ND causada por glomerulopatia, em geral, é acompanhada de retinopatia. Em estudo no qual foi realizada biópsia renal ⁽¹⁴⁹⁾, Parving e colaboradores demonstraram que nenhum dos 8 pacientes com glomerulopatia não-diabética apresentava retinopatia (23% dos pacientes diabéticos biopsiados tinham outra causa para a elevação da EUA que não a ND).

Os fatores de risco que têm sido sugeridos para o desenvolvimento de retinopatia diabética em pacientes com DM tipo 2 são: sexo masculino e níveis mais elevados de glicemia de jejum e de pressão arterial sistólica ⁽¹⁵⁰⁾. Em estudo que avaliou pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2, os fatores considerados foram: tempo de duração do diabetes, presença de nefropatia, idade acima de 60 anos, mau controle glicêmico e uso de insulina. Além disso, a incidência de edema de mácula estava significativamente associada à presença de hipertensão e de hipercolesterolemia. Além da nefropatia ter sido considerada um fator de risco, foi o único fator significativamente associado com a severidade da retinopatia diabética ⁽¹⁵¹⁾. Outro estudo demonstrou associação da elevação da EUA com um aumento na prevalência de retinopatia ⁽²⁹⁾.

Esses estudos demonstram que retinopatia e nefropatia diabética estão inter-relacionadas. Provavelmente, compartilham os mesmos fatores de risco, principalmente o mau controle glicêmico, lipídico e pressórico e o sexo masculino. Os dados do presente estudo demonstraram que a presença de retinopatia precede a

ocorrência da ND, sendo que a retina, possivelmente, seja mais suscetível aos fatores mencionados ou requereria menos tempo para sofrer suas influências.

As diferenças fundamentais entre as duas complicações, que justificariam, inclusive, a maior prevalência de retinopatia em relação à nefropatia diabética em pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 ⁽¹⁵²⁾ seriam o tempo de duração do DM (que é mais importante na retinopatia) e a ausência de um determinante genético para retinopatia diabética, como ocorre na ND ⁽⁷⁷⁾.

O **mau controle metabólico** tem sido implicado no desenvolvimento e na progressão de complicações microvasculares, tanto em pacientes com DM tipo 1 ^(88,154,155) como em pacientes com DM tipo 2 ^(80,89). Esses estudos avaliaram o tratamento intensivo do diabetes visando ao bom controle glicêmico e, após anos de acompanhamento, os pacientes com níveis mais baixos de glicemia e/ou glicohemoglobina apresentaram menor incidência de complicações microvasculares.

Especificamente considerando a ND, o DCCT ⁽⁷⁹⁾, que avaliou o tratamento intensivo em pacientes com DM tipo 1, e o UKPDS ⁽⁸⁰⁾, analisando pacientes com DM tipo 2, demonstraram redução do risco de desenvolvimento de nefropatia incipiente.

Nos estudos prospectivos que avaliaram fatores de risco para o desenvolvimento de ND, a glicohemoglobina aparece como a principal expressão do controle metabólico, sendo considerada um dos fatores de risco ^(59,81,142,156). Em nosso estudo, a glicohemoglobina basal não foi diferente entre os pacientes que persistiram

normoalbuminúricos e os que desenvolveram nefropatia. O método usado há 10 anos era limitado, sujeito a diversas influências metodológicas (variação de temperatura) e não expressava adequadamente o controle metabólico como o método HPLC empregado atualmente ⁽¹²⁴⁾.

Assim como para outros autores ^(138,156), no presente estudo a glicemia basal não foi significativa na análise multivariada, mas apresentou níveis basais significativamente mais elevados nos pacientes que evoluíram para ND nas análises univariadas. No entanto, outros estudos, demonstraram que a glicemia de jejum foi um fator de risco para ND em análise estratificada ⁽¹¹⁰⁾, assim como a média das glicemias de jejum ao longo do tempo em análise multivariada ⁽¹³⁹⁾. Nosso estudo não dispõe de glicemias em pontos intermediários do acompanhamento para avaliar o controle glicêmico ao longo do tempo, o que poderia ser um dado relevante.

A **hipertensão arterial** tem sido considerada um fator de risco para ND em estudos prospectivos ^(81,110,138,139,157). Nelson e colaboradores demonstraram que a pressão arterial basal mais alta estava relacionada ao aumento da EUA ao final do estudo em índios Pima ⁽³⁶⁾.

No presente estudo, a exemplo de outros estudos prospectivos ^(47,59), não houve relação entre a pressão arterial e o desenvolvimento de nefropatia. No início do seguimento, 38% dos nossos pacientes eram hipertensos, e 45% deles já estavam em uso de anti-hipertensivos, e portanto, os níveis de pressão arterial avaliados já estavam sob efeito de drogas, sem refletir, possivelmente, os níveis “reais” de pressão arterial.

Em estudo prospectivo que avaliou o controle rigoroso da pressão arterial em pacientes com DM tipo 2, houve diminuição do surgimento das complicações microvasculares⁽⁸²⁾. O bom controle da pressão arterial também evitou a progressão de insuficiência renal estabelecida em pacientes com DM tipo 1^(158,159,160).

Entre os tratamentos disponíveis para o controle da HAS, o beta-bloqueador e o inibidor da ECA têm sido implicados na prevenção das complicações microvasculares do DM.

O uso do inibidor da ECA tem mostrado benefício para postergar o desenvolvimento de nefropatia em pacientes normotensos microalbuminúricos com DM tipo 1^(161,162) e com DM tipo 2⁽¹²⁰⁾. Além disso, o uso do enalapril teve benefício também na prevenção primária da nefropatia em pacientes com DM tipo 2⁽¹²¹⁾. Outro estudo multicêntrico demonstrou que o ramipril reduziu o número de complicações relacionadas ao DM, bem como o número de eventos cardiovasculares em pacientes com DM tipo 2 e em pacientes não-diabéticos⁽¹⁶³⁾.

Entretanto, apesar dos benefícios ressaltados em relação ao uso do inibidor da ECA, outro estudo prospectivo aponta que o principal aspecto seria o controle da pressão arterial em si, já que não houve diferença entre beta-bloqueador e inibidor da ECA na redução da incidência de complicações do DM tipo 2⁽¹⁶⁴⁾.

Nossos pacientes não diferiram no início do estudo quanto ao uso das drogas em questão, mas, ao final do estudo, um maior número de pacientes normoalbuminúricos

em comparação aos micro- macroalbuminúricos fazia uso dessas medicações, o que pode ter contribuído para uma maior proteção daqueles pacientes.

Estudos têm demonstrado que **dietas com restrição de proteína** apresentam efeito protetor, reduzindo o declínio da TFG e da EUA de pacientes com DM tipo 1 macroalbuminúricos ^(165,166) e microalbuminúricos ⁽¹⁶⁷⁾, bem como em pacientes não-diabéticos ⁽¹⁶⁸⁾. Em nosso estudo, os níveis basais de uréia urinária não diferiram entre os normoalbuminúricos e os que desenvolveram micro- macroalbuminúria. Portanto, em vista de a uréia urinária refletir a ingestão protéica, seria pouco provável considerar a participação da ingestão protéica como um fator promotor de ND em nosso estudo.

A prevalência de **hiperfiltração** basal no presente estudo foi de 25%, e a proporção de pacientes hiperfiltrantes não foi diferente entre os normoalbuminúricos e micro- macroalbuminúricos. Os valores de TFG não se mostraram um fator de risco para o aumento da EUA nas análises univariadas e multivariadas, em concordância com achados em índios Pima com DM tipo 2 ⁽³⁶⁾. Em pacientes com DM tipo 1, a hiperfiltração teria um papel secundário no desenvolvimento de ND ⁽¹⁰³⁾. Cerca de 20 a 40% dos pacientes com DM tipo 2 apresentam elevação da TFG ^(98,99,169,170). Embora o significado desse achado ainda não esteja completamente esclarecido, algumas evidências indicam que a hiperfiltração possa estar envolvida na patogênese da ND. Pacientes com DM tipo 2 e rim único, onde necessariamente ocorre hiperfiltração compensatória do rim remanescente, apresentam uma proporção aumentada de micro- macroalbuminúria quando comparados aos pacientes com DM tipo 2 sem rim único

(84)

A avaliação prospectiva das conseqüências da hiperfiltração glomerular no DM tipo 2 apresenta resultados controversos. A análise evolutiva de 5 anos da TFG de pacientes com DM tipo 2 demonstra que pacientes hiperfiltrantes cursam com um declínio mais acentuado da TFG ⁽⁸³⁾. No entanto, em avaliação prospectiva de índios Pima, a presença de TFG elevada no basal não implicou um risco maior de desenvolvimento de ND, assim como em afro-americanos com DM tipo 2 ⁽¹⁷¹⁾. Os dados atuais não evidenciam que a hiperfiltração possa ser considerada preditiva de nefropatia, já que a proporção de pacientes hiperfiltrantes foi semelhante no início do estudo entre pacientes que evoluíram ou não com aumento subsequente da EUA. Talvez os valores que definam a presença de hiperfiltração sejam arbitrários, já que derivam do cálculo de valores da média + 2 desvios-padrão dos níveis de indivíduos normais.

O **fumo** está associado ao desenvolvimento de ND em pacientes com DM tipo 1 ⁽¹⁷²⁾. No DM tipo 2, os resultados são controversos. Alguns estudos prospectivos apontam para o fumo como um fator de risco ^(58,81,157) e outros não demonstram relação alguma com tal fator ^(47,59). No presente estudo, não houve diferença na proporção de fumantes entre os pacientes com e sem ND. Como o número de fumantes era relativamente pequeno nos dois grupos, é possível que, com um número maior de pacientes expostos ao fumo, a presença do risco fosse demonstrada.

Observou-se que o **colesterol** basal não foi diferente entre os pacientes que permaneceram normoalbuminúricos e os que desenvolveram nefropatia em nossos pacientes, corroborando os resultados de Keller e colaboradores ⁽¹⁵⁷⁾.

Entretanto, estudos têm demonstrado que o colesterol basal está associado a um maior risco de ND ^(59,81), ainda mais quando associado à duração do DM superior a 10 anos ⁽¹¹⁰⁾. Os valores basais dos triglicerídeos em nosso estudo tenderam a ser mais elevados nos pacientes com ND. Em pacientes com DM tipo 2 com microalbuminúria estabelecida, o aumento dos triglicerídeos e a diminuição do HDL parece estar relacionado à progressão mais rápida da ND ⁽⁴⁷⁾. Em estudos de intervenção em pacientes com DM tipo 2, o tratamento intensivo reduziu os níveis de triglicerídeos e preservou os níveis de HDL e de apolipoproteína A1, mas aumentou, transitoriamente, os níveis de fibrinogênio ⁽¹⁷³⁾. O tratamento com inibidor da ECA teve efeito modesto, mas significativo, na diminuição do colesterol total, em parte, devido à diminuição da albuminúria ⁽¹⁷⁴⁾.

Ao final do estudo, constatou-se um evidente aumento do colesterol total e dos triglicerídeos nos pacientes com nefropatia, o que é condizente com a piora do perfil lipídico à medida que evolui a ND ⁽³²⁾.

Finalmente, em estudo recente de intervenção multifatorial em pacientes com diabetes tipo 2 e microalbuminúria, o tratamento visou ao controle glicêmico, lipídico e pressórico intensivos e ao uso de inibidor da ECA e aspirina. O tratamento multifatorial retardou a progressão da nefropatia clínica, da retinopatia e da neuropatia

autonômica ⁽¹⁷⁵⁾, sugerindo um benefício desse tipo de estratégia, mas sem elucidar individualmente o resultado de cada medida.

Não foram encontradas diferenças na prevalência de **neuropatia autonômica** no início do estudo nos nossos pacientes, verificada pelos testes cardiovasculares. Estudos em pacientes com DM tipo 1 sugerem que há associação entre disfunção autonômica, níveis de EUA e anormalidades pressóricas ⁽⁸⁶⁾.

Em nossa coorte, não foi demonstrada diferença na proporção de sexos entre os pacientes normoalbuminúricos e os pacientes que desenvolveram nefropatia. Nessa questão, a literatura também é controversa. Há estudos que demonstraram um maior risco se o paciente for do **sexo masculino** ^(59,81) e outros que não encontraram diferenças entre os sexos ^(58,110,139,157).

Constatou-se um maior número de pacientes de **cor** preta entre os pacientes que desenvolveram ND em nossa coorte, mas esse resultado não alcançou significância estatística. Um estudo prospectivo envolvendo a raça negra descreve uma incidência de 33% de ND, comparável à incidência do presente estudo ⁽¹⁷¹⁾. Um estudo realizado em população coreana ⁽¹³⁹⁾ apresentou riscos semelhantes para ND em relação ao nosso estudo e aos estudos de populações caucasianas. Os achados de Smulders e colaboradores não demonstraram diferença na prevalência de ND entre caucasianos e não-caucasianos ($P = 0,09$). O nosso número de pacientes é insuficiente para podermos prever risco em relação à cor do indivíduo.

A prevalência de **história familiar** de diabete, HAS, ND, DCV, dislipidemia e obesidade não foi diferente entre os pacientes que permaneceram normoalbuminúricos e os que desenvolveram ND. Entretanto, em estudo realizado com população de mesma procedência, houve maior prevalência de história familiar de HAS, de doença renal e de cardiopatia isquêmica ⁽⁶⁷⁾. A falta de constatação de diferenças entre a história familiar e a presença de ND em nosso estudo pode ser devido ao pequeno número de indivíduos.

Em relação às **complicações crônicas** do DM, a presença de retinopatia diabética foi a complicação mais freqüente nos 2 grupos, principalmente ao final do estudo, e significativamente mais prevalente no grupo com ND. Doença cardiovascular foi mais prevalente, ao final do estudo, nos pacientes com ND. Em estudo de prevalência de complicações do DM ⁽¹⁵²⁾, a doença coronariana foi a mais prevalente entre mais de 10 mil pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2.

Houve um progressivo aumento na prevalência das complicações ao longo do estudo, principalmente nos pacientes que desenvolveram micro- macroalbuminúria. Isso é reforçado por outro estudo que identificou aumento na prevalência das complicações à medida que a ND progrediu para estágios mais avançados ⁽¹⁷⁶⁾.

Quanto à **mortalidade**, ocorreram 5 óbitos entre os que desenvolveram ND e 2 entre os normoalbuminúricos, principalmente por morte cardiovascular. Em estudo de índios Pima com DM tipo 2, observou-se que o aumento da mortalidade cardiovascular superou a mortalidade por ND ao longo de 12 anos de

acompanhamento, provavelmente por maior acesso e melhor tratamento substitutivo renal ^(147,177).

Estudos que avaliaram grande número de pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2 evidenciaram que a presença de hipertensão e de proteinúria estava associada a um maior risco de morte, principalmente nos pacientes com DM tipo 1 e nos pacientes do sexo masculino ⁽¹⁷⁸⁾. Além disso, o tratamento intensivo do diabetes associou-se à uma diminuição da morbidade e da mortalidade nesses pacientes ⁽¹⁷⁹⁾.

Evolução da TFG

O presente estudo avaliou pacientes com DM tipo 2 e indivíduos não-diabéticos (controles).

Houve um declínio significativo da TFG ao longo do tempo nos pacientes com DM e também nos controles. Há poucos estudos que tenham acompanhado prospectivamente indivíduos não-diabéticos ^(83,180). Uma avaliação longitudinal descreve variação da queda da TFG de 0,08 ml/min/mês para a faixa etária dos 45-54 anos e de 0,14 ml/min/mês para a faixa de 55-64 anos, dados semelhantes à variação de 0,13 ml/min/mês encontrada nos indivíduos sem DM na presente análise ⁽¹⁸⁰⁾.

Não houve diferença no decaimento da TFG entre homens e mulheres nos pacientes normo- microalbuminúricos e nos controles, ao contrário dos resultados de Keller e colaboradores ⁽¹⁵⁷⁾, onde ficou demonstrado que o sexo masculino se correlacionou com um maior declínio da TFG nos pacientes com DM tipo 2. Outros estudos ^(36,181) também não apontam para diferenças entre os sexos. Em estudo realizado em indivíduos não-diabéticos, a TFG foi mais baixa no sexo feminino ⁽¹¹⁸⁾.

O declínio da TFG nos pacientes normoalbuminúricos foi semelhante ao declínio dos controles. A queda da filtração encontrada nos indivíduos DM tipo 2 que não desenvolvem nefropatia deve-se, portanto ao fenômeno do “envelhecimento”. Esses dados assemelham-se aos dos encontrados em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, nos quais já existe declínio da TFG ao longo do tempo, apesar da faixa etária mais jovem ^(102,103). Entretanto, o declínio da TFG dos pacientes que desenvolveram nefropatia ao longo do nosso estudo assemelha-se mais ao de pacientes macroalbuminúricos ^(59,182).

Quando os pacientes com DM tipo 2 foram analisados conforme o desenvolvimento de ND, o decaimento da TFG é nitidamente mais acentuado nos pacientes microalbuminúricos quando comparado aos normoalbuminúricos e aos controles. Em contraste, alguns estudos têm demonstrado que a queda da TFG se dá apenas quando os pacientes já desenvolveram macroalbuminúria ^(36,182). No estudo de Nielsen, a diferença entre os pacientes micro- e normoalbuminúricos não foi tão acentuada, mas o período de acompanhamento foi de apenas 40 meses ⁽⁹⁴⁾.

Em estudo realizado em índios Pima ⁽³⁶⁾, a EUA inicial mais alta determinou um maior declínio da TFG. De acordo com esses achados, outro estudo, que também avaliou pacientes macroalbuminúricos, demonstrou uma correlação regular entre a EUA, a PAM e a TFG basal e, além disso, uma forte correlação entre a PAS e o declínio da TFG ⁽⁴⁵⁾. Entretanto, em estudo recente, a EUA basal não influenciou o declínio da TFG ⁽¹⁸³⁾.

Em estudos que avaliaram pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos, a PAS também se mostrou significativamente determinante do declínio da TFG ^(94,181). Porém, na ausência de controle glicêmico adequado, o bom controle da PA não evitou o declínio rápido da TFG em pacientes com DM tipo 2 ⁽¹⁸³⁾.

Em nossos pacientes, não foi encontrada relação entre a PAS e a PAD com o declínio da TFG. Provavelmente, o fato de que alguns pacientes já estivessem sob uso de anti-hipertensivos, tenha mascarado os níveis verdadeiros da pressão arterial.

A glicemia de jejum foi determinante do declínio da TFG. Nossos achados assemelham-se, em parte, a outro estudo ⁽¹⁵⁷⁾, cujas variáveis implicadas no declínio da TFG foram, além da glicemia basal, a EUA basal, o sexo masculino e a idade, não sendo consideradas significativas a PAM e a HbA1c.

Os valores da PAS e da PAD basais foram mais altos nos pacientes com DM tipo 2. Observamos também um maior número de hipertensos entre os pacientes com DM tipo 2. No entanto, no paciente persistentemente normoalbuminúrico, o declínio da

TFG não diferia dos indivíduos sem DM. Três indivíduos não-diabéticos foram retrospectivamente classificados como hipertensos no período basal, pois o critério para hipertensão adotado há 10 anos era $>$ ou $=$ 160/90 mmHg. Tendo em vista a mudança atual nos critérios diagnósticos da HAS para níveis de 140/90 mmHg, os indivíduos foram reclassificados. Porém, quando o declínio da TFG foi analisado sem esses 3 indivíduos inicialmente hipertensos, não houve modificação dos resultados.

A TFG foi mais elevada nos pacientes com DM tipo 2 do que nos controles no início do estudo, de acordo com outros autores^(157,181). Em vista de que a hiperfiltração é parcialmente relacionada ao grau de controle metabólico⁽¹⁸⁴⁾, tendo sido demonstrado, inclusive, que o tratamento intensivo com insulina leva à diminuição dos níveis de glicose e, por conseguinte, à redução da TFG a níveis normais⁽¹⁸⁵⁾, a TFG basal foi mais alta em pacientes com DM em relação aos controles devido, provavelmente, à presença da hiperglicemia.

A principal limitação de nosso estudo é a falta de avaliações intermediárias de todos os pacientes. Entre os 16 que desenvolveram nefropatia, não se dispunha desses dados em 5 pacientes. O outro fator limitante é o pequeno número de indivíduos, o que certamente limitou o poder do estudo para identificar diferenças sutis, mas provavelmente importantes em relação a algumas variáveis implicadas no desenvolvimento da ND.

8. CONCLUSÕES

A incidência cumulativa de ND em nossos pacientes DM tipo 2 foi de 31% em 10 anos.

Valores mais elevados de EUA e a presença de retinopatia diabética basais foram fatores de risco para o surgimento da nefropatia diabética.

Os níveis de EUA atualmente determinantes de nefropatia incipiente deverão ser modificados para um valor mais baixo.

O declínio da TFG foi semelhante entre indivíduos diabéticos persistentemente normoalbuminúricos e indivíduos não-diabéticos. Nos pacientes que desenvolvem nefropatia, o declínio da TFG é mais acentuado, inclusive no grupo de pacientes com nefropatia incipiente.

Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica são significativamente mais elevados, ao final do estudo, nos pacientes que desenvolveram nefropatia diabética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MALERBI DA, FRANCO LJ: Multicenter Study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care* 15: 1509-1516, 1992.
 2. GALL M-A, SKOTT P, DAMSBO P, et al.: The prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and large vessel disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 31: 492-498, 1988.
 3. COLLINS VR, DOWSE GK, FINCH CF, ZIMMET PZ, LINNANE AW: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 38: 1602-1610, 1989.
 4. SCHMITZ A, VAETH M: Microalbuminuria: a major risk factor in non-insulin dependent diabetes. A 10 year follow-up study of 503 patients. *Diabetic Med* 5: 126-134, 1988.
 5. MOLONEY A, TUNBRIDGE WMG, IRELAND JT, WATKINS PJ: Mortality
-

- from diabetic nephropathy in the United Kingdom. *Diabetologia* 25: 26-30, 1983.
6. SIEVERS ML, NELSON RG, KNOWLER WC, BENNETT PH: Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima indians. *Diabetes Care* 15: 1541-1549, 1992.
 7. NELSON RG, PETTITT DJ, CARRAHER MJ, BAIRD HR, KNOWLER WC: Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37: 1499-1504, 1988.
 8. BROWN JB, PEDULA KL, BAKST AW: The progressive costs of complications in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 159: 1873-1880, 1999.
 9. RITZ E, STEFANSKI A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 27: 167-194, 1996.
 10. Renal Data System. USRDS 1998 annual data report. Bethesda, Md.: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, April 1998. (NIH publication n°. 98-3176)
 11. Comissão Regional de Nefrologia SP e Centro de Informática da EPM. Idade, sexo e diagnóstico dos pacientes em diálise na Grande São Paulo. *J Bras Nefrol* 16(2): 83-86, 1994.
 12. GARCIA VD, MATTOS AA, GOLDANI JC: Diabetic nephropathy as cause of end-stage renal disease in the State of Rio Grande do Sul. II Simpósio Brasileiro de Nefropatia Diabética. Porto Alegre, 16-17 out, 1993.

13. BRUNO R: Pacientes diabéticos em diálise: Características clínicas, sobrevida e fatores prognósticos. Tese de Doutorado apresentada junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, março de 1999.
14. RAINE AE: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36: 99-104, 1993.
15. Annual report on management of renal failure in Europe, Part I. London, UK, ERA-EDTA registry, 1998.
16. HERMAN W, HAWTHORNE V, HAMMAN R, KEEN H, DE FRONZO R, NEWMAN J, DE STEFANO F, STRIKER G, HIRSCHMAN G, AGODOA L: Proceedings from the International Symposium on Preventing the Kidney Disease of Diabetes Mellitus: Public Health Perspectives - Consensus Statement. *Am J Kidney Dis* 13 : 2-6, 1989.
17. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care* 23 (suppl 1): 69-72, 2000.
18. ZELMANOVITZ T, GROSS JL, OLIVEIRA J, 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* 20: 516-519, 1997.

19. FELDT-RASMUSSEN B, MATHIESEN ER: Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 3: 101-103, 1984.
20. MOGENSEN CE, VESTBO E, POULSEN PL, CHRISTIANSEN C, DAMSGAARD E, EISKJER H, FROLAND A, HANSEN KW, NIELSEN S, PEDERSEN MM: Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observation on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 18: 572-581, 1995.
21. EURODIAB IDDM Complications Study Group: Microvascular and acute complications in IDDM patients: The EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 37: 278-284, 1994.
22. MATTOCK MB, KEEN H, VIBERTI GC et al.: Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetologia* 31: 82-87, 1988.
23. MOGENSEN CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-360, 1984.
24. JARRET RJ, VIBERTI GC, ARGYROPOULOS A, HILL RD, MAHMUD U, MURRELLS TJ: Microalbuminuria predicts mortality in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1: 17-19, 1984.
25. MATTOCK MB, MORRISH NJ, VIBERTI GC, KEEN H, FITZGERALD AP,

- JACKSON G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-741, 1992.
26. NEIL A, HAWKINS M, POTOK M, THOROGOOD M, COHEN D, MANN J: A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 16: 996-1003, 1993.
27. HÖRNER D, FLISER D, KLIMM HP, RITZ E: Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens* 14: 655-660, 1996.
28. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 10): Urinary albumin excretion over three years in diet treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycemia and hypertriglyceridemia. *Diabetologia* 36: 1021-1029, 1993.
29. SAVAGE S, ESTACIO RO, JEFFERS B, SCHRIER RW: Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 19: 1243-1248, 1996.
30. DECKERT T, FELDT-RASMUSSEN B, BORCH JOHNSEN K, JENSEN T, KOFOED-ENEVOLDSEN A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32: 219-226, 1989.
31. MOGENSEN CE, DAMSGAARD EM, FROLAND A, NIELSEN S, DeFINE OLIVARIUS, SCHMITZ A: Microalbuminuria in non-insulin-dependent
-

- diabetes. *Clinical Nephrology* 38: S 28- S38, 1992.
32. REVERTER JL, SENTI M, RUBIÉS-PRAT J, LUCAS A, SALINAS I, et al.: Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 17: 189-194, 1994.
 33. GREAVES M, MALIA RG, GOODFELLOW K, MATTOK M, STEVENS JK, STEPHENSON JM, FULLER JH and the EURODIAB IDDM Complication Study Group: Fibrinogen and von Willebrand factors, blood pressure, glycemic control and urinary albumin excretion rate: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 40: 698-705, 1997
 34. MORISHITA E, ASAKURA H, JOKAJI H, SAITO M, UOTANI C, KUMABASHIRI I, YAMAZAKI M, AOSHIMA K, HASHIMOTO T, MATSUDA T: Hypercoagulability and high lipoprotein (a) in patients with type II diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 120: 7-14, 1996.
 35. MOGENSEN CE: Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney Int* 31: 673-689,1987.
 36. NELSON RG, BENNETT PH, BECK G J, TAN M, KNOWLER WC, MITCHELL WE, HIRSCHMAN GH, MYERS BD; FOR THE DIABETIC RENAL DISEASE STUDY GROUP: Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 335:
-

- 1636-1642, 1996.
37. KROLEWSKI AS, WARRAM JH: Natural history of diabetic nephropathy. *Diabetes Rev* 3: 446-459, 1995.
 38. BROCCO E, FIORETTO P, MAUER M, SALLER A, CARRARO A, FRIGATO F, CHIESURA-CORONA M, BIANCHI L, BAGGIO B, MAIOLI M, ABATERUSSO C, VELUSSI M, SAMBATARO M, VIRGILI F, OSSI E, NOSADINI R: Renal structure and function in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Kidney Int* 52 (suppl.63):S 40-S 44, 1997.
 39. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK, VITTINGHUS E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 32 (suppl 2): 64-78, 1983.
 40. MOLITCH ME, DeFRONZO RA, FRANZ MJ, KEANE WE, MOGENSEN CE, PARVING HH, STEFFES MW: Diabetic Nephropathy. ADA. *Diabetes Care* 20 (suppl 1): 24-27, 1997.
 41. GROSS JL, STEIN ACR, BECK MO, FUCHS SC, SILVEIRO SP, AZEVEDO MJ, FRIEDMAN R: Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Brazilian J Med Biol Res* 26: 1269-1278, 1993.
 42. BENDING JJ, VIBERTI GC, WATKINS PJ, KEEN H: Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycemc
-

- control. *Br Med J* 292: 83-86,1996.
43. HASSLACHER C, RITZ E, WAHL P, MICHAEL C: Similar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 4: 859-863, 1989.
 44. RITZ E, RYCHLIK I, LOCATELLE F, HALIMI S: End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. *Am J Kidney Dis* 34(5): 795-808, 1999.
 45. GALL MA, NIELSEN FS, SMIDT UM, PARVING HH: The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 36: 1071-1078, 1993.
 46. PARVING H-H, SMIDT UM, HOMMEL E et al.: Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 22: 188-195, 1993.
 47. SMULDERS YM, RAKIC M, STEHOUWER CDA, WEIJERS RNM, SLAATS EH, SILBERBUSCH J: Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 20: 999-1005, 1997.
 48. SAWICKI PT, DIDJURGEIT U, MUHLHAUSER I, BENDER R, HEINEMANN L, BERGER M: Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 17: 126-131, 1994.
-

49. ALAVERAS AEG, THOMAS SM, SAGRITOTIS A, VIBERTI GC: Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 12 (suppl 2): 71-74, 1997.
 50. RUGGENENTI P, GAMBARA V, PERNA A, BERTANI T, REMUZZI G: The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: Predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury. *J Am Soc Nephrol* 9: 2336-2343, 1998.
 51. PARVING H-H, JACOBSEN P, TARNOW L, ROSSING P, LECERF L, POIRIER O, CAMBIEN F: Effect of deletion polymorphism of angiotensin converting enzyme gene on progression of diabetic nephropathy during inhibition of angiotensin converting enzyme: observational follow-up study. *Br Med J* 313: 591-94, 1996.
 52. YOSHIDA H, KURIYAMA S, ATSUMI Y, TOMONARI H, MITARAI T, HAMAGUCHI A, KUBO H, KAWAGUCHI Y et al.: Angiotensin I converting enzyme polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 50: 657-664, 1996.
 53. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDOM: Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *Br Med J* 311: 973-977, 1995.
-

54. FIORETTO P, STEFFES MW, SUTHERLAND DER, GOETZ FC, MAUER M: Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339: 69-75, 1998.
 55. CHANTREL F, ENACHE I, BOUILLER M, KOLB I, KUNZ K, PETITJEAN P, MOULIN B, HANNEDOUCHE T: Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 14 (1): 129-136, 1999.
 56. MATHIESEN ER, HILSTED J, FELDT-RASMUSSEN B, et al.: The effect of metabolic control on hemodynamics in short-term insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 34: 1301-1305, 1985.
 57. IBRAHIM HN, HOSTETTER TH: Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8: 487-493, 1997.
 58. BRUNO G, CAVALLO-PERIN P, BARGERIO G, BORRA M, CALVI V, D'ERRICO N, DEAMBROGIO P, PAGANO G: Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects. *Diabetes Care* 19(1): 43-47, 1996.
 59. 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. *Br Med J* 314: 783-788, 1997.
 60. SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J: Familial clustering of
-

- diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320: 1161-1165, 1989.
61. PETTITT DJ, SAAD MF, BENNETT PH, NELSON RG, KNOWLER WC: Familial predisposition to renal disease in two generation of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 33: 438-443, 1990.
 62. EARLE K, WALKER J, HILL C, VIBERTI GC: Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 326: 673-677, 1992.
 63. KELLER CK, BERGIS KH, FLISER D, KLIMM HP, RITZ E: How frequent is microalbuminuria (MA) in type II diabetes of recent onset and is MA related to genetic factors. *J Am Soc Nephrol* 5: 378, (abstr) 1994.
 64. CANANI LH, GERSHMAN F, GROSS JL: Familial clustering of diabetic nephropathy in brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes* 48: 909-913, 1999.
 65. KROLEWSKI AS, CANESSA M, WARRAM JH, LAFFEL LMB, CHRISTLIEB AR, KNOWLER WC, RAND LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 140-145, 1988.
 66. NELSON RG, PETTITT DJ, COURTEN MP, HANSON RL, KNOWLER WC, BENNETT PH: Parental hypertension and proteinuria in Pima Indians with
-

- NIDDM. *Diabetologia* 39(4): 433-438,1996.
67. CANANI LH, GERSHMAN 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.
68. FOGARTY DG, RICH SS, HANNA L, WARRAN JH, KROLEWSKI AS: Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes in heritable and genetically correlated to blood pressure. *Kidney Int* 57: 250-257, 2000.
69. IMPERATORE G, HANSON RL, PETTITT DJ, KOBES S, BENNETT PH, KNOWLER WC: Segregation and linkage analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. *Am J Hum Genet* 61 (Suppl.) : A 280, 1997.
70. FOGARTY DG, HANNA LS, WANTMAN M, WARRAM JH, KROLEWSKI AS, RICH SS: Segregation analysis of urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 1057-1063, 2000.
71. LIESE AD, MAYER-DAVS EJ, TYROLER HÁ, DAVIS CE, DEIL U, SCHMIDT MI, BRANCATI FL, HEISS G: Familial components of the multiple metabolic syndrome: The ARIC study. *Diabetologia* 40 (8): 963-970, 1997.
-

72. REAVEN GM: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607, 1998.
73. DESPRÉS JP, LAMARCHE B, MAURIÈGE P, CANTIN B, DAGENAIS GR, MOORJANI S, LUPIEN PJ: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957, 1996.
74. MICCOLI R, CERAUDO AM, MANFREDI SG, ODOGUARDI L, NAVALESI R: Atherogenic dyslipidemia, metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Cardiologia* 44(10): 885-899, 1999.
75. BABA T, NEUGEBAUER S, WATANABE T: Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 54: 197-234, 1997.
76. TREVISAN R, FIORETTO P, BARBOSA J, MAUER M: Insulin-dependent diabetic sibling pairs are concordant for sodium-hydrogen antiport activity. *Kidney Int* 55: 2383-2389, 1999.
77. FUJISAWA T, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y, HAMADA Y, UEDA H, SHINTANI M, FUKUDA M, OGIHARA T: Meta-analysis of association of insertion-deletion polymorphism of angiotensin I – converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. *Diabetologia* 41: 47-53, 1998.
-

78. OHKUBO Y, KISHIKAWA H, ARAKI E, MYIATA T, ISAMI S, MOTOYOSHI S, KOJIMA Y, FURUYOSHI N, SHICHIRI M: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
 79. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 47: 1703-1720, 1995.
 80. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 33): Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
 81. 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.
 82. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 38): Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 317: 703-712, 1998.
-

83. SILVEIRO SP, FRIEDMAN R, AZEVEDO MJ, CANANI LH, GROSS JL: Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 19: 171-174, 1996.
 84. SILVEIRO SP, COSTA LA, BECK MO, GROSS JL: Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care* 21: 1521-1524, 1998.
 85. ORTH SR, RITZ E, SCHRIER RW: The renal risks of smoking. *Kidney Int* 51: 1669-1677, 1997.
 86. PECIS M, AZEVEDO MJ, SOARES RS, FERLIN EL, GROSS JL: Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000, *in press*.
 87. PUGH JA, MEDINA R, RAMIREZ M: Comparison of the course to end-stage renal disease of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic nephropathy. *Diabetologia* 36: 1094-1098, 1993.
 88. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
-

89. VIJAN S, HOFER TP, HAYWARD RA: Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 127: 788-795, 1997.
 90. BROWNLEE M, CERAMI A, VLISSARA H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 318: 1315-1318, 1988.
 91. WALKER WG, HERMANN J, MURPHY R, PATZ A: Elevated blood pressure and angiotensin II are associated with accelerated loss of renal function in diabetic nephropathy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 97: 94-104, 1985.
 92. NELSON RG, PETTITT DJ, BAIRD HR, CHARLES MA, LIU QZ, BENNETT BH, KNOWLER WC: Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetologia* 36: 998-1001, 1993.
 93. RITZ E, HASSLACHER C, MANN J, GUO JZ: Hypertension and vascular disease as complications of diabetes. In: Laragh J.H., Brenner B.M. (eds): *Hypertension - Pathophysiology, Diagnosis and Management*, vol 2. New York, NY, Raven, pp 1705-1706, 1990.
 94. NIELSEN S, SCHMITZ A, REHLING M, MOGENSEN CE: Systolic blood pressure relates to the rate of decline of glomerular filtration rate in type II diabetes. *Diabetes Care* 16: 1427-1432, 1993.
-

95. MOGENSEN CE: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in short-term and long-term juvenile diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 28: 91-100, 1971.
 96. MOGENSEN CE, ANDERSEN MJF: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 22: 706-712, 1973.
 97. DITZEL J, JUNKER K: Abnormal glomerular filtration rate, renal plasma flow and renal protein excretion in recent and short-term diabetes. *Br Med J* 2: 13-19, 1972.
 98. VORA JP, DOLBEN J, DEAN JD, THOMAS D, WILLIAMS JD, OWENS DR, PETERS JR: Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41: 829-835, 1992.
 99. SILVEIRO SP, FRIEDMAN R, GROSS JL: Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16: 115-119, 1993.
 100. BRENNER BM, LAWLER EV, MACKENZIE HS: The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 49: 1744-1777, 1996.
 101. RUDBERG S, PERSSON B, DAHLQUIST G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy - An 8-year prospective study. *Kidney Int* 41: 822-828, 1992.
 102. CARAMORI MLA, GROSS JL, PECIS M, AZEVEDO MJ: Glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate and blood pressure changes in
-

- normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabetes Care* 22: 1512-1516, 1999.
103. YIP JW, JONES SL, WISEMAN MJ, HILL C, VIBERTI GC: Glomerular hyperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM. A 10-year follow-up study. *Diabetes* 45: 1729-1733, 1996.
104. AZEVEDO MJ, GROSS JL: Follow-up of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 4: 611, 1991.
105. MOGENSEN CE: Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 46: 201-206, 1986.
106. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 311: 89-93, 1984.
107. OLIVARIUS NF, ANDREASSEN AH, KEIDING N, MOGENSEN CE: Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia* 36: 1007-1016, 1993.
108. MIMRAN A, RIBSTEIN J, DuCAILAR G, HALIMI JM: Albuminuria in normals and essential hypertension. *J Diabetes Complications* 8: 150-156, 1994.
-

109. MULEC H, SVEND AJ, WIKLUND O, BJÖRCK S: Cholesterol: A renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 22(1): 196-201, 1993.
110. NELSON RG, KNOWLER WC, PETTITT DJ, HANSON RL, BENNETT PH: Incidence and determinants of elevated urinary albumin excretion in Pima Indians with NIDDM. *Diabetes Care* 18: 182-187, 1995.
111. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDOM: Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *Br Med J* 306: 1235-1239, 1993.
112. WINOCUR PH, DHAR H, ANDERSON DC: The relationship between autonomic neuropathy and urinary sodium and albumin excretion in insulin-treated diabetics. *Diabet Med* 3: 436-440, 1986.
113. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical Report Series 727. World Health Organization, 1985.
114. ROSE GA: The diagnoses of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *World Health Organization Bulletin* 27: 645-658, 1962.
115. GROSS JL, AZEVEDO MJ, SILVEIRO SP, FRIEDMAN R, PECIS M: Medida da filtração glomerular pela técnica do 51 Cr-EDTA. In *Atualidades em Nefrologia* 2. 1ª Ed. Cruz J, David Neto E, Bourdmann EA, Alves MAVFR, Salgado Filho N, Magalhães RL, Barros RT, Eds. Ed. Sarvier, São Paulo, Cap. 2, p. 21-26. 1992.

116. CHANTLER C, BARRAT TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 47: 613-617, 1972.
117. BROCHNER-MORTENSEN, RODBRO P: Selection of routine method for determination of glomerular filtration rate in adult patients. *Scand J Clin Lab Invest* 36: 35-43, 1976.
118. GROSS JL, FRIEDMAN R, AZEVEDO MJ, SILVEIRO SP, PECIS M: Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by 51Cr-EDTA. *Brazilian J Med Biol Res* 25 : 129-134, 1992.
119. LATNER AL: Protein Metabolism. In: Clinical Biochemistry. Edited by Cantarow and Trumper. 7th ed. Albert L Latner. WB Saunders Company, pp.147-234, 1975.
120. RAVID M, LANG R, RACHMANI R, LISHNER M: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7 year follow-up study. *Arch Intern Med* 156(3): 286-289, 1996.
121. RAVID M, BROSH D, LEVY Z, BAR-DAYAN Y, RAVID-SAFRAN D, RACHMANI R: Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 128: 982-988, 1998.
-

122. BANAUCH D, BRÜMMER W, EBELING W, METZ H, RINDFREY H, LANG H, LEYBOLD K, RICK W: *Z. klin. Chem. und Klin. Biochem.* 13: 101-107, 1995.
123. TRIVELLI LA, RANNEY HM, LAI HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 284: 353-357, 1971.
124. CAMARGO JL, ZELMANOVITZ T, PAGGI A, FRIEDMAN R, GROSS JL: Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. *Scand J Clin Lab Invest*, 58: 521-528, 1998.
125. JOHNSON RN, METCALF HM, BACKER JR: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. An index of diabetic control. *Clinica Chimica Acta* 127: 87-95, 1982.
126. FABINY DL, ERTINGSHAUSEN G: Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin Chem* 17: 696-698, 1971.
127. TALKE H, SHUBERT GE: Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum in optischen test nach warburg. *Klin Wschr*, 43: 174-175, 1965.
128. KAPLAN A. *Clinical Chemistry-Interpretation and Techniques*. 4th Edition, William and Wilkims CO, 1995.
129. ALLAIN CC, POON LS, CHAN CS, RICHMOND W, FU FC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20: 470-475, 1974.
-

130. MCGOWAN MW, ARTISS JD, STRANDBERGH DR, ZAK B: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29: 538-542, 1983.
131. WARNICK GR, WOOD PD: National Cholesterol Education Program Recommendations for Measurements of High Density Lipoprotein Cholesterol. Executive Summary. *Clin Chem* 41: 1427-1433, 1995.
132. HARDY RW, COHN M, KONRAD RJ: Automated chemiluminescent assay for C-peptide. *J Clin Lab Anal* 14 (1): 17-19, 2000.
133. BLACKBURN H, KEYS A, SIMONSEN E, RAUTAHARJU P, PUNSAR S: The electrocardiogram in population studies: a classification system. *Circulation* 21: 1160-1175, 1960.
134. EWING DJ, CLARKE BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285: 916-918, 1982.
135. NEUMANN C, SCHMID H: Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 30(2): 197-205, 1997.
136. NEUMANN C, SCHMID H: Relationship between the degree of cardiovascular autonomic dysfunction and symptoms of neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 28(7): 751-757, 1995.
137. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH: Clinical Epidemiology: the

- essential. 3 rd Edition. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland. Pp 113-114. 1996.
138. KAHN HA, SEMPOS CT: Statistical methods in epidemiology. Oxford University Press Inc., pp 59-60, 1989.
139. PARK JY, KIM HK, CHUNG YE, KIM SW, HONG SK, LEE KU: Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21(4): 530-534, 1998.
140. SCHMITZ A, VAETH M, MOGENSEN CE: Systolic blood pressure relates to the rate of progression of microalbuminuria in NIDDM. *Diabetologia* 37: 1251-1258, 1994.
141. JOHN L, SUNDER RAO PSS, KANAGASABAPATHY AS: Rate of progression of albuminuria in type II diabetes. *Diabetes Care* 17: 888-890, 1994.
142. GILBERT RE, TSALAMANDRIS C, BACH LA, PANAGIOTOPOULOS S, O'BRIEN RC, ALLEN TJ, GOODALL I, YOUNG V, SEEMAN E, MURRAY RML, COOPER ME, JERUMS G: Long-term glyceemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. *Kidney Int* 44: 855-859, 1993.
143. POWRIE JK, WATTS GF, INGHAM JN, TAUB NN, TALMUD PJ, SHAW KM: Role of glyceemic control in development of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J* 309: 1608-1612, 1994.
-

144. MATHIESEN ER, RØNN B, STORM B, FOGHT H, DECKERT T: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 12: 482-487, 1995.
145. MOGENSEN CE: Microalbuminuria and incipient diabetic nephropathy. *Diabetic Nephropathy* 3: 75-78, 1984.
146. BIGAZZI R, BIANCHI S, BALDARI D, CAMPESE VM: Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 16: 1325-1333, 1998.
147. SIEVERS ML, NELSON RG, BENNETT PH: Sequential trends in overall and cause-specific mortality in diabetic and nondiabetic Pima Indians. *Diabetes Care* 19(2): 107-111, 1996.
148. TUTTLE KR, PUHLMAN ME, COONEY SK, SHORT R: Urinary albumin and insulin as predictors of coronary artery disease: An angiographic study. *Am J Kidney Dis* 34(5): 918-925, 1999.
149. PARVING HH, GALL MA, SKØTT P, JØRGENSEN HE, LØKKEGAARD H, JØRGENSEN F, NIELSEN B, LARSEN S: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 41: 758-762, 1992.
150. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 30): Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and
-

- associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 116: 297-303, 1998.
151. EL-ASRAR AM, AL-RUBEAAAN KA, AL-AMRO SA, KANGAVE D, MOHARRAM AO: Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics. *Int Ophthalmol* 22(3): 155-161, 1998-99.
152. MORGAN CL, CURRIE CJ, STOTT NCH, SMITHERS M, BUTLER CC, PETERS JR: The prevalence of multiple diabetes-related complications. *Diabet Med* 17: 146-151, 2000.
153. VLEMING LJ, VAN DER PIJL JW, LEMKES HHPJ, WESTENDORP RGJ, MAASSEN JA, DAHA MR, VAN ES LA, VAN KOOTEN C: The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with progression of diabetic nephropathy to end stage renal failure in IDDM. *Clinical Nephrology* 51(3): 133-140, 1999.
154. REICHARD P, NILSSON BY, ROSENQVIST U: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 304-309, 1993.
155. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
-

156. FORSBLOM CM, GROOP PH, EKSTRAND A, TÖTTERMAN KJ, SANE T, SALORANTA C, GROOP L: Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 21(11): 1932-1938, 1998.
157. KELLER CK, BERGIS KH, FLISER D, RITZ E: Renal findings in patients with short-term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 7: 2627-2635, 1996.
158. PARVING HH, ANDERSEN M, SMIDT UH, HOMMEL E, MATHIESEN ER, SVENDSEN PA: Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 294: 1443-1447, 1987.
159. MOGENSEN C, KEANE W, BENNETT P, JERUMS C, PARVING H, PASSA P, et al.: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 346: 1080-1084, 1995.
160. LEWIS EJ, HUNSICKER LG, BAIN RP, ROHDE RD for the Collaborative Study Group: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
161. MATHIESEN ER, HOMMEL E, GIESE J, PARVING HH: Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 303: 81-87, 1991.
162. 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. *Br Med J* 319: 24-25, 1999.
163. THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Eng J Med* 342 (3): 145-153, 2000.
164. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP (UKPDS 39): Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 317: 713-720, 1998.
165. HANSEN HP, CHRISTENSEN PK, TAUBER-LASSEN E, KLAUSEN A, JENSEN BR, PARVING HH: Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 55: 621-628, 1999.
166. ZELLER K, WHITTAKER E, SULLIVAN L, RASKIN P, JACOBSON HR: Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 324: 78-84, 1991.
167. COHEN D, DODDS R, VIBERTI GC: Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 294: 795-798, 1987.
168. MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE STUDY GROUP: Effects of

- dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the modification of diet in renal disease study. *J Am Soc Nephrol* 7: 2616-2626, 1996.
169. LEOVITZ HE, PALMISANO J: Cross-sectional analysis of renal function in black americans with NIDDM. *Diabetes Care* 13 (suppl 4): 1186-1190, 1990.
170. NOWACK R, RAUM E, BLUM W, RITZ E: Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 20: 342-347, 1992.
171. CHAIKEN RL, ECKERT-NORTON M, BARD M, BANERJI MA, PALMISANO J, SACHIMECHI I, LEOVITZ HE: Hyperfiltration in african-american patients with type 2 diabetes. Cross-sectional and longitudinal data. *Diabetes Care* 21: 2129-2134, 1998.
172. CHASE HP, GARK SK, MARSHALL G, BERG CL, HARRIS S, JACKSON WE, HAMMAN RE: Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 265: 614-617, 1991.
173. VETERANS AFFAIRS COOPERATIVE STUDY GROUP IN TYPE II DIABETES MELLITUS: Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins. *Arch Intern Med* 158: 2485-2490, 1998.
174. RAVID M, NEUMANN L, LISCHNER M: Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: Effect of ACE inhibitors. *Kidney Int* 47: 907-910, 1995.

175. GAEDE P, VEDEL P, PARVING HH, PEDERSEN O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: The Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-622, 1999.
176. SCHLEIFFER T, HÖLKEN H, BRASS H: Morbidity in 565 type 2 diabetic patients according to stage of nephropathy. *J Diab Comp* 12: 101-109, 1998.
177. SIEVERS ML, NELSON RG, BENNETT PH: Decrease in mortality from diabetic nephropathy in Pima Indians. *Diabetes Care* 19(7): 777, 1996.
178. WANG SL, HEAD J, STEVENS L, FULLER JH: Excess mortality and its relation to hypertension and proteinuria in diabetic patients. The World Health Organization Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetes Care* 19(4): 305-312, 1996.
179. HELLMAN R, REGAN J, ROSEN H: Effect of intensive treatment of diabetes on the risk of death or renal failure in NIDDM and IDDM. *Diabetes Care* 20(3), 258-264, 1997.
180. ROWE JW, ANDRES R, TOBIN JD, NORRIS AH, SHOCK NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Gerontology* 31(2): 155-163, 1976.
181. WIRTA O, PASTERNAK A, LAIPPALA P, TURJANMAA V: Glomerular filtration rate and kidney size after six years disease duration in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Clinical Nephrology* 45(1):10-17, 1996.
-

182. NELSON RG, MEYER TW, MYERS BD, BENNETT PH: Course of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 52 (suppl 63): S 45-S 48, 1997.
183. NOSADINI R, VELUSSI M, BROCCO E, BRUSEGHIN M, ABATERUSSO C, SALLER A, DALLA VESTRA M, CARRARO A, BONOLOSO E, SAMBARARO M, BARZON I, FRIGATO F, MUOLLO B, CHIESURA-CORONA M, PACINI G, BAGGIO B, PIARULLI F, SFRISO A, FIORETTO P: Course of renal function in type 2 diabetic patients with abnormalities of albumin excretion rate. *Diabetes* 49: 476-484, 2000.
184. WISEMAN MJ, VIBERTI GC, KEEN H: Threshold effect of plasma glucose in the glomerular hyperfiltration in diabetes. *Nephron* 48: 257-259, 1984.
185. WISEMAN MJ, SAUNDERS AJ, KEEN H, VIBERTI GC: Effect of blood glucose on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 312: 617-621, 1985.
-

ANEXOS

ANEXO A

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA

Porto Alegre, 30 de Abril de 1998.

PREZADO (A) Sr(a),

Estamos **reavaliando todos os pacientes** que foram acompanhados no ambulatório da Dra. Sandra Silveiro, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre os anos de 1986 e 1989. Convidamos o Sr(a). ou seu familiar a entrar em contato conosco por um dos seguintes telefones:

Dra. Sandra Silveiro: (051) 316-82-46 ou 316-82-45

Dra. Marcia Murussi: (051) 221-60-86 e 054 223-61 -75

Hospital de Clínicas: (051) 316-81-27

Pierangelo Baglio (acadêmico do curso de Medicina): (051) 224-13-76

Se preferir, comparecer diretamente ao ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nos seguintes dias e horários:

Terças-feiras ou Sextas-feiras, das 08:00 às 10:30 horas.

Local: Zona 16 (sala 1613) ou Zona 15 (sala 1501).

Nos dias acima especificados é feito o atendimento dos pacientes do ambulatório de Diabetes. Mesmo na impossibilidade do paciente comparecer, é **importantíssimo** a comunicação de algum familiar conosco.

OBS: Se necessário, poderemos reembolsar sua passagem para o transporte, mediante apresentação do comprovante no caso de passagens intermunicipais.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Silveiro

Dra. Marcia Murussi

Acad. Pierangelo Baglio

ANEXO BNúmero **0001**
IDENTIFICAÇÃOProntuário

DATA: __/__/__

Nome: _____	Fone1: _____
Data de nascimento: __/__/__	Fone2: _____
Endereço: Rua: _____	Bairro: _____
Cidade: _____	Estado: _____ CEP: _____
Médico: _____	/ CRM: _____

Sexo: 1-MASCULINO <input type="checkbox"/>	ETNIA 1-BRANCO <input type="checkbox"/>
2-FEMININO	2-PRETO 3- PARDO
	4-ORIENTAL 5- OUTROS

O Sr(a) fuma? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se SIM , quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Qual o tipo? Charuto <input type="checkbox"/> Palheiro
<input type="checkbox"/> Cachimbo <input type="checkbox"/> Cigarro <input type="checkbox"/> Com que idade iniciou a fumar? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
O Sr(a) já fumou? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se SIM , quantos cigarros por dia? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Com
que idade iniciou a fumar? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> e há quanto tempo parou de fumar (anos)? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
FUMO 1-Nunca fumou 2-Ex-fumante 3- Fumante

CAGE		
O Sr(a) bebe bebida de álcool? Se sim, CAGE: SIM NÃO		
Alguma vez você sentiu que deveria parar de beber?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alguma vez as pessoas o incomodaram criticando seu jeito de beber?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alguma vez você se sentiu mal (ou culpado) a respeito da bebida ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alguma vez você bebeu logo ao acordar para acalmar os nervos ou se livrar de uma ressaca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAGE () 1-positivo 2- negativo		

Qual a sua idade no diagnóstico do DM? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Data do diagnóstico do DM -mês / ano <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Qual o peso máximo atingido durante a vida, exceto durante gestação ? _____ Kg
Qual o seu tratamento para o DM? 1)Apenas DIETA 2)agentes orais 3)INSULINA 4) 2 + 3 <input type="checkbox"/>
Se insulina, quanto tempo após o diagnóstico do DM? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos. Dose _____
Se agentes oral(is), qual (quais) ? _____ ,há quanto tempo? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos
_____ ,há quanto tempo? <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> anos.
Já foi internado alguma vez, em emergência, por açúcar alto (CAD)? 1-sim/ 2-não <input type="checkbox"/>
Impressão do examinador: Tipo de DM - DM 1 <input type="checkbox"/> DM 2 <input type="checkbox"/> Não classificável <input type="checkbox"/>

PESQUISA DE CARDIOPATIA ISQUÊMICA.

Já teve qualquer tipo de dor ou desconforto no peito? 1- SIM 2- NÃO (SE NÃO, PARAR AQUI).

Tem dor quando sobe escada/lomba ou caminha rápido? 1-SIM 2 NÃO 3- NUNCA

Nunca se apressa ou sobe degraus (3) 1. SIM 2. NÃO

Você tem dor quando caminha a passo normal em nível plano? 1- SIM 2- NÃO

O que você faz quando sente dor caminhando? 1 - Pára ou diminui a marcha. 2 - Continua caminhando igual

Se você permanece imóvel, o que acontece? 1- A dor alivia. 2- Não alivia (Não alivia exclui CI).

Quanto tempo leva? 1- Menos de 10 min. 2- Mais de 10 min. (Mais de 10 exclui).

Pode mostrar onde é a dor? (1)esterno superior ou médio, (2) esterno, região inferior,(3)tórax anterior esquerdo ,(4) braço esquerdo, (5) outra _____

Você sente mais alguma coisa? 1- SIM 2- NÃO _____

* POSSÍVEL IAM - Você já teve dor no peito severa por meia hora ou tempo mais prolongado? 1- SIM 2- NÃO

CARDIOPATIA ISQUÊMICA 1-POSITIVA 2-NEGATIVA

PESQUISA DE CLAUDICAÇÃO INTERMITENTE.

Você sente dor nas pernas ao caminhar? 1- SIM 2- NÃO (SE NÃO, PARAR AQUI). Em que perna? Direita- 1/ Esquerda- 2

Esta dor sempre inicia quando você está imóvel ou sentado? 1-SIM 2 NÃO (Se SIM, exclui claudicação).

Em qual parte da perna você sente dor? _____ A dor inclui a panturrilha? 1-SIM 2 NÃO (Não, exclui)

Você tem dor quando sobe lomba, escada ou caminha rápido? 1- SIM 2- NÃO 3- Nunca sobe lomba, escada ou caminha rápido.(NÃO, exclui).

Você sente a dor quando caminha a passo normal em nível, plano? 1-SIM 2-NÃO

A dor desaparece quando caminha? 1- SIM 2-NÃO (SIM, exclui claudicação intermitente)

O que você faz quando sente dor caminhando? 1 - Pára ou diminui a marcha. 2 - Continua.

O que acontece se você pára de caminhar? 1- A dor alivia. 2- Não alivia (Não alivia, exclui claudicação).

Quanto tempo demora para aliviar a dor quando você pára? 1- Menos de 10 min. 2- Mais de 10 min. (Mais de 10, exclui).

CLAUDICAÇÃO 1-POSITIVA 2-NEGATIVA

EXAME FÍSICO:

PESO: _____ ALT: _____ IMC: _____ PA1: ___/___ PA2 ___/___

CINTURA: _____ QUADRIL: _____ R C/Q: _____

ÍNDICES PERNA/BRAÇO COMO: _____

pediosa D: pressão 2 / pressão 1

tibial posterior D: pressão 3 / pressão 4

pediosa E: pressão 5 /pressão 4

tibial posterior E: pressão 6 / pressão 7

FO:1-NORM 2-Ñ-PRO 3- PRE 4- PRO (Oftalmo__ ou Clínico__)

PALPAÇÃO DOS PULSOS

PULSOS	ESQUERDO	DIREITO
TIBIAL POSTERIOR		
PEDIOSO		

Ausculta Cardíaca: _____

Ausculta Respiratória: _____

Avaliação Abdominal: _____

Exame da Tireóide e pescoço: _____

Tabela de Exames Laboratoriais:

Exames/datas				
Glicemia(mg/dl)				
Hb A1c(%)				
Frutosamina(mmol/l)				
Creatinina(mg/dl)				
Uréia(mg/dl)				
Colest. total(mg/dl)				
HDL(mg/dl)				
Trigliceríd(mg/dl)				
LDL(mg/dl)				
Ht / Hb (%) / (g/dl)				
Leucócitos(/uL)				
E.Q.U.				
Urocultura				
Glicosúria(mg/24h)				
Cr 24 h(mg/24h)				
Uréia 24 h(g/24h)				
Sódio Ur. (mEq/24h)				
Prot 24 h(mg/24h)				
Amostra(mg/l)				
Micro "24" (mg/24h)				
Micro "24" (µg/min)				
Volume 24h(ml)				

AValiação de Neuropatia Periférica e Autonômica

Neuropatia periférica - sintomas

1. Pense nas suas 2 pernas, pés, braços e mãos. Responda se você apresenta dor ou desconforto como: dormência, queimação ou formigamento em repouso, nos últimos 6 meses. SIM () NÃO () Se sim, responda as seguintes perguntas:

1.1. Caracterize a dor ou desconforto:

Cansaço	<input type="text" value="1"/>	Queimação	<input type="text" value="2"/>
Cãibra	<input type="text" value="1"/>	Formigamento	<input type="text" value="2"/>
Dolorimento	<input type="text" value="1"/>	Dormência	<input type="text" value="2"/>
Outros	<input type="text" value="0"/>	Não sei	<input type="text" value="0"/>

*Escore de sinais de sensibilidade = ()

1.2. Local onde mais sente a dor ou desconforto:

Pés ou sola dos pés	<input type="text" value="2"/>	Mãos	<input type="text" value="0"/>
Pernas	<input type="text" value="1"/>	Braços	<input type="text" value="0"/>
Calcanhares	<input type="text" value="1"/>	Outros	<input type="text" value="0"/>

Especificar:

1.3. Estes sintomas acordam você à noite ?

SIM (1) NÃO (0) NÃO SEI (0)

1.4. Quando pioram estes sintomas ?

DIA (0) NOITE (2) DIA E NOITE (1) NÃO SEI (0)

*Escore de sintomas de sensibilidade = ()

2. Neuropatia periférica - Força muscular e exame físico específico

(Normal=1/ Ausente ou diminuído=2)

	Direito	Esquerdo
Reflexos profundos		
Aquileu		
Sensibilidade vibratória		
Hálux		
Índex		
Sensibilidade térmica		
Hálux		
Índex		
"Pin prick"		
Hálux		
Índex		
Monofilamentos		
Hálux		
Índex		
Caminhar calcanhares		

3. Neuropatia autonômica-testes cardiovasculares

3.1 - TRC respiração profunda-(>13 bpm se < 30a e >6 bpm se ≥ 30a) ()

Valsalva- (>1,06) ()

ortostatismo- (>1,21) ()

3.2 - RPA ortostatismo- (< - 20mmHg) ()

*Neuropatia autonômica (mais de 2 testes alterados) - Sim=1/Não=2 ()

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Glicemia: _____	Colesterol: _____	Trig: _____	DATA: / /
Frutosamina: _____	HDL: _____	VLDL: _____	
HbA1c: _____	LDL: _____	Uréia/Cr: _____	

DATA: / /

Urina 1: Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____	Uréia: _____
Creatinina: _____	Glicose: _____	Início: ___ h ___ min.	Término: ___ h ___ min		

DATA: / /

Urina 2 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____	Uréia: _____
Creatinina: _____	Glicose: _____	Início: ___ h ___ min.	Término: ___ h ___ min		

DATA: / /

Urina 3 Volume: _____	Tempo: _____	Albumina: _____	Proteína: _____	Sódio: _____	Uréia: _____
Creatinina: _____	Glicose: _____	Início: ___ h ___ min.	Término: ___ h ___ min		

EQU: _____ Urocultura: () positiva () negativa

FG: _____ ml/min/1.73m data: ___/___/___

RESUMO: DATA: / /

ESTADO: 1-VIVO 2-FALECIDO <input type="checkbox"/>	Data de falecimento ___/___/___	Causa: _____
NEFRO: 1-NORMO 2-MICRO 3-MACRO 4-DIÁLISE <input type="checkbox"/>		
Testes de neuropatia autonômica: 1-normal 2-anormal <input type="checkbox"/>		
Testes de neuropatia periférica: 1-normal 2-anormal <input type="checkbox"/>		
HAS: Se PA \geq 140/90mmHg, ou em uso drogas anti-hipertensivas ___	1-SIM 2-NÃO <input type="checkbox"/>	

CROMO: DATA: ___/___/___ HGT: _____

ESTADO: 1) VIVO 2) FALECIDO 3-CENSURADO <input type="checkbox"/>
NEFRO: 1) NORMO 2) MICRO 3)MACRO 4) DIÁLISE <input type="checkbox"/>
HAS: Se TA > 140/90mmHg, ou em uso drogas ou resposta SIM a pergunta ___ 1-SIM 2-NÃO <input type="checkbox"/>

ANEXO C**Medida da Filtração glomerular pelo ⁵¹-CrEDTA**

Data:
Nome:
Registro:
Peso (kg):
Altura (cm):
Superfície corporal (m ²):
Horário da injeção (h/min.):
Data da preparo do padrão:
Background do ambiente: / = após 1 hora.
Nome do médico:

	Horário	Tempo em min.	Contagens	Média	Valor Final *
Basal (fundo)		***	/		
1(120 min)			/		
2 (180 min)			/		
3 (240 min)			/		
Padrão	***	***	/		

FG:	ml/min
FG corrigida:	ml/min/1,73m ²
V.D (VLE):	l
V.D (VLE)corrigido:	l/1,73m ²
Fator de diluição:	250
Vol. injetado:	

* 1,2 e 3 = média - valor basal médio

Basal e padrão = média - valor background do ambiente

Glicemia capilar (início do exame): mg/dl

Local da injeção: Braço Direito

 Braço Esquerdo

OBS.:

ANEXO D**TESTES PARA AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA AUTONÔMICA**

PACIENTE: _____
 IDADE: _____ anos DATA: ____/____/____
 EXAMINADOR: _____

1) Resposta da Frequência Cardíaca (FC) à manobra de Valsalva

	1	2	3
Maior intervalo R-R			
Menor intervalo R-R			
Razão (> R-R / < R-R)			

RESULTADO FINAL (média das razões): _____
 DANO PARASSIMPÁTICO: () SIM () NÃO () BORDERLINE

2) Variação da FC durante a respiração profunda

	ciclo 1	Ciclo 2	ciclo 3	ciclo 4	ciclo 5	ciclo 6
Maior R-Rmm						
.....bpm						
Menor R-R.....mm						
.....bpm						
Diferença (> R-R - < R-R)						

RESULTADO FINAL (média das diferenças): _____ bpm
 DANO PARASSIMPÁTICO: () SIM () NÃO () BORDERLINE

3) Resposta imediata da FC ao ortostatismo

Maior intervalo R-R (ao redor do 30° batimento): _____
 Menor intervalo R-R (ao redor do 15° batimento): _____

RESULTADO FINAL (razão 30/15): _____
 DANO PARASSIMPÁTICO: () SIM () NÃO () BORDERLINE

4) Resposta da Pressão Arterial (PA) ao ortostatismo

PA com paciente deitado: ____/____ mmHg
 PA com paciente em pé : ____/____ mmHg

RESULTADO FINAL: PA_{sistólica} (deitado) - PA_{sistólica} (em pé): _____ mmHg

DANO SIMPÁTICO: () SIM () NÃO () BORDERLINE

5) Resposta da PA ao Handgrip sustentado

PA basal: ____ / ____ mmHg

Força Máxima: _____ Kg

30 % da Força Máxima: _____ Kg

PA no 1º minuto	_____ / _____	mmHg
PA no 2º minuto	_____ / _____	mmHg
PA no 3º minuto	_____ / _____	mmHg

RESULTADO FINAL ($> PA_{\text{diastólica}} \text{ no exercício} - PA_{\text{diastólica basal}}$): _____ mmHg

DANO SIMPÁTICO: () SIM () NÃO () BORDERLINE

RESULTADOS GERAIS

TOTAL DE TESTES ALTERADOS: ()1 ()2 ()3 ()4 ()5

NEUROPATIA AUTONÔMICA: () SIM () NÃO () BORDERLINE

ANEXO E

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Termo de Consentimento

O projeto de pesquisa intitulado **“Fatores de Risco para o Desenvolvimento de Nefropatia Diabética em Pacientes com Diabete Melito Tipo 2”** será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

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

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

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

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

A profissional Dra. Marcia Murussi (CREMERS 19973), certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e que posso entrar em contato com ela pelo telefone (051) 221-60-86.

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

assinatura do paciente

assinatura do investigador

ANEXO F:

DADOS DOS PACIENTES QUE PARTICIPARAM DO ESTUDO

Num	PACIENTE	ESTADO	COR	IMC B	SEXO	IDADE B
1	ABF	MICRO	Branco	25,3	FEM	52
2	AMC	BASAL MI	Branco	25,8	FEM	59
3	AS	NORMO	Branco	24,7	MAS	50
4	CGMF	MICRO	Branco	25,8	MAS	52
5	CFG	RECUSA	Branco	20,8	FEM	46
6	CSS	NORMO	Branco	23,9	FEM	59
7	DMV	BASAL MI	Branco	24,2	MAS	57
8	DS	NORMO	Branco	23,1	MAS	51
9	DLP	NORMO	Branco	25,3	MAS	66
10	EVS	NORMO	Branco	23,1	FEM	57
11	EDK	MICRO	Branco	19,7	FEM	53
12	EFD	NORMO	Branco	18,6	FEM	44
13	ERM	MICRO	Preto	22,3	FEM	53
14	EAS	NORMO	Branco	22,3	FEM	56
15	FML	ÓBITO	Branco	24,1	FEM	66
16	FMP	DESAPAR	Branco	28,9	FEM	66
17	GM	BASAL MI	Branco	24,0	MAS	57
18	GMA	ÓBITO	Branco	28,8	MAS	42
19	GSP	MICRO	Branco	25,1	MAS	44
20	HK	NORMO	Branco	24,8	MAS	56
21	HON	NORMO	Branco	24,1	MAS	56
22	HCV	RECUSA	Branco	25,6	MAS	61
23	HS	MICRO	Branco	23,1	FEM	63
24	HAS	DESAPAR	Preto	19,5	FEM	57
25	ISL	NORMO	Branco	20,4	FEM	60
26	IDR	NORMO	Branco	21,8	MAS	55
27	ICD	NORMO	Branco	24,7	MAS	47
28	ILA	NORMO	Branco	21,2	MAS	54
29	ITS	NORMO	Branco	29,1	FEM	57
30	JSA	NORMO	Branco	28	FEM	60
31	JCF	MICRO	Preto	28,9	MAS	43
32	JSTN	NORMO	Branco	28,5	MAS	44
33	JSC	MICRO	Branco	29,7	MAS	67
34	JOD	TD	Branco	28,4	MAS	44
35	JFS	NORMO	Branco	22,2	MAS	51
36	JF	NORMO	Branco	27,7	MAS	54
37	JP	ÓBITO	Branco	22,4	MAS	65
38	JIS	MICRO	Branco	27,3	FEM	46
39	JGG	MACRO	Branco	16,9	FEM	54
40	JM	BASAL MI	Branco	24,5	MAS	58
41	LBA	NORMO	Branco	27,7	MAS	55
42	LAWS	NORMO	Branco	26,6	MAS	46
43	LCN	DESAPAR	Preto	23,6	MAS	38
044	LuO	MICRO	Branco	24,4	MAS	57
45	LL	MICRO	Branco	24,8	MAS	56
46	LyO	RECUSA	Branco	27,5	MAS	60
47	MN	ÓBITO	Branco	23,2	MAS	62
48	MASS	MICRO	Branco	25,4	FEM	55
49	MLSS	IRT	Preto	28,4	FEM	56

Num	PACIENTE	ESTADO	COR	IMC B	SEXO	IDADE B
50	MGS	NORMO	Preto	26,7	FEM	59
51	MOC	BASAL MI	Branco	21,6	MAS	65
52	MQ	ÓBITO	Branco	26,2	MAS	66
53	MSF	NORMO	Branco	25,2	FEM	51
54	MSS	NORMO	Branco	25,5	MAS	61
55	NBO	NORMO	Branco	25	FEM	57
56	NS	NORMO	Branco	25,9	FEM	63
57	NCS	MICRO	Branco	30,1	MAS	45
58	NAG	NORMO	Branco	27,7	FEM	43
59	OGB	NORMO	Branco	28,8	FEM	48
60	OBN	TDC	Branco	21,1	FEM	66
61	OVM	MICRO	Branco	25,1	MAS	59
62	PP	DESAPAR	Branco	22,6	MAS	59
63	PCBM	NORMO	Branco	25,3	MAS	62
64	PaV	NORMO	Branco	22,6	MAS	49
65	PeV	NORMO	Branco	20,8	MAS	61
66	ROM	NORMO	Branco	24,2	MAS	53
67	RR	NORMO	Branco	25,4	MAS	47
68	RC	NORMO	Branco	26,4	MAS	47
69	RCR	ÓBITO	Preto	28,3	MAS	48
70	SAP	NORMO	Branco	27,2	FEM	47
71	VLS	NORMO	Branco	22,3	FEM	49
72	VND	NORMO	Branco	23,5	MAS	45

ESTADO = categoria do paciente avaliado ao final do estudo: Normo = normolabuminúrico, Micro = microalbuminúrico, Macro = macroalbuminúrico, Desapar = desaparecido/não localizado, Basal Mi = paciente já era microalbuminúrico no período basal, Recusa = paciente se recusou a participar do estudo, TDC = tolerância diminuída aos carboidratos, IRT = insuficiência renal terminal, B = basal.

Num	PACIENTE	FUMO B	FUMO F	PAS B	PAS F	PAD B	PAD F
1	ABF	fumante	ex-fumante	126	153	74	79
2	AMC	nunca	nunca	100	132	76	85
3	AS	fumante	fumante	132	121	80	71
4	CGMF	nunca	nunca	150	147	92	78
5	CFG			120		78	
6	CSS	nunca	nunca	150	126	100	75
7	DMV	nunca	nunca	108		82	
8	DS	ex-fumante	ex-fumante	106	105	60	50
9	DLP	ex-fumante	ex-fumante	148	145	82	84
10	EVS	nunca	nunca	110	116	82	68
11	EDK	nunca	nunca	134	137	80	80
12	EFD	fumante	fumante	140	128	80	63
13	ERM	nunca	nunca	120	167	70	87
14	EAS	nunca	nunca	110	131	70	79
15	FML	nunca	nunca	140		80	
16	FMP			130		90	
17	GM	ex-fumante		140		80	
18	GMA	ex-fumante	ex-fumante	120		80	
19	GSP	nunca	nunca	160	127	100	85
20	HK	fumante	ex-fumante	172	133	94	67
21	HON	nunca	nunca	140	131	94	82
22	HCV			130		80	
23	HS	nunca	nunca	100	130	70	80
24	HAS	nunca		140		90	
25	ISL	nunca	nunca	132	138	72	72
26	IDR	fumante	fumante	120	123	84	80
27	ICD	ex-fumante	ex-fumante	118	122	74	81
28	ILA	nunca	nunca	100	124	60	80
29	ITS	fumante	fumante	128	124	80	68
30	JSA	ex-fumante	ex-fumante	112	131	78	77
31	JCF	nunca	nunca	120	140	84	90
32	JSTN	fumante	ex-fumante	110	140	80	100
33	JSC	ex-fumante	ex-fumante	158	120	110	80
34	JOD	ex-fumante	ex-fumante	154		90	
35	JFS	fumante	ex-fumante	90	115	60	65
36	JF	ex-fumante	ex-fumante	136	143	110	72
37	JP	fumante		174		110	
38	JIS	fumante	fumante	120	162	74	100
39	JGG	nunca	nunca	122	139	84	77
40	JM	nunca	nunca	132	130	80	70
41	LBA	ex-fumante	ex-fumante	132	115	80	67
42	LAWS	fumante	fumante	112	110	80	75
43	LCN			126		86	
44	LuO	ex-fumante	ex-fumante	140	138	78	68
45	LL	nunca	nunca	130	134	80	86
46	LyO	nunca	nunca	142	140	96	78
47	MN	ex-fumante	ex-fumante	110		70	
48	MASS	fumante	fumante	120	132	80	76
49	MLSS	nunca	nunca	130	160	86	90

Num	PACIENTE	FUMO B	FUMÔ F	PAS B	PAS F	PAD B	PAD F
50	MGS	Nunca	nunca	128	147	72	86
51	MOC	Fumante	fumante	164		80	
52	MQ	ex-fumante	ex-fumante	130		70	
53	MSF	Nunca	nunca	142	171	86	90
54	MSS	ex-fumante	ex-fumante	108	125	68	71
55	NBO	Fumante	fumante	178	123	90	73
56	NS	Nunca	nunca	140	145	70	65
57	NCS	ex-fumante	ex-fumante	144	162	100	94
58	NAG	Nunca	nunca	124	130	84	80
59	OGB	Nunca	nunca	154	133	92	77
60	OBN	Nunca	nunca	158		70	
61	OVM	Nunca	nunca	140	130	80	70
62	PP			110		70	
63	PCBM	Fumante	ex-fumante	140	93	74	52
64	PaV	Fumante	fumante	122	119	90	67
65	PeV	Fumante	fumante	140	160	90	80
66	ROM	ex-fumante	ex-fumante	170	162	94	93
67	RR	ex-fumante	ex-fumante	160	157	100	95
68	RC	Nunca	nunca	100	130	70	88
69	RCR	Nunca	nunca	172		98	
70	SAP	Nunca	nunca	118	113	80	76
71	VLS	Fumante	ex-fumante	92	112	60	70
72	VND	Nunca	nunca	106	111	80	78

B = basal, F = final, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica.

Num	PACIENTE	TTO DM B	TTO DM F	RET B	RET F
1	ABF	hipoglicemiante	insulina	sim	sim
2	AMC	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	sim	sim
3	AS	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	sim
4	CGMF	hipoglicemiante	insulina	não	sim
5	CFG	hipoglicemiante		sim	
6	CSS	insulina	insulina	não	sim
7	DMV	dieta	Hipoglicemiante	não	sim
8	DS	dieta	Hipoglicemiante	não	não
9	DLP	insulina	Insulina	não	não
10	EVS	hipoglicemiante	Insulina	não	não
11	EDK	dieta	Insulina	não	não
12	EFD	hipoglicemiante	Insulina	não	não
13	ERM	hipoglicemiante	Insulina	não	sim
14	EAS	dieta	Hipoglicemiante	não	não
15	FML	insulina		não	
16	FMP			não	
17	GM	hipoglicemiante		sim	
18	GMA	hipoglicemiante		não	
19	GSP	dieta	Insulina	sim	sim
20	HK	dieta	Hipoglicemiante	não	sim
21	HON	dieta	Hipoglicemiante	não	não
22	HCV	hipoglicemiante		sim	
23	HS	insulina	insulina	não	não
24	HAS	hipoglicemiante		não	
25	ISL	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
26	IDR	insulina	insulina	não	não
27	ICD	dieta	dieta	não	não
28	ILA	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
29	ITS	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	sim
30	JSA	hipoglicemiante	insulina	não	não
31	JCF	dieta	Hipoglicemiante	não	sim
32	JSTN	dieta	insulina	não	não
33	JSC	dieta	Hipoglicemiante	sim	sim
34	JOD	dieta		não	
35	JFS	hipoglicemiante	insulina	sim	sim
36	JF	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
37	JP	hipoglicemiante		não	
38	JIS	hipoglicemiante	insulina	não	sim
39	JGG	hipoglicemiante	insulina	não	sim
40	JM	insulina	insulina	não	sim
41	LBA	dieta	Hipoglicemiante	não	não
42	LAWS	dieta	insulina	não	não
43	LCN	dieta		não	
44	LuO	dieta	Hipoglicemiante	sim	sim
45	LL	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
46	LyO	dieta	Hipoglicemiante	não	
47	MN	insulina		não	
48	MASS	hipoglicemiante	insulina	sim	sim
49	MLSS	hipoglicemiante	insulina	sim	sim

Num	PACIENTE	TTO DM B	TTO DM F	RET B	RET F
50	MGS	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
51	MOC	hipoglicemiante	insulina	não	sim
52	MQ	hipoglicemiante		não	
53	MSF	dieta	Hipoglicemiante	não	não
54	MSS	dieta	Hipoglicemiante	não	não
55	NBO	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
56	NS	hipoglicemiante	insulina	não	não
57	NCS	dieta	Hipoglicemiante	não	sim
58	NAG	hipoglicemiante	insulina	sim	sim
59	OGB	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	sim
60	OBN	dieta		não	
61	OVM	insulina	insulina	sim	sim
62	PP			não	
63	PCBM	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
64	PaV	dieta	Hipoglicemiante	não	não
65	PeV	hipoglicemiante	insulina	sim	sim
66	ROM	hipoglicemiante	insulina	não	não
67	RR	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	não
68	RC	dieta	dieta	não	não
69	RCR	insulina		não	
70	SAP	hipoglicemiante	Hipoglicemiante	não	sim
71	VLS	insulina	insulina	não	não
72	VND	dieta	Hipoglicemiante	não	não

TTO = tratamento, DM = diabete, RET = retinopatia diabética, B = basal, F = final.

Num	PACIENTE	anos DM	EUA B	EUA F	TFG B	TFG F
1	ABF	1	2,7	24,2	111,8	76,63
2	AMC	4	27	266,9	129,3	82,89
3	AS	6	5,8	18,6	88,6	69,83
4	CGMF	3	12,2	62,5	158,6	104,9
5	CFG	1	6,4		114	
6	CSS	4	8,6	9,2	107,1	69,83
7	DMV	1	32,2	190,7	130,9	61,14
8	DS	6	1,2	9,7	85,9	65,26
9	DLP	20	8,9	10	74	55,05
10	EVS	7	3,2	3,8	149,9	123,2
11	EDK	10	5,1	62,6	119,6	87
12	EFD	2	3,1	8,9	119,3	137,72
13	ERM	1	3,7	55,3	94,4	61,62
14	EAS	8	1,6	2,6	95,4	83,9
15	FML	5	1,8		115	
16	FMP	1	1		75,9	
17	GM	11	25,3		119,1	
18	GMA	2	9,9		91,7	
19	GSP	9	2,9	55,4	155,9	58,45
20	HK	1	7,4	5,5	124,3	137,65
21	HON	10	5,1	3,4	102,2	95,82
22	HCV	5	1,8		92,2	
23	HS	2	19	22,6	137	91,9
24	HAS	2	2,7		82,1	
25	ISL	16	1,8	5	83,5	72,64
26	IDR	10	2,4	3,5	137,5	126,61
27	ICD	2	1	5,4	120,7	91,26
28	ILA	3	4	5,7	124,1	111
29	ITS	1	3,6	8,2	114,3	102,7
30	JSA	2	0,1	5	88,8	70,08
31	JCF	4	7,1	168	144,3	126,4
32	JSTN	1	2,4	12,7	106,5	95,83
33	JSC	8	4,3	27,1	100,9	60,54
34	JOD	4	0,4		136	
35	JFS	5	4,8	18,5	104,1	108,3
36	JF	9	0,2	5,2	97,8	104,6
37	JP	3	2,5		114	
38	JIS	2	2,3	60,5	126,4	66,42
39	JGG	7	18,9	1137	111	43,8
40	JM	20	31,3	51,8	96,6	83,53
41	LBA	9	1,8	5,2	130,3	125,74
42	LAWS	3	3,3	10,1	170,1	125,1
43	LCN	1	0,8		141,4	
44	LuO	4	12,5	22,6	139,4	132,7
45	LL	4	0,2	25	142,7	127,92
46	LyO	3	3,2		106,6	
47	MN	18	3,8		124,7	
48	MASS	3	3,8	72,1	116,6	90,45
49	MLSS	4	8,5	11 g	104	17,4

Num	PACIENTE	anos DM B	EUA B	EUA F	TFG B	TFG F
50	MGS	9	2,3	7,5	114	80,19
51	MOC	12	28,4	530,9	105,4	53,23
52	MQ	1	1,4		128,3	
53	MSF	6	0,1	3,4	118,6	65,04
54	MSS	7	2,1	4,1	139,7	118,53
55	NBO	4	1,7	6,3	129,7	93,52
56	NS	7	0,1	13	117,1	79,12
57	NCS	2	17,6	67,9	136,2	62,7
58	NAG	13	5,8	8	163,9	124,41
59	OGB	1	4,1	4,7	120,5	121,86
60	OBN	1	3,3		101,1	
61	OVM	16	6,7	23	103,9	95,38
62	PP	10	1,5		112,1	
63	PCBM	5	3,5	10,4	100,8	94,68
64	PaV	6	3,6	4,8	109	81,52
65	PeV	15	4,2	14	140,4	105,6
66	ROM	15	5,6	6,7	139,7	141,5
67	RR	5	2	7,5	113	73,33
68	RC	1	0,8	2,8	104,2	104,47
69	RCR	2	6,4		136	
70	SAP	6	7,2	4,2	142,7	123,86
71	VLS	7	8,3	4,5	132,4	103,34
72	VND	3	1,4	4,8	131	131,67

B = basal, F = final, anos DM B = anos desde o diagnóstico de diabetes no período basal, EUA= excreção urinária de albumina, TFG = taxa de filtração glomerular.

Num	PACIENTE	GLI B	GLI F	COL B	COL F	TR B	TR F
1	ABF	142	269	268	248	202	150
2	AMC	284	111	250	204	260	118
3	AS	153	97	193	169	116	96
4	CGMF	248	133	202	168	481	137
5	CFG	134		181		79	
6	CSS	186	275	213	206	88	60
7	DMV	226	197	235	182	188	170
8	DS	98	81	236	218	229	220
9	DLP	186	204	208	199	243	213
10	EVS	338	196	140	179	94	84
11	EDK	180	122	259	315	94	185
12	EFD	123	264	210	191	55	67
13	ERM	151	119	223	256	59	64
14	EAS	142	141	232	205	413	144
15	FML	194		181		118	
16	FMP	119		345		157	
17	GM	221		204		57	
18	GMA	109		221		439	
19	GSP	210	106	189	320	493	471
20	HK	156	216	164	150	122	111
21	HON	123	78	223	171	145	59
22	HCV	182		225		353	
23	HS	318	273	215	212	41	71
24	HAS	154		207		97	
25	ISL	151	163	243	234	164	135
26	IDR	79	19	180	152	69	33
27	ICD	131	134	118	193	74	222
28	ILA	138	151	266	246	76	120
29	ITS	205	193	190	247	85	152
30	JSA	132	98	326	245	128	96
31	JCF	277	205	209	209	214	150
32	JSTN	93	192	192	189	156	124
33	JSC	97	239	273	269	302	256
34	JOD	119		185		95	
35	JFS	83	56	206	220	78	83
36	JF	130	126	229	217	153	94
37	JP	149		242		148	
38	JIS	254	258	209	299	113	291
39	JGG	222	297	190	247	157	152
40	JM	105	110	281	159	193	146
41	LBA	150	138	162	153	35	88
42	LAWS	300	331	200	189	422	181
43	LCN	163		245		145	
44	LuO	308	240	377	220	596	155
45	LL	147	175	162	166	91	111
46	LyO	140		224		303	
47	MN	114		238		88	
48	MASS	275	251	274	225	196	135
49	MLSS	315	120	282	290	298	136

Num	PACIENTE	GLI B	GLI F	COL B	COL F	TR B	TR F
50	MGS	134	141	224	217	131	101
51	MOC	168	93	227	225	74	83
52	MQ	220		163		134	
53	MSF	163	305	224	240	183	101
54	MSS	147	120	164	127	55	45
55	NBO	157	108	213	198	133	123
56	NS	198	107	202	196	285	236
57	NCS	214	176	321	239	1134	280
58	NAG	321	168	266	222	288	173
59	OGB	142	151	316	214	170	149
60	OBN	121		482		201	
61	OVM	125	155	153	173	117	122
62	PP	131		186		108	
63	PCBM	172	141	261	215	124	112
64	PaV	172	83	235	137	139	81
65	PeV	228	196	224	207	188	167
66	ROM	196	137	254	232	307	249
67	RR	146	165	186	201	38	48
68	RC	85	123	269	253	75	202
69	RCR	47		146		43	
70	SAP	198	180	193	193	120	155
71	VLS	133	99	165	222	97	99
72	VND	170	136	185	229	33	130

GLI = glicemia, COL = colesterol total, TR = triglicéridos, B = basal, F = final.

ANEXO G: Dados dos controles que participaram do estudo.

Nº	CONTROLE	IDADE B	SEXO	IMC B	IMC F	FUMO F
1	AB	48	FEM	23.1	22.8	EX
2	ALC	49	FEM	21.8	21.0	NÃO
3	APG	46	FEM	23.2	22.2	NÃO
4	CC	55	MAS	24.0	24.3	NÃO
5	DCS	59	FEM	23.2	23.1	NÃO
6	ESC	58	MAS	25.0	23.5	NÃO
7	EADB	55	MAS		25.1	NÃO
8	FM	42	MAS	25.3	27.1	EX
9	GOS	59	FEM	22.4	23.1	NÃO
10	GL	48	FEM	25.7	24.8	NÃO
11	GCH	51	FEM	26.1	25.3	NÃO
12	IJTF	51	MAS	23.9	24.9	SIM
13	LM	42	FEM	22	22.3	SIM
14	LAS	57	FEM	25.4	34.0	NÃO
15	LCCC	60	MAS	25.2	30.3	NÃO
16	MAO	57	FEM	24.3	27.4	SIM
17	MLBC	51	FEM	21.5	22.3	NÃO
18	MCC	54	FEM	21.4	23.0	NÃO
19	MHS	53	FEM	22.4	24.5	NÃO
20	MJPOR	60	FEM	26.6	27.8	SIM
21	PW	58	FEM	25.0	23.9	SIM
22	PFS	47	MAS	25.9	24.9	SIM
23	PJG	44	MAS	27.0	29.5	NÃO
24	PZS	58	MAS	25.1	24.1	EX
25	RCL	37	FEM	25.0	26.2	NÃO
26	RJWS	47	MAS	24.0	25.9	NÃO
27	RFT	54	FEM	22.4	22.3	NÃO
28	SV	52	MAS	28.0	29.6	EX
29	TPS	49	FEM	24.2	23.4	SIM
30	WMNSC	43	FEM	25.4	27.5	SIM
31	WSP	57	MAS	23.3	22.0	NÃO
32	YGT	58	FEM	28.1	30.5	NÃO

IMC = índice de massa corporal, B = basal, F = final.

Nº	CONTROLE	PAS B	PAS F	PAD B	PAD F	HAS F(B)	TTO HAS F
1	AB	112	120	78	80	NÃO	NÃO
2	ALC	90	94	65	62	NÃO	NÃO
3	APG	90	111	76	73	NÃO	NÃO
4	CC	140	89	78	62	NÃO	NÃO
5	DCS	108	122	82	70	NÃO	NÃO
6	ESC	120	126	80	72	SIM	SIM
7	EADB		117		70	NÃO	NÃO
8	FM	100	124	72	72	NÃO	NÃO
9	GOS	90	92	60	60	NÃO	NÃO
10	GL	140	137	76	83	NÃO	NÃO
11	GCH	114	113	64	69	NÃO	NÃO
12	IJTF		146		97	SIM	NÃO
13	LM	114	103	68	74	NÃO	NÃO
14	LAS	130	149	80	86	SIM	SIM
15	LCCC	120	139	80	86	NÃO	NÃO
16	MAO	120	118	80	74	NÃO	NÃO
17	MLBC		109		68	NÃO	NÃO
18	MCC	90	102	70	69	NÃO	NÃO
19	MHS	100	128	70	84	NÃO	NÃO
20	MJPOR	144	123	90	69	SIM (B)	SIM
21	PW		109		68	NÃO	NÃO
22	PFS	126	100	78	66	NÃO	NÃO
23	PJG	112	122	88	84	NÃO	NÃO
24	PZS	150	143	90	79	SIM (B)	SIM
25	RCL	100	102	80	81	NÃO	NÃO
26	RJWS	106	118	60	80	NÃO	NÃO
27	RFT	156	118	90	78	SIM (B)	SIM
28	SV	130	148	88	105	SIM	NÃO
29	TPS		132		84	NÃO	NÃO
30	WMNSC	110	115	60	85	NÃO	NÃO
31	WSP	130	122	80	80	NÃO	NÃO
32	YGT	140	110	90	90	NÃO	NÃO

PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, HAS = hipertensão arterial sistêmica, Tto= tratamento, B = basal, F = final, (B) = hipertenso no basal.

Nº	CONTROLE	TFG B	TFG F	EUA AM F mg/l	HF DM
1	AB	96.4	92.9	5.0	NÃO
2	ALC	95.9	98.8	4.2	NÃO
3	APG	103.5	65.3	5.0	NÃO
4	CC	106.3	107.6	5.0	SIM
5	DCS	90.9	72.7	6.0	NÃO
6	ESC	92.9	62.6	5.0	SIM
7	EADB	104.0	70.4	6.9	NÃO
8	FM	117.6	115.7	12.6	SIM
9	GOS	77.3	57.1	5.0	NÃO
10	GL	107.8	98.4	7.3	NÃO
11	GCH	105.0	56.4	5.0	NÃO
12	IJTF	127.3	122.4	5.0	NÃO
13	LM	109.2	89.0	7.8	NÃO
14	LAS	124.5	89.0	5.0	SIM
15	LCCC	100.9	111.6	7.4	SIM
16	MAO	108.8	103.2	5.0	NÃO
17	MLBC	110.0	87.0	6.6	NÃO
18	MCC	87.4	98.8	5.0	NÃO
19	MHS	97.3	88.0	11.7	SIM
20	MJPOR	69.6	77.6	5.0	NÃO
21	PW	99.1	82.9	4.2	NÃO
22	PFS	136.2	87.4	2.3	NÃO
23	PJG	91.2	79.9	5.0	NÃO
24	PZS	136.3	79.0	5.0	NÃO
25	RCL	133.6	134.8	5.0	NÃO
26	RJWS	108.9	93.6	5.0	SIM
27	RFT	87.0	74.8	4.1	NÃO
28	SV	93.0	74.9	10.5	NÃO
29	TPS	89.2	94.2	6.4	SIM
30	WMNSC	94.8	69.7	5.0	SIM
31	WSP	88.2	72.4	5.0	NÃO
32	YGT	100.5	76.6	10.1	NÃO

TFG = taxa de filtração glomerular, EUA AM = excreção urinária de albumina em amostra, HF DM = história familiar de diabete, B = basal, F = final.

OBS: Análise dos valores de EUA em amostra dos controles:

Média \pm DP = 6,03 \pm 2,3 mg/l

Mediana (variação) = 5,0 (2,3 a 12,6) mg/l