

Nefropatia Diabética no Diabete Melito Tipo 2: Fatores de Risco e Prevenção

revisão

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é responsável pelo aumento do número de pacientes em diálise em países em desenvolvimento, e já é a principal causa de terapia de substituição renal nos países desenvolvidos. Neste manuscrito, revisamos os fatores de risco e apontamos estratégias para prevenir esta complicação microvascular nos pacientes com diabete melito tipo 2 (DM2). Alguns fatores de risco genéticos e não-genéticos estão relacionados ao desenvolvimento e à progressão da ND em pacientes DM2. Genes candidatos têm sido analisados, mas ainda há controvérsias sobre os marcadores genéticos da doença. Os fatores de risco não-genéticos reconhecidos são o mau controle glicêmico, pressórico e lipídico. Além disso, tem sido sugerido que a presença de retinopatia diabética e de neuropatia autonômica, do hábito de fumar, da alta ingestão protéica, e de níveis mais altos de albuminúria (mesmo dentro dos níveis normais) estão associados com um risco aumentado de desenvolvimento de ND. Algumas estratégias têm sido investigadas e comprovadas para prevenir ou, no mínimo, postergar o desenvolvimento da ND, tais como o controle da pressão arterial, da glicemia e da dislipidemia. Adicionalmente, os inibidores da ECA e os bloqueadores da angiotensina II apresentam efeitos independentes, não apenas explicado pelo controle da pressão arterial. Outras medidas terapêuticas são a baixa ingestão de proteínas na dieta e a suspensão do fumo. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:207-219)

Descritores: Fatores de risco; Prevenção; Nefropatia diabética; Diabete melito tipo 2

ABSTRACT

Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Risk Factors and Prevention. Diabetic nephropathy (DN) is responsible for the increasing number of patients on dialysis in developing countries, and is already the most common cause of renal replacement therapy in the developed ones. In this manuscript, we review the risk factors and point out strategies to prevent this microvascular complication in type 2 diabetic patients (DM2). There are some known genetic and non-genetic risk factors related to the development and progression of DN in DM2 patients. Candidate genes have been analysed, but there are still controversy about the genetic markers of the disease. Recognized non-genetic risk factors are poor glycemic, pressoric and lipidic control. Additionally, it has been suggested that the presence of diabetic retinopathy, autonomic neuropathy, smoking habit, higher protein ingestion, and higher normal levels of albuminuria (even within the normal range) are associated with an increased risk of developing DN. Some strategies have been investigated and proved to prevent or at least to postpone DN, such as to control blood pressure, glycemic levels and dyslipidemia. Furthermore, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II blockers have independent effects, not explained by blood pressure control alone. Other therapeutic items are to consume a low protein diet and to quit smoking. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/3:207-219)

Keywords: Risk factors; Diabetic nephropathy; Type 2 diabetes mellitus; Prevention

*Marcia Murussi
Ariane Coester
Jorge Luiz Gross
Sandra Pinho Silveiro*

*Serviço de Endocrinologia, Hospital
de Clínicas de Porto Alegre e
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Porto Alegre, RS.*

*Recebido em 20/09/02
Revisado em 09/01/03
Aceito em 04/04/03*

A PREVALÊNCIA DO DIABETE melito tipo 2 (DM2) na população adulta brasileira era de 7,6% no início da década de 90, e estima-se que, no ano de 2025, ocorra um aumento de 178% (1,8 vezes) (1). A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica microvascular freqüente no DM (2). Em pacientes brasileiros com DM2, observou-se uma incidência cumulativa em 10 anos de 31% (3), semelhante à incidência de 34% em finlandeses (4) e de 51% em israelenses (5). Portanto, pelo menos um terço dos indivíduos com DM2 será acometido pela ND.

Nos Estados Unidos, cerca de 40% dos pacientes em programas de substituição renal são portadores de DM (6). No Rio Grande do Sul, no ano de 1996, a doença renal primária foi atribuída ao DM em 26% dos casos admitidos em programas de diálise (7). Como o DM2 representa aproximadamente 90% dos casos de DM, a maioria dos indivíduos admitidos em programas de diálise são pacientes com DM2. Nas últimas duas décadas, houve um aumento tanto no número de pacientes com DM2 admitidos (incidência) quanto no número de pacientes vivos (prevalência) em programas de diálise (8,9).

Além de uma prevalência elevada, a ND apresenta uma mortalidade significativa (10). Uma vez instalada a insuficiência renal terminal, o aumento da mortalidade dos pacientes com DM2 é dramático. A sobrevivência em 2 anos desses pacientes é de apenas 50%, e a principal causa de morte é a doença cardiovascular (7).

O custo do tratamento do DM aumenta em 65% na nefropatia incipiente, 195% na nefropatia clínica e 771% na insuficiência renal terminal, e deve ser ressaltado que o gasto com ND representa apenas 10% dos gastos adicionais com os pacientes com DM (11). Portanto, a prevenção da ND apresenta uma elevada relação custo-benefício.

O objetivo deste trabalho é discutir os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento e à progressão da ND, assim como as estratégias de prevenção e os recursos terapêuticos que podem ser empregados para evitar a instalação ou retardar a progressão da nefropatia.

CURSO CLÍNICO

A ND apresenta-se em três estágios evolutivos: nefropatia incipiente ou fase de microalbuminúria, nefropatia clínica ou fase de macroalbuminúria e insuficiência renal terminal (uremia) (tabela 1).

Tabela 1. Valores de albuminúria diagnósticos de Nefropatia Diabética.

Categoria	urina de 24 horas *	amostra de urina casual **
Normal:		
Normoalbuminúria	< 20µg/min	< 17mg/l
Nefropatia Incipiente:		
Microalbuminúria	20 a 200µg/min	17 a 174mg/l
Nefropatia Clínica:		
Macroalbuminúria	200µg/min	> 174mg/l

* American Diabetes Association. Diabetes Care 2002;25 (suppl 1): S85-S89.

** Zelmanovitz T et al. Diabetes Care 1997;20:516-9.

Fase de Nefropatia Incipiente

A nefropatia incipiente é caracterizada pela presença de um aumento da excreção urinária de albumina (EUA) em níveis de 20 a 200µg/min, denominada microalbuminúria. Outros valores recomendados pela Associação Americana de Diabetes são de 30 a 300mg em urina de 24hs, ou de 30 a 300mg/g de creatinina em amostra urinária (12). Uma forma prática e simples de se realizar o rastreamento é medir a EUA em uma amostra de urina coletada ao acaso, como, por exemplo, durante a consulta médica. Valores de albumina entre 17mg/l e 174mg/l em amostra casual de urina apresentam sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de microalbuminúria (13).

A variação diária da EUA é de 40% a 50% (14) e, por essa razão, o diagnóstico de microalbuminúria necessita de confirmação com uma segunda medida, idealmente utilizando-se urina de 24hs com tempo marcado (12). Devem ser ainda considerados inúmeros fatores que podem interferir, determinando aumentos da albuminúria, como, por exemplo, exercício físico intenso, mau controle glicêmico e pressórico, infecções do trato urinário, insuficiência cardíaca descompensada, doença aguda e febre, hematúria, menstruação, leucorréia e gestação (15).

Em pacientes com DM2, a prevalência de microalbuminúria varia de 13% a 26% em populações européias (16), semelhante à proporção de 24% em indivíduos brasileiros (17). A presença de microalbuminúria prediz o desenvolvimento de proteinúria franca em cerca de 50% dos pacientes com DM2. Caramori e cols. (18) recentemente questionaram o valor da microalbuminúria como preditivo isolado de ND, sugerindo a busca de marcadores complementares. No entanto, a microalbuminúria ainda parece ser o melhor marcador para nefropatia, além de ser também um marcador de risco independente para

cardiopatia isquêmica e para o aumento da mortalidade (19).

Esse aumento da mortalidade pode ser explicado pela associação da microalbuminúria com níveis pressóricos mais elevados e alterações da função endotelial e dos fatores de coagulação (20). Há também, frequentemente, alterações dos lipídios séricos, como aumento do LDL colesterol, da apolipoproteína B e dos triglicérides e diminuição do HDL2 colesterol (21). As alterações da função endotelial e hemostática caracterizam-se por aumento do fator plasmático VII, da atividade do inibidor-1 do ativador do plasminogênio e do fibrinogênio plasmático (22,23). O achado de microalbuminúria parece, portanto, refletir a nível do rim, um estado generalizado de disfunção endotelial.

A função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular (TFG), usualmente mantém-se estável na fase de nefropatia incipiente. Entretanto, em estudo prospectivo nacional, foi demonstrado que pacientes que desenvolvem microalbuminúria apresentam um declínio marcado da TFG (-0,39ml/min/mês) (24).

Fase de Nefropatia Clínica

A nefropatia clínica é definida pela presença de proteinúria persistente superior a 500mg/24h ou pela excreção urinária de albumina superior a 200µg/min (macroalbuminúria) (12). Uma vez instalada a proteinúria, há uma perda progressiva de função renal, de modo que 10% dos pacientes evoluem para insuficiência renal crônica em 10 anos (25).

Nos pacientes com DM tipo 1 (DM1), a perda de função renal avaliada pela TFG evidencia uma diminuição média de 1,0ml/min/mês (26). Nos pacientes com DM2, o declínio da TFG é mais heterogêneo, podendo variar de 0,5ml/min/mês até 1,8ml/min/mês (27).

Nessa fase ocorre um aumento significativo da mortalidade, atribuível à piora dos fatores de risco pré-existentes (28).

Fase de Uremia

A progressiva perda de função renal leva à uremia. Os pacientes com DM que iniciam terapia de substituição renal têm alta prevalência de doença cardiovascular e de hipertensão. A sobrevida em 5 anos de pacientes com DM em diálise é de 20% a 40%, e é consideravelmente menor nos pacientes com DM em comparação aos indivíduos não-diabéticos em vários países (9). Dados recentes do Rio Grande do Sul demonstram que, uma vez em hemodiálise, a mortalidade é muito elevada, atingindo 72% no terceiro ano de tratamento (7), e está

associada principalmente a alterações cardiovasculares relacionadas à aterosclerose (cardiopatia isquêmica) e à disfunção ventricular (cardiomiopatia).

FATORES DE RISCO

Vários fatores de risco genéticos e não-genéticos têm sido implicados no desenvolvimento e progressão da ND.

Fatores de Risco Genéticos

A existência de uma predisposição genética para ND é sugerida a partir da observação de que apenas uma proporção dos pacientes é afetada e, ainda, de que ocorre uma agregação familiar da ND (29,30), evidenciada também em pacientes brasileiros com DM2 (31).

Estudos têm demonstrado a presença de um gene principal contribuindo para a variação da EUA em famílias de índios Pima (32). Recentemente, uma análise de segregação da albuminúria em famílias com DM2 evidenciou que os níveis de EUA são determinados por uma mistura de genes com efeitos maiores ou menores (33). A influência de fatores genéticos no desenvolvimento da síndrome metabólica, na qual existe associação de DM, hipertensão, dislipidemia e microalbuminúria, também foi amplamente demonstrada (34).

Diversos polimorfismos genéticos têm sido avaliados em relação à predisposição para ND. O gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) é o mais estudado, e apresenta um polimorfismo do tipo inserção/deleção (I/D) no íntron 16. O alelo D associa-se a altos níveis de ECA, o que poderia favorecer o desenvolvimento de hipertensão glomerular, culminando em dano glomerular e instalação da ND. Em uma meta-análise de 18 estudos envolvendo pacientes com DM1 e DM2, o risco relativo, conferido pela presença dos polimorfismos do gene da ECA, foi de 1,32 vezes para ND, o que não foi observado para a retinopatia diabética (35). Um estudo recente sugere que o genótipo DD conferiria risco aumentado para o desenvolvimento da ND (36), o que não foi confirmado por outros autores (37,38).

Outro polimorfismo que tem sido analisado é o polimorfismo do exon 4 do gene do *ENPP-1* ou *PC-1* (*ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1* ou *plasma cell differentiation antigen*). O *ENPP-1* é uma glicoproteína que inibe a sinalização via tirosina quinase do receptor de insulina. O polimorfismo apresenta a troca de uma lisina (K) por uma glutamina (Q) no codon 121 (K121Q). A presença do alelo Q tem

sido associada à resistência insulínica e à hiperinsulinemia (39), assim como ao maior declínio da TFG nos pacientes com DM1 e nefropatia clínica (40). Um estudo preliminar envolvendo pacientes com DM2 encontrou uma associação entre a presença do alelo Q e uma maior incidência de hipertensão arterial, relacionadas, possivelmente, à resistência insulínica (41).

Parece existir uma associação entre o desenvolvimento da ND e a predisposição genética para a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Alguns autores descreveram a presença de níveis pressóricos mais elevados nos pais de pacientes com DM1 portadores de ND (42). Um estudo realizado em 438 índios Pima com DM2 demonstrou que a presença de HAS em ambos os pais confere aos filhos um risco 2,2 vezes maior de apresentarem proteinúria (43). Além de uma maior frequência de história familiar de HAS e de ND, pacientes com nefropatia apresentam também maior prevalência de história familiar de cardiopatia isquêmica (44). Dados recentes sugerem que a pressão arterial e a EUA parecem estar geneticamente correlacionadas tanto em famílias de pacientes com DM quanto em famílias de indivíduos não-diabéticos, sugerindo que compartilham os mesmos determinantes genéticos (45). A atividade do sistema de contratransporte eritrocitário de sódio-lítio é geneticamente determinada e, na população não-diabética, encontra-se elevada em pacientes hipertensos e em indivíduos sob risco de desenvolver HAS (46). Alguns estudos têm sugerido que pacientes com DM1 e ND apresentam maior atividade do contratransporte sódio-lítio do que aqueles sem doença renal (46). Nos pacientes com DM2 os resultados são divergentes. Alguns estudos não encontraram alteração desse sistema em pacientes com ND (47), enquanto outros demonstraram que a atividade do sistema estava aumentada e que se correlacionava positivamente com resistência à insulina (48).

O polimorfismo da paraoxonase 2 (*PON 2*) tem sido associado à ND em pacientes com DM2. A paraoxonase 1 (*PON 1*) é uma enzima que está ligada ao HDL colesterol e que previne a oxidação do LDL e do HDL. A função da *PON 2* ainda não é conhecida, mas em vista de que seus genes apresentam 70% de homologia com a *PON 1*, postula-se que a *PON 2* poderia modular o papel dos lipídios como fator de risco ou de progressão para ND (49).

Vários outros polimorfismos genéticos têm sido apontados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da ND tanto em pacientes com DM1 (50,51) quanto em DM2 (52). Porém, o modelo utilizado na maioria dos estudos que avaliam fatores genéticos é do tipo caso-controle, que é mais suscetível

vel a vieses de seleção. Segundo Krolewski, para evitar esse problema, o emprego de estudo de segregação familiar (testando alelos de risco em pais e filhos) seria o delineamento de eleição (53).

O sexo masculino tem sido considerado fator de risco em alguns estudos (5,54), mas não em todos (3,55,56). Determinadas raças não-caucasianas, como índios Pima, negros, hispânicos e nativos americanos, estão sob maior risco de desenvolver ND (8). Pacientes da raça negra (57,58) e indo-asiática (59) estão sob maior risco de progressão acelerada para ND. O estudo ARIC (58) sugere que o maior declínio da função renal em negros deve ser atribuído em mais de 80% às disparidades dos fatores potencialmente modificáveis, como piores condições sócio-econômicas e precários cuidados de saúde, assim como mau controle glicêmico e pressórico.

Em resumo, vários polimorfismos genéticos têm sido analisados, sem no entanto ter sido identificado um marcador específico. A identificação futura do fator ou fatores de suscetibilidade genética permitirá a seleção dos pacientes em risco para intervenções intensivas de prevenção.

Fatores de Risco Não-Genéticos e Prevenção da Nefropatia Diabética

A identificação dos fatores de risco não-genéticos e, portanto, modificáveis, permite a implementação de medidas de prevenção da ND. A prevenção primária da ND representa a prevenção da instalação da doença. A prevenção secundária é definida como a prevenção da passagem da fase de microalbuminúria para a fase de macroalbuminúria e, finalmente, a prevenção terciária estabelece medidas de intervenção que desaceleram o curso da ND na fase de macroalbuminúria para a fase de declínio acelerado da TFG e instalação de uremia (60,61).

Entre os fatores de risco não-genéticos relacionados ao desenvolvimento e à progressão da ND encontram-se os seguintes: 1) hiperglicemia, 2) hipertensão arterial sistêmica, 3) hiperfiltração glomerular, 4) fumo, 5) dislipidemia, 6) níveis de excreção urinária de albumina, 7) ingestão protéica, 8) presença de retinopatia diabética, e 9) presença de neuropatia autonômica (tabela 2). De acordo com a terminologia epidemiológica, os fatores de risco podem ser agrupados em fatores de risco causais e não-causais. Assim, os 7 primeiros fatores relacionados apresentariam uma relação causal com a ND por estarem, possivelmente, ligados ao mecanismo da doença, enquanto que a presença de retinopatia diabética e de neuropatia autônoma seriam associados provavelmente à presença de determinantes em comum com a ND.

Tabela 2. Fatores de risco não-genéticos para nefropatia diabética.

FATORES DE RISCO ESTABELECIDOS

Hiperglicemia
Hipertensão arterial sistêmica

FATORES DE RISCO MENOS ESTABELECIDOS

Hiperfiltração glomerular
Fumo
Dislipidemia
Retinopatia Diabética
Neuropatia Autonômica
Excreção urinária de albumina
Ingestão protéica

A correção dos fatores de risco não-genéticos pode diminuir a incidência (casos novos) e retardar a evolução da doença em pacientes com nefropatia estabelecida. Assim, por exemplo, o emprego do tratamento intensivo multifatorial em pacientes com DM2 microalbuminúricos (controle glicêmico, lipídico e pressórico, além do uso do inibidor da enzima conversora da angiotensina e do ácido acetilsalicílico), diminuiu pela metade a progressão de micro para macroalbuminúria em 3,5 anos de tratamento (25% vs. 11% de progressão) (62). Esse dado indica que é possível interferir na progressão da ND.

Hiperglicemia

Nos estudos prospectivos que avaliaram fatores de risco para o surgimento da ND, a glico-hemoglobina aparece como a principal expressão do controle metabólico, e seu aumento é considerado um importante fator de risco (4,5,54).

O mau controle glicêmico tem-se mostrado como fator de risco para o desenvolvimento e para a progressão de complicações microvasculares, tanto em pacientes com DM1 (63) como em pacientes com DM2 (64). Dados de estudos randomizados, como o DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (65) e o UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) (66), estabeleceram a eficácia do melhor controle metabólico na prevenção da ND e das outras complicações microvasculares. Em análise observacional, o UKPDS demonstrou que qualquer redução da glico-hemoglobina implica redução de risco de complicações, sendo o menor risco observado quando a glico-hemoglobina encontra-se em níveis normais (<6%). A redução de 1% da glico-hemoglobina associa-se à diminuição significativa do risco para qualquer desfecho relacionado ao DM em 21% e para complicações microvasculares em 37% (66).

Entre os mecanismos de lesão renal relacionados à hiperglicemia crônica, estão a glicação não-enzimática e as alterações na via dos polióis. Os produtos de glicação não-enzimática podem causar alterações quantitativas e qualitativas nos componentes da matriz extracelular, contribuindo para a ocorrência final de oclusão glomerular (67). A avaliação de drogas que inibem o processo de glicação não-enzimática, como a aminoguanidina, está em curso, e poderia representar um recurso eficiente de proteção microvascular (68,69). A hiperglicemia promove também um aumento da atividade na via dos polióis. Nessa via, a glicose é reduzida a sorbitol sob ação da aldose redutase. O acúmulo do sorbitol ocasionaria estresse hiperosmótico para as células, diminuição do mioinositol intracelular e da atividade da ATPase Na⁺/K⁺ dependente, ocasionando dano celular. Um recente estudo japonês empregou um inibidor da aldose redutase (epalrestat) em pacientes com DM2 microalbuminúricos e observou estabilização da função renal (EUA e TFG) nos pacientes que receberam a droga (70). Mais estudos são necessários para confirmar esse achado e avaliar o papel dessa categoria de medicamento em termos de prevenção da ND.

Em resumo, o controle intensivo da glicemia é capaz de prevenir a instalação da ND, promovendo, portanto, uma eficaz prevenção primária, tanto no DM1 como no DM2. Por outro lado, nas fases de microalbuminúria e macroalbuminúria, o controle metabólico não parece ter um efeito protetor definido, embora em alguns estudos pareça haver desaceleração da perda de função renal em fases avançadas (71).

Hipertensão Arterial Sistêmica

Estudos prospectivos confirmam que a HAS é um fator de risco importante para o desenvolvimento da ND (5,55), e também o fator promotor de progressão mais relevante, e apesar de ser uma variável de difícil controle, os benefícios obtidos justificam os esforços empregados no seu controle. Nelson e cols. demonstraram que a pressão arterial basal mais alta relacionou-se ao aumento da EUA ao final do acompanhamento de índios Pima (72). Estudos de intervenção têm confirmado os benefícios do tratamento da HAS na prevenção das complicações microvasculares. No UKPDS 38, que avaliou o controle rigoroso da pressão arterial em pacientes com DM2, houve diminuição do surgimento das complicações microvasculares (73). A análise observacional do UKPDS demonstra que, para cada 10mmHg de diminuição na pressão sistólica média, houve uma diminuição significativa de 13% do risco de complicações microvasculares, sendo que o menor risco foi alcançado naqueles pacientes com níveis de pressão sistólica menor que 120mmHg (74).

Além de estar definitivamente relacionado à prevenção primária da ND, o tratamento anti-hipertensivo também é a medida mais eficaz para retardar a evolução da doença, protelando a progressão de micro para macroalbuminúria e, mais adiante, diminuindo o declínio da TFG nas fases avançadas (73,75,76).

Um consenso recente estabeleceu como objetivo do controle da pressão arterial, em pacientes com DM, níveis de pressão arterial inferiores a 130 x 80mmHg, porque esses níveis estão relacionados à redução de mortalidade (77). Já em pacientes com proteinúria acima de 1g, é preconizada a obtenção de níveis ainda mais baixos de pressão arterial como meta terapêutica, da ordem de 120 x 70mmHg (61,78).

Em relação ao efeito nefroprotetor específico das drogas anti-hipertensivas, foi demonstrado que o inibidor da ECA e o beta-bloqueador foram igualmente eficazes na prevenção primária das complicações microvasculares do DM2 no UKPDS (80). No entanto, o uso do enalapril foi superior ao placebo na prevenção primária da ND em alguns estudos em pacientes com DM2 normoalbuminúricos (81,82). Além disso, o uso dos inibidores da ECA tem mostrado benefício para postergar o desenvolvimento de macroalbuminúria em pacientes com DM2 microalbuminúricos (83), o que também foi evidenciado no estudo MICRO-HOPE com o uso de ramipril (82). Portanto, da mesma forma já demonstrada no DM1 (84), os inibidores da ECA apresentam um efeito protetor renal específico no DM2, especialmente na prevenção secundária (redução da passagem de micro para macroalbuminúria). Recentemente, foi também confirmada a eficácia dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARA II) em promover redução da incidência de macroalbuminúria em pacientes com DM2 microalbuminúricos em uso de irbesartan (85). Finalmente, dois estudos multicêntricos com losartan e irbesartan (86,87), finalizados no mesmo período, corroboram o efeito benéfico do uso de ARAs em pacientes com DM2 em fase de proteinúria (macroalbuminúria). Nesses estudos, houve redução da incidência de duplicação da creatinina e de insuficiência renal terminal, embora não tenha sido documentada redução da mortalidade. A associação de inibidor da ECA com ARA, em pacientes com DM2 microalbuminúricos, promoveu efeito aditivo benéfico de redução da EUA e de controle da HAS, embora nesse estudo não se tenha atingido a dose máxima de cada medicação isoladamente (88). Portanto, baseada nesses estudos randomizados recentes, a Associação Americana de Diabetes recomenda o uso de ARAs em pacientes com DM2 micro ou macroalbuminúricos (12).

Hiperfiltração Glomerular

A prevalência de hiperfiltração glomerular (elevação supranormal da TFG) em pacientes com DM2 é de 20% a 40% (89,90). Embora o papel desse achado na patogênese da ND ainda não esteja completamente esclarecido, sugere-se que a hiperfiltração ocasionária dano direto à parede capilar, desencadeando o aumento da passagem de macromoléculas e o depósito destas no mesângio. Esse depósito, posteriormente, ocasionaria o fechamento capilar glomerular através de glomeruloesclerose. Os capilares menos afetados sofreriam uma hiperfiltração compensatória, fechando um círculo que favoreceria o dano glomerular progressivo (91). A favor de um papel da hiperfiltração no desenvolvimento da ND está a observação de que pacientes com DM2 com rim único (um modelo de marcada hiperfiltração glomerular), apresentam mais frequentemente microalbuminúria do que pacientes não-diabéticos também com rim único (92).

Pacientes com DM2 normoalbuminúricos com hiperfiltração glomerular têm uma redução da TFG ao longo do tempo significativamente maior do que pacientes com TFG normal (93). No entanto, pacientes com DM2 hiperfiltrantes, acompanhados durante 10 anos, não apresentaram risco aumentado de desenvolver ND (3), em concordância com estudos realizados em índios Pima (72) e em afro-americanos (94) com DM2.

Estudos de intervenção com dieta hipoprotéica em pacientes com DM1 demonstram que esse tipo de dieta é capaz de reduzir a hiperfiltração glomerular (95,96). Dietas à base de carne de galinha, em comparação com dietas à base de carne vermelha, evidenciam que é possível reduzir a TFG elevada, tanto no DM1 (97) como no DM2 (98).

Estudos de longa duração são necessários para elucidar a hiperfiltração como fator de risco para ND e para estabelecer a necessidade de intervenção.

Fumo

Alguns estudos prospectivos apontam o fumo como um fator de risco para ND (4,5), e outros não demonstram relação com tal fator (3,54,99). Olivarius e cols. (100) observaram que, em homens com o diagnóstico recente de DM2, os índices mais altos de EUA foram mais frequentes nos fumantes (8,2%) e nos ex-fumantes (7,3%) do que nos não-fumantes (2,1%). Mesmo em indivíduos sem DM ou HAS, foi recentemente evidenciado que o fumo está associado com dano renal, expresso através da ocorrência de proteinúria e diminuição da TFG (101). Este achado corrobora a hipótese de que o tabagismo seria um agente causal para o dano renal.

Pacientes com DM2 fumantes têm maior risco de apresentar microalbuminúria do que pacientes não-fumantes e, além disso, a velocidade de progressão para insuficiência renal terminal é 2 vezes mais rápida (102). Portanto, a recomendação de suspender o fumo é válida para evitar a progressão da ND, além de ser uma conduta indiscutível face ao risco de macroangiopatia no paciente com DM e nefropatia.

Dislipidemia

Estudos longitudinais sugerem que o colesterol elevado seja um fator de risco para o desenvolvimento da ND em pacientes com DM2 (5,54). Um efeito nefrotóxico dar-se-ia através da mediação da progressão de lesão glomerular inicial para glomerulosclerose (103). Um estado de inflamação e disfunção endotelial generalizada nos estágios iniciais do DM resultam em perfis lipídicos anormais, os quais, por sua vez, poderiam estar causalmente relacionados à doença micro e macrovascular. Esta hipótese é confirmada através dos achados do estudo EURODIAB, onde níveis de triglicerídeos, apo-B, colesterol total e LDL elevam-se de maneira proporcional ao aumento da albuminúria (104).

Em pacientes com DM2 com microalbuminúria estabelecida, o aumento dos triglicerídeos e a diminuição do HDL parecem estar relacionados à progressão mais rápida da ND (99). Em estudos de intervenção em pacientes com DM2, o tratamento intensivo reduziu os níveis de triglicerídeos e preservou os níveis de HDL e de apolipoproteína A1, mas aumentou, transitoriamente, os níveis de fibrinogênio (105). Em fases mais avançadas da ND, o declínio da TFG é mais pronunciado nos pacientes com níveis de colesterol mais elevados (103) e intervenções promovendo redução de lipídeos desacelera a perda de função renal nestes pacientes (106). O tratamento com inibidor da ECA teve efeito modesto, mas significativo na diminuição do colesterol total (107). Portanto, embora ainda não seja completamente esclarecida a relação causal entre dislipidemia e ND, algumas evidências apontam para um papel patogênico dos lipídeos no desenvolvimento da ND e para um efeito deletério na doença renal estabelecida.

Estudo recente revelou que uma dieta normoprotéica à base de carne de galinha diminuiu a EUA (98), possivelmente através da diminuição da ingestão de ácido palmítico e de ácido esteárico, que são um dos determinantes primários dos níveis de colesterol sérico (108,109).

Um estudo de pacientes com DM1 e DM2 determinou que a lipoproteína (a) [Lp(a)] está inde-

pendentemente associada à presença de ND. Além disso, as concentrações de Lp(a) estavam positivamente correlacionadas aos níveis de EUA, sendo que pacientes com níveis de EUA >20µg/min apresentaram níveis de Lp(a) mais elevados do que pacientes com EUA <20µg/min. Foi demonstrado, inclusive, que todos os pacientes cujo fenótipo estava associado com baixas concentrações de Lp(a) apresentavam níveis de EUA <10µg/min (110). Esses achados podem estar relacionados ao risco cardiovascular elevado em pacientes com níveis progressivamente mais altos de EUA. Em fases avançadas de ND estabelecida, o declínio da TFG mostrou-se diretamente proporcional aos níveis de colesterol (103).

O papel da dislipidemia no desenvolvimento e na progressão da ND, embora aparentemente nocivo, ainda não está totalmente esclarecido. No entanto, a necessidade de correção da dislipidemia é reforçada pelo benefício estabelecido na doença cardiovascular associada.

Retinopatia Diabética

Estudos prospectivos envolvendo pacientes com DM2 têm demonstrado que a presença de retinopatia no início do acompanhamento é preditiva de surgimento futuro de ND (3,54,55). Esses estudos demonstram que retinopatia e ND estão inter-relacionadas. A retinopatia seria um “marcador de risco” para ND, não um fator de risco para doença microvascular *per se*. Provavelmente os dois diagnósticos compartilhem os mesmos fatores de risco, principalmente o mau controle glicêmico, lipídico e pressórico. Dados recentes demonstram que a presença de retinopatia precede a ocorrência da ND, sendo que a retina, possivelmente, seja mais suscetível aos fatores mencionados ou requeira menos tempo para sofrer suas influências (3).

A ND é geralmente acompanhada de retinopatia. Em estudo no qual foi realizada biópsia renal, Parving e cols. (111) demonstraram que nenhum dos 8 pacientes com glomerulopatia não-diabética apresentava retinopatia, e que 23% dos pacientes diabéticos biopsiados tinha outra causa para a elevação da EUA que não a ND.

A diferença fundamental entre as duas complicações, que justificaria, inclusive, a maior prevalência de retinopatia em relação à ND, seria a presença de um determinante genético para a ND, limitando a sua ocorrência àqueles pacientes geneticamente suscetíveis, o que não ocorre na retinopatia diabética que, por sua vez, incide continuamente ao longo dos anos no diabetes (35).

Neuropatia Autonômica

Há evidências de que a neuropatia autonômica possa ter um papel na patogênese da ND. A presença de disfunção autonômica em pacientes com DM1 - representada por uma maior atividade simpática durante a noite (diminuição do descenso noturno), associada à elevação da EUA (mesmo que ainda dentro dos níveis de normoalbuminúria) - está relacionada à homeostase pressórica anormal e pode representar alterações precoces em pacientes sob risco futuro de desenvolver ND (112). Em pacientes com DM2, a EUA está independentemente relacionada à neuropatia autonômica (113). Além disso, a combinação de ausência de descenso noturno com perda de função renal está associada ao aumento da mortalidade (114). Mais estudos vêm sendo desenvolvidos para confirmar essa hipótese. As evidências apontam para a presença de um determinante comum das alterações pressóricas e da lesão renal.

Excreção Urinária de Albumina

Níveis de albuminúria mais elevados, ainda que dentro da faixa de normoalbuminúria, têm sido indicados como marcadores de risco para o desenvolvimento de ND. Estudos prospectivos de pacientes com DM2 (3,4,54,115,116) e de pacientes com DM1 (117,118), sugerem que mesmo níveis "normais altos" de EUA podem refletir o processo patológico que leva à ND. Um reforço para este achado é o de que jovens com DM1 no tercil superior de normoalbuminúria apresentam maior positividade de antecedentes familiares para hipertensão (119). Portanto, pacientes com risco de progressão para ND poderiam ser identificados antes de atingirem o valor adotado como critério a partir do qual é definida microalbuminúria (20µg/min). Forsblom e cols. (4) demonstraram que a progressão para micro ou macroalbuminúria foi mais prevalente nos pacientes com DM2 com EUA inicial superior à mediana (2,5mg/24h). Um estudo dinamarquês observou uma média geométrica basal de EUA significativamente maior nos pacientes com DM2 que progrediram para micro ou macroalbuminúria quando comparada à dos que permaneceram normoalbuminúricos (14 vs. 7mg/24h) (54). Em estudo prospectivo de 10 anos, a análise multivariada demonstrou um risco 29 vezes maior de desenvolvimento de ND em pacientes com DM2 portadores de EUA acima de 10µg/min (3). Portanto, níveis de EUA abaixo do valor crítico de 20µg/min já poderiam ser preditivos de doença renal futura, identificando pacientes em risco merecedores de tratamento intensivo dos outros fatores de risco

associados, como mau controle glicêmico, pressórico e lipídico.

Em pacientes com nefropatia clínica, níveis de proteinúria acima de 2g/24h estão relacionados a um maior risco de progressão para insuficiência renal terminal (2). Esses dados sugerem que, seja na fase inicial do surgimento da ND, seja nas etapas mais avançadas, à medida que aumenta a EUA, aumenta o risco de progressão para estágios evolutivos subseqüentes de lesão renal. Isso confirma o papel direto da perda urinária de albumina no mecanismo de promoção de dano renal (120). Como meta terapêutica, é indicada a redução da proteinúria para valores abaixo de 1g ou, idealmente, a obtenção de sua normalização (61,79).

Ingestão protéica

Vários estudos têm demonstrado que dietas com restrição protéica apresentam efeito nefroprotetor. Já foi evidenciada a desaceleração do declínio da TFG em pacientes com DM1 macroalbuminúricos (121,122) e a redução da EUA em pacientes com DM1 microalbuminúricos (123).

No DM2, demonstrou-se que uma dieta normoprotéica à base de galinha reduziu mais a EUA do que uma dieta hipoprotéica (98), representando, talvez, uma medida terapêutica alternativa mais eficaz e de melhor adesão pelo paciente. Essas variáveis dietéticas foram também analisadas como fatores de risco para o surgimento de nefropatia. Pacientes com DM1 que relatam um consumo de proteínas inferior a 20% da ingestão total apresentam níveis de albuminúria inferiores aos daqueles com consumo protéico mais elevado (124). Foi demonstrado que uma maior ingestão de proteína oriunda de peixe parece estar associada à redução do risco de desenvolver ND em pacientes com DM1 (125).

Portanto, a quantidade e o tipo de proteína da dieta parecem interferir no surgimento e no curso da doença renal estabelecida, sendo recomendada a prescrição de dietas com 0,8g/kg de proteínas para pacientes com macroalbuminúria (12).

CONCLUSÃO

A nefropatia diabética é uma complicação crônica frequente, afetando cerca de um terço dos pacientes. Deve ser pesquisada no DM2 logo que diagnosticado, já que nesses casos a duração prévia do diabetes é, em geral, desconhecida. A detecção precoce da ND é importante, porque é possível atuar-se nos fatores de

risco modificáveis, intervindo, portanto, favoravelmente no curso da doença (tabela 2). É necessário investigar a história familiar, já que existe uma agregação familiar da ND.

Em pacientes sem evidência de comprometimento renal, avaliado através da medida da EUA, é possível prevenir a instalação da doença. Os fatores de risco ambientais mais fortemente relacionados ao desenvolvimento da ND, como a hiperglicemia e a hipertensão arterial, devem ser rigorosamente tratados, sendo que as metas de pressão arterial estão firmadas em valores menores do que 130 x 80mmHg. A dislipidemia deve ser corrigida e o fumo, desencorajado. Dieta hipoprotéica e dieta à base de peixe parecem ser benéficas, porém uma comparação adicional é necessária para recomendar seu uso como medida preventiva. Da mesma forma, inibidores da ECA parecem oferecer proteção renal primária, mas as evidências atuais ainda necessitam confirmação.

Na presença de doença renal estabelecida, definida pela presença de micro ou macroalbuminúria, estão comprovados inequivocamente os efeitos benéficos do tratamento anti-hipertensivo rigoroso, tanto para a preservação da função renal como para o aumento da sobrevida dos pacientes. As metas de pressão arterial estão firmadas em valores menores do que 120 x 70mmHg para pacientes com proteinúria. Drogas nefroprotetoras específicas, como os inibidores da ECA e os antagonistas da angiotensina II, são também recomendadas com base em estudos randomizados que comprovam sua eficácia em retardar a progressão da ND. As vantagens da correção da hiperglicemia nessa fase da doença renal não estão completamente estabelecidas. No entanto, a obtenção de um controle metabólico adequado, assim como a correção da dislipidemia e a suspensão do fumo, devem ser enfatizados devido à ocorrência freqüente de cardiopatia isquêmica nesta fase da nefropatia. Dietas hipoprotéicas ou cuja fonte protéica é a carne de galinha são

Tabela 3. Intervenções recomendadas para retardar a progressão de doença renal. Modificado de Remuzzi G, et al. (61).

Intervenção	Meta
Controle da pressão arterial	< 120 x 70mmHg
Inibição do sistema renina-angiotensina	Proteinúria < 0,3g/24h
Controle glicêmico	Glico-hemoglobina < 7%*
Correção da dislipidemia	Colesterol LDL < 100mg/dl
Dieta hipoprotéica (0,8g/kg)	Proteinúria < 0,3g/24h
Suspensão do fumo	

* Valores de referência: 4,7 a 6%

capazes de reduzir a EUA. Embora não tenha sido demonstrado benefício da dieta hipoprotéica em termos de redução de mortalidade, em esquema de curto prazo ocorre desaceleração da perda da função renal nas etapas mais avançadas da ND (tabela 3).

Em resumo, face à comprovada existência de medidas terapêuticas eficazes, promotoras de prevenção primária, secundária e terciária da ND, é altamente recomendada a adoção dessas estratégias para retardar a progressão da ND e aumentar a sobrevida dos pacientes com DM.

REFERÊNCIAS

1. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care** 1992;15:1509-16.
2. Ruggenenti P, Remuzzi G. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus. **J Am Soc Nephrol** 1998;9:2157-69.
3. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Risk factors for microalbuminuria and macroalbuminuria in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care** 2002;25:1101-3.
4. Forsblom CM, Groop PH, Ekstrand A, Tötterman KJ, Sane T, Saloranta C, et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. **Diabetes Care** 1998;21:1932-8.
5. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure, and hyperglycemia. **Arch Intern Med** 1998;158:998-1004.
6. USRDS. Annual data report. **Am J Kidney Dis** 1998;32(s1):s69-s80.
7. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. **J Diabetes Complications** 2000;14:226-71.
8. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. **Am J Kidney Dis** 1996;27:167-94.
9. Ritz E, Rychlik I, Locatelli F, Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions. **Am J Kidney Dis** 1999;34:795-808.
10. Moloney A, Tunbridge WM, Ireland JT, Watkins PJ. Mortality from diabetic nephropathy in the United Kingdom. **Diabetologia** 1983;25:26-30.
11. Brown JB, Pedula KL, Bakst AW. The progressive costs of complications in type 2 diabetes mellitus. **Arch Intern Med** 1999;159:1873-80.
12. American Diabetes Association. Diabetic Nephropathy. **Diabetes Care** 2002;25(suppl 1):s85-s89.
13. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1997;20:516-9.

14. Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER. Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. **Diabetic Nephropathy** 1984;3:101-3.
15. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, Christiansen C, Damsgaard EM, Eiskjaer H, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observation on variability of urinary albumin excretion. **Diabetes Care** 1995;18:572-81.
16. Gall M-A, Rossing P, Skott P, Damsbo P, Vaag A, Bech K, et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy, and large vessel disease in European type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. **Diabetologia** 1991;34:655-61.
17. Costa LA, Weber C, Bortolanza D, Schaeffel R, Canani LHS, Gross JL. Aggregation of features of metabolic syndrome increases the proportion of diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia** 2002;45:A15.
18. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes** 2000;49:1399-408.
19. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. **Diabetes** 1992;41:736-41.
20. Mogensen CE, Damsgaard EM, Froland A, Nielsen S, de Fine Olivarius N, Schmitz A. Microalbuminuria in non-insulin-dependent diabetes. **Clinical Nephrology** 1992;38:s28-s38.
21. Reverter JL, Senti M, Rubiés-Prat J, Lucas A, Salinas I, Pizarro E, et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in type II diabetic patients with stable metabolic control. **Diabetes Care** 1994;17:189-94.
22. Greaves M, Malia RG, Goodfellow K, Mattock M, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Fibrinogen and von Willebrand factor in IDDM: relationships to lipid vascular risk factors, blood pressure, glycaemic control and urinary albumin excretion rate: the EURODIAB IDDM Complications Study. **Diabetologia** 1997;40:698-705.
23. Morishita E, Asakura H, Jokaji H, Saito M, Uotani C, Kumabashiri I, et al. Hypercoagulability and high lipoprotein (a) in patients with type II diabetes mellitus. **Atherosclerosis** 1996;120:7-14.
24. Murussi M, Baglio P, Gross JL, Silveiro SP. Higher normal baseline albumin excretion rate values and diabetic nephropathy are predictors of future development of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. **Diabetes Res Clin Pract** 2000;50:suppl 1, s249.
25. Humphrey LL, Ballard DJ, Frohner PP, Chu CP, O' Fallon WM, Palumbo PJ. Chronic renal failure in non-insulin dependent diabetes mellitus: a population-based study in Rochester, Minnesota. **Ann Intern Med** 1989;111:788-96.
26. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy. A prospective study. **Am J Med** 1983;74:256-64.
27. Gall M-A, Nielsen FS, Smidt UM, Parving H-H. The course of kidney function in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetologia** 1993;36:1071-8.
28. Nelson RG, Pettit DJ, Carraher MJ, et al. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. **Diabetes** 1988;37:1499-506.
29. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. **N Engl J Med** 1989;320:1161-5.
30. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. **Diabetologia** 1990;33:438-43.
31. Canani LH, Gershman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. **Diabetes** 1999;48:909-13.
32. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Segregation and linkage analysis of diabetic nephropathy in Pima Indians. **Am J Hum Genet** 1997;61(Suppl):A 280.
33. Fogarty DG, Hanna LS, Wantman M, Warram JH, Krolewski AS, Rich SS. Segregation analysis of urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes. **Diabetes** 2000;49:1057-63.
34. Liese AD, Mayer-Davies EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, et al. Familial components of the multiple metabolic syndrome: The ARIC study. **Diabetologia** 1997;40:963-70.
35. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Hamada Y, Ueda H, Shintani M, et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy. **Diabetologia** 1998;41:47-53.
36. Hadjadj S, Belloum R, Bouhanick B, Gallois Y, Guilloteau G, Chatellier G, et al. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme I/D polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. **J Am Soc Nephrol** 2001;12:541-9.
37. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. **J Am Soc Nephrol** 1998;9:1653-63.
38. Dudley CR, Keavney B, Stratton IM, Turner RC, Ratcliffe PJ. UK Prospective Diabetes Study XV: relationship between renin-angiotensin system gene polymorphism with microalbuminuria in NIDDM. **Kidney Int** 1995;48:1907-11.
39. Pizzutti A, Frittitta L, Argiolas A, Baratta R, Goldfine ID, Bozzali M, et al. A polymorphism (K121Q) of the human glycoprotein *PC-1* gene coding region is strongly associated with insulin resistance. **Diabetes** 1999;48:1881-4.
40. De Cosmo S, Argiolas A, Miscio G, Thomas S, Piras GP, Trevisan R, et al. A *PC-1* amino acid variant (K121Q) is associated with faster progression of renal disease in patients with type 1 diabetes and albuminuria. **Diabetes** 2000;49:521-4.
41. Murussi M, Coester A, Eichler P, Maia AL, Gross JL, Silveiro SP. The K121Q variant of the human *PC-1* gene is associated with the development of arterial hypertension in type 2 diabetic patients. **Diabetes** 2002;51:suppl 2, A160.

42. Krolewski AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LM, Christlieb AR, Knowler WC, et al. Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1988;318:140-5.
43. Nelson RG, Pettitt DJ, Courten MP, Hanson RL, Knowler WC, Bennett PH. Parental hypertension and proteinuria in Pima Indians with NIDDM. **Diabetologia** 1996;39:433-8.
44. Canani LH, Gershman F, Gross JL. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. **Diabetes Care** 1998;21:1545-50.
45. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. **Kidney Int** 2000;57:250-7.
46. Trevisan R, Fioretto P, Barbosa J, Mauer M. Insulin-dependent diabetic sibling pairs are concordant for sodium-hydrogen antiport activity. **Kidney Int** 1999;55:2383-9.
47. Gall M-A, Rossing P, Jensen JS, Funder J, Parving H-H. Red cell Na⁺/Li⁺ countertransport in non-insulin-dependent diabetes with diabetic nephropathy. **Kidney Int** 1991;39:135-40.
48. Giordano M, Castellino P, Solini A, Canessa ML, DeFronzo RA. Na⁺/Li⁺ and Na⁺/H⁺ countertransport activity in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients: role of insulin resistance and antihypertensive treatment. **Metabolism** 1997;46:1316-23.
49. Pinizzotto M, Castillo E, Fiaux M, Temler E, Gaillard RC, Ruiz J. Paraoxonase 2 polymorphisms are associated with nephropathy in type II diabetes. **Diabetologia** 2001;44:104-7.
50. Shcherbak NS, Shutskaya ZV, Sheidina AM, Larionova VI, Schwartz EI. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. **Mol Genet Metab** 1999;68:375-8.
51. Tarnow L, Urhammer SA, Mottlau B, Hansen BV, Pedersen O, Parving HH. The Trp64Arg amino acid polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene does not contribute to the genetic susceptibility of diabetic microvascular complications in Caucasian type 1 diabetic patients. **Nephrol Dial Transplant** 1999;14:895-7.
52. Wong TY, Poon P, Szeto CC, Chan JC, Li PK. Association of plasminogen activator inhibitor-1 4G/4G genotype and type 2 diabetic nephropathy in Chinese patients. **Kidney Int** 2000;57:632-8.
53. Krolewski AS. Genetics of diabetic nephropathy. Evidence for major and minor gene effects. **Kidney Int** 1999;55:1582-96.
54. Gall M-A, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ** 1997;314:783-8.
55. Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim Sw, Hong SK, Lee KU. Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 1998;21:530-4.
56. Nelson RG, Knowler WC, Pettitt DJ, Hanson RL, Bennett PH. Incidence and determinants of elevated urinary albumin excretion in Pima Indians with NIDDM. **Diabetes Care** 1995;18:182-7.
57. Cowie CC, Port FK, Wolfe RA, Savage PJ, Moll PP, Hawthorne VM. Disparities in incidence of diabetic end-stage renal disease according to race and type of diabetes. **N Engl J Med** 1989;321:1074-9.
58. Krop JS, Coresh J, Chambless LE, Shahar E, Watson RL, Szklo M, et al. A community-based study of explanatory factors for the excess risk for early renal function decline in blacks vs whites with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. **Arch Intern Med** 1999;159:1777-83.
59. Earle KK, Porter KA, Ostberg J, Yudkin JS. Variation in the progression of diabetic nephropathy according to racial origin. **Nephrol Dial Transplant** 2001;16:286-90.
60. Parving H-H. Nephrology Forum. Diabetic Nephropathy: Prevention and treatment. **Kidney Int** 2001;60:2041-55.
61. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2002;346:1145-51.
62. Gaede P, Vedel P, Parving H-H, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. **Lancet** 1999;353:617-22.
63. The Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of diabetes interventions and complications research group: retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. **N Engl J Med** 2000;342:381-9.
64. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 33). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. **Lancet** 1998;352:837-53.
65. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. **Kidney Int** 1995;47:1703-20.
66. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. **BMJ** 2000;321:405-12.
67. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. **N Engl J Med** 1988;318:1315-21.
68. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. **Diabetologia** 2001;44:129-46.
69. Freedman BI, Wuertth JP, Cartwright K, Bain RP, Dippe S, Hershon K, et al. Design and baseline characteristics for the aminoguanidine Clinical Trial in Overt Type 2 Diabetic Nephropathy (ACTION II). **Control Clin Trials** 1999;20:493-510.
70. Iso K, Tada H, Kuboki K, Inokuchi T. Long-term effect of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on the development of incipient diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. **J Diabetes Complications** 2001;15:241-4.
71. Alaveras AEG, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. **Nephrol Dial Transplant** 1997;12(suppl2):71-4.

72. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. The Diabetic Renal Disease Study Group: development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1996;335:1636-42.
73. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 38). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. **BMJ** 1998;317:703-13.
74. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. **BMJ** 2000;321:412-9.
75. Parving H-H, Smidt UM, Andersen AR, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. **Lancet** 1983;1:1175-9.
76. Parving H-H, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Rossing P, Nielsen F, et al. Effective antihypertensive treatment postpones renal insufficiency in diabetic nephropathy. **Am J Kidney Disease** 1993;22:188-95.
77. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliot WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. **Am J Kidney Dis** 2000;36:646-61.
78. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Arch Intern Med** 1997;157:2413-46.
79. Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. **Lancet** 2001;357:1601-8.
80. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS 39). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. **BMJ** 1998;317:713-20.
81. Ravid M, Brosh D, Levi Z, Bar-Dayyan Y, Ravid D, Rachmani R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. **Ann Intern Med** 1998;128:982-8.
82. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: result of the HOPE study and Micro-HOPE Substudy. **Lancet** 2000;355:253-9.
83. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7 year follow-up study. **Arch Intern Med** 1996;156:286-9.
84. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? **Ann Intern Med** 2001;134:370-9.
85. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2001;345:870-8.
86. Brenner BM, Cooper ME, Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. **N Engl J Med** 2001;345:861-9.
87. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. **N Engl J Med** 2001;345:851-60.
88. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. **BMJ** 2000;321:1440-4.
89. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. **Kidney Int** 1992;41:829-35.
90. Silveiro SP, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. **Diabetes Care** 1993;16:115-9.
91. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. **Kidney Int** 1996;49:1744-77.
92. Silveiro SP, Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetes mellitus patients. **Diabetes Care** 1998;21:1521-4.
93. Silveiro SP, Friedman R, Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. **Diabetes Care** 1996;19:171-4.
94. Chaiken RL, Eckert-Norton M, Bard M, Banerji MA, Palmisano J, Sachimechi I, et al. Hyperfiltration in African-American patients with type 2 diabetes: cross-sectional and longitudinal data. **Diabetes Care** 1998;21:2129-34.
95. Rudberg S, Dahlquist G, Aperia A, Person B. Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young type 1 (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. **Diabetologia** 1988;31:878-83.
96. Azevedo MJ, Padilha LM, Gross JL. A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus patients. **Braz J Med Biol Res** 1990;23:647-54.
97. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. **Diabetes Care** 1994;17:665-72.
98. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized cross-over trial. **Diabetes Care** 2002;25:645-51.
99. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of progression of microalbuminuria in patients with NIDDM. A prospective study. **Diabetes Care** 1997;20:999-1005.

100. Olivarius ND, Andreassen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. **Diabetologia** 1993;36:1007-16.
101. Briganti EM, Branley P, Chadban SJ, et al: Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab Kidney Study. Australia Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. **Am J Kidney Dis** 2002;40:704-12.
102. Biesenbach G, Janko O, Zazgorink J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. **Nephrol Dial Transplant** 1994;9:1097-102.
103. Mulec H, Svend AJ, Wiklund O, Björck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? **Am J Kidney Dis** 1993;22:196-201.
104. Chaturvedi N, Fuller JH, Taskinen MR, on behalf of the EURODIAB PCS GROUP: Differing associations of lipid and lipoprotein disturbances with the macrovascular and microvascular complications of type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2001;24:2071-77.
105. Veterans Affairs Cooperative Study Group In Type II Diabetes Mellitus. Effect of intensive glycemic control on fibrinogen, lipids, and lipoproteins. **Arch Intern Med** 1998;158:2485-90.
106. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL, for the LIPIDS AND RENAL DISEASE PROGRESSION META-ANALYSIS STUDY GROUP: Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. **Kidney Int** 2001;59:260-9.
107. Ravid M, Neumann L, Lischner M. Plasma lipids and the progression of nephropathy in diabetes mellitus type II: effect of ACE inhibitors. **Kidney Int** 1995;47:907-10.
108. Mello VDF. O papel dos componentes nutricionais de dietas com diferentes fontes protéicas relacionado ao perfil lipídico sérico de pacientes com diabetes melito tipo 2 com e sem nefropatia diabética. Dissertação de Mestrado apresentada no programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: **Endocrinologia**, 2000.
109. Caggiula AW, Mustad VA. Effects of dietary fat and fatty acids on coronary artery disease risk and total and lipoprotein cholesterol concentrations: epidemiologic studies. **Am J Clin Nutr** 1997;65(suppl):s1597-s1610.
110. Hernandez C, Chacon P, Marti R, Garcia-Pascual L, Mesa J, Simo R. Relationship of lipoprotein(a) and its phenotypes with the albumin excretion rate in diabetic patients: a multivariate analysis. **Nephron** 2000;85:27-33.
111. Parving H-H, Gall MA, Skott P, Jorgensen HE, Lokkegaard H, Jorgensen F, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients. **Kidney Int** 1992;41:758-62.
112. Pecis M, Azevedo MJ, Moraes RS, Ferlin EL, Gross JL. Autonomic dysfunction and urinary albumin excretion rate are associated with an abnormal blood pressure pattern in normotensive normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** 2000;23:989-93.
113. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, Laippala PJ, Reinikainen PM. Urinary albumin excretion rate is independently related to autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. **J Intern Med** 1999;245:329-35.
114. Sturrock ND, George E, Pound N, Stevenson J, Peck GM, Sowter H. Non-dipping circadian blood pressure and renal impairment are associated with increased mortality in diabetes mellitus. **Diabetic Med** 2000;17:360-4.
115. Schmitz A, Vaeth M, Mogensen CE. Systolic blood pressure relates to the rate of progression of microalbuminuria in NIDDM. **Diabetologia** 1994;37:1251-8.
116. Gilbert RE, Tsalamandris C, Bach LA, Panagiotopoulos S, O'Brien RC, Allen TJ, et al. Long-term glycemic control and the rate of progression of early diabetic kidney disease. **Kidney Int** 1993;44:855-9.
117. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. **BMJ** 1995;311:973-7.
118. Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. **Diabetic Med** 1995;12:482-7.
119. Freire MBS, Ferreira SRG, Vivolo MA, Oliveira JM, Zanella MT. Familial hypertension and albuminuria in normotensive type I diabetic patients. **Hypertension** 1994;23(suppl 1):I-256-8.
120. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. **N Engl J Med** 1998;12:1448-56.
121. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: meta-analysis. **Ann Intern Med** 1996;124:627-32.
122. Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane Review. The Cochrane Library, Issue 2, CD 002181, 2001, published by Update software Ltd. Available from: <http://www.cochrane.org/cochrane/revabst/ab002181>.
123. Cohen D, Dodds R, Viberti GC. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. **BMJ** 1987;294:795-8.
124. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Bramswig S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM Complications Study. **Diabetologia** 1997;40:1219-26.
125. Möllsten AV, Dahlquist GG, Stattin EL, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** 2001;24:805-10.

Endereço para correspondência:

Sandra P. Silveiro
Serviço de Endocrinologia,
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350, prédio 12, 4º andar
90035-003 Porto Alegre, RS
Fax: (51) 3332-5188 / 3330-9100
e-mail: sandrasilveiro@terra.com.br