

Que Valores Devem Ser Adotados para o Diagnóstico de Microalbuminúria no Diabete Melito?

*Cristiane B. Leitão
Luís Henrique Canani
Patrícia B. Bolson
Marcel P. Molon
Sandra Pinho Silveiro
Jorge Luiz Gross*

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

*Recebido em 28/06/05
Aceito em 17/01/06*

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação do diabete melito (DM) associada a grande morbi-mortalidade. A identificação de indivíduos de maior risco tornará a sua prevenção mais efetiva. A excreção urinária de albumina (EUA) ainda é o melhor marcador da instalação e progressão da ND, além de ser fator de risco para o desenvolvimento de doenças macrovasculares. A albuminúria nos limites superiores da normalidade (< 20 µg/min) já está associada ao desenvolvimento de micro e macroalbuminúria. A EUA apresenta correlação contínua com o desenvolvimento de doença renal e cardiovascular, sem um ponto determinado a partir do qual ocorre um aumento mais importante do risco. No entanto, na prática clínica se faz necessário o estabelecimento de um valor crítico para guiar o tratamento dos pacientes. Algumas evidências apontam para valores de EUA ente 5 e 10 µg/min como um novo ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria. Concluindo, a associação entre a EUA e o desfecho renal e cardiovascular parece ser contínuo e já está presente até mesmo com níveis de EUA considerados normais. A adoção de um valor entre 5 e 10 µg/min como de risco poderá identificar os pacientes que deveriam receber tratamento mais precoce e agressivo dos fatores de risco modificáveis. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:322-326)**

Descritores: Diabete melito; Albuminúria; Nefropatia diabética; Complicações cardiovasculares

ABSTRACT

What Values Should Be Used to Diagnose Microalbuminuria in Patients With Diabetes Mellitus?

Diabetic nephropathy (DN) is a complication of diabetes mellitus (DM) associated with increased morbi-mortality. The identification of individuals at high risk for DN will make its prevention more effective. Urinary albumin excretion rate (UAER) is still the best marker for DN development and progression. It is also a major risk factor for macrovascular disease. High-normal albuminuria (< 20 µg/min) is still associated with development of micro- and macroalbuminuria. UAER has a continuous relationship with the development of renal and cardiovascular disease, without a cutoff point from which there is a highly increased risk. However, in clinical practice we need a reference value in order to guide the patient's treatment. Some evidence indicates values of UAER between 5 and 10 µg/min as a new cutoff point for the diagnosis of microalbuminuria. In conclusion, the association between UAER and the renal and cardiovascular outcomes seems to be continuous and is already present with UAER within the normal range. The adoption of a UAER value around 5 to 10 µg/min as risky could identify patients that should receive earlier and more aggressive treatment of modifiable risk factors. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:322-326)**

Keywords: Diabetes mellitus; Albuminuria; Diabetic nephropathy; Cardiovascular complications

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

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

Os fatores de risco clássicos e melhor estudados da ND são a hiperglicemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), os fatores genéticos, a dislipidemia, o tabagismo e o conteúdo protéico da dieta (1). O tratamento intensivo da hiperglicemia e da HAS diminui a incidência de ND (prevenção primária) e estas estratégias associadas ao uso de agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina diminuem a EUA e a velocidade de queda da filtração glomerular em pacientes com ND (1). No entanto, uma parte considerável destes pacientes continua apresentando uma perda inexorável da função renal e acabam necessitando de tratamento dialítico. Portanto, para diminuir efetivamente novos casos de ND é necessário intervir

antes do início da proteinúria, idealmente naqueles com maior risco de apresentarem o comprometimento renal. Por esta razão, é necessário identificar precocemente este grupo de pacientes. O objetivo deste trabalho é analisar os conceitos que fundamentaram os critérios diagnósticos da etapa potencialmente reversível da ND – microalbuminúria – e apresentar evidências de que estes critérios devam ser revisados.

Microalbuminúria - conceito atual

Estudos publicados na década de 1980, baseados em um número relativamente pequeno de pacientes, demonstraram que níveis de EUA medida por técnicas sensíveis (radioimunoensaio), e não detectados pelos métodos convencionais, identificam um grupo de pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 com maior risco de progressão para proteinúria e insuficiência renal (3-6). Os pontos de corte dos valores de EUA definidos pelos autores como de risco foram 40 mg/24h (3), 30 µg/min (4) e 15 µg/min (5) em pacientes com DM tipo 1, e 30 µg/ml em pacientes com DM tipo 2 (6). Pacientes que apresentavam níveis de EUA acima destes valores foram considerados como pertencentes a um estágio inicial da ND denominado de microalbuminúria ou nefropatia incipiente.

Reuniões de especialistas definiram por consenso que os seguintes valores deveriam ser adotados para o diagnóstico de microalbuminúria: 20 µg/min, 30 mg/24h ou 30 mg/g de creatinina (1,7). A dosagem da albuminúria é usualmente realizada em urina coletada durante a noite com tempo marcado ou em 24 horas com ou sem tempo marcado. Estes tipos de coletas apresentam algumas desvantagens, como o incômodo para o paciente de realizar a coleta em 24 horas e anotar os horários, além da possibilidade de o paciente cometer erros durante o procedimento, como desprezar alguma das micções ou anotar o tempo de maneira incorreta. Com o objetivo de facilitar e diminuir os custos do diagnóstico da microalbuminúria, o rastreamento pode ser realizado com a medida da albumina em uma amostra de urina casual e, se alterado, deve ser confirmado com uma nova coleta de urina em amostra ou em 24 horas com tempo marcado (8). Os valores de referência estão apresentados na tabela 1.

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

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

* Adaptado de *American Diabetes Association* (7); ** Adaptado de Zelamnovitz e cols. (8).

Até o momento, a presença da microalbuminúria é ainda o melhor marcador para o desenvolvimento da ND clínica (9). Entretanto, estudos recentes têm demonstrado que somente 30% dos pacientes com microalbuminúria irão progredir para ND clínica (10). Uma porcentagem semelhante pode regredir espontaneamente para normoalbuminúria e outros permanecerem microalbuminúricos por um período prolongado (10,11). Apesar da limitação de não apresentar especificidade ideal para determinação da progressão para nefropatia clínica, a EUA é a melhor forma de identificar os indivíduos propensos ao desenvolvimento de ND (9).

Além de estar associada ao desenvolvimento da ND, a microalbuminúria é um fator de risco cardiovascular bem definido (2,6). Os mecanismos através dos quais a microalbuminúria promove um aumento do risco cardiovascular ainda não foram adequadamente esclarecidos. Os pacientes com microalbuminúria apresentam uma agregação dos fatores de risco cardiovasculares, como níveis mais elevados de pressão arterial, pior controle glicêmico e lipídico (1). A associação entre a microalbuminúria e os componentes da síndrome metabólica está presente até mesmo antes do desenvolvimento do DM (12). Em uma coorte de pacientes brasileiros descendentes de japoneses, foi demonstrado aumento de EUA de acordo com os níveis glicêmicos independentemente da presença do DM. Além disso, a EUA estava associada com a circunferência da cintura, a pressão arterial (PA) e os níveis de triglicérides séricos (12). Porém, a presença destes fatores aparentemente não explica totalmente o aumento da mortalidade cardiovascular apresentada pelos pacientes microalbuminúricos. A presença de microalbuminúria, particularmente em pacientes com DM tipo 2, não necessariamente representa um dano renal específico, mas pode indicar um estado de dano vascular generalizado (13). Recentemente, foi demonstrado que aumento da EUA, disfunção endotelial e inflamação crônica são processos inter-relacionados que se desenvolvem em paralelo e estão associados de forma independente ao risco de morte cardiovascular (14).

Albuminúria normal-alta

Nos últimos anos, têm-se acumulado evidências, sugerindo que a EUA constitui um risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de ND sem um ponto de corte definido, isto é, já atua como fator de risco a partir de valores ainda considerados normais (15-17). Esta mesma observação também ocorreu para outros fatores de risco cardiovascular

como a PA e colesterol sérico, determinando mudanças nos paradigmas de tratamento e nas metas terapêuticas consideradas ideais.

A EUA nos limites superiores da faixa definida como normal já confere risco para o desenvolvimento e progressão da ND em pacientes com DM tipo 1 (16) e tipo 2 (15,17). Além disso, a albuminúria normal-alta, da mesma maneira que a microalbuminúria, foi relacionada com maior mortalidade em pacientes com DM tipo 2 nos estudos iniciais da década de 1980 (6). A EUA entre 16 e 29 $\mu\text{g/ml}$ conferiu aumento de 76% na mortalidade em comparação com indivíduos controles de uma população da Dinamarca (6). Este achado foi confirmado recentemente em um estudo de base populacional da cidade de Copenhague (18), que acompanhou 2.762 indivíduos por aproximadamente 9 anos e determinou que a EUA no quartil superior da faixa normal (4,8 $\mu\text{g/min}$) prediz doença arterial coronária (risco relativo [RR] 2,0; intervalo de confiança [IC] 95% 1,4–3,0; $p < 0,001$) e mortalidade (RR 1,9; IC 1,5–2,4; $p < 0,001$), independentemente de idade, sexo, perfil lipídico, função renal e presença de HAS ou DM (18).

A análise mais detalhada das características clínicas e laboratoriais dos pacientes com albuminúria normal-alta permitiu identificar a presença de outros fatores de risco, caracterizando estes indivíduos com um fenótipo de risco cardiovascular mais elevado. Um dos fatores mais freqüentemente associados à microalbuminúria e à ND é a HAS. Níveis mais elevados de PA sistólica e diastólica nas 24 horas, diurna e noturna, assim como uma maior prevalência de neuropatia autonômica, foram descritos em 117 pacientes com DM 1 normoalbuminúricos com valores EUA acima da mediana (4,2 $\mu\text{g/min}$) (19). Recentemente, observamos que em pacientes com DM tipo 2 normoalbuminúricos a presença de albuminúria normal-alta, definida como valores de EUA acima da mediana (5,2 mg/min), foi associada a um perfil de risco cardiovascular adverso caracterizado por pior perfil lipídico, maiores médias das pressões sistólicas nas 24 horas, diurnas e noturnas, além de maiores cargas pressóricas sistólicas. Os maiores níveis pressóricos apresentados pelos pacientes com albuminúria normal-alta ocasionaram lesão em órgãos-alvo, representada pela maior prevalência de retinopatia diabética e maior espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo (20).

Os dados apresentados sugerem que os níveis atualmente utilizados para diagnóstico da etapa de microalbuminúria deixam de identificar um grupo de pacientes com elevado risco cardiovascular, não apresentando, portanto, uma sensibilidade desejável para se

reduzir a mortalidade cardiovascular em pacientes com DM. Conseqüentemente, alguns autores têm sugerido a diminuição dos valores de corte para o diagnóstico da microalbuminúria (15-17). Recentemente, uma re-análise dos dados de EUA do estudo HOPE demonstrou que cada aumento da EUA de 4,8 mg/g de creatinina confere um risco de 5,9% (IC 95%: 4,9-7,0) para eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte cardiovascular) (21). Desta maneira, a EUA deve ser entendida como associada a um aumento de risco cardiovascular progressivo, contínuo, sem haver ainda uma definição clara do valor crítico indicativo de anormalidade.

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

CONCLUSÕES

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

A microalbuminúria ainda é o melhor marcador de risco para instalação da ND, além de estar associada ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares. No entanto, valores de albuminúria no limite superior da faixa considerada normal já identificam pacientes com maior risco para desenvolvimento da ND e, da mesma maneira que a microalbuminúria, estão associados com o desenvolvimento de doença macrovascular. A albuminúria deve ser entendida como uma variável

contínua, sem um valor crítico ainda bem definido a partir do qual há aumento do risco. Por estes motivos, sugere-se que valores de referência da albuminúria em pacientes diabéticos sejam revisados, a fim de ampliar o número de pacientes que se beneficiariam do diagnóstico precoce e prevenção da ND.

Enquanto se aguardam os resultados de estudos prospectivos em andamento, a mudança do ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria para valores mais baixos poderá identificar um maior número de indivíduos de risco que se beneficiariam do tratamento mais intensivo dos fatores de risco da ND e doença cardiovascular.

AGRADECIMENTOS

Ao Projeto de Núcleos de Excelência do Ministério de Ciência e Tecnologia (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo apoio financeiro. CBL recebeu bolsa da Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e LHC recebeu bolsa do Programa de Apoio à Instalação de Doutores – ProDoc (CAPES).

REFERÊNCIAS

1. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care** 2005;28:164-76.
2. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). **Kidney Int** 2003;63:225-32.
3. Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. **Acta Endocrinol (Copenh)** 1982;100:550-5.
4. Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** 1982;1:1430-2.
5. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311:89-93.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. **N Engl J Med** 1984;310:356-60.

7. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving H-H, et al. Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27(suppl 1):S79-83.
8. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1997;20:516-9.
9. Parving H-H, Chaturvedi N, Viberti G, Mogensen CE. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? **Diabetes Care** 2002;25:406-7.
10. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes** 2000;49:1399-408.
11. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. **N Engl J Med** 2003;348:2285-93.
12. Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR. Independent impact of glycemia and blood pressure in albuminuria on high-risk subjects for metabolic syndrome. **Clin Nephrol** 2004;61:369-76.
13. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. **Diabetologia** 1989;32:219-26.
14. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. **Diabetes** 2002;51:1157-65.
15. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ** 1997;314:783-8.
16. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. **Diabet Med** 1999;16:918-25.
17. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients: a 9-year follow-up study. **Diabetes Care** 2002;25:1101-3.
18. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. **Circulation** 2004;110:32-5.
19. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE. 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. **Diabetologia** 1997;40:718-25.
20. Leitão CB, Canani LH, Polson PB, Molon MP, Gross JL. Urinary albumin excretion rate (UAER) above median is associated with higher ambulatory blood pressure (BP) in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. **Diabetes** 2004;53:a201.
21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. **JAMA** 2001;286:421-6.

Endereço para correspondência:

Jorge Luiz Gross
Serviço de Endocrinologia
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 2101-8777
E-mail: jorgegross@terra.com.br