

PATRÍCIA PAZ CABRAL DE ALMEIDA SALGADO

PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À
NEFROPATIA DIABÉTICA EM PACIENTES COM
DIABETES MELLITUS TIPO 1

Dissertação de Mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Ivani Novato Silva

Co-orientador: Ana Cristina Simões e Silva

Universidade Federal de Minas Gerais
Faculdade de Medicina
Belo Horizonte – MG.
2007

S164p Salgado, Patrícia Paz Cabral de Almeida
Prevalência e fatores associados à nefropatia diabética em
pacientes com diabetes mellitus tipo 1/Patrícia Paz Cabral de
Almeida. Belo Horizonte, 2007.
101f.
Dissertação.(mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais.
Faculdade de Medicina.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente
Orientadora: Ivani Novato Silva
Co-orientadora: Ana Cristina Simões e Silva
1.Diabetes mellitus tipo 1/complicações 2.Nefropatias diabéticas/
complicações 3.Nefropatias diabéticas/epidemiologia 4.Albuminuria
5.Proteinuria 6.Glicemia 7.Hipertensão 8.Criança I.Título

NLM: WS 330
CDU: 616.379-053.2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-reitor de Pós-graduação: Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Francisco José Penna

Vice-diretor: Tarcizo Afonso Nunes

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – ÁREA DE
CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

Coordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado:

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Prof^a Ivani Novato Silva

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Lincoln Marcelo Silveira Freire

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof^a Regina Lunardi Rocha

Rute Maria Velasquez Santos (Representante Discente)

Ao meu marido, Frederico, pelo estímulo, apoio e presença em todas as etapas de minha caminhada pela vida.

À minha querida filha, Luísa, que representa o sentido maior de tudo, e que participou comigo dessa jornada desde o início de sua gestação.

Aos meus pais, Regina e Rodrigo.

A Deus, presente em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À professora Ivani Novato Silva, pelo incentivo, orientação, paciência, carinho e ensinamentos, durante a realização do curso e na orientação desse trabalho. Muito obrigada!

À professora Ana Cristina Simões e Silva pelo estímulo e colaboração desde a decisão de iniciar o curso de Mestrado.

À acadêmica de Medicina Érica, pelo grande auxílio na realização da coleta de dados.

Aos profissionais do Serviço de Endocrinologia do HC-UFMG: Leonardo Diniz, Maria de Fátima Diniz, Walter Caixeta, Anelise Impelizieri, Ana Lúcia Cândido, Davidson Pires, Antônio Ribeiro e Lucas Machado.

Aos profissionais da Divisão de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG: Antônio José das Chagas, Juni, Sara Baccarini, Cristiane, Vera, Fátima, Mariela e Paulo Melgaço.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1. Complicações crônicas do Diabetes Mellitus tipo 1	3
2.2. A nefropatia diabética	4
2.3. Prevalência da nefropatia diabética	5
2.4. Fisiopatologia da nefropatia diabética	7
2.4.1. Alterações da função endotelial	8
2.4.2. Mecanismos de lesões renais induzidas por hiperglicemia	9
2.4.3. Fatores hemodinâmicos na nefropatia diabética	11
2.4.4. Fatores familiares e genéticos na susceptibilidade à nefropatia diabética	12
2.4.5. Papel do sistema renina-angiotensina na nefropatia diabética	13
2.4.6. Fatores de risco para a nefropatia diabética	15
2.5. Classificação e diagnóstico	17
2.6. Avaliação laboratorial	18
2.6.1. Glicosilação da hemoglobina	18
2.6.2. Investigação renal	19
2.6.3. Dosagem de lipídeos	23
2.7. Abordagem terapêutica	23
2.7.1. Controle da glicemia	23
2.7.2. Uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina e dos antagonistas dos receptores da angiotensina II	25
2.7.3. Controle da pressão arterial	26
2.7.4. Restrição protéica	28
2.7.5. Outras medidas terapêuticas	29
2.7.6. Tratamento dialítico	29
2.7.7. Transplante renal	30
2.8. Prognóstico	31
3. OBJETIVOS	33
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
4.1. Casuística	34
4.1.1. Critérios para inclusão no estudo	34
4.1.2. Critérios para exclusão do estudo	35
4.1.3. Aspectos éticos	35
4.2. Metodologia	36
4.2.1. Desenho do estudo	36
4.2.2. Avaliação da nefropatia diabética	36
4.2.3. Critérios diagnósticos de nefropatia diabética	37
4.2.4. Avaliação de hipertensão arterial sistêmica	37
4.2.5. Avaliação do controle glicêmico	38
4.2.6. Avaliação do perfil lipídico	39
4.2.7. Avaliação da presença de retinopatia diabética	39

4.2.8. Análise estatística -----	40
5. RESULTADOS -----	41
5.1. Grupos de pacientes -----	43
5.1.1. Pacientes normoalbuminúricos -----	43
5.1.2. Pacientes com microalbuminúria -----	44
5.1.3. Pacientes com proteinúria -----	46
5.1.4. Pacientes com DRC -----	47
5.2. Comparações entre os grupos -----	50
5.2.1. Idade ao diagnóstico do DM1 -----	50
5.2.2. Tempo de DM1 -----	51
5.2.3. Controle glicêmico crônico -----	52
5.2.4. Concentrações plasmáticas de lípidos -----	53
5.2.5. Valores da PAS e PAD no momento da detecção do acometimento renal -----	56
5.2.6. Hipertensão arterial -----	59
5.2.7. Retinopatia diabética -----	60
6. DISCUSSÃO -----	63
6.1. Aspectos gerais -----	63
6.2. Prevalência de nefropatia diabética -----	63
6.3. A influência da duração do DM1 sobre a prevalência de ND -----	67
6.4. A influência do controle glicêmico em longo prazo sobre a prevalência de ND --	68
6.5. Relação entre perfil lipídico e ND -----	70
6.6. Relação entre níveis de pressão arterial e ND -----	72
6.7. Relação entre ND e retinopatia diabética -----	74
7. CONCLUSÃO -----	76
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	77
9. ANEXOS -----	89

ÍNDICE DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

1- QUADRO 1: Valores de referência para o clearance de creatinina nas diferentes faixas etárias em pediatria -----	20
2-TABELA 1: Resumo dos resultados -----	42
3- TABELA 2: Característica dos pacientes com DM1 e DRC, acompanhados no serviço de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFMG -----	48
4- FIGURA 1: Idade média dos pacientes ao diagnóstico do DM1 -----	51
5- FIGURA 2: Tempo de DM1 na última avaliação -----	52
6- FIGURA 3: Valores médios de HbA1c -----	53
7- TABELA 3: Valores médios de lípides nos diversos grupos estudados -----	54
8- FIGURA 4: Valores médios de colesterol total -----	55
9- FIGURA 5: Valores médios de LDL-c -----	55
10- FIGURA 6: Valores médios de triglicérides -----	56
11- TABELA 4: Valores médios da PAS e PAD no momento da detecção do acometimento renal nos diversos grupos estudados -----	57
12- FIGURA 7: Valores de PAS no momento do acometimento renal -----	58
13- FIGURA 8: Valores de PAD no momento do acometimento renal -----	58
14- FIGURA 9: Porcentagem de pacientes com HAS -----	60
15- FIGURA 10: Porcentagem de pacientes com alteração fundoscópica -----	62

ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS NO TEXTO

ADA = Associação Americana de Diabetes

AGEs = “Advanced glycation endproducts” (produtos finais da glicosilação avançada)

Ang II = Angiotensina II

Anti-GAD = Anticorpos contra a descarboxilase do ácido glutâmico

AT1 = Receptor angiotensinérgico do tipo 1

CAPD = Diálise peritoneal ambulatorial contínua

CT = Colesterol total

DAG = Diacilglicerol

DCCT = “Diabetes Control and Complications Trial”

DM = Diabetes Mellitus

DM1 = Diabetes Mellitus tipo 1

DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2

FO = Fundo de olho

HAS = Hipertensão arterial sistêmica

HbA1c = Hemoglobina glicada do tipo A1c

HC-UFMG = Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IAA = Anticorpos anti-insulina

ICAs = Anticorpos anti-ilhotas

IECA = Inibidores da enzima conversora da angiotensina

IGF-1 = Fator de crescimento insulina-símile 1

DRC = Doença renal crônica

LDL-c = Colesterol LDL

MAPA = Monitorização ambulatorial da pressão arterial

ND = Nefropatia diabética

NO = Óxido Nítrico

PA = Pressão arterial

PAD = Pressão arterial diastólica

PAS = Pressão arterial sistólica

PDGF = Fator de crescimento derivado de plaquetas

PKC = proteína quinase C

RFG = Ritmo de filtração glomerular

SRA = Sistema renina-angiotensina

TGF- β 1 = Fator de crescimento e transformação do tipo beta 1

VEGF = Fator de crescimento do endotélio vascular

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação comum em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (DM1), sendo responsável por grande morbi-mortalidade. A detecção de fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação é importante para o planejamento de estratégias de prevenção, principalmente na faixa etária pediátrica.

Os objetivos desse trabalho foram avaliar a prevalência de nefropatia diabética em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1 atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG e determinar a relação entre ND e fatores de risco como grau de controle glicêmico, concentrações plasmáticas de lípidos, níveis de pressão arterial (PA) e presença de retinopatia diabética.

Trata-se de estudo retrospectivo que analisou os seguintes dados obtidos dos prontuários médicos: data de nascimento, sexo, idade ao diagnóstico do DM1, idade e tempo de diabetes na última avaliação, presença de retinopatia diabética, níveis de PA, controle glicêmico através da dosagem de hemoglobina glicada, presença de microalbuminúria ou proteinúria em urina de 24h, dosagens de creatinina, colesterol total (CT), colesterol LDL (LDL-c) e triglicérides. Os pacientes foram agrupados de acordo com a presença de microalbuminúria, proteinúria, doença renal crônica (DRC) ou ausência de alteração renal. Durante o período de seguimento, com uma duração média de DM1 de 11 ± 4 anos, foram avaliados 205 pacientes. Desses, 23 pacientes (11,2%) desenvolveram microalbuminúria, 14 pacientes (6,8%) desenvolveram proteinúria e 6 pacientes (2,9%), DRC. A idade média dos pacientes ao diagnóstico do DM1 foi de $6 \pm 3,5$ anos. Os pacientes com alterações renais apresentaram um tempo de DM1 maior que os sem

acometimento renal. Os pacientes normoalbuminúricos, com microalbuminúria, proteinúria e DRC apresentaram, respectivamente, tempo de DM1 de 10,8 anos, 12,6 anos ($p = 0,03$), 14,0 anos ($p = 0,004$) e 15,0 anos ($p = 0,008$). Em relação ao controle glicêmico, os indivíduos com proteinúria apresentaram média de hemoglobina glicada maior que os normoalbuminúricos ($p = 0,0002$), revelando associação entre grau de controle glicêmico em longo prazo e presença de proteinúria. Não foi encontrada associação entre grau de controle glicêmico e presença de microalbuminúria e DRC. Em relação ao perfil lipídico, esse estudo revelou associação entre aumento do CT ($p = 0,003$), LDL-c ($p = 0,003$) e triglicérides ($p = 0,03$) e presença de proteinúria. O CT ($p = 0,005$), LDL-c ($p = 0,005$) e triglicérides ($p = 0,007$) também foram significativamente mais elevados nos pacientes com DRC. Não foi detectada relação entre a concentração de lípidos e microalbuminúria. Encontrou-se também associação entre hipertensão arterial sistêmica (HAS) e alteração renal e entre a presença de retinopatia diabética e o acometimento renal.

De modo geral, mais de 20% das crianças e adolescentes apresentaram algum grau de ND. Maior tempo de DM1, controle glicêmico inadequado, valores mais elevados de lípidos e presença de HAS e de retinopatia diabética parecem estar relacionados ao desenvolvimento de ND nesses pacientes.

1. INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética é uma complicação comum em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. O DM1 normalmente inicia-se na infância e, após cinco a quinze anos de doença, as complicações podem estar presentes, sobretudo a ND. Um grande número de fatores está implicado no desenvolvimento das alterações renais tais como o controle glicêmico, inúmeros mediadores humorais, o perfil genético e a liberação de fatores de crescimento. Sua evolução para DRC implica em aumento na mortalidade, aumento dos gastos com o tratamento e queda na qualidade de vida dos pacientes. Esses aspectos justificam a busca de um melhor entendimento dos fatores associados ao aparecimento e à evolução desta complicação. Apesar do estudo do acometimento renal no diabetes ter grande interesse prático por sua frequência e gravidade, é surpreendente a escassez de dados estatísticos que indiquem a prevalência da ND em nosso país¹.

A importância da abordagem de pacientes diabéticos na faixa etária pediátrica se refere à possibilidade de prevenção ou controle das complicações do DM1, sobretudo da ND.

Portanto, a avaliação da ND nos pacientes diabéticos atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG certamente contribuirá para o melhor manejo clínico dos portadores dessa enfermidade. Tendo em vista a escassez de dados na literatura sobre a prevalência da nefropatia diabética no Brasil, este trabalho pretende fornecer dados obtidos a partir da experiência da Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), que é referência para o tratamento do DM1 em Minas Gerais.

2. REVISÃO DA LITERATURA

O Diabetes Mellitus (DM) é um grupo de doenças metabólicas, com etiologias diversas, caracterizadas por hiperglicemia secundária à produção deficiente de insulina, resistência periférica à ação da insulina ou ambas. A hiperglicemia crônica do diabetes está associada à disfunções e lesões em vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos².

Vários processos patológicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes sendo que a grande maioria dos casos se enquadra nas duas categorias etiopatogênicas mais importantes, o diabetes mellitus tipo 1 e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2)².

O DM1 é uma doença autoimune multifatorial que se desenvolve a partir da interação entre fatores ambientais e predisposição genética, levando à destruição das células beta do pâncreas e à deficiência absoluta de insulina. Os marcadores da destruição autoimune das células beta incluem os anticorpos anti-ilhotas (ICAs), anti-insulina (IAA), contra a descarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD) e contra as tirosina-fosfatases IA-2 e IA-2 β . O surgimento dos anticorpos geralmente precede a hiperglicemia por meses a anos, e um ou mais deles estão presentes em 85 a 90% dos pacientes na ocasião do diagnóstico. O DM1 idiopático caracteriza-se pela ausência desses anticorpos, e não há uma causa aparente para a destruição das células beta.

Os sintomas principais do DM1 são secundários à hiperglicemia de início súbito concomitante à ausência parcial ou absoluta de insulina, como poliúria, polidipsia, perda de peso, e tendência a cetoacidose.

O DM1 predomina em crianças e adolescentes, sendo incomum após os 30 anos. Os picos de incidência estão entre 5 e 7 anos de idade e à época da adolescência. Ambos os sexos são igualmente afetados. A frequência da doença nos Estados Unidos varia de 7 a 19 casos/100.000 habitantes/ano³. Na Europa, a Finlândia é um país que apresenta alta frequência da doença, de 42,9 casos/100000⁴; já no norte da Grécia, ocorrem 4,6 casos/100.000⁴. Na China, a incidência anual é a mais baixa, de 0,7/100.000⁵. No Brasil, os poucos estudos indicam uma frequência de 7,6/100.000 no estado de São Paulo⁶ e 12,7/100.000 em Londrina, no Paraná⁷. Existem evidências de que a incidência do DM1 tem aumentado nos últimos anos⁸.

O DM2 é uma doença que atinge principalmente indivíduos adultos, porém ultimamente, a incidência vem aumentando na infância^{9,10}. É causada principalmente por resistência à insulina normalmente associada à deficiência relativa desse hormônio. A maioria dos acometidos apresenta obesidade. A cetoacidose é rara e o tratamento com insulina nem sempre é necessário. Esse tipo de diabetes pode permanecer sem diagnóstico durante anos, pois os pacientes são geralmente oligo ou assintomáticos².

2.1. COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 1

As complicações crônicas mais prevalentes do DM1 compreendem a tríade retinopatia, nefropatia e neuropatia. Constituem-se em um dos problemas principais do diabetes em longo prazo, pois são importantes causas de mortalidade e invalidez. Após 20 anos de DM1, a retinopatia e a neuropatia diabéticas estão presentes na grande maioria dos pacientes ^{11,12}, já a nefropatia aparece em cerca de 30 a 40% dos casos após esse período de tempo^{12,13,14}. Essa tríade de complicações crônicas provavelmente apresenta

mecanismos etiopatogênicos similares, pois existe uma associação estatística entre elas¹⁵. Parece haver uma estreita relação entre as alterações funcionais e estruturais e os estudos prospectivos, sugerindo que o controle glicêmico exerça um efeito preventivo semelhante nas três¹⁶.

2.2. A NEFROPATIA DIABÉTICA

A hipótese de que a albuminúria poderia refletir uma doença renal nos pacientes diabéticos foi postulada por Bright em 1836¹⁷. Cem anos mais tarde, os efeitos renais tardios do diabetes mellitus foram descritos por Kimmelstiel e Wilson¹⁸. Esses autores descreveram lesões intercapilares glomerulares em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração. Desde então, tem havido considerável empenho para a melhor compreensão dessa entidade clínica.

A ND está presente em aproximadamente 30% a 40% dos casos de DM1 e em 20% dos casos de DM2. A doença renal crônica é a principal causa de mortalidade dos pacientes com DM1¹⁹.

A proteinúria raramente se desenvolve antes de 10 anos de duração do DM1. O pico de incidência da ND é usualmente encontrado entre 10 e 20 anos de diabetes.^{13,20}. O risco de desenvolvimento dessa complicação em um paciente normoalbuminúrico com duração do DM1 superior a 30 anos é baixo, o que indica que a magnitude de exposição ao diabetes não é suficiente para explicar o desenvolvimento da nefropatia e sugere que as complicações renais ocorrem em indivíduos susceptíveis, muito provavelmente por influência dos fatores genéticos.

Acredita-se que a glomerulopatia diabética seja responsável pelo óbito de 20 a 30% dos pacientes, entre a terceira e quarta décadas de vida^{13,18,20}. Nos Estados Unidos, a ND é a causa isolada mais comum de doença renal crônica determinando gastos da ordem de 1 bilhão de dólares por ano em programas de diálise e transplante¹⁹.

A ND está associada a uma alta frequência de morte por causa cardiovascular. Pacientes com diabetes mellitus e proteinúria apresentam risco relativo de morte prematura até 100 vezes superior à população não diabética. No entanto, pacientes diabéticos sem nefropatia apresentam taxa de mortalidade apenas duas vezes superior àquela observada em indivíduos não diabéticos²¹.

2.3. PREVALÊNCIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

A maior parte da literatura sobre a prevalência da ND no DM1 se refere aos pacientes adultos. Em estudo americano, o “Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study”²² publicado em 1990, foram avaliados 657 pacientes com idade média de 24 anos e média de duração do DM1 de 16 anos. A nefropatia franca afetou aproximadamente 30% dos pacientes aos 20 anos de diabetes e 40% após 30 anos de DM1.

Em outro estudo, o “EURODIAB IDDM Complications Study”²³, publicado em 1994, foram selecionados aleatoriamente 3250 indivíduos em 16 países, na faixa etária entre 15 e 60 anos de idade (média 32,7 anos). A duração média do DM1 foi de $14,7 \pm 9,3$ anos. A micro ou macroalbuminúria foi detectada em 40% dos pacientes aos 20 anos de DM1, mantendo-se perto desse patamar aos 30 anos de diabetes.

A prevalência da ND na Islândia foi semelhante, sendo detectada em 22,6% dos pacientes aos 20 anos de DM1 e em 40,3% após aproximadamente 35 anos de DM1²⁴.

Estudo mais recente avaliou a presença de ND em pacientes com 10 anos de diabetes. Foram incluídos 426 pacientes com DM1, e detectou-se a presença de microalbuminúria ou proteinúria em 5,6% dos casos. A idade dos indivíduos ao diagnóstico do DM1 variou de 15 a 34 anos²⁵.

Na faixa etária pediátrica, Svensson e col (2004) avaliaram a presença de ND em crianças com diagnóstico de DM1 entre 0 e 14 anos, com média de $8,9 \pm 3,7$ anos. A média do tempo de acompanhamento foi de 12 ± 4 anos, e o desenvolvimento de microalbuminúria ocorreu em 18% dos pacientes; nenhum indivíduo evoluiu, nesse período, com proteinúria ou DRC²⁶.

Existem dados conflitantes na literatura sobre a influência da idade de início do DM1 no desenvolvimento de ND. Alguns estudos sugerem que o DM1 que se inicia antes da puberdade tem pior prognóstico em relação à presença de ND que o diabetes que se inicia após essa idade^{27,28}. Harvey e col (2003) compararam dois grupos de pacientes com DM1: um com diagnóstico do diabetes antes dos 15 anos de idade e o outro com diagnóstico do DM1 após os 20 anos de idade. O primeiro grupo apresentou risco 2,6 vezes maior de desenvolver microalbuminúria e 3,8 vezes maior de desenvolver proteinúria²⁸. No entanto, outros estudos não confirmam essa hipótese^{29,30,31}.

2.4. FISIOPATOLOGIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

A hiperglicemia – distúrbio metabólico induzido por DM – é essencial para o desenvolvimento das lesões glomerulares observadas na nefropatia diabética. Estas lesões podem ser prevenidas ou bastante reduzidas em sua intensidade pela obtenção de valores glicêmicos próximos aos normais e dependem da duração e da intensidade do tratamento com insulina. Estudos retrospectivos e prospectivos têm sugerido correlação entre controle glicêmico e risco da nefropatia diabética^{32,33}. Um importante estudo, o “Diabetes Control and Complication Trial”¹⁶ (DCCT), demonstrou que o desenvolvimento da nefropatia diabética é definitivamente influenciado pelo controle glicêmico. Entretanto, alguns pacientes com bom controle metabólico desenvolveram a ND; por outro lado, outros mantiveram função renal normal e não apresentaram proteinúria, apesar do pior controle glicêmico. Essas observações sugerem que, em pacientes com DM1, a hiperglicemia é um fator necessário, mas não suficiente, para causar lesão renal.

As principais alterações patológicas do rim de indivíduos diabéticos estão localizadas no glomérulo. Inicialmente, ocorre aumento do glomérulo que se deve, provavelmente, à proliferação da membrana basal, levando a maior superfície de filtração; posteriormente, desenvolve-se a expansão mesangial. Nas fases precoces do acometimento renal, o aumento do volume luminal e da superfície de filtração podem explicar a hiperfiltração. Com o avanço da doença renal, a expansão da matriz mesangial leva à redução da superfície de filtração glomerular e do ritmo de filtração glomerular (RFG). O grau de fibrose intersticial é diretamente proporcional à elevação dos níveis pressóricos e à expansão mesangial.

A barreira entre o capilar glomerular e a cápsula de Bowman é uma membrana que contém póros de cerca de 5,5 nm, coberta por carga elétrica negativa, constituída por sulfato de heparan, ácido siálico e outras proteoglicanas³⁴. Tanto o tamanho quanto a carga da molécula determinam sua passagem através dessa membrana. Além disso, forças hemodinâmicas também controlam a filtração glomerular. Nas fases iniciais de microalbuminúria, a depuração de albumina e de imunoglobulina G estão aumentadas. Isto se deve a um aumento da pressão glomerular que favorece a filtração de proteínas independente de suas cargas³⁴. Quando a microalbuminúria se acentua, ocorre um aumento desproporcional da depuração de albumina e uma queda da depuração de IgG (microalbuminúria seletiva). Tal fenômeno pode ser atribuído à perda da eletronegatividade da membrana basal, associada a alterações hemodinâmicas. Subseqüentemente, o tamanho efetivo do póro da membrana aumenta, a microalbuminúria evolui para macroalbuminúria, o ritmo de filtração começa a cair e a barreira de filtração perde sua seletividade. Finalmente, com o desenvolvimento da doença renal crônica, a proteinúria começa a ser de origem tubular e glomerular, a partir do momento em que os túbulos perdem sua capacidade em reabsorver parte da proteína filtrada³⁵.

2.4.1. ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO ENDOTELIAL

Várias anormalidades do endotélio têm sido descritas no diabetes, incluindo aumento na proliferação celular, alterações na forma das células em áreas de ateroma e distúrbios no “turnover” das células endoteliais³⁶. Observa-se aumento dos níveis circulantes de fator

de von Willebrand e trombomodulina nos pacientes diabéticos com microalbuminúria, refletindo lesão endotelial³⁶. O endotélio desses pacientes mostra também redução da resposta de relaxamento ao óxido nítrico (NO)³⁷. A microalbuminúria pode ser o resultado de uma injúria endotelial generalizada.

Os possíveis mecanismos responsáveis pelas alterações da função endotelial no DM incluem a glicotoxicidade direta, alterações na via dos polióis, aumento da atividade da proteína quinase C (PKC), aumento da produção de radicais livres com conseqüente inativação do NO, e formação dos produtos finais da glicosilação avançada (AGEs). Tem sido sugerido que a ND é manifestação específica da disfunção endotelial generalizada do diabetes e que a glomerulosclerose resulta de alterações na interação entre o endotélio glomerular e o mesângio³⁸. Além disso, a disfunção endotelial fornece uma explicação para a associação existente entre excreção aumentada de albumina e doença vascular aterosclerótica no diabetes³⁸.

2.4.2 MECANISMOS DAS LESÕES RENAIIS INDUZIDAS POR HIPERGLICEMIA

Os mecanismos de lesão renal induzida por hiperglicemia compreendem a glicosilação não enzimática, a utilização alternativa da via do poliól, glicotoxicidade e alterações da eletronegatividade da membrana.

Através da glicosilação não enzimática das proteínas (reação de Amadori)^{39,40}, a glicose se liga aos grupos-amino das proteínas, resultando em produtos iniciais da glicosilação não-enzimática, como a hemoglobina glicada. São também formados os AGEs. Alguns dos AGEs são capazes de estabelecer ligações covalentes com grupos-amino de outras

proteínas, resultando em reações proteína-proteína³⁹. Se os AGEs são formados em proteínas de meia vida longa, como o colágeno, seus efeitos podem ser duradouros. Ao contrário dos produtos de meia vida curta, como a hemoglobina glicada, os AGEs são estáveis, e, portanto, acumulam-se nos tecidos e nas paredes dos vasos. Suas concentrações não retornam ao normal mesmo quando a hiperglicemia é corrigida. Tem sido demonstrado que os AGEs se ligam a receptores específicos identificados nos macrófagos, células epiteliais e células mesangiais, podendo, então, induzir a síntese e a secreção de citocinas, incluindo interleucina 1 (IL-1) e fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF-1)²¹. Como consequência poderia ocorrer a proliferação de células mesangiais e a síntese de colágeno IV. Além disso, por meio de ligações cruzadas com o colágeno, os AGEs são capazes de induzir maior síntese da matriz extracelular pelas células mesangiais via fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)^{21,39}. Todo esse processo pode contribuir para o aumento na deposição de matriz extracelular no mesângio, interferir na depuração mesangial de macromoléculas e alterar a função de macrófagos, determinando expansão mesangial e oclusão glomerular. Os AGEs também tem sido relacionados à inativação do óxido nítrico, que tem ações vasodilatadoras e antiproliferativas⁴¹.

No paciente diabético, parte da glicose em excesso é convertida para sorbitol através da enzima aldose redutase, *via do poliol*, acumulando-se nos tecidos, sobretudo nos túbulos renais e nos glomérulos^{21,42}. O aumento do sorbitol pode causar lesão tecidual e depletar o meio intracelular de mioinositol, com consequente elevação do diacilglicerol (DAG). O DAG é o principal mediador celular endógeno da ativação da PKC, que tem sido também envolvida na patogênese da ND⁴³.

A glicotoxicidade direta também é responsável por dano renal, já que a hiperglicemia age nas células endoteliais ou mesangiais, levando ao aumento da produção de componentes da matriz extracelular, principalmente fibronectina e colágeno IV. Existem evidências também da diminuição da degradação do colágeno. Acredita-se que o fator de transformação e crescimento do tipo beta 1 (TGF β 1) seja o principal mediador dos processos fibrogênicos⁴⁴.

As alterações da eletronegatividade da membrana basal glomerular facilitam a passagem de albumina, o que também leva à lesão renal. Os glicosaminoglicanos correspondem a aproximadamente 90% do conteúdo total de carboidratos da membrana basal glomerular. O principal glicosaminoglicano é o sulfato de heparan, que, junto com o ácido siálico contribui para a eletronegatividade da parede do capilar glomerular. No DM, existe redução da síntese glomerular de sulfato de heparan e, possivelmente, também do ácido siálico, o que facilita a passagem de albumina⁴⁵.

2.4.3. FATORES HEMODINÂMICOS NA NEFROPATIA DIABÉTICA

Em humanos, observa-se aumento no RFG e no fluxo plasmático renal em fases iniciais de DM, tendo sido sugerido que essas alterações sejam responsáveis pela proteinúria e pelas lesões histopatológicas renais⁴⁶. Mesmo com pressão arterial sistêmica normal, a pressão hidráulica do capilar glomerular aumenta devido à diferença no estado contrátil das arteríolas aferente e eferente. Ocorre vasoconstrição predominante da arteríola eferente, determinando aumento da pressão de filtração. Esse aumento na pressão

intraglomerular pode danificar o endotélio, alterar a estrutura normal da barreira glomerular e, eventualmente, levar a maior produção de matriz extracelular. Há evidências de que essas alterações na hemodinâmica glomerular contribuam para o desenvolvimento e a progressão da ND. Estudos mostram que o emprego dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) é eficaz para reversão das alterações na hemodinâmica glomerular e também das lesões histológicas renais observadas em animais diabéticos não tratados⁴⁷.

A hipertrofia renal e glomerular, que acompanha o aumento do RFG, é freqüentemente observada em fases iniciais de DM. Tem sido sugerido que as alterações hipertróficas observadas nos rins possam preceder as anormalidades funcionais⁴⁸. É possível que as alterações hipertróficas sejam decorrentes de estímulo à liberação de fatores de crescimento, tais como hormônio do crescimento, IGFs, TGF β , PDGF, fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e outros promotores⁴⁹.

2.4.4. FATORES FAMILIARES E GENÉTICOS NA SUSCEPTIBILIDADE À NEFROPATIA DIABÉTICA

Uma questão central sobre a ND em humanos é: “Por que apenas um subgrupo de pacientes desenvolve lesão renal?”. Se as alterações do meio interno desencadeadas pelo diabetes fossem suficientes para causar alterações renais, todos os pacientes desenvolveriam ND, desde que tivessem tempo suficiente para tanto. Mas isto não ocorre. Existem evidências crescentes de que o grau do controle glicêmico seja um componente

necessário mas não suficiente, tendo sido observado que ele não está linearmente relacionado ao desenvolvimento da ND. A predisposição herdada para ND é fortemente sugerida por estudos que demonstram maior frequência dessa complicação em determinadas famílias^{50,51}. Provavelmente fatores genéticos desempenham importante papel nessa susceptibilidade.

A patogênese da ND é complexa, envolvendo a interação de múltiplos fatores relacionados ao distúrbio metabólico e às variáveis genéticas. Até o momento não se sabem exatamente quais alterações celulares, bioquímicas e moleculares são primárias e quais são secundárias à doença renal no DM1²¹.

2.4.5. PAPEL DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

O sistema renina-angiotensina (SRA) pode se apresentar estimulado ou suprimido em pacientes diabéticos, segundo relatos da literatura^{52,53}. No entanto, inúmeras evidências sugerem que há um SRA intra-renal que é regulado independentemente do SRA plasmático⁵⁴. As concentrações de Angiotensina II (Ang II) encontradas em vários compartimentos renais, incluindo o glomérulo, foram muito maiores que as encontradas sistemicamente⁵⁴. A resposta vasodilatadora aos IECA está aumentada em pacientes diabéticos, a despeito da presença de atividade de renina plasmática baixa⁵². Este achado reforça a idéia de que o SRA local é ativado a despeito da supressão do SRA circulante. As células mesangiais contêm todos os elementos do SRA, incluindo renina, angiotensinogênio, receptores angiotensinérgicos do tipo 1 (AT1) e a enzima conversora da angiotensina (ECA).

Alterações mecânicas e bioquímicas podem aumentar a atividade do SRA intra-renal^{54,55}. A Ang II pode causar lesão renal devido ao estímulo da formação de citocinas e do crescimento da matriz mesangial, ativação de protooncogenes nas células renais, aumento da proteinúria, ocasionando lesão túbulo-intersticial acelerada e aumento da produção de superóxido pelas células mesangiais, causando lesão oxidativa. A glicose e a Ang II têm efeitos similares em culturas de células glomerulares: ambas estimulam a síntese de proteínas da matriz mesangial, inibem a atividade da collagenase e promovem o acúmulo de colágeno. A angiotensina II também inibe a ativação do plasminogênio. A alteração do sistema plasminogênio/plasmina também contribui para a expansão da matriz mesangial⁵⁵. A glicose e a Ang II provavelmente usam vias de transdução de sinais similares em culturas de células renais. A glicose estimula a síntese “de novo” de DAG, gerado através da via dos polióis; aumento do DAG leva à ativação da PKC⁵⁵. A Ang II, à semelhança da hiperglicemia, também ativa a PKC através do seu receptor AT1. Portanto, podem ocorrer efeitos aditivos da hiperglicemia e da Ang II na ativação da PKC⁵⁶. A PKC, por sua vez, estimula a síntese de TGF- β 1 e de proteínas da matriz de células mesangiais e tubulares⁵⁵. O TGF- β é uma citocina mediadora de fibrose, que promove acúmulo da matriz extracelular, mas também afeta sua degradação. Há sinais de aumento do TGF- β , bem como de outros fatores promotores do crescimento, nos glomérulos de pacientes diabéticos⁵⁶. Os efeitos da glicose e da Ang II estimulando o metabolismo da matriz mesangial devem ser mediadas pelo TGF- β . A exposição das células mesangiais a altas concentrações de glicose resulta em aumento da secreção do TGF- β por essas células⁴⁸. Tem sido sugerido que os efeitos da glicose nas células renais possam ser mediados pela estimulação da produção da Ang II, que, por sua vez,

determina aumento da síntese da matriz e diminuição da sua degradação, através da liberação de TGF- β ⁵⁵.

A hiperglicemia, a angiotensina II e o estresse mecânico também estimulam a produção de VEGF⁵⁵.

O VEGF é uma citocina importante na patogênese da nefropatia diabética. A expressão do VEGF é restrita às células glomerulares e mesangiais.

O sistema do NO encontra-se ativado na ND⁵⁷, servindo como um antagonista funcional da angiotensina II⁵⁸. Enquanto a Ang II induz a produção de superóxido e a hipertrofia das células mesangiais, o NO, substância vasodilatadora produzida pelas células endoteliais, tem efeitos renais antiproliferativos, diminui a síntese protéica da matriz, inibe as ações vasoconstritoras da Ang II nas arteríolas glomerulares e diminui a síntese de ECA e a expressão periférica dos receptores AT1. O ânion superóxido favorece o crescimento celular e interage com o NO, reduzindo sua bioatividade⁵⁹.

A Ang II também tem importante papel na síntese de endotelinas, substância vasoconstritora, pelas células endoteliais e mesangiais⁵⁸. Os IECA e os antagonistas do receptor AT1 da Ang II reduzem a produção de endotelinas. Mas o exato papel dessas substâncias e suas relações com a angiotensina II na ND ainda estão sob investigação.

2.4.6. FATORES DE RISCO PARA NEFROPATIA DIABÉTICA

Além da hiperglicemia e de fatores genéticos, a duração do DM1 é classicamente considerada como fator de risco para a ND^{16,26,30}. Há um aumento na prevalência da

proteinúria associada a um maior tempo de diabetes, atingindo seu pico por volta de 21 anos de DM1. O tempo médio de progressão da microalbuminúria para proteinúria persistente é de, aproximadamente, dez anos².

Classicamente, a microalbuminúria era considerada um forte preditor da ND^{60,61}. No entanto, estudos mais recentes têm mostrado que cerca de 30 a 60% dos pacientes microalbuminúricos apresentam regressão espontânea para normoalbuminúria, mesmo sem o uso de IECA ou bloqueadores do receptor AT1^{62,63,64,65}. Ainda assim, a presença dessa alteração é considerada importante fator de risco para nefropatia clínica. Além disso, pacientes que desenvolvem microalbuminúria precocemente no curso do diabetes estão sob um maior risco de progressão para proteinúria persistente⁶⁶.

Outros fatores de risco tais como elevação da PA, tabagismo e níveis elevados de colesterol estão associados ao desenvolvimento da microalbuminúria^{67,68,69,70,71}. Elevações mínimas da pressão arterial, não necessariamente patológicas, podem ser particularmente lesivas em pacientes com ND incipiente (microalbuminúria), devido a prováveis modificações na hemodinâmica glomerular⁷².

Existem evidências de que o tabagismo aumenta o risco de surgimento e progressão da ND, favorecendo lesões vasculares e hipóxia tecidual⁶⁷. A hipercolesterolemia promove a progressão da doença renal pois, a partir de alterações morfofuncionais glomerulares, ocorre passagem de lipídios e lipoproteínas para o mesângio. Além disso, há correlação entre os níveis plasmáticos iniciais de colesterol e a taxa de declínio do RFG⁷³.

2.5. CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

A história natural da ND compreende as fases de normoalbuminúria com hiperfiltração até a doença renal terminal, passando por estágios intermediários de nefropatia incipiente, caracterizada por aumento na excreção urinária de albumina e, posteriormente, por proteinúria persistente.

A nefropatia diabética é classificada em 4 estágios principais²:

Estágio 1: Hiperfiltração - Observam-se aumento do ritmo de filtração glomerular (elevação do *clearance* da creatinina) e normoalbuminúria. Rins aumentados de tamanho bilateralmente foram encontrados em pacientes neste estágio do acometimento renal. A hiperfiltração é a expressão inicial do envolvimento renal no diabetes mellitus. A importância de sua detecção reside em seu potencial de reversibilidade, principalmente através do rigoroso controle glicêmico.

Estágio 2: Microalbuminúria ou Nefropatia incipiente - A excreção urinária de albumina situa-se entre 20-199 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 30-299 $\text{mg}/24\text{h}$. O RFG usualmente encontra-se elevado de início, com tendência ao declínio quando a albuminúria alcança valores superiores a 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 105 $\text{mg}/24\text{h}$.

Estágio 3: Proteinúria ou Nefropatia clínica - A excreção urinária de albumina atinge valores superiores a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou 300 $\text{mg}/24\text{h}$. Observam-se queda progressiva do RFG e aparecimento de HAS.

Estágio 4: Nefropatia Terminal - Pacientes com DRC com necessidade de terapia de substituição renal (diálise ou transplante renal).

2.6. AVALIAÇÃO LABORATORIAL

Para a detecção de alterações renais em pacientes com DM1, devem ser incluídos pesquisa do perfil glicêmico, determinação do RFG, avaliação da excreção urinária de proteínas, dosagens de colesterol e triglicérides e exame de urina rotina. Em relação à faixa etária pediátrica, tem-se recomendado que a pesquisa de ND, através de detecção de hiperfiltração e/ou presença de microalbuminúria, deva ser realizada a partir do 5º ano de diabetes⁷⁴.

A seguir, serão abordados os exames laboratoriais mais utilizados no controle de pacientes pediátricos com DM1.

2.6.1. GLICOSILAÇÃO DA HEMOGLOBINA

A avaliação do controle glicêmico é de extrema importância, sendo feita, principalmente, através de dosagens trimestrais da hemoglobina glicada do tipo A1c (HbA1c). O aumento dos valores de HbA1c é comumente causado por elevação contínua dos níveis glicêmicos ou por elevações intermitentes e freqüentes. A HbA1c aumenta dentro de duas a três semanas após a elevação persistente no nível médio da glicemia, sendo necessárias pelo menos quatro semanas para que comece a diminuir, após redução da glicemia. Dessa forma a determinação da HbA1c representa os níveis médios de glicemia durante os últimos dois a três meses, justificando seu emprego para a monitoração da aderência do paciente e da eficácia terapêutica.

Algumas situações clínicas podem interferir com a determinação da HbA1c. Na anemia hemolítica observam-se valores falsamente baixos, uma vez que a hemólise determina diminuição da meia-vida dos eritrócitos, diminuindo sua exposição à glicose. A ocorrência de episódios freqüentes de hipoglicemia também é capaz de diminuir ligeiramente os níveis de HbA1c. Além disso, existem alguns kits para determinação da HbA1c que são afetados por mudanças de temperatura e produzem resultados falsamente elevados em indivíduos com DRC, em uso de aspirina, no alcoolismo e na intoxicação por chumbo.

Adota-se como objetivo da estratégia terapêutica a obtenção de valores de HbA1c iguais ou menores que 7,0%² desde que, para a obtenção dos mesmos, não haja freqüência aumentada de episódios de hipoglicemia⁷⁴. Na prática clínica, sabemos da dificuldade de se obter um bom controle glicêmico em adolescentes diabéticos. Além disso, em crianças menores, o risco de hipoglicemia grave deve ser considerado quando se deseja controle glicêmico muito estrito. A ADA² recomenda como objetivo manter a HbA1c entre 7,5 e 8,5% em crianças de 0 a 6 anos e menor que 8,0% em crianças e adolescentes entre 6 e 19 anos.

2.6.2. INVESTIGAÇÃO RENAL

Determinação do RFG

A função renal deve ser periodicamente monitorada, para que, diante de alterações iniciais possam ser feitas intervenções. A concentração sérica de creatinina não reflete o RFG nos estágio iniciais da nefropatia diabética, elevando-se somente quando este se

reduz em 50-70% dos valores de referência. Portanto, nos estágios iniciais da ND, o RFG deve ser avaliado através do *clearance* de creatinina.

Os métodos laboratoriais utilizados para a medida do *clearance* de creatinina baseiam-se na reação de *Jaffe*, que consiste na determinação colorimétrica de um complexo formado pela creatinina e o ácido pícrico. A bilirrubina exerce significativa interferência nessa reação. Além disso, cromógenos presentes no plasma podem acarretar leituras de creatinina sérica falsamente elevadas. Independente do método de dosagem utilizado podem ser obtidos valores falsamente baixos se a urina coletada não for refrigerada ou um inibidor bacteriano não for adicionado ao recipiente coletor.

Medidas seriadas do *clearance* de creatinina podem demonstrar a progressão da nefropatia ou a resposta terapêutica^{65,75,76}. São necessárias coletas urinárias precisamente cronometradas e completas. A coleta usual da urina é de 24 horas, com sangue sendo coletado, por conveniência, no início ou no final da coleta. Os valores de referência para o RFG baseados no *clearance* de creatinina são de 85 a 125ml/min/1,73m² para o sexo masculino e 75 a 115ml/min/1,73m² para o sexo feminino. O quadro 1 mostra os valores de referência para o *clearance* de creatinina nas diferentes faixas etárias em pediatria.

Quadro 1 - Valores de referência para o *clearance* de creatinina nas diferentes faixas etárias em pediatria⁷⁷.

Idade	<i>Clearance</i> de Creatinina média +/- SD
0 a 4 meses	61,9 +/- 26,4 ml/min.1.73m ²
5 meses a 2 anos	98,7 +/- 37,5 ml/min.1.73m ²
3 a 10 anos	140,9 +/- 30,1 ml/min.1.73m ²
11 a 20 anos	137,2 +/- 20,7 ml/min.1.73m ²

Se for utilizado um método para a remoção de cromógenos, essas faixas passam a ser 97 a 137 ml/ min/ 1,73 m² para o sexo masculino e 88 a 128 ml/ min/ 1,73 m² para o sexo feminino, ocorrendo um aumento na ordem de 15% nos valores de referência em pediatria.

Apesar das diversas variáveis que influenciam o *clearance* de creatinina, essa estimativa do RFG possui grande utilidade clínica, possibilitando o acompanhamento do paciente com DM1, desde o início do comprometimento renal, evidenciado pela hiperfiltração⁷⁸.

É consenso na literatura a determinação do *clearance* de creatinina anualmente nos pacientes diabéticos, após 5 anos de DM⁷⁴. A hiperfiltração é a forma mais precoce de detecção do acometimento renal, podendo surgir antes de 5 anos de diabetes, sobretudo em pacientes com precário controle glicêmico⁷⁹. Dessa forma, nas crianças e adolescentes com glicemias constantemente elevadas, pode-se pensar na realização do *clearance* de creatinina a intervalos regulares mais precocemente. A presença de valores anormais indica a intensificação do controle glicêmico, já que, nessa fase, a hiperfiltração é reversível.

Microalbuminúria

A progressão da ND pode ser avaliada pela determinação quantitativa da albuminúria, que tende a aparecer na urina antes das outras proteínas séricas durante a evolução da lesão glomerular. A medida imunológica da microalbuminúria na urina de 24h é atualmente considerada o padrão-ouro no diagnóstico da ND e na detecção precoce de complicações renais do diabetes. A dosagem da microalbuminúria deve ser feita, preferencialmente, através de coleta de urina noturna de 12h ou 24h, juntamente com o

clearance de creatinina ⁸⁰. Para confirmar a presença de microalbuminúria, são necessárias duas ou mais dosagens feitas em um período de até 12 meses²⁶. Nessa fase, a doença renal continua sendo reversível. Como norma geral, determinação da microalbuminúria deve ser feita anualmente após 5 anos de DM1. Porém, se o controle glicêmico do paciente não for adequado, sua dosagem pode ser antecipada⁷⁹. A relação albumina/creatinina detectada através de amostra única de urina vem-se tornando um método de triagem muito útil, principalmente em crianças mais jovens. Apesar dos estudos em pediatria serem restritos, esse método pode ser utilizado se a coleta de urina de 24h for difícil de ser realizada^{74,81}.

Proteinúria

A presença de proteinúria é detectada, também, através de sua dosagem em urina de 24h. A lesão renal, nessa fase, já é irreversível, e sua evolução não depende tanto do controle glicêmico. Nessa fase, já pode ser detectada HAS, sendo seu controle fundamental para retardar o processo. A periodicidade deve ser semestral ou anual, dependendo do grau de lesão renal.

Exame de Urina Rotina

No paciente diabético, o exame de urina rotina é útil para detectar alterações bioquímicas e da sedimentoscopia, indo desde a infecção urinária até as lesões glomerulares. Embora inespecíficos, os achados deste exame podem indicar uma avaliação mais detalhada do paciente. Para exemplificar, a presença de hematúria exige uma investigação mais

profunda a fim de diferenciar alterações próprias da ND de outras doenças renais que podem acometer o paciente diabético.

2.6.5. DOSAGEM DE LÍPIDES

Recomenda-se a dosagem de colesterol total e frações e triglicérides em todos os pacientes com DM1 ao diagnóstico e anualmente. Mínimas alterações devem ser rapidamente identificadas e tratadas, pois a dislipidemia é fator de risco para o surgimento e progressão da ND^{68,70,79,82}.

2.7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A abordagem terapêutica baseia-se principalmente na prevenção e no tratamento das formas iniciais e reversíveis da ND, como a hiperfiltração e a microalbuminúria. Inclui basicamente o controle da glicemia, uso de IECA e/ou antagonistas do receptor AT1, e controle de outros fatores de risco, tais como HAS, dislipidemia e tabagismo.

2.7.1. CONTROLE DA GLICEMIA

O estudo do DCCT evidenciou que o controle glicêmico adequado é medida de suma importância na prevenção da ND¹⁶. O grupo de pacientes com DM1 que recebeu

tratamento intensivo com insulina (três a quatro aplicações diárias ou uso de bomba de insulina) apresentou redução de 35% e 50% no desenvolvimento, respectivamente, de microalbuminúria e proteinúria em relação ao grupo tratado convencionalmente (duas aplicações diárias de insulina), além de ser retardado o aparecimento de outras complicações microvasculares. Os benefícios da terapia intensiva permaneceram evidentes sete anos após o término do estudo⁸³.

Além disso, foi observado que nos pacientes submetidos a transplante duplo (rim-pâncreas) bem sucedido, que evoluíram com enxertos pancreáticos funcionantes e normoglicemia, não houve surgimento de glomerulopatia diabética no rim transplantado⁸⁴. A ND é incomum em pacientes com HbA1c consistentemente menor que 7%. Por isso, deve-se procurar manter a glicemia tão próxima quanto possível do normal, sem que isso resulte em hipoglicemia significativa. As metas específicas para o bom controle glicêmico propostas pela Associação Americana de Diabetes (ADA)² incluem glicemia pré-prandial plasmática de 90 a 130 mg/dl, glicemia pós-prandial plasmática menor que 180mg/dl e níveis de HbA1c < 7,0%.

Por outro lado, o controle da hiperglicemia não parece influir significativamente sobre a história natural da ND, uma vez instalada a proteinúria. Nesta fase (estágio III), o controle da HAS torna-se mais importante na prevenção da progressão para DRC terminal .

2.7.2. USO DOS INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA E DOS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II

O efeito renoprotetor dos IECA independe de sua capacidade hipotensora, podendo manifestar-se mesmo em pacientes normotensos^{85,86}. Isso pode ser explicado por seus efeitos hemodinâmicos específicos sobre os vasos renais, sobretudo sua ação dilatadora sobre a arteríola eferente, o que propicia redução da pressão intraglomerular⁸⁷. Outras ações dos IECA são o relaxamento da musculatura lisa mesangial e a diminuição da permeabilidade dos capilares glomerulares. Além disso, inibem a síntese de Ang II, diminuindo os processos proliferativos e hipertróficos^{88,89}. No estudo EUCLID⁹⁰, o lisinopril mostrou-se eficaz em reduzir a excreção renal de albumina em diabéticos tipo 1 normotensos, com e sem microalbuminúria. Ainda não existem, contudo, evidências suficientes para recomendação do uso profilático de IECA em diabéticos normotensos sem microalbuminúria.

Existe pouca informação na literatura sobre o uso de IECA em crianças e adolescentes com DM1. Cook e col (1990) avaliaram crianças diabéticas normotensas e com microalbuminúria, demonstrando redução da excreção de albumina após 3 meses de tratamento com Captopril⁹¹.

A dose inicial para a obtenção dos efeitos benéficos dos IECA ainda não foi plenamente determinada. Contudo, recomenda-se a introdução de pequenas doses, de maneira escalonada, controlando-se os níveis de creatinina e potássio séricos. Também não está especificado se existe superioridade de um IECA em relação ao outro. Por facilidade posológica, deve-se dar preferência a compostos que possam ser administrados em dose

única diária. O uso dos IECA tem-se mostrado seguro na faixa etária pediátrica em relação ao tratamento de HAS⁹².

Mais recentemente, passou-se a utilizar os antagonistas dos receptores da Ang II, como o losartan, o valsartan e o irbesartan, com efeito hipotensor similar aos IECA e melhor tolerabilidade por não provocarem tosse. Reduções na excreção urinária de albumina semelhantes àsquelas observadas com os IECA têm sido documentadas durante o uso dessas drogas⁹³. Embora haja pouca experiência com o uso dessas drogas na faixa etária pediátrica, em estudo publicado em 2001, o irbesartan mostrou-se bastante eficaz em crianças hipertensas⁹⁴.

2.7.3. CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Nos pacientes com DM1, a HAS pode surgir, em alguns casos, na mesma época que a microalbuminúria (estágio 2), ou, mais comumente, surgir associada à proteinúria (estágio 3). Tal fenômeno pode explicar a associação entre o aumento da proteinúria e das mortes devido a doenças cardiovasculares em pacientes com DM1⁹⁵. Tanto a pressão arterial sistólica (PAS) quanto a pressão arterial diastólica (PAD) aceleram a progressão de microalbuminúria para macroalbuminúria, assim como a queda do RFG. A combinação do uso de IECA e o controle intensivo da PA podem reduzir ou até causar remissão da proteinúria⁹⁶. A terapia anti-hipertensiva também pode aumentar a sobrevida de pacientes com DM1, reduzindo também a necessidade de diálise e transplante renal. Um tratamento mais agressivo para hipertensão arterial sistêmica tem sido proposto. Segundo a ADA², a meta deve ser manter a PA < 130/80 mmHg, desde que isso não resulte em hipotensão

ortostática - particularmente indesejável em pacientes com neuropatia autonômica – ou elevação da creatinina sérica, que pode ocorrer em indivíduos com doença renal crônica instalada ou doença renovascular. Havendo micro ou macroalbuminúria, alguns serviços têm preconizado a manutenção de níveis pressóricos abaixo de 120/80 mmHg⁹⁷. Não há, até o momento, nenhuma recomendação precisa para os níveis pressóricos em pacientes pediátricos. De maneira geral, recomenda-se manter a pressão arterial em valores abaixo do percentil 90⁹⁸.

Os IECA e os antagonistas do receptor AT1 têm sido considerados a opção de escolha para o diabético hipertenso com ND. Além de não interferirem negativamente sobre o perfil lipídico e glicídico, possibilitam a prevenção ou retardo no surgimento de microalbuminúria e diminuição na progressão da ND. Como demonstrado por Lewis e col (1993)⁹⁹, o uso de uma associação de anti-hipertensivos que incluía o captopril em cerca de 200 pacientes com DM1 e ND clinicamente manifesta resultou em menor deterioração da função renal quando comparada àquela observada em igual número de pacientes que obtiveram controle dos níveis pressóricos através de medicação anti-hipertensiva que não incluía os IECA.

O emprego dos bloqueadores dos canais de cálcio deve ficar reservado para os casos de contra-indicação ou intolerância aos IECA, ou quando o efeito hipotensor e/ou antiproteinúrico dos mesmos não se mostrar satisfatório. Tais drogas não alteram o perfil lipídico nem aumentam a resistência à insulina¹⁰⁰, sendo eficazes e seguras na faixa etária pediátrica¹⁰¹.

Os diuréticos tiazídicos, em doses baixas, não apresentam efeito hiperglicemiante significativo, e podem ser adicionados aos IECA quando a monoterapia não controlar adequadamente a PA. No entanto, devem ser evitados ou trocados por diuréticos de alça

em pacientes com creatinina sérica $>2,0\text{mg/dl}$ ou clearance de creatinina $< 30\text{ml/kg/min}$, pois nessa situação tornam-se ineficazes e podem agravar a doença renal crônica. Uma outra indicação para os diuréticos de alça seria a presença de edema associado à proteinúria^{100,102}.

Outra opção seria o uso de β -bloqueadores^{98,102}. Deve-se preferir o uso de drogas cardiosseletivas, como o atenolol, em doses moderadas, uma vez que causam menos broncoespasmo, têm efeito mínimo sobre os lipídios, e mascaram menos os sintomas de hipoglicemia. Há pouca experiência com o uso dessas drogas em crianças diabéticas.

2.7.4. RESTRIÇÃO PROTÉICA

Pesquisas em animais e em humanos mostraram que a restrição da ingestão protéica pode reduzir a hiperfiltração, a pressão intraglomerular e retardar a progressão da ND^{103,104,105}. A ADA² recomenda ingestão protéica de $0,8\text{g}$ de proteína/ Kg/dia em pacientes adultos com ND clínica, com pouca ou nenhuma alteração do RFG. A restrição protéica só deve ser feita na ND avançada, ou seja, com diminuição do RFG. A ingestão protéica de $0,6\text{g} / \text{Kg}/ \text{dia}$ pode lentificar o declínio da função renal. Geralmente, os pacientes com ND avançada já são adolescentes ou adultos. Desse modo, a restrição protéica não deve ser habitualmente feita em crianças com ND. Não se deve esquecer que a restrição da ingestão de proteínas em crianças em fase de crescimento pode ser prejudicial.

2.7.5. OUTRAS MEDIDAS TERAPÊUTICAS

O tabagismo deve ser desencorajado nos pacientes com DM1, devido ao aumento do risco de surgimento e progressão da ND, além de maior incidência de doenças cardiovasculares no futuro. Os níveis séricos de colesterol e triglicérides devem ser mantidos dentro dos valores de referência para a idade. Em crianças, o CT deve ser inferior a 170 mg/dl, o colesterol HDL maior que 40 mg/dl e o LDL-c menor que 100 mg/dl. Em relação aos triglicérides, o valor deve ser inferior a 150 mg/dl em crianças de 0-19 anos². O tratamento da dislipidemia em crianças é baseado, inicialmente, em dietoterapia hipolipídica¹⁰⁶. Ultimamente, vários estudos têm demonstrado a segurança e eficácia do uso de medicamentos redutores do colesterol em crianças e adolescentes; no caso de dislipidemias refratárias, tais drogas passam a ser uma opção terapêutica importante^{106,107,108}.

2.7.6. TRATAMENTO DIALÍTICO

O tratamento dialítico deve ser indicado quando o clearance de creatinina atinge valores inferiores a 20ml/min/1.73m¹⁰⁰. A instituição do tratamento dialítico evita a uremia, que aumenta a sintomatologia de algumas das complicações do diabetes, como neuropatia autonômica (gastroparesia) e neuropatia periférica.

Diálise peritoneal versus hemodiálise

Nos EUA e na Grande São Paulo¹⁰⁹, hemodiálise é a modalidade de tratamento mais freqüentemente utilizada para pacientes com DRC terminal secundária à ND.

As vantagens da hemodiálise compreendem a comodidade de se realizar três sessões de diálise por semana e a facilidade do acompanhamento médico nos centros de diálise.

As vantagens da diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD) são o melhor controle glicêmico, a menor freqüência de hipotensão, a ausência de necessidade de acesso vascular, a manutenção do hematócrito mais elevado, a preservação da função renal residual e a possibilidade de tratamento domiciliar. As desvantagens da CAPD são as complicações infecciosas, a dislipidemia, a anorexia e a desnutrição.

Os pacientes diabéticos, em qualquer tipo de diálise, apresentam taxa de sobrevida inferior à de outros grupos de pacientes renais crônicos, sendo em média, de 50% em três anos¹¹⁰.

2.7.7. TRANSPLANTE RENAL

O transplante renal é a melhor opção de tratamento definitivo da DRC terminal secundária à ND. O transplante utilizando órgão proveniente de doador vivo relacionado apresenta melhor taxa de sobrevida do que o de doador cadáver. Contudo, os pacientes diabéticos e seus enxertos, sobrevivem menos do que pacientes não diabéticos. A principal causa de morbimortalidade, nos períodos peri- e pós- transplante renal, é a doença coronariana¹¹⁰.

A recidiva da ND no enxerto renal ocorre, em média, 5 a 10 anos após o transplante e não contra-indica o procedimento.

A principal limitação para o transplante renal em diabéticos é a doença coronariana silenciosa, justificando a realização de exames invasivos antes da indicação formal do transplante renal. Nesses casos, a literatura sugere que a correção prévia da obstrução coronariana possa melhorar a sobrevida no período pós-transplante¹⁰⁰.

A realização de transplante duplo, rim e pâncreas, permite a melhora do controle glicêmico, minimizando o risco de recidiva da ND. Os dados sobre a sobrevida dos pacientes transplantados são, contudo, contraditórios. Alguns autores relataram menor mortalidade nos indivíduos submetidos ao transplante combinado¹¹¹.

É importante salientar que a doença renal crônica com necessidade de terapia de substituição renal não ocorre, habitualmente, em crianças, já que, geralmente, é um evento tardio no curso do DM1.

2.8. PROGNÓSTICO

O prognóstico da ND estágio III é reservado. Estudos sobre o curso natural da ND em pacientes com DM1 registraram taxa cumulativa de óbito após 10 anos do início do acometimento renal variando de 50-70%^{112A}.

A intervenção primária é feita com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de microalbuminúria em uma pessoa com diabetes com o rim presumivelmente saudável. A principal forma de prevenção é a manutenção de um bom controle glicêmico, através do uso intensivo de insulina, dieta adequada e realização de exercícios físicos regularmente.

O tratamento da ND, após instalada a proteinúria, ainda é muito restrito, com resultados ruins e progressão inevitável para a DRC.

O endocrinologista pediátrico deve ficar atento para detectar precocemente pequenas alterações na função renal, através de avaliações seriadas do *clearance* de creatinina e da microalbuminúria. Nestas fases iniciais da ND, o controle glicêmico estrito e o uso de IECA e antagonistas do receptor AT1 retardam ou até evitam a progressão da ND.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Avaliar a prevalência de nefropatia diabética em crianças e adolescentes com diabetes mellitus tipo 1.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o controle glicêmico e sua relação com a presença da nefropatia diabética.
- Avaliar a relação entre concentrações plasmáticas de lípidos e a nefropatia diabética.
- Avaliar a relação entre níveis pressóricos e nefropatia diabética.
- Avaliar a relação entre desenvolvimento de nefropatia diabética e de retinopatia diabética.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Partindo da premissa de que a ND é relatada em diabéticos com mais de cinco anos de doença, foram investigados, no ano de 2004, todos os indivíduos com DM1 diagnosticados antes de 1999 e atendidos na Divisão de Endocrinologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG), em Belo Horizonte.

4.1.1. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO NO ESTUDO

Foram incluídas 205 crianças e adolescentes que estavam ou estiveram em acompanhamento regular no ambulatório de endocrinologia pediátrica daquele hospital, no período de estudo, e que apresentavam dados nos prontuários que permitissem a avaliação, durante o período de coleta (2004-2005).

Todos os pacientes estudados foram submetidos ao protocolo de controle ambulatorial do paciente diabético utilizado pela Divisão de Endocrinologia Pediátrica. No referido protocolo, recomendava-se exame clínico trimestral, com especial atenção para a avaliação antropométrica, oscilações do peso e valores pressóricos em decúbito e ortostatismo. Realizava-se também avaliação laboratorial constando de dosagem de hemoglobina glicada a cada consulta, lipidograma (colesterol total e frações e triglicérides) uma vez ao ano, determinação de creatinina sérica, do *clearance* de creatinina e da

microalbuminúria anualmente a partir de cinco anos de DM1 e exame de fundo de olho (FO) também anualmente a partir de cinco anos de diabetes. Além disso, o tratamento intensivo com três ou mais doses de insulina era recomendado e geralmente adotado.

4.1.2. CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO DO ESTUDO

Foram excluídos os pacientes que apresentavam outras doenças, de origem renal ou não, como as do sistema gênito-urinário ou do sistema cardiovascular, que pudessem interferir nas dosagens de microalbuminúria ou proteinúria, ou alterar os níveis de pressão arterial. Dos 228 pacientes investigados, três foram excluídos por serem possíveis portadores de síndrome de Wolfram e um devido ao diagnóstico de Lúpus Eritematoso Sistêmico. Dezenove pacientes com acompanhamento irregular nas consultas também foram excluídos, já que não se submeteram a avaliações clínicas e laboratoriais suficientes para análise.

4.1.3. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pela Câmara do Departamento de Pediatria da FM-UFMG e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG (anexo 1).

4.2. METODOLOGIA

4.2.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que os dados foram obtidos através da análise dos prontuários médicos dos pacientes, localizados no arquivo do Hospital das Clínicas da UFMG (SAME). Foram coletados os seguintes dados: data de nascimento, sexo, percentil de estatura, idade ao diagnóstico do diabetes, idade e tempo de diabetes na última avaliação, presença de complicações crônicas do DM1, controle glicêmico (através da dosagem da hemoglobina glicada), presença de HAS, uso de IECA ou antagonistas do receptor da Ang II, presença de microalbuminúria ou proteinúria em exame de urina de 24h, dosagens de creatinina, CT , LDL-c e triglicérides.

4.2.2. AVALIAÇÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Para a avaliação da ND, foram utilizados os exames de creatinina sérica, de microalbuminúria ou proteinúria em urina de 24h e exame de urina rotina. Neste estudo, o diagnóstico de ND baseou-se na presença de microalbuminúria, proteinúria e DRC.

4.2.3. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE NEFROPATIA DIABÉTICA

Foram utilizados os critérios diagnósticos recomendados pela Associação Americana de Diabetes e pelo DCCT^{2,16}:

Presença de microalbuminúria: duas ou mais medidas de excreção urinária de albumina entre 20-199 mcg/min ou 30-299 mg/24h determinada através de coleta de urina de 24h, em um período de 12 meses.

Presença de proteinúria: excreção urinária de albumina determinada através de coleta de urina de 24h igual ou acima de 200 mcg/min ou 300 mg/24h.

Presença de DRC^{112B}: *clearance* de creatinina calculado pela fórmula de Schwartz inferior a 60 mL/min/1.73 m².

A dosagem de microalbuminúria em urina de 24h foi realizada pelo método de quimioluminescência e a proteinúria, em urina de 24 horas, através do método de química seca.

O método de química seca também foi utilizado para a dosagem da creatinina sérica.

Os pacientes foram classificados em: normoalbuminúricos, com microalbuminúria, proteinúria e DRC, segundo os critérios acima.

4.2.4. AVALIAÇÃO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Os valores de referência utilizados para a avaliação da PA foram baseados no último relatório da Força Tarefa publicado em 2004¹¹³. Valores de pressão sistólica e/ ou diastólica situados persistentemente acima do percentil 95 de acordo com sexo, idade e

percentil de altura, quando detectados em pelo menos três ocasiões diferentes no período de um ano estabeleceram o diagnóstico de hipertensão arterial.

4.2.5. AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

O controle metabólico crônico foi avaliado a partir da análise de todas as hemoglobinas glicadas realizadas desde o início do tratamento do paciente no HC-UFMG, permitindo o cálculo da hemoglobina glicada média de cada paciente durante o período de acompanhamento. O número médio da hemoglobina glicada por paciente no período de acompanhamento foi de 2,1 dosagens/ano e 85% dos indivíduos pesquisados tinham pelo menos uma dosagem de hemoglobina glicada por ano de acompanhamento. No grupo de pacientes com DRC, foram consideradas as hemoglobinas glicadas até o momento de desenvolvimento da DRC, uma vez que a presença de doença renal crônica pode interferir com a dosagem laboratorial da hemoglobina glicada^{114A}.

Três métodos foram utilizados para a dosagem das hemoglobinas glicadas: até 15/12/1998 dosava-se a hemoglobina glicada total, através do método de cromatografia de coluna por troca iônica, com valor de referência entre 5,3 e 8,0%. Após 1998, iniciou-se a dosagem da HbA1c. Entre 1998 e 2002, o método de dosagem da HbA1c era o de imunoensaio enzimático de micropartículas, com valor de referência entre 4,4 e 6,4% e após 2002, cromatografia líquida de baixa pressão, com valor de referência entre 3,7-6,5%. A conversão da hemoglobina glicada total para a HbA1c foi feita utilizando-se a seguinte fórmula matemática: $HbA1c = \%hemoglobina\ glicada\ total + 1.76/1.49^{114B}$.

4.2.6. AVALIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO

A avaliação do perfil lipídico foi feita através do cálculo da média de todas as medidas de colesterol total, LDL-c e triglicérides realizadas desde o início do tratamento do paciente no HC-UFG. Nos grupos de pacientes com proteinúria e DRC, foram consideradas as medidas de lipídes até o desenvolvimento da proteinúria, pois sabe-se que essa alteração renal pode interferir com os métodos de medida dos lipídes plasmáticos¹¹⁵.

O método de química seca foi utilizado para as dosagens de colesterol total, frações e triglicérides.

Segundo os critérios da ADA², considerou-se como valores de referência para crianças e adolescentes o colesterol total inferior a 170 mg/dl, o LDL-c menor que 100 mg/dl e os valores de triglicérides menores que 150 mg/dl.

4.2.7. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE RETINOPATIA DIABÉTICA

A presença de retinopatia diabética foi pesquisada através dos resultados de todas as avaliações oftalmológicas realizadas desde o início do tratamento do paciente no HC-UFG. A grande maioria dos exames foi realizada pelo setor de retina do Hospital São Geraldo, anexo do HC-UFG. Os exames constaram, no mínimo, de oftalmoscopia binocular indireta após dilatação da pupila. Caso esta apresentasse alterações, a propedêutica progredia de acordo com as recomendações da ADA²

4.2.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise geral dos dados, foi utilizado o software Excel (versão 6.0, Office 2003).

Em todas as análises realizadas, o teste foi considerado significativo se o valor de p-alfa era igual ou inferior a 0,05.

Para a análise das variáveis de caráter genérico, foi realizado um estudo de frequência simples.

Os pacientes foram agrupados segundo sua condição de normoalbuminúricos, microalbuminúricos, proteinúricos e com DRC e comparados entre si para as diferentes variáveis estudadas.

Na avaliação das variáveis temporais como idade ao diagnóstico, idade ao fim da pesquisa, tempo de DM1, tempo de acompanhamento e dados laboratoriais (valores plasmáticos de hemoglobina glicada, colesterol total e frações e triglicérides), foram utilizadas as médias dos valores aferidos, sendo utilizado o teste T de Student para comparações, quando indicado.

Para a comparação entre a presença de HAS e alterações na fundoscopia e o achado de ND foi utilizada a análise univariada pelo método de qui-quadrado com correção de Yates (qualquer frequência esperada inferior a 10) ou a prova exata de Fisher (qualquer frequência esperada inferior a 5).

5. RESULTADOS

Foram estudados 205 pacientes com diagnóstico de DM1, 100 do sexo feminino (48,8%) e 105 do sexo masculino (51,2%). A média de idade ao diagnóstico do diabetes e na última consulta foi, respectivamente, de $6,1 \pm 3,54$ anos e $17,4 \pm 4,12$ anos. A idade ao diagnóstico variou de 0,8 a 15,5 anos, e a idade na última avaliação de 7,6 a 27,4 anos. O tempo de DM1 na última avaliação variou de 3,0 a 22,8 anos, com média de $11,32 \pm 4,02$ anos e mediana de 10,45 anos. Apenas seis pacientes tinham menos de 5 anos de diabetes na última avaliação. O tempo médio de acompanhamento no serviço foi de $9,8 \pm 4,03$ anos, sendo o menor tempo, de 1 ano e o maior, de 20,1 anos. Quarenta e três pacientes apresentaram alguma alteração renal, representando 21% dos pacientes avaliados.

O resumo dos resultados está apresentado na tabela 1:

Tabela 1: Resumo dos resultados.

N = 205	Normoalbuminúria (N = 162)	Microalbuminúria (N = 23)	Proteinúria (N = 14)	DRC (N = 6)
Idade média ao diagnóstico do DM1 (anos)	6,0 ± 3,61	6,3 ± 3,47	6,2 ± 3,03	7,4 ± 4,33
Idade média na última avaliação (anos)	16,8 ± 4,03	18,9 ± 4,01*	20,2 ± 3,16*	22,4 ± 2,33*
Tempo de DM1 na última avaliação (anos)	10,8 ± 3,94	12,6 ± 3,60*	14,0 ± 4,06*	15,0 ± 3,33*
PAS no momento do evento (mmHg)		115,0 ± 11,55	115,4 ± 14,50	146,3 ± 12,03*
PAD no momento do evento (mmHg)		76,4 ± 11,46	82,7 ± 12,85	97,3 ± 10,71*
Porcentagem de pacientes com HAS	16,88% (N = 27/160)	26,09% (N = 6/23)	71,43% * (N = 10/14)	100% * (N = 6/6)
Porcentagem de pacientes com retinopatia	7,30% (N = 10/137)	14,29% (N = 3/21)	33,33% * (N = 4/12)	80,0% * (N = 4/5)
Média dos valores de CT (mg/dl)	170,4 ± 35,29	170,5 ± 32,67	198,9 ± 30,08*	256,5 ± 53,42*
Média dos valores de LDL-c (mg/dl)	101,3 ± 28,37	100,5 ± 25,56	125,2 ± 27,42*	177,0 ± 64,65*
Média dos valores de triglicérides (mg/dl)	77,6 ± 43,90	76,2 ± 44,61	106,1 ± 53,40*	131,3 ± 47,23*
Média da HbA1c (%)	9,3 ± 1,39	9,3 ± 1,45	10,8 ± 1,41*	9,8 ± 1,03

* p < 0,05, comparando-se com o grupo de pacientes com normoalbuminúria

5.1. GRUPOS DE PACIENTES

5.1.1. PACIENTES NORMOALBUMINÚRICOS

Cento e sessenta e dois pacientes eram normoalbuminúricos e apresentaram média de idade ao diagnóstico do diabetes de $6,0 \pm 3,61$ anos. A idade dos pacientes e o tempo de DM1 ao fim do acompanhamento foram, respectivamente, de $16,8 \pm 4,03$ e $10,8 \pm 4,02$ anos.

Os pacientes normoalbuminúricos apresentaram valores médios de CT, LDL-c e triglicérides, respectivamente de: $170,4 \pm 35,29$ mg/dl, $101,3 \pm 28,37$ mg/dl e $77,6 \pm 43,90$ mg/dl, dentro dos valores de referência para crianças dessa faixa etária.

O valor médio de HbA1c foi $9,3 \pm 1,39\%$.

Vinte e sete pacientes apresentaram diagnóstico de HAS, representando 16,9% dos casos. As médias da PAS e da PAD no momento do diagnóstico da HAS foram, respectivamente, $127,04 \pm 10,21$ e $92,59 \pm 4,24$ mmHg. A idade média desses pacientes e o tempo médio de diabetes ao diagnóstico da HAS foram, respectivamente, de $16,5 \pm 2,75$ e $10,3 \pm 2,74$ anos.

Cento e trinta e sete pacientes (84,6%) foram submetidos à avaliação oftalmológica, e 10 (14,3%) deles apresentaram alterações do FO. Desses, em quatro as alterações foram transitórias; em cinco pacientes fez-se o diagnóstico de retinopatia não proliferativa e um apresentou retinopatia proliferativa. Nos pacientes com alterações transitórias do FO, a idade e tempo médio de diabetes à detecção dessas alterações foram, respectivamente, de $14,4 \pm 2,78$ e $9,8 \pm 4,25$ anos. Os cinco pacientes com retinopatia não proliferativa

apresentaram idade e tempo médio de DM1, respectivamente, de $18,8 \pm 2,03$ e $12,8 \pm 4,75$ anos. O paciente com retinopatia proliferativa tinha 25,7 anos de idade e 20,7 anos de diabetes quando do diagnóstico desse acometimento retiniano.

5.1.2. PACIENTES COM MICROALBUMINÚRIA

Dos pacientes avaliados, 23 apresentaram microalbuminúria, representando 11,2% dos casos estudados, sendo sete do sexo feminino e dezesseis do sexo masculino. Quatro pacientes (17,4%) apresentaram remissão espontânea da microalbuminúria, e cinco apresentaram remissão com o uso de IECA. Os demais (60,9%) permaneceram microalbuminúricos até o final do estudo, sendo que apenas um não estava em uso de IECA. O caso mais precoce ocorreu com 3,5 anos de diabetes e pertencia ao grupo de pacientes com remissão espontânea da microalbuminúria. Todos os outros pacientes apresentaram microalbuminúria após cinco anos de DM1. Dentre os pacientes que permaneceram com a alteração renal, o caso mais precoce ocorreu com 6,2 anos de diabetes. Mais da metade dos pacientes (65,2%) iniciou com a alteração renal antes dos 10 anos de DM1.

Os pacientes microalbuminúricos tinham $6,3 \pm 3,47$ anos de idade ao diagnóstico do DM1 e média de idade na última avaliação de $18,9 \pm 4,01$ anos. O tempo médio de diabetes na última avaliação foi de $12,6 \pm 3,60$ anos. Ao diagnóstico da microalbuminúria, os pacientes tinham $15,5 \pm 3,28$ anos de idade e tempo médio de diabetes de $9,3 \pm 3,01$ anos.

Em relação ao controle glicêmico, a média da HbA1c nesse grupo foi de $9,3 \pm 1,45\%$. A avaliação de lípidos revelou valores médios de CT, LDL-c e triglicérides, respectivamente, de $170,5 \pm 32,67$ mg/dl, $100,5 \pm 25,56$ mg/dl e $76,2 \pm 44,61$ mg/dl, dentro dos valores de referência para a idade média desses pacientes.

As médias da PAS e da PAD no momento do diagnóstico da microalbuminúria foram, respectivamente, $115,0 \pm 11,55$ (média de percentil 60) e $76,4 \pm 11,46$ mmHg (média de percentil 75).

Foram encontrados 26,1% de pacientes hipertensos. Eles apresentaram $17,3 \pm 3,79$ anos de idade cronológica e tempo de DM1 de $9,1 \pm 1,87$ anos ao diagnóstico da HAS. As médias da PAS e da PAD no momento do diagnóstico da HAS foram, respectivamente, $128,3 \pm 9,83$ e $94,2 \pm 4,92$ mmHg.

Neste grupo, 21 pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica, e três deles (14,3%), apresentaram alterações do FO. Desses, em dois as alterações foram transitórias, e em um, fez-se o diagnóstico de retinopatia não proliferativa. Nenhum paciente microalbuminúrico apresentou retinopatia proliferativa.

No momento da detecção das alterações fundoscópicas, a idade média e o tempo médio de DM1 dos dois pacientes com alterações transitórias do FO foram, respectivamente, de $17,3 \pm 1,5$ e $11,1 \pm 5,5$ anos. O paciente com retinopatia não proliferativa tinha 21,2 anos de idade e 9,0 anos de DM1 ao diagnóstico da retinopatia.

5.1.3. PACIENTES COM PROTEINÚRIA

Quatorze pacientes apresentaram proteinúria persistente, representando 6,8% do total, sete do sexo feminino e sete do masculino. A detecção mais precoce ocorreu com 5,4 anos de diabetes, e a mais tardia, com 19,1 anos. Cinco pacientes apresentaram proteinúria antes de 10 anos de diabetes (35,7%).

Esse grupo de pacientes apresentou idade média de $6,2 \pm 3,03$ anos ao diagnóstico do DM1. Ao final da última avaliação, a idade cronológica dos pacientes foi de $20,2 \pm 3,16$ anos e o tempo médio de diabetes de $14,0 \pm 4,06$ anos.

A idade média desses pacientes no momento do diagnóstico da proteinúria foi de $17,8 \pm 3,36$ anos, e o tempo de diabetes de $11,6 \pm 3,64$ anos.

A microalbuminúria foi observada nesses pacientes na idade de $15,9 \pm 3,36$ anos e no tempo médio de DM1 de $9,5 \pm 3,43$ anos. As medidas médias da PAS e PAD naquele momento foram, respectivamente, de $109,2 \pm 16,21$ (média de percentil 50) e $77,9 \pm 13,39$ mmHg (média de percentil 70).

A medida da PAS média no momento da detecção da proteinúria foi de $115,4 \pm 14,50$ mmHg (média de percentil 50) e a PAD média, de $82,7 \pm 12,85$ mmHg (média de percentil 80). No momento da detecção da proteinúria 85,7% dos pacientes estavam em uso de IECA.

Foi detectado HAS em 71,4% dos pacientes proteinúricos; a idade do paciente e o tempo de diabetes ao diagnóstico da HAS foram, respectivamente, de $16,2 \pm 3,68$ e $10,9 \pm 3,09$ anos. As médias da PAS e da PAD no momento da detecção da HAS foram, respectivamente, $127,0 \pm 4,83$ e $94,0 \pm 5,16$ mmHg.

Esse grupo de pacientes apresentou média das dosagens de HbA1c de $10,8 \pm 1,41\%$.

Até a avaliação anterior à detecção da proteinúria, esses pacientes apresentaram, respectivamente, os seguintes valores médios de CT, LDL-c e triglicérides: $198,9 \pm 30,08$ mg/dl, $125,2 \pm 27,42$ mg/dl e $106,1 \pm 53,40$ mg/dl. Os níveis de CT e LDL-c se encontravam acima da referência para essa faixa etária, enquanto os valores de triglicérides se mantinham adequados.

Neste grupo, 12 pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica e quatro deles (33,3%) apresentaram alterações do FO; com o diagnóstico de retinopatia proliferativa. A idade média e tempo médio de DM1 à detecção da retinopatia proliferativa foi, respectivamente, de $21,8 \pm 1,86$ e $15,8 \pm 1,90$ anos.

5.1.4. PACIENTES COM DRC

Seis pacientes (2,9%), quatro do sexo feminino e dois do sexo masculino, tinham DRC. O diagnóstico mais precoce de DRC ocorreu aos 10,9 anos de DM1, e o mais tardio, aos 14,8 anos. Três pacientes (50%) evoluíram para DRC antes dos 20 anos de idade. As características desses pacientes são mostradas na tabela 1:

Tabela 2: Características dos pacientes com DM1 e DRC, acompanhados no ambulatório de Endocrinologia pediátrica do HC-UFMG.

		Idade cronológica	Tempo de DM1	PAS	PAD
Paciente 1	Microalbuminúria	sem informação	sem informação	sem informação	Sem informação
	Proteinúria	26,0 anos	13,5 anos	240 mmHg	135 mmHg
	DRC	26,1 anos	13,6 anos	160 mmHg	110 mmHg
Paciente 2	Microalbuminúria	sem informação	sem informação	sem informação	sem informação
	Proteinúria	16,1 anos	11,5 anos	140 mmHg	100 mmHg
	DRC	17,9 anos	13,2 anos	140 mmHg	100 mmHg
Paciente 3	Microalbuminúria	sem informação	sem informação	sem informação	sem informação
	Proteinúria	19,3 anos	8,1 anos	125 mmHg	70 mmHg
	DRC	22,6 anos	11,5 anos	148 mmHg	104 mmHg
Paciente 4	Microalbuminúria	16,3 anos	11,8 anos	140 mmHg	105mmHg
	Proteinúria	sem informação	sem informação	sem informação	sem informação
	DRC	19,2 anos	14,8 anos	130 mmHg	80 mmHg
Paciente 5	Microalbuminúria	11,9 anos	10,2 anos	130 mmHg	90 mmHg
	Proteinúria	sem informação	sem informação	sem informação	sem informação
	DRC	14,6 anos	12,9 anos	140 mmHg	100 mmHg
Paciente 6	Microalbuminúria	sem informação	sem informação	sem informação	sem informação
	Proteinúria	18,2 anos	8,5 anos	110 mmHg	60 mmHg
	DRC	20,6 anos	10,9 anos	160 mmHg	90 mmHg

Os pacientes 1,2,3 e 6 já estavam em uso de IECA no momento da detecção da proteinúria; em todos a medicação foi iniciada devido ao diagnóstico prévio de HAS. Os pacientes 4 e 5 iniciaram o uso de IECA no momento da detecção da microalbuminúria.

Os pacientes 1, 3 e 6 apresentaram evolução de normoalbuminúria para proteinúria em menos de um ano. O paciente 2 foi submetido à primeira avaliação renal dois anos após o início do acompanhamento, quando a proteinúria já estava instalada.

Os seis pacientes com DRC apresentaram média de idade ao diagnóstico do DM1 de $7,4 \pm 4,33$ anos. A idade média dos pacientes e o tempo de diabetes na última avaliação foram, respectivamente, de $22,4 \pm 2,33$ e $15,0 \pm 3,33$ anos.

A idade média dos pacientes no momento do diagnóstico da DRC era de $20,2 \pm 3,95$ anos, e o tempo de DM1 de $12,8 \pm 1,43$ anos. No momento do diagnóstico da DRC, as medidas médias da PAS e PAD eram, respectivamente, $146,3 \pm 12,03$ (média de percentil > 95) e $97,3 \pm 10,71$ mmHg (média de percentil > 95).

Esse grupo de pacientes apresentou média de HbA1c de $9,8 \pm 1,03\%$, até o momento da detecção da DRC.

Os valores médios de CT, LDL-c e triglicérides obtidos antes da detecção da proteinúria foram, respectivamente, de $256,5 \pm 53,42$ mg/dl, $177,0 \pm 64,65$ mg/dl e $131,3 \pm 47,23$ mg/dl.

Todos os pacientes com DRC estavam hipertensos na última avaliação. A idade do paciente e o tempo de DM1 ao diagnóstico da HAS foram, respectivamente, de $16,0 \pm 2,94$ e $8,70 \pm 3,19$ anos. As médias da PAS e da PAD no momento do diagnóstico da HAS foram, respectivamente, $140,8 \pm 17,44$ e $100,0 \pm 7,07$ mmHg.

Neste grupo, cinco pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica e, quatro deles (80%) apresentaram alterações do FO, todos com o diagnóstico de retinopatia proliferativa. Os pacientes apresentaram retinopatia com idade média de $19,9 \pm 2,12$ anos e tempo médio de diabetes de $14,4 \pm 1,88$ anos.

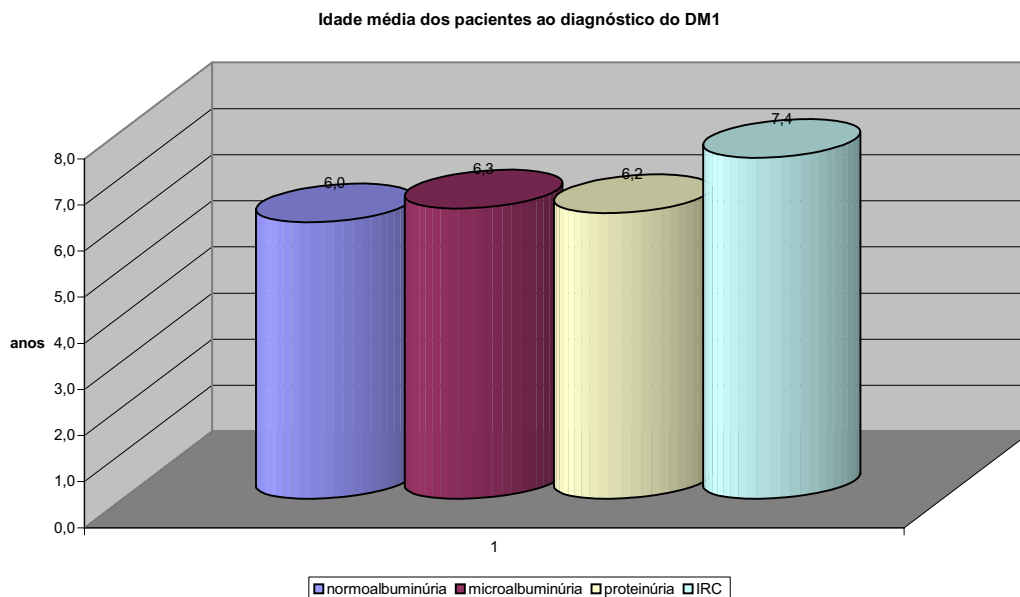
5.2. COMPARAÇÕES ENTRE OS GRUPOS

5.2.1. IDADE AO DIAGNÓSTICO DO DM1

Os pacientes com microalbuminúria, proteinúria e DRC tinham, respectivamente, $6,3 \pm 3,47$, $6,2 \pm 3,03$ e $7,4 \pm 4,33$ anos de idade ao diagnóstico do diabetes. Os pacientes normoalbuminúricos tinham $6,0 \pm 3,61$ anos ao diagnóstico do DM1.

Os pacientes normoalbuminúricos apresentaram idade ao diagnóstico do diabetes semelhante aos pacientes de todos os outros grupos: pacientes microalbuminúricos ($p = 0,79$), com proteinúria ($p = 0,83$) e com DRC ($p = 0,38$); ou seja, não houve associação entre idade ao diagnóstico do DM1 e presença de alterações renais (figura 1).

FIGURA 1:

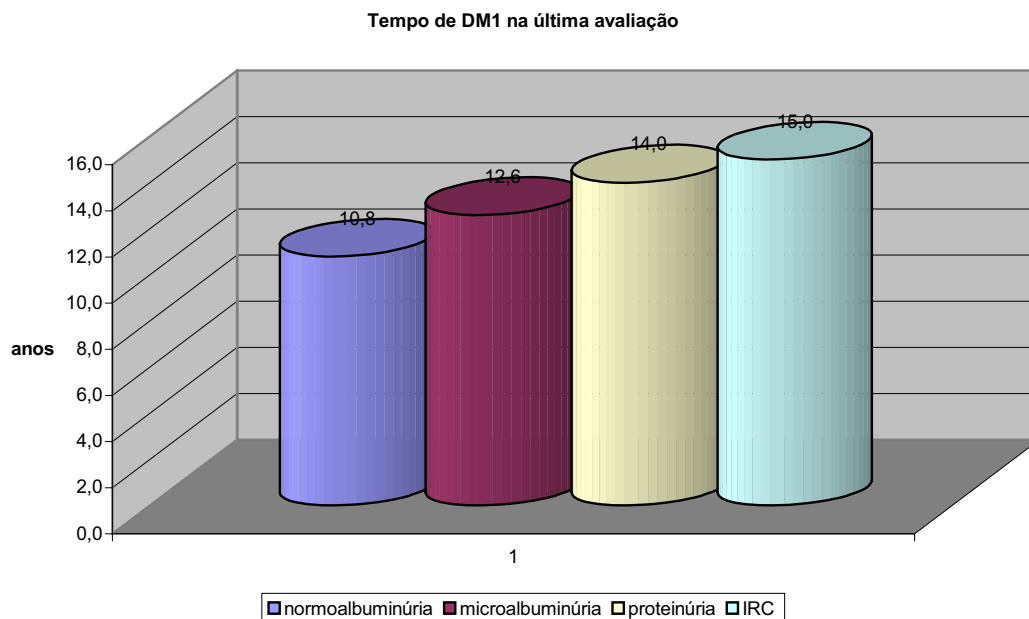


Não houve diferença estatística entre os grupos

5.2.2. TEMPO DE DM1

Os pacientes com microalbuminúria, proteinúria e DRC apresentaram, na última avaliação, tempo médio de diabetes, respectivamente, de: $12,6 \pm 3,6$; $14,0 \pm 4,06$ e $15,0 \pm 3,33$ anos. Os pacientes normoalbuminúricos tinham $10,8 \pm 3,94$ anos de DM1 na última consulta avaliada. Os pacientes normoalbuminúricos apresentaram tempo médio de diabetes menor do que os pacientes microalbuminúricos ($p = 0,03$), do que os com proteinúria ($p = 0,004$) e do que os com DRC ($p < 0,008$); ou seja, houve associação entre tempo de diabetes e presença de alterações renais (figura 2).

FIGURA 2:



* $p = 0,03$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria
 + $p = 0,004$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria
 x $p = 0,008$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

5.2.3. CONTROLE GLICÊMICO CRÔNICO

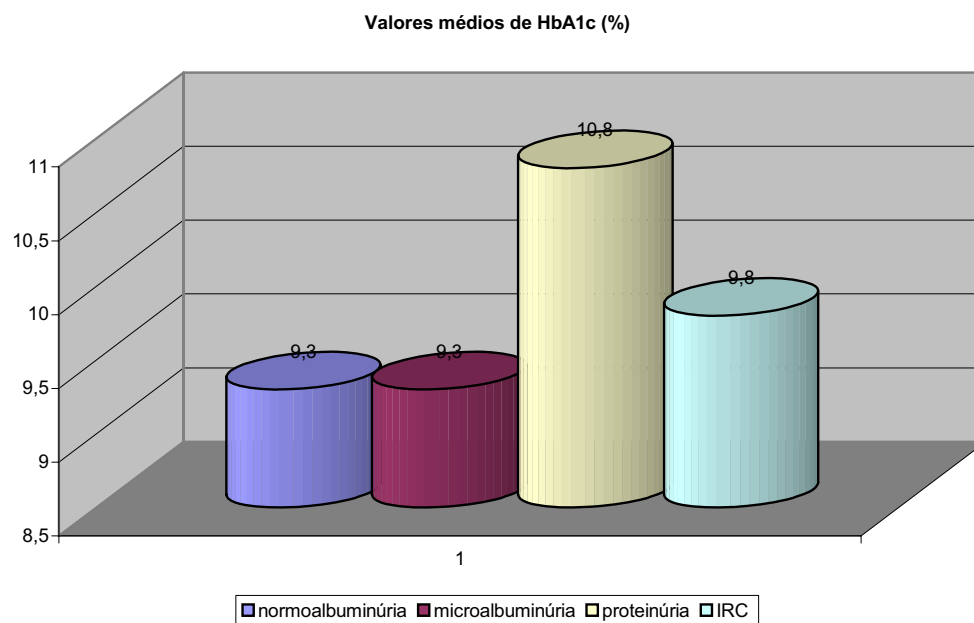
Foi possível a avaliação retrospectiva das HbA1c de todos os pacientes desde o início do tratamento no HC-UFMG. A média dos valores de HbA1c dos indivíduos estudados foi de $9,4 \pm 1,43 \%$.

A média de HbA1c dos pacientes normoalbuminúricos foi $9,3 \pm 1,39\%$, dos microalbuminúricos, $9,3 \pm 1,45\%$, dos pacientes proteinúricos, $10,8 \pm 1,41\%$ e daqueles com DRC, $9,8 \pm 1,03\%$.

Os pacientes com proteinúria apresentaram média de HbA1c maior que os pacientes microalbuminúricos ($p = 0,005$) e que os normoalbuminúricos ($p < 0,0002$). Observou-se

associação entre a presença de proteinúria e o grau de controle glicêmico crônico, com significância estatística. Por outro lado, não houve associação entre presença de microalbuminúria e grau de controle glicêmico, nem do achado de DRC e grau de controle glicêmico (figura 3).

FIGURA 3



* $p = 0,0002$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

5.2.4. CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE LÍPIDES

As concentrações plasmáticas de lípidos foram avaliados em 203 pacientes. Os valores médios estão apresentados na tabela 2:

Tabela 3: Valores médios de lípides nos diversos grupos estudados

Grupos estudados	CT (mg/dl)	LDL-c (mg/dl)	Triglicérides (mg/dl)
normoalbuminúrico	170,4 ± 35,29	101,3 ± 28,37	77,6 ± 43,90
Microalbuminúrico	170,5 ± 37,67	100,5 ± 25,56	76,2 ± 44,61
Proteinúrico	198,9 ± 30,08 *	125,2 ± 27,42 *	106,1 ± 53,40 *
Com DRC	256,5 ± 53,42 *	177,0 ± 64,65 *	131,3 ± 47,23 *

* $p < 0,05$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

O grupo de pacientes com proteinúria apresentou valores de CT ($p= 0,01$) e de LDL-c ($p= 0,009$) mais altos que o grupo de pacientes com microalbuminúria. Os valores de triglicérides foram semelhantes entre esses dois grupos de pacientes.

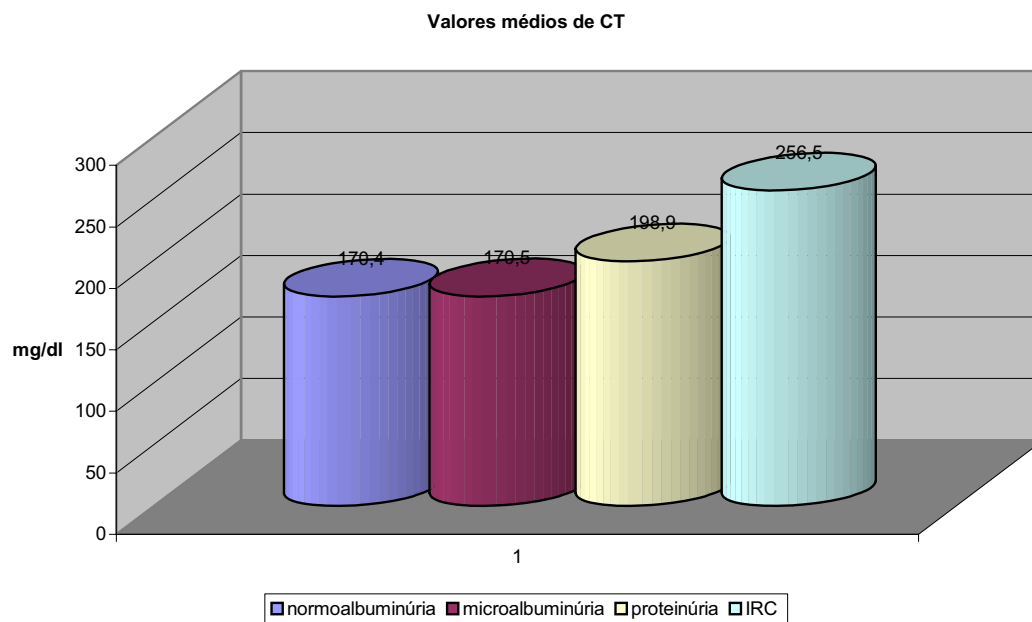
Os pacientes com DRC apresentaram concentrações de CT ($p= 0,008$) e LDL-c ($p= 0,02$) maiores que os pacientes com proteinúria. Os valores de triglicérides não diferiram entre esses dois grupos de pacientes.

Os valores de triglicérides foram significativamente mais elevados no grupo de pacientes com proteinúria comparando-se com os pacientes normoalbuminúricos ($p=0,03$), bem como os valores de CT ($p=0,003$) e LDL-c ($p=0,003$).

Foram também mais elevados no grupo de DRC em relação ao de microalbuminúria ($p=0,02$).

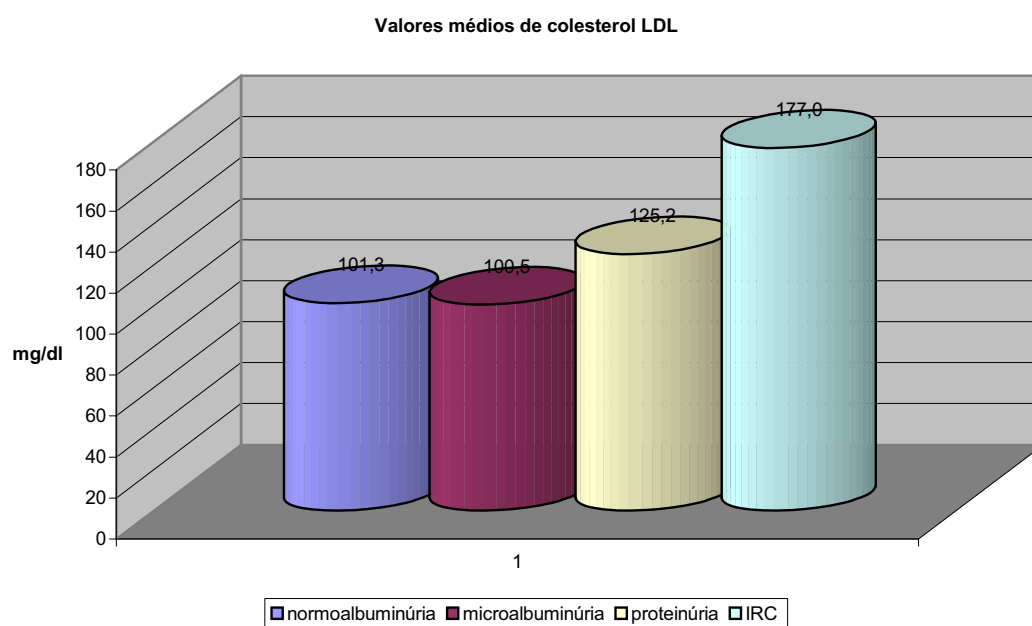
Não houve diferença estatística entre os valores de lípides plasmáticos dos pacientes microalbuminúricos e normoalbuminúricos (figuras 4, 5 e 6).

FIGURA 4:



* $p = 0,01$, comparando-se com o grupo de microalbuminúria
 + $p = 0,008$, comparando-se com o grupo de proteinúria

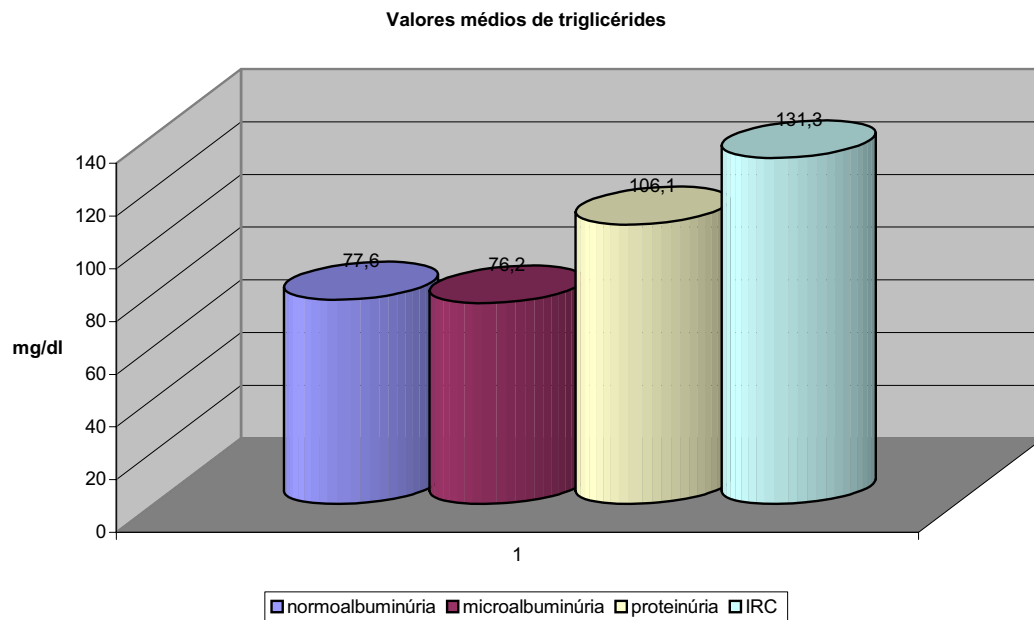
FIGURA 5:



* $p = 0,009$, comparando-se com o grupo de microalbuminúria

+ $p = 0,02$, comparando-se com o grupo de proteinúria

FIGURA 6:



* $p = 0,03$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

+ $p = 0,02$, comparando-se com o grupo de microalbuminúria

5.2.5. VALORES DA PAS E PAD NO MOMENTO DA DETECÇÃO DO ACOMETIMENTO RENAL

Os valores médios da PAS e PAD no momento da detecção do acometimento renal nos diversos grupos estão apresentados na tabela 3:

Tabela 4: Valores médios da PAS e PAD no momento da detecção do acometimento renal nos diversos grupos estudados.

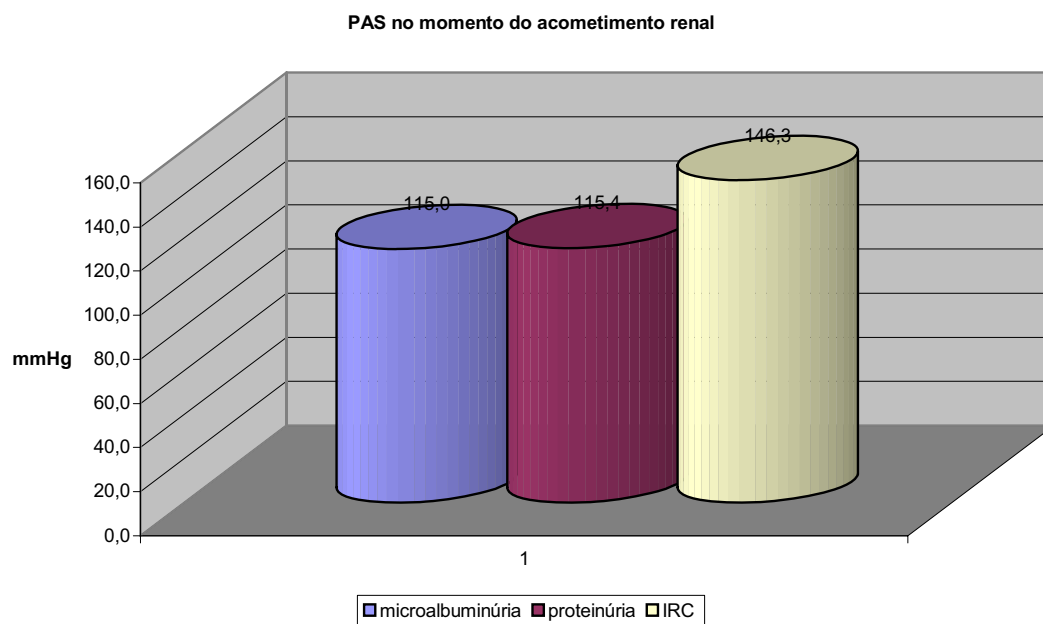
Grupos estudados	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Microalbuminúrico	115,0 ± 11,55	76,4 ± 11,46
Proteinúrico	115,4 ± 14,50	82,7 ± 12,85
Com DRC	146,3 ± 12,03 *	97,3 ± 10,71 *

* $p < 0,05$

Os pacientes com DRC apresentaram média de PAS significativamente maior que os grupos com proteinúria ($p = 0,0002$) e microalbuminúria ($p = 0,000004$), no momento da detecção do acometimento renal. Da mesma forma, a PAD dos pacientes com DRC no momento da detecção do acometimento renal foi maior que a dos grupos com proteinúria ($p = 0,03$) e microalbuminúria ($p = 0,0004$).

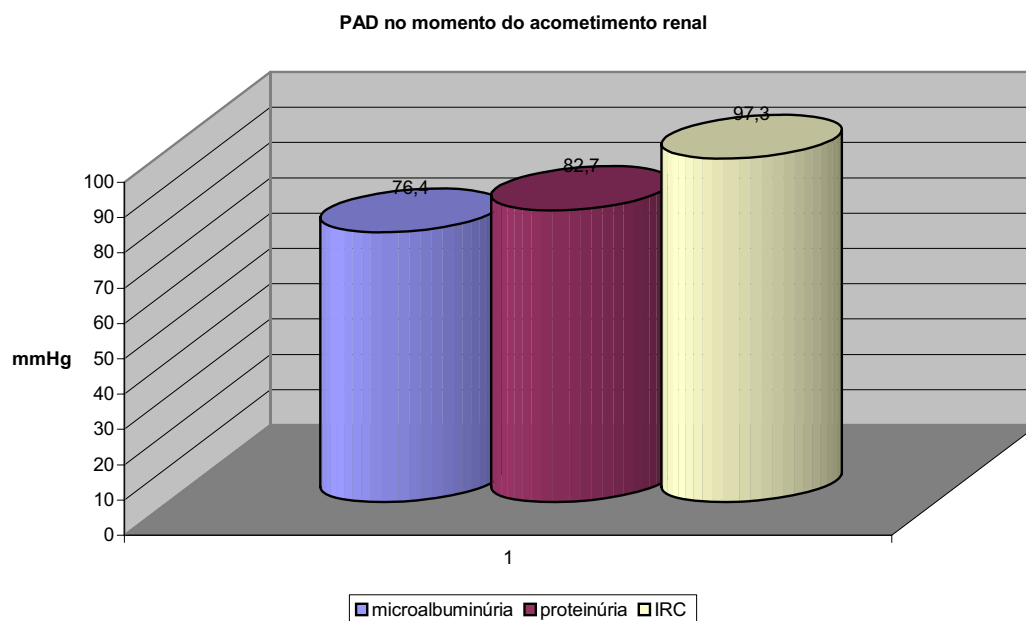
Não houve diferença da PAS e PAD no momento do acometimento renal entre os grupos de pacientes proteinúricos e microalbuminúricos (figuras 7 e 8).

FIGURA 7:



* $p = 0,0002$, comparando-se com o grupo de proteinúria e $p = 0,000004$, comparando-se com o grupo de microalbuminúria

FIGURA 8:



* $p = 0,03$, comparando-se com o grupo de proteinúria e $p = 0,0004$, comparando-se com o grupo de microalbuminúria

5.2.6. HIPERTENSÃO ARTERIAL

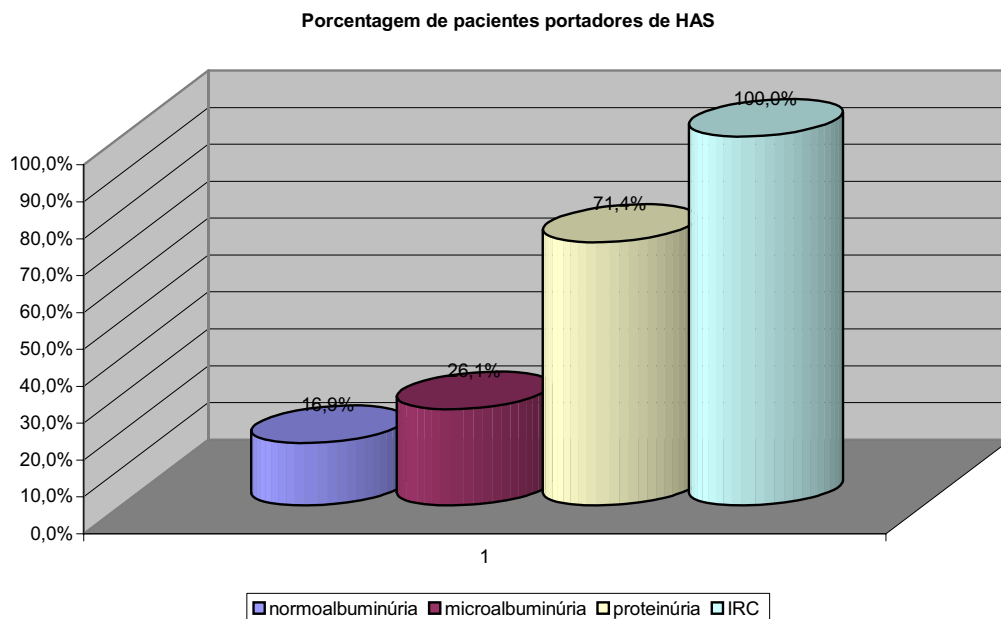
Entre os 205 pacientes estudados, dois não tinham medidas de PA e pertenciam ao grupo dos pacientes normoalbuminúricos. Dos 203 pacientes avaliados, 49 (24,1%) tinham níveis pressóricos acima do P95 ao fim do estudo. Vinte e sete desses pacientes eram normoalbuminúricos, seis tinham microalbuminúria, dez apresentavam proteinúria e seis, DRC.

Portanto, nos pacientes com normoalbuminúria, microalbuminúria, proteinúria e DRC, as porcentagens de pacientes hipertensos eram, respectivamente: 16,9%, 26,1%, 71,4% e 100%.

Houve associação entre presença de proteinúria e HAS ($p = 0,0001$) e DRC e HAS ($p=0,00002$). Não foi encontrada associação entre presença de microalbuminúria e HAS ($p = 0,29$) (figura 9).

Comparando-se a idade do paciente e o tempo de DM1 ao diagnóstico da HAS entre os diversos grupos, observou-se que não houve associação estatisticamente significativa.

FIGURA 9



* $p = 0,0001$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

+ $p = 0,00002$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

5.2.7. RETINOPATIA DIABÉTICA

Cento e setenta e cinco pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica, representando 85,4% dos pacientes estudados. Entre os pacientes sem avaliação do fundo de olho, dois pertenciam ao grupo de microalbuminúria, dois ao grupo de proteinúria, um ao grupo de DRC e vinte e cinco ao grupo de pacientes normoalbuminúricos.

Vinte e um pacientes apresentaram alteração retiniana, representando 12% do grupo estudado. Desses, seis (28,6%) evoluíram com normalização do fundo de olho em exames subsequentes, dois pertencentes ao grupo com microalbuminúria e o restante ao grupo normoalbuminúrico.

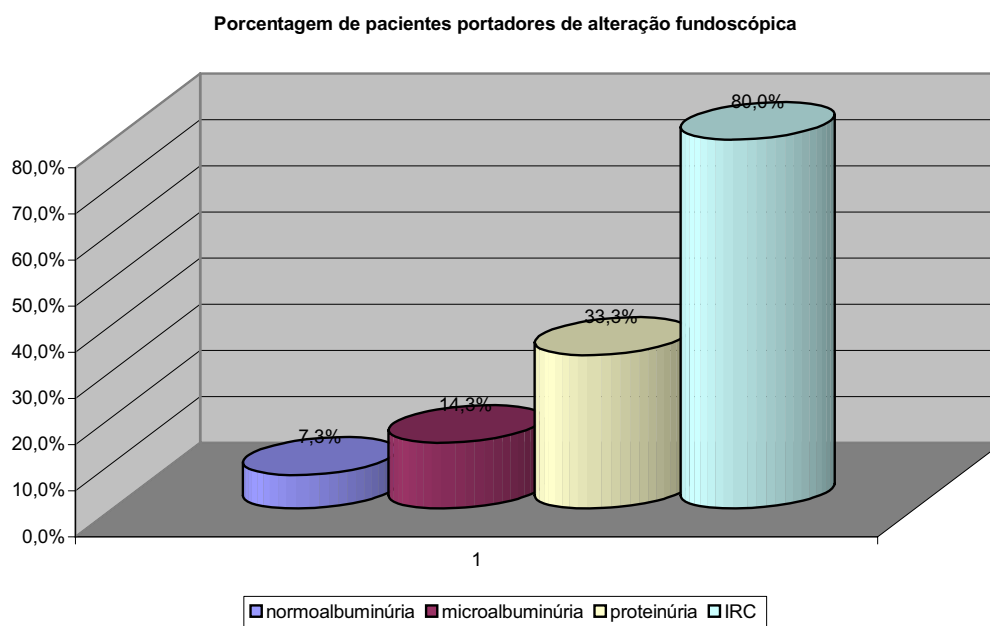
Seis pacientes (28,6%) apresentaram retinopatia não proliferativa, um do grupo de pacientes microalbuminúricos e cinco do grupo de pacientes normoalbuminúricos.

Nove pacientes apresentaram retinopatia proliferativa; quatro com proteinúria, quatro com DRC e um normoalbuminúrico.

O grupo de pacientes com microalbuminúria apresentou pelo menos uma alteração no exame fundoscópico em 14,3% dos casos. Os pacientes com proteinúria, em 33,3% e os com DRC em 80% dos casos avaliados. Os pacientes normoalbuminúricos apresentaram sinais de retinopatia diabética em 7,3% dos casos. Detectou-se dois casos de amaurose unilateral, ambos pertencentes ao grupo de pacientes com DRC.

Houve associação entre presença de proteinúria e alteração retiniana ($p = 0,016$) e DRC e alteração do FO ($p = 0,0003$). Não foi encontrada associação entre microalbuminúria e alteração retiniana ($p = 0,38$) (figura 10).

FIGURA 10



* $p = 0,016$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria
 + $p = 0,0003$, comparando-se com o grupo de normoalbuminúria

6. DISCUSSÃO

6.1. ASPECTOS GERAIS

A nefropatia diabética não é comum em crianças e adolescentes e a maioria dos estudos avalia a prevalência da ND após 20 a 40 anos de DM1^{22,23,24}. Além disso, grande parte dos estudos sobre ND inclui pacientes com idade de diagnóstico do DM1 mais tardia, após 15 anos de vida^{24,25}. Esse estudo avaliou a presença de ND em crianças e adolescentes com diagnóstico do DM1 na infância (média de $6,1 \pm 3,54$ anos) e com tempo médio de diabetes de 11,3 anos.

6.2. PREVALÊNCIA DA NEFROPATIA DIABÉTICA

O diagnóstico de ND foi considerado nos pacientes quando apresentavam microalbuminúria, proteinúria ou DRC. O estágio de hiperfiltração não foi avaliado devido à falta de dados nos prontuários que permitissem a análise. Esse estudo revelou prevalência de ND, de 21%, sendo 11,2 % de pacientes com microalbuminúria, 6,8% com proteinúria e 3,0% com DRC. No grupo de pacientes com microalbuminúria, 65,2% apresentaram essa alteração com menos de 10 anos de DM1; no grupo de indivíduos proteinúricos, a proteinúria surgiu antes de 10 anos de diabetes em 35,7 % dos pacientes. A DRC foi detectada nos seis pacientes entre 10 e 15 anos de DM1. Nesse estudo,

portanto, 9,8% dos pacientes com alteração significativa do acometimento renal apresentaram essa alteração com menos de 10 anos de diabetes, sendo 7,3% a microalbuminúria e 2,5%, a proteinúria.

A literatura, através de estudos que avaliaram crianças e adolescentes com tempo médio de DM1 similares ao nosso estudo, revela prevalência de microalbuminúria em torno de 4 a 21%, sendo raro a presença de proteinúria e DRC^{117,118,119}.

Comparações com estudos prévios são difíceis de interpretar devido a diferenças metodológicas. Os critérios utilizados para o diagnóstico da ND variam, bem como os métodos laboratoriais utilizados para medir a excreção urinária de albumina. Outros fatores a serem considerados são a idade média dos pacientes ao diagnóstico do DM1 e o tempo de diabetes, que também são variáveis entre os estudos.

Svensson e col (2004)²⁶, avaliaram a presença de ND em crianças com diagnóstico de DM1 entre 0 e 14 anos, com média de $8,9 \pm 3,7$ anos, e média do tempo de acompanhamento de 12 ± 4 anos. O desenvolvimento de microalbuminúria ocorreu em 18% dos pacientes; nenhum indivíduo evoluiu, nesse período, com proteinúria ou DRC.

Outro estudo da mesma autora, publicado em 2003, revelou a presença de ND (micro e macroalbuminúria) em 5,6% dos pacientes, todos com diagnóstico de DM1 após 15 anos de idade, com média de tempo de diabetes de 9 anos. A microalbuminúria foi encontrada em 4,7% dos casos e a proteinúria em 0,9% dos pacientes estudados²⁵.

Tryggvason e col (2004)²⁴ avaliaram 343 pacientes com DM1 e idade média ao diagnóstico de 15,2 anos. O tempo médio de diabetes foi de $20,2 \pm 11,4$ anos e foi detectada proteinúria em 19% dos indivíduos.

Em trabalho publicado em 1997¹¹⁶ foram avaliados pacientes com idade média de $15,9 \pm 4,4$ anos e média de duração do DM1 de $8,8 \pm 3,7$ anos. A microalbuminúria foi identificada em 11% dos 272 pacientes examinados. Nenhum paciente apresentou proteinúria ou DRC.

Schultz e col (1999) avaliaram 494 crianças com idade média de 14 anos ao diagnóstico do DM1 e tempo médio de diabetes de 5 anos. Foi detectada microalbuminúria em 12,8% das crianças; dessas, apenas 4,8% apresentaram microalbuminúria persistente. Oito pacientes (1,6%) desenvolveram proteinúria, e nenhum DRC. Foi descrito um caso de remissão da proteinúria³⁰.

Em estudo de coorte longitudinal de crianças e adolescentes publicado por Rudberg e col em 1993¹¹⁹, 11% dos pacientes desenvolveram microalbuminúria com tempo médio de diabetes de 7 anos.

Comparando-se a prevalência de ND encontrada em nosso estudo com a literatura, percebe-se que em nossa casuística houve maior frequência de acometimento renal, principalmente nas suas formas mais graves (proteinúria e DRC). Com um tempo médio de diabetes de 11,3 anos, encontramos proteinúria e DRC em 9,8% dos pacientes. Esse dado poderia ser explicado pelo controle glicêmico inadequado desses pacientes, já que encontramos uma HbA1c bem acima dos valores de referência preconizados². Porém, ao compararmos o controle glicêmico de nossos pacientes com os da literatura, principalmente em estudos avaliando crianças e adolescentes, vimos que são semelhantes. Schultz e col (1999), ao avaliarem 494 crianças e adolescentes com DM1, encontraram valores médios de HbA1c na população total de diabéticos de 9,9%. Nos pacientes com microalbuminúria, a média da HbA1c foi de 10,8%, estatisticamente

superior à média da população total³⁰. Salardi e col também encontraram valores semelhantes de HbA1c, em estudo publicado em 1990¹¹⁸.

Outra explicação para a grande prevalência de proteinúria e DRC nesses pacientes poderia ser a influência de fatores genéticos. Esse estudo não avaliou a influência genética no desenvolvimento da ND, mas a literatura sugere fortemente que a ND ocorre com maior freqüência em determinadas famílias, demonstrando a predisposição herdada para essa complicação do DM^{50,51}.

Níveis mais elevados de pressão arterial sistêmica também poderiam explicar essa maior incidência de proteinúria e DRC encontrada em nosso estudo^{25,60,68,70,79,82,121}. Entretanto, nosso trabalho não avaliou o controle da PA dos pacientes ao longo do acompanhamento. Desse modo, não podemos afirmar que o controle pressórico dos nossos pacientes é pior quando comparado ao controle pressórico dos pacientes em outros trabalhos. Seria interessante avaliar este parâmetro em nossos pacientes no sentido de verificar se a hipertensão arterial e/ ou o inadequado controle dos níveis pressóricos contribuiu para esses achados.

Dentre os 23 pacientes com diagnóstico de microalbuminúria, nove (39,1%) apresentaram remissão da microalbuminúria, quatro (17,4%) sem o uso de IECA e cinco (21,7%) com o uso dessa classe de medicamento. Esse achado confirma dados da literatura, de regressão da microalbuminúria para normoalbuminúria em torno de 30 a 60% dos casos^{62,63,64,65,122}. Schultz e col (1999)³⁰ demonstraram que, em seu estudo, 49% dos pacientes com diagnóstico de microalbuminúria entraram em remissão.

A regressão da microalbuminúria é mais freqüente com o uso de IECA; porém também ocorre em pacientes que não fizeram uso desse medicamento. Svensson e col, em

estudo publicado em 2005²⁶, relataram remissão da microalbuminúria em 40% dos casos sem o uso de IECA.

Antigamente pensava-se que a microalbuminúria fatalmente evoluiria para proteinúria. Hoje sabe-se que ela é fator de risco importante para a progressão da lesão renal, mas não necessariamente evoluirá para tal. Ainda não se sabe se esses pacientes com aparente remissão da microalbuminúria desenvolverão ND posteriormente^{26,62,63,64,65,122}.

6.3. A INFLUÊNCIA DA DURAÇÃO DO DM1 SOBRE A PREVALÊNCIA DE ND

A duração do DM1 é considerada fator de risco para o desenvolvimento da ND em vários trabalhos^{16,22,24,30,123}.

Nosso estudo revelou associação entre duração do DM1 e presença de ND, já que os pacientes normoalbuminúricos apresentaram tempo médio de diabetes menor que os pacientes microalbuminúricos, proteinúricos e com DRC.

Em estudo norte-americano, publicado em 1990²², que avaliou 657 pacientes com idade média de 24 anos e média de duração do DM1 de 16 anos foi observado que a nefropatia clínica afetou aproximadamente 30% dos pacientes aos 20 anos de diabetes e 40% após 30 anos de DM1.

Estudo mais recente detectou ND em 22,6% dos pacientes aos 20 anos de DM1 e em 40,3% após aproximadamente 35 anos de DM1²⁴. Nesse sentido, os resultados de nosso estudo corroboram os dados da literatura, pois quanto maior a duração do DM1, maior a prevalência de acometimento renal, incluindo microalbuminúria, proteinúria e DRC.

6.4. A INFLUÊNCIA DO CONTROLE GLICÊMICO CRÔNICO SOBRE A PREVALÊNCIA DE ND

A média dos valores de HbA1c encontrada nesse estudo foi de 9,4%, que está bem acima dos valores de referência. Os pacientes normoalbuminúricos, microalbuminúricos e com DRC tiveram médias de HbA1c semelhantes: 9,3%, 9,3% e 9,8%, respectivamente. No grupo de pacientes com DRC, foram consideradas as médias da HbA1c antes do desenvolvimento da DRC, pois sabe-se que a doença renal crônica pode alterar os resultados da hemoglobina glicada. O principal motivo da interferência da DRC nas dosagens da hemoglobina glicada é a menor sobrevida das hemácias nesses pacientes^{114A}.

O grupo de pacientes com proteinúria apresentou média de HbA1c significativamente mais alta que os demais grupos: 10,8% ($p < 0,005$). Primeiramente, sabe-se que o controle glicêmico em crianças e adolescentes é mais difícil de ser alcançado que em adultos. O estudo DCCT¹⁶ revelou que mesmo o grupo de tratamento intensivo não conseguiu um controle metabólico ideal. Na faixa etária de 13 a 18 anos (195 participantes), a média dos níveis de HbA1c foi 1% mais alta que nos adultos tratados de forma similar.

Estudos em adultos, incluindo pacientes com e sem complicações microvasculares, revelam médias de HbA1c em torno de 7,3 a 8,4%^{24,25}. Svensson e col (2003)²⁵ estudaram 426 pacientes com DM1 e encontraram valores médios de HbA1c de 7,8% nos indivíduos sem ND e 8,4% nos com proteinúria, diferença esta estatisticamente significativa.

Tryggvason e col (2004)²⁴ avaliaram 343 pacientes com DM1 e acharam valores médios de HbA1c de 7,3% nos sem ND e 8,0% nos com microalbuminúria ou proteinúria.

Na faixa etária pediátrica, alguns trabalhos^{26,31} mostram médias de HbA1c menores que as encontradas nesse estudo (7,5% a 8,7%), e outros mostram valores médios de HbA1c semelhantes, em torno de 9,9%^{30,117}, conforme descrito anteriormente. Portanto, apesar do controle glicêmico em longo prazo dos pacientes desse estudo não ser adequado, é comparável a outros trabalhos da literatura, revelando a dificuldade em se obter o controle metabólico ideal em crianças e adolescentes. A ADA (2006)² definiu valores de referência diferentes para a faixa etária pediátrica. As crianças de 0 a 6 anos devem manter os valores de HbA1c entre 7,5% e 8,5%. Nas idades entre 6 e 19 anos, é considerado bom controle glicêmico uma HbA1c em torno de 8%.

Esse estudo revelou a associação entre pior controle glicêmico e presença de proteinúria já na faixa pediátrica. A maioria das publicações também relacionam a presença de ND com controle glicêmico inadequado em longo prazo^{16,24,25,26,30,117,118,119,120}. Portanto, deve-se continuar tentando conseguir o melhor controle glicêmico possível nas crianças e adolescentes, para se tentar reduzir as complicações renais.

Não foi encontrada associação entre controle glicêmico em longo prazo e presença de DRC. Este achado pode ser explicado pelo número pequeno de pacientes que evoluíram para DRC em nosso estudo, já que diversos trabalhos confirmam a relação entre mau controle glicêmico e o desenvolvimento do quadro^{126,127,128}. Klein e col (1999)¹²⁴ avaliaram 996 pacientes com DM1 e encontraram relação entre a inadequação do controle glicêmico e o desenvolvimento de DRC. Os pacientes com HbA1c acima de 8% representaram 75% dos indivíduos que evoluíram para doença renal crônica.

6.5. RELAÇÃO ENTRE PERFIL LIPÍDICO E ND

Existem vários estudos relacionando alterações do perfil lipídico com nefropatia diabética^{68,70,79,82}.

Um estudo publicado em 1999⁸² teve como objetivo avaliar se a dislipidemia de pacientes pediátricos com DM1 resultou de mau controle glicêmico e/ ou foi determinada por fatores genéticos. Além disso, nesse mesmo estudo, foi avaliada e detectada uma associação entre dislipidemia e o risco de desenvolvimento de microalbuminúria⁸². O referido estudo concluiu que o controle glicêmico e a história familiar positiva para dislipidemia são importantes determinantes dos níveis lipídicos em crianças com DM1. Ambos podem contribuir para o risco subsequente de doença cardiovascular e desenvolvimento de microalbuminúria⁸².

Rosengard-Barlund e col, em trabalho publicado em 2006¹²⁷, avaliaram o perfil lipídico em 152 pacientes com DM1, e encontraram associação entre maiores níveis de LDL-c e progressão da ND.

Coonrod e col (1993)⁶⁸ avaliaram 256 pacientes com DM1 inicialmente normoalbuminúricos. Após 2 anos de acompanhamento, 9,4% evoluíram para microalbuminúria e um paciente desenvolveu proteinúria. Valores mais elevados de LDL-c foram preditores de ND, nesse estudo⁶⁸.

Em nosso estudo, comparamos os diversos grupos avaliados em relação às concentrações plasmáticas de CT, LDL-c e triglicérides. Nos grupos com proteinúria e DRC, foram considerados os valores médios desses lípidos antes do desenvolvimento da proteinúria, pois sabe-se que a presença de proteinúria nefrotizante pode alterar os valores dos lípidos circulantes. Os mecanismos responsáveis pelas alterações lipídicas

são multifatoriais e incluem aumento da síntese de lipoproteínas e diminuição do metabolismo e da excreção das partículas lipídicas circulantes^{115,128}.

Comparando-se os grupos de pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos, não houve diferença estatística das concentrações de lípides plasmáticos. Os pacientes com proteinúria e DRC apresentaram valores plasmáticos de CT, LDL-c e triglicérides maiores que os pacientes normoalbuminúricos.

Portanto, nosso estudo revelou associação entre aumento de CT, LDL-c e triglicérides e presença de proteinúria e DRC, corroborando os dados da literatura.

Os valores de referência de CT, LDL-c e triglicérides para crianças e adolescentes com DM1 são, respectivamente: 170 mg/dl, 100 mg/dl e 150 mg/dl². O nosso estudo revelou médias de lípidos dentro dos valores de referência nos grupos de pacientes normoalbuminúricos e microalbuminúricos. Os pacientes proteinúricos e com DRC apresentaram valores médios de CT e LDL acima dos níveis recomendados pela literatura, e valores médios de triglicérides de acordo com a recomendação². Classicamente a hipertrigliceridemia é considerada a alteração lipídica mais freqüente nos pacientes com DM^{129,130}, o que não ocorreu em nosso estudo. Entretanto, outros trabalhos envolvendo pacientes com DM1 também encontraram alterações mais pronunciadas nos níveis de CT e LDL que nos valores de triglicérides. Nesse sentido, Perez e col (2000)¹³¹ estudaram 334 pacientes com DM1, e encontraram alterações do LDL-c em 16% dos casos e alterações dos valores de triglicérides em apenas 5% dos indivíduos.

Ladeia e col (2006)¹³², em estudo brasileiro, avaliaram 94 pacientes com DM1 com média de idade de 15,4 anos e tempo médio de DM1 de 5 anos. A média dos valores de CT, LDL-c e triglicérides encontrados nesses pacientes foram, respectivamente, de 168,6

mg/dl, 110,9 mg/dl e 78,3 mg/dl. Os autores encontraram uma alta prevalência de hipercolesterolemia, envolvendo 54,6% dos indivíduos.

Kershner e col (2006)¹³³ estudaram o perfil lipídico de 2246 pacientes com DM1 e DM2, e encontraram CT maior que 240 mg/dl em 5% dos casos, LDL-c acima de 160mg/dl em 3% e triglicérides acima de 400 em 2% dos indivíduos.

Dessa forma, nosso achado está de acordo com esses estudos mais recentes.

6.6. RELAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL E ND

Vários estudos têm demonstrado relação entre níveis mais elevados de PA e desenvolvimento de nefropatia diabética, não obrigatoriamente caracterizando um quadro hipertensivo^{25,60, 68,70,79,82,121}.

O nosso estudo mostrou que os pacientes com DRC apresentaram médias de PAS e PAD significativamente maiores que os com proteinúria e microalbuminúria no momento da detecção do acometimento renal.

Não houve diferença estatística das médias das PAS e PAD no momento do acometimento renal entre os grupos de pacientes proteinúricos e microalbuminúricos. Ou seja, médias mais elevadas de PAS e PAD estiveram relacionadas ao desenvolvimento de DRC, mas não de proteinúria. Esses dados estão de acordo com a literatura, que relaciona a piora da função renal nos pacientes com proteinúria com níveis mais elevados de PA⁹⁶.

Uma explicação para não haver diferença entre as médias da PAS e PAD no momento do acometimento renal entre os pacientes microalbuminúricos e proteinúricos poderia ser o

uso de IECA em 85,7% dos casos no grupo de indivíduos proteinúricos, com conseqüente melhora do controle pressórico. No momento do diagnóstico da proteinúria, oito pacientes (57,1%) já eram hipertensos. No grupo de pacientes microalbuminúricos, apenas três, representando 13% dos casos, eram hipertensos no momento da detecção dessa alteração renal. Os indivíduos microalbuminúricos faziam uso de IECA em 32,7% dos casos ao fim da avaliação. Observou-se que, por motivos diversos, uma parte dos pacientes de nosso estudo com microalbuminúria e proteinúria não estavam em uso de IECA, embora já sejam bem estabelecidos na literatura os benefícios dessa classe de medicamento na prevenção e progressão da ND^{85,90,91}.

Nosso estudo também revelou associação entre proteinúria e DRC e presença de HAS: os pacientes normoalbuminúricos apresentaram HAS em 16,9% dos casos; os microalbuminúricos em 26,1%, os proteinúricos e com DRC em 71,4% e 100%, respectivamente.

Nossos dados corroboram os dados da literatura. A prevalência de HAS essencial nos pacientes com DM 1 normoalbuminúricos é similar à da população em geral¹²⁶. A microalbuminúria usualmente precede as elevações da PA e quando há a presença de proteinúria, a prevalência de HAS pode chegar até 85%¹³⁴.

Al Hermi e col (2005)¹³⁵ avaliaram 32 crianças e adolescentes com 5 ou mais anos de DM1 e detectaram HAS em 50% dos pacientes com microalbuminúria e proteinúria.

Pacientes com DM podem apresentar padrões alterados da homeostase pressórica durante as 24h¹³⁶. Mesmo pequenas alterações, freqüentemente vistas em pacientes normotensos na avaliação da PA por aferição em consultório, podem estar implicadas em aumento do risco de complicações microvasculares¹³⁶. Vários estudos têm relacionado

alterações na PA detectadas através da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) com a presença de microalbuminúria^{137,138,139,140}.

Darcan e col (2006)¹³⁷ avaliaram 68 crianças e adolescentes com DM1 e média de idade de 14,4 anos. Na aferição de PA realizada em consultório, todos os pacientes eram considerados normotensos. Foi diagnosticada HAS em 54% dos pacientes microalbuminúricos e em 17,5% dos normoalbuminúricos, através da MAPA¹³⁷.

Sochett e col, em estudo publicado em 1998¹⁴¹, avaliaram 39 adolescentes com DM1, 22 normoalbuminúricos e 17 com microalbuminúria. Os dois grupos de pacientes foram submetidos à MAPA, e os pacientes microalbuminúricos apresentaram uma média maior da PAS nas 24 horas e maior média da PAS noturna, demonstrando relação entre microalbuminúria e alteração da homeostase pressórica.

A maioria desses estudos sugere que a elevação da PA detectada pela MAPA ocorre em paralelo com a progressão da doença renal e não necessariamente prediz o seu desenvolvimento. Portanto, a presença de microalbuminúria e de alterações dos níveis pressóricos poderiam ser sinais da presença de disfunção endotelial nesses pacientes.

6.7. RELAÇÃO ENTRE ND E RETINOPATIA DIABÉTICA

Na população estudada foram encontradas pelo menos uma alteração no exame fundoscópico em 12% dos casos, e retinopatia persistente em 8,6%. Os pacientes normoalbuminúricos, microalbuminúricos, proteinúricos e com DRC apresentaram alteração no exame fundoscópico em pelo menos uma ocasião em 7,3%, 14,3%, 33,3% e 80% dos casos avaliados, respectivamente.

A retinopatia é reconhecidamente uma das mais freqüentes complicações tardias do DM1 com os primeiros casos sendo detectados três a quatro anos após o início do diabetes. A partir daí, ocorre um crescimento exponencial de forma que após 20 anos de duração do DM1 a incidência cumulativa de retinopatia alcança quase 100%^{2,142}.

Estudo realizado por Boggetti e col (1997)¹¹⁶ avaliaram a presença de retinopatia em pacientes pré-púberes com tempo de DM1 semelhante ao do nosso estudo, $11,9 \pm 4,2$ anos de doença. A retinopatia diabética foi detectada em 9,4% dos casos, prevalência semelhante à encontrada em nosso estudo.

Estudos avaliando população de diabéticos adultos com ND encontraram prevalência de retinopatia diabética bem mais alta. Tryggvason e col (2004)²⁴ encontraram 90% de retinopatia nos pacientes proteinúricos, com tempo médio de DM1 de 20,2 anos. Svensson e col, em estudo publicado em 2003²⁵, detectaram retinopatia em 38% dos indivíduos diabéticos com microalbuminúria e proteinúria e tempo médio de DM1 de 10 anos.

Nosso estudo também demonstrou associação entre proteinúria e DRC e presença de retinopatia diabética, estando de acordo com dados da literatura¹⁵.

7. CONCLUSÃO

A prevalência de ND se mostrou alta em nosso estudo, especialmente considerando-se suas formas mais graves. Em um tempo médio de DM1 de 11,3 anos, detectamos 21% de acometimento renal, e 9,8% de proteinúria e DRC. Os fatores associados à presença de ND detectados em nosso estudo foram a duração do DM1, pior controle glicêmico em longo prazo, valores mais elevados de colesterol total, LDL-c e triglicérides, níveis mais altos de PA e presença de retinopatia diabética.

Portanto, a melhora do controle glicêmico em longo prazo e o cuidado em manter os níveis de PA e valores de lípides plasmáticos dentro dos valores de referência para sexo e idade são abordagens fundamentais para tentar reduzir a ND nas crianças e adolescentes de nosso serviço. Além disso, a presença de retinopatia diabética nesses pacientes deve ser um sinal de alerta sobre a possibilidade de desenvolvimento de ND ou de já haver o dano renal associado.

Ainda existe um longo caminho para o conhecimento da situação da nefropatia diabética na criança e adolescente. No entanto, a detecção desses fatores associados à lesão renal na população estudada nos chama a atenção para maior preocupação em controlá-los. Dessa forma, esses aspectos devem ser levados em consideração para a elaboração de novos protocolos de abordagem de crianças e adolescentes diabéticos em nosso meio.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Gomes MB, Lucchetti MR, Gazzola H, Dimetz T, Goncalves MF, Neves R, Matos H. Microalbuminuria and associated clinical features among Brazilians with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;35(2-3):143-7.
- 2-American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations. New York: *Diabetes Care*, 29(suppl1) 2006.
- 3-Kyllo CJ, Nuttal FQ. Prevalence of diabetes mellitus in school-age children in Minnesota. *Diabetes* 1978;27:57.
- 4-Green A, Gale EAM, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339:905-9.
- 5-Bao MZ, Wang JX, Dorman JS et al. HLA-DQ beta non-Asp-57 allele and incidence of diabetes in China and the USA. *Lancet* 1989;II:497-8.
- 6-Ferreira SRG, Franco LJ, Vivolo MA, Negrato CA, Simões ACP, Venturelli CR. Population-based incidence of IDDM in the state of São Paulo, Brazil. *Diabetes Care* 1993;16:701-4.
- 7-Campos JJB, Almeida HGG, Iochida LC, Franco LJ. Incidência de diabetes mellitus insulino-dependente (tipo 1) na cidade de Londrina, PR-Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42:36-44.
- 8-EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355:873-6.
- 9-Miller JL, Silverstein JH. The management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18(2):111-23.
- 10-Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 1999;22(2):345-54.
- 11-Palmberg P, Smith M, Waltman S, Krupin T. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 1981;88:613-8.
- 12-Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363-70.

- 13-Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK. Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes: An epidemiological study. *Diabetologia* 1983;25: 496-501.
- 14-Rossing P, Rossing K, Jacobsen P, Parving HH. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1995;44:739-43.
- 15-Karavanaki K, Baum JD. Coexistence of impaired indices of autonomic neuropathy and diabetic nephropathy in a cohort of children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003 Jan;16(1):79-90.
- 16-DCCT. 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;329:977-86.
- 17-Bright R: Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep* 1836; 1:338-48.
- 18-Kimmelstiel P, Wilson C: Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12:83-90.
- 19-O'Meara YM, Brady HR, Brenner BM. Glomerulopathies associated with multisystem diseases. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser, SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. International Edition: McGraw-Hill; 2001:1590-7.
- 20-Borch-Johnsen K: The prognosis of insulin-dependent diabetes mellitus. An epidemiological approach. *Dan Med Bull* 1989; 36:336-42.
- 21-Lopes de Faria JB: Atualização em fisiologia e fisiopatologia: Patogênese da nefropatia diabética. *J Bras Nefrol* 2001; 23(2):121-9.
- 22-Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Laport RE, Kuller LH. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration – Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990; 39:1116-24.
- 23-Stephenson J, Fuller JH. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;278-85.
- 24-Tryggvason G, Indridason OS, Thorsson AV, Hreidarsson AB, Palsson R. Unchanged incidence of diabetic nephropathy in Type 1 diabetes: a nation-wide study in Iceland. *Diabet Med* 2004;22:182-187.
- 25-Svensson M, Sundkvist G, Arnqvist HJ, Björk E, Blohmé G, Bolinder J, Henricsson M, Nyström L, Torffvit O, Waernbaum I, Östman J, Eriksson JW. Signs of nephropathy may occur early in young adults with diabetes despite modern diabetes management. Results from the nationwide population-based diabetes incidence study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003;26:2903-9.

- 26-Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes: a population-based study in northern Sweden. *Diabetes Care* 2004;27(4):955-62.
- 27-Joner 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.
- 28-Harvey JN, Allagoo B. The long-term renal and retinal outcome of childhood-onset Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003;21:26-31.
- 29-Rudberg S, Ullman E, Dahlquist G. Relationship between early metabolic control and the development of microalbuminuria – a longitudinal study in children with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993; 36: 1309-14.
- 30-Schultz CJ, Konopelska T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
- 31-Drummond KN, Kramer MS, Suissa S, Lévy-Marchal C, Dell’Aniello S, Sinaiko A, Mauer M. Effects of duration and age at onset of type 1 diabetes on preclinical manifestations of nephropathy. *Diabetes* 2003;52:1818-24.
- 32-Reichard M, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329:304-9.
- 33-Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications: how much does the glucose hypothesis explain? *Ann Intern Med* 1996;124:86-9.
- 34-Myers BD, Winetz JA, Chui F, Michaels AS. Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy: a study of glomerular barrier function. *Kidney Int* 1982; 21:633-41.
- 35-Trevisan R, Barnes DJ, Viberti G. Pathogenesis of Diabetic Nephropathy. In: John Pickup J, Williams J. *Text Book of Diabetes*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1997:52.1-52.21.
- 36-Pieper GM, Gross GJ. Endothelial dysfunction in diabetes. In: Rubanyi G, ed. *Cardiovascular Significance of Endothelium-derived Vasoactive Factors*. New York: Futura 1991; 223-49.
- 37-Elliot TG, Cockcroft JR, Groop PH, Viberti GC, Ritter JM. Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin Sci* 1993; 85:687-93.

- 38-Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. *Diabetologia* 1989; 32:219-26.
- 39-Brownlee M, Cerami A, Vlassara II. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 318:1315-21.
- 40-Berg TJ, Bangstad HJ, Torjesen PA, Osterby R, Bucala R, Hanssen KF. Advanced glycation end products in serum predict changes in the kidney morphology of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1997; 46(6):661-5.
- 41-Bucala R, Tracey TJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87:432-8.
- 42-Hayashi R, Hayakawa N, Makino M, Nagata M, Kakizawa H, Uchimura K, Hamada M, Aono T, Fujita T, Shinohara R, Nagasaka A, Itoh M. Changes in erythrocyte sorbitol concentrations measured using an improved assay system in patients with diabetic complications and treated with aldose reductase inhibitor. *Diabetes Care* 1998; 21(4):672-3.
- 43-Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1999; 22 (suppl 2):B65-B71.
- 44-Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-De La Cruz MC, Hong SW, Isono M et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:8015-20.
- 45-Raats CJ, Van Den Born J, Berden JII. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57:385-400.
- 46-Vora JP, Anderson S, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: the role of glomerular hemodynamic factors. In: Mogensen CE, ed. *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. 2nd ed. Netherlands: Kluwer Academic Publishers 1994; 223-32.
- 47-Zatz R, Dunn DR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986; 77:1925-30.
- 48-Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999; 56:393-405.
- 49-Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000; 43:1205-23.

- 50-Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T, Parving H-H. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41:719-22.
- 51-Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assesment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2449-54.
- 52-Kennefick TM, Anderson F. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 1997; 17:441-7.
- 53-Hollenberg NK, Price DA, Fisher ND, Lansang MC, Perkins B, Gordon MS, Williams GH, Laffel LM. Glomerular hemodynamics and the renin-angiotensin system in patients with type 1 diabetes mellitus. *Kidney Int* 2003; 63(1):172-8.
- 54-Santos RAS, Passaglio KT, Pesquero JB, Bader M, Simões e Silva AC. Interaction between angiotensin-(1-7), kinins and angiotensin II in kidney and blood vessels. *Hypertension* 2001, 38(2):660-4.
- 55-Leehey Dj, Singh AK, Alavi N, Singh R. Role of angiotensin II in diabetica nephropathy. *Kidney Int* 2000, 58:S93-8.
- 56-Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslathi E, Border WA. Diabetic kidney disease is linked to elevated expression of transforming growth factor-beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1814-8.
- 57-Chiarelli F, Cipollone F, Romano F, Tumini S, Constantini F, di Ricco L, Pomilio M, Pierdomenico SD, Marini M, Cuccurullo F, Mezzetti A. Increased circulating nitric oxide in young patients with type 1 diabetes and persistent microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 2000;49(7):1258-63.
- 58-Rabelink TJ, Bakris GL. The rennin-angiotensin system in diabetic nephropathy: the endothelial connection. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24:381-8.
- 59-Jaimes EA, Galceran JM, Raul L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998; 54;775-84.
- 60-Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89-93.
- 61-Parving HH, 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.
- 62-Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five follow-up study. *Diabetes Care* 1994; 17:120-5.

- 63-Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does microalbuminuria predict diabetic nephropathy? *Diabetes Care* 2001; 24:1560-6.
- 64-Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005;54(7):2164-71.
- 65-Dahlquist G, Stattin EL, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type-1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(7):1382-6.
- 66-Warram JH, Dong F, Krolewski AS. Bimodal distribution of the incidence rate of microalbuminuria according to duration of IDDM. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:457-61.
- 67-Microalbuminuria Collaborative Study Group UK: Risk factors for development of microalbuminuria in insulin-dependent diabetic patients: A Cohort Study. *Br Med J* 1993; 306:1235-9.
- 68-Coonrod BA, Ellis D, Becker DJ, et al. Predictors of microalbuminuria in individual with IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16:1376-83.
- 69-Sinha RN, Patrick Aw, Richardson L, Wallymahmed M, MacFarlane IA. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1997;73(859):293-4.
- 70-Kordonouri O, Danne T, Hopfenmuller W, Enders I, Hovener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure: are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus? *Acta Paediatr* 1996;85(1):43-8.
- 71-Predictors of the development of microalbuminuria in patients with Type 1 diabetes mellitus: a seven-year prospective study. The Microalbuminuria Collaborative Study Group. *Diabet Med*. 1999;16(11):918-25.
- 72-Mathiesen ER, Ronn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990; 39:245-9.
- 73-Rossing P. Promotion, prediction, and prevention of progression in diabetic nephropathy. *Dan Med Bull* 1998; 45:354-69.
- 74-Chiarelli F, Verroti A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic Nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr Suppl* 1998; 425:42-5.
- 75-Amin R, Turner C, van Aken S, Bahu TK, Watts A, Lindsay DR, Dalton RN, Dunger DB. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1

diabetic subjects: The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int.* 2005 Oct;68(4):1740-9.

76-Salcedo-Alejos M, Banda-Espinoza F, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Irbesartan reduces creatinine clearance in type 1 diabetic children with renal hyperfunction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Oct;20(10):2120-5.

77-Ichikawa I, Kan V. Regulação do ritmo de filtração glomerular. In Ichikawa I, ed. *Distúrbios Hidroeletrólíticos em Pediatria.* Rio de Janeiro: Revinter 1994:106-22.

78-Pincus MR, Preuss HG, Henry JB. Avaliação da função renal, água, eletrólitos, equilíbrio ácido-base e gases sanguíneos. In: Henry JB ed. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.* São Paulo: Manole Ltda; 1999:139-61.

79-Stephenson JM, Fuller JH. Microalbuminuria is not rare before 5 years of IDDM. *J Diabetes Complications* 1994; 8:166-73.

80-McPherson RA. Proteínas específicas. In: Henry JB ed. *Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.* São Paulo: Manole Ltda; 1999:237-52.

81-Khawali C, Andriolo A, Ferreira SR. Comparison of methods for urinary albumin determination in patients with type 1 diabetes. *Braz J Med Biol Res* 2002;35(3):337-43.

82-Abraha A, Schultz C, Konopelska-Bahu T, James T, Watts A, Stratton IM, Matthews DR, Dunger DB. Glycaemic control and familial factors determine hyperlipidaemia in early childhood diabetes. *Oxford Regional Prospective Study of Childhood Diabetes. Diabet Med* 1999;16(7):598-604.

83-Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;22;290(16):2159-67.

84-Becker BN, Brazy PC, Becker YT, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57:2129-35.

85-Zanella MT, Freire MBS, Milagres R, et al. Blood pressure disturbances in Diabetes mellitus. *J Hypert* 1992; 10(suppl 7):S59-70.

86-Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *North American Microalbuminuria Study Group. Am J Med.* 1995; 99(5):497-504.

- 87-Anderson S, Brenner BM. Pathogenesis of diabetic glomerulopathy: Haemodynamic considerations. *Diab Metab Rev* 1988; 4:163-77.
- 88-Hollenberg NK. Diabetes, nephropathy, and the renin system. *J Hypertens Supp* 2006; 24(1):S81-7.
- 89-Deinum J, Chaturvedi N. The renin-angiotensin system and vascular disease in diabetes. *Semin Vasc Med* 2002; 2(2):149-56.
- 90-The EUCLID Study Group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet* 1997; 349:1787-92.
- 91-Cook J, Daneman D, Spino M, Sochett E, Perlman K, Balfe JW. Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease microalbuminuria in normotensive children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990; 117:39-45.
- 92-Wells T, Rippley R, Hogg R, et al. The pharmacokinetics of enalapril in children and infants with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1064-74.
- 93-Parving H-H. Diabetic nephropathy: prevention and treatment. *Kidney Int* 2001; 60:2041-55.
- 94-Sakarcan A, Tenney F, Wilson JT, et al. The pharmacokinetics of irbesartan in hypertensive children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:742-9.
- 95-Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a target to improve cardiovascular and renal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(6):937-46.
- 96-Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rodhe RD, Lewis EJ. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis*. 1999;34(5):809-17.
- 97-Hansson L, Zanchett A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-62.
- 98-Simões e Silva AC, Oliveira RG, Silva JMP, Monteiro JL. Hipertensão Arterial. In: Leão E, Corrêa EJ, Viana MB, Mota JAC. *Pediatria Ambulatorial*. Belo Horizonte: Coopmed; 1998:571-80.
- 99-Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
- 100-Lopes LMV, Pereira M, Villar L, Moraes M. Diagnostico e tratamento da nefropatia diabética. In: Villar L, Castellar E, Moura E, et al. *Endocrinologia Clínica*. Rio de Janeiro: Medsi 2001; 625-36.

- 101-Flinn JT, Pasko DA. Calcium channel blockers: pharmacology and place in therapy of pediatric hypertension. *Pediatric Nephrol* 2000; 15:302-16.
- 102-Robinson RF, Nahata MC, Batisky DL, Mahan JD. Pharmacologic treatment of chronic pediatric hypertension. *Paediatr Drugs* 2005;7(1):27-40
- 103-Hostetter TH, Meyer TW, Rennke HG, Brenner MB. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass. *Kidney Int* 1986; 30:509-17.
- 104-Rosman JB, Terwee PM, Meyer S, Piers-Becht TPM, Sluiter WJ, Dohker AJM. Prospective randomised trial of early dietary protein restriction in chronic renal failure. *Lancet* 1984;ii:1291-6.
- 105-Fouque D, Laville M, Boissell JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta analysis. *Br Med J* 1992; 304:216-20.
- 106-Kwiterovich PO Jr, Barton BA, McMahon RP, Obarzanek E, Hunsberger S, Simons-Morton D, Kimm SY, Friedman LA, Lasser N, Robson A, Lauer R, Stevens V, Van Horn L, Gidding S, Snetselaar L, Hartmuller VW, Greenlick M, Franklin F Jr. Effects of diet and sexual maturation on low-density lipoprotein cholesterol during puberty: the Dietary Intervention Study in Children (DISC). *Circulation* 1997; 96(8):2526-33.
- 107-Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92(6):670-6.
- 108-Ose L. Diagnostic, clinical, and therapeutic aspects of familial hypercholesterolemia in children. *Semin Vasc Med* 2004; 4(1):51-7.
- 109-Pinto FM. Contribuição da nefropatia diabética para a insuficiência renal crônica na Grande São Paulo. *J Bras Nefrol* 1997;19:256-63.
- 110-Koch M, Thomas B, Tschöpe W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetics. *Diabetologia* 1993; 36:1113-17.
- 111-Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplants outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19(4):433-55.
- 112A-Parving H-H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1989; 299:230-7.
- 112B-Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and

adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt1):1416-21.

113-National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555–576.

114A-Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, Agrawal A, Madsen R, Goldstein DE. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? *Clin Chem* 2002; 48(5):784-6.

114B-Malone M, Dukes C, McKaveney T, Meha S, Verji M, Warty V. Comparison between Abbott IMX and Biorad HPLC methods for determination of glycosylated hemoglobin A1c levels in subjects with normal and atypical hemoglobins. (Department of Pathology, univ. of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh PA 15213).

115-Duell PB, Illingworth, Connor WE. Disorders of lipid metabolism. In Felig P, ed. *Endocrinology & Metabolism*. International Edition: McGraw-Hill 2001: 993-1076.

116-Bognetti E, Calori G, Meschi F, Macellaro P, Bonfanti R, Chiumello G. Prevalence and correlations of early microvascular complications in Young type 1 diabetic patients: Role of puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10:587-92.

117-Mortensen HB, Maginelle K, Norgaard K, Main K, Kastrup KW, Ibsen KK. A nationwide cross-sectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1990;7:887-97.

118-Salardi S, Cacciari E, Pascucci MG, Grambiase E, Tacconi M, Tazzari R, Cicognani A, Bociani F. Microalbuminuria in diabetic children and adolescents: relationship with puberty and growth hormone. *Acta Paediatr Scan* 1990; 79:437-43.

119-Quattrin T, Waz WR, Duffy LC, Sheldon MW, Campos SP, Albini CH, Feld LG. Microalbuminuria in an adolescent cohort with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34:12-17.

120-Fiochetto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4):S86-9.

121-Garg SK, Chase HP, Icaza G, Rothman RL, Osberg I, Carmain JA. 24-hour ambulatory blood pressure and renal disease in young subjects with type I diabetes. *J Diabetes Complications* 1997;11(5):263-7.

122-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.

- 123-Warram JH, Gearin G, Laffel L, Krolewski AS. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(6):930-7.
- 124-Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ, Brazy PC. The 10-year incidence of renal insufficiency in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22(5):743-51.
- 125-Di Landro D, Catalano C, Lambertini D, Bordin V, Fabbian F, Naso A, Romagnoli GF. The effect of metabolic control on development and progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 8):35-43.
- 126-Krolewski M, Eggers PW, Warram JH. Magnitude of end-stage renal disease in IDDM: a 35 year follow-up study. *Kidney Int* 1996;50(6):2041-6.
- 127-Rosengard-Barlund M, Mills V, Ronnback M, Thomas S, Forsblom C, Cooper ME, Taskinen MR, Viberti G, Groop PH. Serum lipids and the progression of nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2):317-22.
- 128-Wheeler DC, Bernard DB. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(3):331-46
- 129-O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998;73(10):969-76.
- 130-Verges BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus. Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes Metab* 1999;25(Suppl 3):32-40.
- 131-Perez A, Wagner AM, Carreras G, Gimenez G, Sanchez-Quesada JL, Rigla M, Gomez-Gerique JA, Pou JM, de Leiva A. Prevalence and phenotypic distribution of dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: effect of glycemic control. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2756-62.
- 132-Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimaraes AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol.* 2006;9(2):82-8.
- 133-Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, Palla SL, Petitti DB, Pettitt DJ, Marcovina S, Dolan LM, Hamman RF, Liese AD, Pihoker C, Rodriguez BL. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2006;149(3):314-9.
- 134-Norgaard K. Hypertension in insulin-dependent diabetes. *Dan Med Bull* 1996;43(1):21-38.

- 135-Al-Hermi BE, Al-Abbasi AM, Rajab MH, Al-Jenaidi FA, Al-Ekri ZE. Diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus in Bahrain. *Saudi Med J*. 2005;26(2):294-7.
- 136-Rodrigues TC, Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Blood pressure homeostasis and microvascular complications in diabetic patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(6):882-90.
- 137-Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, Berdeli A, Kose T, Cura A. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(5):672-6.
- 138-Cohen CN, Filho FM, de Fatima Goncalves M, de Brito Gomes M. Early alterations of blood pressure in normotensive and normoalbuminuric Type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2001;53(2):85-90.
- 139-Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes*. 1994;43(10):1248-53.
- 140-Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G. Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type I diabetic subjects. Dippers and non-dippers. *Diabetes Care*. 1994;17(8):824-7.
- 141-Sochett EB, Poon I, Balfe W, Daneman D. Ambulatory blood pressure monitoring in insulin-dependent diabetes mellitus adolescents with and without microalbuminuria. *J Diabetes Complications* 1998;12(1):18-23.
- 142-Krolewski AS, Warram JH, Freire MBS. Epidemiology of late diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:217-42.
- 143-Donaghue JC, Fung ATW, Hing S, Fairchild J, King J. The effect of prepubertal duration on diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:77-80.

ANEXO 1



UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 504/04

Interessada: Profa. Dra. Ivani Novato Silva
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 15 de dezembro de 2004, o projeto de pesquisa intitulado « **Avaliação da Nefropatia Diabética em Pacientes Pediátricos Portadores de Diabetes Mellitus Tipo 1** » bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO

SEU FILHO (VOCÊ) ESTÁ SENDO CONVIDADO PARA PARTICIPAR DE UM ESTUDO SOBRE “ALTERAÇÕES RENAIIS NOS PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 1”

É importante que você leia com atenção o texto abaixo e esclareça suas dúvidas.

Esse estudo pretende avaliar a presença das alterações nos rins de crianças e adolescentes com diabetes tipo 1. Essa avaliação será realizada através do estudo dos exames clínico, de sangue e urina já feitos por seu filho (você) durante as consultas com seu endocrinologista, desde o início do acompanhamento no Hospital das Clínicas. Não ocorrerão mudanças nos exames nem no tratamento já instituído, já que o estudo visa apenas o levantamento de dados clínicos e laboratoriais do seu filho (você) para avaliação dos resultados sobre a prevalência das alterações renais obtidas. Todas as avaliações e publicações científicas serão feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais, ou seja, os responsáveis pela pesquisa se comprometem a manter total sigilo sobre a identidade das pessoas envolvidas e as informações que possam identificá-las.

A participação de seu filho (você) na pesquisa é importante para conhecermos um pouco mais sobre o acometimento renal nas crianças e adolescentes com diabetes em nossa região. Acreditamos que seu filho (você) poderá ser beneficiado com as informações fornecidas pela pesquisa.

Seu filho (você) não é obrigado a participar, nem a assinar esse termo de consentimento e seu acompanhamento não terá nenhuma mudança se isso ocorrer.

Sua participação é absolutamente voluntária e você não receberá compensação financeira por isso.

Em qualquer momento da pesquisa você poderá retirar essa permissão, sem nenhum risco de perder a vaga para o atendimento endocrinológico no Hospital das Clínicas da UFMG.

Consentimento:

Eu _____, responsável pelo menor (ou por mim mesmo) _____, portador de diabetes, li e entendi as informações acima. Tive oportunidade de fazer perguntas e esclarecer todas as dúvidas. Este termo de consentimento, do qual receberei uma cópia, está sendo assinado voluntariamente e confirma a minha autorização em deixar meu filho (ou eu próprio) participar dessa pesquisa, até que eu decida o contrário.

Pai/Mãe ou Responsável: _____

Paciente: _____

Local e Data: Belo Horizonte, ____ de _____ de 2004

Assinatura do Responsável: Patrícia Paz Cabral de A. Salgado - Tel: 9179-5742 / 3287-1954.

Ivani Novato Silva – Tel: 3248-9776 / 3287-6972

Comitê de Ética em Pesquisa COEP/UFMG: 3499-4592