

Laura J. Piccirillo
Edna F. Cunha
Maria de F.R. Gonçalves
Eliete L.S. Clemente
Ricardo Neves
Marília de B. Gomes

*Disciplinas de Diabetes e Metabologia
e Oftalmologia, Departamento de
Medicina Interna, Universidade
do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),
Rio de Janeiro, RJ.*

RESUMO

Para avaliar a frequência da microalbuminúria e fatores clínicos e metabólicos associados, estudamos 72 pacientes com diabetes tipo 1 [DM1, 38F/34M, sendo 6 crianças, 17 adolescentes e 49 adultos, com 22,7±9,5 anos e 7 anos (0,1-37,5) de duração da doença]. A taxa de excreção de albumina (EUA) foi determinada em amostra noturna de urina de 10h. Microalbuminúria foi definida como EUA≥20 e <200µg/min em pelo menos 2 de 3 amostras de urina, 25% mostraram-se microalbuminúricos (16 adultos e 2 adolescentes) e tinham maiores médias de idade (27,3±5,8 vs 20,9±10,1 anos, p<0,001), duração do DM [11,0 (0,1-17,0) vs 5,9 (1,0-37,5) anos, p<0,05], índice de massa corporal (22,7±2,6 vs 20,7±3,1, p<0,05), uréia (32,4±7,8 vs 28,3±5,9mg/dl, p<0,05), creatinina [0,7 (0,6-1,2) vs 0,6 (0,4-1,1) mg/dl, p<0,05] e maior frequência de retinopatia (33% vs 9,4%, p<0,05) quando comparados aos normoalbuminúricos. Na regressão linear múltipla em *stepwise*, tendo a EUA como variável dependente, a única variável independente associada e preditora foi a idade (r²= 0,13, p<0,05). Concluímos que a idade foi um fator determinante no surgimento da microalbuminúria. Apesar de não termos observado microalbuminúria em crianças sugerimos que a triagem nesta faixa etária deve ser discutida no contexto específico de cada serviço de atendimento ao diabetes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:640-647)

Descritores: Microalbuminúria; Diabetes tipo 1; Idade; Duração diabetes; Retinopatia

ABSTRACT

Microalbuminuria in Type 1 Diabetes: Prevalence and Associated Factors.

To evaluate the frequency of microalbuminuria and associated clinical and metabolic features, we studied 72 type 1 diabetic subjects [DM1, 38F/34M; 6 children, 17 adolescents and 49 adults; aged 22.7±9.5 years and with DM duration of 7 years (0.1-37.5)]. Urinary albumin excretion rate (AER) was determined in timed overnight urine samples by RIA. Microalbuminuria was defined when 2 out of 3 urine samples had AER in the range of 20-200µg/min. Microalbuminuria was present in 25% of our patients (16 adults and 2 adolescents), who were older (27.3±5.8 vs 20.9±10.1 years, p<0.001), had a longer DM duration [11.0 (0.1-17.0) vs 5.9 (1.0-37.5) years, p<0.05], higher body mass index (22.7±2.6 vs 20.8±3.1, p<0.05), urea (32.4±7.8 vs 28.3±5.9mg/dl, p<0.05) and creatinine [0.7 (0.6-1.2) vs 0.6 (0.4-1.1) mg/dl, p<0.05] than normoalbuminuric. Microalbuminuria was associated with retinopathy (p<0.05). Stepwise multiple regression analysis showed that age was the only independent predictive variable of AER (r²= 0.13, p<0.05). In conclusion, age was an independent factor associated with AER. Even though microalbuminuria was not observed in children in our sample, screening in this age group should be decided by each diabetes center according to their objectives. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:640-647)

Keywords: Microalbuminuria; Type 1 diabetes; Age; Diabetes duration; Retinopathy

*Recebido em 03/09/01
Revisado em 18/07/02
Aceito em 02/08/02*

O DIABETES MELLITUS (DM) É UMA DOENÇA metabólica das mais prevalentes no mundo ocidental (1). Suas elevadas taxas de incidência, prevalência e mortalidade conseqüentes às as complicações crônicas têm sido motivo de alerta para a OMS (2).

A nefropatia diabética constitui atualmente uma das principais causas da maior morbidade e mortalidade em pacientes com DM1, sendo a principal causa de doença renal terminal no mundo ocidental (3-5). É a principal causa de insuficiência renal crônica nos países desenvolvidos (6); sua prevalência no DM1 é de 30 a 40% e de acordo com estudos realizados em pacientes acometidos por esta doença, tem sido considerado que uma vez estabelecida a nefropatia, manifestada pela proteinúria persistente, consegue-se retardar, mas não evitar sua progressão para a doença renal terminal (7). Vários fatores foram implicados na evolução para microalbuminúria e macroalbuminúria, destacando-se o controle da glicemia como demonstrado pelo DCCT (8). Outros fatores como susceptibilidade genética, pressão arterial, idade ao diagnóstico, sexo, dieta e duração do DM também têm sido descritos. Dessa maneira, métodos diagnósticos que possam identificar pacientes diabéticos em fase incipiente da nefropatia são de suma importância para o melhor manuseio clínico desta complicação.

A microalbuminúria definida conforme consenso já estabelecido (9), como taxa de excreção urinária de albumina entre 20–200µg/min em pelo menos duas de três amostras de urina, tem sido considerada como um preditor do desenvolvimento da nefropatia diabética (10). A prevalência de microalbuminúria apresenta variação dependendo da etnia, tempo de duração do DM e critério utilizado para sua definição. Em estudos recentes têm-se observado um risco de 30 a 45% de progressão da microalbuminúria para proteinúria em um período de 10 anos (7).

A importância do nível da taxa de excreção de albumina não está apenas relacionada ao diagnóstico da nefropatia incipiente, mas também à possibilidade de intervenções terapêuticas precoces, uma vez detectada a microalbuminúria. A taxa de excreção de albumina (EUA) é considerada um marcador de disfunção endotelial sistêmica estando também associada à presença de outras complicações crônicas microvasculares como a retinopatia (11), é ainda um preditor da mortalidade cardiovascular em pacientes com DM1 e DM2 e até mesmo em idosos não-diabéticos (12-15).

A detecção da microalbuminúria por técnicas de RIE nos permite evidenciar níveis de albumina na urina indetectáveis pelas técnicas laboratoriais usuais. No momento atual, a determinação sistemática da

EUA nos pacientes com DM tem possibilitado que intervenções terapêuticas precoces como um bom controle da glicemia e da pressão arterial diminuam a progressão de normo para microalbuminúria e de microalbuminúria para macroalbuminúria (16).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a frequência da microalbuminúria em pacientes com DM1 acompanhados regularmente no ambulatório de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto e identificar parâmetros demográficos, clínicos e metabólicos que possam estar associados à sua presença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 72 pacientes com DM1, 38 (53%) do sexo feminino e 34 (47%) do sexo masculino, classificados de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) (17) e regularmente acompanhados no ambulatório de Diabetes do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. A média da idade foi de 22,7±9,5 anos, a idade ao diagnóstico de 14,5±9,1 anos, o tempo médio de duração do DM de 7 anos (0,1-37,5) e a dose de insulina de 0,89±0,43U/Kg por dia. O grupo era constituído de 6 crianças, 17 adolescentes e 49 adultos, separados de acordo com os critérios de Tanner (18).

Todos os pacientes foram submetidos à aferição de pressão arterial sistêmica (PA) na posição deitada, após repouso de 5 min, em intervalos de 5 e 10 min. Utilizou-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padronizado e calibrado e manguitos de tamanho recomendado de acordo com o diâmetro do braço. A PA diastólica foi determinada pelo desaparecimento dos sons de Korotkoff – fase 5 para os indivíduos com idade >12 anos e pela fase 4 para aqueles <12 anos. Foram calculadas, a partir destes dados, as médias aritméticas das três aferições realizadas respectivamente nas três visitas ao Hospital, para PA sistólica (S) e diastólica (D). O indivíduo foi considerado hipertenso quando a média das três aferições de PAS em posição supina aos 5 min foi ≥140mmHg e/ou a de PAD foi ≥ 90mmHg para os adultos ou pelo uso de medicação anti-hipertensiva (19). Nos pacientes com idade <18 anos foi considerada hipertensão arterial quando a média das três aferições de PAS ou PAD esteve acima dos níveis para os percentis 90° e 95° de PA para idade e sexo por percentis de altura (20) ou pelo uso de medicação anti-hipertensiva (19).

Todos os pacientes colheram urina noturna da seguinte forma: às 20h do dia anterior à ida ao hospi-

tal os pacientes foram orientados a urinar e desprezar esta amostra. Iniciou-se, então, a coleta de urina noturna, onde todas as amostras foram recolhidas em recipiente limpo, sem preservativos e guardadas na geladeira, até as 6h da manhã. Os pacientes foram orientados a não fazerem exercícios físicos dois dias antes de iniciar a coleta de urina, não terem relação sexual no dia da coleta, não comerem carne em excesso nos dias que antecederam a coleta e as mulheres foram orientadas a não fazerem a coleta no período menstrual. Este procedimento foi repetido três vezes com intervalo mínimo de uma semana entre cada coleta e um período máximo (entre a primeira e a última coleta) de seis meses. Os pacientes colheram no Hospital amostras de urina para realização de Multistix® (Bayer, *Diagnostics*), urinálise e urinocultura para se excluírem outras doenças renais, cetonúria e infecção urinária (bacteriúria > 100.000/mm³). As dosagens da concentração urinária de albumina foram realizadas por RIE (*Diagnostic Product Corporation* – Los Angeles – sensibilidade 0,3µg/ml), apresentando coeficientes de variação intra e interensaio respectivamente de 2,7% e 3,5%. Os resultados foram reportados como EUA em µg de albumina/min. A presença de microalbuminúria foi definida quando pelo menos duas amostras de urina apresentavam EUA ≥ 20µg/min e <200µg/min e a de macroalbuminúria quando duas amostras de urina apresentavam EUA ≥ 200µg/min.

O exame de fundo de olho foi realizado pelo Serviço de Oftalmologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, por oftalmoscopia indireta com o oftalmoscópio Welch Allyn sob efeito de medicação midriática tópica. O fundo de olho foi classificado em normal, retinopatia não proliferativa (mínima, moderada e grave) e retinopatia proliferativa (inicial, avançada grau I e avançada grau II), utilizando-se o olho mais afetado.

Foram obtidas amostras de sangue de toda a população estudada após jejum mínimo de 12h para determinação dos seguintes exames: glicemia de jejum pelo método glicose oxidase; hemoglobina glicosilada (HbA1c) por HPLC (VR: 4,0-6,2%); uréia pela urease; creatinina pelo método de *Jaffé* modificado; ácido úrico; colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos através de reações colorimétricas com leitura pelo aparelho Cobas-Mira (Roche) e LDL-colesterol calculado pela fórmula de Friedwald (CT - HDL - TG/5), quando os triglicerídeos eram <400mg/dl (21).

O protocolo do estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

Para as análises estatísticas todas as variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste de

Kolmogorov-Smirnov (K-S). Os resultados foram apresentados como média±DP para as variáveis com distribuição normal e como mediana (mínimo e máximo) para as variáveis sem distribuição normal. Foram utilizados testes de Mann-Whitney para comparação entre dois grupos quando as variáveis não apresentavam distribuição normal e teste t para variáveis com distribuição normal. Para comparação de três amostras (EUA das crianças, adolescentes e adultos com DM) foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis (H) e posterior comparação dos grupos dois a dois, através de teste não paramétrico (Z) utilizando a correção de Bonferroni com nível de significância p<0,0167, já que as variáveis não apresentavam distribuição normal. Os testes do qui-quadrado e de Fisher foram utilizados para comparação das distribuições de frequência das variáveis categóricas. Quando realizada a regressão linear múltipla *stepwise* para análise de correlações entre três ou mais variáveis contínuas selecionadas quando apresentavam p<0,10 na correlação de Pearson ou quando apresentavam significado clínico, as variáveis sem distribuição normal entraram no modelo após transformação logarítmica e a EUA foi a variável dependente. Todos os testes foram aplicados utilizando-se intervalo de confiança (IC) de 95%. As análises estatísticas foram realizadas através do programa Epi Info (versão 6.0) e pelo SPSS (*Statistical Package for the Social Science*) versão 8.0.

RESULTADOS

A taxa de excreção de albumina noturna na população diabética estudada foi de 11,1µg/min (2,8–260,4). Observou-se que esta população era composta de 53 (73,6%) pacientes normoalbuminúricos, 18 (25,0%) microalbuminúricos, sendo 16 adultos e 2 adolescentes e apenas um (1,4%) macroalbuminúrico, que foi excluído da análise.

Os pacientes microalbuminúricos apresentavam maior idade quando comparados aos normoalbuminúricos (27,4±5,8 vs 21,0±10,1 anos; p=0,000) e tinham maior tempo de duração do DM [11,0 (0,1–17,0) vs 5,9 (1,0–37,5) anos; p=0,012]. O índice de massa corporal (IMC) (22,4±2,6 vs 20,8±3,1; p=0,020), os níveis de uréia (32,5±7,8 vs 28,3±6,0mg/dl; p=0,024) e creatinina [0,75 (0,60–1,20) vs 0,60 (0,40–1,10) mg/dl; p=0,017] foram maiores nos pacientes com microalbuminúria (tabelas 1 e 2). Não houve diferença entre os pacientes diabéticos normoalbuminúricos e microalbuminúricos quanto aos níveis de PA e idade ao diagnóstico. Os

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos estudados.

Variáveis	Normoalbuminúricos n = 53	Microalbuminúricos n = 18	Teste estatístico	Valor de p
Idade (anos)	20,9 ± 10,1	27,3 ± 5,8	Z = 7,352	0,0006
Sexo (M/F)	27/26	6/12	$\chi^2 = 1,04$	0,3073
Nível de Maturação Sexual (1/2/5)*	6/15/32	0/2/16	$\chi^2 = 5,31$	0,0702
IMC (Kg/m ²)	20,8 ± 3,1	22,7 ± 2,6	t = 2,3655	0,0208
PAS (mmHg)	108,0	110,3	Z = 0,958	0,3276
PAD (mmHg)	(96,0 – 133,0)	(96,0 – 144,6)	Z = 0,168	0,6817
	70,0 (56,0 – 91,3)	71,6 (55,3 – 90,0)		
Duração do DM (anos)	5,9	11,0	Z = 6,257	0,0123
	(1,0 – 37,5)	(0,1 – 17,0)		
Idade ao diagnóstico (anos)	13,8 ± 9,5	16,9 ± 7,7	t = 1,2599	0,2119

* 1: crianças, 2: adolescentes, 5: adultos; IMC: índice de massa corporal; RCQ: razão cintura/quadril; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão e como mediana (mínimo e máximo).

níveis de glicose e HbA1c não diferiram entre os grupos e também não houve diferença em relação ao perfil lipídico, embora o colesterol total tenha mostrado uma tendência a ser mais elevado no grupo microalbuminúrico (187,8±39,2 vs 171,1±39,1mg/dl; p=0,073) (tabelas 1 e 2).

As crianças tiveram uma EUA de 5,3 (3,1–7,0), os adolescentes de 11,4 (3,0–41,6) e os adultos de 11,4µg/min (2,8–111,0). Não houve diferença entre os adolescentes e os adultos quanto à EUA (p=0,296). As crianças apresentaram EUA significativamente menor que os adolescentes (p=0,005) e que os adultos (p<0,001).

Observamos que os pacientes com microalbuminúria apresentavam maior frequência de retinopatia que os normoalbuminúricos (33% vs 9,4%; p=0,024). Dos microalbuminúricos, 66,7% não apresentava comprometimento retiniano. A tabela 3 demonstra a distribuição do grupo de pacientes com DM dividido em normoalbuminúricos e microalbuminúricos segundo a presença ou ausência de retinopatia.

Na regressão múltipla em *stepwise* realizada no grupo de pacientes diabéticos, tendo a EUA como variável dependente, e as variáveis que apresentaram na correlação de Pearson com a EUA nível de p<0,10 e/ou com sentido clínico como variáveis indepen-

Tabela 2. Dados laboratoriais dos pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos estudados.

Variáveis	Normoalbuminúricos n = 53	Microalbuminúricos n = 18	Teste estatístico	Valor de p
Glicose (mg/dl)	175,0 (59,0–489,0)	177,5 (49,0–405,0)	Z = 0,386	0,5344
HbA1c (%)	8,3 ± 2,1	8,6 ± 1,7	t = 0,4850	0,6291
Uréia (mg/dl)	28,3 ± 5,9	32,4 ± 7,8	t = 2,3046	0,0242
Creatinina (mg/dl)	0,6 (0,4–1,1)	0,75 (0,6–1,2)	Z = 5,664	0,0173
Ac. Úrico (mg/dl)	4,7 (2,0–8,0)	4,9 (3,4–8,1)	Z = 1,121	0,2897
Colesterol (mg/dl)	171,1 ± 39,0	187,8 ± 39,2	t = 1,8178	0,0734
HDL (mg/dl)	47,0 (26,0–87,0)	44,0 (18,0–80,0)	Z = 0,442	0,5062
LDL (mg/dl)	107,7 ± 33,2	118,9 ± 30,4	t = 1,4362	0,1555
TG (mg/dl)	61,0 (27,0–188,0)	60,0 (43,0–369,0)	Z = 0,250	0,6169

HbA1c: hemoglobina glicada; TG: triglicerídeos. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão e como mediana (mínimo e máximo).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes diabéticos segundo a presença de microalbuminúria e retinopatia.

Grupo	Retinopatia Ausente	Retinopatia Presente	Total
Normoalbuminúria	48	5	53
Microalbuminúria	12	6	18
Total	60	11	71

Teste exato de Fisher: $p = 0,0248$

dentes (idade, duração do diabetes, IMC, PAS, PAD, HbA1c e creatinina), observamos que a única variável significativa do modelo foi a idade [$r = 0,36$; $r^2 = 0,13$; $B = 0,0137$; 95%IC (0,0053–0,0220); $p = 0,0016$].

DISCUSSÃO

O presente trabalho caracteriza-se como um estudo transversal de uma amostra populacional de pacientes com DM1, acompanhados em um dos centros de referência para o atendimento do Diabetes no Rio de Janeiro, o Hospital Universitário Pedro Ernesto. Dessa maneira, os dados obtidos possivelmente não devem ser extrapolados para outros centros de atendimento deste município.

A prevalência da microalbuminúria em pacientes com DM1 descrita na maioria dos trabalhos realizados na Europa e nos Estados Unidos situa-se na faixa de 5 a 22% (2,22-27), sendo referida como muito baixa na fase pré-puberal (24).

Em nosso estudo observamos que dos 72 pacientes com DM, 25% foram classificados como microalbuminúricos, uma frequência maior que a já descrita anteriormente em população semelhante (22,28). Estes pacientes apresentaram uma média de idade significativamente maior que os pacientes normoalbuminúricos e também apresentaram maior tempo de duração do DM. A constatação da idade mais avançada e da maior duração da doença em pacientes com microalbuminúria está de acordo com o que tem sido descrito em outros trabalhos (11,29), onde também se detectou que é rara a ocorrência da microalbuminúria antes de 5 anos de evolução da doença (7,30). Em nossa casuística, apenas um paciente foi classificado como microalbuminúrico tendo menos de 5 anos de diagnóstico. A microalbuminúria foi encontrada em mais de 19% dos pacientes com DM1 com menos de 5 anos de duração da doença em um estudo europeu (31), achado que foi em parte explicado pelas diferenças no método de coleta da urina e na definição de microalbuminúria. Faz-se necessário o acompanhamento cuidadoso destes pacientes para avaliação da importância clínica deste dado e da taxa de progressão para proteinúria.

A evolução para nefropatia diabética incipiente, caracterizada pela microalbuminúria, ocorre geralmente após 10 a 15 anos da doença em 30 a 40% dos pacientes com DM1 (6,32-34), sendo a microalbuminúria persistente um importante valor preditivo de evolução para nefropatia clínica (35). Apesar da nossa amostra apresentar uma média de duração do DM de 7 anos, encontramos uma associação positiva entre duração e microalbuminúria, sendo interessante ressaltar que, dos pacientes microalbuminúricos, 8 (44,5%) tinham menos de 10 anos de doença, o que sugere que outros fatores também estariam envolvidos no surgimento da microalbuminúria. A presença da microalbuminúria foi também associada à idade, sendo que a maioria dos pacientes microalbuminúricos (83%) tinha mais de vinte anos de idade. A idade do paciente e a duração da doença têm um impacto importante na mortalidade relativa do paciente com DM1 e parece que este fato está diretamente relacionado ao desenvolvimento de proteinúria persistente (36).

Os níveis de uréia e creatinina foram significativamente maiores nos microalbuminúricos, ainda que dentro dos limites de normalidade, quando comparados aos normoalbuminúricos. Isto poderia representar algum grau de comprometimento da função renal nos primeiros, já que o inverso da creatinina sérica pode ser uma estimativa grosseira da filtração glomerular.

Vários fatores foram implicados na instalação de microalbuminúria e evolução para macroproteinúria, destacando-se o controle glicêmico como demonstrado no DCCT (8), que verificou uma diminuição do risco em desenvolver microalbuminúria em 39% e macroalbuminúria em 54% em pacientes submetidos ao tratamento insulínico intensivo em comparação ao tratamento convencional e o controle da pressão arterial, como demonstrado em vários estudos longitudinais. Um outro estudo realizado na Clínica Joslin, EUA, com 1613 pacientes com DM1 (37), observou que o risco de microalbuminúria aumenta abruptamente quando a HbA1c atinge valores acima de 8,1%.

Em nosso estudo não observamos diferença nos níveis de glicemia e de HbA1c entre os pacientes diabéticos separados em função da presença da microalbuminúria. Provavelmente o fato de não termos encontrado diferença entre os normo e microalbuminúricos em relação à HbA1c se deve ao número de pacientes com microalbuminúria e ao tipo de estudo.

Os IMCs diferiram entre os grupos de pacientes com DM normo e microalbuminúricos, tendo sido maior neste último. Em um estudo epidemiológico multicêntrico realizado com indivíduos não diabéticos (38), foi evidenciado que os pacientes com microalbu-

minúria eram mais obesos, com IMC mais elevado e apresentavam resistência à insulina. Este estudo também relata que pessoas obesas, particularmente com obesidade centrípeta, têm taxa de excreção urinária de albumina elevada, mesmo com níveis pressóricos normais. Estudos realizados em pacientes com DM1 não evidenciaram diferença entre os normo e microalbuminúricos em relação ao IMC (22,28). A interrelação entre maior IMC, maiores níveis de marcadores da resposta inflamatória e maior taxa de excreção urinária de albumina poderia ser uma hipótese para nossos achados; entretanto, é importante ressaltarmos que embora tenha havido diferença no IMC em nosso estudo, ambos os grupos de pacientes diabéticos apresentaram média $<25\text{kg}/\text{m}^2$.

Não houve diferença significativa, em nosso estudo, em relação aos níveis tanto da PAS como da PAD. São muitos os dados na literatura em relação à associação da PA sistêmica e microalbuminúria e, apesar de um grande número de estudos ter demonstrado essa associação, principalmente com a PAS (13,22,28,39-42), outros estudos não observaram este fato, sugerindo que técnicas mais elaboradas e exatas para aferição da pressão arterial, como a monitorização ambulatorial da pressão arterial, talvez se façam necessárias para melhor acurácia no diagnóstico da hipertensão no paciente diabético (28,43).

Não observamos associações entre microalbuminúria e alterações do perfil lipídico, apesar do colesterol ter mostrado uma tendência em ser maior nos microalbuminúricos. Estes dados estão de acordo com o que já foi descrito na literatura em outros estudos transversais (44-46). A maioria dos estudos que descreve uma associação, esta é principalmente com os níveis de colesterol total e LDL-colesterol (47,48) e ainda é importante ressaltar que na maioria dos estudos clínicos, onde há alterações significativas do perfil lipídico nos pacientes diabéticos tipo 1, estes apresentam uma taxa de excreção de albumina já considerada como macroalbuminúria (28).

Na análise multivariada a única variável independente preditiva e associada à EUA foi a idade, tendo explicado apenas 13% da variabilidade deste índice.

A presença da microalbuminúria está associada a outras complicações microvasculares (11), como por exemplo a retinopatia. Dessa maneira, devemos considerar que o grupo de pacientes com microalbuminúria é um grupo de risco, não apenas pela maior chance de progressão para nefropatia diabética, mas também pelo aumento da prevalência da retinopatia (11). No presente estudo, apesar da maioria dos

pacientes microalbuminúricos não apresentar retinopatia (66,7%), fato que poderia ser explicado pela média da taxa de excreção urinária de albumina não tão elevada neste grupo ($44,8\mu\text{g}/\text{min}$), houve uma associação significativa entre a presença de microalbuminúria e de retinopatia. Observou-se que, dos 18 pacientes com microalbuminúria, 33% apresentavam também comprometimento retiniano, enquanto apenas 9,4% dos 53 normoalbuminúricos tinham retinopatia. Este achado reforça a importância já descrita por Palmer e cols. (49) da realização na prática clínica de um rastreamento para microalbuminúria e retinopatia nos pacientes diabéticos, seguido de tratamento apropriado, o que resultaria em uma boa relação de custo e benefício, visto que reduziria a ocorrência da doença renal terminal e da cegueira.

Concluimos que a microalbuminúria foi encontrada em 25% dos pacientes com DM por nós estudados e esteve associada à maior idade, duração da doença e retinopatia. Tendo em vista que o DM1 é a endocrinopatia mais comum na infância e na adolescência e que a idade foi um fator determinante no surgimento da microalbuminúria, um preditor para o desenvolvimento da nefropatia diabética, devemos discutir sua triagem nessa faixa etária, analisando outros fatores associados ao desenvolvimento desta complicação. Estes dados devem ser avaliados dentro do contexto específico de cada serviço de atendimento ao diabetes. Um estudo, prospectivo, envolvendo um maior número de pacientes com DM1, deve ser conduzido para confirmar nossos resultados na população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Greene S. Diabetes in childhood and adolescence. In: Tattersall RB, ed. **Diabetes: Clinical management**. 1st edition. London:Churchill Livingstone, 1990;382:p.137-55.
2. Stephenson JM, Fuller JH. Eurodiab IDDM Complications Study Group and the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes Study Group: Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. **J Diabetes Compl** 1994;8(3):166-73.
3. United States Renal Data System's 1990 Annual Data Report. III. Causes of ESRD. **Am J Kidney Dis** 1990;16(2):S22-S7.
4. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. **Diabetologia** 1983;25:496-501.
5. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1985;28:590-6.
6. Gilbert RE, Cooper ME, McNally PG, O'Brien RC, Taft J, Jerums G. Microalbuminuria: prognostic and therapeutic

- tic implications in diabetes mellitus. **Diabetic Med** 1994;11:636-45.
7. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Perspectives in diabetes. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk. Is albumin excretion-rate sufficient? **Diabetes** 2000;49:1399-408.
 8. 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;329:77-986.
 9. Garber AJ. (Chair) Consensus development conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1994;17:1357-61.
 10. Mogensen CE, Chistensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311(2):89-93.
 11. Parving HH, Oxenboll B, Hommel E, Mathiesen E, Skott P, Edsberg B, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. **BMJ** 1988;296:156-60.
 12. Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. **BMJ** 1987;294:1651-4.1
 13. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 2000;160:1093-100.
 14. Darmsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of increased mortality in elderly people. **BMJ** 1990;300:297-300.
 15. Yudikin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. **Lancet** 1988;ii:530-3.
 16. Wiseman M, Viberti G, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1984;26:401-5.
 17. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1997;20:1183-97.
 18. Tanner JM. **Growth at adolescence**. 2nd edition. Oxford: Blackwell, 1962.
 19. The sixth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. **Arch Intern Med** 1997;157:2413-45.
 20. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the national high blood pressure education program. **Pediatrics** 1996;88(4):649-58.
 21. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparation ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
 22. Gomes MB, Lucchetti MR, Gazzola H, Dimetz T, Gonçalves MF, Neves R, et al. Microalbuminuria and associated clinical features among Brazilians with insulin dependent diabetes mellitus. **Diabetes Res Clin Pract** 1997;35:143-7.
 23. Dahlquist G, Rudberg S. The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. **Acta Paediatr Scand** 1987;(76):795-800.
 24. Jonner G, Brinchmann-Hansen O, Torres CG, Hanssen KF. A nationwide cross-sectional study of retinopathy and microalbuminuria in young Norwegian type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. **Diabetologia** 1992;35:1049-54.
 25. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, Moss SE. Microalbuminuria in a population-based study on diabetes. **Arch Intern Med** 1992;152(1):153-8.
 26. Messent JW, Elliott TG, Hill RD, Jarret RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. **Kidney Int** 1992;41(4):836-9.
 27. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. **BMJ** 1995;311:973-7.
 28. Gomes MB, Lucchetti MR, Gazzola H, Dimetz T, Lobão VI, Stum JA. Perfil lipídico, microalbuminúria e pressão arterial sistêmica em pacientes com diabetes insulino-dependente. **Arq Bras Cardiol** 1997;68(2):85-9.
 29. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1986;29:640-3.
 30. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. **Diabetes** 1990;39:1116-21.
 31. The Eurodiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAD IDDM complications study. **Diabetologia** 1994;37:278-85.
 32. Mogensen CE. Perspectives in diabetes. Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients: alternatives to microalbuminuria? **Diabetes** 1990;39:761-7.
 33. Mogensen CE, Chistensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. **N Engl J Med** 1984;311(2):89-93.
 34. Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, Hill RD, Argyropoulos A, Khen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet** 1982;1:1430-4.
 35. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. **Diabetic Med** 1995;12:482-7.
 36. Johnsen KB, Kreiner S, Deckert T. Mortality of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Denmark: a study of relative mortality in 2930 Danish Type 1 diabetic patients diagnosed from 1933 to 1972. **Diabetologia** 1986;29:767-72.

-
37. Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1995;332:1251-5.
 38. Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes** 1998;47:793-9.
 39. Jensen JS, Rasmussen BF, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. **Hypertension** 2000;35:898-903.
 40. Estacio RO, Gifford N, Jeffers BW, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2000;23(suppl. 2):B54-B64.
 41. Mogensen CE, Osterby R, Hansen KW, Damsgaard EM. Blood pressure elevation versus abnormal albuminuria in the genesis and prediction of renal disease in diabetes. **Diabetes Care** 1992;15:1192-203.
 42. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Oxenboll B, Edsberg B, Sandahl CJ. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. **Diabetologia** 1983;24:10-2.
 43. Cohen CN, Albanesi FM, Gonçalves MF, Gomes MB. Microalbuminuria, high blood pressure burden, and nondipper phenomenon. **Diabetes Care** 2001;24(4):790-1.
 44. Guillausseau PJ, Chanson P. Lipoprotein (a) in diabetic patients with and without chronic renal failure. **Diabetes Care** 1992;15:976-9.
 45. Jenkins AJ, Steele JS, Janus ED, Best JD. Increased plasma apolipoprotein (a) levels in IDDM patients with microalbuminuria. **Diabetes** 1991;40:787-90.
 46. Yip J, Mattock MB, Morocutt A, Sethi M, Trevisan R, Viberti CG. Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. **Lancet** 1993;342:883-7.
 47. Ellis D, Loyd C, Becker DJ, Forrest KYZ, Orchard T. The changing course of diabetic nephropathy: low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria. **Am J Kidney Dis** 1996;27(6):809-18.
 48. Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentrations in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. **BMJ** 1989;298:487-90.
 49. Palmer AJ, Weiss C, Sendi PP, Keeser K, Brandt A, Singh G, et al. The cost-effectiveness of different management strategies for type I diabetes: a Swiss perspective. **Diabetologia** 2000;43:13-26.

Endereço para correspondência:

Laura Jabur Piccirillo
Av. Sete de Setembro, 2306 - apto. 302B
40080-001 Salvador, BA.