

# MICROALBUMINÚRIA EM DIABÉTICOS DE TIPO I E DE TIPO II SEM HIPERTENSÃO

## NOTA PRÉVIA

RUI DUARTE, ODETTE ANDRÉ, JORGE CALDEIRA, PEDRO LISBOA, MARIA AZEVEDO E CARLOS MANSO

Com a colaboração técnica de Gabriela Fontes

Departamento de Diabetes do Hospital de Santa Maria. Centro de Metabolismo e Endocrinologia. Faculdade de Medicina, 1600 Lisboa

### RESUMO

Apresentam-se os resultados preliminares de um estudo prospectivo da microalbuminúria em diabéticos tipo I e II. Fez-se o doseamento radioimunológico em 25 diabéticos sem albuminúria macroscópica (Albustix (-) 17 tipo I e 8 tipo II) e comparados os valores obtidos com um grupo controle (n = 15). Os resultados são expressos em microgramas de albumina por miligrama de creatinina urinária. A média do grupo controle foi de (X ± DP): 6,83 ± 3,85 µg/mg de creatinina e nos diabéticos foi de (X ± DP): 11,91 ± 11,07 µg/mg de creatinina. No grupo de diabéticos a dispersão de valores foi muito maior e cerca de 7 (28%) apresentaram valores acima de (X+2 DP): 14,53 µg/mg.

Os autores fazem uma breve revisão dos mecanismos invocados para a patogénese da microalbuminúria na diabetes e concluem da necessidade de alargar o estudo a um maior número de doentes, estudando ainda os factores habitualmente associados à nefropatia diabética.

### SUMMARY

Microalbuminuria in type I and type II diabetics without hypertension — a preview

The Authors present the first results of a prospective study of microalbuminuria in 25 diabetic patients (17 type I and 8 type II) compared with a control group of 15 normal individuals.

The results are expressed in micrograms of albumin per miligram of urinary creatinine.

In the control group the mean value was 6.83 ± 3.85 µg/mg and in diabetics 11.91 ± 11.07.

Diabetics have a larger dispersion of values and 28% of them have values two standard deviations above the mean.

The Authors review the mechanisms for the pathogenesis of microalbuminuria in diabetes and conclude that it is necessary to continue the study with a larger number of patients.

### INTRODUÇÃO

A nefropatia é, tal como a retinopatia, a marca clínica da microangiopatia diabética. É discutida ainda a sua patogénese, para a qual, múltiplos factores, sobretudo metabólicos, são habitualmente invocados.<sup>1, 2</sup>

Conhece-se bem, contudo, a sua evolução para a Insuficiência Renal Crónica (IRC) terminal, obrigando a programas de diálise crónica ou transplantação renal com as suas consequências médicas, sociais e económicas extremamente graves, não só para o indivíduo, como para a própria comunidade.<sup>3</sup>

Na Diabetes Insulino-Dependente (DID) ou tipo I, 30 a 40% dos indivíduos vêm a desenvolver IRC quando ainda jovens, ao fim de 15-20 anos de doença, como o demonstraram estudos retrospectivos.<sup>4, 6</sup> Neste tipo de diabetes, a nefropatia é a principal causa de mortalidade.<sup>5</sup>

Na diabetes Não-Insulino-Dependente (DNID) ou tipo II, também a nefropatia é causa importante de morbidade.<sup>7, 8</sup>

A nefropatia diabética é clinicamente reconhecida pelo aparecimento de proteinúria doseável pelos métodos mais comuns (Albustix). No entanto, previamente ao aparecimento da proteinúria dita macroscópica (Albustix +), ocorre microalbuminúria em fases mais precoces da doença, crendo-se que a sua persistência nalguns diabéticos possa ser um marcador para a nefropatia, ainda num estágio reversível.<sup>9-13</sup>

O objectivo do presente estudo é conhecer a prevalência de microalbuminúria em doentes diabéticos tipo I e tipo II, após terem sido excluídas outras patologias susceptíveis de provocar albuminúria, nomeadamente a hipertensão arterial (HTA).

São apresentados os primeiros resultados do doseamento da microalbuminúria numa amostra da população de diabéticos, comparando-se os valores obtidos com os de um grupo controle

## MATERIAL E MÉTODOS

São estudados 25 diabéticos (17 tipo I e 8 tipo II) seguidos na Consulta de Diabetes do Hospital de Santa Maria (HSM) sem albuminúria detectada pelo Albustix. Catorze pertencem ao sexo feminino e onze ao sexo masculino. A idade varia entre os 4 e os 73 anos. Em 6 casos a diabetes é recém-diagnosticada, tendo os outros 19 diabéticos, 10 ou mais anos de doença.

O grupo controle é constituído por 15 indivíduos saudáveis, pessoal de laboratório e alunos de Medicina, com idades compreendidas entre os 20 e 40 anos.

A amostra de urina foi colhida na ocasião da consulta durante a manhã e os doseamentos da microalbuminúria feitos pelo método radioimunológico (Albumin Double Antibody da Diagnostic Products Corporation), tendo os ensaios sido feitos em duplicados.

Foi simultaneamente determinada a concentração de creatinina urinária pelo método que mede a formação de picrato de creatinina.<sup>14</sup>

O resultado final é expresso através do índice albumina/creatinina urinária.

## RESULTADOS

As determinações laboratoriais mostram uma grande dispersão de valores de microalbuminúria entre os diabéticos, ao contrário do que acontece no grupo controle onde o valor médio de microalbuminúria é de ( $X \pm DP$ ):  $6,83 \pm 3,85 \mu\text{g}/\text{mg}$ .

No grupo de diabéticos esse valor é de ( $X \pm DP$ ):  $11,91 \pm 11,07 \mu\text{g}/\text{mg}$  (Quadro I).

Entre os diabéticos, 7 têm microalbuminúria acima do valor da média + 2 desvios padrões ( $X + 2DP$ ):  $14,53 \mu\text{g}/\text{mg}$ , o que corresponde a 28 % da população estudada (Fig. 1). Destes 7, 4 são diabéticos tipo I e 3 tipo II, (4 homens e 3 mulheres) e apenas 1 deles tem diagnóstico recente (cerca de um mês).

O valor mais elevado ( $52,27 \mu\text{g}/\text{mg}$ ) ocorre num diabético tipo II com 17 anos de doença e com falência secundária aos antidiabéticos orais.

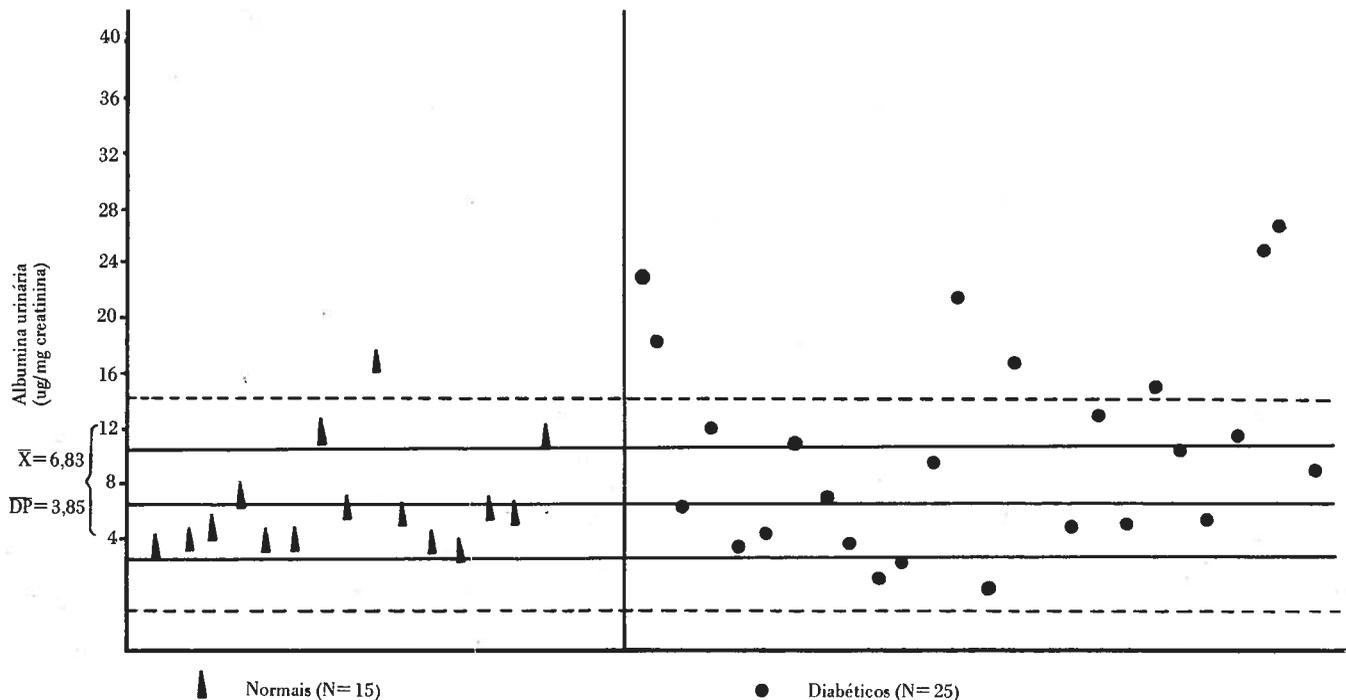


Figura 1: Distribuição dos valores de microalbuminúria ( $\mu\text{g}/\text{mg}$  creatinina) em diabéticos ( $N = 25$ ) e no grupo controle ( $N = 15$ )

## DISCUSSÃO

A nefropatia diabética é reconhecida clinicamente pelo aparecimento de proteinúria persistente, progressivamente mais marcada, levando com frequência a um Síndrome Nefrótico e acompanhando-se invariavelmente de uma deterioração progressiva da função renal até à IRC terminal num período de tempo variável, que ronda os 7 anos.<sup>2, 3, 6</sup>

O reconhecimento nalguns diabéticos da existência de microalbuminúria ao fim de alguns anos de doença, de início após o exercício, e tornando-se mais tarde permanente na fase a que alguns autores chamam de nefropatia incipiente, parece ser um marcador para a nefropatia diabética, ainda num estágio pré-clínico.<sup>8-13</sup>

Tem sido, no entanto, objecto de discussão qual o valor acima do qual, se pode considerar a microalbuminúria patológica e existem ainda problemas de metodologia quanto à forma de colheita da urina.<sup>15</sup>

No presente estudo, optou-se pela quantificação da microalbuminúria através do índice de excreção em relação com a concentração da creatinina urinária do momento, por já ter

### QUADRO I

#### Microalbuminúria no grupo de diabéticos e no grupo controle

Grupo	Albumina urinária (ug/ mg de creatinina)	
	X	SD
Diabéticos n=25	11,91	11,07
Controle n=15	6,83	3,85

t de Student  $t=1,811$   $p=ns$

sido demonstrado que como método quantitativo é útil na avaliação da excreção da proteinúria nas 24 horas e com ela bem correlacionada.<sup>15, 16</sup> Tem, este método ainda, a vantagem de não ser necessário recorrer à, por vezes, falível, colheita da urina total das 24 horas.

Em relação aos resultados obtidos neste estudo, eles são ainda escassos, devido ao pequeno grupo de diabéticos estudados e servem para uma primeira amostra da prevalência de microalbuminúria patológica na população de diabéticos seguidos na Consulta de Diabetes do HSM.

A escolha de alguns diabéticos recém-diagnosticados (6) para este estudo deve-se ao conhecimentos de que numa fase inicial da doença e acompanhando a hiperglicémia e o descontrole metabólico, existe proteinúria transitória não selectiva e cujo desaparecimento parece correlacionar-se bem com o controle metabólico obtido após a terapêutica instituída.<sup>10, 11, 17-19</sup>

No total de diabéticos estudados (25), os resultados parecem apontar para uma prevalência importante de microalbuminúria em ambos os tipos de diabéticos. tipo I e tipo II, pois 7 (28%) apresentam valores acima da média mais 2 desvios padrões (14,53 ug/mg) dos valores do grupo controle.

Entre os diabéticos com mais de 10 anos de diagnóstico essa prevalência é de 32% (6).

Três factores têm sido associados ao aparecimento e à progressão da albuminúria nos diabéticos, resultante do aumento da permeabilidade da membrana basal glomerular às proteínas plasmáticas.

O primeiro, é a hiperglicémia levando a um aumento do filtrado glomerular nos estádios iniciais da doença e provocando um aumento do gradiente de pressão transglomerular.<sup>17-20</sup> Múltiplos factores, entre os quais a expansão do volume plasmático provocada pela hiperglicémia, concorrem para a existência de uma vasodilatação microvascular nos estádios iniciais da diabetes insulino dependente. Esta vasodilatação, com a consequente elevação do fluxo e pressão capilares, pode constituir o mecanismo inicial da microangiopatia a nível renal e extra-renal.<sup>20</sup>

Por outro lado, todo um cortejo de alterações do metabolismo associadas à hiperglicémia, nomeadamente a glicosilação das proteínas, a acumulação de produtos da via do sorbitol, alterações enzimáticas ao nível da membrana basal e a reduzida sulfatação desta, têm sido implicados na patogénese da lesão da membrana basal.<sup>1, 2, 21</sup>

Outro factor importante é, sem dúvida, a tensão arterial e as alterações hemodinâmicas a nível glomerular. Vários estudos têm sido concordantes ao estabelecerem uma correlação entre os níveis tensionais mais elevados com uma maior prevalência de microalbuminúria e uma mais rápida deterioração da função renal.<sup>10, 11, 19, 22, 23</sup>

Finalmente a própria ingestão proteica, conduzindo a uma hiperfiltração glomerular, parece contribuir para essa anomalia da função renal.<sup>11, 24</sup>

Acresce que os mecanismos etiopatogénicos que têm vindo a ser propostos como estando na origem do aumento da permeabilidade da membrana basal às proteínas parecem ser diferentes consoante o tempo de evolução e a selectividade da proteinúria.<sup>2, 11</sup>

Assim, todos os meios que possam ser utilizados para um melhor esclarecimento da história natural da nefropatia diabética; dos seus factores causais ou de risco e a identificação de marcadores pré-clínicos, terão como objectivo principal, a futura intervenção terapêutica e, se possível, preventiva, em fases cada vez mais precoces da doença.

O alargamento deste estudo a um maior número de doentes permitirá avaliar a prevalência da microalbuminúria e a sua relação com o tempo de evolução da diabetes, o seu controle

metabólico, o tipo de diabetes, os níveis tensionais, a ingestão proteica e a coexistência de outras complicações da diabetes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 D'ELAI J.A., KALDANY A., MILLER D.G., ABOURIZK N.N., WEINRAUCH L.A. Diabetic Nephropathy in *Joslin's Diabetes Mellitus* Ed. by Marble, Krall, Bradley, Christlieb, Soeldner, 1985, pg. 635-665.
- 2 ELLIS E.N., MAUER M. Diabetic nephropathy in *Diabetes Annual 1*, pg. 309-322, Ed. Alberti K.G.M.M. and Krall L.P., 1985.
- 3 KUSSMAN J.L., GOLDESTINE H.H., GLEASON R.E. The Clinical course of diabetes nephropathy. *JAMA*, 1976, 236, 1861-1863.
- 4 KNOWLES H.C. Jr., GUEST G.M., LAMP J., KESSLER M., SKILLMAN T.G. — The course of juvenile diabetes treated with unmeasured diet. *Diabetes* 1965, 14, 239.
- 5 DEKERT T., POULSEN J.E., LARSEN M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. *Diabetologia*, 1978, 14, 363.
- 6 ANDERSEN A.R., SANDAHL CHRISTIANSEN J., ANDERSEN J.K., KREINER S., DECKERT T. Diabetic nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 1983, 25, 496.
- 7 FABRE J., BALANT L.P., DAYER P.G., FOX H.M., VERNET A.T. The Kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney*, 1982, 21, 730.
- 8 MONGENSEN C.E. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity onset diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 356.
- 9 KEEN H., CHLOUVERAKIS C. An immunoassay method for urinary albumin at low concentrations. *Lancet II*, 1963, 913-6.
- 10 KENN H., CHLOUVERAKIS C., FULLER J.H., JARRETT R.J. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relation to blood sugar levels. *Guy's Hops. Rep*, 1969, 118, 247.
- 11 VIBERTI G.C., KEEN H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus — relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes*, 1984, 33, 686.
- 12 MATHIESEN E.R., OXENBOLL B., JOHNSEN K., SVENDSEN P.A., DECKERT T. Incipiente nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1984, 26, 406.
- 13 MOGENSEN C.E., CHRISTIENSEN C.K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 311, 89.
- 14 FAULKNER W.R., KING J.W. In: *Fundamentals of clinical Chemistry*, chapter 17, *Renal function*, pg. 975, Ed. by Norberte W. Tietz. W.B. Saunders Company, 1976.
- 15 JARRETT R.J., VIBERTI C.G. (letters to the Editor) Risk of nephropathy in diabetes mellitus: problems of methodology and terminology. *Diabetologia*, 1985, 28, 181.
- 16 SHAW A.B., RISDON P., LEWIS-JACKSON J.D. — Protein creatinine index and albumin in assessment of proteinuria. *Br. Med. J.*, 1983, 287, 929.
- 17 VIBERTI G.C., MACKINTOSH D., BILOUS R.W., PICKUP J.C., KEEN H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycaemia. *Kidney Int.*, 1982, 21, 714.

- 18 HOSTETTER T.H., RENNKE H.G., BRENNER B.M. The Case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am. J. Med.*, 1982, 72, 375.
- 19 WISEMAN M., VIBERTI G., MACKINTOSH D., JARRETT R.J., KEEN H. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1984, 26, 401.
- 20 ZATZ R., BRENNER B. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: the hemodynamic view. *Am. Journal of Medicine*, 1986, 80, 443.
- 21 PARTHASARATY N., SPIRO R.G. Effect of diabetes on the glycosaminoglycan component of the human glomerular basement membrane. *Diabetes*, 1982, 39, 738.
- 22 MOGENSEN C.E. Long term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br. Med. J.*, 1982, 285, 685.
- 23 PARVING H.H., ANDERSEN A.R., SMIDT U.M., OXBOLL B., EDSBERG B., CHRISTIANSEN J.S. Diabetic nephropathy and arterial hypertension. *Diabetologia*, 1983, 24, 10.
- 24 BLACHLEY J.D. The role of dietary protein in the progression and symptomatology of chronic renal failure. *Am. J. of Med. Scien.*, 1984, 288,5: 228.

Pedidos de separatas: Rui Duarte  
Clínica de Diabetes e Nutrição do Serviço IV  
do Hospital de Santa Maria  
1600 LISBOA