

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA
DOUTORADO

Análise da Hiperfiltração Glomerular como um Fator de Risco para
Nefropatia Diabética em Pacientes com Diabete Melito
Não Insulino-Dependente

Autora: Sandra Pinho Silveiro

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, 1995.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Jorge Gross, agradeço pela orientação constante e sugestões positivas as quais determinaram grande parte das minhas conquistas profissionais até o momento. Ao final desta etapa de trabalho, é possível ter a certeza de haver contribuído em parte para o conhecimento na área e ao mesmo tempo certificar-se do importante crescimento pessoal adquirido. Estas constatações têm relação direta com a competência e o caráter irretocáveis do Prof. Gross.

À Profa. Mirela Azevedo, nosso “padrão ouro” de jovem pesquisadora, agradeço por transformar em trilhas bem definidas os caminhos a serem por nós seguidos nesta linha de pesquisa.

Aos colegas amigos Luís Henrique Canani e Maristela Beck, agradeço pelo prazer da convivência no trabalho e pela constante disposição para auxiliar.

Ao Prof. Rogério Friedman, pelo assessoramento em etapas fundamentais do trabalho.

Ao Dr. Eduardo Ludwig, Dr. César Santos e a todos os funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por possibilitarem a realização dos exames radioisotópicos no setor.

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

Ao Dr. Francisco Lhullier, Dr. Jesus e aos funcionários da Unidade de Radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela realização das dosagens de albuminúria e contagens do $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Ao Laboratório Weinmann, pela execução das dosagens de albumina urinária por imunoturbidimetria.

Às estatísticas Norma Martinez e Lídia do Carmo do Nascimento, pela imprescindível assessoria estatística e à Profa. Sídia Maria Callegari Jacques pelas importantes sugestões.

À Samia Morhy, pela eficiência na realização das imagens de computação gráfica.

À Rose Rodrigues, pelo grande auxílio na montagem do texto.

Ao meu marido, Fadel, por viabilizar de várias formas a confecção deste trabalho e pela importância com a qual sempre o considerou. À minha mãe e a toda minha família, pelo entusiasmo com que acompanharam toda a evolução da tese.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO

Aspectos Epidemiológicos	5
Aspectos Patogenéticos	6
1. Fatores genéticos	7
1.1 Predisposição genética para a hipertensão arterial	7
1.2 Alterações bioquímicas da matriz extracelular	10
1.3 Variantes do gene da ECA	11
2. Fatores ambientais	12
2.1 Via metabólica	13
2.2 Hipótese hemodinâmica	18

CAPÍTULO I - Evolução da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de albumina em pacientes DMNID normofiltrantes e hiperfiltrantes normoalbuminúricos.

SINOPSE	29
SUMMARY	32

OBJETIVO.....	34
PACIENTES E MÉTODOS	35
1. Delineamento Experimental	35
2. Pacientes	35
3. Métodos	38
3.1.Avaliação Clínica	38
3.2.Avaliação Laboratorial	40
Medida da Taxa de Filtração Glomerular	40
Medida da Excreção Urinária de Albumina	42
Avaliação Bioquímica	42
4. Análise Estatística	43
RESULTADOS	45
DISCUSSÃO	62
CONCLUSÕES	67
CAPÍTULO II - Avaliação da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de albumina em pacientes DMNID portadores de rim único	
SINOPSE	69
SUMMARY	71
OBJETIVO	73
PACIENTES E MÉTODOS	74

1. Delineamento experimental	74
2. Pacientes	74
3. Métodos	76
3.1. Avaliação Clínica	76
3.2. Avaliação Laboratorial	77
Medida da taxa de filtração glomerular	77
Medida da excreção urinária de albumina	78
Avaliação bioquímica	79
4. Análise estatística	80
RESULTADOS	81
DISCUSSÃO	96
CONCLUSÕES	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108

INTRODUÇÃO

Aspectos Epidemiológicos

A nefropatia diabética é uma doença que possui uma prevalência elevada, acometendo em torno de 35-40% dos pacientes com diabetes melito insulino-dependente (DMID) ^(1,2) e de 10-40% dos pacientes com diabetes não insulino-dependente (DMNID) ^(3,4,5,6). Representa cerca de um terço dos diagnósticos dos pacientes em programas de substituição renal nos Estados Unidos ⁽⁷⁾.

Além de uma prevalência elevada, a doença renal do diabetes apresenta uma morbimortalidade significativa ^(2,8,9). Entre determinadas populações, como por exemplo, a dos índios Pima, a principal causa de morte relacionada ao diabetes é a nefropatia ⁽⁹⁾. A taxa de mortalidade no DMNID ajustada para idade, sexo e duração do diabetes é 3,5 vezes maior nos pacientes que apresentam nefropatia clínica ⁽¹⁰⁾. A nefropatia clínica é definida pela presença de proteinúria superior a 500 mg/24-h (ou excreção urinária de albumina superior a 200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). Mesmo uma etapa mais precoce da nefropatia, a chamada nefropatia incipiente, também é associada a um aumento da mortalidade cardiovascular entre os pacientes afetados ^(11,12,13,14,15). A nefropatia incipiente é caracterizada pela ocorrência de microalbuminúria, que representa uma excreção urinária de albumina (EUA) acima do normal, porém inferior ao encontrado na nefropatia clínica. Os

valores de EUA entre os pacientes com microalbuminúria são de 20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ⁽¹⁶⁾; estes pacientes são caracterizados por apresentar uma frequência maior de retinopatia, hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica ^(17,18). Acredita-se que a microalbuminúria reflita um estado de permeabilidade vascular aumentada, não somente a nível renal, mas também na circulação arterial em geral, promovendo um aumento no risco de aterosclerose ^(19,20). A microalbuminúria, portanto, além de ser preditiva do desenvolvimento subsequente da nefropatia clínica, é também um marcador de risco para mortalidade cardiovascular, especialmente no DMNID ^(11,12,13,14,15).

Caracterizada, portanto, como uma condição que acarreta um aumento significativo da mortalidade entre os pacientes acometidos, justificam-se os esforços empregados por diversos centros de pesquisa em todo o mundo que empenham-se em estudar a patogênese da nefropatia diabética. Um melhor entendimento dos mecanismos do desenvolvimento da doença possibilitaria o uso de estratégias terapêuticas que pudessem interferir no curso ou até na instalação da patologia.

Aspectos Patogenéticos

Atualmente, considera-se que fatores genéticos e ambientais parecem estar envolvidos na patogênese da nefropatia diabética.

1. Fatores Genéticos

Os fatores genéticos têm sido implicados a partir da observação de que a nefropatia afeta apenas uma proporção dos pacientes com diabetes e de que esta complicação atinge seu pico de incidência entre 10 a 20 anos do diabetes e então sofre um declínio, sendo próxima de zero a incidência após 30 anos de instalação do diabetes ^(1,2). Além disto, a ocorrência de uma agregação familiar da nefropatia, tanto em pacientes com DMID ⁽²¹⁾ como em algumas populações de pacientes com DMNID, como os índios Pima ⁽²²⁾, reforçam a hipótese de que fatores genéticos possam contribuir para a suscetibilidade à nefropatia diabética.

1.1. Predisposição genética para a hipertensão arterial

Alguns autores têm sugerido que a predisposição para hipertensão arterial seria o fator herdado que colocaria certos pacientes em risco para o desenvolvimento da nefropatia. Esta predisposição genética para hipertensão teria como marcadores a presença de uma maior prevalência de história familiar de hipertensão e também a presença de um aumento na velocidade do contratransporte de sódio-lítio em eritrócitos entre os pacientes supostamente em risco. As observações de uma prevalência maior de hipertensão entre os pais de pacientes DMID portadores de nefropatia têm

reforçado esta hipótese ^(23,24). Os achados da presença de um aumento na velocidade do contratransporte de sódio-lítio entre os pacientes DMID com nefropatia incipiente ⁽²⁴⁾ e nefropatia clínica ⁽²⁵⁾ também tendem a confirmar esta suposição. Um estudo que avaliou o contratransporte de sódio-hidrogênio em leucócitos, também encontrou um aumento na velocidade deste contratransporte em pacientes DMID com nefropatia ⁽²⁶⁾. Os estudos de Canessa et al. têm demonstrado um aumento no contratransporte de sódio-lítio nos pacientes com hipertensão essencial e em seus familiares de primeiro grau ⁽²⁷⁾, o que sugere que a atividade deste contratransporte esteja associado com o risco de hipertensão essencial e que sofra influência de uma transmissão genética. O contratransporte de sódio-lítio tem sido avaliado na suposição de que ele represente um modelo funcional do contratransporte de sódio-hidrogênio, embora esta analogia ainda seja controversa ⁽²⁸⁾. O contratransporte de sódio-hidrogênio possui um papel importante em várias funções celulares, como a entrada de sódio nas células, o transporte de sódio e outros solutos através de células epiteliais e a regulação do pH, além de modular as respostas celulares a vários fatores mitogênicos ⁽²⁸⁾. Existem pelo menos dois mecanismos que poderiam relacionar o aumento do contratransporte de sódio-hidrogênio com o desenvolvimento de hipertensão. Nas células do músculo liso dos vasos, o aumento da troca de sódio-hidrogênio aumentaria a concentração de cálcio nestas células, via ação do contratransporte de sódio-cálcio, e também promoveria um aumento do

pH, o que levaria a um aumento da resistência periférica e finalmente à hipertensão. O pH aumentado resultante também facilita a proliferação celular, o que contribuiria para o aumento do tônus vascular. Um mecanismo alternativo, ou adicional, seria via um aumento na reabsorção de sódio no túbulo renal proximal, o qual, entre outros efeitos, aumentaria a pressão de perfusão renal e sistêmica para manter o balanço do sódio ⁽²⁸⁾. Esta pressão de perfusão aumentada, sendo transmitida aos capilares glomerulares, determinaria, pelo menos em parte, um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG), que também tem sido implicada na gênese da nefropatia, dentro da hipótese hemodinâmica. Portanto, alterações presentes no diabetes melito, como a hiperinsulinemia segundo alguns autores, poderiam levar a um aumento na atividade do contratransporte de sódio-hidrogênio com os conseqüentes eventos descritos que poderiam contribuir para o desenvolvimento do dano renal ⁽²⁹⁾. No entanto, um grupo de autores da Dinamarca não confirma estes achados ⁽³⁰⁾. Embora também tenham evidenciado um aumento da atividade do contratransporte de sódio-lítio em pacientes DMID com nefropatia clínica, não confirmaram que este fosse um achado com padrão genético, já que os familiares dos pacientes proteinúricos não apresentavam alteração no contratransporte e nem na prevalência de hipertensão arterial. Finalmente concluem que a elevação da atividade do contratransporte seja uma característica do estado diabético "per se", já que os pacientes normoalbuminúricos também apresentavam esta

elevação em relação ao grupo controle. Permanece, portanto, a controvérsia em relação a esta hipótese da predisposição genética para hipertensão arterial como um fator de suscetibilidade para nefropatia.

1.2. Alterações bioquímicas da matriz extracelular

Outra hipótese genética para a patogênese da nefropatia é a que estuda as alterações bioquímicas da composição da matriz extracelular. Proteoglicanos são macromoléculas que fazem parte das membranas plasmáticas e matrizes extracelulares. Os glicosaminoglicanos (GAGs) das cadeias laterais dos proteoglicanos exercem múltiplas funções. O principal componente GAG da membrana basal glomerular (MBG), do mesângio, das membranas plasmáticas endoteliais e das células musculares da aorta é o sulfato de heparano (SH). O SH contribui para a integridade estrutural das membranas e possui propriedades antiproliferativas, antitrombogênicas e antilipêmicas ⁽¹⁹⁾. Este GAG é também um dos responsáveis pela eletronegatividade da MBG, o que modula a seletividade desta membrana. Uma redução do SH tem sido demonstrada na MBG de pacientes diabéticos com nefropatia ⁽³¹⁾. A perda do SH leva à perda de sítios aniônicos na MBG com a ocorrência de albuminúria. Portanto, um distúrbio no metabolismo do SH, possivelmente geneticamente controlado, levaria a um estado de permeabilidade vascular aumentado generalizado, refletido a nível renal pela

ocorrência de albuminúria e nos demais vasos como um promotor de aterosclerose, o que justificaria o porque da microalbuminúria ser não apenas um indicador de doença renal, mas também um marcador de risco para mortalidade cardiovascular. Esta é a hipótese do "Steno Memorial Hospital", que sugere que um polimorfismo genético das enzimas envolvidas no metabolismo dos componentes da matriz extracelular possa ser a principal razão para a variação na suscetibilidade à albuminúria com suas complicações ⁽¹⁹⁾. Estudos deste mesmo grupo, em pacientes DMID, revelaram uma deficiência na regulação da biossíntese do SH em fibroblastos de pacientes com nefropatia ⁽³²⁾. A hipótese final é a de que pacientes equipados com isoenzimas da síntese dos GAGs vulneráveis à influência de um mau controle metabólico tenderiam a desenvolver os defeitos de biossíntese com redução na concentração do SH. Os pacientes portadores de isoenzimas menos vulneráveis à hiperglicemia estariam protegidos do desenvolvimento de complicações.

1.3. Variantes do gene da ECA

Ainda outro fator genético sugerido seria a existência de uma diferença na seqüência do DNA do gene da enzima conversora da angiotensina I (ECA) entre os pacientes suscetíveis ao desenvolvimento da nefropatia ⁽³³⁾. Algumas evidências apontam para este gene como um

possível candidato. Dentro do rim, a ECA cataliza a ativação da angiotensina I em angiotensina II, a qual aumenta a pressão intraglomerular, que por sua vez, tem sido implicada na gênese da nefropatia diabética. A ECA também regula a microcirculação renal através do seu papel como inativador do peptídeo vasodilatador que é a bradicinina ⁽³⁴⁾. Finalmente, o uso de inibidores da ECA tem-se mostrado benéfico na progressão da nefropatia ^(35,36,37). Um estudo recente de Krolewski et al. comparou a distribuição do polimorfismo do DNA no locus da ECA em pacientes DMID com e sem nefropatia ⁽³³⁾. Os resultados indicaram que variantes do gene da ECA conferem uma suscetibilidade aumentada para a nefropatia. Ainda não fica estabelecido se as diferenças na seqüência do DNA responsáveis pelos polimorfismos possuem alguma função biológica. A conclusão é a de que a variante da ECA atue como um fator de risco para a nefropatia através da modulação da hemodinâmica renal sem afetar a pressão arterial sistêmica. Portanto, uma diferença na seqüência do gene da ECA propiciaria um desequilíbrio dos sistemas vasodilatadores e vasoconstritores da microcirculação renal, possivelmente aumentando a pressão de perfusão renal, fenômeno já descrito como implicado nos mecanismos da doença renal do diabete.

2. Fatores ambientais

Diversos fatores gerados pelo meio diabético têm sido sugeridos como que relacionados ao desenvolvimento da nefropatia diabética. Basicamente estes fatores podem ser categorizados em metabólicos e hemodinâmicos; contudo, existe uma íntima inter-relação entre estes dois grupos. A via metabólica compreende a influência da hiperglicemia, através de vários mecanismos, incluindo os componentes de glicosilação não enzimática e da via dos polióis. A via hemodinâmica sofre efeitos da variação do controle metabólico, já que tanto a própria hiperglicemia como o conseqüente aumento da atividade da via dos polióis são promotores da hiperfiltração glomerular, que é o marco da hipótese hemodinâmica, refletindo os aumentos de pressões e fluxos intraglomerulares.

2.1 Via Metabólica

A partir dos resultados do "DCCT - Diabetes Control and Complications Trial" ⁽³⁸⁾, concluído e publicado recentemente, ficou estabelecido, definitivamente, que a obtenção de um melhor controle metabólico do diabetes tem influência marcada sobre o desenvolvimento das complicações crônicas no DMID. Entre os pacientes submetidos a um controle intensivo do diabetes, houve uma redução significativa no surgimento e progressão da retinopatia, neuropatia e nefropatia em relação aos pacientes tratados de maneira convencional. A terapia intensiva reduziu a ocorrência

de microalbuminúria e de proteinúria franca em 34% e 56%, respectivamente. Portanto, não existe dúvida de que a hiperglicemia participe na gênese da nefropatia diabética, possivelmente através de vários mecanismos.

Glicosilação não enzimática

A glicosilação não enzimática de proteínas se refere à formação de uma ponte química entre uma molécula de glicose e uma proteína sem a ação de qualquer enzima específica ⁽³⁹⁾. Este processo é desprezível sob condições normais, mas torna-se significativamente aumentado na presença de hiperglicemia, quando passa a depender da duração e da magnitude da elevação da glicose e da meia-vida das proteínas estruturais e circulantes envolvidas. A glicose pode modificar irreversivelmente macromoléculas de meia-vida mais longa através da formação de produtos de glicosilação avançada (PGA), os quais resultam de uma série complexa de reações ainda não completamente esclarecidas ⁽⁴⁰⁾. Está bem demonstrado que os PGA acumulam-se com uma velocidade maior do que o normal nas artérias e na circulação de pacientes com diabetes e ainda que o aumento nos PGA circulantes são proporcionais ao prejuízo da função renal na nefropatia diabética ⁽⁴¹⁾. Os PGA podem causar alterações quantitativas e qualitativas nos componentes da matriz extracelular ⁽⁴⁰⁾. A reação de glicosilação poderia

aumentar a ligação de proteínas circulantes aos componentes estruturais da MBG e matriz mesangial. A glicosilação de proteínas estruturais ou das proteínas circulantes aprisionadas poderia também interferir com a sua degradação, levando a um adicional acúmulo e expansão da matriz mesangial e da MBG, contribuindo desta forma para a ocorrência de oclusão glomerular, que é também ocasionada pelo acúmulo extraluminal de proteínas plasmáticas. O acúmulo de PGA na matriz poderia acelerar a oclusão vascular diabética adicionalmente através do bloqueio de fatores vasodilatadores e antiproliferativos, visto que o fator de relaxamento derivado do endotélio e antiproliferativo óxido nítrico é suprimido pelos PGA⁽⁴⁰⁾. A formação de PGA provoca uma redução da ligação do sulfato de heparano (SH) na matriz extracelular e postula-se que a diminuição do SH, além de levar a alterações nas propriedades seletivas da barreira capilar seja também responsável por uma superprodução compensatória de outros componentes da matriz⁽⁴⁰⁾. Finalmente, a ligação dos PGA a receptores específicos endoteliais seria capaz de ativar fatores de coagulação e fatores vasoconstritores, levando à trombose e vasoconstrição, ao passo que a ligação dos PGA a receptores em macrófagos levaria a um aumento da síntese glomerular de colágeno e estímulo da proliferação celular do endotélio, mesângio e do músculo liso, todos estes fatores contribuindo para a oclusão glomerular. Mesmo o DNA e proteínas nucleares podem ser alvo para o dano dos PGA, já que segmentos do DNA modificados por

glicosilação avançada estão associados com mutações e expressão genética alterada em microorganismos e um fenômeno similar poderia ocorrer nas células de seres humanos, mecanismo que poderia justificar o aumento do RNAm dos componentes da matriz.

Via dos polióis

A hiperglicemia provoca um aumento no metabolismo da glicose pela via dos polióis nos tecidos insulino-independentes para sua captação, apesar da baixa afinidade da aldose redutase (a enzima chave da reação) pela glicose. Esta enzima cataliza a redução da glicose em sorbitol, que é subsequente metabolicamente à frutose. A conversão da glicose em frutose por este meio constitui a via dos polióis da glicose. Muitas hipóteses têm tentado estabelecer uma ligação entre os processos patogenéticos da nefropatia do diabetes e o aumento da atividade da via dos polióis. Uma possibilidade seria a de que o acúmulo do sorbitol ocasionaria um estresse hiperosmótico para as células levando a dano celular, o que é sugerido através do achado do aumento dos podócitos corticais renais, indicativo da presença de edema ⁽⁴²⁾. Também a diminuição do mio-inositol intracelular e redução da atividade da Na/K ATPase poderiam estar envolvidos. Estudos experimentais em ratos têm evidenciado um acúmulo de sorbitol, redução do mio-inositol e diminuição da atividade da Na/K ATPase nos glomérulos de

ratos diabéticos e reversão destes achados a partir do uso de inibidores da aldose redutase (IAR) ⁽⁴³⁾. Nestes experimentos, o uso de IAR também foi capaz de diminuir o conteúdo protéico e a conseqüente expansão glomerular, característica do diabete, o que poderia sugerir um envolvimento da via dos polióis nos processos bioquímicos da nefropatia diabética. Outro possível mecanismo seria um aumento da produção de prostaglandinas vasodilatadoras ⁽⁴⁴⁾, que tem sido postulado a partir da observação de que os inibidores da aldose redutase (IAR) são capazes de diminuir a síntese de prostaglandinas renais em modelos animais ^(45,46), modulando a hemodinâmica renal de forma independente da via da aldose redutase. Mau Pedersen et al. evidenciaram que a administração de IAR (ponalrestat) a pacientes DMID normoalbuminúricos reduziu a hiperfiltração glomerular nestes pacientes quando comparado ao uso de placebo ⁽⁴⁷⁾; estes achados foram confirmados em estudo subsequente dos mesmos autores ⁽⁴⁸⁾, de forma semelhante aos resultados de um estudo recente em pacientes DMID com nefropatia incipiente após o uso de Tolrestat ⁽⁴⁹⁾, sugerindo um papel da via dos polióis nos mecanismos patogénicos hemodinâmicos da nefropatia. Este achado não foi confirmado com o uso de outro IAR ⁽⁵⁰⁾. Estudos prévios em animais confirmavam estes resultados divergentes, já que alguns autores encontraram redução da TFG com a administração de IAR ^(51, 52, 53, 54) e outros não ⁽⁵⁵⁾. Dois trabalhos envolvendo pacientes DMID com nefropatia incipiente descrevem uma redução na EUA promovido pelo

uso de IAR ^(49,56), o que não é confirmado em pacientes DMNID ⁽⁵⁷⁾. Portanto, segue em aberto a questão acerca da participação da via dos polióis na gênese da nefropatia diabética.

2.2 Hipótese hemodinâmica

A hipótese hemodinâmica postula que um estado de vasodilatação generalizada no diabetes melito levaria a um aumento nos fluxos capilares. Assumindo que este aumento de fluxos não seja acomodado por recrutamento capilar e/ou queda na resistência pós-capilar haveria um conseqüente aumento das pressões capilares, refletido a nível renal pela ocorrência de um aumento da TFG ⁽⁵⁸⁾. Esta hiperfiltração glomerular ocasionaria dano direto à parede capilar, além de provocar um aumento na passagem de macromoléculas. A passagem aumentada de macromoléculas favorece o seu depósito no mesângio e parede capilar, promovendo expansão mesangial e espessamento da membrana basal glomerular. Estes eventos levariam a alterações na permeabilidade da membrana e posteriormente ao fechamento capilar glomerular através da glomeruloesclerose. Os capilares menos afetados sofreriam uma hiperfiltração compensatória, fechando um círculo que favoreceria um dano glomerular progressivo (Figura 1) ^(59,60,61).

HIPÓTESE HEMODINÂMICA

Controle metabólico
Hormônios
Proteína dieta



Figura 1 - Hipótese patogênica hemodinâmica da nefropatia diabética.

Três principais determinantes da TFG são reconhecidos : o fluxo plasmático renal (FPR) , controlado pela resistência arteriolar aferente e eferente, o gradiente de pressão transglomerular, determinado pelas pressões hidrostática e oncótica e o coeficiente de ultrafiltração (Kf), que é o produto da permeabilidade glomerular pela área de superfície disponível para filtração ⁽⁶²⁾. O aumento da TFG é determinada, em sua maior proporção, por elevações do FPR ⁽⁶³⁾ . Achados de uma fração de filtração (TFG/FPR) elevada têm sugerido que um aumento da pressão intraglomerular também contribui para a ocorrência de hiperfiltração ^(64,65). O Kf parece ter um papel permissivo para promoção de um aumento da TFG ⁽⁶⁵⁾. A hiperfiltração glomerular é, portanto, decorrente de aumentos nas pressões e fluxos capilares glomerulares.

Nos últimos anos, evidências têm-se acumulado sugerindo que as alterações hemodinâmicas da microcirculação renal poderiam estar causalmente relacionadas ao desenvolvimento da nefropatia. Estas evidências são originadas a partir de estudos experimentais da microcirculação renal em animais e de estudos clínicos observacionais de parâmetros de função renal em pacientes com diabete.

Em estudos experimentais com animais, medidas da função e hemodinâmica glomerular, aliadas a estudos da histopatologia renal foram realizados após diversos tipos de intervenções.

Em ratos com diabete experimental, tem sido constatado, de forma

análoga ao descrito para pacientes com diabetes, uma elevação da TFG ⁽⁶⁶⁾. Estudos de micropunção revelam que este aumento da TFG decorre de aumentos no fluxo plasmático renal e na diferença de pressão hidráulica transcápsular glomerular ^(66, 67). Uma série de experimentos com ratos diabéticos verificou que determinadas condições, como o aumento do conteúdo protéico da dieta ⁽⁶⁸⁾, aumento da pressão arterial sistêmica e glomerular ⁽⁶⁹⁾ e redução da massa renal funcionante ⁽⁷⁰⁾ são situações que promovem aumento das pressões e fluxos glomerulares. Este aumento de pressões e fluxos tem efeito deletério sobre o rim, constatado através de alterações da função renal (TFG e excreção urinária de proteínas) e da análise da histopatologia renal. Brenner tem revisado extensamente os mecanismos e efeitos da ablação renal em modelos animais (não diabéticos). Quando a massa renal é reduzida, seja como resultado de doença ou remoção cirúrgica, os néfrons restantes sofrem um aumento compensatório na função e estrutura. Uma diminuição da massa renal funcionante leva a um aumento adaptativo na taxa de filtração glomerular dos néfrons remanescentes. O aumento na TFG por néfron resulta de aumentos no fluxo plasmático renal e na diferença de pressão hidráulica transmembrana ⁽⁷¹⁾. Este aumento de fluxo e pressão pretende ser benéfico no sentido de minimizar a redução da TFG que ocorreria após a perda de substância renal. No entanto, vários estudos em animais sugerem que as alterações hemodinâmicas descritas na microcirculação renal poderiam ter efeitos

adversos no rim remanescente ^(70, 71, 72).

Na atualidade, o crescente uso de doadores vivos para transplantes renais requer a prova de que a uninefrectomia não traria danos para o rim restante. Diversos estudos não têm encontrado qualquer prejuízo na função renal de doadores saudáveis após 10-20 anos da cirurgia ^(73, 74, 75). Um grupo da Dinamarca avaliou indivíduos uninefrectomizados e portadores de agenesia renal com e sem diabetes melito ⁽⁷⁶⁾. Foi encontrada ausência de doença renal em todos os indivíduos analisados, exceto em um paciente não diabético com agenesia renal que apresentava microalbuminúria. Os autores concluem que a acentuada hiperfiltração decorrente da presença de um rim único não traria efeitos danosos na função renal, nem mesmo com a presença concomitante do diabetes. No entanto, deve ser ressaltado que neste estudo foram incluídos apenas 3 pacientes com DMID. Já um estudo que avaliou 45 anos de evolução de indivíduos uninefrectomizados por traumas da 2ª Guerra ⁽⁷⁷⁾, encontrou uma pequena prevalência de doença renal, porém as alterações renais foram encontradas especialmente em pacientes que apresentavam o diagnóstico de DMNID. Embora a conclusão dos autores seja a de que a uninefrectomia traria pouca, se alguma, consequência deletéria sobre a função renal, este não parece ser o caso em pacientes que apresentem simultaneamente o diagnóstico de diabetes melito.

Desde 1959 já existe comprovação da existência de um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) nas fases iniciais do DMID ⁽⁷⁸⁾, achado

bastante definido em estudos subseqüentes ^(79, 80, 81) e confirmado recentemente também no DMNID ^(82, 83, 84, 85).

Nos pacientes insulino-dependentes, a prevalência descrita de hiperfiltração glomerular é de 25% ⁽⁸⁶⁾ e nos indivíduos não insulino-dependentes de 20-40% ^(82, 83, 84, 85).

Os fatores envolvidos na gênese da hiperfiltração glomerular ainda não são completamente conhecidos. Fatores metabólicos, hormonais e nutricionais vêm sendo implicados como responsáveis pela promoção de hiperfiltração nos glomérulos ^(87, 88).

A influência do controle metabólico sobre o aumento da filtração glomerular tem sido extensamente estudada no DMID e analisada em alguns poucos estudos no DMNID. Na presença de hiperglicemia moderada, existe uma correlação positiva entre a TFG e a glicemia no DMID, que desaparece com aumentos maiores da glicose plasmática (> 240 mg%) ⁽⁸⁹⁾. Um aumento excessivo da glicemia está associado inclusive com TFGs mais baixas.

Esta relação entre hiperglicemia e hiperfiltração glomerular vem sendo estudada já há algumas décadas ⁽⁹⁰⁾ e tem sido comprovada tanto através de estudos com infusão de glicose ^(64,91) como em estudos com infusão de insulina ^(92, 93, 94, 95) no DMID. Portanto, a indução de um aumento na glicemia propicia um aumento na TFG e no FPR ^(64,91), assim como a obtenção de um controle metabólico adequado através de insulino-terapia

produz uma redução na TFG; este último achado foi também evidenciado em pacientes com DMNID após uma melhora do controle glicêmico com dieta ou uso de hipoglicemiantes orais ^(96,97).

Estudos de Viberti et al. demonstram que apenas os pacientes DMID hiperfiltrantes apresentam uma resposta de aumento de TFG induzida pela hiperglicemia, sugerindo uma sensibilidade renovascular aumentada à glicose nestes pacientes ⁽⁶⁴⁾. Este estudo propõe ainda que a manutenção de hiperfiltração durante a euglicemia deva-se a uma elevação do FPR e seja portanto conseqüente a um estado de hiperperfusão secundário à vasodilatação arteriolar renal; já durante a hiperglicemia, estes autores supõem que não apenas o aumento do FPR, mas também um aumento da pressão hidráulica transglomerular estejam envolvidos na gênese da hiperfiltração (visto que ocorre um aumento na fração de filtração).

Os mecanismos pelos quais a hiperglicemia leva a um aumento da TFG ainda são especulativos. Tem sido cogitado que as alterações induzidas pela glicose na hemodinâmica renal possam ser moduladas pelas prostaglandinas renais ⁽⁹⁸⁾. Outra sugestão é a de que uma estimulação primária da reabsorção de sódio induzida pela glicose possa ter um papel na gênese da hiperfiltração ⁽⁹⁹⁾. Alguns autores propõem que este aumento na reabsorção de sódio esteja associado com um aumento no consumo de oxigênio pelo rim, o que contribuiria para a hiperperfusão e hiperfiltração do rim diabético ⁽¹⁰⁰⁾. Conforme descrito na via dos polióis, tem sido

sugerido que o aumento da atividade desta via possa estar implicado no aumento da TFG ^(47, 48), e portanto, também desta forma poderia haver influência da hiperglicemia.

O conteúdo protéico da dieta também tem sido relacionado à elevação da TFG. A ingestão de dietas hiperprotéicas promove hiperfiltração glomerular ^(101, 102, 103) e a normalização da quantidade de proteínas ingeridas é capaz de reduzir a TFG em pacientes DMID normoalbuminúricos ⁽¹⁰⁴⁾. O emprego de dietas hipoprotéicas comprovadamente diminui a TFG ^(105, 106) em pacientes com DMID; segundo alguns autores, o declínio maior da filtração ocorre em pacientes hiperfiltrantes ⁽¹⁰⁵⁾. Um estudo local recente demonstra que também a origem da proteína parece ser importante, já que dietas isoprotéicas a base de galinha e peixe são tão eficazes quanto as dietas hipoprotéicas para promover redução da hiperfiltração glomerular ⁽¹⁰⁷⁾. Em modelos animais está bem estabelecido que a redução do teor protéico da dieta diminui a hiperfiltração através da redução da diferença de pressão hidráulica transcápirilar; adicionalmente, a redução da ingestão protéica associa-se a uma proteção contra o desenvolvimento de lesões estruturais renais ⁽⁶⁸⁾.

Diversas substâncias, e entre elas alguns hormônios, têm sido estudadas para avaliar suas possíveis relações com o aumento da TFG no diabete. Os efeitos do glucagon, do hormônio de crescimento, das prostaglandinas, do fator natriurético atrial e do eixo renina-angiotensina sobre a hemodinâmica

renal têm sido analisados através de estudos de infusão destas substâncias ou do uso de bloqueadores (ou inibidores) das mesmas ^(108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122). Os resultados são porém bastante contraditórios e até o momento não implicam inequivocamente nenhum dos fatores acima como mecanismo gerador de hiperfiltração, ao menos não de forma isolada.

O significado do aumento da TFG ainda não é claro. Mogensen, através de estudos retrospectivos em pacientes DMID, sugere que a presença de hiperfiltração glomerular seria um fator de risco para a doença renal estabelecida ^(123, 124). Porém este autor não realizou a medida da TFG em alguns pacientes no início do seguimento no primeiro estudo realizado ⁽¹²³⁾ e não mediu sistematicamente a excreção urinária de albumina inicial no estudo subsequente ⁽¹²⁴⁾.

Lervang et al. concluem, de forma contrária aos achados de Mogensen, que a hiperfiltração glomerular não estaria relacionada ao surgimento posterior de nefropatia ⁽¹²⁵⁾. No entanto, estes autores não mediram a excreção de albumina na entrada do estudo e ainda utilizaram como possível fator preditivo os valores de TFG da ocasião do diagnóstico do diabete, quando sabe-se que ocorre uma significativa influência do controle metabólico sobre a função renal, provavelmente ocorrendo uma superestimativa dos valores da TFG em um momento inicial.

Mais recentemente, um estudo prospectivo de 8 anos de duração de

Rudberg et al conclui que a hiperfiltração seria um fator preditivo independente para o desenvolvimento de microalbuminúria e nefropatia clínica no DMID ⁽¹²⁶⁾. Estudos ainda em curso, com os de Viberti ⁽¹²⁷⁾, Azevedo ⁽¹²⁸⁾ e Bognetti ⁽¹²⁹⁾ relatam uma velocidade maior de declínio da TFG em pacientes DMID hiperfiltrantes quando comparados com normofiltrantes após cerca de 5 anos de acompanhamento. Estes estudos têm, porém, uma duração ainda relativamente curta para elucidar o efeito final da presença de uma TFG elevada.

Portanto, o estudo evolutivo de condições naturais onde exista um aumento da TFG, como a constatada em uma proporção de pacientes com diabetes, ou de situações induzidas que promovam a presença de hiperfiltração, como é o caso da nefrectomia, poderiam permitir a análise da contribuição efetiva da hiperfiltração glomerular no desencadeamento e progressão da nefropatia do diabetes melito.

Com o objetivo de analisar a influência da hiperfiltração glomerular sobre o desenvolvimento da nefropatia diabética no DMNID, foram utilizados no presente estudo dois tipos de delineamento experimental: o primeiro foi o de um estudo prospectivo da função renal de pacientes DMNID hiperfiltrantes e o segundo de um estudo transversal de parâmetros da função renal de pacientes DMNID portadores de rim único (uninefrectomizados ou portadores de agenesia renal).

Capítulo I - Evolução da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de albumina em pacientes com DMNID normofiltrantes e hiperfiltrantes normoalbuminúricos *

* Os resultados deste capítulo foram apresentados de forma parcial no 30º Encontro Anual da "European Association for the Study of Diabetes", em setembro de 1994, no 55º Encontro Anual e Sessão Científica da "American Diabetes Association", em junho de 1995 e o trabalho foi aceito para publicação no "Diabetes Care" de fevereiro de 1996.

SINOPSE

A hiperfiltração glomerular tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento futuro da nefropatia diabética. Contudo, poucos dados existem a respeito da evolução da hiperfiltração glomerular e de seus determinantes em pacientes com diabetes melito não insulino-dependente (DMNID) sem nefropatia. Portanto, o objetivo do presente estudo foi o de acompanhar prospectivamente a evolução do comportamento da taxa de filtração glomerular (TFG) e da excreção urinária de albumina (EUA) de pacientes com DMNID normofiltrantes (NF) e hiperfiltrantes (HF) normoalbuminúricos por um período médio de 60 meses. Foi montada uma coorte de 32 pacientes DMNID normoalbuminúricos ($EUA < 20 \mu g \cdot min^{-1}$) e de 20 indivíduos normais emparelhados por idade, sexo e índice de massa corporal (IMC) com os pacientes estudados. A TFG ($^{51}Cr-EDTA$) foi medida no início e após 40 e 60 meses de acompanhamento. No início do estudo, 13 pacientes DMNID apresentavam valores de TFG acima do limite superior da faixa de normalidade ($> 137 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$), determinada a partir de indivíduos normais, emparelhados por idade, sexo e IMC, e foram considerados HF. Nos pacientes DMNID, a EUA (RIE) em 24-h, a glicemia de jejum, a HbA1c, a uréia urinária e a pressão arterial média (PAM) foram analisadas no início e após 40 e 60 meses. A TFG dos pacientes DMNID e do grupo controle apresentou uma redução estatisticamente significativa aos

60 meses. O declínio da TFG aos 40 meses não mostrou-se significativo. O declínio aos 60 meses foi significativamente maior nos pacientes HF ($-0,61 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mês}^{-1}$) do que nos NF ($-0,18$) e controles ($-0,14$; $p < 0,001$ para HF) ; o grau de variação nos NF e controles foi a mesma ($p > 0,05$). Não foram verificadas modificações no controle metabólico, uréia urinária ou PAM ao longo do acompanhamento. Na análise de regressão linear múltipla, considerando-se o declínio da TFG dos pacientes como a variável dependente e a TFG e a EUA basais, a idade, a duração do diabetes, as variações da PAM, da uréia urinária, da HbA_{1c} e do tipo de tratamento do diabetes como variáveis independentes, somente a TFG basal ($R^2=0,19$, $p=0,002$) e a idade ($R^2=0,31$, $p=0,048$) foram significativamente relacionadas à redução da TFG. Inicialmente, a EUA era $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ em todos os pacientes DMNID. Aos 60 meses, 3 pacientes HF e 4 pacientes NF desenvolveram microalbuminúria (EUA de 20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; $p > 0,05$). Através de regressão logística, considerando-se a presença de microalbuminúria aos 60 meses como a variável dependente, apenas a EUA inicial ($p=0,037$) e a variação da uréia urinária ($p=0,021$) foram relacionadas ao desenvolvimento subsequente de microalbuminúria. Em conclusão, após um período de 60 meses, é constatada uma redução significativa da TFG nos pacientes com diabetes e no grupo controle. No DMNID, esta redução é relacionada a TFGs basais mais elevadas e à idade dos pacientes. Os pacientes HF apresentam uma redução mais acelerada da

TFG do que os pacientes NF, cuja TFG sofre uma alteração compatível com a relacionada à idade, que é a mesma observada nos indivíduos normais. O desenvolvimento de microalbuminúria está relacionado à presença de uma EUA basal mais elevada e a aumentos na excreção urinária de uréia e é semelhante em pacientes DMNID NF (4/19) e HF (3/13).

SUMMARY

Glomerular hyperfiltration has been suggested as a risk factor for future development of diabetic nephropathy. However, there are very few data concerning the evolution of an elevated glomerular filtration rate (GFR) and its determinants in NIDDM patients without nephropathy. Therefore, the aim of the present study was to describe the course of GFR and albumin excretion rate (AER) of normofiltering (NF) and hyperfiltering (HF) normoalbuminuric NIDDM patients over a mean period of 60 months. This longitudinal study was conducted in 32 normoalbuminuric ($\text{AER} < 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) NIDDM patients and in 20 age-, sex- and body mass index-matched normal individuals. Subjects had their GFR ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ single-injection method) measured at entry and after 40 and 60 months. At entry, thirteen NIDDM patients had GFR values above the upper limit of the normal range for age-, sex- and body mass index-matched control subjects ($> 137 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) and were considered as HF. In NIDDM patients, the 24-h AER (RIA), fasting plasma glucose, HbA_{1c} , urinary urea and mean arterial blood pressure (MBP) were analysed at entry and after 40 and 60 months. There was a significant decline of GFR in diabetic and normal subjects at 60 months. The change in GFR at 40 months was not statistically significant. The change at 60 months was significantly greater in HF patients ($-0.61 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{month}^{-1}$) than in NF (-0.18) and controls

(-0.14; $p < 0.001$ for HF) ; the rate of change in NF and controls was the same ($p > 0.05$). There were no modifications in metabolic control, urinary urea excretion or MBP along the study period. In stepwise multiple linear regression analysis, considering the GFR decline as the dependent variable and GFR and AER at baseline, age, diabetes duration, change in MBP, change in urinary urea, change in HbA_{1c} and change in therapy as independent variables, only baseline GFR ($R^2=0.19$, $p=0.002$) and age ($R^2=0.31$, $p=0.048$) were significantly related to the reduction in GFR. At screening, AER was $< 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ in all NIDDM patients. At 60 months, 4 NF and 3 HF patients developed microalbuminuria (20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; $p>0.05$). In logistic regression analysis, with development of microalbuminuria at follow-up as the dependent variable, only initial AER ($p=0.037$) and change in urinary urea excretion ($p=0.021$) were significantly related to the later development of microalbuminuria. In conclusion, the GFR of normoalbuminuric NIDDM patients and controls declines significantly over a period of 60 months. This decline is associated to higher baseline GFR levels and to age. HF NIDDM patients show a faster decline in GFR than NF patients, whose GFR falls at a rate that is compatible with the age-related change observed in normal individuals. The development of microalbuminuria is related to higher baseline AER and to increases in urinary urea and is similar in NF (4/19) and HF (3/13) NIDDM patients.

OBJETIVO

Observar prospectivamente a evolução de parâmetros da função renal, como a taxa de filtração glomerular e a excreção urinária de albumina, em pacientes DMNID normoalbuminúricos hiperfiltrantes e normofiltrantes.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Delineamento Experimental

O presente trabalho consiste de um estudo de coorte controlado. A partir de um estudo transversal realizado no período de janeiro de 1988 a dezembro de 1989, que compreendeu a análise da função renal de 71 pacientes com DMNID não proteinúricos e de 44 indivíduos normais⁽⁸⁵⁾, foram selecionados 32 pacientes e 20 indivíduos normais que foram acompanhados com realização de exames clínicos e laboratoriais periódicos por um período médio de 60 meses. O grupo de pacientes e o grupo controle foram submetidos à análise da função renal através da medida da taxa de filtração glomerular (TFG) e foram também analisados através de exames bioquímicos gerais. Nos pacientes, foi realizada a medida da excreção urinária de albumina (EUA). O grupo de pacientes foi examinado no início do estudo e aos 40 e 60 meses de acompanhamento e o grupo controle foi analisado inicialmente e após 60 meses.

2. Pacientes

Foram incluídos neste estudo pacientes com DMNID, classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde⁽¹³⁰⁾, ou seja,

presença de glicemia de jejum superior a 140 mg/dl em duas ocasiões ou glicemia maior do que 200 mg/dl duas horas após a ingestão de 75g de glicose , sem história ou dados de prontuário compatíveis com o diagnóstico de cetoacidose diabética prévia; os pacientes apresentaram o diagnóstico de diabetes após os 35 anos de idade (a maioria após os 40 anos) e início do uso de insulina após pelo menos 5 anos de diabetes.

O projeto foi aprovado pela Comissão Científica do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Todos os pacientes concordaram em participar do estudo após exposição do mesmo.

Foram estudados 32 pacientes DMNID (13 M /19 H) atendidos no ambulatório de Endocrinologia do HCPA. Estes pacientes foram selecionados aleatoriamente de um grupo de 71 pacientes com DMNID analisados previamente ⁽⁸⁵⁾. Como critério de inclusão foi exigida a evidência de uma EUA normal em urina de 24-h ($< 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). Os critérios de exclusão eram os mesmos do grupo inicial. Estes critérios consistiam na presença de doença renal diabética ou de outra natureza, analisada através da creatinina e sedimento urinário; presença de insuficiência cardíaca, avaliada através de dados de história, exame físico e Rx de tórax; presença de infecção urinária, excluída por urocultura ; presença de neuropatia autônoma grave, estudada através de testes autonômicos cardiovasculares e presença de obesidade, definida como um índice de massa (peso/altura²) $> 30 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$.

Entre os 71 pacientes avaliados no estudo transversal inicial, 64 eram normoalbuminúricos ($\text{EUA} < 20 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) e 7 eram microalbuminúricos ($\text{EUA} = 20\text{-}200 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). Os pacientes do presente estudo foram selecionados aleatoriamente do grupo dos 64 normoalbuminúricos.

Os pacientes foram classificados de acordo com os valores iniciais da TFG em normofiltrantes (NF) e hiperfiltrantes (HF). Os pacientes hiperfiltrantes eram assim classificados por apresentarem valores de TFG acima da média + 2 desvios padrão dos valores encontrados em um grupo de indivíduos normais, emparelhados com os pacientes nos aspectos de idade, proporção de sexos e índice de massa corporal (IMC) ⁽⁸⁵⁾. Portanto, pacientes com TFG acima de $137 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ eram considerados HF. Do grupo de 64 pacientes normoalbuminúricos avaliados inicialmente, 15 apresentavam hiperfiltração glomerular. Destes, 13 foram localizados para serem seguidos. Dos restantes 49 com valores normais de TFG, 19 foram selecionados aleatoriamente para fazer parte da coorte.

Os pacientes eram regularmente vistos a intervalos de 3-4 meses, quando eram realizados exame físico e avaliação laboratorial de rotina.

No início do estudo, 12 pacientes eram tratados com dieta apenas, 15 utilizavam hipoglicemiantes orais (HGO) e 5 utilizavam injeções de insulina. Em sete pacientes tratados inicialmente apenas com dieta, foi iniciado o uso de HGO e em sete pacientes originalmente em uso de HGO foi iniciado o uso de insulina.

A TFG e a EUA foram medidas no início e após 40 e 60 meses de acompanhamento. Vinte e seis pacientes foram examinados aos 40 meses e 29 aos 60 meses. Dois pacientes HF foram acometidos de infarto agudo do miocárdio antes dos 60 meses (um desenvolveu insuficiência cardíaca e o outro foi ao óbito) e foram analisados apenas aos 40 meses. Um paciente NF recusou-se a ser avaliado aos 60 meses, sendo apenas examinado aos 40 meses. Seis pacientes (2 HF, 4 NF) só foram localizados aos 60 meses do seguimento.

No estudo transversal original, 44 indivíduos normais formavam o grupo controle dos valores de TFG⁽⁸⁵⁾. Vinte indivíduos (11M / 9H) foram aleatoriamente selecionados para participar da presente coorte, tendo sido medida a TFG na entrada do estudo e após 60 meses de seguimento.

3. Métodos

3.1. Avaliação Clínica

Foram registrados os dados de duração sabida do diabetes e tipo de tratamento empregado pelos indivíduos.

Os pacientes foram submetidos a um exame clínico completo com o objetivo de determinar a presença de outras complicações crônicas do diabetes no início do estudo e aos 40 e 60 meses.

A pressão arterial foi medida na posição sentada, após 10 minutos de repouso, 2 vezes, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, considerando-se as fases I e V. Hipertensão arterial foi definida como valores de pressão arterial \geq 140 mmHg de sistólica e/ou \geq 90 de diastólica ou qualquer valor se na vigência de anti-hipertensivos. A pressão arterial média (PAM) foi calculada a partir da pressão diastólica mais um terço da pressão de pulso.

Foi realizada fundoscopia direta pelo oftalmologista, após prévia dilatação pupilar. Os achados foram classificados como 1) ausência de retinopatia ou 2) presença de retinopatia a partir do achado de qualquer sinal representando retinopatia não proliferativa, pré-proliferativa ou proliferativa.

Foi realizada avaliação da sensibilidade vibratória com diapasão de 128 ciclos/s e pesquisa de reflexos profundos em membros inferiores. A presença de neuropatia periférica foi confirmada através do achado de diminuição da sensibilidade vibratória, diminuição dos reflexos profundos e presença de sintomas compatíveis.

A presença de macroangiopatia foi definida pela ocorrência de diminuição de pulsos periféricos e amputações, pela história ou exame clínico compatível com acidente vascular cerebral e pela história e eletrocardiograma sugestivos de cardiopatia isquêmica.

Os pacientes foram submetidos aos testes cardiovasculares autonômicos segundo o preconizado por Ewing⁽¹³¹⁾. Neuropatia autônoma

foi diagnosticada através da presença de dois testes alterados entre os cinco realizados : testes de frequência cardíaca - manobra de Valsalva, ciclos de respiração profunda e resposta ao ortostatismo e testes de pressão arterial - ortostatismo e "handgrip" ⁽¹³²⁾.

3.2. Avaliação laboratorial

- Medida da Taxa de Filtração Glomerular

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi medida através da técnica de injeção única do ⁵¹Cr-EDTA segundo Chantler e Barrat ^(133,134). Conforme estes autores, 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 e das coletas são registrados 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 determinada por extrapolação da parte linear da curva ⁽¹³⁵⁾.

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

O coeficiente de variação do método de medida da TFG é de 12% ⁽¹³⁶⁾ e os valores são sempre expressos corrigidos para a superfície corporal de $1,73\text{m}^2$.

Os valores normais da TFG foram previamente estabelecidos em um grupo de 44 indivíduos hígidos ⁽⁸⁵⁾. A distribuição gaussiana destes valores permitiu o cálculo de uma faixa de normalidade a partir da média ± 2 DP, sendo a faixa de $67 - 137 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^2$. Portanto, pacientes com valores acima do limite superior da faixa de normalidade eram considerados hiperfiltrantes.

O declínio da TFG ao longo do estudo foi analisada através do cálculo da TFG aos 40 ou 60 meses, conforme o período estudado, menos a TFG basal, dividido pelo tempo de observação (TFG_{40} ou $\text{TFG}_{60} - \text{TFG}_b / n^\circ$ meses), sendo expresso em $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mês}^{-1}$. Um valor negativo demonstra, portanto, uma diminuição da TFG e um valor positivo, o contrário.

- **Medida da Excreção Urinária de Albumina (EUA)**

A excreção urinária de albumina (EUA) foi medida pela técnica de radioimunoensaio com duplo anticorpo, utilizando-se "kits" comerciais ("Diagnostic Products Corporation" Los Angeles; CV inter e intra-ensaio de 2,3% e 2,8%).

As dosagens de albumina foram realizadas em amostras de urina de 24-h, com tempo marcado no início (primeira urina desprezada) e fim (última urina incluída) das coletas.

Foi considerada como microalbuminúria a faixa de 20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ (16).

Os pacientes realizaram 3 coletas de urina para confirmar ou excluir a presença de microalbuminúria.

Os valores de EUA foram transformados logaritmicamente antes das análises estatísticas.

- **Avaliação bioquímica**

A glicose foi verificada através de método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase, "kit Biodiagnóstica" (137).

A hemoglobina glicosilada foi medida através de cromatografia de troca iônica em microcolunas, "kit Labtest" (valores normais de 6,5-8,5%)⁽¹³⁸⁾.

O colesterol⁽¹³⁹⁾ e triglicerídeos⁽¹⁴⁰⁾ foram medidos através de método enzimático e a uréia urinária por uma reação cinética⁽¹⁴¹⁾.

4. Análise Estatística

Os resultados obtidos foram analisados através de testes paramétricos quando evidenciada distribuição normal das variáveis ou por testes não paramétricos em caso contrário.

Entre os testes paramétricos, foram utilizados o teste t de Student para amostras independentes para comparação entre médias amostrais e teste t de comparação entre uma média amostral e uma média populacional conhecida (zero) para verificar se a variação observada na TFG durante o período observado ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{mês}^{-1}$) era significativa (diferente de zero). Regressão linear múltipla passo a passo foi utilizada para avaliar as contribuições relativas de determinadas variáveis independentes sobre as variáveis dependentes "variação da TFG" e "EUA final". Regressão logística foi empregada para analisar as variáveis relacionadas ao desenvolvimento de microalbuminúria.

Entre os testes não paramétricos, foram utilizados o teste U de Mann-Whitney e o de Kruskal-Wallis para comparação entre médias de amostras independentes e o teste de Wilcoxon para analisar as mudanças nas variáveis ao longo do tempo. Foi também empregado o teste Exato de Fisher para análise de variáveis categóricas.

O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os resultados estão expressos nas tabelas I-VII e nas figuras 1-8 e são apresentados como a média \pm desvio padrão (exceto se especificado).

As características clínicas iniciais dos pacientes DMNID e do grupo controle são apresentadas na tabela I. Não houve diferença entre NF, HF e controles em termos de idade, proporção de sexos, índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial média (PAM). A duração sabida do diabetes e o tipo de tratamento utilizado no início e ao final do estudo não foram diferentes entre pacientes NF e HF.

Seis pacientes (5 NF, 1 HF) eram inicialmente hipertensos; um paciente NF tornou-se hipertenso durante o período de observação.

Tabela I. Características clínicas iniciais dos pacientes DMNID e do grupo controle.

	Normofiltrantes (n=19)	Hiperfiltrantes (n=13)	Controles (n=20)
Idade (anos)	53±7 (44-67)	53±6 (43-63)	50±7 (41-61)
Sexo (M/H)	9/10	4/9	11/9
IMC (kg.m ⁻²)	25±3 (19-30)	25±2 (21-28)	25±2 (22-28)
PAM (mmHg)	98,5±13,4 (71-126)	98,7±12,6 (80-120)	89,2±9,4 (75-107)
Duração DM (anos)	6,3±5,4 (1-20)	7,5±4,8 (3-16)	—
Tratamento (D/HGO/INS)	8/8/3	4/7/2	—

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de casos.

D = dieta, HGO = hipoglicemiantes orais, INS = Insulina.

Todos os valores de p não foram significativos.

A prevalência de complicações crônicas era semelhante entre os grupos inicialmente e não se alterou ao longo do estudo (tabela II).

Tabela II. Prevalência de complicações crônicas nos pacientes normofiltrantes e hiperfiltrantes no início e ao final do seguimento.

	Normofiltrantes (n= 19)		Hiperfiltrantes (n= 13)	
	Inicial	Final	Inicial	Final
Retinopatia	3 (16%)	7 (37%)	4 (31%)	4(31%)
Neuropatia Periférica	3 (16%)	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
Neuropatia Autônoma	3 (16%)	5 (26%)	1 (8%)	2 (15%)
Macroangiopatia	1 (5%)	1 (5%)	1 (8%)	1 (8%)

Todos os valores de p não foram significativos.

A variação da TFG não foi significativa aos 40 meses nos pacientes NF ($-0,09 \pm 0,64 \text{ ml.min}^{-1}.\text{mês}^{-1}$) nem nos pacientes HF ($-0,15 \pm 0,38 \text{ ml.min}^{-1}.\text{mês}^{-1}$; teste t para uma amostra, $p > 0,05$).

Aos 60 meses, houve um declínio significativo na TFG no grupo de pacientes com diabetes e no grupo controle. O declínio foi significativamente maior nos pacientes HF ($-0,61 \pm 0,20 \text{ ml.min}^{-1}.\text{mês}^{-1}$) do que nos NF ($-0,18 \pm 0,28$) e controles ($-0,14 \pm 0,19$). A variação na TFG de NF e controles não foi diferente (Kruskal-Wallis, $p < 0,001$ para HF). O declínio da TFG no intervalo de 40-60 meses também foi significativamente maior nos pacientes HF em relação aos NF ($-1,13 \pm 0,83$ vs $-0,45 \pm 1,06 \text{ ml.min}^{-1}.\text{mês}^{-1}$; $p=0,037$; figura 1).

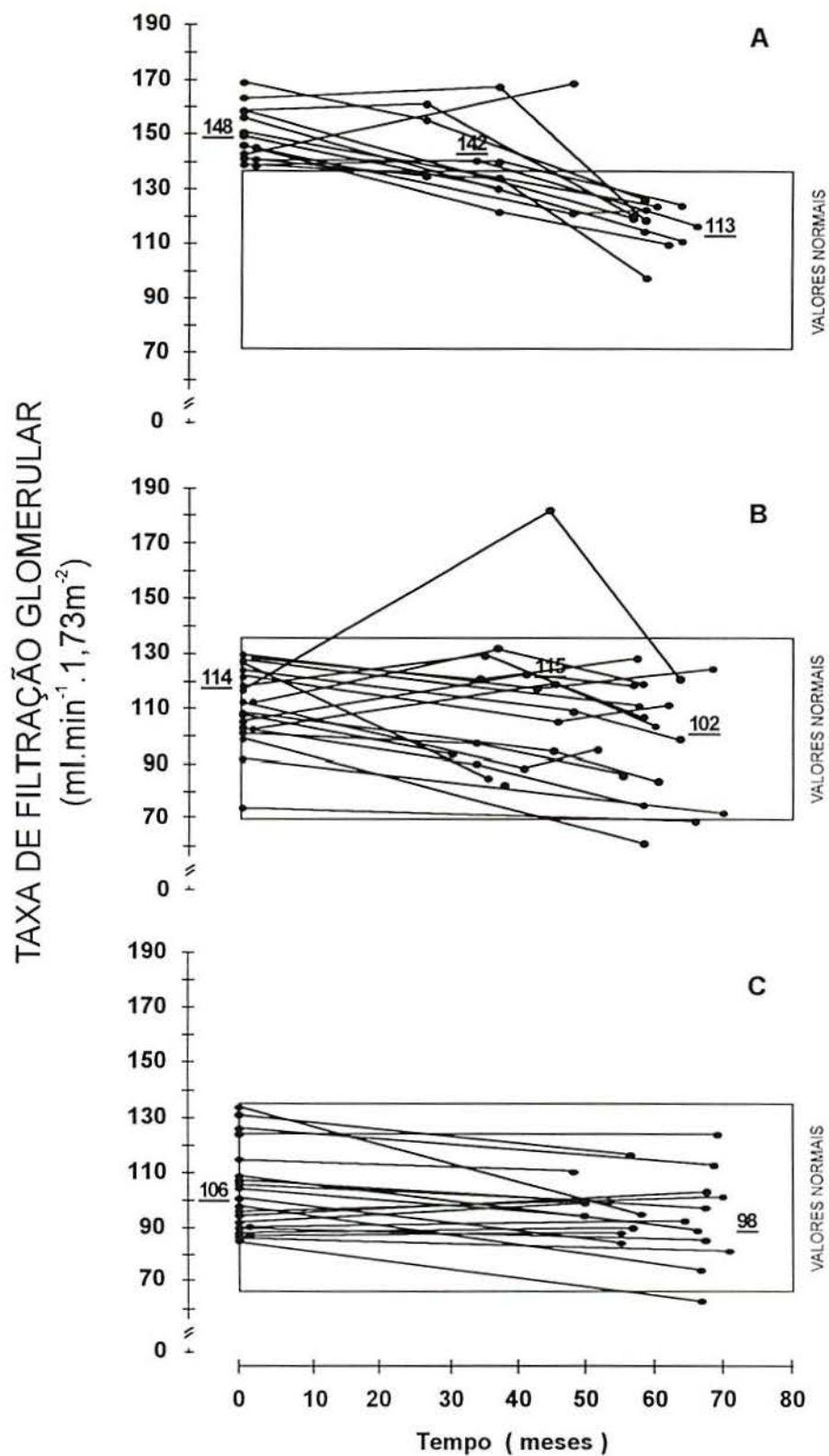


Figura 1 - Evolução da taxa de filtração glomerular nos pacientes hiperfiltrantes ($n = 13$; A), nos pacientes normofiltrantes ($n = 19$; B) e no grupo controle ($n = 20$; C)

A glicemia de jejum e a HbA_{1c} permaneceram inalteradas nos pacientes DMNID. No grupo HF, os valores de glicemia de jejum eram de 234 ± 81 , 225 ± 72 e 179 ± 44 mg/dl no início, aos 40 e 60 meses, respectivamente. No grupo NF, os valores de glicemia eram de 161 ± 48 , $179,7 \pm 89$ e $178,2 \pm 80$ mg/dl no início, aos 40 e 60 meses, respectivamente. Os valores de HbA_{1c} eram de $10,3 \pm 1,9$, $10,3 \pm 2,9$ e $10,8 \pm 1,8$ %, respectivamente no início, aos 40 e 60 meses nos pacientes HF, e $9,6 \pm 1,7$, $8,9 \pm 2,3$ e $10,3 \pm 3,5$ nos NF (figura 2).

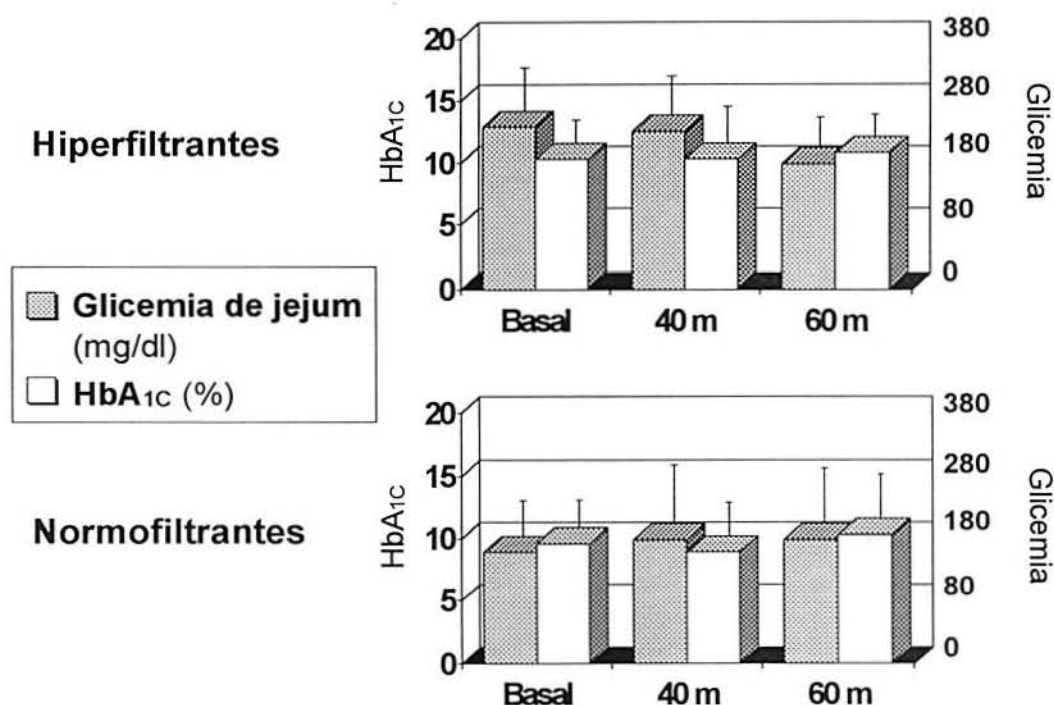


Figura 2. Controle metabólico dos pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes ao longo do seguimento.

O IMC e a PAM não se alteraram durante o estudo em pacientes ou controles (Wilcoxon, $p > 0,05$).

A uréia urinária não se modificou nos pacientes HF, com valores médios de 24g/24-h no início e aos 40 meses e de 25g/24-h aos 60 meses. Nos pacientes NF, a uréia urinária aumentou significativamente de 21g/24-h no início para 26g/24-h aos 40 meses e novamente diminuiu para 24g/24-h aos 60 meses (figura 3).

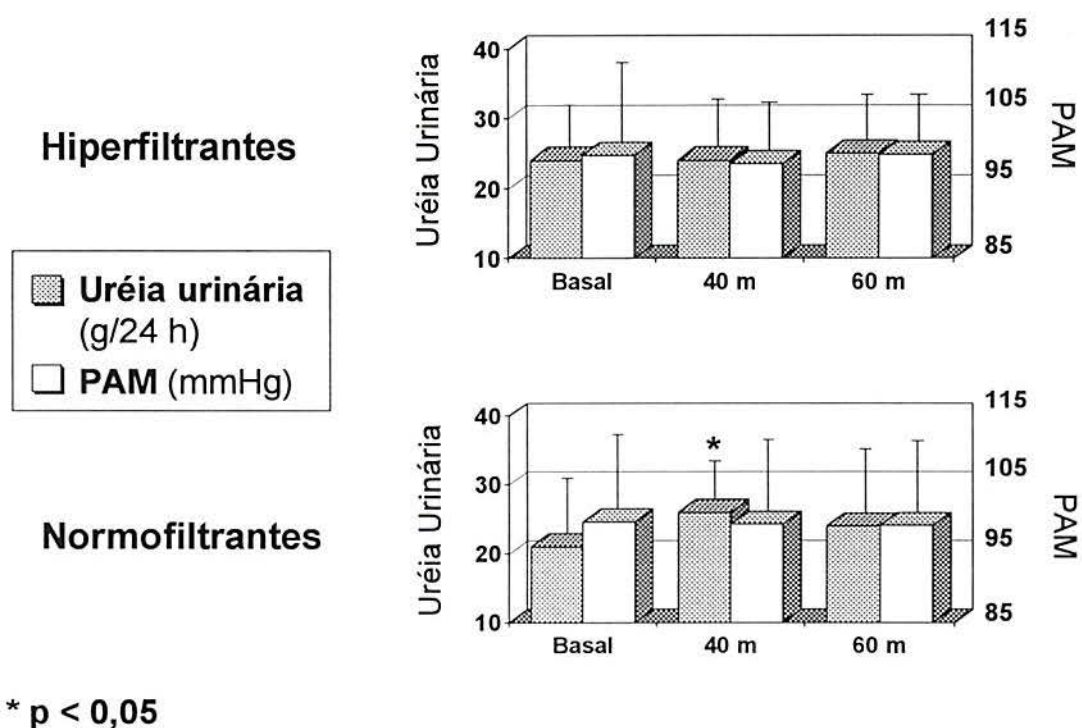


Figura 3. Valores de uréia urinária e pressão arterial média (PAM) nos pacientes normofiltrantes e hiperfiltrantes durante o estudo.

Foi realizada regressão linear múltipla, considerando-se o declínio da TFG como a variável dependente e a TFG e a EUA basais, a idade, a duração do diabetes, as variações da PAM, da uréia urinária, da HbA_{1c} e do tipo de tratamento do diabetes como variáveis independentes. Foram encontradas como associações significativas do declínio da TFG somente a TFG basal ($R^2=0,19$, $p=0,002$) e a idade ($R^2=0,31$; $p=0,048$; tabela III).

Tabela III. Regressão linear múltipla com o declínio da TFG como variável dependente.

Variável Independente	R ²	valor p
TFG basal	0,19	0,002
Idade	0,31	0,048

$$\text{Declínio TFG} = 2,14 - 0,01 \text{ TFGb} - 0,02 \text{ idade}$$

A EUA basal ($p=0,82$), duração do DM ($p=0,28$), variação da PAM ($p=0,15$), variação da HbA_{1c} ($p=0,80$), variação da uréia urinária ($p=0,44$) e mudança do tratamento do diabetes ($p=0,82$) não mostraram-se significativas e portanto não foram incluídas no modelo.

Quatro pacientes NF e 3 HF tornaram-se microalbuminúricos ao final do acompanhamento (teste Exato de Fisher, $p > 0,05$; figura 4).

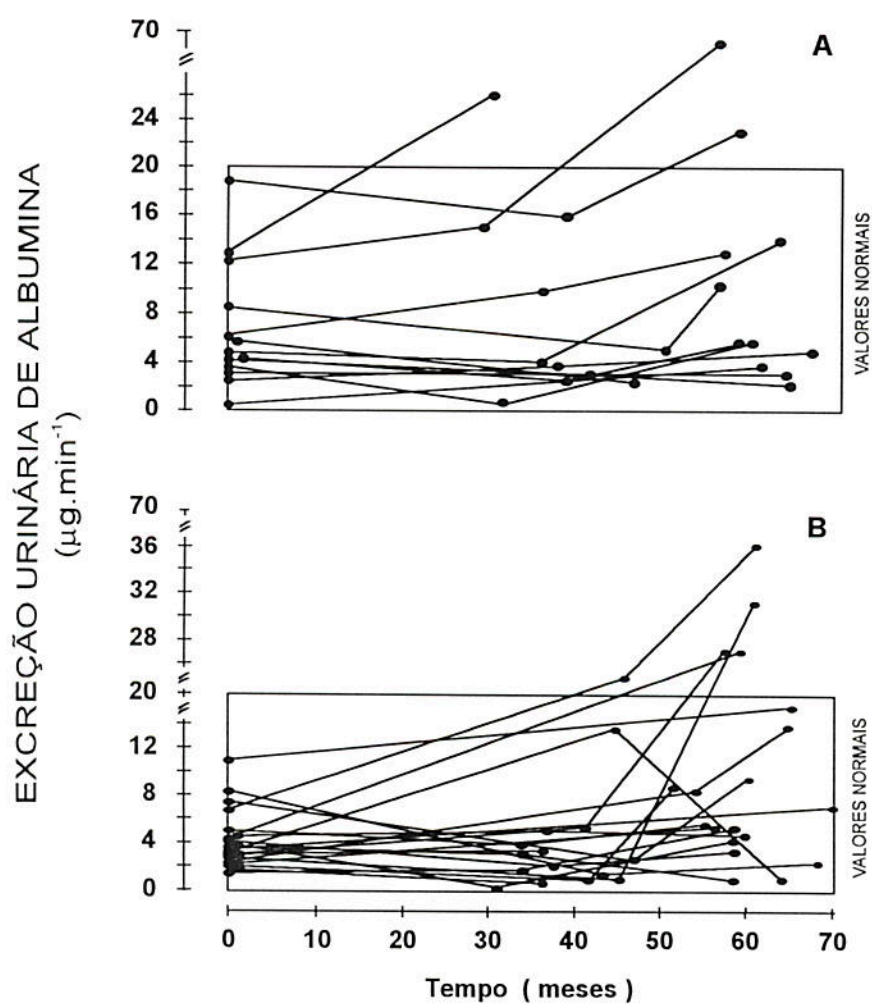


Figura 4 - Evolução da excreção urinária de albumina nos pacientes hiperfiltrantes (n = 13; A) e nos pacientes normofiltrantes (n = 19; B).

Foi encontrado um aumento da EUA ao final, tanto em pacientes NF como em HF. No grupo HF, o aumento da EUA manteve-se significativo mesmo quando os pacientes que desenvolveram microalbuminúria eram excluídos da análise. Este achado não foi constatado entre os pacientes NF (figura 5).

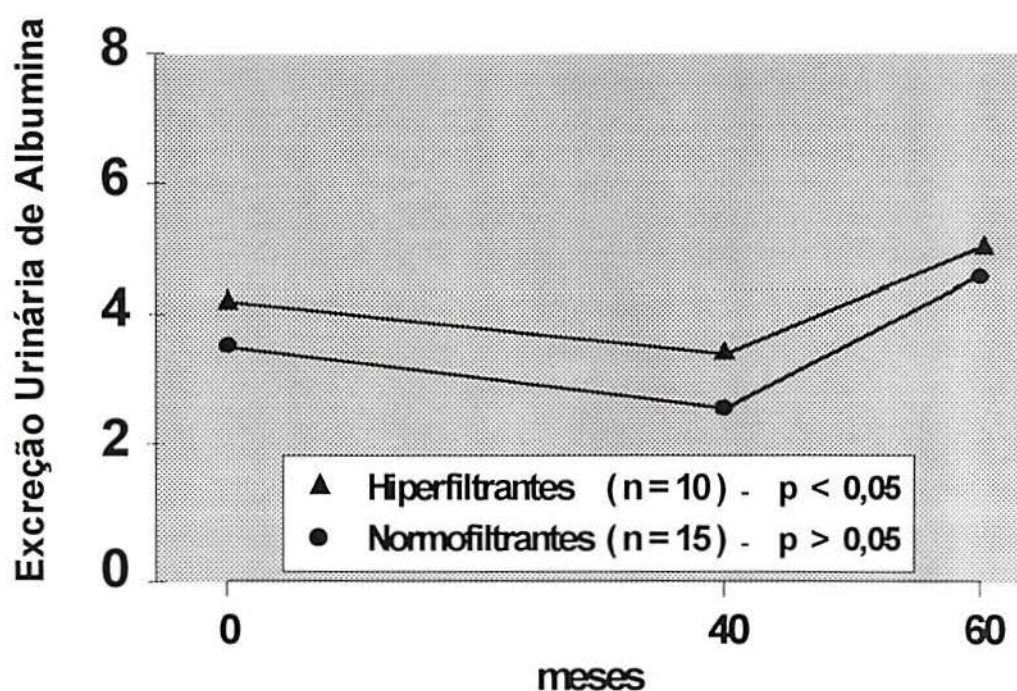


Figura 5. Excreção urinária de albumina ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) nos pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes que permaneceram normoalbuminúricos ao final do acompanhamento.

Somente a EUA inicial pôde diferenciar pacientes que mais tarde vieram a desenvolver microalbuminúria (n=7) daqueles que permaneceram normoalbuminúricos (n=25) (média geométrica da EUA basal = 6,8 vs 3,4 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; teste t de Student, p=0,04; tabelas IV e V; figura 6).

Tabela IV. Características clínicas iniciais dos pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos ao final do acompanhamento.

	Normoalbuminúricos (n=25)	Microalbuminúricos (n=7)
Idade (anos)	52 ± 6 (43-66)	56 ± 8 (44-67)
Sexo (M/H)	11/14	2/5
IMC (kg.m ⁻²)	25 ± 3 (19-29)	26 ± 3 (23-30)
Duração DM (anos)	7,1 ± 4,9 (1-20)	5,4 ± 5,0 (1-18)
PAM (mmHg)	98,2 ± 12,5 (71-120)	99,6 ± 15,0 (80-126)

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de casos.
Todos os valores de p não foram significativos.

Tabela V. Dados laboratoriais iniciais dos pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos ao final do acompanhamento.

	Normoalbuminúricos (n=25)	Microalbuminúricos (n=7)
TFG (ml.min ⁻¹ .1,73m ⁻²)	128,9 ± 21,8 (73,9-170,1)	122,6 ± 22,3 (100,9-158,6)
EUA (µg.min ⁻¹)	3,4 (0,2-11)	6,8 * (2,7-19,0)
Glicemia (mg/dl)	188 ± 67 (79-338)	201 ± 94 (93-318)
Uréia urinária (g/24h)	23 ± 6 (13-37)	20 ± 6 (10-27)
Colesterol (mg/dl)	207 ± 40 (140-316)	240 ± 74 (153-377)
HDL (mg/dl)	52 ± 12 (32-90)	52 ± 16 (35-71)
Triglicerídeos (mg/dl)	157 ± 119 (33-422)	271 ± 202 (41-596)

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de casos.

EUA expressa como média geométrica (variação).

* p = 0,04

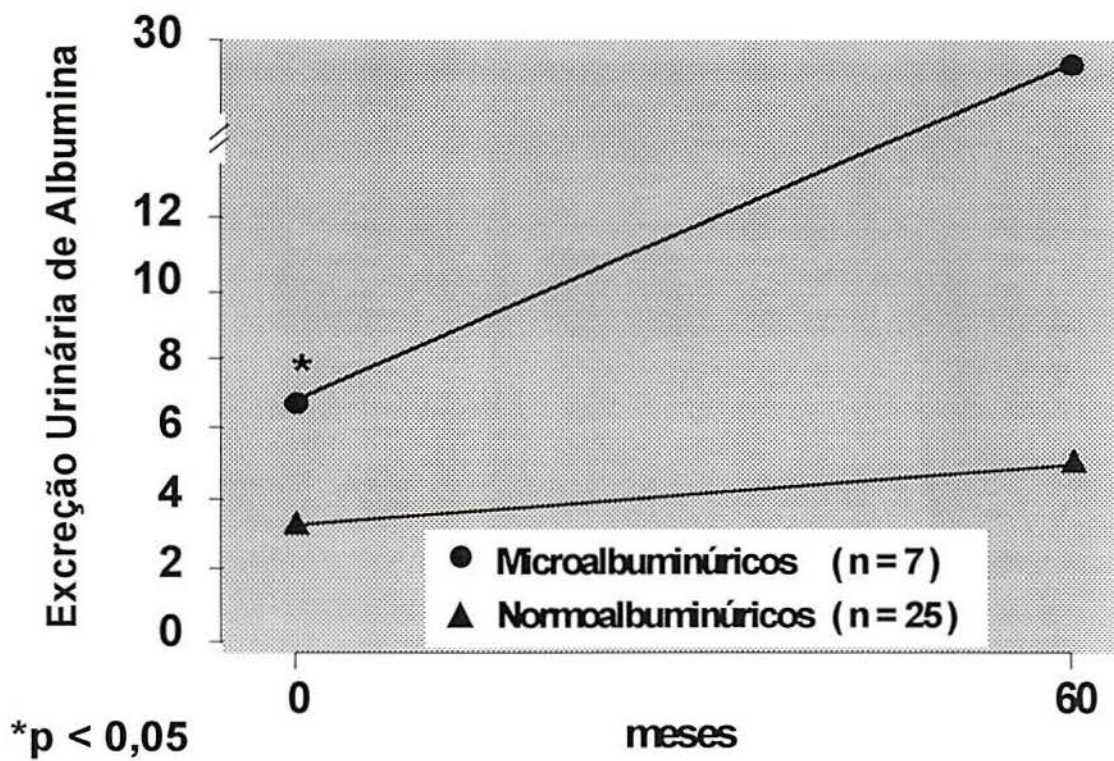


Figura 6 . Excreção urinária de albumina inicial e final (em $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) nos pacientes que desenvolveram microalbuminúria ao final e nos pacientes que permaneceram normoalbuminúricos. O asterisco refere-se à diferença significativa entre os valores basais de EUA.

Esta observação foi confirmada quando realizada regressão logística relacionando a EUA e a TFG basais, a idade, a duração do diabetes, as variações da uréia urinária, da PAM e da HbA_{1c} ao desenvolvimento de microalbuminúria. Somente a EUA inicial ($p=0,037$) e a variação da uréia urinária ($p=0,021$) mostraram-se significativamente associadas ao surgimento de microalbuminúria persistente (tabela VI).

Tabela VI. Regressão logística múltipla com o desenvolvimento de microalbuminúria como variável dependente.

Variável Independente	valor p
EUA basal	0,037
Variação uréia urinária	0,021

Razão de chances da variação da uréia = 1,2

A TFG basal ($p=0,66$), idade ($p=0,88$), duração do DM ($p=0,32$), variação da PAM ($p=0,54$) e variação da HbA_{1c} ($p=0,42$) não mostraram-se significativas e não foram incluídas no modelo.

A EUA aos 60 meses foi também analisada como uma variável contínua dependente, em análise de regressão linear múltipla, tendo como variáveis independentes a EUA e a TFG basais, a idade, a duração do diabetes, as variações da uréia urinária, da PAM e da HbA_{1c}. A variação da uréia urinária ($R^2=0,18$, $p=0,01$) e a EUA inicial ($R^2=0,35$, $p=0,014$) persistiram como os únicos determinantes significativos da EUA final (tabela VII).

Tabela VII. Regressão linear múltipla com a EUA final como variável dependente.

Variável Independente	R ²	valor p
EUA basal	0,35	0,014
Variação da uréia	0,18	0,01

$$\text{EUA final} = 0,54 + 0,02 \text{ variação uréia} + 0,49 \log \text{EUAb}$$

A duração do DM ($p=0,67$), a idade ($p=0,86$), a TFG basal ($p=0,88$), a variação da PAM ($p=0,12$), a variação da HbA_{1c} ($p=0,21$) não mostraram-se significativas e portanto não foram incluídas no modelo.

Não foram encontradas modificações na uréia urinária ao longo do estudo nos pacientes normo e microalbuminúricos ao final; nos pacientes normoalbuminúricos os valores foram de 23 ± 6 , 25 ± 7 e 22 ± 6 g/24-h, respectivamente no basal, 40 e 60 meses e nos pacientes microalbuminúricos de 20 ± 6 , 27 ± 5 e 33 ± 13 g/24-h, respectivamente nos mesmos tempos (Wilcoxon, $p > 0,05$; figura 7). No entanto, os níveis de uréia urinária aos 60 meses mostraram-se significativamente mais elevados no grupo microalbuminúrico em relação ao normoalbuminúrico (Mann-Whitney, $p=0,026$). A PAM não sofreu alterações ao longo do tempo em nenhum dos dois grupos (figura 7).

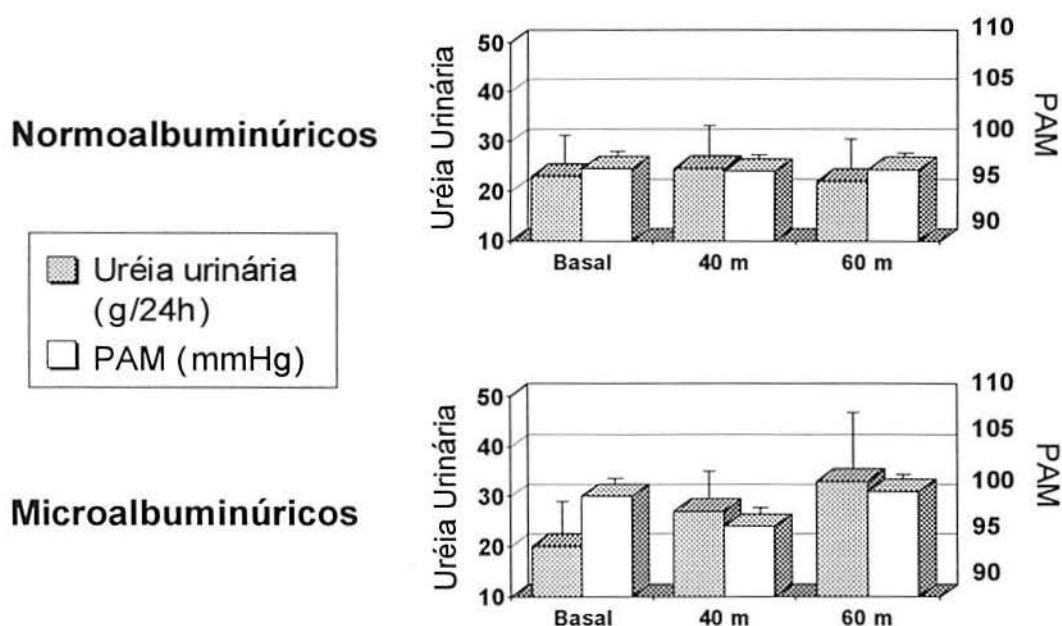


Figura 7. Evolução da uréia urinária e da PAM ao longo do tempo nos pacientes normo e microalbuminúricos ao final do estudo.

Avaliando-se o controle metabólico dos pacientes durante o seguimento, não foram detectadas mudanças na glicemia de jejum nem na HbA_{1c} tanto nos pacientes normo como nos microalbuminúricos. A glicemia de jejum apresentou valores de 188 ± 67 , 186 ± 83 e 170 ± 59 mg/dl no início, aos 40 e 60 meses respectivamente, nos pacientes normoalbuminúricos e de 201 ± 94 , 241 ± 81 e 211 ± 93 mg/dl nos mesmos tempos nos pacientes microalbuminúricos (Wilcoxon, $p > 0,05$; figura 8). A HbA_{1c} foi de $9,7 \pm 1,7$, $9,1 \pm 2,7$ e $9,5 \pm 2,2\%$ nos pacientes normoalbuminúricos e de $10,4 \pm 2,1$, $10,3 \pm 2,6$ e $11,8 \pm 2,2\%$ nos microalbuminúricos, respectivamente no basal, 40 e 60 meses (Wilcoxon, $p > 0,05$; figura 8). No entanto, foram constatados valores mais elevados de HbA_{1c} aos 60 meses entre os pacientes microalbuminúricos quando comparados aos normoalbuminúricos (Mann-Whitney, $p = 0,04$).

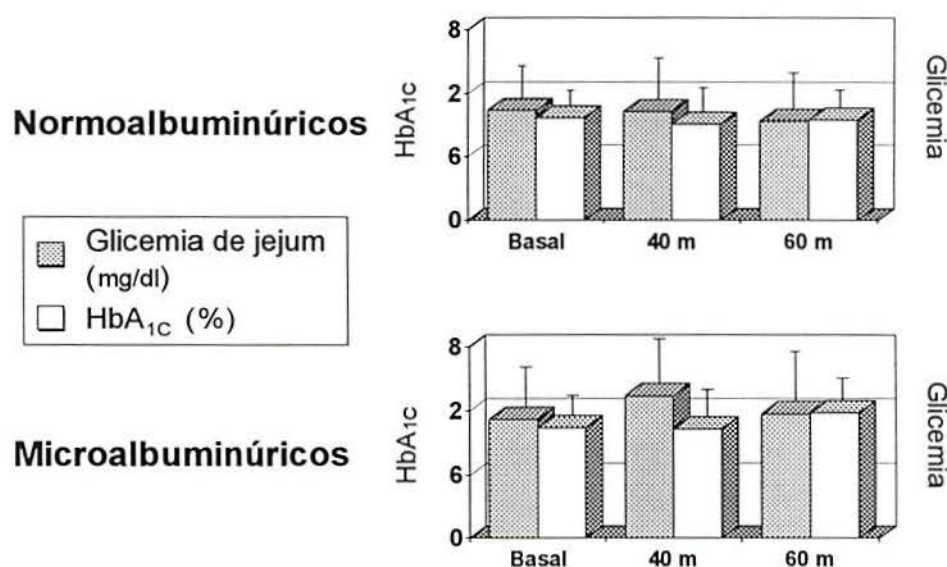


Figura 8. Controle metabólico dos pacientes ao longo do estudo.

DISCUSSÃO

No presente estudo , após um período de acompanhamento de 60 meses, foi observado um declínio significativo da TFG tanto no grupo de pacientes com diabete quanto no grupo controle. O declínio foi significativamente maior nos pacientes HF do que nos pacientes NF ou controles. Nos nossos pacientes DMNID HF e NF, o declínio observado na TFG foi semelhante ao relatado em estudos prospectivos em pacientes DMID não proteinúricos ^(127,128,129). A variação na TFG nos pacientes NF foi semelhante ao relatado recentemente em pacientes DMNID normoalbuminúricos ⁽¹⁴²⁾. A variação equivalente na função renal entre os pacientes com TFG normal e o grupo controle é provavelmente relacionado ao fenômeno de "envelhecimento" fisiológico. Achados prévios de uma correlação negativa entre a TFG e a idade ($r=-0,37$, $p=0,008$) em pacientes DMNID corroboram esta observação ⁽⁸⁵⁾. Estudos transversais em indivíduos normais têm descrito uma redução na TFG de 6 ml.min^{-1} por década (ou $0,6 \text{ ml.min}^{-1}$ por ano) após os 40 anos de idade ⁽¹³⁶⁾ e de 10 ml.min^{-1} por década (ou 1 ml.min^{-1} por ano) após os 50 anos ^(143,144). No presente estudo, foi encontrada uma redução na TFG de cerca de 8 ml.min^{-1} após 5 anos (ou $1,68 \text{ ml.min}^{-1}$ por ano) nos indivíduos normais. Este valor é maior do que os previamente descritos em estudos transversais ^(143,144), mas é semelhante aos de um estudo longitudinal que observou um declínio de

0,73 ml.min⁻¹ por ano para as idades de 45-54 anos e de 1,64 ml.min⁻¹ por ano para a faixa de 55-64 anos ⁽¹⁴⁵⁾. Portanto, nos pacientes HF, a velocidade média de declínio da TFG (7,3 ml.min⁻¹ por ano) foi significativamente maior do que o esperado pelo simples processo de envelhecimento.

A influência do controle metabólico sobre os valores de TFG é bem documentada em pacientes com DMID. Vários estudos têm relatado uma correlação forte entre uma TFG elevada e a presença de hiperglicemia ^(89,90,91). A melhora do controle metabólico é acompanhada por uma diminuição nos valores de TFG ^(64,92,95,94). Em pacientes com DMNID, apenas poucos estudos estão disponíveis, mas confirmam que a TFG é positivamente correlacionada com a TFG ⁽⁸⁵⁾ e que a melhora do controle glicêmico é seguida por uma redução da TFG ^(96,97). No presente estudo, o declínio observado na TFG não poderia ser atribuído a uma melhora no controle metabólico, já que a glicemia de jejum e a HbA_{1c} não se modificaram com o tempo tanto nos pacientes NF como nos HF.

Já é bastante conhecida a informação de que uma ingestão protéica aumentada promove um elevação sustentada na perfusão renal e na TFG tanto em animais de experimentação como em seres humanos ^(62,68,101,102). Em sentido contrário, estudos clínicos em pacientes DMID têm demonstrado que a hiperfiltração pode ser atenuada pela adoção de dietas hipoprotéicas ^(105,106). O declínio da TFG constatado em nossos pacientes não poderia ser

relacionado a modificações na ingestão protéica, visto que a excreção de uréia urinária permaneceu inalterada durante o estudo nos pacientes HF.

Em estudo prospectivo recente em pacientes DMNID, Nielsen et al. observaram que a pressão arterial sistólica na entrada do estudo era um fator determinante para a velocidade de declínio da TFG ⁽¹⁴²⁾. Nossos dados não confirmam este achado; não foi encontrada correlação entre o declínio da TFG nos pacientes NF e HF e a pressão arterial sistólica. Esta discrepância pode possivelmente ser explicada pela idade mais avançada (62 anos) dos pacientes de Nielsen. A prevalência de hipertensão sistólica aumenta com a idade, afetando 30% da população acima dos 60 anos ⁽¹⁴⁶⁾.

Através de regressão linear múltipla, foi encontrado que as únicas variáveis associadas de maneira significativa à redução da TFG foram a TFG inicial e a idade dos pacientes, sugerindo que níveis inicialmente mais elevados de TFG e idade mais avançada (em menor grau) poderiam estar relacionados a um declínio mais rápido da função renal (embora os valores de TFG finais permanecessem dentro dos limites normais). As outras variáveis analisadas tais como a EUA basal, a duração do diabetes, as variações da PAM, da uréia urinária, da HbA_{1c} e do tratamento não se mostraram relacionadas à queda da TFG.

A redução observada na TFG não pode ser atribuída inteiramente ao fenômeno de regressão à média, já que mais de duas medidas foram realizadas e não houve alteração na função renal na segunda medida. Se os

valores basais da TFG forem usados apenas para classificar os pacientes como NF ou NF e a variação da TFG for analisada no intervalo de 40-60 meses, o declínio ainda persiste significativamente maior nos pacientes HF. Além disto, nossa experiência prévia com a medida da TFG por esta técnica em pacientes com diabetes - incluindo HF - e indivíduos normais tem mostrado que os valores da TFG não variam além do coeficiente de variação do método; estes valores não tendem a apresentar regressão à média quando repetidas medidas são realizadas em período de tempo relativamente curto (136,147,148).

A incidência de microalbuminúria ao final do acompanhamento foi comparável entre pacientes com hiperfiltração glomerular inicial e pacientes com TFG normal e semelhante aos achados relatados em pacientes DMID (129). Um estudo prospectivo de pacientes DMNID constatou uma incidência de microalbuminúria de 39,1% (9/23) em um período de 3,4 anos de seguimento (142). Este dado não é diferente do presente achado de 21,8% (7/32) (qui-quadrado, $p > 0,05$). No mesmo estudo, pacientes que subseqüentemente desenvolveram microalbuminúria eram caracterizados por apresentar inicialmente valores mais elevados de EUA, assim como os nossos pacientes. Em pacientes insulino-dependentes, também foi encontrado que uma EUA basal mais alta (ainda que em níveis normais) parece ser um fator de risco para o aparecimento posterior de microalbuminúria (149). O aumento na excreção urinária de uréia também se mostrou associado ao

desenvolvimento de microalbuminúria. Embora seja descrito que uma sobrecarga protéica aguda possa aumentar a EUA, este achado tem de ser ainda esclarecido a longo prazo ⁽¹⁵⁰⁾. Finalmente, embora a variação da HbA_{1c} não tenha sido significativa no modelo de regressão múltipla, foi encontrada a presença de valores mais elevados desta medida ao final do estudo nos pacientes que desenvolveram microalbuminúria, confirmando a associação entre um pior controle do diabetes e o desenvolvimento de microalbuminúria ⁽³⁸⁾. Por outro lado, as medidas basais de glicemia de jejum e HbA_{1c} não eram diferentes entre os pacientes normo e microalbuminúricos ao final; este achado contrasta com o descrito em índios Pima, onde a glicemia de jejum basal mais elevada, além da presença de retinopatia, tipo de tratamento (insulina e HGO vs dieta), maior duração do diabetes e pressão arterial mais elevada, foram preditivos do aparecimento de microalbuminúria ⁽¹⁵¹⁾. Nos índios Pima, a incidência relatada de microalbuminúria foi de 38% (172/456), sendo semelhante a do presente estudo (qui-quadrado, $p > 0,05$).

CONCLUSÕES

1. Os pacientes DMNID hiperfiltrantes apresentam um declínio significativamente maior da TFG do que os pacientes normofiltrantes e controles em um período de acompanhamento de 60 meses.

2. Os pacientes normofiltrantes e os controles apresentam um declínio semelhante da TFG.

3. O declínio da TFG está associado a TFGs basais mais elevadas e à idade mais avançada dos pacientes.

4. A redução observada na TFG não está relacionada a modificações no controle metabólico, na ingestão protéica, no tipo de tratamento do diabetes ou nos níveis de pressão arterial.

5. A incidência de microalbuminúria é comparável entre pacientes normofiltrantes e hiperfiltrantes.

6. A EUA basal mais elevada e o aumento na uréia urinária são os únicos fatores relacionados ao desenvolvimento subsequente de microalbuminúria.

Capítulo II - Avaliação da taxa de filtração glomerular e da excreção urinária de albumina em pacientes DMNID portadores de rim único*

* Os resultados deste capítulo foram apresentados no 31º Encontro da "European Association for the Study of Diabetes", em setembro de 1995.

SINOPSE

Considerando-se que a hiperfiltração glomerular tem sido sugerida como um fator de risco para o desenvolvimento da nefropatia diabética, um modelo adicional para o estudo desta hipótese seria a avaliação da função renal em pacientes com um rim único. Esta condição é caracterizada pela presença de hiperfiltração compensatória bem definida. Para analisar esta situação, foram estudados 10 pacientes com diabetes melito não insulino-dependente (DMNID) (6 M/ 4 H), com idades de 48-81 anos (média \pm DP = $65,9 \pm 9,6$ anos) e com uma duração média do diabetes de $13,7 \pm 5,7$ anos (8 a 22 anos), que apresentavam a condição de rim único (decorrente de uninefrectomia, n=8 ou agenesia renal, n=2). Como critério de inclusão no estudo, era exigido um tempo mínimo do diagnóstico de diabetes melito e da presença de uninefrectomia de pelo menos cinco anos. Foi formado um grupo controle de 89 pacientes DMNID não nefrectomizados (47 M/42 H), com uma idade média de $60,5 \pm 7,2$ anos (48-74 anos) e duração média do diabetes de $13,9 \pm 3,9$ anos (8 a 21 anos), emparelhados com o grupo de pacientes com rim único nestes dois aspectos. Foram analisados nestes pacientes a excreção urinária de albumina (EUA; urina de 24-h, ITM), o perfil glicêmico e lipídico e a prevalência de outras complicações crônicas do diabetes. A proporção de pacientes que apresentaram elevação da EUA (micro e macroalbuminúria) foi

significativamente maior no grupo de pacientes com rim único (8/10 = 80%) quando comparado ao grupo de pacientes controles (39/89 = 44%; teste Exato de Fisher, $p=0,04$). Entre os pacientes com rim único, dos 8 que apresentaram aumento da EUA, em 5 foi evidenciada microalbuminúria (EUA de 20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) e em 3 a presença de macroalbuminúria (EUA > 200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). Entre os pacientes do grupo controle, dos 39 indivíduos com EUA aumentada, 14 apresentaram microalbuminúria e em 25 foi demonstrada macroalbuminúria. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos de pacientes nos aspectos de controle metabólico do diabete, dosagens de lipídios, níveis pressóricos ou prevalência de outras complicações crônicas. Em conclusão, a condição de rim único no DMNID está associada com uma maior proporção de pacientes apresentando elevação anormal da EUA.

SUMMARY

Glomerular hyperfiltration has been suggested as a risk factor for the development of diabetic nephropathy, but it is still a matter of debate. The single-kidney condition is characterized by pronounced hyperfiltration and can, therefore, be employed as a model for the study of the effects of glomerular hyperfiltration on the renal function. To analyse this hypothesis, 10 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), (6W/4M), aged 48-81 years (mean \pm SD = 65.9 \pm 9.6 years), with a mean diabetes duration of 13.7 \pm 5.7 years (8-22 years) were studied, presenting single-kidneys from uninephrectomy, n=8 or renal agenesis, n=2. A minimum period of at least 5 years of nephrectomy and diabetes duration was employed as the inclusion criteria. A group of 89 non nephrectomized NIDDM patients (47W/42M) formed the control group, with a mean age of 60.5 \pm 7.2 years (48-74 years) and a mean diabetes duration of 13.9 \pm 3.9 years (8-21 years), paired with the single-kidney group in these two aspects. In these two groups of patients, the albumin excretion rate (AER; 24-h urine samples, ITM), the glycemc and lipemic profiles and the prevalence of other diabetes complications were analyzed. The proportion of patients with a raised AER (micro and macroalbuminuria) was significantly higher in the single-kidney group (8/10=80%) as compared to the control group (39/89=44%; Exact Fisher's test,

$p=0.04$). In the single-kidney group, among the 8 patients with an elevated AER, in 5 it was demonstrated the presence of microalbuminuria (AER=20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) and in 3 patients the presence of macroalbuminuria (>200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$). In the control group, among the 39 patients with a raised AER, 14 presented microalbuminuria and 25 presented macroalbuminuria. There were no differences between the groups regarding the metabolic control, serum lipids, blood pressure levels or prevalence of other chronic complications. In conclusion, the single-kidney condition in NIDDM is associated with a higher proportion of patients presenting an abnormal elevation of AER.

OBJETIVO

Analisar a prevalência de micro e macroalbuminúria em pacientes DMNID portadores de rim único (decorrente de uninefrectomia ou de agenesia renal), comparando-a com a prevalência destes dois achados em pacientes DMNID possuidores de dois rins.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Delineamento experimental

No presente estudo, foi adotado um delineamento experimental do tipo transversal. Dez pacientes DMNID portadores de rim único (grupo RU) e 89 pacientes DMNID não nefrectomizados (grupo controle) foram examinados nos aspectos de função renal (EUA), controle glicêmico, perfil lipêmico e pesquisa de outras complicações crônicas do diabetes. Foram realizadas comparações entre o grupo de pacientes RU e o grupo controle com relação a estes aspectos. Os pacientes RU foram também submetidos à avaliação da TFG.

2. Pacientes

Foram estudados pacientes com DMNID, classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde ⁽¹³⁰⁾, ou seja, presença de glicemia de jejum superior a 140 mg/dl em duas ocasiões ou glicemia maior do que 200 mg/dl duas horas após a ingestão de 75g de glicose, sem história ou dados de prontuário compatíveis com o diagnóstico de cetoacidose diabética.

Todos os pacientes concordaram em participar dos exames propostos após explicação dos mesmos. Foram incluídos e estudados de maneira consecutiva todos os pacientes DMNID portadores de rim único (decorrente de uninefrectomia ou agenesia renal congênita) atendidos no ambulatório e internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) ou encaminhados de consultórios particulares, no período de fevereiro de 1992 a outubro de 1994.

Foram identificados 15 pacientes (8 M / 7 H) DMNID apresentando o diagnóstico de rim único. As causas da uninefrectomia nestes pacientes foram as seguintes: em 3 pacientes a indicação da cirurgia foi para tratamento de carcinoma renal, em 3 pacientes a indicação foi de infecção renal, em 2 pacientes cálculo renal, em 2 pacientes atrofia renal e nos 3 restantes por hidronefrose, aneurisma e tuberculose renal. Dois pacientes apresentavam o diagnóstico de agenesia renal congênita.

Considerou-se que deveriam ser incluídos apenas os pacientes que apresentavam um tempo determinado como mínimo (5 anos) de exposição aos supostos fatores de risco para a nefropatia - tempo de diabetes e presença de um rim só. Desta forma, dos 15 pacientes RU, foram selecionados 10 que preenchiam estes critérios. A idade mínima observada nestes pacientes foi de 48 anos e o tempo mínimo de duração do diabetes foi de 8 anos.

Foi formado um grupo controle de 89 pacientes (47 M/ 42 H), selecionados a partir de uma amostra de 212 pacientes DMNID (107

M/105 H) atendidos neste mesmo período no ambulatório e internação do HCPA ou encaminhados de consultórios particulares, com uma idade média de 58 ± 9 anos (37-75). O grupo de 212 pacientes foi avaliado em um estudo transversal para análise da prevalência de nefropatia diabética e de outras complicações crônicas do diabetes. A partir desta amostra, foram selecionados todos os pacientes (n=89) que preenchiam os seguintes critérios de inclusão : idade mínima de 48 anos e duração mínima do diabetes de 8 anos, de forma a constituir um grupo controle emparelhado com o grupo RU com relação à idade e duração do diabetes.

3. Métodos

3.1. Avaliação Clínica

Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame físico completo.

Foram registrados os dados de duração sabida do diabetes e tipo de tratamento empregado pelos pacientes para o controle glicêmico. A pressão arterial foi medida na posição sentada, após 10 minutos de repouso, 2 vezes, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, considerando-se as fases I e V. Hipertensão arterial foi definida como valores de pressão arterial $>$ ou $= 140$ mmHg de pressão sistólica e/ou $>$ ou $= 90$ de diastólica ou qualquer valor se na vigência de anti-hipertensivos. A pressão arterial média (PAM)

foi calculada a partir da pressão diastólica mais um terço da pressão de pulso. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso/altura² (kg.m⁻²).

Foi realizada fundoscopia direta pelo oftalmologista, após prévia dilatação pupilar. Os achados foram classificados da seguinte forma: 1) ausência de retinopatia ou 2) presença de sinais compatíveis com retinopatia não proliferativa, retinopatia pré-proliferativa ou retinopatia proliferativa.

Foi realizada avaliação da sensibilidade vibratória com diapasão de 128 ciclos/s e pesquisa de reflexos profundos em membros inferiores. Foi confirmada a presença de neuropatia periférica através do achado de diminuição definida da sensibilidade vibratória e dos reflexos profundos e da presença de sintomas compatíveis.

A presença de macroangiopatia foi definida pela ocorrência de diminuição de pulsos periféricos e amputações, pela história ou exame clínico compatível com acidente vascular cerebral e pela história e eletrocardiograma sugestivos de cardiopatia isquêmica.

3.2. Avaliação Laboratorial

- Medida da Taxa de Filtração Glomerular (TFG)

Nos pacientes com RU, a TFG foi medida através da técnica de injeção única do $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ⁽¹³⁵⁾, conforme descrito no capítulo I.

O coeficiente de variação deste método é de 12% ⁽¹³⁶⁾ e os valores são sempre expressos corrigidos para a superfície corporal de $1,73\text{m}^2$.

A faixa de normalidade dos valores da TFG foram previamente estabelecidos, sendo de $67-137\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$ para a faixa etária de 45-65 anos ⁽⁸⁵⁾.

• Medida da Excreção Urinária de Albumina (EUA)

A EUA foi medida pela técnica de imunoturbidimetria (ITM) com duplo anticorpo, em aparelho Technicon RA-XT, utilizando-se "kits" comerciais Microalb, AMES, em duplicata, apresentando um coeficiente de variação intra e interensaio de 4,7% e 5,5%, respectivamente.

As dosagens de albumina foram realizadas em amostras de urina de 24-h, com tempo marcado no início (primeira urina desprezada) e no fim das coletas (última urina incluída). Foram colhidas 3 amostras de urina por cada paciente.

A presença de microalbuminúria foi definida a partir do achado de valores de $20-200\ \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ e macroalbuminúria a partir de valores $> 200\ \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ ⁽¹⁶⁾.

As dosagens de albumina foram feitas em urina estéril, confirmada pela presença de urocultura negativa.

Os valores de albumina foram transformados logaritmicamente antes da análise estatística.

• Avaliação Bioquímica

A glicose foi medida através de método enzimático colorimétrico da glicose oxidase-peroxidase, "kit Biodiagnóstica" ⁽¹³⁷⁾. A frutossamina foi determinada por método colorimétrico através da redução do NBT, "kit Labtest" ^(149a), com um coeficiente de variação intra-ensaio de 2,9%.

O colesterol ⁽¹³⁹⁾ e triglicerídeos ⁽¹⁴⁰⁾ foram medidos através de método enzimático, a creatinina através do método de Jaffé ^(149b) e a uréia urinária por reação cinética ⁽¹⁴¹⁾.

• Avaliação Anatômica

Os pacientes com rim único foram submetidos à avaliação anatômica renal através da realização de ecografia abdominal e de cintilografia renal com DMSA para confirmação da presença de apenas um rim e para avaliação das condições anatômicas do rim remanescente.

4. Análise Estatística

Foram empregados testes paramétricos para análise de variáveis com distribuição normal e testes não paramétricos para variáveis sem distribuição gaussiana. O teste t de Student para amostras independentes e o teste U de Mann-Whitney foram utilizados para comparação entre médias amostrais.

O teste Exato de Fisher e o qui-quadrado foram empregados para analisar variáveis categóricas.

Regressão logística múltipla foi utilizada para avaliar os fatores relacionados à presença de micro e macroalbuminúria.

O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Os resultados estão expressos nas tabelas de I-XI e na figura 1 e estão representados como a média \pm desvio padrão (exceto se especificado).

As características clínicas dos 15 pacientes RU estão apresentadas na tabela I. Os 10 pacientes selecionados conforme o tempo de nefrectomia e a duração do diabetes ($>$ ou $=$ cinco anos) estão assinalados (\bullet) nesta tabela.

Tabela I. Características clínicas de todos os pacientes DMNID com rim único (n= 15).

Paciente	Idade (anos)	Sexo (M/H)	Duração DM (anos)	Tempo de rim único (anos)	Motivo da nefrectomia
• 1	70	M	8	24	Infecção
• 2	61	M	10	20	Aneurisma
• 3	48	H	9	10	Carcinoma
• 4	63	H	20	9	Carcinoma
• 5	63	H	8	63	Agenesia
• 6	81	M	22	20	Cálculo
• 7	63	M	13	30	Cálculo
• 8	60	H	20	23	Atrofia
• 9	78	M	18	14	Hidronefrose
• 10	72	M	9	5	Infecção
11	51	H	0,1	51	Agenesia
12	53	H	14	1,5	Carcinoma
13	63	M	12	2,5	Atrofia
14	58	H	2	18	Tuberculose
15	67	M	1	43	Infecção

média \pm DP 63 \pm 9 8/7 11 \pm 7 22 \pm 18

• Pacientes selecionados com duração sabida do diabete e tempo com um rim só \geq 5 anos.

As características clínicas e antropométricas dos 10 pacientes RU selecionados e do grupo controle estão representadas na tabela II.

A idade dos pacientes RU selecionados variou de 48-81 anos e a do grupo controle de 48-74 anos. A duração mínima do diabetes no grupo RU foi de 8 anos, e portanto esta foi também a duração mínima do grupo controle. Decorrente do próprio emparelhamento, não houve diferença entre os dois grupos com relação à idade e duração do diabetes. Além disto não foram encontradas diferenças entre os dois grupos nos aspectos de proporção de sexos e IMC. Os níveis de pressão arterial ou a proporção de pacientes com hipertensão arterial não se mostraram diferentes entre o grupo de pacientes RU e o grupo controle (Mann-Whitney e teste Exato de Fisher, $p > 0,05$). Em relação aos tipos de tratamento empregados para o controle do diabetes, foi encontrada uma proporção maior de usuários de insulina entre os pacientes com RU (teste Exato de Fisher, $p < 0,05$).

Tabela II. Características clínicas e antropométricas dos pacientes DMNID com rim único (RU) selecionados e dos pacientes DMNID do grupo controle.

	Grupo RU (n= 10)	Grupo Controle (n=89)
Idade (anos)	65,9 ± 9,6 (48-81)	60,5 ± 7,2 (48-74)
Sexo (M/H)	6/4	47/42
IMC (kg.m ⁻²)	28 ± 5 (20-38)	28 ± 4 (19-44)
Duração DM (anos)	13,7 ± 5,7 (8-22)	13,9 ± 3,9 (8-21)
Tratamento (D/HGO/INS)	0/2/8	40/39/10 *
PAM (mmHg)	113 ± 28 (82-183)	111 ± 15 (83-150)
Hipertensão Arterial (P/A)	5/5	55/34

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de casos.

P/A = presente/ ausente

* p < 0,05

Não foram encontradas diferenças entre o controle glicêmico e o perfil lipídico dos dois grupos (teste t de Student e Mann-Whitney, $p > 0,05$; Tabela III).

Tabela III. Controle metabólico e perfil lipêmico dos pacientes DMNID com rim único selecionados (RU) e dos pacientes DMNID do grupo controle.

	Grupo RU (n=10)	Grupo Controle (n=89)
Glicemia (mg/dl)	205 ± 97 (65-397)	186 ± 72 (74-432)
Frutosamina (mmol/l)	3,51 ± 0,8 (2,66-4,84)	3,35 ± 0,7 (1,91-5,10)
Colesterol (mg/dl)	214 ± 58 (135-308)	216 ± 47 (134-347)
HDL (mg/dl)	41 ± 13 (27-64)	46 ± 13 (15-82)
Triglicerídeos (mg/dl)	225 ± 93 (108-363)	192 ± 164 (42-1215)
Uréia urinária (g/24-h)	22 ± 7 (7-34)	23 ± 10 (5-73)

Dados expressos como a média ± DP (variação).
Todos os valores de p não foram significativos.

Também não houve diferença entre os grupos em relação à prevalência de outras complicações crônicas do diabetes (teste Exato de Fisher, $p > 0,05$; Tabela IV).

Tabela IV. Prevalência de complicações crônicas nos pacientes DMNID com rim único selecionados (RU) e nos pacientes DMNID do grupo controle.

	Grupo RU (n= 10)	Grupo Controle (n= 89)
Retinopatia	70%	62%
Neuropatia Periférica	50%	57%
Doença macrovascular	50%	36%

Todas as comparações entre os dois grupos não foram significativas.

Analisando-se individualmente os parâmetros de função renal (TFG e EUA) dos 10 pacientes RU incluídos, foram encontrados valores de TFG de 24,7-93,8 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^{-2}$, com uma média de $69,9 \pm 21$ (tabela V).

Conforme já descrito, entre os 15 pacientes identificados com rim único, 5 não foram selecionados para o estudo por apresentarem um tempo curto (< 5 anos) de diagnóstico do diabetes ou da presença de uninefrectomia. Entre estes 5 pacientes, 2 apresentavam microalbuminúria, e não foram incluídos na análise por apresentarem menos de 5 anos de duração conhecida do diabetes.

Tabela V. Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e Excreção Urinária de Albumina (EUA) de todos os pacientes com rim único (n= 15).

Pacientes	EUA ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)	TFG ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1,73\text{m}^2$)
• 1	7,1	93,2
• 2	15,0	93,8
• 3	50,1	59,8
• 4	50,0	57,9
• 5	54,4	91,2
• 6	96,0	74,2
• 7	70,2	73,4
• 8	576,9	69,8
• 9	397,5	60,7
• 10	614,7	24,7
11	4,4	78,5
12	8,3	89,7
13	2,5	79,3
14	42,8	78,4
15	71,4	80,9

- Pacientes selecionados com duração conhecida do diabetes e tempo de rim único ≥ 5 anos.

Em relação à EUA, entre os 10 pacientes RU examinados, em 5 (50%) foi demonstrada a presença de microalbuminúria (EUA = 20-200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$) e em 3 (30%) a presença de macroalbuminúria (EUA > 200 $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; tabela V). Nos 89 pacientes do grupo controle, foi evidenciada presença de microalbuminúria em 14 pacientes (16%) e de macroalbuminúria em 25 pacientes (28% ; figura 1).

A proporção de pacientes com EUA elevada (micro + macroalbuminúria) foi significativamente maior nos pacientes com RU (80% = 8/10) quando comparada a dos pacientes do grupo controle (39/89 = 44%; teste Exato de Fisher, $p = 0,04$; figura 1).

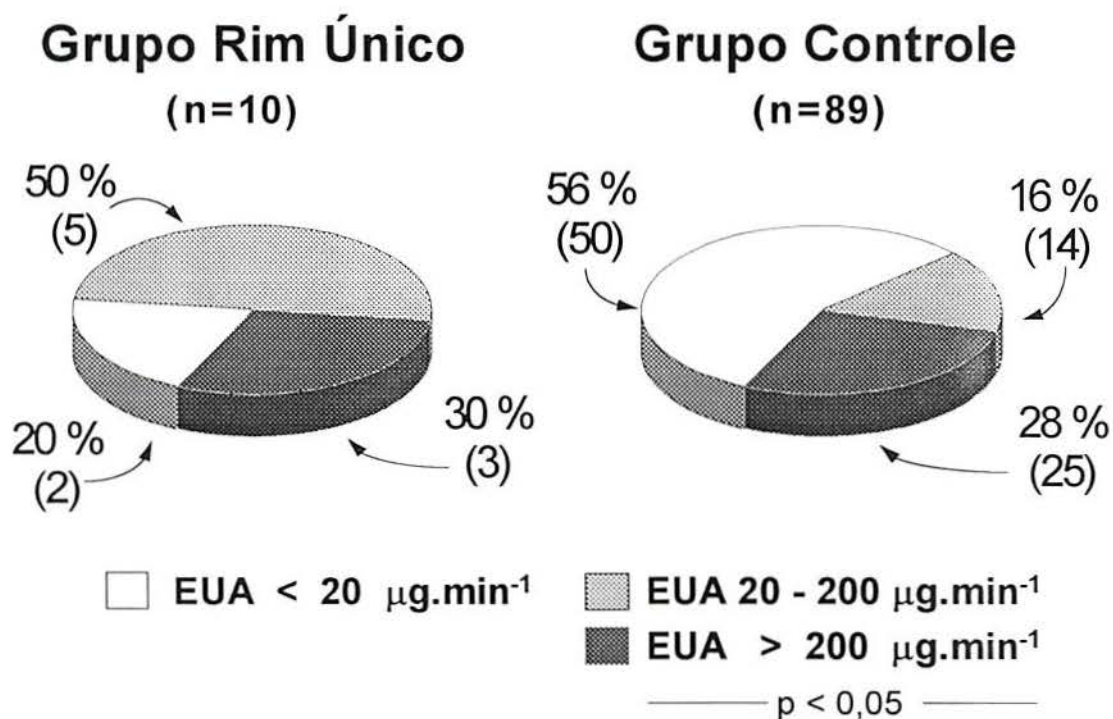


Figura 1. Frequência de normo, micro e macroalbuminúria nos pacientes DMNID com rim único e nos pacientes DMNID do grupo controle.

Os valores da EUA especificada por categoria (normo,micro ou macroalbuminúria) dos dois grupos estão representados na tabela VI.

Comparando-se por categorias isoladas (normo, micro ou macroalbuminúricos) de cada grupo (rim único x controles), foi encontrada diferença significativa entre a proporção de microalbuminúricos entre os dois grupos, sendo a freqüência maior no grupo de pacientes com rim único (teste Exato de Fisher, $p=0,01$). A proporção de macroalbuminúricos não foi diferente entre os dois grupos ($p > 0,05$).

Tabela VI. Excreção urinária de albumina dos pacientes DMNID com rim único e dos pacientes DMNID do grupo controle.

	Grupo RU (n= 10)	Grupo controle (n= 89)
normoalbuminúricos	10,5 (7,1-15,4)	5,4 (2,2-19,2)
microalbuminúricos	64,3 (50,1-96,0)	45,2 (22,0-132,5)
macroalbuminúricos	520,4 (397,5-614,7)	617,3 (222,6-4056,0)

Valores expressos como a média geométrica (variação).

Os pacientes com EUA elevada (micro+macroalbuminúria) do grupo RU foram comparados com os pacientes com EUA elevada do grupo controle. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em relação à idade dos pacientes, proporção de sexos, duração do diabetes, IMC e PAM (tabela VII).

Tabela VII. Características clínicas e antropométricas dos pacientes DMNID com rim único (RU) e dos pacientes DMNID do grupo controle que apresentaram EUA elevada (micro+macroalbuminúria).

	Grupo RU (n=8)	Grupo Controle (n=39)
Idade (anos)	66,0±11 (48-81)	61,3±7 (48-73)
Sexo (M/H)	4/4	17/22
IMC (kg.m ⁻²)	29±6 (20-38)	28±5 (19-44)
Duração DM (anos)	14,9±5,8 (8-22)	14,9±3,8 (8-21)
PAM (mmHg)	111±30 (82-183)	116±16 (83-150)

Todas as comparações não foram significativas entre os dois grupos.

Também não foram evidenciadas diferenças nos aspectos de controle metabólico e lipídios séricos (tabela VIII).

Tabela VIII. Controle metabólico e perfil lipêmico dos pacientes DMNID com rim único (RU) e dos pacientes DMNID do grupo controle que apresentaram EUA elevada (micro+macroalbuminúria).

	Grupo RU (n=8)	Grupo Controle (n=39)
Glicemia (mg/dl)	204 ± 109 (65-397)	200 ± 84 (78-432)
Frutosamina (mmol/l)	3,41 ± 0,7 (2,66-4,42)	3,46 ± 0,7 (1,91-4,73)
Colesterol (mg/dl)	192 ± 38 (135-245)	226 ± 49 (134-324)
HDL (mg/dl)	39 ± 11 (27-57)	46 ± 12 (30-69)
Triglicerídeos (mg/dl)	221 ± 84 (108-361)	230 ± 207 (42-1215)

Todas as comparações não foram significativas entre os dois grupos.

Quando comparada a função renal dos pacientes com EUA elevada do grupo RU com os do grupo controle, não foi demonstrada diferença entre os valores de creatinina e EUA (Mann-Whitney, $p > 0,05$; Tabela IX).

Tabela IX. Valores de creatinina e EUA dos pacientes DMNID com rim único (RU) e dos pacientes DMNID do grupo controle que apresentaram EUA elevada (micro + macroalbuminúria).

	Grupo RU (n=8)	Grupo Controle (n=39)
Creatinina (mg/dl)	1,4 ± 0,4 (0,9 - 2,1)	1,2 ± 0,4 (0,8 - 2,4)
EUA ($\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$)	140,9 (50,1 - 614,7)	214,5 (22,0 - 4056,0)

EUA expressa como média geométrica (variação)
 Comparações não significativas entre os grupos.

Os pacientes normoalbuminúricos , incluindo pacientes DMNID com rim único e pacientes do grupo controle (n=2+50), foram comparados com os pacientes micro e macroalbuminúricos, também agrupados (n=8+39; tabela X). Foram encontradas diferenças significativas entre a duração do diabetes (p=0,02), a PAM (p=0,03) e o número de pacientes com rim único (p=0,0001) entre os dois grupos (Mann-Whitney e teste Exato de Fisher).

Tabela X. Comparações entre pacientes normoalbuminúricos do grupo RU e do grupo controle agrupados em relação aos pacientes micro e macroalbuminúricos dos dois grupos.

	Normo (n=52)	Micro e Macro (n=47)
Idade (anos)	60,1 ± 7,3 (48-74)	62,1 ± 7,9 (48-81)
Sexo (M/H)	32/20	21/26
Rim único (P/A)	2/50	8/39 *
Duração DM (anos)	13,1 ± 3,8 (8-20)	14,9 ± 4,1 * (8-22)
PAM (mmHg)	108 ± 14 (83-150)	115 ± 19 * (82-183)
Glicemia (mg/dl)	176,1 ± 60,4 (74-377)	200,8 ± 87 (65-432)

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de casos.

P/A = presente/ausente

* p < 0,05

Foi realizada regressão logística múltipla, levando-se em conta todos os pacientes (89 + 10), tendo como variável dependente a presença de EUA aumentada (micro+macroalbuminúria) e como variáveis independentes a idade dos pacientes, a duração do diabetes, a glicemia, a PAM, o sexo e presença de um rim só. Todas as variáveis independentes, com exceção da idade, foram significativas no modelo (tabela XI).

Tabela XI. Regressão logística múltipla com a presença de micro e macroalbuminúria como variável dependente (n = 10 + 89).

Variável independente	Razão de Chances	Intervalo de confiança	valor do p
PAM	1,048	1,014-1,085	0,006
Duração DM	1,192	1,048-1,357	0,007
Glicemia	1,009	1,002-1,017	0,009
Sexo (masculino)	3,000	1,136-7,945	0,026
Presença de rim único	8,677	1,367-55,070	0,021
Idade	1,018	0,954-1,087	0,578

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi encontrada uma frequência significativamente maior de micro e macroalbuminúria, somadas, no grupo de pacientes com rim único (80%) quando comparada ao grupo de pacientes do grupo controle (44%). Já que o grupo RU e o grupo controle foram emparelhados com relação à idade e duração do diabetes e que são comparáveis em termos de controle metabólico, lipídios séricos, níveis pressóricos e prevalência de outras complicações do diabetes, a única condição diferente entre os grupos é a presença do rim único. Supõe-se, portanto, que seja este último o fator determinante da maior frequência de albuminúria elevada nestes pacientes.

Esta proporção aumentada de pacientes RU com EUA elevada em relação a pacientes com dois rins, é também confirmada quando comparada a análises de prevalência de micro e macroalbuminúria no DMNID encontradas na literatura. Um estudo transversal de Gall et al. descreve uma prevalência de 41% de EUA aumentada (226/549), somando-se pacientes com micro (n=151; 27,5%) e macroalbuminúria (n=75; 13,5%)⁽¹⁸⁾. As prevalências de cada estágio de nefropatia de forma individual ou somadas (micro+macro) foram sempre significativamente menores no estudo de Gall (teste exato de Fisher, p=0,018), quando comparadas às proporções de pacientes RU afetados no presente estudo. Porém, no nosso estudo, não foi encontrada diferença significativa entre a frequência isolada de

macroalbuminúria entre pacientes com rim único e com dois rins. O número de pacientes macroalbuminúricos no grupo DMNID controle era, portanto, bastante elevado (mais elevado do que no estudo de Gall et al., qui-quadrado, $p=0,0008$). Isto se deve, provavelmente, ao fato destes pacientes terem sido avaliados a partir de um atendimento em hospital escola (HCPA), onde ocorre uma seleção dos pacientes mais acometidos por complicações do diabetes, no caso específico, pela nefropatia.

Os pacientes com rim único foram submetidos à nefrectomia por diferentes motivos, sendo os mais comuns carcinoma, cálculo e infecção. Poderia ser cogitado que as doenças básicas fossem as responsáveis pela promoção do dano renal. No entanto, estudos de necrópsia de pacientes uninefrectomizados nos 8-46 anos prévios, por estes mesmos motivos, não evidenciaram qualquer dano no tecido renal examinado ⁽¹⁵²⁾. De fato, pelo próprio mecanismo destas doenças, não seria de se supor que estas afetassem o rim contralateral - exceto pela ocorrência de diminuição da função renal do rim afetado (ainda não removido), sobrecarregando funcionalmente o rim saudável. No entanto, esta é justamente a presente hipótese de trabalho.

Alguns autores sugerem que a própria presença de um rim só (e portanto de forma independente da presença do diabetes melito), esteja associada com promoção de dano no rim remanescente. Este dado se origina em estudos realizados com doadores de rim. Pelo menos dois estudos de relatos de casos sugerem que após a doação de um rim, dois indivíduos

previamente hígidos cursaram com quadro de perda de função renal e desenvolvimento de proteinúria nefrótica ^(153,154). Porém deve ser levado em conta que estes doadores eram familiares (irmãos) dos receptores com doença renal, sem ser possível afastar-se que tivessem a mesma predisposição genética para o desenvolvimento da nefropatia presente no receptor. Um estudo de Williams et al. avaliou a função renal de doadores de rim após 10-18 anos da cirurgia comparando-a com a de seus irmãos hígidos (não nefrectomizados) para controlar a influência genética no dano renal. Encontrou como alteração a presença de um aumento leve na excreção urinária de proteínas, de 150-300mg/24-h em 12 dos 38 doadores examinados e > 300mg/24-h em 2 doadores ⁽⁷⁵⁾. Os doadores apresentavam excreção urinária de proteínas superior aos irmãos não nefrectomizados, sugerindo que este aumento na proteinúria não estaria, nestes casos, relacionado a fatores genéticos, mas sim à realização da nefrectomia. Não foi evidenciado desenvolvimento de proteinúria nefrótica em nenhum dos casos.

A maioria dos estudos com doadores encontrou uma elevação na excreção urinária de proteínas em 8-40% dos doadores, conforme a série analisada. Estes estudos não mediram a EUA, em geral, mas sim a proteinúria total. Os valores de proteinúria elevada atingiram valores médios de 200 mg/24-h, sendo em geral inferior a 500mg/24-h ^(74,75,155,156,157,158). Alguns autores descreveram a elevação de outras

proteínas urinárias que não a albumina ⁽⁷³⁾, mas outros confirmaram a presença de aumento da albuminúria, especificamente, em torno de 10% dos pacientes ^(74,155), uma proporção bastante abaixo da encontrada no presente estudo. A posição da maior parte dos autores é de que estes aumentos leves da proteinúria não teriam um significado clínico maior. Diversos estudos analisando doadores não encontraram qualquer alteração na filtração glomerular ou na pressão arterial destes indivíduos em 10-20 anos de acompanhamento (exceto quando existe uma predisposição para hipertensão) ^(73,74,75,155,156).

Portanto, ainda que a condição de rim único por si só possa trazer algum aumento na excreção urinária de proteínas, isto ocorre com menor freqüência no caso de indivíduos hípidos com um rim só (doadores) do que em pacientes onde existe de forma simultânea o diagnóstico de diabetes melito . Este dado é confirmado através dos achados de Narkun-Burgess et al. ⁽⁷⁷⁾. Estes autores avaliaram retrospectivamente o curso evolutivo da função renal de indivíduos uninefrectomizados por traumas da 2ª Guerra após 45 anos da cirurgia. Do grupo de 56 pacientes estudados, 28 estavam mortos, sendo avaliados através de registros médicos que indicavam a presença de doença renal em 6 casos (proteinúria e/ou elevação da creatinina), sendo evidenciado diabetes melito em 3 destes registros. Dos 28 sobreviventes, cinco apresentavam evidência de nefropatia, e entre estes, em 4 havia o diagnóstico de DMNID. De forma contrária a este achado, um

estudo da Dinamarca falhou em encontrar qualquer evidência de alteração renal, avaliada através da medida da TFG e da EUA, em 29 pacientes com rim único, incluindo pacientes uninefrectomizados (n=22) e portadores de agenesia renal (n=7) ⁽⁷⁶⁾. Mesmo entre os pacientes com o diagnóstico adicional de DMID (n=3), os autores descrevem achados de EUA e TFG normais. Apenas um paciente com agenesia renal (sem diabetes) apresentava microalbuminúria, sendo a conclusão dos autores de que a condição de rim único não estaria implicada na promoção de dano renal mesmo entre os pacientes com DMID. Porém, entre os 29 pacientes avaliados, em 7 a nefrectomia era de curta duração (5 ± 2 anos), e o número de pacientes com diabetes analisados era pequeno (apenas 3 pacientes). Conforme já descrito para os doadores de rim, apenas uma minoria de pacientes com um rim só desenvolvem aumento da excreção urinária de albumina, com um significado ainda incerto. Os mesmos autores dinamarqueses não encontraram correlação entre o tempo de nefrectomia e a excreção urinária de albumina. Já um grupo japonês encontrou uma correlação definida entre a duração da nefrectomia e o aumento da proteinúria detectada em alguns indivíduos pós nefrectomia por diversas causas (tumor, tuberculose, urolitíase) ⁽¹⁵⁹⁾. Porém, neste estudo, não foi avaliada a presença de diabetes entre os pacientes analisados e não foi medida a excreção urinária de albumina especificamente .

O motivo pelo qual alguns pacientes com rim único desenvolvem alterações renais ao passo que outros conservam uma função normal não está bem entendido.

Esta heterogeneidade pode ser exemplificada nos casos de agenesia renal. Em estudos de autópsia, após a análise de 9200 casos, foram identificados 7 casos de agenesia renal, e destes, em 2 foi evidenciada a presença de glomeruloesclerose segmentar focal (GSF)⁽¹⁵²⁾. No mesmo estudo, na análise de biópsias (n=452) e nefrectomias (n=134), foi encontrada uma proporção significativamente maior de GSF nos pacientes com agenesia renal. Portanto, embora os autores concluam que exista uma associação definitiva entre agenesia renal e GSF, apenas alguns pacientes com agenesia eram afetados. Quando esta associação ocorria, uma prevalência elevada de proteinúria (8/8) e insuficiência renal (6/8) era documentada. A conclusão dos autores é a de que o dano renal (manifesto pela GSF) seja decorrente da sobrecarga funcional do rim solitário, sem poder-se afastar a contribuição de outros fatores, entre eles os hereditários. No entanto, neste estudo, de forma contrastante, pacientes uninefrectomizados (nos 8-46 anos prévios) necropsiados não apresentavam qualquer alteração na histologia renal, o que segundo os autores poderia decorrer do fato da nefrectomia ter sido realizada já na vida adulta. Contra esta última hipótese são os dados de alguns autores que examinaram nefrectomizados de longa data na infância, concluindo justamente que é mais

incomum alterações renais nestes casos ^(160,161,162). Nesta situação, ressalvas devem ser feitas para casos de tumor de Wilms, onde alguns autores sugerem diferentes mecanismos para a disfunção renal observada (imunocomplexos vs hiperfiltração) ^(163,164). Para Thorner et al., que descreve a associação de GSF com a presença de um rim só em crianças e adolescentes (n=3), o maior determinante da lesão renal não é a idade em que se apresenta o rim único, mas sim a ocorrência de um número crítico reduzido de néfrons, tanto na agenesia renal como na nefrectomia com acometimento do número de néfrons do rim remanescente ⁽¹⁶⁵⁾.

No nosso estudo, 2 pacientes apresentavam o diagnóstico de agenesia renal. Um destes apresentava EUA normal e não foi incluído na análise por apresentar um período curto do diagnóstico do diabetes (2 meses). No outro caso de agenesia renal foi evidenciada a presença de microalbuminúria. Embora este aumento da EUA pudesse ser atribuído à existência de GSF (já descrita como uma associação da agenesia renal), este provavelmente não é o caso, já que na GSF a proteinúria detectada não é seletiva, ao contrário da que ocorre neste paciente. Adicionalmente, outras características da GSF como a presença de hematuria, hipertensão e insuficiência renal estão também ausentes ⁽¹⁶⁶⁾. Estas observações são válidas também para os pacientes uninefrectomizados microalbuminúricos no presente estudo.

O diagnóstico histopatológico mais preciso de glomerulopatia diabética justificando os achados de EUA elevada no nosso estudo não pode,

no entanto, ser obtido, já que não seria ética e nem indicada a realização de biópsia renal nestes pacientes. Contudo, a presença de retinopatia em 6 dos 8 pacientes RU com EUA elevada sugere que esta última corresponda de fato à nefropatia diabética, já que é bem reconhecida a associação entre estas duas complicações ^(167,168).

Nos pacientes do grupo controle não foi realizada avaliação anatômica para confirmar a presença dos dois rins, mas é pouco provável que tenham sido incluídos neste grupo pacientes com um rim só, já que na anamnese era pesquisada a história de nefrectomia. A inclusão de pacientes com agenesia renal também é uma possibilidade remota, face à pequena incidência deste diagnóstico (1:1000 nascimentos) na população em geral ⁽¹⁶⁹⁾.

No nosso estudo, o tempo mínimo de cinco anos de diagnóstico do diabetes como critério de inclusão do paciente foi adotado porque é sabido que este é o tempo mínimo para o surgimento de microalbuminúria no DMID ⁽¹⁷⁰⁾. É evidente a limitação para definir-se o início do diabetes no DMNID, mas foi levado em conta apenas o tempo conhecido do diagnóstico. O mesmo critério foi utilizado em relação ao tempo de nefrectomia, embora deva ser considerado que o tempo preciso de funcionamento exclusivo do rim remanescente poderia ser superior ao tempo da cirurgia, já que o rim doente poderia ter função comprometida mesmo antes da sua retirada.

Entre os 15 pacientes identificados com um rim só, 5 foram excluídos por apresentarem ou tempo de diabetes ou tempo de nefrectomia inferior a cinco anos. Entre os 5 pacientes excluídos, 2 apresentavam microalbuminúria, e não foram, portanto, analisados por apresentarem tempo curto de diabetes (1 ano e 2 anos). O tempo da nefrectomia nestes casos era de 43 e 18 anos, respectivamente. Pode-se deduzir que a instalação do diabetes nestes casos tenha se dado hipoteticamente há mais tempo do que o conhecido pelos pacientes, mas não é possível afirmar-se, já que o exame de fundo de olho era normal nos dois casos.

Já entre os 10 pacientes estudados, apenas 2 não apresentavam aumento da EUA. Como uma hipótese, a hiperfiltração glomerular pode ser considerada como apenas um dos fatores relacionados ao surgimento da nefropatia, não sendo o seu único determinante, e portanto alguns pacientes seriam poupados, mesmo na sua presença. Como especulação, vale porém ressaltar que as duas pacientes poupadas apresentavam peculiaridades. Uma delas vinha em uso crônico de captopril, ao qual tem sido atribuídos efeitos nefroprotetores ⁽³⁷⁾ e a outra teve apenas uma medida de EUA efetuada, que foi de $15 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$, não tendo sido possível a realização de mais medidas porque a paciente veio a falecer de infarto agudo do miocárdio. Neste último caso, devido aos valores limítrofes da EUA e à ocorrência de cardiopatia isquêmica, existe uma sugestão de que pudesse de fato haver a presença de microalbuminúria.

Através de regressão logística, foram encontrados como fatores relacionados à EUA elevada a presença do rim único e do sexo masculino (já sugerido em alguns estudos) ^(167,171), a duração do diabetes, a PAM e a glicemia (também já implicada por outros autores) ^(38,151,171).

Os mecanismos pelos quais a presença de um rim solitário ocasionaria dano renal podem estar relacionados à ocorrência de alterações hemodinâmicas na microcirculação renal. Berkman e Rifkin, em 1955, relatam um caso de glomeruloesclerose nodular diabética unilateral no rim contralateral de um paciente com oclusão arterioesclerótica da artéria renal ^(172, 173). Para os autores, o impacto das alterações hemodinâmicas sobre o rim “protegido” (pela estenose da artéria renal) seria diferente do que o existente sobre o rim contralateral, o que poderia ser o fator determinante do surgimento da lesão glomerular. Diversos estudos experimentais, realizados há cerca de 20 anos, sugerem que a perda de função renal progressiva, proteinúria e esclerose glomerular que ocorrem após a ablação renal são devidas a aumentos adaptativos nas pressões e fluxos glomerulares ^(62, 66, 67,70, 71, 72, 174, 175,176,177). Estes aumentos de pressões e fluxos intrarenais são vistos não apenas nos rins remanescentes após nefrectomia, mas também em outros modelos de doença renal. A hipótese é de que os néfrons menos afetados em diversos tipos de doença renal, ou seja, néfrons “hiperfuncionantes”, finalmente têm sua função deteriorada após a

sobrecarga imposta , de forma análoga ao que ocorre nos rins remanescentes após a ablação renal ^(62, 178) .

Estudos em doadores de rim evidenciam um aumento de 30-40% na TFG do rim restante após a nefrectomia, que já é evidente após 1-3 semanas da cirurgia ^(179,180,181,182) . A hiperfiltração que ocorre em pacientes com rim único, portanto, é acentuada e persistente, constituindo-se em um modelo para o estudo dos efeitos da hiperfiltração.

A partir destas proposições e da identificação da presença de hiperfiltração glomerular em indivíduos com DMID ^(79,80,81) e DMNID ^(82,83,84,85) , diversos estudos prospectivos vêm sendo realizados, especialmente no DMID ^(125,126,127,128,129) e de forma mais escassa no DMNID ⁽¹⁸³⁾ para avaliar o significado deste achado na patogênese da nefropatia diabética. Os resultados , porém, são ainda controversos.

CONCLUSÃO

A condição de rim único no DMNID está associada com uma proporção aumentada de pacientes com EUA elevada (micro + macroalbuminúria).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T : Diabetic nephropathy in type I (insulin dependent) diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 25 : 496-501, 1983.
2. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR : The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 78 : 785-94, 1985.
3. Kamenetzky SA, Bennett PH, Dippe SE, Miller M, Le Compte PM : A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pima indians. *Diabetes* 23 : 61-68, 1974.
4. West KM, Erdreich LJ, Stober JA : A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-8, 1980.
5. Miki E, Kuzuya T, Idé T, Nakao K : Frequency, degree, and progression with time of proteinuria in diabetic patients. *Lancet* 29 : 922-24, 1972.
6. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, Patterson JK, Klein R : Proteinuria in mexican americans and non-hispanic whites with NIDDM. *Diabetes Care* 12 : 530-36, 1989.
7. Eggers PW : Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 318 : 223-29, 1988.

8. Moloney A, Tunbridge WMG, Ireland JT, Watkins PJ : Mortality from diabetic nephropathy in the United Kingdom. *Diabetologia* 25: 26-30,1983.
9. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH: Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima indians. *Diabetes Care* 15 : 1541-49, 1992.
10. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC : Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37 : 1499-1504, 1988.
11. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 310: 356-60, 1984.
12. 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.
13. 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 : 126-34, 1988.
14. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G: Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41 : 736-41, 1992.

15. 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.
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. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, El-Gohari MR, Murrells TJ, Scott GS, Wing JR, Jackson PG: Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 31 : 82-87, 1988.
18. Gall M-A, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, Dejgaard A, Lauritzen M, Lauritzen E, Hougaard P, Beck-Nielsen H, Parving HH: Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34: 655-61, 1991.
19. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A: Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32 : 219-26, 1989.

20. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, De Fine Olivarius, Schmitz A: Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes. *Clinical Nephrology* 38 : s28-s38, 1992.
21. 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 : 1161-65, 1989.
22. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PM et al: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with Type 2 non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 33 : 438-43, 1990.
23. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J* 295: 515-17, 1987.
24. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb R, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318 : 140-45, 1988.
25. Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC: Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 318 : 146-50, 1988.

26. Ng LL, Simmons D, Frighi V, Garrido MC, Bomford J, Hockaday TDR: Leucocyte Na/H antiport activity in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 33 : 371-77, 1990.
27. Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 302 : 772-76, 1980.
28. Huot SJ, Aronson PS: Na/H exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14 : 521-35, 1991.
29. Viberti GC, Wiseman MJ, Pinto JR, Messent J: Diabetic nephropathy. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. 11th ed. Marble A, White P, Bradley RF, Krall LP, Eds. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1994, p.691-737.
30. Jensen JS, Mathiesen ER, Norgaard K, Hommel E, Borch-Johnsen K, Funder J, Brahm J, Parving H-H, Deckert T: Increased blood pressure and erythrocyte sodium-lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 33 : 619-24, 1990.
31. Shimomura H, Spiro RG: Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. *Diabetes* 36 : 374-81, 1987.

32. Deckert T, Horowitz IM, Kofoed-Enevoldsen A, Kjellen L, Deckert M, Lykkelund C, Burcharth F: Possible genetic defects in regulation of glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 40 : 764-70, 1991.
33. Doria A, Warram JH, Krolewski AS: Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I - converting enzyme gene. *Diabetes* 43 : 690-5, 1994.
34. Ballerman BJ, Zeidel ML, Gunning ME, Brenner BM: Vasoactive peptides and the kidney. In *The Kidney*. 4th ed. Brenner BM, Rector FC, Eds. Philadelphia, Saunders, 1991, p. 510-583.
35. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77 : 1925-30, 1986.
36. Bjork S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M: Beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 293 : 471-74, 1986.
37. 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 : 1456-62, 1993.

38. 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 : 977-86, 1993.
39. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Non-enzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med* 101 : 527-37, 1984.
40. Brownlee M: Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 15 : 1835-43, 1992.
41. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 325: 836-42, 1991.
42. Cohen AH, Mampaso F, Zamboui L: Glomerular podocyte degeneration in human renal disease. *Lab Invest* 37 : 40-42, 1977.
43. Beyer-Mears A, Ku L, Cohen MP: Glomerular polyol accumulation in diabetes and its prevention by sorbinil. *Diabetes* 33 : 604-7, 1984.
44. Frey J, Zager P, Jackson J, Eaton P, Scavini M: Aldose reductase activity mediates renal prostaglandin production in streptozotocin diabetic rats (Abstract). *Kidney Int* 35 : 292, 1989.

45. Craven PA, DeRubertis FR: Sorbinil supresses glomerular prostaglandin production in the streptozotocin diabetic rat. *Metabolism* 38 : 649-54, 1989.
46. Larkins RG, Chang WP, Dimitriadis E, Brown S, Dunlop ME: Aldose reductase inhibitors reduce glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes (Abstract). *Diabetologia* 31 : 508A, 1989.
47. Mau Pedersen M, Christiansen JS, Mogensen CE: Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition. *Diabetes* 40 : 527-31, 1991.
48. Christiansen JS, Mau Pedersen M, Mogensen CE: Reduction of GFR during short-term aldose reductase inhibition in type I diabetes (Abstract). *Diabetologia* 34 : A28, 1991.
49. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MCA, Sgambato S, Tesauro P, D'Onofrio F: Effect of aldose reductase inhibitor (Tolrestat) on urinary albumin excretion rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 16 : 789-95, 1993.
50. Juhl B, Klein F, Christiansen JS: Unchanged glomerular hyperfiltration following 3 months of aldose reductase inhibition in type I diabetes patients (Abstract). *Diabetologia* 36 : A57, 1993.

51. Tilton RG, Chang K, Pugliese G, Eades DM, Province MA, Sherman WR, Kilo C, Williamson JR: Prevention of hemodynamic and vascular albumin filtration changes in diabetic rats by aldose reductase inhibitors. *Diabetes* 38 : 1258-70, 1989.
52. McCormack AJ, Finn WF: The effects of aldose reductase inhibitors in diabetic nephropathy. *J Diabetic Complications* 3 : 18-26, 1989.
53. Wilkes B, Silverman S: Metabolic factors in the development and reversal of hyperfiltration in diabetic (DM) . *Kidney Int* 33 : 387, 1988.
54. Goldfarb S, Simmons DA, Kern EFO: Amelioration of glomerular hyperfiltration in acute experimental diabetes mellitus by dietary myo-inositol supplementation and aldose reductase inhibition. *Trans Assoc Am Physicians* 49 : 67-72, 1986.
55. Daniels BS, Hostetter TH: Aldose reductase inhibition and glomerular abnormalities in diabetic rats. *Diabetes* 38 : 981-86, 1989.
56. Blohmé G, Smith U: Aldose reductase inhibition reduces urinary albumin excretion rate in incipient diabetic nephropathy (Abstract). *Diabetologia* 31 : 467A, 1989.

57. Cohen DL, Allawi J, Brophy K, Keen H, Viberti GC: Tolerance, safety and effects of Statil, an aldose reductase inhibitor in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria (Abstract). *Diabetologia* 31 : 477A, 1989.
58. Tooke JE: Capillary hypertension and microvascular complications. *Transplantation Proc* 26 : 373-74, 1994.
59. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM : The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72 : 375-80, 1982.
60. Parving H-H, Viberti GC, Keen H, Christiansen JS, Lassen NA : Hemodynamic factors in the genesis of diabetic microangiopathy. *Metabolism* 32 : 943-49, 1983.
61. Zatz R, Brenner BM : Pathogenesis of diabetic microangiopathy: The hemodynamic view. *Am J Med* 80 : 443-53, 1986.
62. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH : Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 307 : 652-59, 1982.

63. Christiansen JS: On the pathogenesis of the increased glomerular filtration rate in short-term insulin-dependent diabetes. *Dan Med Bull* 31 : 349-61, 1984.
64. Wiseman MJ, Mangili R, Alberetto M, Keen H, Viberti GC : Glomerular response mechanisms to glycemic changes in insulin-dependent diabetics. *Kidney Int* 31 : 1012-18, 1987.
65. Mogensen CE, Christensen CK, Pedersen MM, Alberti KGMM,Boye N, Christensen T, Christiansen JS, Flyvbjerg A, Ingerslev J, Schmitz A, Orskov H. Renal and glycemic determinants of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric diabetics. *J Diabetic Compl* 4 : 159-65, 1990.
66. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM : Glomerular hemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int* 19 : 410-15, 1981.
67. Jensen PK, Christiansen JS, Steven K, Parving H-H: Renal microcirculation in diabetic rats. *Acta Endocrinol* 97(suppl 242): 25, 1981.
68. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM : Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci* 82 : 5963-67, 1985.

69. Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Sandberg SK, Brown DM : The effects of Goldblatt hypertension on development of the glomerular lesions of diabetes mellitus in the rat. *Diabetes* 27 : 738-44, 1978.
70. Steffes MW, Brown DM, Mauer SM : Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. *Diabetes* 27 : 35-41, 1978.
71. Deen WM, Maddox DA, Robertson CR, Brenner BM : Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am J Physiol* 227 : 556-62, 1974.
72. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM : Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 241 : F85-F93, 1981.
73. Vincenti F, Amend WJC, Kaysen G, Feduska N, Birnbaum J, Duca R, Salvatierra O : Long-term renal function in kidney donors. *Transplantation* 36 : 626-29, 1983.
74. Talseth T, Fauchald P, Skrede S, Djoseland O, Berg KJ, Stenstrom J, Heilo A, Brodwall EK, Flatmark A: Long-term blood pressure and renal function in kidney donors. *Kidney Int* 29:1072-76, 1986.
75. Williams SL, Oler J, Jorkasky DK: Long-term renal function in kidney donors : A comparison of donors and their siblings. *Ann Intern Med* 105 : 1-8, 1986.

76. Schmitz A, Christensen CK, Christensen T, Solling K: No microalbuminuria or other adverse effects of long-standing hyperfiltration in humans with one kidney. *Am J Kidney Dis* 13 : 131-36, 1989.
77. Narkun-Burgess DM, Nolan CR, Norman JE, Page WF, Miller PL, Meyer TW : Forty-five year follow-up after uninephrectomy. *Kidney Int* 43 : 1110-15, 1993.
78. Stalder G, Schmid R : Severe functional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood. *Ann Paediat* 193 : 129-38, 1959.
79. Dietzel J, Schwartz M : Abnormally increased glomerular filtration rate in short-term insulin-treated subjects. *Diabetes* 16 : 264-67, 1967.
80. Mogensen CE : Glomerular filtration rate and renal plasma flow in long-term juvenile diabetics without proteinuria. *Br Med J* 2 : 257-59, 1972.
81. Mogensen CE, Andersen MJF : Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 22 : 706-12, 1973.
82. Lebovitz H, Palmisano J : Cross-sectional analysis of renal function in black americans with NIDDM. *Diabetes Care* 13 : (Suppl 4) : 1186-90, 1990.

83. Vora J, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams J, Owens DR, Peters JR : Renal haemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41 :829-35, 1992.
84. Nowack R, Raum E, Blum W, Ritz E: Renal hemodynamics in recent-onset type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 20 : 342-47, 1992.
85. Silveiro SP, Friedman R, Gross JL : Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16 : 115-19, 1993.
86. 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.
87. Christiansen JS: Glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus. *Diabetic Med* 2 : 235-39, 1985.
88. Mogensen CE: Glomerular hyperfiltration in human diabetes. *Diabetes Care* 17 : 770-75, 1994.
89. Wiseman MJ, Viberti GC, Keen H: Threshold effect of plasma glucose in the glomerular hyperfiltration of diabetes. *Nephron* 38: 257-60, 1984.
90. Brochner-Mortensen J: Glomerular filtration rate and extracellular fluid volumes during normoglycemia and moderate hyperglycemia in diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 32 : 311-16, 1973.

91. Christiansen JS, Frandsen M, Parving H-H: Effect of intravenous glucose infusion on renal function in normal man and in insulin-dependent diabetics. *Diabetologia* 21 : 368-73, 1981.
92. Christiansen JS, Frandsen M, Parving H-H: The effect of intravenous insulin infusion on kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 20 : 199-204, 1981.
93. Christiansen JS, Gammelgaard J, Tronier B, Svendsen PA, Parving H-H: Kidney function and size in diabetics before and during initial insulin treatment. *Kidney Int* 21 : 683-88, 1982.
94. Christensen CK, Christiansen JS, Christensen T, Hermansen K, Mogensen CE: The effect of six months continuous subcutaneous insulin infusion on kidney function and size in insulin-dependent diabetics. *Diabetic Med* 3 : 29-32, 1986.
95. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti GC: Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 312 : 617-21, 1985.
96. Schmitz A, Hansen HH, Christensen T: Kidney function in newly diagnosed Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients, before and during treatment. *Diabetologia* 32 : 434-39, 1989.

97. Vora JP, Dolben J, Williams JD, Peters JR, Owens DR: Impact of initial treatment on renal function in newly-diagnosed Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36 : 734-40, 1993.
98. Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF: Glucose-induced increases in renal hemodynamic function. Possible modulation by renal prostaglandins. *Diabetes* 34 : 360-64, 1985.
99. Appiani AC, Assael BM, Tirelli AS, Cavanna G, Marra G: Sodium excretion and hyperfiltration during glucose infusion in man. *Am J Nephrol* 10 : 103-8, 1990.
100. Korner A, Eklof A-C, Celsi G, Aperia A: Increased renal metabolism in diabetes. Mechanism and functional implications. *Diabetes* 43 : 629-33, 1994.
101. Solling K, Christensen CK, Solling J, Christiansen JS, Mogensen CE: Effect on renal haemodynamics, glomerular filtration rate and albumin excretion of high oral protein load. *Scand J Clin Lab Invest* 46 : 351-57, 1986.
102. Krishna GG, Newell G, Miller E, Heeger P, Smith R, Polansky M, Kapoor S, Hoeldtke R: Protein-induced glomerular hyperfiltration : Role of hormonal factors. *Kidney Int* 33 : 578-83, 1988.

103. Nair KS, Pabico RC, Truglia JA, McKenna BA, Statt M, Lockwood DH: Mechanism of glomerular hyperfiltration after a protein meal in humans. *Diabetes Care* 17 : 711-15, 1994.
104. Mau Pedersen M, Mogensen CE, Schonau Jorgensen F, Moller B, Lykke G, Pedersen O: Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminuric diabetic patients. *Kidney Int* 36 : S115-S121, 1989.
105. Rudberg S, Dahlquist G, Aperia A, Persson B: Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. *Diabetologia* 31 : 878-83, 1988.
106. Azevedo MJ, Padilha LM, Gross JL: A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Brazilian J Med Biol Res* 23 : 647-54, 1990.
107. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL: Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 17 : 665-72, 1994.
108. Parving H-H, Christiansen JS, Noer I, Tronier B, Mogensen CE: The effect of glucagon infusion on kidney function in short-term insulin-dependent juvenile diabetics. *Diabetologia* 19 : 350-54, 1980.

109. Mau Pedersen M, Christensen SE, Christiansen JS, Pedersen EB, Mogensen CE, Orskov H: Acute effects of a somatostatin analogue on kidney function in type I diabetic patients. *Diabetic Med* 7 : 304-9, 1990.
110. Serri O, Beauregard H, Brazeau P, Aribat T, Lamber J, Harris A, Vachon L: Somatostatin analogue, octreotide, reduces increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *JAMA* 265 : 888-92, 1991.
111. Christiansen JS, Gammelgaard J, Frandsen M, Orskov H, Parving H-H: Kidney function and size in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients before and during growth hormone administration for one week. *Diabetologia* 22 : 333-37, 1982.
112. Wiseman MJ, Redmond S, House F, Keen H, Viberti GC: The glomerular hyperfiltration of diabetics is not associated with elevated levels of glucagon and growth hormone. *Diabetologia* 28 : 718-21, 1985.
113. Fioretto P, Sambataro M, Cipollina MG, Duner E, Giorato C, Morocutti A, Mollo F, Ben GP, Carraro A, Sacerdotid, Brocco E, Opocher G, Nosadini R: Impaired response to angiotensin II in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Role of prostaglandins and sodium-lithium countertransport activity. *Diabetologia* 34 : 595-

- 603, 1991.
114. Viberti GC, Benigni A, Boggetti E et al : Glomerular hyperfiltration and urinary prostaglandins in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 6 : 219-23, 1989.
 115. Esmatjes E, Fernandez MR, Halperin I, Camps J, Gaya J, Arroyo V, Rivera F, Figuerola D: Renal hemodynamic abnormalities in patients with short-term insulin-dependent diabetes mellitus: role of renal prostaglandins. *J Clin Endocrinol Metab* 60 : 1231-36, 1985.
 116. Jensen PK, Steven K, Blaher H et al: Effects of indomethacin on glomerular haemodynamics in experimental diabetes. *Kidney Int* 29 : 490-95, 1986.
 117. Christiansen JS, Feldt-Rasmussen B, Parving H-H: Short-term inhibition of prostaglandin synthesis has no effect on the elevated glomerular filtration rate of early insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 2 : 17-20, 1985.
 118. Wiseman MJ, Drury PL, Keen H, Viberti GC: Plasma renin activity in insulin dependent diabetics with raised glomerular filtration rate. *Clin Endocrinol* 21 : 409-14, 1984.

119. Azevedo MJ, Ramos OL, Gross JL : Renin-aldosterone axis in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Research and Clinical Practice* 27 : 205-210, 1995.
120. Mau Pedersen, Schmitz A, Pedersen EB, Danielsen H, Christiansen JS: Acute and long-term renal effects of angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive, normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Diabetic Med* 5 : 562-69, 1988.
121. Drummond K, Levy-Marchal C, Laborde K, Kindermans C, Wright C, Dechaux M, Czernichow P: Enalapril does not alter renal function in normotensive, normoalbuminuric, hyperfiltering Type 1 (insulin-dependent) diabetic children. *Diabetologia* 32 : 255-60, 1989.
122. Ortola FV, Ballerman BJ, Anderson S et al: Elevated plasma atrial natriuretic peptide levels in diabetic rats. Potential mediators of hyperfiltration. *J Clin Invest* 80 : 670-74, 1987.
123. Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311 : 89-93, 1984.
124. Mogensen CE: Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 46 : 201-6, 1986.

125. Lervang H-H, Jensen S, Brochner-Mortensen J, Ditzel J: Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 31 : 723-29, 1988.
126. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G : Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy - An 8-year prospective study. *Kidney Int* 41 : 822-28, 1992.
127. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC : Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy : five year report of a prospective study. *Diabetologia* 34 : 59-60, 1991.
128. Azevedo MJ, Gross JL : Follow-up of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 34 : 611, 1991.
129. Boggetti E, Meschi F, Bonfanti R, Gianolli L, Chiumello G : Decrease of glomerular hyperfiltration in short-term diabetic adolescents without microalbuminuria. *Diabetes Care* 16 : 120-4, 1993.
130. WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical Report Series 727. World Health Organization, 1985.
131. Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 285 : 916-18, 1982.

132. Neumann C, Panzer R, Reis R, Branchtein L, Gross JL, Schmid H: Testes cardiovasculares para avaliação de neuropatia autonômica (NA): critérios de normalidade. Anais do VII Congresso Brasileiro de Diabetes, Guarapari, 1989.
133. Chantler C, Barrat TM: Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51 -chromium edetic acid. Arch Dis Child 47 : 613-17, 1972.
134. 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.
135. Gross JL, Azevedo MJ, Friedman R, Silveiro SP, Pecis M: Medida da filtração glomerular pela técnica de 51 Cr-EDTA. Em Atualidades em Nefrologia 2. 1ª ed, Cruz J, David Neto E, Burdmann EA, Alves MAVFR, Salgado Filho N, Magalhães RL, Barros RT, Eds. São Paulo, SP, Sarvier, 1992.
136. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M. Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by 51 Cr-EDTA. Brazilian J Med Biol Res 25 : 129-34, 1992.
137. Trinder P: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. J Clin Path 22 : 158-61, 1969.

138. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 284 : 353-57, 1971.
139. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC: Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20 :470-75, 1974.
140. McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem* 29 : 538-42, 1983.
141. Talke H, Schubert GE: Enzymatische harnstoffbestimmung in blut und serum im optischen test nach warburg. *Klin Wschr*, 43 : 174-75, 1965.
142. 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 : 1427-32, 1993.
143. Granerus G, Aurell M: Reference values for ⁵¹Cr-EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 41 : 611-16,1981.
144. Slack TK, Wilson BM: Normal renal function. C_{in} and C_{PAH} in healthy donors before and after nephrectomy. *Mayo Clin Proc* 51 : 296-300, 1976.

145. Rowe JW, Andres R, Tobin DJ, Norris AH, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *Journal of Gerontology* 31 : 155-63, 1976.
146. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharju PM, O'Leary DH, Bild DE, Robbins J, Fried LP, Reid C: Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly: initial findings from the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 268 : 1287-91, 1992.
147. Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL: Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients ? *Brazilian J Med Biol Res* 21 : 941-44, 1988.
148. Gross JL, Silveiro SP, Azevedo MJ, Pecis M, Friedman R: Estimated creatinine clearance is not an accurate index of glomerular filtration rate in normoalbuminuric diabetic patients. *Diabetes Care* 16 : 407-8, 1994.
149. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom: Risk factors for development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetic patients: a cohort study. *Br Med J* 306 : 1235-39, 1993.
- 149a. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR: Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein. *Clin Chi Acta* 127 : 87-95, 1982.

- 149b. Helger R, Rindfrey H, Heierli C: Eine method zur direkten bestimmung des creatinins in serum und harn ohne enteivweissung nach einer modifizierten Jaffé-methode. *Z Klin Chem Klin Biochem* 12 : 344, 1974.
150. Viberti GC, Boggetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H : Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 253 : F388-F393, 1987.
151. 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 : 182-7, 1995.
152. Kiproff DD, Colvin RB, McCluskey RT : Focal and segmental glomerulosclerosis and proteinuria associated with unilateral renal agenesis. *Lab Invest* 46 : 275-81, 1982.
153. Paul LC, Mandin H, Benediktsson H : Nephrotic range proteinuria after donor nephrectomy and transplantation in a monozygous twin recipient. *Transplantation* 48 : 348-50, 1989.
154. Ladefoged J : Renal failure 22 years after kidney donation. *Lancet* 339 : 124-5, 1992.

155. Mathillas O, Attman P-O, Aurell M, Brynger H : Glomerular filtration rate, hypertension and proteinuria after renal ablation : a long-term follow-up study in kidney donors. *Scand J Urol Nephrol suppl* 108 : 49-55, 1988.
156. Torres VE, Offord KP, Anderson CF, Velosa JA, Frohnert PP, Donadio Jr JV, Wilson DM: Blood pressure determinants in living-related renal allograft donors and their recipients. *Kidney Int* 31 : 1383-90, 1987.
157. Hakim RM, Goldszer RC, Brenner BM: Hypertension and proteinuria : Long-term sequelae of uninephrectomy in humans. *Kidney Int* 25 : 930-36, 1984.
158. Miller IJ, Suthanthiran M, Riggio RR, Williams JJ, Riehle RA, Vaughan ED, Stubenbord WT, Mouradian J, Cheigh JS, Stenzel KH: Impact of renal donation. Long-term clinical and biochemical follow-up of living donors in a single center. *Am J Med* 79 : 201-8, 1985.
159. Higashihara E, Horie S, Takeuchi T, Nutahara K, Aso Y: Long-term consequence of nephrectomy. *J Urol* 143 : 239-43, 1990.
160. Robitaille P, Lortie L, Mongeau J-G, Sinnassamy P: Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 8 : 1297-99, 1985.

161. Mäkiperna A, Koskimies O, Jääskeläinen J, Teppo A-M, Siimes MA: Renal growth and function 11-28 years after treatment of Wilms' tumour. *Eur J Pediatr* 150 : 444-47, 1991.
162. Aperia A, Broberger O, Wikstad T, Wilton P: Renal growth and function in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paed Scand* 66 : 185-92, 1977.
163. Thorner P, McGraw M, Weitzman S, Balfe W, Klein M, Baumal R: *Arch Pathol Lab Med* 108 : 141-46, 1984.
164. Ingelfinger JR: Case records of the Massachusetts General Hospital . *N Engl J Med* 312 : 1111-19, 1985.
165. Thorner PS, Arbus GS, Celermajer DS, Baumal R : Focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure associated with a unilateral kidney. *Pediatrics* 73 : 806-10, 1984.
166. Couser WG: Glomerular disorders. In *Cecil Textbook of Medicine*. 19 th ed. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Eds. WB Saunders Company , 1992, p. 551-68.
167. Parving H-H, Gall M-A, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, Nielsen B, Larsen S: Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. *Kidney Int* 41: 758-62, 1992.

168. Chavers BM, Mauer SM, Ramsay RC, Steffes MW: Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. *Diabetes* 43: 441-46, 1994.
169. Williams RD: Anomalies of the urinary tract. In *Cecil Textbook of Medicine*. 19 th ed. Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC, Eds. WB Saunders Company , 1992, p. 612-14.
170. Mogensen CE, Christensen CK, Vittingus E: The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes (suppl 2)* 32 : 64-78, 1983.
171. Beck MO: Prevalência das complicações crônicas e fatores de risco para nefropatia diabética em pacientes com diabetes melito tipo II. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1995.
172. Berkman J: The morphogeny of the capillary vascular lesions of diabetes. *Diabetes* 4 : 265, 1955.
173. Berkman J, Rifkin H: Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmestiel-Wilson): Report of a case. *Metabolism* 22 : 715-22, 1973.
174. Striker GE, Nagle RB, Kohlen PW, Smuckler EA : Response to unilateral nephrectomy in old rats. *Arch Path* 87 : 439-442, 1969.

175. Teodoru CV, Saifer A, Frankel H : Conditioning factors influencing evolution of experimental glomerulonephritis in rabbits. *Am J Physiol* 196 : 457-460, 1959.
176. Shimamura T, Morrison AB: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am J Pathol* 79 : 95-106, 1975.
177. Lalich JJ, Burkholder PM, Paik WCW: Protein overload nephropathy in rats with unilateral nephrectomy. A correlative light immunofluorescence and electron microscopical analysis. *Arch Pathol* 99 : 72-79, 1975.
178. Allison MEM, Wilson CB, Gottschalk CW : Pathophysiology of experimental glomerulonephritis in rats . *J Clin Invest* 53 : 1402-1423, 1974.
179. Boner G, Shelp WD, Newton M, Rieselbach RE : Factors influencing the increase in glomerular filtration rate in the remaining kidney of transplant donors. *Am J Med* 55 : 169-174, 1973.
180. Krohn AG, Ogden DA, Holmes JH : Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *JAMA* 196 : 110-112, 1966.
181. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB : Renal function before and after unilateral nephrectomy in renal donors. *Kidney Int* 8 : 166-175, 1975.

182. Ogden DA : Donor and recipient function 2 to 4 years after renal homotransplantation. A paired study of 28 cases. *Ann Intern Med* 67 : 998-1006, 1967.
183. 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, 1996 (in press).