

JUPARETHAN TRENTO RIBEIRO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS
DE DIABÉTICOS PORTADORES DE
MICROALBUMINÚRIA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2000

JUPARETHAN TRENTO RIBEIRO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS
DE DIABÉTICOS PORTADORES DE
MICROALBUMINÚRIA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso de Medicina: Prof. Dr. EDSON JOSÉ CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. YARA S. MEDEIROS

FLORIANÓPOLIS – SANTA CATARINA

2000

AGRADECIMENTOS

A DEUS que ilumina e guia meus caminhos.

Aos meus pais, DEJAIR e NANCÍRIA, que com muita dedicação, empenho e carinho me ajudaram na caminhada da minha formação.

Ao meu irmão RAFAEL, pela amizade e afeto que dedica à mim.

A meus AVÓS, pela sua preocupação com meu bem estar.

À Dra YARA SANTOS MEDEIROS, pelo seu exemplo de profissional, sempre dedicada ao aperfeiçoamento de seus conhecimentos e pela ajuda e orientação na realização deste trabalho.

Ao Sr. AMAURI e a Sra. MARILU, funcionários do HGCR/GAD, pela sua atenção e auxílio com a pesquisa de dados.

Aos amigos que fiz durante esses anos de faculdade, em especial aos acadêmicos: Daniel Sandrini., Iveraldo Amboni Filho, Jeronimo Luiz Rauber Raphael A. de P. Bertechini e Renato W. Zilli.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	7
3. MÉTODO.....	8
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSSÃO.....	15
6. CONCLUSÕES.....	19
7. REFERÊNCIAS.....	20
NORMAS ADOTADAS.....	24
RESUMO.....	25
SUMMARY.....	26

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus é a causa isolada mais freqüente de insuficiência renal crônica nos Estados Unidos da América e na Europa. Isto se deve aos seguintes fatos em relação ao diabetes, particularmente o tipo 2: a sua prevalência vem aumentando; a sobrevida destes pacientes atualmente é maior; diabéticos com insuficiência renal crônica estão sendo mais aceitos nos programas de tratamento com diálise.^{1,2,3,4}

Cerca de 20 - 30% dos diabéticos, tipos 1 ou 2, desenvolvem evidências de nefropatia, mas no tipo 2, apenas um pequeno número desses progride para insuficiência renal. Entretanto, devido a maior prevalência do diabetes mellitus tipo 2, eles constituem mais da metade dos pacientes diabéticos que são encaminhados para programas de diálise.²

Apesar de alguns aspectos semelhantes da doença renal no diabetes tipo 1 e 2, a história natural é um tanto diferente. No momento do diagnóstico do diabetes tipo 1 (DM1), a função renal é normal. Entretanto, os valores da taxa de filtração glomerular (TFG), em uma significativa parcela dos pacientes com DM1 (25-50%) está aumentada, devido a hipertrofia glomerular. Esta hiperfiltração parece estar relacionada com a hiperglicemia, pois se normaliza com o controle glicêmico rigoroso.⁵ Ao final da primeira década de diagnóstico do DM1, grande parte dos pacientes apresenta alterações na estrutura glomerular, caracterizada por um espessamento da membrana basal capilar e pela expansão da matriz mesangial. Tais alterações antecedem a nefropatia diabética.^{1,2,3,4,5}

O diagnóstico inicial da nefropatia clínica, se dá pelo achado de quantidades anormais de albumina na urina (>30-300 mg/24 h ou 20-200 µg/min), que só é identificada por métodos específicos e é referida como microalbuminúria.^{1,2,3,4,5,6} Sem intervenções específicas, cerca de 80% dos DM1 desenvolvem microalbuminúria sustentada com aumento da taxa de excreção de albumina urinária de 10 a 20% por ano, até o desenvolvimento da proteinúria (≥ 300 mg/24 h ou 200 µg/min).² Isso ocorre em um período de 1 a 5 anos após o surgimento da microalbuminúria quando não é feita nenhuma intervenção terapêutica.⁵ Ao longo do tempo, estes pacientes também desenvolvem hipertensão arterial sistêmica. Nesta etapa, a TFG começa a declinar para valores abaixo da faixa normal, enquanto os níveis séricos de creatinina aumentam. O declínio da TFG varia muito entre os diabéticos (2-20 ml/min por ano) e está diretamente relacionado com a terapêutica e grau de controle da pressão arterial.² O tempo médio de evolução para insuficiência renal crônica, a partir do surgimento da proteinúria (macroproteinúria) é de aproximadamente 3-8 anos.⁵

Com relação aos diabéticos tipo 2, um número significativo destes pacientes apresentam microalbuminúria no momento do diagnóstico.^{2,3,4} Isto porque a doença está presente por muitos anos antes do diagnóstico ser feito. Sem intervenções específicas, cerca de 20-40% dos DM2 com microalbuminúria progridem para proteinúria. Entretanto, é estimado que após 20 anos do início da nefropatia, somente 20% irá progredir para insuficiência renal crônica.² Todavia, a microalbuminúria no DM2 também atua como marcador para predisposição de doença cardiovascular generalizada. Devido a este alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, a sobrevida destes pacientes é significativamente diminuída.^{1,2,3,4,5}

Existe um aumento no risco de desenvolvimento de nefropatia com evolução para insuficiência renal crônica, relacionado com os seguintes fatores: hipertensão arterial, controle glicêmico pobre,^{7,8,9,11,12} resistência insulínica,¹⁰ tabagismo,^{8,11} dieta hiperprotéica, dislipidemia,^{11,12} idade avançada, sexo masculino, mulheres após a menopausa e naqueles com história familiar de doença cardiovascular. Verifica-se, ainda, um aumento relacionado com o aspecto étnico-racial, encontrado em afro-americanos, índios americanos e em hispânicos.^{1,2,3,4,5}

O *screening* para microalbuminúria em indivíduos com DM1 deve ser feito após cinco anos do diagnóstico ou na idade puberal, pois raramente ocorre no DM1 recém diagnosticado ou antes da puberdade. Quanto ao diabetes tipo 2, devido à dificuldade em precisar seu início, o *screening* deve ser realizado no momento do diagnóstico.^{2,4} Após o *screening* inicial, na ausência de microalbuminúria, o teste para detecção da mesma deve ser realizado anualmente em ambos os tipos de diabetes.

A pesquisa de microalbuminúria pode ser feita através de três métodos de coleta. Pode ser realizada através da: medida da relação albumina-creatinina¹³ em amostra randomizada ou através da coleta de urina de 24 h, permitindo simultaneamente a medida do *clearance* de creatinina e ainda através de coleta programada (4 h ou noturna).² Os valores de referência destas três modalidades descritas anteriormente são mostrados na tabela I.

Tabela I - Definição das anormalidades na excreção de albumina urinária.

	Coleta de 24 h (mg/24h)	Coleta Programada (µg/min)	Coleta Randomizada (µg/mg creatinina)
Normal	< 30	< 20	< 30
Microalbuminúria	30-300	20-200	30-300
Macroalbuminúria	> 300	> 200	> 300

Fonte: American Diabetes Association: Standards Of Medical Care For Patients With Diabetes Mellitus (Position Statement). Diabetes Care 23 (Suppl. 1): S69-S71, 2000.

Ensaio específicos são utilizados para a detecção da microalbuminúria, pois aqueles disponíveis para pesquisa de proteína urinária não são suficientemente sensíveis. Devido a grande variabilidade diária da excreção de albumina, é preconizado que o diagnóstico seja baseado nos resultados de dois a três exames, realizados a intervalos de 3 - 6 meses.² É ainda importante para que nefropatia seja confirmada, afastar certas condições como: hiperglicemia grave, exercício intenso, infecções do trato urinário, hipertensão arterial refratária, insuficiência cardíaca e/ou doença febril aguda que podem causar um aumento transitório da excreção de albumina.^{2,13}

As complicações microvasculares e macrovasculares são mais prevalentes nos diabéticos com nefropatia, sendo necessário uma avaliação mais agressiva das mesmas. Avaliação oftalmológica bem como teste ergométrico e ou cintilografia miocárdica devem ser realizados, uma vez que tais pacientes podem ser completamente assintomáticos. Nos portadores de nefropatia, pode ocorrer descompensação renal aguda após uso de contraste, sendo necessário certas medidas de precaução antes do mesmo.^{4,5} Em associação, podem ocorrer complicações como polineuropatia, bexiga neurogênica, disfunção erétil, pé diabético, doença cardiovascular e nefropatia isquêmica por estenose ou embolismo da artéria renal.^{1,4}

Além disso, diabéticos com proteinúria e níveis elevados de creatinina devem ser submetidos a uma completa avaliação, para exclusão de outras causas de doença renal não diabética.¹ Estima-se que 20% dos pacientes com DM2 e que tem insuficiência renal crônica apresentam nefropatia de origem não diabética. Portanto, a história clínica e o exame físico devem ser cuidadosamente realizados, tendo-se atenção para medicações em uso, principalmente anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos, exposição a agentes tóxicos ou meios de contraste, rash cutâneo, artrite, febre, doenças hereditárias e envolvimento de outros órgãos e sistemas.^{4,5} A nefropatia diabética que cursa com macroalbuminúria ou proteinúria ocorre sempre associada à retinopatia.⁴ Um exame de urina com um grande número de hemácias ou cilindros hemáticos é sugestivo de glomerulonefrite; leucocitúria e bacteriúria implicam em infecção do trato urinário e a presença de células tubulares indicam etiologia túbulo-intersticial. Outros exames como: complemento sérico, anticorpos anti-nuclear e/ou anti-membrana basal, crioglobulinas, exames radiológicos ou de ultra-som ajudam a excluir ou confirmar o diagnóstico. Se após uma adequada avaliação, a causa da falência renal ainda estiver indefinida, a biópsia renal pode ser considerada.^{1,4,5}

A hipertensão é o fator mais importante na aceleração da perda da função renal.^{1,2,3,4,5} O tratamento da hipertensão no estágio de microalbuminúria pode impedir a progressão da doença renal.^{4,14,15,16} Entretanto, o tratamento com medicação anti-hipertensiva no estágio de proteinúria clínica (>300 mg/24 h), somente contribui para diminuir a velocidade da deteriorização renal.⁴ A pressão arterial a ser atingida é de 120-130/80-85 mm Hg.^{1,2,3,4}

Nos indivíduos com micro ou macroproteinúria, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) são as drogas de escolha no tratamento da doença renal diabética, mesmo em pacientes onde a pressão arterial é normal.

Estudos demonstraram que os inibidores da ECA podem reduzir o nível de albuminúria e a progressão da doença renal.^{14,15,16}

Outras medidas terapêuticas, além da terapia anti-hipertensiva, devem ser adotadas no tratamento do paciente renal diabético. Estudos mostram que um controle glicêmico efetivo reduz significativamente o risco de desenvolvimento e progressão da albuminúria, não importando o tipo de agente utilizado para o controle.^{7,8,17} A restrição da quantidade de proteína da dieta também reduz a hiperfiltração e a pressão intraglomerular, retardando a progressão da doença renal. A recomendação atual é restringir a ingestão de proteínas para $0,8\text{g.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ em pacientes com nefropatia. Entretanto, é sugerido que uma vez iniciado o declínio da TFG, a restrição seja de $0.6\text{g.Kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$.^{1,2,3,4,18} O tabagismo também é um ponto a ser combatido na terapêutica, pois está demonstrado que acelerara a progressão da perda da função renal.^{1,2,3,4,8}

2. OBJETIVOS

Analisar as características clínicas e laboratoriais de pacientes diabéticos portadores de microalbuminúria, levando-se em consideração os seguintes objetivos intermediários:

1. Determinar a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e outras complicações micro e macrovasculares.
2. Listar os tipos de medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial sistêmica, bem como do diabetes.
3. Correlacionar os valores da microalbuminúria com os da pressão arterial diastólica.
4. Analisar o grau de controle metabólico nestes pacientes de acordo com os valores da hemoglobina glicosilada A_{1c} (HbA_{1c}).

3. MÉTODO

Casuística

Foi realizado um estudo retrospectivo do tipo clínico e descritivo. Onze prontuários de pacientes diabéticos, portadores de microalbuminúria, atendidos no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e em uma clínica particular de Florianópolis foram analisados.

Metodologia

Para coleta dos dados, foi previamente confeccionado um questionário onde foram registradas as variáveis como idade, sexo, raça, tempo conhecido de diabetes e de nefropatia diabética, presença de complicações micro e macrovasculares e medicações utilizadas pelos pacientes. Os valores da pressão arterial, microalbuminúria, creatinina, hemoglobina glicosilada A_{1c} , perfil lipídico (colesterol, triglicerídeos, lipoproteína (a)) foram também coletados.

O diagnóstico da microalbuminúria foi feito em amostra de urina de vinte quatro horas, pelo método de turbidimetria, sendo que os valores compreendidos entre 30-300 mg/24 h foram considerados diagnósticos. A hemoglobina glicosilada A_{1c} foi dosada no sangue total por cromatografia líquida de alta precisão (valores de referência: 3 – 4,64%). Colesterol e triglicerídeos foram determinados por método enzimático colorimétrico (valores de referência: inferior a 200 mg/dl) e lipoproteína (a) por nefelometria (valores de referência: inferior a 30 mg/dl). Os valores da lipoproteína de alta densidade (HDL-CL), foram medidos por método enzimático-polietilenoglicol, sendo que cada valor da lipoproteína de baixa densidade (LDL-CL) foi estimado a

partir das concentrações de colesterol e triglicerídeos séricos como proposto por Friedewald.¹⁹

A presença de insuficiência vascular periférica e ou alteração na sensibilidade dos pés, avaliadas pelo exame clínico dos pulsos arteriais dos membros inferiores e pelo teste do monofilamento, foram utilizados para classificar pé de risco. A função renal foi avaliada indiretamente através da creatinina sérica (método de picrato alcalino, valores de referência: 0,4-1,4 mg/dl). Os valores de pressão arterial (mm Hg) foram obtidos com auxílio de esfigmomanômetro comum. O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica foi feito de acordo com o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial 1998.²⁰ O paciente foi classificado como portador de dislipidemia quando havia registro de dosagem de HDL-CL inferior a 35 mg/dl e/ou valores de colesterol, triglicerídeos e LDL-CL acima dos valores de referência. O diagnóstico de retinopatia foi obtido a partir do relatório do oftalmologista.

Análise Estatística

Os dados obtidos foram transferidos para arquivo do programa Epi Info[®], versão 6.04b. Quando adequados, os resultados são apresentados como média \pm erro padrão da média. Teste estatístico de análise de regressão foi feito com auxílio do *software* Prism[®]. Os valores de *p* inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Os gráficos foram confeccionados com auxílio dos *softwares* Microsoft Excel[®] e Prism[®].

4. RESULTADOS

Foram identificados 11 prontuários de diabéticos (7 mulheres e 4 homens), idade média de 52,7 (amplitude: 23 a 75) anos, portadores de microalbuminúria. Na amostra estudada, o tempo médio conhecido do diabetes mellitus foi de $12,8 \pm 3$ anos, enquanto que para a nefropatia foi de $1,8 \pm 0,4$ anos. A maioria dos pacientes (73%) eram portadores de diabetes tipo 2, sendo que a raça branca predominou em 91%. Todos, exceto 2 pacientes, referiam história familiar positiva para diabetes.

A tabela II mostra algumas das principais características clínicas destes pacientes. Os diabéticos hipertensos cerca de (73%) estavam sendo tratados com diversos tipos de medicamentos, sendo os mais comuns os inibidores da ECA e os diuréticos (figura 1).

Terapia com laser devido retinopatia foi relatada por 3 (27,3%) dos pacientes estudados. Por sua vez, evidência de complicação do tipo macrovascular, além da HAS, tipo insuficiência arterial de membros inferiores foi observada em 4 (36,4%), embora 54,5% tinham pé de risco. Cerca de 7 (63,6%) tinham realizado teste ergométrico para avaliar doença miocárdica isquêmica, havendo suspeita desta complicação em apenas um (14,3%).

Os valores individuais da pressão arterial diastólica e da microalbuminúria são mostrados na figura 2. Os valores medianos da microalbuminúria, medidos em amostra de urina de 24 h, foram 154 (amplitude: 50 a 292) mg/dl, sendo que a função renal avaliada indiretamente pela creatinina sérica nestes pacientes estava dentro dos limites da normalidade ($0,8 \pm 0,08$ mg/dl).

Tabela II – Características clínicas dos pacientes estudados

	Sexo	Idade (anos)	HAS	Dislipidemia	Pé de risco
1	F	45	S	S	N
2	F	66	S	S	S
3	M	51	N	N	N
4	F	40	N	S	S
5	M	75	S	N	S
6	F	57	S	N	S
7	M	51	N	N	N
8	M	23	S	S	N
9	F	44	S	N	S
10	F	68	S	S	S
11	F	60	S	S	N

Fonte: Pacientes do HGCR/clínica particular;
F= Feminino; M= Masculino; S= Sim; N= Não

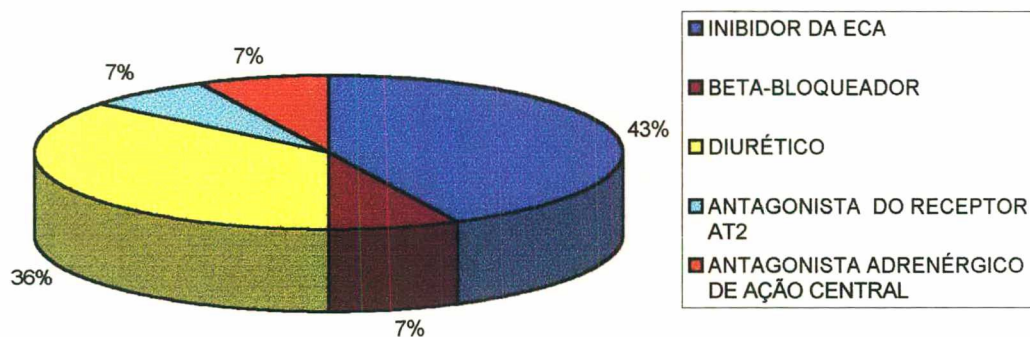


Figura 1 - Medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelos pacientes no diagnóstico da nefropatia. ECA - Enzima de conversão de angiotensina; AT2 - Angiotensina 2

Todavia, a análise estatística tanto de regressão linear (figura 3) como de correlação (paramétrica e não-paramétrica) para os respectivos valores da pressão arterial diastólica com os da microalbuminúria não foram significativos ($p > 0,05$).

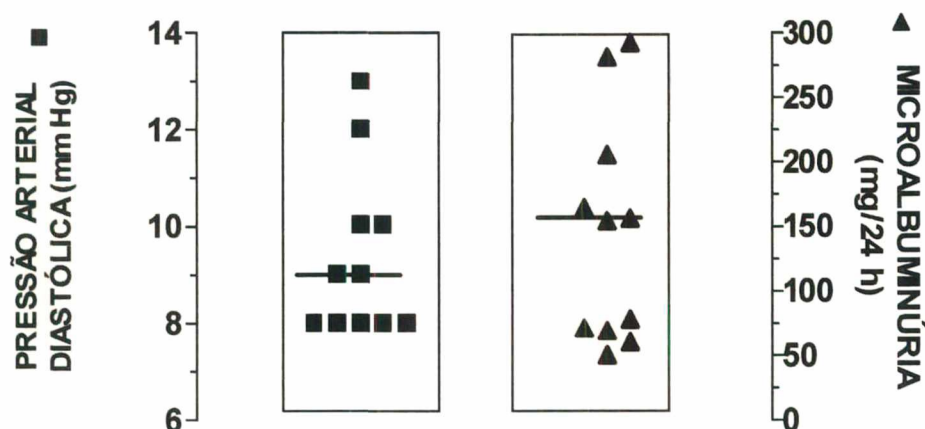


Figura 2 - Valores individuais da pressão arterial diastólica e da microalbuminúria. Cada símbolo representa o valor individual de cada paciente. As linhas sólidas horizontais dentro de cada coluna representam os respectivos valores medianos.

Neste grupo, as concentrações medianas da hemoglobina glicosilada A1c foram de 7,5 (amplitude: 6,0 a 10,3)%.

Em relação ao tratamento do diabetes mellitus, a associação medicamentosa foi a terapia mais utilizada sendo que as drogas mais frequentes foram a metformin (64%) sulfoniluréia (55%), e a insulina (54%), (figura 4).

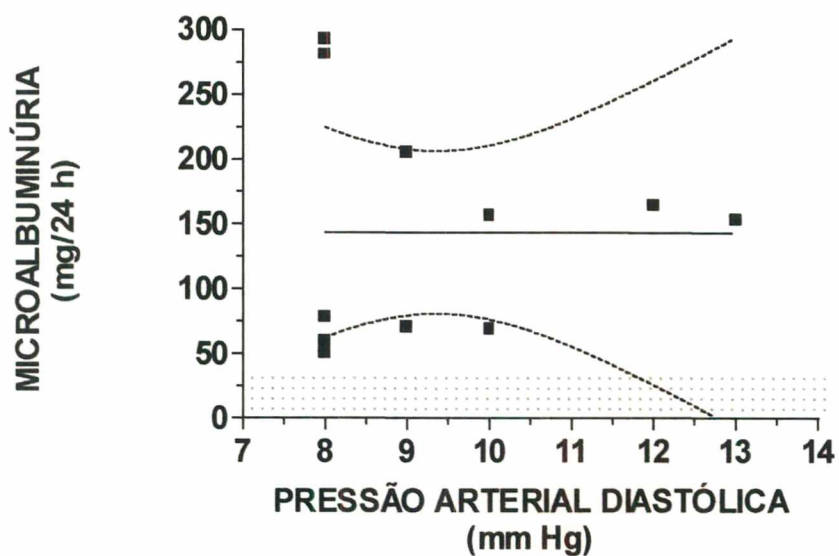


Figura 3 – Correlação entre os valores da pressão arterial diastólica e os da microalbuminúria. Cada símbolo representa os respectivos valores obtidos para cada paciente. A linha sólida é a reta obtida a partir da análise de regressão e as linhas tracejadas correspondem aos valores do limite de confiança (95%) obtidos. O retângulo pontilhado representa os valores de referência para a microalbuminúria (até 30 mg/24 h).

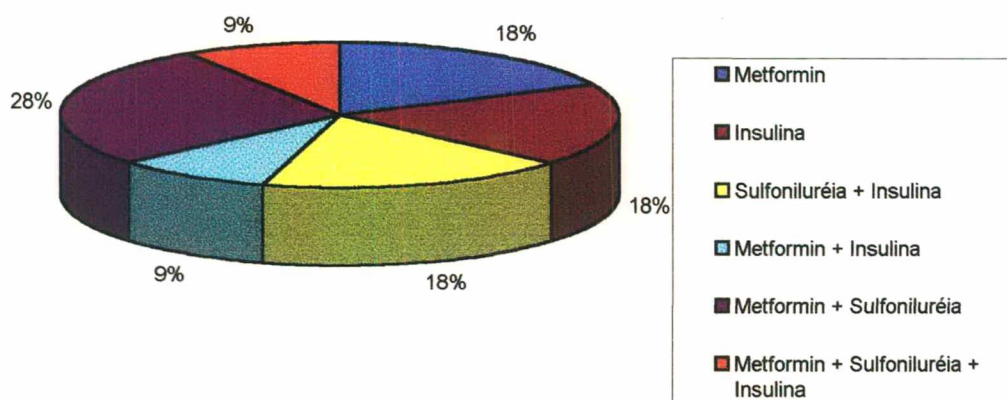


Figura 4 - Medicações utilizadas pelos pacientes estudados para o tratamento do diabetes mellitus.

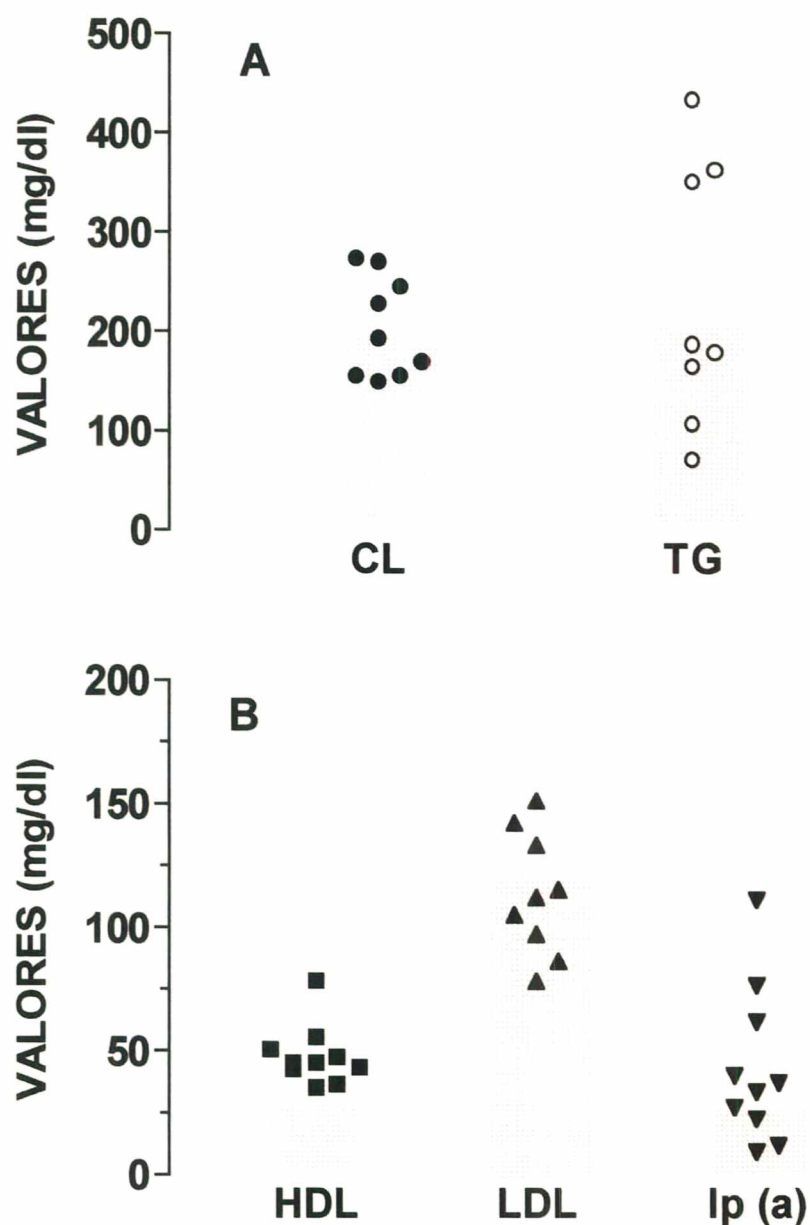


Figura 5 - Valores sérico dos lipídios nos pacientes estudados. Cada símbolo representa o valor obtido em cada paciente. As colunas pontilhadas indicam os valores de referência. CL - Colesterol; TG - Triglicerídeos; Ip(a) - Lipoproteína (a)

Conforme mostrado anteriormente (tabela II) e na figura 5, cerca de 55% dos pacientes eram portadores de dislipidemia. Além deste diagnóstico, cerca de 60% dos pacientes da amostra analisada também apresentavam valores elevados de lipoproteína (a), (figura 5).

5. DISCUSSÃO

No presente trabalho, cerca de 73% dos diabéticos portadores de microalbuminúria apresentavam concomitantemente hipertensão arterial sistêmica que em associação com a hiperglicemia e outras complicações (dislipidemia, pé de risco, retinopatia) contribuem para o desenvolvimento de doença aterosclerótica generalizada. Neste contexto, Valmadrid et al, (2000) demonstraram recentemente que em pacientes portadores de DM2 o risco relativo (RR) para mortalidade por doença cardiovascular (isquemia, acidente vascular cerebral, entre outros), foi de 1,84 e 2,61 em associação com microalbuminúria e proteinúria, respectivamente, em comparação com diabéticos da mesma idade sem doença microvascular.²¹

Várias hipóteses tem sido aventadas para explicar a relação da microalbuminúria com morbidade e mortalidade cardiovasculares aumentadas em portadores de DM2. Mattock et al, (1998) sugeriram que tanto a microalbuminúria como a miocardiopatia isquêmica poderiam compartilhar fatores etiopatogênicos em comuns.²² A hipótese mais plausível seria que a microalbuminúria seria um marcador de disfunção endotelial ou de vasculopatia generalizada, favorecendo o desenvolvimento da doença aterosclerótica. Neste sentido, foi descrito que portadores de microalbuminúria apresentam atividade fibrinolítica sanguínea alterada, além de concentrações séricas elevadas do fator de Von Willebrand.^{23,24}

Além disso, é reconhecido que a hipertensão arterial sistêmica é o fator mais importante na aceleração da perda da função renal, estando também associada a um maior risco para eventos cardiovasculares.^{1,4} Ao contrário do DM1, no DM2

a hipertensão arterial sistêmica também esta geralmente relacionada com a idade avançada, excesso de peso, dislipidemia e resistência insulínica.³ O fato de três pacientes no nosso trabalho apresentarem pressão arterial normal durante avaliação médica, não exclui a possibilidade de serem portadores de hipertensão arterial sistêmica. É reconhecido que em diabéticos portadores de microalbuminúria, o perfil do ritmo circadiano da pressão arterial, particularmente os valores noturnos, estão alterados.^{1,7,8} Deste modo, tanto a presença de hipertensão arterial sistêmica ou de perfil alterado da pressão arterial, avaliado pela monitorização de 24 h, além de estarem significativamente correlacionados com a presença de microalbuminúria são marcadores de doença cardiovascular. O nível pressórico preconizado nos portadores de microalbuminúria é de 130/85 mm Hg e de 125/75 mm Hg em pacientes com proteinúria superior 1g em 24 horas.^{2,20} Cuidados especiais são recomendados com pacientes idosos que podem ter doença cerebrovascular e cardiovascular de base.⁴

O fato de não ter sido encontrado correlação paramétrica e não paramétrica entre os valores individuais da pressão arterial diastólica e os da microalbuminúria não descarta a dependência entre estes fatores bem demonstrada em vários estudos epidemiológicos,^{1,7,8} uma vez que nenhum dos pacientes tinham feito monitorização da pressão durante 24 h, considerado o teste padrão – ouro.¹

Os diferentes trabalhos realizados com medicamentos do tipo inibidor da ECA têm demonstrado um melhor prognóstico nestes pacientes, pois estes impedem a progressão para proteinúria clínica,^{14,15} protegendo a deteriorização da função renal, tanto em pacientes hipertensos como normotensos.¹⁴ Além disso os inibidores da ECA não interferem no metabolismo glicêmico, sendo sugerido que melhoram a resistência a insulina, diferente dos diuréticos e beta-

bloqueadores.²⁰ Acredita-se que os bloqueadores do receptor de angiotensina II possuam também ação reno-protetora semelhante a do inibidor da ECA, sendo uma alternativa na impossibilidade da utilização deste, mas estudos comparativos ainda estão em andamento.¹ No nosso estudo, a associação de dois ou mais medicamentos para o tratamento da hipertensão foi a terapia mais utilizada, sendo o inibidor da ECA a droga mais empregada (75%), seguida dos diuréticos (62,5%).

Com relação ao controle glicêmico, as concentrações medianas da Hb_{A1c} nesse trabalho foram de 7,5%, sugerindo que os pacientes não se encontravam adequadamente compensados do ponto de vista metabólico. Segundo a *American Diabetes Association*, é preconizado que o controle glicêmico nos pacientes com microalbuminúria seja mantido através de níveis de Hb_{A1c} < 7,0 – 7,5%.²

A terapia mais utilizada no tratamento do diabetes mellitus foi a metformin (64%) sulfoniluréia (55%), e a insulina (54%). Levando-se em conta que os estudos epidemiológicos (DCCT, (1993); Kumamoto Trial, (1996) e UKPDS, (1998)) demonstraram que o tratamento intensivo tanto do DM1 como do DM2 está associado com redução das complicações microvasculares (retinopatia e nefropatia), um melhor controle glicêmico destes pacientes deve ser um dos objetivos principais do tratamento,^{17,25,26} além da medicação anti-hipertensiva²⁰ e prescrição da aspirina.²⁷ Outro fator indicativo do mau controle metabólico destes pacientes são os achados que o tempo decorrido entre o diagnóstico do DM com a presença de microalbuminúria foram de aproximadamente 13 anos. Sendo que a maioria dos pacientes eram portadores de DM2, onde é difícil precisar adequadamente a data do diagnóstico,^{1,2} tornando-se esta uma evidência adicional de mau controle metabólico destes pacientes, favorecendo o desenvolvimento da nefropatia.

Outro foco do tratamento deste grupo de diabéticos visa a normalização do lipídios séricos. Neste grupo, a prevalência de dislipidemia foi de 55%, utilizando-se os critérios diagnósticos de prevenção primária de doença cardiovascular.²⁸ No entanto, embora ainda haja controvérsias, alguns autores advogam que nestes pacientes os valores ideais do LDL-CL sejam inferiores a 100 mg/dl.²⁸ Neste estudo, em apenas dois pacientes foi observado valores de LDL-CL inferiores a 100 mg/dl. Levando-se em consideração que a maioria destes pacientes apresentavam também valores elevados de Lp(a), um marcador de doença aterosclerótica como trombogênica,²⁸ um tratamento mais agressivo da dislipidemia está indicado no *follow-up* destes pacientes.

Os resultados deste trabalho indicam que os diabéticos portadores de microalbuminúria são de risco para todas as formas de doença vascular (cardíaca, cerebral, coronariana), independente de outros fatores associados. Neste sentido, a compreensão pelo médico e paciente que o diabetes é uma doença de caráter crônico e progressivo, o qual pode cursar com altos índices de morbidade e mortalidade, é indispensável.

6. CONCLUSÕES

1. Na amostra estudada, as concentrações medidas de microalbuminúria foram de 154 mg/24 h.
2. Neste grupo, as complicações associadas por ordem decrescente foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (73%), dislipidemia (55%), pé de risco (55%), insuficiência arterial periférica (36,4%), retinopatia (27,3%) e doença miocárdica isquêmica (14,3%).
3. O controle glicêmico avaliado pelas concentrações medianas da Hb_{A1c} foi 7,5%, demonstrando que os pacientes se encontravam descompensados do ponto de vista metabólico.
4. As terapias mais utilizadas no tratamento do diabetes mellitus foram a metformin (64%) sulfoniluréia (55%), e a insulina (54%), sendo que o inibidor da enzima conversora de angiotensina e os diuréticos foram as drogas mais utilizadas no tratamento da HAS.
5. As concentrações individuais da microalbuminúria não se correlacionaram significativamente com os respectivos valores tomados aleatoriamente da pressão arterial diastólica.
6. O conjunto destes resultados indicam que os diabéticos portadores de microalbuminúria são de risco para todas as formas de doença vascular (cardíaca, cerebral, coronariana), independente de outros fatores associados.

7. REFERÊNCIAS

1. Ritz E, Orth RS. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1127-1133.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23(S1): S69-S71.
3. Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *J Intern Med* 1999; 245:111-126
4. DeFronzo RA. Diabetic Nephropathy. In: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 2th ed. American Diabetes Association, Alexandria, Virginia, 1994; 256-269p.
5. Hostetter TH. Diabetes and the kidney. In: Cecil RL, Bennett JC, Plum F, editors. *Cecil Text Book of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: Saunders 1996; 1273-1274p.
6. Mogensen, CE; Keane WF; et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346(8982):1080-1084.
7. Poulsen PL; Klein F; Juhl B; Christiansen C; Ebbeløj E; Mogensen CE. Elevated ambulatory blood pressure in microalbuminuric IDDM patients is inversely associated with renal plasma flow: A compensatory mechanism? *Diabetes Care* 1997; 20(3):429-432.
8. Poulsen PL; Hansen KW; Ebbeløj E; Mogensen CE. Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22 (S2):B72-74.

9. Nilsen S; Schmitz A; Poulsen PL; Hansen KW; Mogensen CE. Albuminuria and 24-h ambulatory blood pressure in normoalbuminuric NIDDM patients: A longitudinal study. *Diabetes Care* 1995; 18(11):1434-1441.
10. Nielsen S; Schmitz O; Orskov H; Mogensen CE. Similar insulin sensitivity in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995; 18(6):834-842.
11. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy: British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *Br Med J* 1998; 317(7160):693-694.
12. Nielsen S; Schmitz A; Rehling M; Mogensen CE. The clinical course of renal function in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *J Intern Med* 1997; 241(2):133-141.
13. Mogensen CE; Vestbo E; Poulsen PL; et al. Microalbuminuria and potential confounders: A review and some observations on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995; 18(4):572-581.
14. Virbeti G; Mogensen CE; Groop LC; Pauls F. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 1994; 271(4): 275-279.
15. Lewis E; Hunsicker LG; Bain RP; Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329(20):1456-1462.
16. Poulsen PL; Ebbeløj E; Hansen KW; Mogensen CE. High normo- or low microalbuminuria: Basis for intervention in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1997; 52(S63):S15-S18.
17. 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* 1993; 329(14):977-986.
18. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: Special reference to IDDM. *Diabetes* 1997; 46(2S):104S-111S.
 19. Bachorik PA. Measurement of low-density lipoprotein cholesterol. In: *Handbook of Lipoprotein Testing*. AACC Press, Washington, 1997; 145-160p.
 20. Kohlmann jr O; et al. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43(4):257-286.
 21. Valmadrid CT; et al. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-1100.
 22. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti G, et al. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM: na incidence study. *Diabetes* 1998; 47:1786-1792.
 23. Jensen T. Microalbuminuria and large vessel disease in diabetes. *Hypertension* 1992;10:S21-S24.
 24. Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, van Hinsbergh VW. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovascular Research* 1997; 34:55-68.
 25. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res* 1995; 28:103-17.
 26. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-837.

27. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 1997; 20:1767-1771.
28. Santos EJ; et al. II Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43(4):287-305.

NORMAS ADOTADAS

Normatização para os trabalhos de conclusão do Curso de Graduação de Medicina – resolução n° 001/99 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina; 2ª edição – Florianópolis, 1999.

RESUMO

Em diabéticos, o diagnóstico de microalbuminúria é também considerado um marcador de doença cardiovascular. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e laboratoriais de onze diabéticos portadores de microalbuminúria, sendo realizado um estudo clínico e descritivo. Os prontuários foram obtidos do serviço de Endocrinologia do Hospital Governador Celso Ramos e de uma clínica particular de Florianópolis (Brasil). Os valores medianos da microalbuminúria foram de 154 mg/24 h. Neste grupo, as complicações associadas por ordem decrescente foram: hipertensão arterial sistêmica (HAS) (73%), dislipidemia (55%), pé de risco (55%), insuficiência arterial periférica (36,4%), retinopatia (27,3%) e doença miocárdica isquêmica (14,3%). Os valores medianos da hemoglobina glicosilada A1c (7,5%) indicam que o controle metabólico destes pacientes não estava adequado. No diagnóstico, as terapias mais utilizadas para o tratamento da HAS eram o inibidor da enzima conversora de angiotensina e o diurético. A metformin (64%) sulfoniluréia (55%), e a insulina (54%) foram os medicamentos mais utilizados. As concentrações individuais da microalbuminúria não se correlacionaram significativamente com os respectivos valores tomados aleatoriamente da pressão arterial diastólica. Estes resultados indicam que os diabéticos portadores de microalbuminúria são de risco para todas as formas de doença vascular (cardíaca, cerebral, coronariana), independente de outros fatores associados.

SUMMARY

It is well known that microalbuminuria is a marker of cardiovascular disease in diabetic patients. The aim of this study was to analyse the clinical and biochemical features of eleven diabetic patients who presented microalbuminuria from the Endocrinology Service of Governador Celso Ramos Hospital and from a private clinic in Florianopolis (Brazil). The median values of microalbuminuria were 154 mg/24 h. The prevalence of the most common complications were systemic arterial hypertension (73%), dyslipidemia (55%), risk of diabetic foot (55%), peripheral arterial insufficiency (36,4%), retinopathy (27,3%) and ischemic myocardial disease (14,3%). The degree of metabolic control, assessed by the median values of glycated haemoglobin A1c (7,5%), was not considered adequate. At the time of microalbuminuria diagnosis, hypertensive patients were mainly treated with both angiotensin-1 converting enzyme inhibitors and diuretics. In addition, sulfonylureas (55%), metformin (46%) and insulin (36%) were the main therapeutic approach in these patients. No statistical correlation was found between individual microalbuminuria values and random arterial diastolic values. In agreement with other studies in the literature, these results indicate that these diabetic patients with microalbuminuria present additional risk to cardiovascular disease, including stroke and coronary disease.

**TCC
UFSC
CM
0462**

N.Cham. TCC UFSC CM 0462

Autor: Ribeiro, Juparetha

Título: Características clínicas e labor



972810366

Ac. 253611

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM

N.Cham. TCC UFSC CM 0462