

**EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA NO DIABETE MÉLITO INSULINO-  
DEPENDENTE: MÉTODOS DE AVALIAÇÃO EM REPOUSO E APÓS  
EXERCÍCIO FÍSICO**

**Autora:  
Beatriz D'Agord Schaan**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica  
Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.**

**Orientadora:  
Professora Dra. Helena Schmid**

**Co-orientador:  
Professor Dr. Jorge Pinto Ribeiro**

**Porto Alegre, junho de 1993.**

## Agradecimentos

À Dra Helena Schmid, pelo apoio, dedicação, orientação, e especialmente amizade, sem os quais este estudo não teria sido concluído.

Ao Dr Jorge Pinto Ribeiro, pela orientação quanto à parte da pesquisa relativa ao exercício e por ter tornado possível a realização dos testes de esforço inicialmente no Laboratório de pesquisas em exercício da Esef e, numa fase final, no setor de eletrocardiografia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

À colega Cristina Rolim Neumann, pela amizade e auxílio em todas as fases de realização desta pesquisa. --

Ao colega Marcello Casaccia Bertoluci, pela orientação inicial na dosagem de excreção urinária de albumina e realização dos testes de esforço.

À nutricionista Andréa Cesa Bertoluci, pela ajuda na avaliação dos registros de dieta.

À estatística Norma Martinez de Souza, pela orientação na análise estatística dos dados.

Ao Dr Roberto Giugliani, pela concessão de uma área física onde funcionava inicialmente o laboratório de dosagens de excreção urinária de albumina.

Ao Dr Gledison José Gastaldo e a todos os funcionários do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelas dosagens bioquímicas.

À estudante Jussara Masotti em especial, que auxiliou de forma importante na coleta de dados do presente trabalho, assim como Marco, Cláudio, Paulo Ricardo, Ricardo, Raul e Flávia.

Aos pacientes e indivíduos que formaram os grupos controles, pela participação neste estudo.

Ao meu marido, pela compreensão durante todo o período de execução deste trabalho.

Aos meus pais, pela minha formação.

## ÍNDICE

1. RESUMO.....	6
2. ABSTRACT.....	9
3. INTRODUÇÃO.....	12
4. OBJETIVOS.....	31
5. MATERIAL, PACIENTES E MÉTODOS.....	33
5.1. Estudo I.....	35
5.1.1. Pacientes e Controles.....	36
5.1.2. Protocolo de Pesquisa.....	38
5.1.3. Métodos de Dosagem.....	39
5.1.4. Análise Estatística.....	41
5.2. Estudo II.....	43
5.2.1. Pacientes e Controles.....	44
5.2.2. Protocolo de Pesquisa.....	47
5.2.3. Métodos de Dosagem.....	48
5.2.4. Análise Estatística.....	49
6. RESULTADOS.....	51
6.1. Estudo I.....	52

6.1.1. Estudo da EUA determinada em coletas de urina noturnas, diurnas e de 24 horas.....	53
6.1.1.1. Comparação da EUA obtida em cada tipo de coleta de urina.....	53
6.1.1.2. Associação entre a EUA obtida através de coletas de urina realizadas durante a noite, o dia e por 24 horas.....	53
6.1.1.3. Comparação entre a EUA de indivíduos com DMID normoalbuminúricos com a de indivíduos normais.....	54
6.1.1.3.1. Comparação entre a EUA de indivíduos com DMID normoalbuminúricos (EUA noturna média < 20 µg/min) e a EUA noturna média de indivíduos normais.....	54
6.1.1.3.2. Comparação entre a EUA de indivíduos com DMID normoalbuminúricos (EUA de 24 horas média < 20 µg/min) e a EUA de 24 horas média de indivíduos normais.....	62
6.1.2. Estudo dos fatores possivelmente relacionados à variabilidade da EUA.....	62
6.1.2.1. Conteúdo da dieta quanto ao seu valor calórico total, percentual de proteínas, lipídios e carboidratos.....	62
6.1.2.2. Determinação do coeficiente de variação médio da EUA.....	64
6.1.2.3. Controle metabólico do diabete.....	67
6.2. Estudo II.....	72
6.2.1. Características gerais dos pacientes estudados.....	73
6.2.2. Respostas metabólicas, cardiovasculares e físicas ao teste de esforço físico máximo.....	73
6.2.3. EUA pré e pós-exercício físico máximo.....	73
6.2.4. Determinação do coeficiente de variação da EUA pós-exercício físico	

máximo.....	78
6.2.5. Associação entre a EUA obtida em amostras de urina pré-exercício, pós-exercício, noturnas, diurnas, e de 24 horas.....	78
7. DISCUSSÃO.....	89
8. CONCLUSÕES.....	100
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	102
10. APÊNDICES.....	113

## Resumo

Os objetivos do presente estudo foram: 1) avaliar o efeito sobre a variabilidade da excreção urinária de albumina dos fatores : manutenção de uma mesma dieta, quanto à composição e conteúdo calórico, período de coleta de urina e controle metabólico do diabetes (estudo I) e 2) avaliar a resposta albuminúrica ao exercício físico máximo em indivíduos com diabetes mérito insulino-dependente (estudo II).

Do primeiro estudo participaram 32 pacientes com diabetes mérito insulino-dependente, 18 homens e 14 mulheres, com idades de 12 a 48 anos (média 25.7 anos) e tempo de doença de 2 a 22 anos (média de 8.2 anos), sem hipertensão arterial sistêmica, infecção urinária, insuficiência cardíaca e cetonúria ou proteinúria. Como controles foram avaliados 13 indivíduos normais, cujas características físicas e idades eram semelhantes às do grupo diabético. Na mesma ocasião era coletado sangue para dosagem sérica de glicose plasmática de jejum, frutossamina, colesterol e triglicérides e urina de 24 horas, separada em turnos diurno e noturno para determinação de excreção urinária de albumina e uréia urinária. Nos três dias do estudo os indivíduos eram orientados a ingerir uma dieta semelhante, o que foi comprovado posteriormente através da avaliação nutricional dos registros das dietas.

Os resultados do primeiro estudo mostraram que não houve correlação entre a albuminúria noturna, diurna e de 24 horas com a ingestão calórica, protéica, lipídica e de carboidratos média, tanto em indivíduos normais como diabéticos. A dieta ingerida foi semelhante nos 3 dias de estudo nos dois grupos estudados.

Observou-se que a excreção urinária de albumina determinada na urina coletada por 24 horas era, em média, 1.2 vezes maior do que aquela obtida no período noturno; quando determinada em urina diurna, era 1.3 vezes maior do que a noturna, além de que a albuminúria apresentava correlação positiva entre cada tipo de coleta utilizada. A excreção urinária de albumina noturna de indivíduos normoalbuminúricos foi de  $6.4 \pm 0.8$

$\mu\text{g}/\text{min}$  e a de 24 horas foi de  $6.57 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{min}$ , maior do que a dos indivíduos normais estudados ( $3.3 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{min}$  e  $4.1 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{min}$ , respectivamente).

O coeficiente de variação da excreção urinária de albumina noturna foi de 39 e 42%, da diurna de 40 e 39% e da de 24 horas de 28 e 32% para os indivíduos diabéticos e normais, respectivamente.

Observou-se correlação positiva entre a glicose plasmática média e a excreção urinária de albumina noturna ( $r=0.32$ ) e entre a frutossamina média e a excreção urinária de albumina noturna ( $r=0.43$ ).

No segundo estudo foram avaliados 13 pacientes com diabetes melito insulino-dependente, com idades de 16 a 32 anos (média de 22.3 anos), todos do sexo masculino, com tempo de diabetes de 2 a 21 anos (média de 6.6. anos), sem microalbuminúria em repouso, semelhantes fisicamente e quanto à idade e sexo aos controles normais, em número de 5. Todos foram submetidos a um teste de esforço máximo para determinação da albuminúria pós-exercício, após preparo com hidratação oral por aproximadamente 2 horas, com o objetivo de obter excreção urinária de albumina prévia ao exercício baixa ( $<20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) e semelhante entre os indivíduos testados.

As respostas metabólicas, cardiovasculares e físicas ao teste de esforço máximo foram semelhantes para os dois grupos estudados. A excreção urinária de albumina pré-exercício foi de  $6.5 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{min}$  no grupo diabético e de  $6.9 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{min}$  no grupo controle. A albuminúria determinada após o exercício físico foi de  $161.2 \pm 31.6 \mu\text{g}/\text{min}$  no primeiro grupo e de  $304.6 \pm 130.8 \mu\text{g}/\text{min}$  no segundo. Estes resultados não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. O coeficiente de variação da excreção urinária de albumina pós-exercício foi de 41%.

Observou-se correlação positiva entre a excreção urinária de albumina obtida em amostras pré e pós-exercício ( $r$  de 0.53) e diurnas e de 24 horas e pós-exercício ( $r$  de 0.74 e 0.71 respectivamente).

Os resultados obtidos nos dois estudos nos permitiram concluir que: 1) a excreção urinária de albumina medida em urina de 24 horas é maior do que a medida durante a noite, provavelmente devido a diferenças na atividade física e ou postura; 2) os pacientes com diabetes mérito insulino-dependente normoalbuminúricos apresentam maiores valores de excreção urinária de albumina do que os indivíduos normais, o que não pode ser explicado pela dieta ingerida habitualmente nem pelo exercício físico regular, mas sim por fatores reversíveis que causam aumento da albuminúria, como descontrole metabólico moderado ou pela presença, dentre estes pacientes, de indivíduos em fase de transição para microalbuminúria.; 3) a variabilidade da excreção urinária de albumina não deve estar relacionada a variações na ingestão alimentar, já que permanece elevada com a manutenção da dieta regular e 4) a coleta de urina para medida de albuminúria após exercício físico máximo não nos parece recurso útil no diagnóstico precoce da nefropatia diabética, já que, como as de repouso, apresenta alta variabilidade, além de refletir as mesmas alterações observadas em condições basais.



## Abstract

The purposes of the present study were: 1) to evaluate the effect on the variability of urinary albumin excretion of: maintenance of the same diet, concerning the composition and caloric content, time of urine collection and metabolic control of diabetes (study I) and 2) to evaluate the albuminuric response to maximum physical exercise in insulin dependent diabetic individuals (study II).

In the first study, 32 insulin-dependent diabetic patients have participated, 18 men and 14 women, aged 12 to 48 years old (average 25.7) and diabetes duration from 2 to 22 years (average 8.2), without systemic hypertension, urinary tract infection, heart failure and ketonuria or proteinuria. As controls, 13 normal individuals were evaluated, whose physical characteristics and ages were similar to those of the diabetic group. Blood was collected for determination of fast plasmatic glucose, fructosamine, cholesterol and triglycerides, simultaneously with 24 hour urine collection, divided in day and night collection for urinary albumin excretion and urinary urea determination. During the 3 days of the study, the individuals were oriented to ingest a similar diet, which was confirmed afterwards, through nutritional evaluation of the diet records.

The results of the first study showed that there was no correlation between nocturnal, diurnal and 24 hour albuminuria and the average intake of caloric energy, protein, fat and carbohydrates, in normals and diabetic individuals. The ingested diet was similar in the three days of study for both groups.

It was observed that 24 hour urinary albumin excretion was 1.2 times greater than that collected through the night; when it was determined during the day, it was 1.3 times greater than that collected through the night. Besides that, albuminuria was positively correlated between each type of urine collection. The nocturnal urinary albumin excretion of normoalbuminuric individuals was  $6.4 \pm 0.8 \mu\text{g}/\text{min}$ , and the 24 hour one was  $6.57 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{min}$ , greater than that of the normal individuals studied ( $3.3 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{min}$  and  $4.1 \pm 0.6 \mu\text{g}/\text{min}$ , respectively).

The coefficient of variation for nocturnal urinary albumin excretion was 39 and 42%, the diurnal 40 and 39% and the 24 hour 28 and 32% for normal and diabetic individuals, respectively.

A positive correlation was observed between average fasting plasma glucose and nocturnal urinary albumin excretion ( $r=0.32$ ) and between average fructosamine and nocturnal urinary albumin excretion ( $r=0.43$ ).

In the second study, 13 insulin-dependent diabetic patients were evaluated, aged 16 to 32 years old (average 22.3), all male, with diabetes duration from 2 to 21 years (average 6.6), without microalbuminuria at rest, physically and with ages and gender distribution similar to 5 normal controls. All of them performed a maximal exercise test for determination of post-exercise albuminuria, after being prepared with oral hydration for 2 hours, with the purpose of obtaining a low urinary albumin excretion previous to the test ( $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) and similar between the individuals tested.

The metabolic, cardiovascular and physical responses to the maximum exercise test were similar for both groups studied. The pre-exercise urinary albumin excretion was  $6.5 \pm 1.6 \mu\text{g}/\text{min}$  in the diabetic group and  $6.9 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{min}$  in the control group. The albuminuria determined after physical exercise was  $161.2 \pm 31.6 \mu\text{g}/\text{min}$  in the first group and  $304.6 \pm 130.8 \mu\text{g}/\text{min}$  in the second one. These results were not statistically different between the groups. The coefficient of variation of post-exercise urinary albumin excretion was 41%.

A positive correlation was observed between urinary albumin excretion obtained before and after exercise ( $r=0.53$ ) and diurnal and 24 hour and post-exercise albuminuria ( $r=0.74$  and  $0.71$ , respectively).

The results obtained in the two studies let us to conclude: 1) that urinary albumin excretion measured in 24 hour urine collection is greater than that measured over night, probably due to differences in physical activity and posture; 2) that the normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients have greater urinary albumin

excretion than normal individuals, which cannot be explained by the usual ingested diet, neither by regular physical exercise, but by reversible factors that increase albuminuria, such as moderate metabolic discompensation or presence, among these patients, of individuals in transition to a microalbuminuric phase; 3) the variability of urinary albumin excretion should not be related to variation in diet intake, as it is elevated with the maintainance of the regular diet; 4) the urine collection for measurement of albuminuria after maximal exercise doesn't seem to be useful resource in the early diagnose of diabetic nephropaty, as, like those obtained at rest, it has high variability, besides reflecting the same alterations observed in basal conditions.

# Introdução

A doença renal característica do diabetes melito, ou nefropatia diabética, é uma síndrome clínica caracterizada por proteinúria acima de 500 mg/24 horas (na ausência de insuficiência cardíaca ou infecção urinária), hipertensão e insuficiência renal progressiva (WILSON e cols., 1951). Ela ocorre em aproximadamente 40% dos diabéticos insulino-dependentes após tempo variável de doença que vai de 15 a 30 anos (ANDERSEN e cols., 1983). Esta heterogeneidade dentro da população diabética não é explicada apenas por diferenças no controle metabólico, tendo sido sugeridos como determinantes de risco outros fatores, incluindo genéticos, fumo, hábitos alimentares, predisposição familiar à hipertensão arterial sistêmica e aumento do contratransporte de sódio-lítio em hemácias, (BORCH-JOHNSEN e cols., 1992; MULHAUSER e cols., 1986; VIBERTI e cols., 1986; JONES e cols., 1990).

Uma vez estabelecida a nefropatia diabética, o tratamento, visando melhor controle glicêmico, controle dos níveis pressóricos e ingestão restrita de proteínas, pode apenas diminuir a taxa de queda da filtração glomerular, sem evitar, no entanto, a progressão inexorável à insuficiência renal (PARVING e cols., 1981). Uremia é a principal causa de morte nestes pacientes (BORCH-JOHNSEN e cols., 1985). No entanto, as doenças cardiovasculares também contribuem significativamente para uma mortalidade que é 37 vezes maior do que a da população em geral dentre os diabéticos nefropatas (BORCH-JOHNSEN e cols., 1987).

A insuficiência renal secundária ao diabetes melito é um importante problema de saúde, social e econômico. Nos Estados Unidos, a nefropatia diabética é a principal causa de insuficiência renal em 25% de todos os pacientes que estão iniciando tratamento para doença renal crônica; o custo dos pacientes diabéticos urêmicos é de milhões de dólares por ano (FRIEDMAN, 1982).

Frente a estas constatações, a abordagem atual à nefropatia diabética procura identificar os pacientes com risco aumentado de desenvolvê-la, além daqueles com alterações renais muito precoces, passíveis de regressão com o tratamento clínico. Nos

últimos anos foram descritas alterações precoces de função renal em pacientes com diabetes melito insulino-dependente (DMID), que são a hiperfiltração glomerular e a microalbuminúria.

Com base nos conhecimentos quanto às alterações progressivas de função renal no DMID, Mogensen, em 1983, as dividiu nos seguintes estágios: estágio 1, caracterizado por hiperfiltração glomerular e hipertrofia renal; estágio 2, caracterizado por lesões morfológicas renais sem sinais de doença clínica, em que o exercício físico e o mau controle do diabetes determinam maior albuminúria; estágio 3, em que há microalbuminúria de repouso; estágio 4, caracterizado por proteinúria maior do que 500 mg/24 horas; e estágio 5, que é a fase de insuficiência renal crônica secundária à nefropatia diabética. Considerando-se esta classificação, procurou-se estudar os fatores que poderiam estar envolvidos na excreção urinária de albumina medida em repouso e após exercício físico, o que poderia modificar alguns conceitos especialmente em relação às fases 1 e 2 propostas por Mogensen.

#### **Determinantes da excreção urinária de albumina em repouso:**

Desde 1934 existem estudos sugerindo maior filtração glomerular dentre os pacientes diabéticos (CAMBIER e cols., 1934). Vários estudos vêm sendo realizados na tentativa de relacionar a presença de hiperfiltração glomerular, que ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes com DMID, com o futuro desenvolvimento da nefropatia diabética (WISEMAN e cols., 1984).

Sugere-se que a hiperfiltração exporia o glomérulo a um fluxo capilar aumentado e a um aumento de pressão capilar intra-glomerular. Estas alterações hemodinâmicas, com o decorrer dos anos, teriam a propriedade de alterar a permeabilidade da membrana basal glomerular, o que traria maior filtração de proteínas e consequentes lesões estruturais glomerulares (HOSTETTER e cols., 1982). Tanto o controle metabólico

rígido, como a diminuição do conteúdo protéico da dieta, causam redução da hiperfiltração glomerular nos estudos experimentais com animais e em humanos (ZATZ e cols., 1985; AZEVEDO, 1988; WISEMAN e cols., 1985 e STACKHOUSE e cols., 1990), e poderiam, portanto, serem utilizados na prevenção da nefropatia diabética. No entanto, o papel da hiperfiltração glomerular como preditivo de doença renal no diabetes ainda não está totalmente estabelecido. Alguns autores relacionam sua presença com futuro desenvolvimento de nefropatia diabética (RUDBERG e cols., 1992), enquanto outros não confirmam esta hipótese, tanto em diabéticos, como em indivíduos normais uninefrectomizados (LERVANG e cols., 1988; SCHMITZ e cols., 1989).

A maior parte das evidências sugerem que todos os pacientes diabéticos têm filtração glomerular acima da normalidade próximo ao diagnóstico da doença, alguns sendo detectados e outros não, revertendo-se esta alteração hemodinâmica com o controle metabólico. Portanto, a hiperfiltração glomerular pode ser necessária para o desenvolvimento da nefropatia diabética em humanos, mas provavelmente não é o único fator no seu desenvolvimento (KROLEWSKI e cols., 1989; MOGENSEN, 1990). O único parâmetro individual que pode identificar os pacientes diabéticos com alto risco de proteinúria e insuficiência renal ainda é a microalbuminúria.

A determinação de pequenas quantidades de albumina na urina pôde ser realizada a partir do imunoensaio desenvolvido por Keen e Chlouverakis em 1963. Atualmente, muitos outros métodos estão disponíveis para quantificar a excreção urinária de albumina (EUA), dentre eles imunoturbidimetria, radioimunoensaio, eletroimunoensaio e ELISA, todos sensíveis, precisos e reprodutíveis (KEEN e CHLOUVERAKIS, 1963; TEPPPO e cols., 1982; BRODOWS e cols., 1986; SCHMID e cols., 1989; FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985).

Em 1971, Mogensen e cols. observaram aumento da EUA em pacientes com DMID recentemente diagnosticado, assim como Parving e cols., em 1976, em diabéticos com muito mau controle metabólico induzido por suspensão deliberada do

tratamento por alguns dias.

No entanto, evidências clínicas de que o aumento da EUA em diabéticos insulino-dependentes seria preditivo de futuro desenvolvimento de nefropatia diabética só vieram a surgir alguns anos depois de 1963, essencialmente através de 3 estudos prospectivos clássicos. Nestes estudos ficou definido que, uma vez estabelecida a microalbuminúria, há uma grande probabilidade de progressão a graus mais graves de albuminúria e proteinúria persistente. Os resultados dos estudos prospectivos citados estão resumidos na tabela I. Nela estão incluídos dois estudos prospectivos mais recentes. Além de sugerir a microalbuminúria como preditiva de nefropatia diabética, o estudo de Jerums e cols., em 1987, sugere ainda haver uma fase mais precoce na doença renal do diabete, caracterizada por microalbuminúria intermitente. O grupo de indivíduos que foram assim classificados tinham maior tempo de diabete quando comparados com o grupo normoalbuminúrico, o que poderia indicar que estavam em uma fase de transição no desenvolvimento da nefropatia diabética (JERUMS e cols., 1987). Messent e cols., em 1992, demonstram que a microalbuminúria também é forte indicador de insuficiência renal e aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares em indivíduos com diabete mérito insulino-dependente.

Nestes estudos, o valor de EUA considerado preditivo de nefropatia diabética variava de 15 a 70  $\mu\text{g}/\text{min}$ , o que dependia muito da metodologia empregada em cada pesquisa (características dos pacientes estudados, diferentes formas de coletas de urina, diferentes tempos de seguimento dos pacientes e número de indivíduos estudados).

O termo microalbuminúria hoje é empregado para definir a situação em que existe aumento da EUA acima dos valores ditos preditivos para nefropatia diabética, os quais, como já descrito, são variáveis de estudo para estudo, mas tem sido mais frequentemente usada a faixa de 20 a 200  $\mu\text{g}/\text{min}$  (30 a 300  $\text{mg}/24$  horas) nesta classificação (BERGLUND e cols., 1987; HAWTHORNE, 1989). Importante frisar que qualquer limite usado para dividir estas duas populações de indivíduos é arbitrário. Reforçando estes



Tabela I: Estudos prospectivos sobre a albuminúria e seu valor preditivo para proteinúria persistente no diabetes mérito insulino-dependente:

Autor e ano	Nível de EUA considerado preditivo	Duração do seguimento (anos)	Número de pacientes estudados	Coleta de urina utilizada	S (%)	E (%)	VPP (%)
Viberti e cols. (1982)	30 µg/min	até 14	63	noturna	77	98	87
Mathiesen e cols. (1984)	70 µg/min	em média, 6	71	24 horas	70	100	70
Mogensen e cols. (1984)	15 µg/min	em média, 10	43	4 horas (repouso)	100	94	86
Jerums e cols. (1987)	30 µg/min	em média, 7.8	52	24 horas	50	94	25
Messent e cols. (1992)	30 µg/min	23	55	noturna	58	98	87.5

S= sensibilidade

E= especificidade

VPP= valor preditivo positivo

limites na classificação dos indivíduos diabéticos quanto à EUA, Wiegmann constatou que o valor de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  é 3 vezes o limite superior da normalidade dos indivíduos controles por ele estudados, e, portanto, um valor definitivamente anormal (WIEGMANN e cols., 1990). Além disto, apesar de a albuminúria geralmente ser lembrada apenas como preditiva de doença renal, já foi demonstrado que ela está associada à retinopatia proliferativa e mortalidade cardiovascular (TORFFVITTT e cols., 1991; BORCH-JOHNSEN e cols., 1987). O aparecimento da albuminúria parece, portanto, ser uma manifestação de dano generalizado à microvasculatura e grandes vasos. Achados de que existe maior taxa de passagem transcápilar de albumina em diabéticos microalbuminúricos, o que não ocorre em diabéticos normoalbuminúricos, sugerem que a permeabilidade de todo o leito vascular está aumentada naqueles pacientes ( FELDT-RASMUSSEN, 1986). Recentemente foi demonstrado que estes pacientes também apresentam maiores níveis do fator de von Willebrand plasmático. Este fator é necessário para a coagulação e adesão trombocitária à camada de células endoteliais, sendo liberado por elas quando há dano celular ( JENSEN e cols., 1989; STEHOUWER e cols., 1991 e COLLIER e cols., 1992). Também aumentos do fibrinogênio, da atividade do plasminogênio tecidual e seu inibidor, que também podem ser liberados das células endoteliais danificadas, foram detectados em diabéticos não-insulino-dependentes e insulino-dependentes com microalbuminúria ( COLLIER e cols., 1992; JENSEN e cols., 1989).

Stehouwer e cols, em 1992, demonstrou que a EUA, doença cardiovascular e disfunção endotelial estão relacionadas nos diabéticos insulino-dependentes. O autor sugere três evidências de que a disfunção endotelial seria o elo entre a microalbuminúria e o maior risco cardiovascular apresentado por estes pacientes: 1) a disfunção endotelial é central no processo da aterogênese; 2) a disfunção endotelial a nível de capilar glomerular renal pode ser importante no desenvolvimento da microalbuminúria; 3) o risco cardiovascular aumentado associado à microalbuminúria foi magnificado em pacientes com fator de von Willebrand aumentado comparativamente ao grupo com níveis

normais deste fator. Portanto, a EUA elevada associou-se com maior risco de eventos cardiovasculares novos na presença de disfunção endotelial. A causa desta disfunção endotelial que alguns pacientes vêm a apresentar não é conhecida, mas podem estar envolvidos mau controle metabólico, predisposição genética e hipertensão arterial sistêmica ( STEHOUWER e cols., 1992). À partir destas evidências foi formulada a hipótese de Steno, que sugere que a albuminúria reflete um processo vascular generalizado que afeta os glomérulos, a retina e a íntima dos grandes vasos simultaneamente ( DECKERT e cols., 1989).

Normalmente, das pequenas quantidades de albumina e IgG filtradas pelo glomérulo, 95 a 97% são reabsorvidas pelo túbulo proximal. Como este processo reabsortivo trabalha em sua capacidade quase máxima, pequenos aumentos nas proteínas filtradas refletem-se por elevação de sua taxa de excreção (VIBERTI e cols., 1986). A proteinúria do diabete é primariamente glomerular em sua origem, já que a excreção de beta2-microglobulina, marcador de função tubular, é normal até que haja queda de filtração glomerular abaixo de 40 ml/minuto (VIBERTI e cols., 1979). O capilar glomerular pode ser entendido funcionalmente como uma membrana perfurada por poros que medem aproximadamente 55 Å, e coberta por uma carga elétrica negativa. O tamanho e carga das moléculas circulantes, assim como o gradiente de pressão transglomerular são os determinantes da passagem de proteínas através desta barreira. Quanto ao tamanho dos poros da membrana glomerular, não há diferença entre indivíduos normais e diabéticos (MOGENSEN e cols,1976; MYERS e cols, 1982). Quanto à carga, moléculas com cargas negativas têm maior dificuldade de passagem pela barreira glomerular do que moléculas com cargas neutra ou positiva, já que a membrana glomerular é coberta por cargas negativas. A excreção urinária de albumina preferencialmente à de IgG em fases iniciais da nefropatia diabética poderia ocorrer devido à perda de cargas negativas pela membrana basal glomerular. Portanto, a perda das cargas negativas fixas da membrana basal glomerular diminuiria o impedimento à passagem de albumina, o que traria uma via de passagem à

filtração desta molécula, mantendo-se inacessível à IgG, neutra, mas de maior tamanho (55A). Esta molécula só passaria a ser excretada numa fase seguinte da progressão da doença renal, onde já existiria lesão estrutural glomerular, causando aumento no tamanho dos poros de sua membrana (VIBERTI e cols., 1983; RUDBERG e cols., 1992).

Deckert sugere que a perda da carga aniônica da membrana glomerular se deveria à perda de proteoglicano heparan-sulfato, principal componente glicosaminoglicano das membranas basais dos glomérulos. Pacientes que desenvolvem albuminúria teriam as iso-enzimas envolvidas no metabolismo do heparan-sulfato, extremamente vulneráveis ao mau controle metabólico do diabete, alteração esta que seria geneticamente determinada. Isto causaria nestes pacientes uma redução do heparan-sulfato, a qual levaria à albuminúria e progressão da expansão mesangial, retinopatia e macroangiopatia, enquanto que indivíduos com iso-enzimas menos vulneráveis à hiperglicemia estariam protegidos destas alterações, daí o fato de apenas 35 a 40 % dos diabéticos insulino-dependentes desenvolverem proteinúria (DECKERT e cols., 1987).

A glicosilação da albumina é outro mecanismo que poderia facilitar seu transporte pela membrana basal glomerular, provavelmente por alterações de sua conformação (VIBERTI e cols., 1988).

Finalmente, as alterações hemodinâmicas glomerulares, também estariam envolvidas na maior filtração glomerular de albumina. O aumento da pressão hidrostática transglomerular estaria envolvido nas alterações precoces da nefropatia diabética (microalbuminúria e hiperfiltração glomerular) e nas alterações mais tardias, estruturais do glomérulo. As causas deste aumento na pressão transglomerular não estão ainda esclarecidas, mas o eixo renina-angiotensina-aldosterona, catecolaminas, maior produção de prostaglandinas e elevados níveis de glucagon, glicose e hormônio do crescimento podem estar implicados (ZATZ e cols., 1985 e 1986). Sugere-se que a microproteinúria precoce é metabolicamente reversível através do controle glicêmico, enquanto que níveis mais elevados de albuminúria seriam refratários ao tratamento,

indicando lesão estrutural glomerular (VIBERTI e cols., 1983).

A prevalência de microalbuminúria dentre os diabéticos insulino-dependentes é variável, de acordo com a metodologia empregada na pesquisa. Estudo realizado em 1987, definindo microalbuminúria como EUA maior ou igual a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  em coleta de urina noturna, excluindo indivíduos com tempo de diabetes menor do que 10 anos, encontrou prevalência de 16% (BERGLUND e cols., 1987). Parving, em 1988, definindo microalbuminúria como EUA maior ou igual a 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  em urina de 24 horas, excluindo indivíduos com menos do que 5 anos de doença e incluindo diabéticos com proteinúria estabelecida, encontrou uma prevalência de 22% (PARVING e cols., 1988). Outro estudo dinamarquês semelhante, exceto por não excluir pacientes com menos de 5 anos de doença, relatou uma menor prevalência de microalbuminúria, de 13.5% (NOORGARD e cols., 1990). Estudo multicêntrico recente em que foram excluídos pacientes hipertensos ou com mau controle metabólico utilizou coletas de urina noturnas e ponto de corte para EUA alterada uma taxa de 30  $\mu\text{g}/\text{min}$ . Dentre 1888 diabéticos insulino-dependentes, nenhum com menos de 5 anos de doença apresentava microalbuminúria; sua prevalência no grupo como um todo foi de 3.7% (MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1992).

Em vista da importância da classificação do paciente diabético quanto à sua EUA em normo ou microalbuminúrico, o que afeta grandemente o seu prognóstico e a conduta clínica a ser tomada a seguir, a classificação deve evitar diagnósticos falsos-positivos. Descritos como causadores de aumentos transitórios na EUA mesmo em indivíduos não diabéticos, e por este motivo podendo representar falsos positivos quando do rastreamento para microalbuminúria nestes pacientes, existem vários fatores, tais como hematuria, fluxo menstrual, outras doenças renais, sêmen, exercício físico, insuficiência cardíaca, infecção urinária, descompensação metabólica do diabetes com cetonúria, hipertensão arterial sistêmica, sobrecarga hídrica e protéica (MOGENSEN, 1971; POORTMANS e cols., 1988; MOGENSEN e cols., 1975; VIBERTI e cols., 1979; AMORE

e cols., 1982; MOGENSEN, 1984).

Mesmo sendo descartadas as influências citadas acima, um indivíduo, normal ou diabético, apresenta valores de EUA muito variáveis de um dia para outro (MOGENSEN e cols., 1985). Esta variabilidade é em média de 40 a 50%, no entanto estão descritas flutuações nas taxas de excreção de albumina em relação à excreção de creatinina de até 10 vezes durante o dia em alguns indivíduos (MATHIESEN e cols., 1984; ROWE e cols., 1985). Por este motivo, resultados falso-positivos para microalbuminúria ocorrem em 21% dos pacientes com DMID e 19% dos pacientes com diabetes do tipo II quando considerada apenas uma coleta de urina (METCALFE e cols., 1988).

O uso da relação albumina:creatinina ao invés da determinação em microgramas por minuto como é usual, não modifica significativamente esta variabilidade, o que sugere que erros de coleta não são a causa da mesma (COHEN e cols., 1986).

Erros na determinação laboratorial também são improváveis como causa do grande coeficiente de variação da EUA, já que os erros intra e inter-ensaio descritos são variáveis para cada método de dosagem utilizado, mas sempre menores do que 10% (FELDT RASMUSSEN e cols., 1985; SCHMID e cols., 1989). Além disto, aumentos intermitentes observados no "clearance" da albumina coincidiram com aumentos no clearance de outras proteínas em estudos realizados a longo prazo (JERUMS e cols., 1987).

As sugestões quanto ao tempo a ser utilizado na coleta de urina para determinação da EUA também têm variado. Em estudos nos quais a EUA foi determinada pela manhã, em repouso, em períodos de 3 a 4 horas, o coeficiente de variação foi de aproximadamente 44% (BRODOWS e cols., 1986; COWELL e cols., 1986). Nos estudos prospectivos clássicos que primeiro sugeriram a microalbuminúria como preditiva de proteinúria estabelecida, foram utilizadas amostras de urina coletadas em períodos curtos durante o dia, coletas noturnas e coletas de 24 horas, com diferentes valores (15 a 70  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) sendo definidos como preditivos de nefropatia diabética, de acordo com a coleta utilizada (PARVING e cols., 1982; VIBERTI e cols., 1982; MATHIESEN e cols., 1984;

MOGENSEN e cols., 1984). Estes dados estão representados mais detalhadamente na tabela I. Torna-se portanto, difícil comparar os resultados apresentados pelos vários estudos acerca do assunto, devido aos diferentes métodos de coleta empregados. Alguns estudos sugerem que a coleta noturna é a mais específica no diagnóstico da microalbuminúria, além de ser menos suscetível a erros decorrentes de perdas de volume da amostra total (WIEGMANN e cols., 1990; JARRETT e cols., 1985). Já segundo Tomaselli e cols., a coleta de urina de 24 horas demonstra maior número de falsos positivos, sendo portanto mais sensível e menos específica na avaliação da albuminúria, e podendo, portanto, classificar erroneamente os indivíduos como microalbuminúricos.

Frente à grande variabilidade biológica da albuminúria, seria de interesse obter explicações consistentes para o fato, já que variáveis envolvidas ainda não conhecidas talvez pudessem ser controladas durante a coleta, de modo a diminuir a chance de erros na classificação dos pacientes como microalbuminúricos ou não. Como uma das linhas de investigação em nosso serviço envolve o estudo da excreção urinária de albumina do exercício em diabéticos, situação em que o coeficiente de variação das respostas pode ser ainda maior, surgiu o interesse por determinar pelo menos alguns dos mecanismos envolvidos na alta variabilidade da albuminúria, com o objetivo de, controlando-os, diminuir seu coeficiente de variação. A seguir apresentamos alguns dos fatores que poderiam estar envolvidos.

O fato de a postura em pé e atividade diária aumentarem a perda de proteínas urinárias durante o dia em relação à noite (MONTAGNA e cols., 1983; ROBINSON e cols., 1964), e de que alguns autores observaram uma menor EUA quando a mesma era determinada em coletas de urina de indivíduos deitados (HOUSER, 1987) ou quando era determinada em coletas de urina noturna (COOK e cols., 1990) sugere que sua variabilidade poderia se dever à postura em pé assumida durante o dia mais frequentemente do que à noite. Dentro deste mesmo raciocínio, o exercício físico é outro possível fator a influenciar a variabilidade da EUA coletada em períodos de atividade habitual, já que causa

aumento da albuminúria em indivíduos normais e diabéticos (VITTINGHUS, 1981). No entanto, os coeficientes de variação médios obtidos em determinações de EUA em coletas noturnas e de 24 horas foram semelhantes (GIAMPIETRO e cols., 1988; MATHIESEN e cols., 1984; COOK e cols., 1990).

Também o grau de comprometimento renal parece não afetar a variabilidade da EUA dia-a-dia, pois indivíduos microalbuminúricos demonstram coeficientes de variação médios da albuminúria de 38 a 51.5% (FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985; COHEN e cols., 1986), comparável aos 30 a 40% apresentados pelos indivíduos diabéticos normoalbuminúricos (GIAMPIETRO e cols., 1988; COHEN e cols., 1986) e 29 a 44% apresentados pelos indivíduos normais (AZEVEDO, 1988; BRODOWS e cols., 1986).

Ainda discutível como fator de influência sobre a variabilidade da EUA é o controle glicêmico nos indivíduos diabéticos. Já foi descrito que indivíduos microalbuminúricos que atingem melhor controle metabólico através de insulinoterapia subcutânea contínua apresentam menores valores de EUA do que quando eram mantidos em tratamento convencional (VIBERTI e cols., 1979). Também num grupo de 35 diabéticos insulino-dependentes, sem proteinúria, mas com graus variados de EUA houve correlação entre a hemoglobina glicosilada e a albuminúria (VIBERTI e cols., 1982). O mesmo foi demonstrado por Wiseman (WISEMAN e cols., 1984) e por Rowe, em crianças (ROWE e cols., 1984). Sugere-se que a hiperglicemia transitória associa-se a alterações de permeabilidade vascular, o que levaria à aumento na albuminúria (PARVING e cols., 1976). Outros autores não demonstraram correlação positiva entre a EUA e o controle metabólico do diabete, estimado através da glicose urinária e hemoglobina glicosilada (FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985; TOMASELLI e cols., 1989; JERUMS e cols., 1987). Alguns autores afirmam que apenas muito mau controle metabólico, na presença de cetonemia, causaria aumento na EUA, e que somente esta circunstância deveria ser excluída no momento da avaliação de um indivíduo diabético quanto ao grau de comprometimento renal (VIBERTI e cols., 1982; FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985).



Se as variações do controle glicêmico habituais no dia-a-dia do diabético insulino-dependente estariam relacionadas às variações também observadas na EUA, não é conhecido, apesar de alguns autores descartarem este fator como relevante sobre o coeficiente de variação da albuminúria (MOGENSEN e cols., 1985; FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985). Isto também é sugerido pelo fato de indivíduos normais, portanto não sujeitos a grandes flutuações de glicemia, também apresentarem grande variabilidade da EUA (AZEVEDO, 1988; ROWE e cols., 1985).

Já que ambos a sobrecarga hídrica e protéica causam aumentos agudos da albuminúria (VIBERTI e cols., 1982; VIBERTI e cols., 1987), e o uso de dietas hipoprotéicas por curtos períodos de tempo diminuem significativamente a EUA (WISEMAN e cols., 1987), também variações na hidratação e ingestão alimentar deveriam ser consideradas como possíveis fatores da grande variabilidade da EUA. No entanto, não existem estudos acerca deste item, apenas sugestões da sua possibilidade (TOMASELLI e cols., 1989; JARRET e cols., 1985).

Não encontramos na literatura estudos avaliando a possibilidade de que o alto coeficiente de variação da EUA fosse decorrente de variação da composição da dieta no dia-a-dia.

### **Determinantes da excreção urinária de albumina após exercício físico:**

O exercício físico é sabidamente um estímulo fisiológico ao aumento da excreção urinária de proteínas, dentre elas a albumina especialmente (POORTMANS e cols., 1968). Baseados neste fato, Mogensen e Vittinghus, em 1975, idealizaram um teste provocativo utilizando o exercício físico como estímulo à excreção urinária de albumina, na tentativa de diagnosticar anormalidades renais precoces em pacientes diabéticos insulino-dependentes. Como era sabido que o exercício provoca um aumento da excreção urinária de

albumina em indivíduos normais, surgiu a hipótese de que uma determinada carga de esforço provocaria maior aumento da excreção urinária de albumina em diabéticos com nefropatia incipiente. Utilizando um teste com carga absoluta de esforço idêntica para todos os pacientes diabéticos e controles normais, observaram albuminúria pós-exercício significativamente maior no primeiro grupo em relação ao segundo, concluindo que a mais provável causa desta diferença seriam alterações precoces da membrana basal glomerular nos diabéticos (MOGENSEN e cols., 1975).

Posteriormente, outros autores estenderam as investigações sobre a microalbuminúria do exercício. Estudando-se a excreção de outras proteínas, tais como a beta2 microglobulina, e usando inibidores da reabsorção tubular de proteínas, foi observado que a microalbuminúria do exercício tinha origem essencialmente glomerular, sendo provavelmente decorrente do aumento da pressão de filtração, enquanto a reabsorção tubular de proteínas permaneceu inalterada (VIBERTI e cols., 1978; MOGENSEN e cols., 1979; HUTTUNEN e cols., 1981; POORTMANS e cols., 1982; GROOP e cols., 1990).

Koivisto, em 1980, Viberti, em 1981 e Vittinghus, em 1982, demonstraram que a melhora do controle metabólico em diabéticos insulino-dependentes resultava em menor microalbuminúria do exercício. Os mesmos autores sugeriram que em diabéticos descompensados metabolicamente uma pressão intra-glomerular anormalmente alta causaria maior permeabilidade às proteínas, e que os indivíduos com bom controle glicêmico que apresentavam aumento da albuminúria após o exercício já teriam alterações estruturais renais (KOIVISTO e cols., 1980 e 1981; VIBERTI e cols., 1981; VITTINGHUS e cols., 1982).

Também aumento anormal da tensão arterial sistólica durante o exercício foi considerado fator causal de maior excreção urinária de albumina após o exercício, provavelmente por este aumento de pressão transmitir-se ao glomérulo. Segundo Christensen, o teste de esforço desmascararia hiperresponsividade da tensão arterial sistólica destes pacientes (CHRISTENSEN, 1984). Estes achados foram reforçados pelo mesmo autor

em 1986, quando verificou menor excreção urinária de albumina pós-exercício em diabéticos insulino-dependentes microalbuminúricos na avaliação de repouso e tratados cronicamente com anti-hipertensivos (metoprolol). No entanto, não foi observado efeito agudo do anti-hipertensivo em reduzir a microalbuminúria do exercício em normo e microalbuminúricos neste estudo (CHRISTENSEN e cols., 1986). No entanto, Torffvit, em 1987, e Pontuch, em 1988, estenderam os estudos neste sentido, não demonstrando correlação entre o aumento da excreção urinária de albumina e o aumento da tensão arterial observados com o exercício físico em diabéticos, concluindo que a elevação da tensão arterial e gradiente transglomerular não seriam os únicos fatores determinantes do transporte de albumina pela membrana basal glomerular (TORFFVIT e cols., 1987; PONTUCH e cols., 1988). Corroborando com esta hipótese, estudo prospectivo do primeiro autor, acompanhando 48 pacientes diabéticos insulino-dependentes por 14 a 22 anos, demonstrou que o aumento anormal da tensão arterial sistólica com o exercício não era preditivo de nefropatia diabética (TORFFVIT e cols., 1987).

Outros autores, mais recentemente, apesar de demonstrarem correlação positiva entre o aumento da tensão arterial sistólica e o aumento da excreção urinária de albumina em resposta ao exercício, também concluem que aquela não é fator patogênico predominante sobre esta. Baseiam-se no fato de que pacientes diabéticos e controles tinham níveis de tensão arterial semelhantes com excreção urinária de albumina diferente em resposta ao exercício físico, e que o captopril foi mais efetivo em diminuir a albuminúria pós-exercício do que a nifedipina com a mesma diminuição de tensão arterial (ROMANELLI e cols., 1988; ROMANELLI e cols., 1990).

Individualizando o teste de exercício para a capacidade de esforço individual, o que resulta em igual estresse hemodinâmico sobre os rins dos diabéticos e dos controles normais, Torffvit, em 1991, mantém a conclusão de 1987, de que não há correlação entre os parâmetros hemodinâmicos e a excreção urinária de albumina pós-exercício (TORFFVIT e cols., 1991). Outros fatores, como uma maior resposta vasopressora à

angiotensina II, poderiam contribuir para a maior microalbuminúria do exercício dos indivíduos diabéticos. (CHRISTLIEB e cols., 1976; DRURY e cols., 1984).

Dahlquist, em 1983, hipotetizou que o aumento da excreção urinária de albumina após o exercício teria um componente reversível, que dependeria do controle metabólico e tensão arterial sistólica e um componente irreversível, de patogênese multivariada, dependente dos estágios da doença e basicamente refletindo alterações estruturais subjacentes (DAHLQUIST e cols., 1983).

Apesar de alguns autores confirmarem os resultados de que há maior resposta da EUA ao exercício em diabéticos comparativamente aos indivíduos normais (VIBERTI e cols. em 1978, HUTTUNEN e cols. estudando crianças em 1981, VITTINGHUS e cols. em 1981, DAHLQUIST e cols. em 1983, JEFFERSON e cols. em 1985, TORFFVIT e cols. em 1987 e 1991, PONTUCH e cols. em 1988 e ROMANELLI e cols. em 1989 e 1990), outros, com protocolo de estudo semelhante, tiveram achados diferentes, como POORTMANS e cols. em 1976 e 1980, HERMANSON e cols. em 1980, FELDT RASMUSSEN e cols. e BROUHARD BEN e cols. em 1985.

A maioria destes estudos utilizou como protocolo um exercício submáximo com carga constante e uniforme para todos os indivíduos testados, de modo que diferenças de capacidade física entre eles poderiam resultar em que tenham realizado intensidades de esforço proporcionalmente diversas, o que poderia ser a causa das diferentes respostas da excreção urinária de albumina ao teste provocativo. Em outras palavras, indivíduos com maior condicionamento físico prévio estariam recebendo um estímulo provocativo menor para a excreção de albumina, diferente daqueles que eram sedentários previamente, já que a carga de esforço constante administrada atuaria de uma maneira relativamente diferente em cada um deles.

Observando-se dados de Ludvigsson de 1980, em que o estudo de 131 diabéticos insulino-dependentes demonstrou correlação positiva entre o controle metabólico e a atividade física desenvolvida por estes pacientes, pode-se concluir que indivíduos com

pior controle metabólico apresentam menor atividade física. Desta maneira, o grupo diabético nos estudos previamente citados, sempre compreenderá maior número de indivíduos com pior condicionamento físico do que o grupo controle, e, portanto, um protocolo de cargas uniformes de exercício significa uma intensidade de esforço relativamente maior para aquele grupo (LUDVIGSSON, 1980). Considerando-se os dados obtidos em nosso laboratório, em que houve correlação positiva entre a albuminúria do exercício e o lactato sanguíneo atingido durante as diferentes intensidades de esforço físico, pode-se concluir que, quanto maior a intensidade do exercício, maior a excreção urinária de albumina. Por este motivo, indivíduos sedentários que realizarem esforço físico com cargas semelhantes a um grupo ativo fisicamente, atingirão concentrações de lactato sérico maior, e portanto maior excreção urinária de albumina após o esforço (BERTOLUCCI, 1990).

Desta forma, uma maneira ideal de avaliar possíveis diferenças na excreção urinária de albumina pós-exercício entre diabéticos insulino-dependentes e controles normais seria a de utilizar um esforço físico com adaptação de cargas definidas previamente para a aptidão física de cada indivíduo, de modo que todos os indivíduos estudados fossem submetidos realmente ao mesmo estímulo provocativo. Recentemente, as respostas fisiológicas ao exercício submáximo foram descritas considerando as intensidades relativas ao lactato sérico e limiares ventilatórios, assim como a capacidade máxima de exercício. Este enfoque tem a vantagem de igualar as respostas individuais baseado em marcadores metabólicos de intensidade de exercício que comprovadamente influenciam a excreção urinária de albumina (RIBEIRO e cols., 1986).

Com base nestas informações, foi realizado um estudo em nosso serviço em que foram comparados 10 diabéticos insulino-dependentes normoalbuminúricos na avaliação de repouso a 10 controles normais quanto à excreção urinária de albumina coletada após exercício físico, de maneira que a intensidade do mesmo foi adaptada de acordo com os limiares de lactato e carga máxima previamente determinados em teste de esforço máximo. Concluiu-se que não havia diferença da albuminúria do exercício entre os

pacientes diabéticos e indivíduos controle quando o esforço era submáximo, os mesmos pacientes foram submetidos a um teste máximo, e neste caso apresentaram diferença entre a excreção urinária de albumina após e antes do exercício significativamente maior do que a dos indivíduos controles. Isto, no entanto, não ocorria quando considerava-se apenas os valores absolutos obtidos após o exercício. No entanto, a excreção urinária de albumina da amostra pré-exercício foi maior do que 20 µg/min em 4 dos 10 pacientes estudados; 3 destes 4 apresentaram maior excreção urinária de albumina na amostra coletada após o teste de esforço. Estes pacientes poderiam ainda não ter atingido um estado de estabilização do fluxo urinário, e estar ainda na fase de "washout" (fase caracterizada por aumento da albuminúria provavelmente decorrente da lavagem tubular das proteínas), devido à hiperhidratação que foi realizada no preparo do teste de modo que este fenômeno poderia ter contribuído para o aumento da albuminúria na amostra de urina seguinte, no caso, a coletada após o exercício (BERTOLUCI, 1990; AMORE e cols., 1988).

Considerando várias das questões propostas anteriormente, ao nosso ver não respondidas adequadamente, idealizamos este trabalho com os objetivos de avaliar o efeito de uma dieta usual sobre a variabilidade da EUA, além de avaliar diferenças quando da sua mensuração em coletas urinárias em diferentes períodos (durante o dia, a noite e por 24 horas) e sua resposta ao exercício físico máximo, tanto em indivíduos normais como diabéticos.

# Objetivos

As amostras de pacientes e controles utilizadas para procurar atingir os objetivos a seguir não foi a mesma, razão pela qual dividimos a apresentação do material e métodos e resultados deste trabalho em 2 estudos: o estudo I buscou atingir os objetivos 1 e 2, e o estudo II buscou atingir o objetivo 3. Seguem-se os objetivos do presente trabalho:

1) Avaliar o efeito de uma dieta com a mesma composição quanto ao percentual de proteínas, carboidratos, lipídios, valor calórico total e do controle metabólico do diabete sobre o coeficiente de variação da EUA de indivíduos normais e diabéticos;

2) Avaliar possíveis diferenças quantitativas (em  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) entre medidas da EUA realizadas em diferentes períodos (noturna x diurna x 24 horas) em indivíduos normais e diabéticos;

3) Avaliar a resposta da EUA a um exercício físico máximo em diabéticos e controles.



**Material,  
Pacientes e  
Métodos**

Todos os pacientes selecionados vinham em atendimento no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O primeiro estudo constituiu-se na avaliação da EUA de repouso em amostras coletadas durante 24 horas de cada um dos três dias de avaliação, relacionada à ingestão de proteínas, carboidratos e lipídios e ao controle metabólico observado no período, em pacientes com DMID e indivíduos normais. O segundo estudo constituiu-se na avaliação da EUA em amostras coletadas após exercício físico máximo, em pacientes com DMID e indivíduos normais.

Considerou-se como pacientes com DMID todos aqueles que tivessem apresentado um ou mais episódios prévios de cetoacidose diabética e ou constatação de cetonúria ou cetonemia em pelo menos uma ocasião, assim como necessidade do uso de insulina para manter o controle glicêmico e início da doença antes dos 40 anos de idade (NATIONAL DIABETES DATA GROUP, 1979).

# Estudo I

### 5.1.1. Pacientes e controles:

Foram estudados 32 pacientes com DMID, 18 do sexo masculino, 14 do sexo feminino, com idades que variavam de 12 a 48 anos (média, 25.7 anos) e tempo de doença variando entre 2 e 22 anos (média, 8.2 anos). Suas características clínicas estão representadas na tabela II.

Todos foram submetidos a um protocolo inicial (ver anexo 1) que incluía informações de anamnese e exame clínico. Deste protocolo constavam informações sobre a doença básica, como tempo de doença, dose de insulina, etc e sobre possíveis complicações crônicas através de exame de fundo de olho após midriase induzida por colírio ciclopégico, pesquisa de pulsos periféricos (pediosos e tibiais posteriores) e da sensibilidade vibratória com uso de diapasão (128 ciclos por segundo), além de avaliação do sistema nervoso autônomo através de 4 testes cardiovasculares previamente padronizados em nosso serviço. Os testes constituíam-se de: manobra de Valsalva, variação da frequência cardíaca à respiração profunda, variação da frequência cardíaca à mudança da posição supina para a ortostática e avaliação de hipotensão postural. Devido ao alto coeficiente de variação que apresentam as respostas a estes testes, eles foram repetidos 3 vezes em cada indivíduo e foi utilizado como resultado a média dos 3 testes (NEUMANN, 1993).

Foram excluídos os pacientes que apresentavam hipertensão arterial sistêmica (definida como tensão arterial acima de 140/90 mmHg em 3 medidas consecutivas em repouso, na posição sentada, por 3 ocasiões), infecção do tracto urinário (através de cultura de urina), insuficiência cardíaca (através de dados de história e exame clínico) e cetonúria ou proteinúria ao exame do sedimento urinário.

Seis pacientes apresentavam retinopatia de base, dois tinham retinopatia proliferativa e os demais apresentavam fundoscopia normal. Sete pacientes apresentavam diminuição da sensibilidade vibratória de membros inferiores e dois

Tabela II: Características gerais dos pacientes com DMID estudados (n=32) e dos indivíduos controle (n=13), referentes ao estudo I. Os resultados estão expressos como média (1) e erro padrão (2).

Características	DMID	Controles	P
Idade (anos)	25.7 <sup>1</sup> + 1.7 <sup>2</sup>	26.7 <sup>1</sup> + 0.9 <sup>2</sup>	0.69
Altura (cm)	1.67 <sup>1</sup> + 0.02 <sup>2</sup>	1.63 <sup>1</sup> + 0.03 <sup>2</sup>	0.30
Peso (Kg)	64.6 <sup>1</sup> + 2.2 <sup>2</sup>	60.2 <sup>1</sup> + 3.8 <sup>2</sup>	0.29
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 <sup>1</sup> + 0.6 <sup>2</sup>	22.3 <sup>1</sup> + 0.7 <sup>2</sup>	0.41
Pressão Sistólica em Repouso (mmHg)	122.8 <sup>1</sup> + 2.9 <sup>2</sup>	-	-
Pressão Diastólica em Repouso (mmHg)	76.3 <sup>1</sup> + 1.4 <sup>2</sup>	-	-
Tempo de Diabetes (anos)	8.2 <sup>1</sup> + 10.6 <sup>2</sup>	-	-
Dose Diária de Insulina (UI)	53.6 <sup>1</sup> + 2.9 <sup>2</sup>	-	-

apresentavam diminuição de pulsos periféricos. Apenas uma paciente apresentava doença cardíaca isquêmica comprovada por história prévia de infarto agudo do miocárdio e alterações eletrocardiográficas compatíveis. Do ponto de vista da avaliação do sistema nervoso autônomo, um indivíduo apresentava 3 testes cardiovasculares alterados, um apresentava 2 testes anormais, 7 apresentavam apenas um teste alterado e os demais pacientes não apresentavam nenhum grau de neuropatia autonômica.

Também foram estudados 13 indivíduos normais, com idades que variavam de 20 a 31 anos (média, 26.7), 6 do sexo masculino e 7 do sexo feminino, com características físicas semelhantes às dos indivíduos diabéticos (tabela II).

### **5.1.2. Protocolo da pesquisa:**

Após realizada a avaliação inicial mencionada acima, os indivíduos foram orientados a coletar 3 vezes urina por 24 horas em 3 dias diferentes, em geral uma por semana, por 3 semanas consecutivas, mantendo a mesma dieta realizada no primeiro dia de coleta. A dieta deveria ser anotada com todos os seus detalhes, incluindo os tipos de alimentos ingeridos, maneira de preparo e quantidades em medidas caseiras. O indivíduo deveria coletar a urina de 24 horas neste mesmo período, comparecendo em jejum no dia seguinte, ainda sem ter aplicado sua dose habitual de insulina, para entrega dos frascos de urina, registro de dieta e coleta de sangue onde seriam dosados glicemia, frutamina, colesterol e triglicérides. Neste momento era coletada amostra de urina em frasco esterilizado para a realização de cultura e exame do sedimento urinário. A dieta então era revisada com o objetivo de completar possíveis falhas de registro. Apenas os indivíduos diabéticos realizaram 3 coletas de sangue; os indivíduos normais submeteram-se a apenas uma coleta para a determinação de glicose plasmática.

Os registros de dieta foram submetidos à avaliação de uma nutricionista para a transformação das medidas caseiras em pesos e medidas passíveis de

serem processados pelo programa de computação Sistema de Apoio à Decisão em Nutrição desenvolvido e distribuído pelo Centro de Informática em Saúde da Escola Paulista de Medicina o qual registrava, então, exatamente a quantidade de quilocalorias ingerida, além de proteínas, lipídios e carboidratos, sob a forma de gramas e percentual do valor calórico total.

A orientação quanto à coleta de urina era dada por escrito ao paciente (ver anexo 2) e constituía-se em coleta que iniciava pela manhã, desprezando a primeira micção e anotando este horário. Daí em diante o indivíduo era orientado a coletar toda a urina em um frasco limpo, cedido a ele quando da orientação inicial, até a noite. Ao deitar, o indivíduo deveria urinar pela última vez neste primeiro frasco, e anotar este horário. Daí em diante, toda a urina deveria ser coletada num segundo frasco, inclusive a primeira micção da manhã, a qual completava a segunda coleta, quando, então, deveria ser anotado também este horário. Os indivíduos eram orientados a dirigir-se ao hospital para a entrega da urina imediatamente após o término da coleta. Neste momento era revisada se a coleta havia sido realizada corretamente e se os horários haviam sido anotados. O indivíduo então recebia mais dois frascos para a coleta seguinte, sendo orientado a proceder da mesma maneira nos outros dois dias de estudo. Desta forma, obtinha-se 3 vezes 2 coletas de urina distintas para a determinação de EUA e uréia urinária, 3 diurnas e 3 noturnas, obtendo-se a partir delas, posteriormente, os valores de 24 horas.

Durante os dias de coleta os indivíduos eram orientados a não realizar exercício extenuante e manter sua dose habitual de insulina. As pacientes do sexo feminino deveriam estar fora de seu período menstrual durante o período de coleta.

Todos os indivíduos em estudo assinaram previamente um termo de consentimento para participar da pesquisa.

### **5.1.3. Métodos de dosagem:**

\* Excreção urinária de albumina: Ao receber os frascos contendo urina primeiramente eram medidos os volumes das coletas diurnas e noturnas e calculado o tempo, em minutos, em que cada uma delas tinha sido realizada. Imediatamente eram separadas duas amostras de 50 ml cada; uma das amostras era enviada para a dosagem de uréia urinária, e a outra era conservada a uma temperatura de -4 graus centígrados para posterior determinação de EUA. Antes disto adicionava-se azida sódica a 2% na proporção de 1:100, com o objetivo de conservação por maiores períodos de tempo (HUTCHISON e cols, 1987). As amostras de urina foram concentradas em 5 a 15 vezes por meio de gradiente de sacarose, com o objetivo de aumentar a sensibilidade do método.

Para a determinação de EUA foi empregado o método de eletroimunoensaio, descrito por Schmid, Coimbra e Bertoluci em 1989. Este método baseia-se em uma reação antígeno-anticorpo entre a albumina humana encontrada na urina e um anticorpo específico e purificado, anti-albumina humana (desenvolvido em cabra, marca Sigma, ref A1151).

Os coeficientes de variação intra e inter-ensaio do eletroimunoensaio para a dosagem de EUA foram de 5.0 e 6.1% respectivamente.

O limite mínimo de detecção, considerando o processo de concentração das amostras, foi de 1.2 mg/ml ou 1.2 µg/min (SCHMID, 1989).

\* Glicose Plasmática: Foi utilizado o método enzimático-colorimétrico (GOD-POD) glicose-peroxidase, com equipamento Centrifichem System 400-Roche/Cobas Mira-Roche. Os valores de referência para amostras de jejum são de 65 a 110 mg/dl no soro (TRINDER, 1969).

\* Frutosamina: Foi utilizado o método do azul de nitrotetrazólio (NBT), com kits da Labtest, em equipamento Cobas Mira-Roche. Os valores de referência são de 1.87 a 2.87 mmol/L (BAKER e cols., 1985).

\* Colesterol: Foi utilizado o método enzimático-colorimétrico, em equipamento Centrifichem System 400-Roche. Os valores de referência são de até 200



mg/dl (BURSTEIN, e cols. 1970).

\* Triglicerídeos: Foi utilizado o mesmo método e equipamento que para a dosagem de colesterol. Os valores de referência são de até 170 mg/dl no soro (McGOWON e cols., 1983).

\* Uréia urinária: Foi utilizado o método enzimático UV, o qual avalia a reação catalisada pela glutamato desidrogenase (GLDH), kits da Labtest (BERGMEYER, 1985).

#### **5.1.4. Análise estatística:**

O nível de significância de 5% foi escolhido previamente para todos os testes realizados. Todos os dados estão relatados como média e erro padrão da média.

Através do teste de Kolmogorov-Smirnov observou-se que as variáveis valor calórico total da dieta, percentual de proteínas, de lipídios e de carboidratos do valor calórico total da dieta, uréia urinária, frutossamina, glicemia, colesterol e triglicerídeos apresentavam distribuição normal. Utilizou-se a transformação logarítmica decimal previamente ao tratamento estatístico para a variável EUA, já que somente após este tratamento ela apresentava distribuição normal.

A comparação entre o conteúdo calórico, percentual de proteínas, de lipídios e de carboidratos da dieta e uréia urinária nos 3 dias de estudo foi feita através de análise de variância não paramétrica para dados pareados, teste de Friedman.

Para avaliar a associação entre a EUA medida em coletas de urina realizadas durante o dia, noite e 24 horas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. O mesmo teste foi aplicado para medir a associação entre as variáveis citadas acima com os componentes das dietas e o controle metabólico, expresso pela média de 3 dias de dosagem de frutossamina, glicose plasmática de jejum, colesterol e triglicerídeos.

Quando comparamos o grupo diabético com o grupo controle quanto

às suas características físicas empregou-se o teste T de Student para amostras independentes. O mesmo foi usado quando da comparação entre a EUA obtida através de coleta noturna e de 24 horas no subgrupo de indivíduos diabéticos normoalbuminúricos com a mesma variável de indivíduos normais.

Para avaliar a variabilidade da EUA em coletas noturnas, diurnas e de 24 horas nos 3 dias do estudo foi calculado o coeficiente de variação individual e depois utilizada a média aritmética destes coeficientes de variação para expressar um coeficiente de variação médio.

O teste de Wilcoxon, não paramétrico para amostras pareadas foi utilizado na comparação entre a EUA medida em amostras noturnas, diurnas e de 24 horas.

## Estudo II

### 5.2.1. Pacientes e controles:

Foram estudados 13 pacientes portadores de diabetes mellitus insulino-dependente (DMID), do sexo masculino, com idades de 16 a 32 anos (média, 22.92), com tempo de evolução desde o diagnóstico variando entre 2 e 21 anos (média, 6.57). Os pacientes apresentavam atividade física regular, mas nenhum deles realizava treinamento intensivo em qualquer tipo de esporte. Sua albuminúria basal, obtida através da média de 3 coletas de urina noturna era normal ( $<20\mu\text{g}/\text{min}$ ). Suas características clínicas estão representadas nas tabelas III e IV.

Todos foram submetidos ao mesmo protocolo empregado no estudo I, incluindo anamnese, exame clínico e testes cardiovasculares para a exclusão de neuropatia autonômica.

Foram excluídos os pacientes que apresentavam hipertensão arterial sistêmica (ver critérios de definição utilizados no estudo I), insuficiência cardíaca (diagnóstico através de história e exame clínico), neuropatia autonômica definida (diagnosticada quando haviam 2 ou mais testes cardiovasculares alterados), retinopatia proliferativa, lesões de membros inferiores que impedissem a execução do teste e infecção urinária (através de cultura de urina).

Dois pacientes apresentavam retinopatia de base incipiente; os demais não apresentavam evidências de retinopatia diabética. A glicose plasmática antes de cada avaliação variou de 58 a 277 mg % nos pacientes diabéticos. Todos os pacientes apresentavam sedimento urinário normal, ausência de cetonúria e proteinúria pelas fitas reagentes comuns e não usavam nenhuma medicação além de insulina.

Como grupo controle foram estudados 5 indivíduos normais, do mesmo sexo, com idade, índice de massa corporal, excreção urinária de albumina de repouso e atividade física semelhantes (Tabela III).

Tabela III: Características gerais dos pacientes estudados com DMID (n=13) e do grupo controle (n=5), referentes ao estudo II. Os resultados estão representados como média <sup>(1)</sup> e erro-padrão <sup>(2)</sup>

Características	DMID	Controles	P
Idade (anos)	22.92 <sup>1</sup> + 1.53 <sup>2</sup>	25.8 <sup>1</sup> + 1.66 <sup>2</sup>	0.30
Altura (cm)	171.8 <sup>1</sup> + 1.72 <sup>2</sup>	168.2 <sup>1</sup> + 3.49 <sup>2</sup>	0.32
Peso (kg)	68.76 <sup>1</sup> + 2.72 <sup>2</sup>	67.40 <sup>1</sup> + 4.92 <sup>2</sup>	0.80
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 <sup>1</sup> + 0.74 <sup>2</sup>	23.1 <sup>1</sup> + 0.84 <sup>2</sup>	0.92
Excreção Urinária de Albumina (µg/min)	7.0 <sup>1</sup> + 1.40 <sup>2</sup>	5.14 <sup>1</sup> + 1.38 <sup>2</sup>	0.46
Pressão Sistólica em Repouso (mmHg)	121.1 <sup>1</sup> + 4.12 <sup>2</sup>	125.0 <sup>1</sup> + 6.34 <sup>2</sup>	0.58
Pressão Diastólica em Repouso (mmHg)	77.7 <sup>1</sup> + 2.0 <sup>2</sup>	76.3 <sup>1</sup> + 3.35 <sup>2</sup>	0.73
Tempo de Diabetes (anos)	6.57 <sup>1</sup> + 1.85 <sup>2</sup>	-	-
Dose Diária de Insulina (UI)	51.23 <sup>1</sup> + 5.81 <sup>2</sup>	-	-

Tabela IV: Avaliação das complicações crônicas dos pacientes com DMID (n=13) referentes ao estudo II: testes cardiovasculares. Os resultados estão expressos como média <sup>(1)</sup> e erro padrão <sup>(2)</sup>.

Teste	Resultados	Valores Normais
Valsalva	1.74 <sup>1</sup> + 0.15 <sup>2</sup>	>1.20*
Postura Ortostática	1.35 <sup>1</sup> + 0.06 <sup>2</sup>	>1.06*
Respiração Profunda (bpm)	28.75 <sup>1</sup> + 2.40 <sup>2</sup>	>13*
Queda da Pressão Sistólica com a Postura Ortostática (mmHg)	-0.83 <sup>1</sup> + 2.03 <sup>2</sup>	<25*

\* Valores Obtidos através de padronização no serviço de Endocrinologia do HCPA

### 5.2.2. Protocolo de Pesquisa:

Após realizada a avaliação inicial mencionada acima, os pacientes e controles eram submetidos a:

- \* Coletas de 3 amostras noturnas de urina para a determinação da excreção urinária de albumina;

- \* Coletas de amostras de urina para exame qualitativo de urina e urocultura.

- \* Avaliação diagnóstica de neuropatia autonômica através de 4 testes padronizados em nosso serviço, conforme descrito previamente. Esta avaliação só foi realizada nos pacientes diabéticos.

- \* Preenchimento de um termo de consentimento para participar dos testes.

- \* Exercício Físico: Os indivíduos realizaram um teste ergométrico máximo progressivo em cicloergômetro de frenagem mecânica (marca Collins, modelo HS2Z). O teste foi repetido em 3 ocasiões com pelo menos 48 horas de intervalo em 5 dos pacientes diabéticos com o objetivo de obter-se o coeficiente de variação da excreção urinária de albumina determinada após o exercício físico.

Todos os testes foram realizados pela manhã, quando os indivíduos chegaram ao laboratório em jejum. Era coletada uma amostra de sangue venoso para a dosagem de glicose plasmática, creatinina e frutossamina, e aplicada sua dose usual de insulina de ação intermediária, seguida pela ingestão de um lanche padronizado de 200 kcal (nos pacientes diabéticos apenas). Se houvesse prescrição de insulina regular neste horário, no dia do teste esta dose não era aplicada. Os indivíduos eram orientados a evitar exercício físico intenso, fumo e cafeína no dia precedente à data do teste.

Seguia-se um período de hidratação oral, antes da qual os indivíduos eram solicitados a esvaziar completamente a bexiga, sendo esta amostra desprezada. A

hidratação consistia da ingestão de 250 ml de água a cada 20 minutos por um período de 160 minutos aproximadamente. Durante este período os participantes permaneciam em repouso na posição sentada, só levantando para esvaziar a bexiga a cada 30 minutos. O volume urinário de cada uma destas amostras era medido, e quando o fluxo urinário estabilizasse num valor constante, a amostra era reservada para dosagem de excreção urinária de albumina, e imediatamente iniciava-se o teste ergométrico. Ao seu término, os participantes permaneciam sentados e sob hidratação por mais 60 minutos. Ao final deste período, nova amostra de urina era coletada para a dosagem de albuminúria.

O teste era iniciado com uma carga de 30 W, a 60 rpm (rotações por minuto), com incrementos de 30 W a cada 3 minutos até a exaustão (definida como a incapacidade de pedalar a uma velocidade constante em uma determinada carga). Durante o exercício, eram realizadas determinações de frequência cardíaca a cada minuto (por meio de um eletrocardiógrafo marca Funbec, modelo 4-1cn) e de pressão arterial sistólica a cada 3 minutos (através de esfigmomanômetro). Além disto, foram realizadas coletas de sangue venoso para a determinação de lactato sanguíneo 3 minutos após o término do teste.

### **5.2.3. Métodos de Dosagem:**

\* Excreção Urinária de Albumina (EUA): conforme descrito no estudo I;

\* Lactato Sanguíneo: Foram utilizadas amostras de sangue venoso. O sangue era coletado de forma habitual e desproteinizado pela mistura com ácido perclórico 0.6N na proporção de 1:10. Imediatamente após, o mesmo era centrifugado a 12.000 rpm por 5 minutos e então conservado apenas o soro a -18 graus centígrados.

Foi utilizado o método U.V., em equipamento Cobas Mira-Roche. Os valores de referência para amostras em repouso são de 0.3 a 1.3 mmol/L (GUTMANN e cols., 1974).



- \* Glicose Plasmática: da mesma forma que para o estudo I.
- \* Frutosamina: da mesma forma que para o estudo I.
- \* Creatinina: Foi utilizado o método colorimétrico sem desproteinização (reação Jaffé), com o mesmo equipamento utilizado na dosagem de glicose plasmática. Os valores de referência são 0.5 a 1.2 mg/dl (FABINY e cols., 1971).

#### 5.2.4. Análise Estatística:

\* Excreção urinária de albumina: Como a EUA não apresenta distribuição normal, aplicou-se uma transformação logarítmica decimal previamente ao tratamento estatístico. Comparou-se os dois grupos utilizando-se o teste T de Student para amostras independentes.

Para avaliar a associação entre a EUA medida na coleta de urina pré-exercício com a pós-exercício, e esta com as coletas de urina em repouso (noturnas, diurnas e de 24 horas), foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, após a transformação logarítmica da variável em questão.

\* Concentração de lactato sanguíneo: Como os níveis de lactato sérico apresentam uma distribuição normal, utilizou-se o teste T de Student para amostras independentes quando comparados os grupos.

\* Frequência cardíaca e tensão arterial sistólica: Utilizou-se o teste T de Student para comparar os dois grupos, já que estas variáveis apresentam distribuição normal.

\* A comparação entre os indivíduos normais e os pacientes com DMID quanto às suas características físicas foi feita através do teste T de Student para amostras independentes.

\* A comparação entre frequência cardíaca, tensão arterial sistólica, glicemia, lactato, EUA pré-exercício e EUA pós-exercício, obtidos em cada um dos testes

repetidos por 3 vezes em 5 indivíduos diabéticos com o objetivo de calcular o coeficiente de variação médio da albuminúria pós-exercício foi feita através de análise de variância não paramétrica para dados pareados, teste de Friedman.

# Resultados

# Estudo I

### **6.1.1. Estudo da EUA determinada em coletas de urina noturnas, diurnas e de 24 horas:**

#### **6.1.1.1. Comparação da EUA obtida em cada tipo de coleta:**

A EUA média determinada em coletas de urina noturnas foi de  $8.53 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.8 a 44.3) nos pacientes com DMID e de  $3.35 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{min}$  (0.7 a 5.4) nos indivíduos normais. Para os mesmos parâmetros os resultados foram de  $10.51 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.2 a 59.3) e de  $4.16 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.5 a 9.1) nos dois grupos respectivamente, quando a coleta foi realizada durante o dia. Na avaliação da EUA em urina de 24 horas obteve-se média de  $9.1 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.8 a 53.3) no grupo de diabéticos e de  $4.1 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.1 a 8.6) no grupo controle.

A albuminúria média determinada em coletas de urina diurnas nos indivíduos diabéticos foi 1.23 vezes maior do que a mesma medida em coletas de urina noturna. Este valor foi de 1.24 vezes maior considerando-se a EUA medida em coletas de 24 horas em relação às noturnas, e de 1.18 vezes considerando-se as diurnas em relação às de 24 horas. Nos indivíduos controles, a EUA obtida de coletas diurnas foi 1.24 vezes maior do que a mesma medida em coletas de urina realizadas durante a noite, 1.07 vezes maior nas coletas de 24 horas comparativamente às noturnas e 1.08 vezes maior quando a comparação foi feita entre as coletas diurnas e de 24 horas. As diferenças entre EUA noturna e de 24 horas e noturna e diurna são estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ), tanto nos pacientes diabéticos como nos indivíduos controle. Não houve diferença quando comparados os valores de albuminúria diurna e de 24 horas em ambos os grupos. Estes dados estão representados na tabela V.

#### **6.1.1.2. Associação entre a EUA obtida através de coletas realizadas durante a noite, o dia e por 24 horas:**

Observou-se correlação linear positiva entre a EUA média determinada em coletas de urina noturnas e diurnas ( $r=0.77$ ,  $p<0.05$ ), noturnas e de 24 horas ( $r=0.90$ ,  $p<0.05$ ) e diurnas e de 24 horas ( $r=0.96$ ,  $p<0.05$ ) nos pacientes com DMID. O mesmo ocorreu nos indivíduos controle, obtendo-se coeficientes de correlação de 0.84, 0.85 e 0.99, respectivamente, todos significativos. Estes dados estão expressos nas figuras 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

### **6.1.1.3. Comparação entre a EUA de indivíduos normoalbuminúricos com a de indivíduos normais:**

De acordo com dados de literatura já introduzidos, existe discussão quanto ao ponto de corte ideal a ser utilizado quando da definição de microalbuminúria ou normoalbuminúria. Este ponto varia de 15 a 70  $\mu\text{g}/\text{min}$  nos estudos prospectivos iniciais, mas atualmente existem tendências a ser adotado um ponto único de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ .

No presente estudo adotamos o ponto de corte de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  tanto para coletas de urina noturnas como para as realizadas durante 24 horas.

Dos 32 pacientes com DMID, 2 apresentavam microalbuminúria quando o critério utilizado foi ser maior do que 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  na média de 3 coletas noturnas; quando o critério utilizado foi ser maior do que 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  na média de 3 coletas de 24 horas, 3 pacientes eram microalbuminúricos.

#### **6.1.1.3.1. Comparação entre a EUA de indivíduos normoalbuminúricos (EUA noturna média $<20\mu\text{g}/\text{min}$ ) e a EUA noturna de indivíduos normais:**

A média da EUA noturna dos pacientes com DMID foi de  $6.38 \pm 0.8$   $\mu\text{g}/\text{min}$  (1.8 a 18.1), e sua comparação com o grupo controle apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p<0.05$ ).

Tabela V: EUA obtida através de coletas noturnas, diurnas e de 24 horas em indivíduos normais e com DMID. Os resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>:

	EUA noturna ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	EUA diurna ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	EUA de 24 horas ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )
DMID	$8.5^1 \pm 1.7^2$ (n=32)	$10.5^1 \pm 2.6^{2*}$ (n=22)	$9.1^1 \pm 1.7^{2**}$ (n=32)
Controles	$3.3^1 \pm 0.4^2$ (n=13)	$4.2^1 \pm 0.7^{2*}$ (n=13)	$4.1^1 \pm 0.6^{2**}$ (n=13)

\*  $p < 0.05$  comparativamente à EUA noturna do mesmo grupo

\*\*  $p < 0.05$  comparativamente à EUA noturna do mesmo grupo

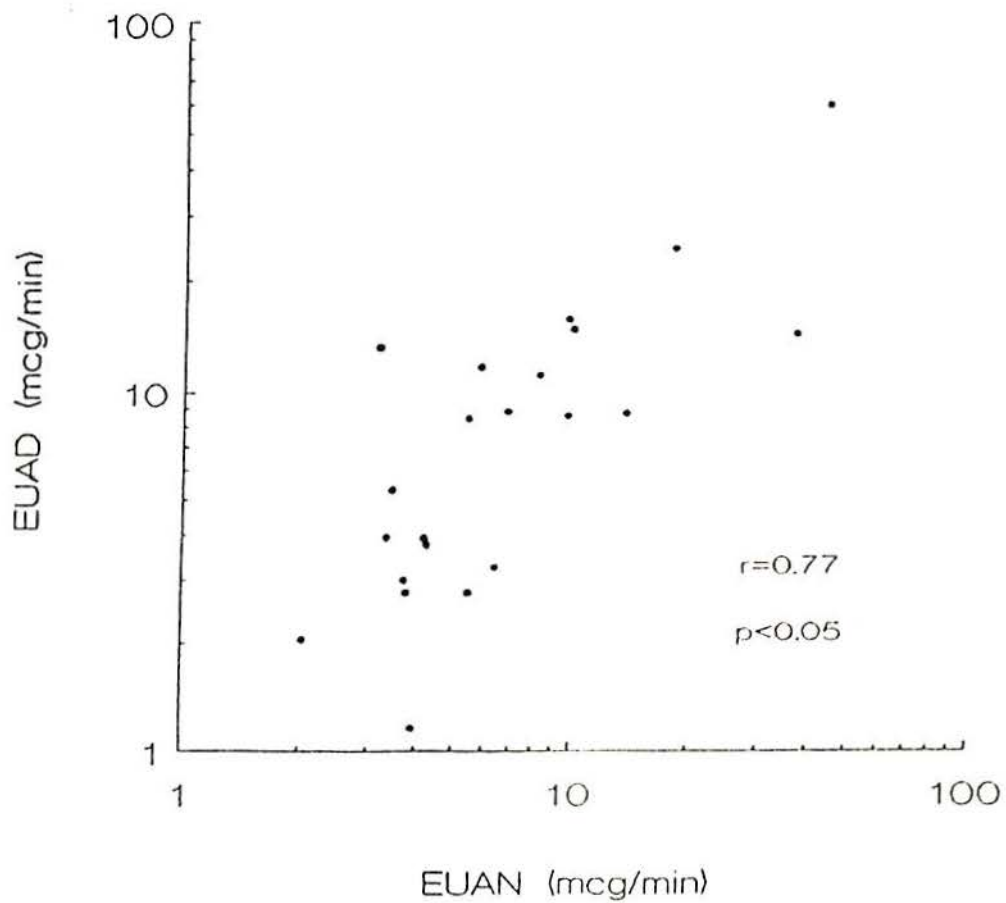


Figura 1: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina noturnas e diurnas em pacientes com DMID.



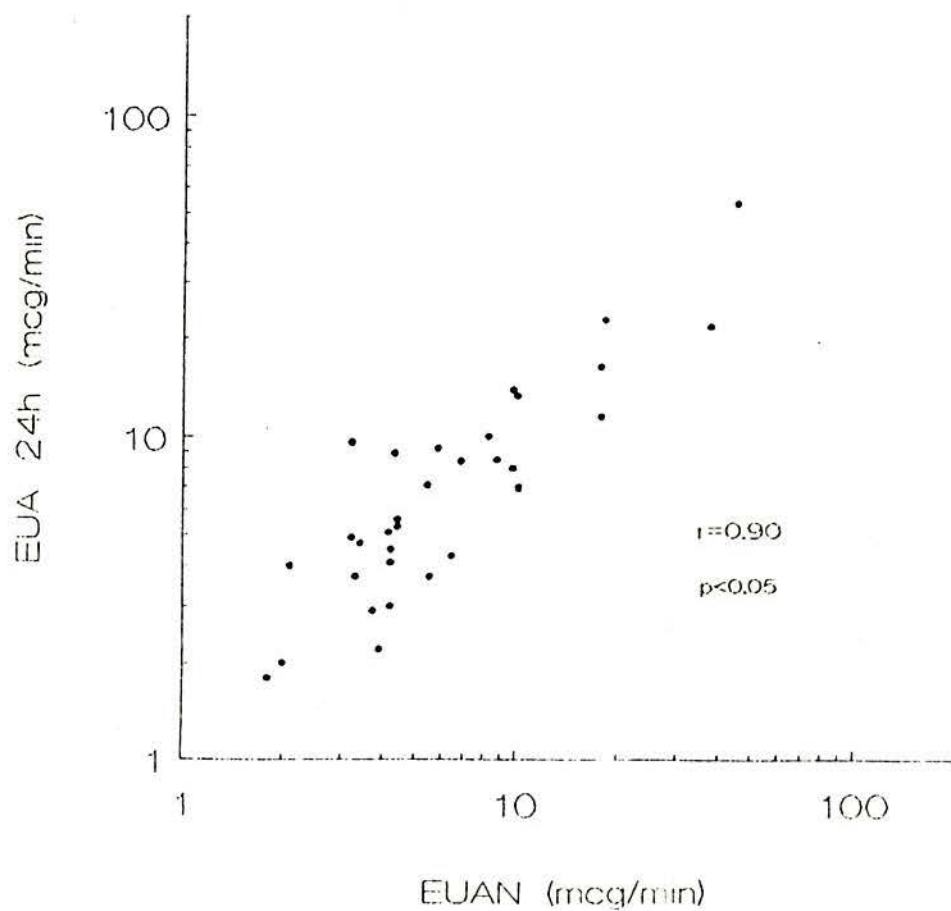


Figura 2: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina noturnas e de 24 horas em pacientes com DMID.

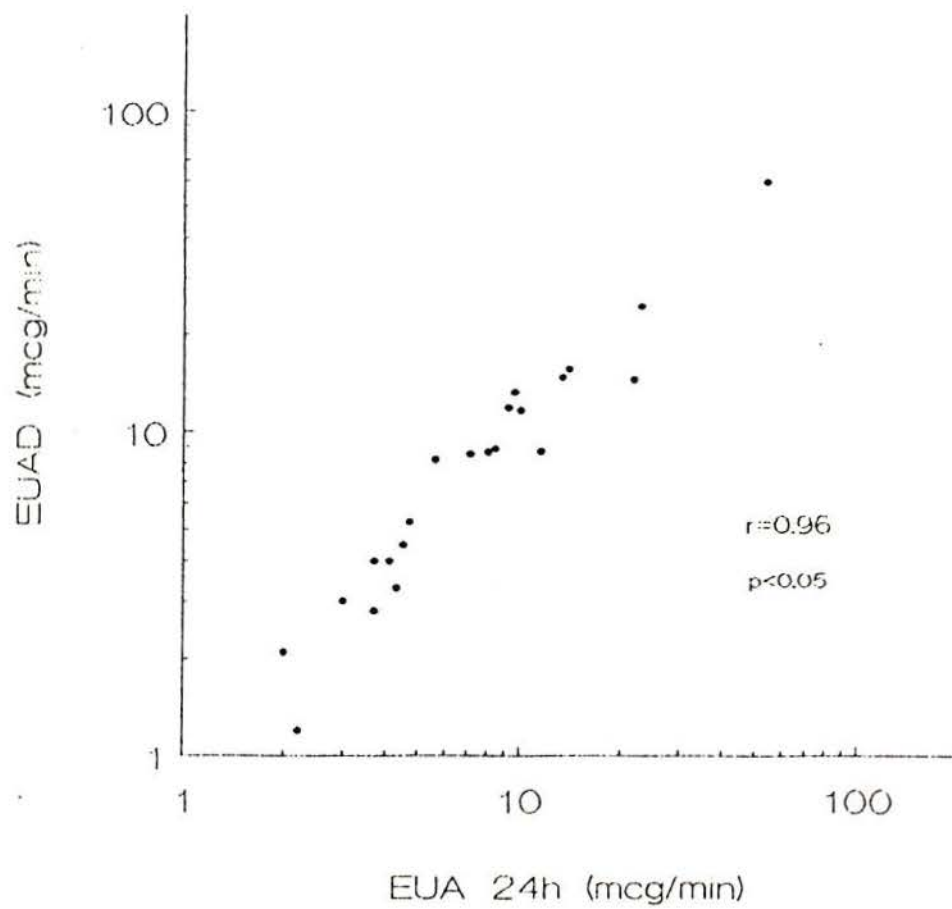


Figura 3: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina diurnas e de 24 horas em pacientes com DMID.

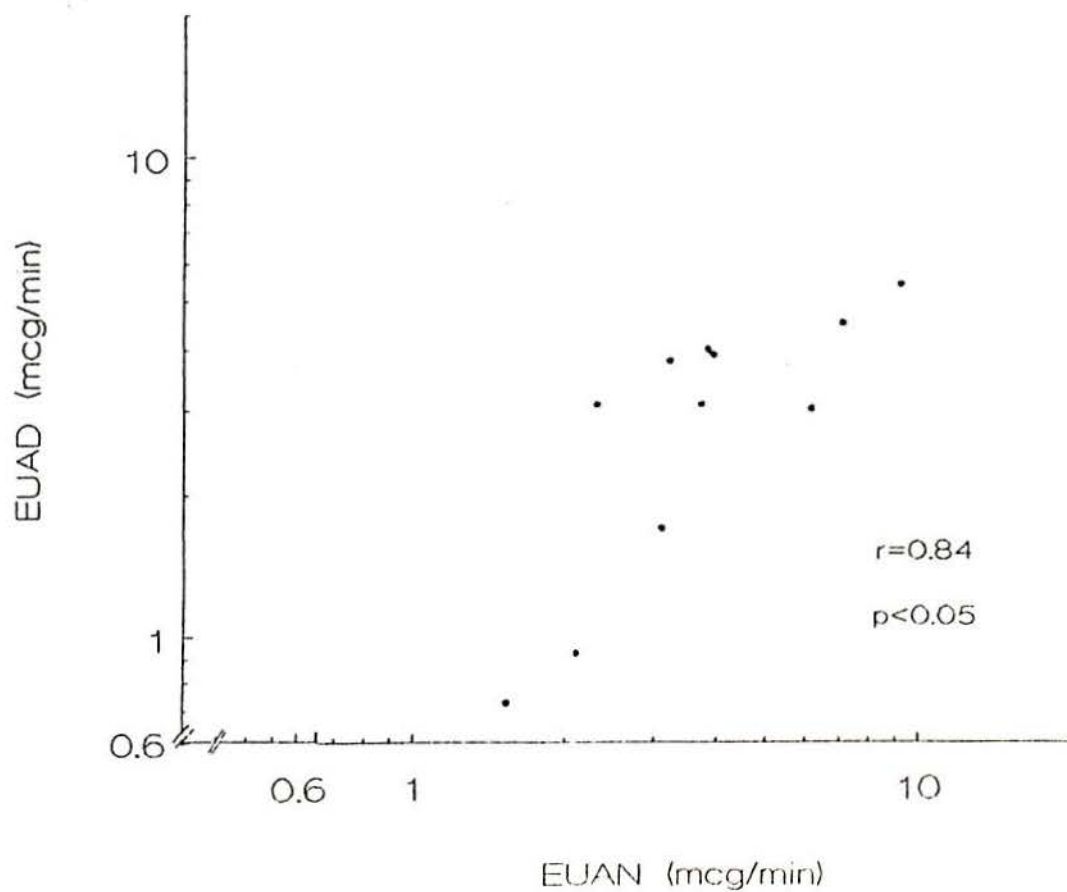


Figura 4: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina noturnas e diurnas em indivíduos normais.

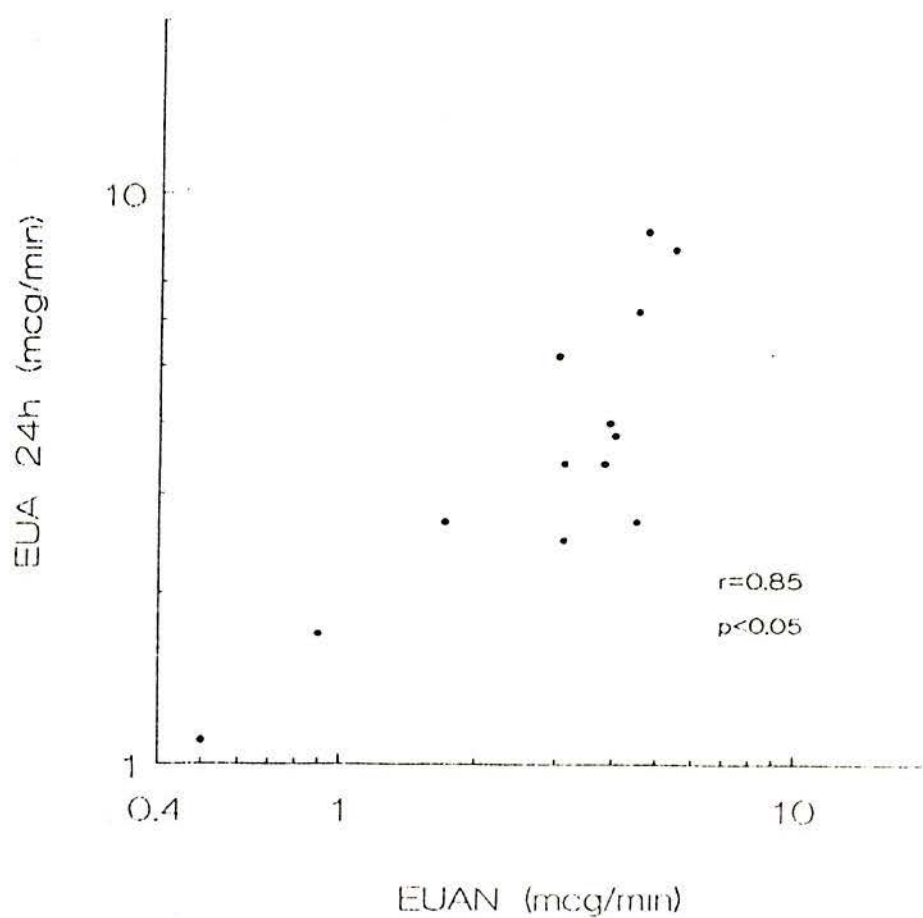


Figura 5: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina noturnas e de 24 horas em indivíduos normais.

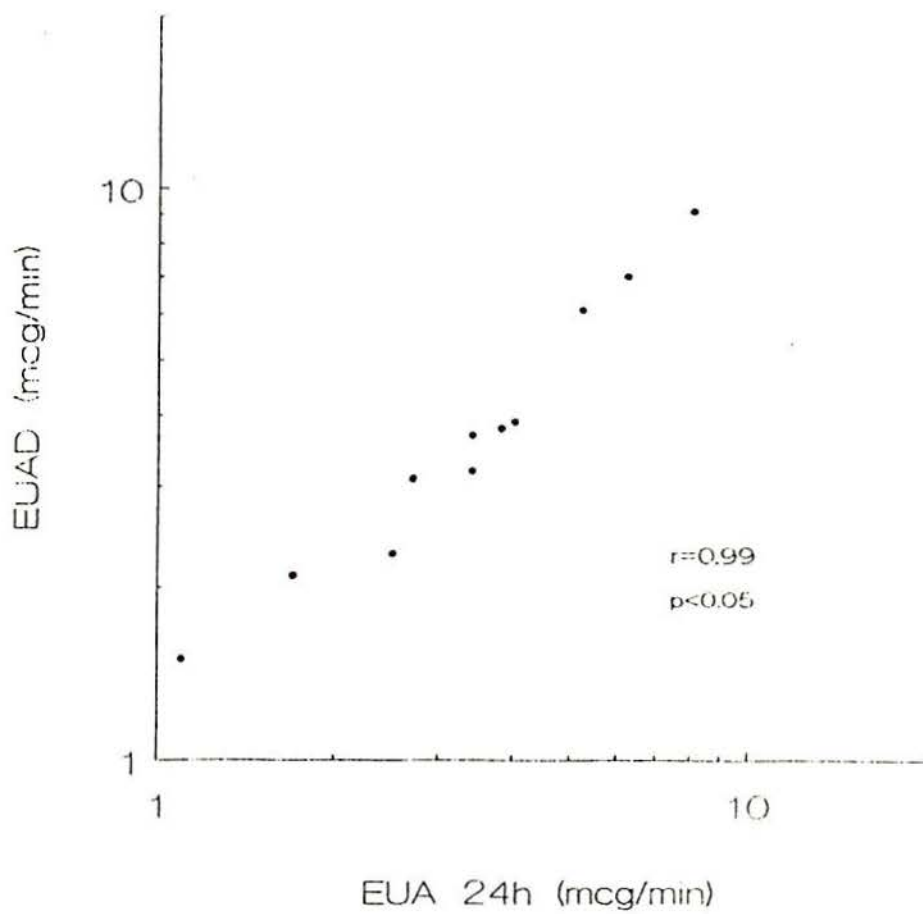


Figura 6: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coletas de urina diurnas e de 24 horas em indivíduos normais.

As características físicas dos indivíduos diabéticos normoalbuminúricos por este critério e controles normais foram semelhantes. Estes resultados estão representados na tabela VI.

#### **6.1.1.3.2. Comparação entre a EUA de indivíduos normoalbuminúricos (EUA de 24 horas <math>< 20 \mu\text{g}/\text{min}</math>) e a EUA de 24 horas de indivíduos normais:**

A média da EUA de 24 horas dos pacientes com DMID foi de  $6.57 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{min}$  (1.8 a 16.3), e sua comparação com o grupo controle apresentou diferença estatisticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

As características físicas dos indivíduos diabéticos normoalbuminúricos por este critério foram semelhantes às dos indivíduos controles. Estes resultados estão representados na tabela VII.

#### **6.1.2. Estudo dos fatores possivelmente relacionados à variabilidade da EUA:**

##### **6.1.2.1. Conteúdo da dieta quanto ao valor calórico total, percentual de proteínas, lipídios e carboidratos:**

O valor calórico total médio ingerido pelos pacientes com DMID foi de  $1979.21 \pm 94.0 \text{ kcal}$  (1046.3 a 3348.7) e pelos indivíduos controle foi de  $1968.6 \pm 165.1 \text{ kcal}$  (1016.3 a 3123.0). Seu conteúdo protéico médio em valor percentual foi de  $19.06 \pm 0.5\%$  (12.7 a 25.7) e  $17.91 \pm 1.4\%$  (12.8 a 33.6) nos dois grupos respectivamente. A uréia urinária de 24 horas média foi de  $19.23 \pm 1.15 \text{ g}$  (4.96 a 36.55) nos pacientes com DMID e de  $16.42 \pm 0.97 \text{ g}$  (12.85 a 22.93) nos indivíduos controles. O percentual médio de

Tabela VI: Características clínicas dos pacientes com DMID com EUA noturna <20 mg/min (DMIDNN), comparativamente aos indivíduos controle. Os resultados estão expressos como média (1) e erro padrao (2).

Característica	DMIDNN (n=30)	Controles (n=13)	P
Idade (anos)	25.2 <sup>1</sup> + 9.0 <sup>2</sup>	26.8 <sup>1</sup> + 3.4 <sup>2</sup>	0.55
Peso (kg)	65.5 <sup>1</sup> + 11.4 <sup>2</sup>	60.2 <sup>1</sup> + 13.5 <sup>2</sup>	0.19
Altura (cm)	167.0 <sup>1</sup> + 0.1 <sup>2</sup>	163.0 <sup>1</sup> + 0.12 <sup>2</sup>	0.26
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 <sup>1</sup> + 3.1 <sup>2</sup>	22.3 <sup>1</sup> + 2.6 <sup>2</sup>	0.25
EUA noturna (µg/min)	6.4 <sup>1</sup> + 0.8 <sup>2</sup>	3.3 <sup>1</sup> + 0.4 <sup>2</sup>	0.01

lipídios ingeridos foi de  $37.82 \pm 1.1\%$  (25.3 a 46.3) nos pacientes com DMID e de  $35.77 \pm 1.4\%$  (26.1 a 44.6) nos indivíduos normais. A quantidade de carboidratos média ingerida, também expressa em percentual do valor calórico total, foi de  $42.84 \pm 1.5\%$  (31.3 a 66.0) para o grupo de diabéticos e de  $46.0 \pm 165.1\%$  (33.1 a 61.9) para o grupo de controles.

Não houve correlação entre a EUA média noturna, diurna e de 24 horas com a ingestão calórica, proteica, lipídica e de carboidratos média, tanto em indivíduos diabéticos como normais. Estes dados estão representados na tabela VIII.

Não houve diferença entre os 3 dias de estudo quanto ao valor calórico total das dietas, seu conteúdo protéico, de carboidratos e de lipídios, além da uréia urinária de 24 horas, tanto nos indivíduos diabéticos como nos controles normais. Estes resultados estão expressos na tabela IX.

A partir desta constatação, foram utilizados nos estudos a seguir a média aritmética obtida nos 3 dias de estudo para as variáveis valor calórico total da dieta, percentual de proteínas, de lipídios e de carboidratos.

#### **6.1.2.2. Determinação do coeficiente de variação médio da EUA:**

Para a obtenção do coeficiente de variação médio da EUA em 3 dias de dieta constante foi utilizada a média aritmética dos coeficientes de variação individuais.

Nos pacientes com DMID, o coeficiente de variação médio da EUA obtida em coletas noturnas foi de 39%, em coletas diurnas de 40% e em coletas de 24 horas de 28%.

Nos indivíduos normais, o coeficiente de variação médio da EUA obtida em coletas noturnas foi de 42%, em coletas diurnas de 39% e em coletas de 24 horas de 32%.



Tabela VIII: Coeficientes de correlação entre a EUA noturna média (EUAN), diurna média (EUAD) e de 24 horas média (EUA24H) e o valor calórico total médio da dieta e seus componentes nos 3 dias de estudo em indivíduos com DMID (n=30 para as correlações envolvendo EUAN e EUA24h e n=22 para as correlações envolvendo EUAD) e controles normais (n=13).

Associação	DMID		Controles	
	r	p	r	p
EUAN e VCT	-0.21	0.13	0.49	0.04
EUAD e VCT	0.01	0.48	0.34	0.15
EUA24H e VCT	-0.08	0.34	0.29	0.16
EUAN e Pr%	0.14	0.23	-0.53	0.03
EUAD e Pr%	0.13	0.28	-0.32	0.17
EUA24H e Pr%	-0.04	0.42	-0.38	0.10
EUAN e Li%	0.07	0.35	-0.19	0.27
EUAD e Li%	0.22	0.16	-0.05	0.44
EUA24H e Li%	0.04	0.40	-0.04	0.45
EUAN e Ch%	-0.06	0.37	0.41	0.08
EUAD e Ch%	-0.25	0.13	0.10	0.38
EUA24H e Ch%	-0.01	0.47	0.17	0.28

VCTm=valor calórico total da dieta (média dos 3 dias);  
 Pr%m=percentual de proteínas da dieta (média de 3 dias);  
 Li%m=percentual de lipídios da dieta(média de 3 dias);  
 Ch%m=percentual de carboidratos da dieta (média de 3 dias);  
 r=Coeficiente de correlação de Pearson.

Tabela IX: Valor calórico total da dieta (VCT), percentual de proteínas do VCT (%Pr), de lipídios do VCT (%Li), de carboidratos do VCT(%Ch) e uréia urinária nos pacientes com DMID (n=30) e controles (n=13) nos 3 dias de estudo. Estão representadas a média (1) e o erro padrão (2).

	DMID				Controles			
	Dia 1	Dia 2	Dia 3	P	Dia 1	Dia 2	Dia 3	P
VCT (kcal)	1988.8 <sup>1</sup> ± 104.7 <sup>2</sup>	1982.5 <sup>1</sup> ± 102.1 <sup>2</sup>	1966.3 <sup>1</sup> ± 105.3 <sup>2</sup>	0.96	1968.6 <sup>1</sup> ± 202.5 <sup>2</sup>	2137.9 <sup>1</sup> ± 213.1 <sup>2</sup>	1799.3 <sup>1</sup> ± 133.7 <sup>2</sup>	0.23
Percentual de proteínas	18.6 <sup>1</sup> ± 0.6 <sup>2</sup>	19.6 <sup>1</sup> ± 0.6 <sup>2</sup>	19.0 <sup>1</sup> ± 0.6 <sup>2</sup>	0.59	17.5 <sup>1</sup> ± 1.7 <sup>2</sup>	19.6 <sup>1</sup> ± 1.6 <sup>2</sup>	16.6 <sup>1</sup> ± 1.3 <sup>2</sup>	0.39
Percentual de lipídios	37.1 <sup>1</sup> ± 1.4 <sup>2</sup>	38.4 <sup>1</sup> ± 1.3 <sup>2</sup>	38.0 <sup>1</sup> ± 1.4 <sup>2</sup>	0.77	35.1 <sup>1</sup> ± 1.9 <sup>2</sup>	33.8 <sup>1</sup> ± 1.9 <sup>2</sup>	38.4 <sup>1</sup> ± 2.0 <sup>2</sup>	0.47
Percentual de carboidratos	44.2 <sup>1</sup> ± 1.7 <sup>2</sup>	41.9 <sup>1</sup> ± 2.0 <sup>2</sup>	42.5 <sup>1</sup> ± 1.7 <sup>2</sup>	0.42	46.4 <sup>1</sup> ± 1.7 <sup>2</sup>	46.3 <sup>1</sup> ± 2.6 <sup>2</sup>	45.2 <sup>1</sup> ± 2.83 <sup>2</sup>	0.92
Uréia urinária (g/24 horas)	19.8 <sup>1</sup> ± 0.6 <sup>2</sup>	18.9 <sup>1</sup> ± 1.6 <sup>2</sup>	18.9 <sup>1</sup> ± 1.3 <sup>2</sup>	0.91	18.1 <sup>1</sup> ± 1.2 <sup>2</sup>	15.7 <sup>1</sup> ± 1.5 <sup>2</sup>	15.4 <sup>1</sup> ± 1.7 <sup>2</sup>	0.12

### 6.1.2.3. Controle metabólico do diabetes:

A glicemia de jejum média dos 3 dias de estudo foi de  $181.03 \pm 17.7$  mg% (49.0 a 430.7); a frutossamina média dos 3 dias de estudo foi de  $3.97 \pm 0.2$  mmol/L (2.41 a 5.78); o colesterol sérico médio dos 3 dias de estudo foi de  $198.7 \pm 18.4$  mg/dl (121.7 a 501.3) e os triglicerídeos de  $152.23 \pm 30.7$  mg/dl (37.7 a 565.7).

Observou-se correlação positiva entre a glicose plasmática média e a EUA noturna média ( $r=0.32$ ,  $p<0.05$ ). Houve tendência à correlação entre a glicose plasmática média e a EUA de 24 horas ( $r=0.31$ ,  $p=0.052$ ). Também foi positiva a correlação entre a EUA média determinada em urina noturna e a frutossamina média, sendo o coeficiente de correlação respectivamente 0.43 ( $p<0.05$ ). Houve tendência à correlação entre a frutossamina média e a EUA de 24 horas ( $r=0.30$ ,  $p=0.07$ ). Estes resultados estão representados nas figuras 7,8, 9 e 10.

Vinte dos 32 pacientes estudados tinham dosagem sérica de colesterol e triglicerídeos. Nestes, não houve correlação entre a EUA noturna média e o colesterol e triglicerídeos médios ( $r=0.10$ ,  $p=0.33$  e  $r=0.23$ ,  $p=0.16$  respectivamente). O mesmo ocorreu com relação à EUA de 24 horas, que não apresentou correlação significativa com estes parâmetros do controle metabólico ( $r=0.21$ ,  $p=0.19$  e  $r=0.28$ ,  $p=0.12$  respectivamente).

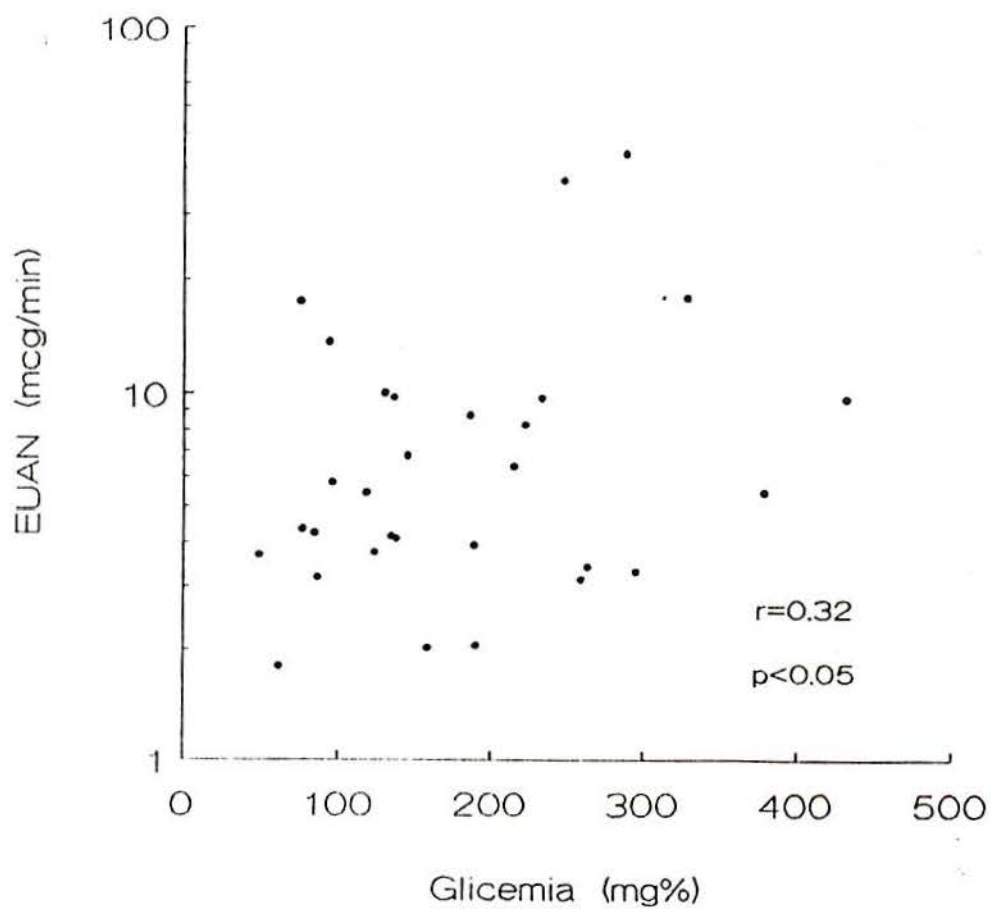


Figura 7: Correlação entre a glicose plasmática (mg%) e a EUA medida em coletas de urina noturnas (escala logaritmica) em pacientes com DMID.

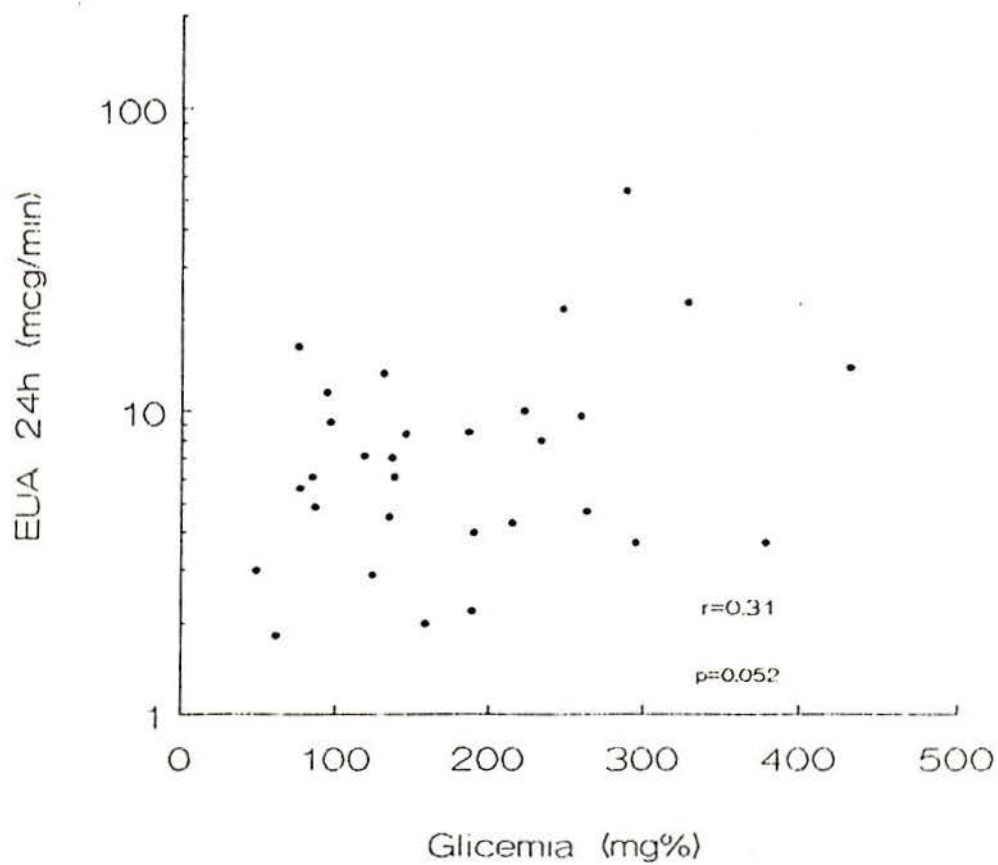


Figura 8: Correlação entre a glicose plasmática (mg%) e a EUA medida em coletas de urina de 24 horas (escala logarítmica) em pacientes com DMID.

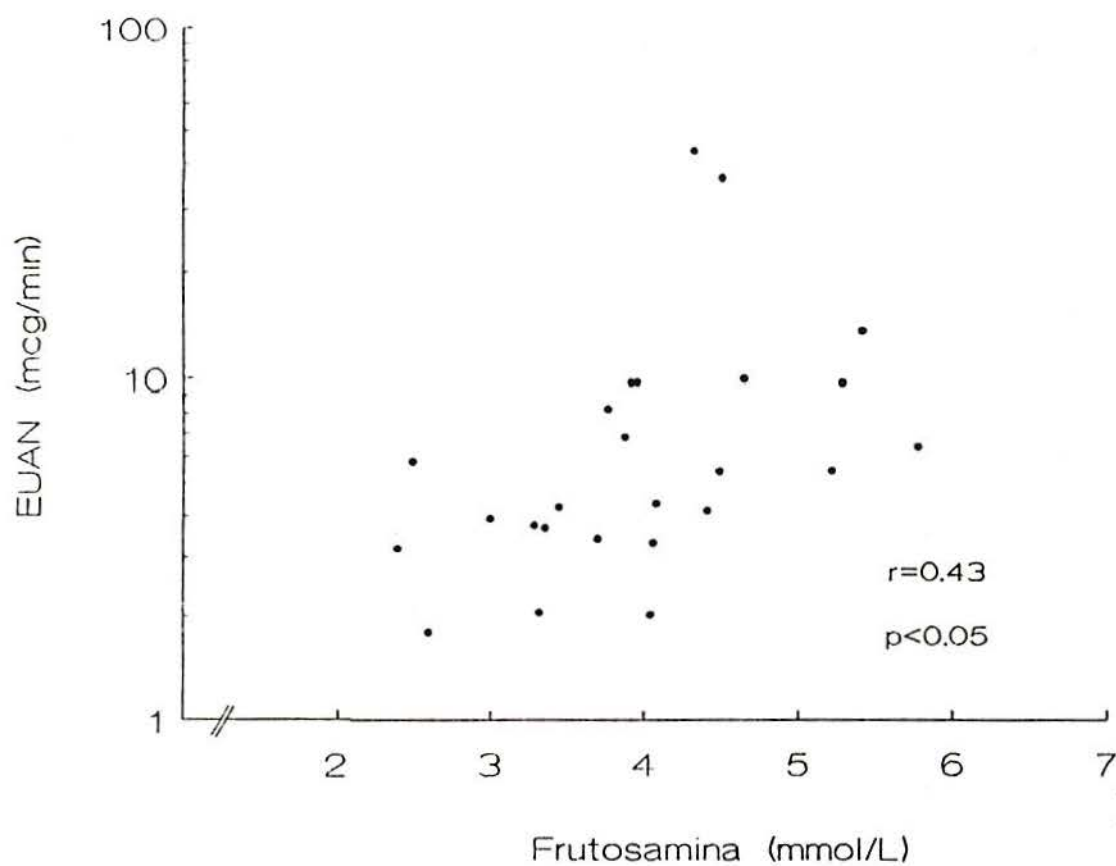


Figura 9: Correlação entre a frutosamina (mmol/L) e a EUA medida em coletas de urina noturnas (escala logarítmica) em pacientes com DMID.

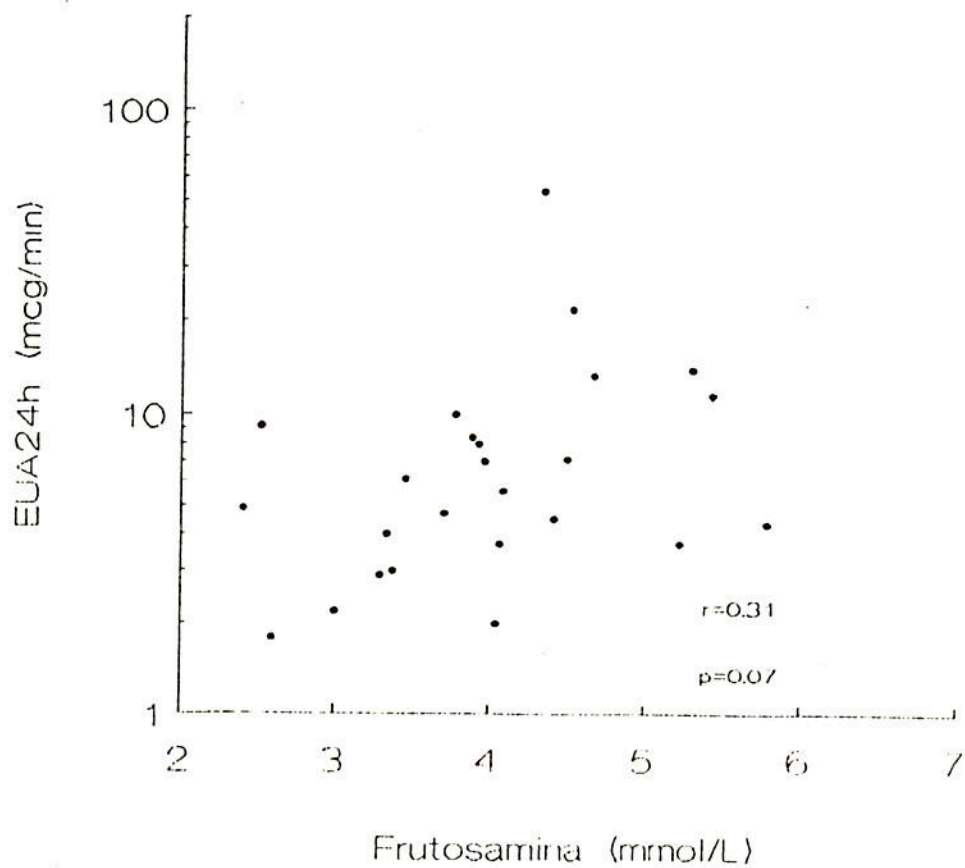


Figura 10: Correlação entre a frutosamina (mmol/L) e a EUA medida em coletas de urina de 24 horas (escala logarítmica) em pacientes com DMID.

## Estudo II



### **6.2.1. Características dos pacientes estudados:**

Os pacientes diabéticos e os indivíduos controle tinham idades, peso, altura, índice de massa corporal, pressão arterial sistólica e diastólica semelhantes (tabela III). A excreção urinária de albumina obtida em repouso através da média aritmética de três dosagens em amostras de urina noturnas foi semelhante para os dois grupos e sempre foi menor do que 20 µg/min.

Nenhum paciente diabético apresentava neuropatia autonômica quando avaliado através dos quatro testes cardiovasculares já descritos previamente (tabela IV).

### **6.2.2. Respostas metabólicas, cardiovasculares e físicas ao teste de esforço máximo:**

No teste de esforço progressivo máximo, ambos os grupos apresentaram duração do teste, carga máxima, frequência cardíaca, frequência cardíaca máxima prevista para a idade, percentagem da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, tensão arterial sistólica e lactato sérico máximo atingido semelhantes (tabela X).

A frequência cardíaca e pressão sistólica aumentaram progressivamente em ambos os grupos de maneira semelhante (figura 11). Os valores médios com seus respectivos erros-padrão para cada tempo do exercício estão expressos nas tabelas XI para a frequência cardíaca e XII para a tensão arterial sistólica. As diferenças entre a frequência cardíaca máxima e a basal e a tensão arterial sistólica máxima e basal estão expressas nas tabelas XIII e XIV, respectivamente.

### **6.2.3. Excreção urinária de albumina pré e pós-exercício físico máximo:**

Tabela X: Resultados do teste máximo progressivo nos pacientes com DMID e controles. resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>.

Descrição	DMID	Controles	P
Duração do Teste (min)	21:48 <sup>1</sup> + 0.64 <sup>2</sup>	21:45 <sup>1</sup> + 1.13 <sup>2</sup>	0.97
Carga Máxima (W)	240.0 <sup>1</sup> + 5.88 <sup>2</sup>	222.0 <sup>1</sup> + 15.3 <sup>2</sup>	0.19
Frequência Cardíaca Máxima (bpm)	192.8 <sup>1</sup> + 8.5 <sup>2</sup>	192.2 <sup>1</sup> + 1.66 <sup>2</sup>	0.66
Frequência Cardíaca Máxima Prevista (bpm)	197.07 <sup>1</sup> + 1.53	194.2 <sup>1</sup> + 1.66 <sup>2</sup>	0.31
% da Frequência Cardíaca Máxima Prevista	97.9 <sup>1</sup> + 1.36 <sup>2</sup>	98.9 <sup>1</sup> + 0.81 <sup>2</sup>	0.65
Tensão Arterial Sistólica Máxima (mmHg)	198.7 <sup>1</sup> + 3.43 <sup>2</sup>	189.8 <sup>1</sup> + 9.14 <sup>2</sup>	0.32
Lactato Máximo (mmol/L)	12.45 <sup>1</sup> + 0.78 <sup>2</sup>	14.39 <sup>1</sup> + 2.24 <sup>2</sup>	0.31

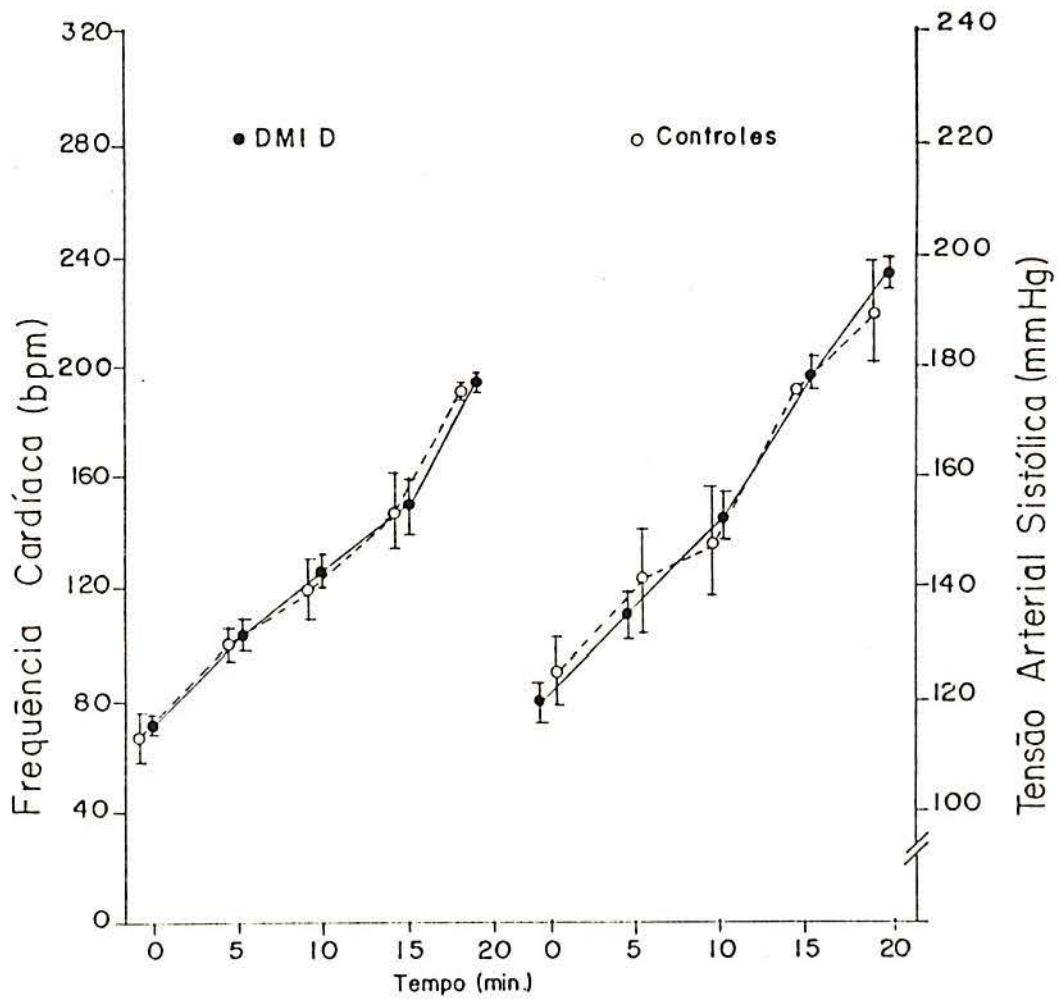


Figura 11: Resposta da frequência cardíaca e tensão arterial sistólica ao teste de esforço máximo em pacientes com DMID e controles normais. No gráfico estão representadas as médias e os erros-padrão.

Tabela XI: Frequência cardíaca(bpm) em repouso,5,10,15 minutos após o início do exercício e máxima em pacientes com DMID e controles.Estão representadas as médias<sup>(1)</sup> e os erros-padrão<sup>(2)</sup>

	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
DMID (n=13)	72.7 <sup>1</sup> + 2.8 <sup>2</sup>	102.1 <sup>1</sup> + 3.3 <sup>2</sup>	124.4 <sup>1</sup> + 3.9 <sup>2</sup>	151.5 <sup>1</sup> + 5.2 <sup>2</sup>	193.8 <sup>1</sup> + 2.1 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	67.8 <sup>1</sup> + 4.5 <sup>2</sup>	99.2 <sup>1</sup> + 3.3 <sup>2</sup>	120.8 <sup>1</sup> + 5.9 <sup>2</sup>	149.0 <sup>1</sup> + 6.1 <sup>2</sup>	192.2 <sup>1</sup> + 1.7 <sup>2</sup>
P	0.42	0.62	0.63	0.79	0.66

Tabela XII: Tensão arterial sistólica(mmHg) em repouso, 5, 10, 15 minutos após o início do exercício e máxima em pacientes com DMID e controles. Estão representadas as médias<sup>(1)</sup> e os erros-padrão<sup>(2)</sup>.

	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
DMID (n=13)	120.7 <sup>1</sup> + 4.1 <sup>2</sup>	134.7 <sup>1</sup> + 4.6 <sup>2</sup>	153.1 <sup>1</sup> + 5.0 <sup>2</sup>	177.5 <sup>1</sup> + 4.1 <sup>2</sup>	197.2 <sup>1</sup> + 3.0 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	125.0 <sup>1</sup> + 6.3 <sup>2</sup>	142.6 <sup>1</sup> + 9.7 <sup>2</sup>	148.0 <sup>1</sup> + 11.9 <sup>2</sup>	176.0 <sup>1</sup> + 11.4 <sup>2</sup>	189.9 <sup>1</sup> + 9.1 <sup>2</sup>
P	0.59	0.41	0.65	0.87	0.32

Tabela XI: Frequência cardíaca(bpm) em repouso,5,10,15 minutos após o início do exercício e máxima em pacientes com DMID e controles.Estão representadas as médias<sup>(1)</sup> e os erros-padrão<sup>(2)</sup>

	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
DMID (n=13)	72.7 <sup>1</sup> + 2.8 <sup>2</sup>	102.1 <sup>1</sup> + 3.3 <sup>2</sup>	124.4 <sup>1</sup> + 3.9 <sup>2</sup>	151.5 <sup>1</sup> + 5.2 <sup>2</sup>	193.8 <sup>1</sup> + 2.1 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	67.8 <sup>1</sup> + 4.5 <sup>2</sup>	99.2 <sup>1</sup> + 3.3 <sup>2</sup>	120.8 <sup>1</sup> + 5.9 <sup>2</sup>	149.0 <sup>1</sup> + 6.1 <sup>2</sup>	192.2 <sup>1</sup> + 1.7 <sup>2</sup>
P	0.42	0.62	0.63	0.79	0.66

Tabela XII: Tensão arterial sistólica(mmHg) em repouso, 5, 10, 15 minutos após o início do exercício e máxima em pacientes com DMID e controles. Estão representadas as médias<sup>(1)</sup> e os erros-padrão<sup>(2)</sup>.

	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
DMID (n=13)	120.7 <sup>1</sup> + 4.1 <sup>2</sup>	134.7 <sup>1</sup> + 4.6 <sup>2</sup>	153.1 <sup>1</sup> + 5.0 <sup>2</sup>	177.5 <sup>1</sup> + 4.1 <sup>2</sup>	197.2 <sup>1</sup> + 3.0 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	125.0 <sup>1</sup> + 6.3 <sup>2</sup>	142.6 <sup>1</sup> + 9.7 <sup>2</sup>	148.0 <sup>1</sup> + 11.9 <sup>2</sup>	176.0 <sup>1</sup> + 11.4 <sup>2</sup>	189.9 <sup>1</sup> + 9.1 <sup>2</sup>
P	0.59	0.41	0.65	0.87	0.32

Tabela XIII: Resposta (delta) de frequência cardíaca ao exercício físico no teste de esforço máximo em pacientes com DMID e controles. Os resultados estão expressos como médias<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>.

---

Delta da frequência cardíaca (bpm)

---

DMID (n=13)	121.1 <sup>1</sup> + 2.5 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	124.4 <sup>1</sup> + 3.2 <sup>2</sup>

---

Tabela XIV: Resposta (delta) da tensão arterial sistólica (mmHg) ao exercício físico no teste máximo em pacientes com DMID e controles. Os resultados estão expressos como médias<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>.

---

Delta da tensão arterial sistólica (mmHg)

---

DMID (n=13)	77.6 <sup>1</sup> + 5.3 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	64.8 <sup>1</sup> + 6.3 <sup>2</sup>

---

A excreção urinária de albumina pré-exercício foi semelhante entre os pacientes diabéticos ( $6.47 \pm 1.56 \mu\text{g}/\text{min}$ ) e os indivíduos controle ( $6.90 \pm 3.86 \mu\text{g}/\text{min}$ ). Nenhum indivíduo apresentou excreção urinária de albumina pré-exercício maior do que  $20 \mu\text{g}/\text{min}$ . Após o teste de esforço progressivo ambos os grupos apresentaram marcada elevação da excreção urinária de albumina, que passou a ser de  $161.24 \pm 31.57 \mu\text{g}/\text{min}$  nos pacientes diabéticos e de  $304.64 \pm 130.77 \mu\text{g}/\text{min}$  nos indivíduos controle. Estes resultados não foram estatisticamente diferentes (figura 12, tabela XV).

#### **6.2.4. Coeficiente de variação da EUA pós-exercício:**

Cinco pacientes diabéticos realizaram 3 testes de esforço com o objetivo de ser calculado o coeficiente de variação da albuminúria pós-exercício. Nas 3 ocasiões as respostas cardiovasculares e metabólicas a cada teste foram semelhantes, conforme demonstrado nas tabelas XVI, XVII, XVIII e XIX.

A partir deste dado, pôde-se calcular o coeficiente de variação da albuminúria pós-exercício individual e daí o coeficiente de variação médio, que foi de 41%, através da média aritmética dos coeficientes obtidos. Estes dados estão representados na tabela XX.

#### **6.2.5. Associação entre a EUA obtida em amostras pré-exercício, pós-exercício, noturnas, diurnas e de 24 horas:**

Observou-se correlação linear positiva entre a EUA obtida em amostras pré-exercício e pós-exercício ( $r=0.53$ ,  $p<0.05$ ,  $n=13$ ), o mesmo ocorrendo entre a EUA obtida em coletas diurnas e pós-exercício ( $r=0.74$ ,  $p<0.05$ ,  $n=6$ ) e de 24 horas e pós-exercício ( $r=0.71$ ,  $p<0.05$ ,  $n=12$ ). Houve uma tendência à associação entre a EUA obtida em coletas noturnas e pós-exercício ( $r=0.47$ ,  $p=0.051$ ,  $n=13$ ). Estes resultados estão

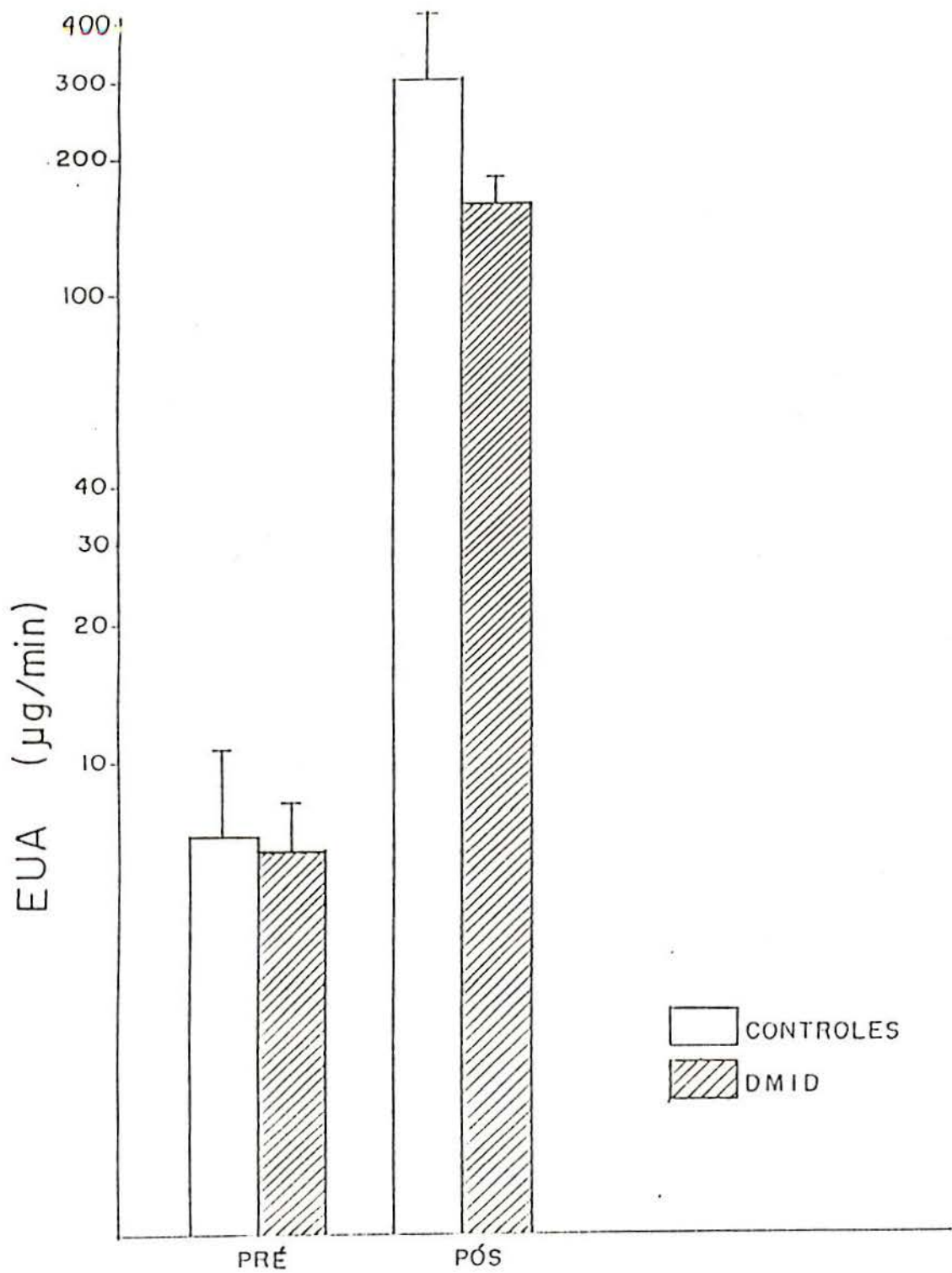


Figura 12: EUA pré e pós-exercício nos pacientes com DMID e controles normais. No gráfico estão representadas as médias e erros-padrão.



Tabela XV: Excreção urinária de albumina induzida pelo exercício (mg/min) no teste máximo. Estão representadas as médias<sup>(1)</sup> e os erros-padrão<sup>(2)</sup> dos valores absolutos obtidos imediatamente antes do exercício (pré) e 40 minutos após o seu término (pós).

	Pré-exercício	Pós-exercício
DMID (n=13)	6.47 <sup>1</sup> + 1.56 <sup>2</sup>	161.24 <sup>1</sup> + 31,57 <sup>2</sup>
Controles (n=5)	6.90 <sup>1</sup> + 3.86 <sup>2</sup>	304.64 <sup>1</sup> + 130.77 <sup>2</sup>
P	0.56	0.53

Tabela XVI: Frequência cardíaca (FC) nos 3 testes de exercício máximo para determinação de EUA pós-exercício em 5 pacientes com DMID. Os resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>

Característica	Teste1	Teste2	Teste3	P
FC basal (bpm)	76.4 <sup>1</sup> ± 7.9 <sup>2</sup>	70.0 <sup>1</sup> ± 6.4 <sup>2</sup>	65.2 <sup>1</sup> ± 6.6 <sup>2</sup>	0.45
FC 5 min (bpm)	102.8 <sup>1</sup> ± 8.5 <sup>2</sup>	104.3 <sup>1</sup> ± 8.1 <sup>2</sup>	113.4 <sup>1</sup> ± 14.5 <sup>2</sup>	0.70
FC 10 min (bpm)	125.2 <sup>1</sup> ± 6.7 <sup>2</sup>	127.4 <sup>1</sup> ± 9.2 <sup>2</sup>	128.0 <sup>1</sup> ± 13.5 <sup>2</sup>	0.86
FC 15 min (bpm)	165.6 <sup>1</sup> ± 6.4 <sup>2</sup>	153.6 <sup>1</sup> ± 9.5 <sup>2</sup>	163.2 <sup>1</sup> ± 9.5 <sup>2</sup>	0.64
FC máxima (bpm)	193.8 <sup>1</sup> ± 0.9 <sup>2</sup>	191.8 <sup>1</sup> ± 4.3 <sup>2</sup>	187.6 <sup>1</sup> ± 5.7 <sup>2</sup>	0.55

Tabela XVII: Tensão arterial sistólica (TAS) nos 3 testes de exercício máximo para determinação de EUA pós-exercício em 5 pacientes com DMID. Os resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>

Característica	Teste1	Teste2	Teste3	P
TAS basal (mmHg)	123.6 <sup>1</sup> ± 3.1 <sup>2</sup>	121.4 <sup>1</sup> ± 3.9 <sup>2</sup>	112.6 <sup>1</sup> ± 2.2 <sup>2</sup>	0.25
TAS 5 min (mmHg)	138.6 <sup>1</sup> ± 5.1 <sup>2</sup>	138.4 <sup>1</sup> ± 6.5 <sup>2</sup>	136.8 <sup>1</sup> ± 4.7 <sup>2</sup>	0.86
TAS 10 min (mmHg)	169.6 <sup>1</sup> ± 2.2 <sup>2</sup>	161.0 <sup>1</sup> ± 6.3 <sup>2</sup>	152.2 <sup>1</sup> ± 10.5 <sup>2</sup>	0.39
TAS 15 min (mmHg)	187.4 <sup>1</sup> ± 5.9 <sup>2</sup>	180.8 <sup>1</sup> ± 5.1 <sup>2</sup>	170.2 <sup>1</sup> ± 8.7 <sup>2</sup>	0.35
TAS máxima (mmHg)	204.0 <sup>1</sup> ± 4.8 <sup>2</sup>	200.0 <sup>1</sup> ± 5.0 <sup>2</sup>	190.6 <sup>1</sup> ± 11.1 <sup>2</sup>	0.64

Tabela XVIII: Glicemia de jejum e lactato sérico máximo nos 3 testes de exercício máximo para determinação de EUA pós-exercício em 5 pacientes com DMID. Os resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>

Característica	Teste1	Teste2	Teste3	P
Glicemia (mg%)	177.6 <sup>1</sup> ± 43.6 <sup>2</sup>	225.4 <sup>1</sup> ± 68.0 <sup>2</sup>	169.8 <sup>1</sup> ± 21.8 <sup>2</sup>	1.00
Lactato (mmol/L)	10.4 <sup>1</sup> ± 1.1 <sup>2</sup>	11.7 <sup>1</sup> ± 1.6 <sup>2</sup>	8.7 <sup>1</sup> ± 0.7 <sup>2</sup>	0.25

Tabela XIX: Excreção urinária de albumina (EUA) pré e pós-exercício nos 3 testes de exercício máximo para determinação de EUA pós-exercício em 5 pacientes com DMID. Os resultados estão expressos como média<sup>(1)</sup> e erro padrão<sup>(2)</sup>

Característica	Teste1	Teste2	Teste3	P
EUApré-exerc. (µg/min)	9.1 <sup>1</sup> ± 4.1 <sup>2</sup>	6.4 <sup>1</sup> ± 2.2 <sup>2</sup>	12.8 <sup>1</sup> ± 3.9 <sup>2</sup>	0.39
EUA pós-exerc. (µg/min)	163.0 <sup>1</sup> ± 42.2 <sup>2</sup>	142.9 <sup>1</sup> ± 35.1 <sup>2</sup>	161.5 <sup>1</sup> ± 38.3 <sup>2</sup>	0.82

Tabela XX: Valores individuais de excreção urinária de albumina (EUA) e coeficientes de variação nos 5 pacientes com DMID que realizaram 3 testes de exercício máximo:

Indivíduo	EUA ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )			CV
	Teste 1	Teste 2	Teste 3	
AB	65.0	138.2	50.4	0.56
FS	54.8	22.5	147.0	0.86
RS	226.8	139.0	128.0	0.33
ASJ	228.5	237.0	202.3	0.08
MP	240.1	177.8	280.0	0.22

representados nas figuras 13, 14, 15 e 16.

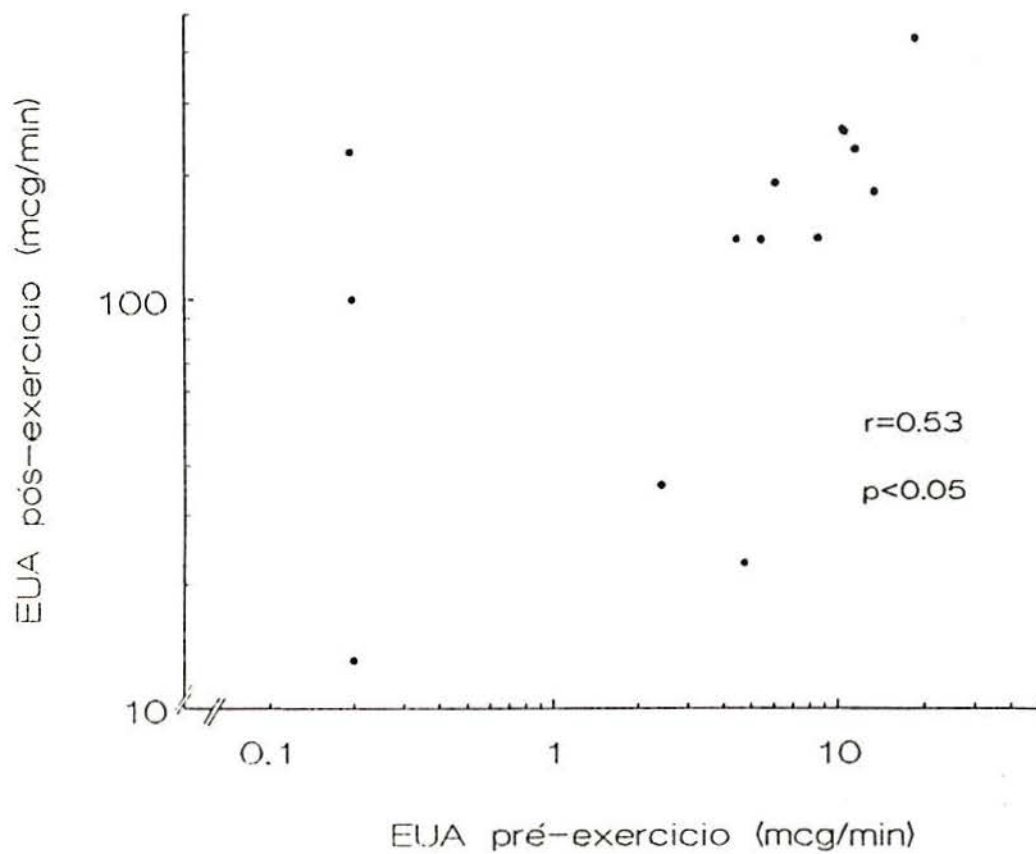


Figura 13: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida antes (pré) e após (pós) o exercício físico máximo nos pacientes com DMID.

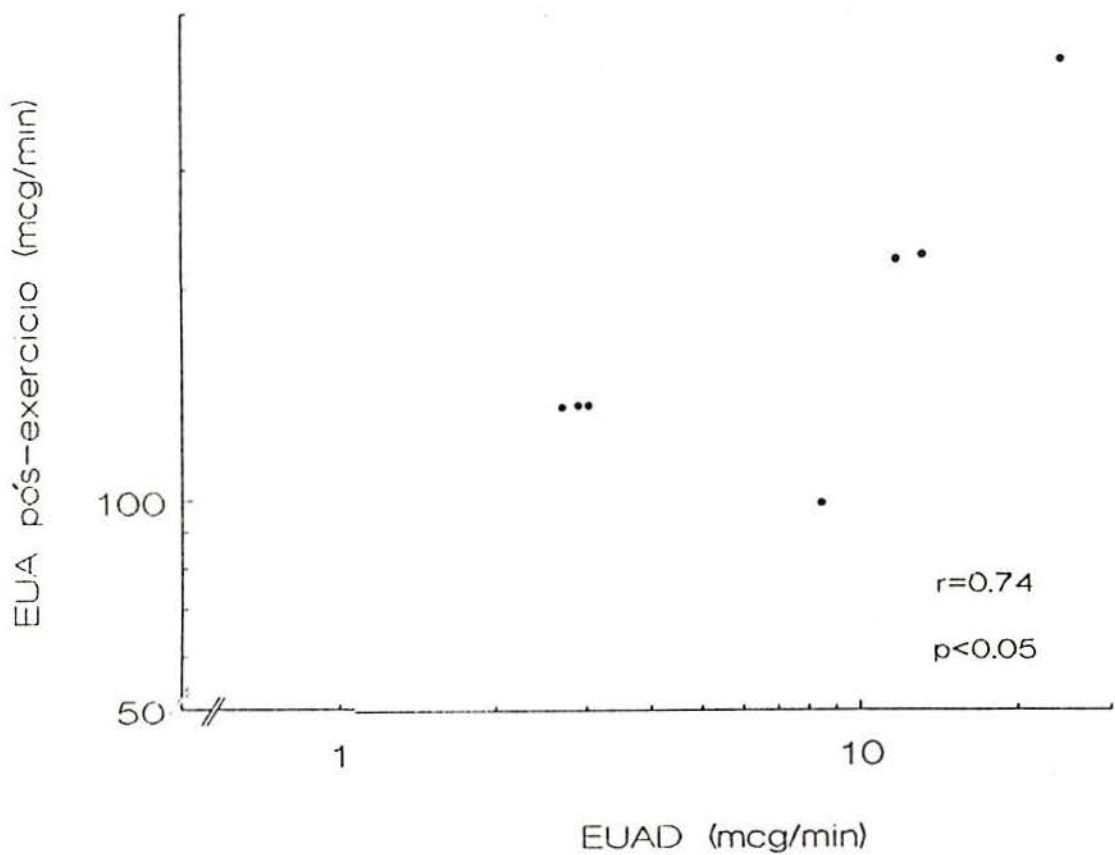


Figura 14: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida durante o dia (EUAD) e após (pós) o exercício físico máximo nos pacientes com DMID.

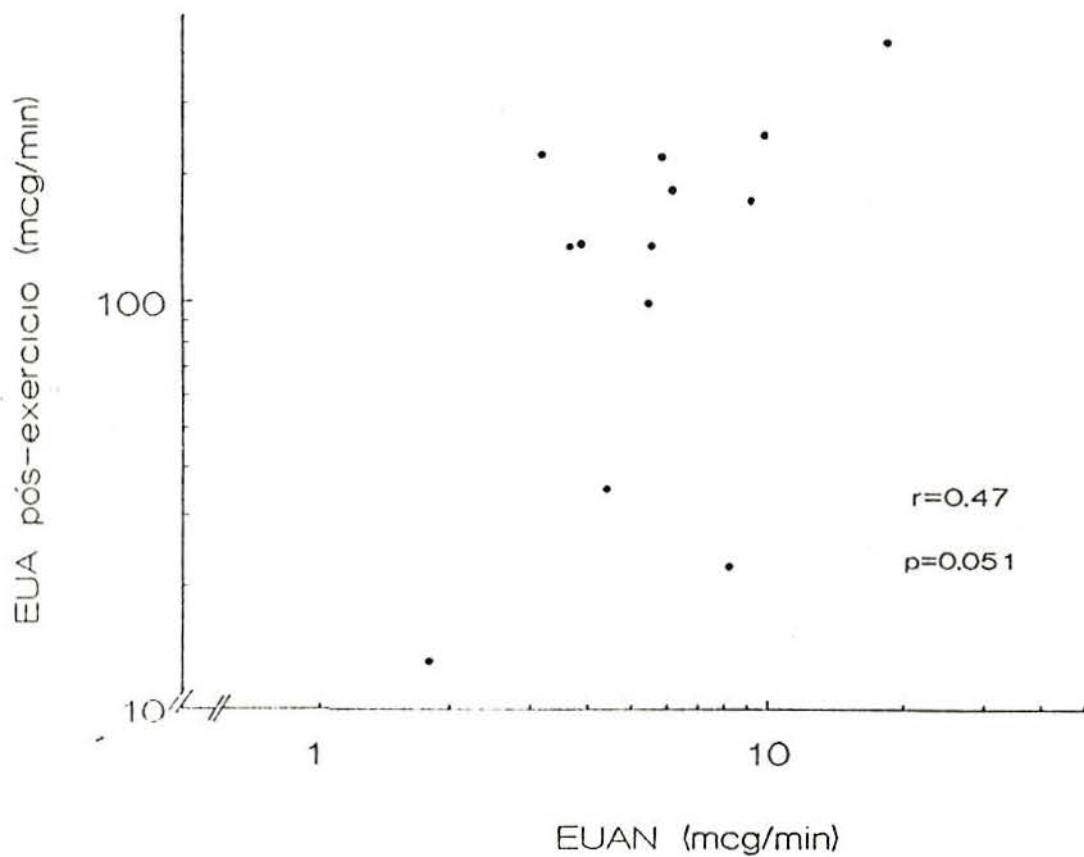


Figura 15: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coleta noturna (EUAN) e após (pós) o exercício físico máximo nos pacientes com DMID.



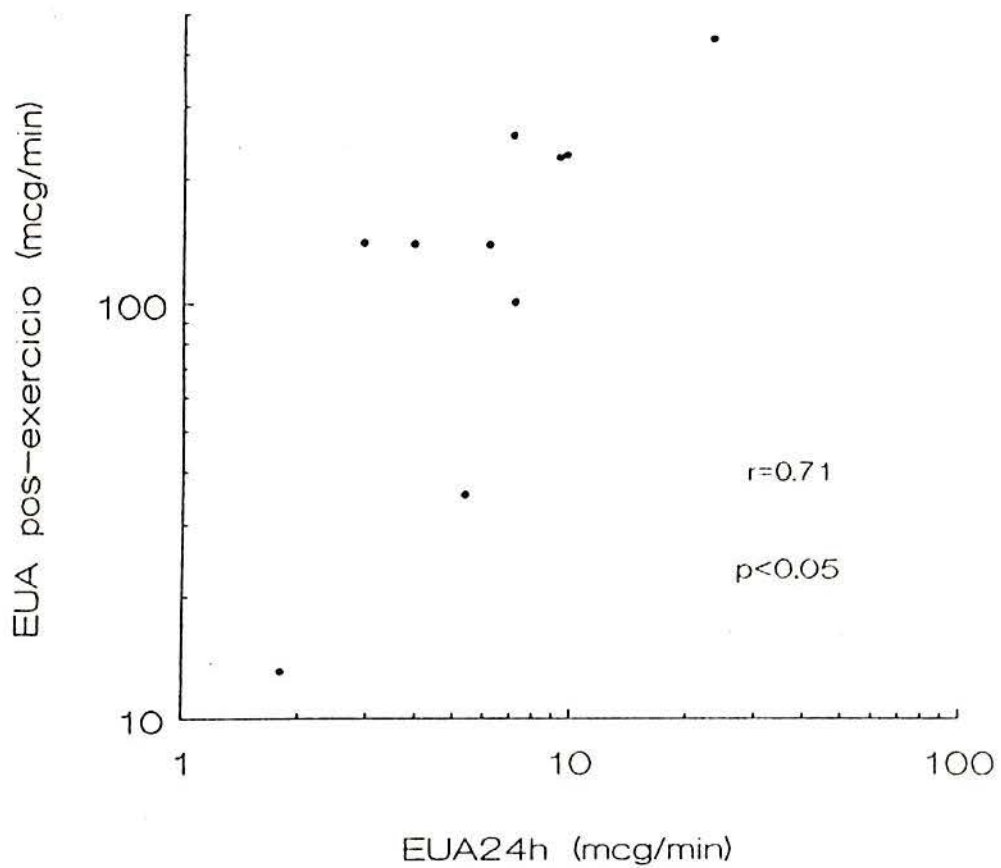


Figura 16: Correlação entre a EUA (escala logarítmica) medida em coleta de urina de 24 horas (EUA24h) e após (pós) o exercício físico máximo nos pacientes com DMID.

# Discussão

## **Determinantes da excreção urinária de albumina em repouso:**

Na primeira parte desta dissertação os objetivos a serem atingidos foram avaliar o efeito do período de coleta da urina e da composição da dieta habitual sobre a variabilidade da EUA de indivíduos normais e diabéticos. Também foi avaliada a possibilidade de influência da variação no controle metabólico sobre os valores da EUA nos pacientes com DMID.

Quando avaliamos a EUA medida em coletas de urina realizadas durante o dia e a comparamos com o resultado obtido durante a noite, correspondente ao repouso do indivíduo, observou-se que tanto os pacientes com DMID como os indivíduos normais apresentaram valores em torno de 1.3 vezes superiores. A avaliação da EUA medida em urina coletada durante 24 horas comparada à coletada durante a noite, resultou em valores aproximadamente 1.2 vezes maiores nos dois grupo estudados.

Estudos de outros autores encontraram resultados semelhantes. Rowe e cols., em 1985, estudando crianças normais, demonstraram valores de albuminúria 1.72 vezes maiores quando a coleta de urina havia sido realizada durante o dia em relação às coletas noturnas. Outro autor demonstrou diferença de 2.28 vezes quando as coletas foram realizadas em adultos normais em atividade usual, e de 1.53 vezes quando os indivíduos foram mantidos deitados durante a coleta diurna. Estas diferenças foram atribuídas a um possível ritmo circadiano na EUA (MONTAGNA e cols., 1983). Cook, estudando pacientes com DMID, observou valores de EUA 2.9 vezes maiores em coletas de urina de 24 horas quando comparadas às noturnas (COOK e cols., 1990), o mesmo ocorrendo em estudo envolvendo também diabéticos não-insulino-dependentes (TOMASELLI e cols., 1989).

Outros estudos demonstraram menores diferenças entre a EUA medida em coletas noturnas e de 24 horas, ao redor de 25 a 30%, mas foram avaliados apenas em

diabéticos não-insulino-dependentes (ELLIS e cols., 1989 e ESHOJ e cols., 1986).

Wiegmann acredita que a diferença entre amostras coletadas durante o dia e noturnas refletiria responsividade vascular renal à postura em pé e atividade física habitual. A presença ou ausência deste achado poderia ter valor prognóstico, isto é, a ausência desta diferença refletiria responsividade hemodinâmica reduzida ou mesmo a presença de doença vascular intra-renal. Esta hipótese poderia explicar as diferenças encontradas nos estudos anteriores (WIEGMANN e cols., 1990). Conforme demonstrado em estudos realizados em nosso laboratório (BERTOLUCI e cols., 1993), o exercício físico submáximo provoca um aumento de 100% na excreção urinária de albumina, de modo que só o fator variação da atividade física poderia explicar os maiores valores diurnos e de 24 horas em relação aos noturnos. Do mesmo modo, um efeito postural também poderia estar contribuindo para as diferenças observadas na EUA durante o dia e a noite.

Embora em nosso estudo tenha sido detectada diferença estatisticamente significante entre a EUA medida em coletas noturnas, diurnas e de 24 horas, quando se buscou uma possível associação entre as mesmas, observou-se correlação linear positiva entre os resultados, tanto em indivíduos diabéticos como em controles normais. Também estudos prévios ao nosso demonstraram diferenças significativas entre os 3 tipos de coletas (COOK e cols., 1990 e ESHOJ e cols., 1986) e correlação linear positiva entre a EUA medida em coletas noturnas versus coletas de 24 horas em indivíduos diabéticos e normais, sendo os coeficientes de correlação encontrados de 0.67 e 0.76 respectivamente (TOMASELLI e cols., 1989). Estudando apenas pacientes com DMID, Ellis e cols. observaram coeficiente de correlação de 0.94 entre a albuminúria noturna e a de 24 horas. Este mesmo estudo observou baixa sensibilidade das coletas noturnas em detectar os indivíduos com microalbuminúria. O autor atribuiu esta menor sensibilidade ao ponto de corte de normalidade utilizado, que foi de 20 µg/min, igual ao empregado para os outros tipos de coletas, enquanto que os valores médios de albuminúria observados foram aproximadamente 30% menores nas coletas noturna em relação aos de

24 horas. Por este motivo, o autor sugere menor ponto de corte de normalidade, talvez 15  $\mu\text{g}/\text{min}$ , na classificação dos pacientes como micro ou normoalbuminúricos quando utilizadas coletas noturnas, o que certamente aumentaria a sensibilidade deste método (ELLIS e cols., 1989). Estes e nossos resultados indicam que devam ser estabelecidos valores normais diferentes para cada tipo de coleta de urina empregada, de modo que o achado de desvios destes valores terão o mesmo significado, mesmo quando as coletas utilizadas forem diferentes.

Quando adotamos, para nossos resultados, o mesmo ponto de corte de normalidade de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ , tanto para coletas realizadas durante a noite quanto para as de 24 horas, observamos que 2 dos 32 pacientes eram microalbuminúricos pelo primeiro método, e 3 dos 32 pacientes o eram pelo segundo método. Quando foi adotado o ponto de corte de normalidade de 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  para a albuminúria determinada em coletas noturnas, e de 30  $\mu\text{g}/\text{min}$  para a mesma em coletas de 24 horas, observou-se 1 paciente com microalbuminúria pela coleta de 24 horas.

Os estudos prospectivos realizados nesta área apresentam como preditivos para proteinúria clínica valores de albuminúria acima de 15 a 70  $\mu\text{g}/\text{min}$ , variação esta relativa à metodologia empregada em cada pesquisa. Observando os vários resultados (tabela I), parece-nos que realmente existem 2 pontos de corte de normalidade definidos, de acordo com o tipo de coleta empregada: de 15 a 30  $\mu\text{g}/\text{min}$  para aquelas realizadas em repouso, e de 30 a 70  $\mu\text{g}/\text{min}$  para as realizadas em 24 horas.

Em nosso estudo, classificando os pacientes como normo e microalbuminúricos através de um mesmo ponto de corte (20  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), observamos que os pacientes diabéticos do primeiro grupo apresentavam valores médios de EUA maiores do que os indivíduos normais estudados. A partir desta diferença, procuramos explicar sua razão.

Numa primeira hipótese, imaginamos que, dentro do grupo diabético com EUA normal poderiam estar presentes indivíduos ainda normoalbuminúricos, mas

que futuramente desenvolveriam microalbuminúria, pacientes estes que já tenderiam a ter valores médios de EUA mais elevados do que os observados em indivíduos normais, mesmo que ainda dentro da faixa considerada normal. A partir deste raciocínio, poderíamos ver a EUA como uma variável contínua, em que, quanto maior o seu valor, mais provável a presença de doença renal e ou cardiovascular estabelecida, e quanto menor, menos provável, com níveis intermediários indicando possível reversibilidade do processo.

Esta transição de normoalbuminúria para microalbuminúria é uma fase potencialmente muito importante no curso da nefropatia diabética, o que é reforçado por estudos longitudinais que revelaram que pacientes diabéticos microalbuminúricos, antes de terem atingido estes valores de EUA, já apresentavam elevação dos mesmos, mesmo que ainda dentro dos limites da normalidade (MATHIESEN e cols., 1990). Outros autores sugerem que realmente exista uma fase entre a normo e a microalbuminúria, no caso denominada microalbuminúria intermitente, na qual a intervenção terapêutica teria maior sucesso do que o obtido numa fase seguinte, de microalbuminúria persistente (JERUMS e cols., 1987).

Seguindo este mesmo raciocínio, poderíamos explicar uma maior albuminúria dentre os diabéticos normoalbuminúricos como devida à presença de determinados indivíduos com a EUA mais elevada do que a média devido à influência de variáveis que sabidamente causam este fenômeno, e cujo controle reverteria os valores de EUA para níveis mais baixos. Dentre estas variáveis podemos citar a dieta ingerida pelo indivíduo, seu controle metabólico e atividade física habitual.

Estudos anteriores vêm sugerindo que a dieta ingerida pelo indivíduo poderia ter relação com maiores valores de EUA e mesmo com sua elevada variabilidade dia-a-dia (TOMASELLI e cols., 1989; JARRET e cols., 1985). No presente trabalho, os pacientes diabéticos e controles normais foram orientados a ingerir por 3 dias sua dieta habitual, mantendo-a semelhante no período de estudo. O valor calórico total, percentual

de proteínas, de lípidios e de carboidratos, além da uréia urinária medida em urina de 24 horas (que reflete a ingestão protéica do indivíduo, conforme estudo de BINGHAM e cols., 1985) foram semelhantes nos 3 dias de estudo nos pacientes com DMID e controles normais. Apesar disto, os coeficientes de variação obtidos nas coletas noturnas foram de 39 e 42%, nas diurnas de 40 e 39%, e nas de 24 horas de 33 e 36% para o primeiro e segundo grupo, respectivamente, valores que são semelhantes aos obtidos em outros estudos, realizados sem maior cuidado com o que o indivíduo ingeriu durante o período de coleta (MATHIESEN e cols., 1984; AZEVEDO, 1988; COHEN e cols., 1986; FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985, GIAMPIETRO e cols., 1988; BRODOWS e cols., 1986). Nossos resultados sugerem que a ingestão alimentar do indivíduo durante o período de coleta de urina para determinação da EUA não tem relação com valores mais elevados da mesma em diabéticos normoalbuminúricos ou com a alta variabilidade que ela apresenta tanto em diabéticos como em indivíduos normais.

Quanto à influência do controle metabólico sobre a EUA, existem divergências na literatura a respeito. Alguns autores não demonstraram associação entre o controle metabólico (avaliado através de glicemia de jejum, glicosúria de 24 horas e hemoglobina glicosilada) e a EUA (BERGLUND e cols., 1987; FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985; MATHIESEN e cols., 1984), enquanto que outros observaram correlação positiva significativa entre estas variáveis (PARVING e cols., 1976; TORFFVIT e cols., 1991; VIBERTI e cols., 1982; WISEMAN e cols., 1984). Sugere-se que variações da EUA seriam induzidas apenas por mudanças extremas no controle metabólico, como quando ocorre hiperglicemia com cetose, o que não ocorreria durante alterações moderadas no mesmo, o que é habitualmente observado em pacientes de acompanhamento ambulatorial (FELDT-RASMUSSEN e cols., 1985). No entanto, Ellis e cols. não observaram mudança em seus resultados quanto à prevalência de microalbuminúria em diferentes coletas de urina quando analisou-os incluindo ou não os pacientes diabéticos com cetonúria, os quais perfaziam 9% do total dos pacientes estudados (ELLIS e cols.,

1989).

Os resultados obtidos em nosso meio indicaram correlação positiva entre o controle metabólico, medido pela glicemia de jejum e frutossamina sérica e a EUA medida em coletas noturnas. Houve uma tendência à correlação entre a glicemia de jejum média e frutossamina sérica média com a EUA medida em coletas de urina de 24 horas ( $r=0.31$ ,  $p=0.052$  e  $r=0.31$  e  $p=0.07$  respectivamente). O mesmo não foi observado quando o parâmetro de controle metabólico utilizado foram os níveis médios de colesterol e triglicérides dos 3 dias de estudo, o que poderia se dever à: 1) Relação destes valores com controle metabólico de mais longo prazo (BRUNZELL e cols., 1990); 2) Menor número de pacientes em que foram medidas estas variáveis. Em virtude destes resultados, não se pode afastar como causa de maior EUA no grupo diabético normoalbuminúrico a presença de descompensação metabólica moderada (glicemia média de 175 mg% e frutossamina média de 3.94 mmol/L), já que a existência de cetonúria era critério para a exclusão do indivíduo do estudo. O controle metabólico estrito nos pacientes com valores intermediários de EUA entre o normal e microalbuminúria provavelmente diminuiria sua EUA, conforme já observado por outros autores (VIBERTI e cols., 1979 e 1982), talvez igualando-a àquela observada no grupo controle.

Não foi observada diferença no controle metabólico entre os 3 dias de estudo. Mesmo assim, como já descrito anteriormente, o coeficiente de variação da EUA em nosso estudo foi alto, sugerindo que diferenças dia a dia no controle metabólico não teriam relação com a alta variabilidade da albuminúria.

A atividade física habitual também tem sido sugerida como possível fator causal da alta variabilidade da EUA. Embora uma análise cuidadosa da atividade física dos indivíduos não tenha sido realizada durante o presente estudo, o fato de não haver sido observada diferença entre os coeficientes de variação diurno e de 24 horas versus noturno, sugere que a alta variabilidade das medidas de EUA não seja decorrente de alteração na atividade física. O mesmo raciocínio se aplica para a postura, de modo



que, embora os resultados sugiram que a atividade física e postura tenham um papel na determinação de maior excreção de albumina durante o dia em relação à noite, elas não explicam o alto coeficiente de variação das diversas coletas.

### **Determinantes da excreção urinária de albumina após exercício físico:**

Outra preocupação do presente estudo foi a de reavaliar a resposta da EUA a um exercício físico máximo. Estudo realizado em nosso serviço já havia demonstrado não existir diferença entre a albuminúria pós-exercício de indivíduos normais e diabéticos após esforço submáximo, ocorrendo diferença, no entanto, quando o exercício foi realizado até a exaustão do indivíduo (BERTOLUCI, 1990).

Retestamos alguns dos pacientes com DMID e incluímos outros, além dos indivíduos normais, tendo o cuidado, no entanto, de excluir aqueles que já apresentassem EUA pré-exercício elevada, o que poderia ser fator causal de maior albuminúria pós-exercício. Além disto, como no estudo anterior, os pacientes e controles foram pareados quanto à idade, características antropométricas, tensão arterial sistólica de repouso e EUA de repouso, e não apresentaram diferenças quanto ao esforço físico realizado, o que foi avaliado através da medida de frequência cardíaca e tensão arterial sistólica durante o teste e lactato máximo atingido. No preparo do teste foi utilizado o protocolo proposto por Mogensen e cols. em 1979, em que os indivíduos eram submetidos a uma sobrecarga hídrica e avaliados após o efeito de "washout", isto é, apenas quando apresentaram diurese constante e EUA já em níveis baixos, de maneira que iniciavam o teste de esforço com valores basais de albuminúria semelhantes entre si. Outros fatores que sabidamente aumentam a albuminúria, como infecção urinária e hipertensão arterial sistêmica, foram excluídos.

Sob estas condições, não observamos diferenças entre a EUA após

exercício físico máximo de indivíduos normais e diabéticos, tanto em valores absolutos como quando foi comparada a diferença entre a EUA pós-exercício e a pré-exercício. Resultados semelhantes foram observados por outros autores (POORTMANS e cols, 1976 e 1980; HERMANSON e cols, 1980; FELDT-RASMUSSEN e cols, 1985), dos quais, apenas o realizado pelo último autor, de modo semelhante ao que utilizamos, não empregou cargas individualizadas para cada paciente.

Os estudos que encontraram diferenças entre a albuminúria após exercício físico de diabéticos em relação aos indivíduos normais, podem ter incorrido no erro de submeter os indivíduos testados a cargas iguais de esforço, não individualizadas (VIBERTI e cols., 1978; DAHLQUIST e cols., 1983; JEFFERSON e cols., 1985; PONTUCH e cols., 1988). Além destes, Huttunen e cols., em 1981, e Torffvit e cols. em 1987 e 1991, observaram diferenças entre a albuminúria após o exercício em diabéticos versus controles normais, mesmo individualizando as cargas de esforço a que os indivíduos eram submetidos. No entanto, ambos não realizaram preparo para o teste com o objetivo de estabilização do fluxo urinário e padronização da EUA pré-exercício. No estudo de Huttunen e cols., a amostra de urina pré-exercício foi quantificada quanto ao conteúdo de albumina e observa-se, por seus dados, que a EUA era nitidamente superior a dos indivíduos normais, apesar de não ter atingido diferença estatisticamente significativa. Já os estudos de Torffvit não apresentam dados quanto à EUA prévia ao exercício, mas a medida de repouso dos indivíduos (de 24 horas), a qual já foi demonstrado ter correlação positiva ( $r=0.81$ ) com a pré-exercício em estudo anterior realizado em nosso serviço (BERTOLUCI, 1990), era maior nos indivíduos diabéticos do que nos controles normais. Uma hipótese que poderia explicar os achados destes dois estudos, é a de que a não padronização das condições pré-exercício poderia ter levado alguns indivíduos a terem valores mais elevados de EUA pré-exercício, e portanto também maiores respostas a este estímulo. Para avaliar esta possibilidade, no presente estudo foi verificada a possibilidade de correlação entre os valores da EUA obtidos antes e

após exercício físico máximo. Os resultados demonstraram uma correlação positiva ( $r=0.53$ ). Também observamos correlação positiva entre a EUA medida em coletas de urina de repouso (noturnas, diurnas e de 24 horas) e àquela observada nas amostras de urina após esforço físico máximo. Estes resultados nos sugerem que um dos determinantes da EUA induzida pelo exercício é o seu valor inicial, isto é, quanto maior a quantidade de albumina excretada em repouso, maior será sua excreção após o estímulo do esforço físico máximo.

Outros possíveis determinantes de aumento da EUA durante o exercício foram controlados em nosso estudo, tais como a sobrecarga protéica aguda, através da ingestão de lanche padronizado por todos os indivíduos no dia do estudo, hipertensão arterial sistêmica e infecção urinária, através da exclusão dos indivíduos com estas patologias.

Quanto ao controle metabólico dos pacientes estudados, foi evitado o estudo de indivíduos com cetonúria, isto é, muito mau controle metabólico, já que a literatura indica que apenas nestas circunstâncias poderia haver interferência sobre a EUA. No entanto, nossos resultados do estudo I sugerem que também descompensação moderada do diabete pode levar a maiores níveis de EUA. Os pacientes estudados apresentavam glicemia de jejum média de 154.2 mg% e frutossamina média de 3.49 mmol/L no dia do teste, valores que sugerem razoável controle metabólico. Além disto, não se observou correlação entre a frutossamina e a glicemia de jejum do dia do teste com a EUA obtida após o esforço ( $r$  de 0.02 e 0.40 respectivamente, não significativos).

Quanto à variabilidade da albuminúria pós-exercício, observou-se ser de 41%, semelhante à observada em coletas de urina de repouso em nosso estudo e na literatura (BRODOWS e cols., 1986; COWELL e cols., 1986; MATHIESEN e cols., 1984). Romanelli observou diferença não maior do que 15% entre a EUA obtida após dois testes de esforço semelhantes, no entanto não apresenta dados quanto às respostas cardiovasculares aos testes para comprovar sua semelhança e não pôde calcular um índice

de variabilidade mais objetivo, como é o coeficiente de variação, porque não realizou pelo menos três vezes o mesmo teste (ROMANELLI e cols., 1989).

Considerando: 1) O alto coeficiente de variação da EUA e a impossibilidade de diminuí-lo com medidas tais como repouso e dieta; 2) As variações observadas entre coletas realizadas durante a noite versus o dia; 3) As variações decorrentes da descompensação metabólica do diabete observada neste estudo, sugere-se que, quando da avaliação da albuminúria de repouso em pacientes com DMID, deva-se utilizar a média de três coletas de urina, além de atingir o melhor controle metabólico possível durante o período da coleta. Considerando nossos resultados, se não tivéssemos utilizado a média de 3 coletas de urina quando da classificação em normo ou microalbuminúrico, teríamos classificado erroneamente 2 indivíduos como sendo do segundo grupo na primeira coleta noturna; 1 indivíduo na segunda coleta e o resultado teria sido semelhante apenas na terceira coleta. A alta variabilidade da albuminúria permanece inexplicada, provavelmente se devendo a alterações hormonais e ou hemodinâmicas não relacionadas ao ritmo circadiano da mesma.

O exercício físico como método diagnóstico precoce de alterações renais futuras não é útil, devido à semelhança das respostas obtidas em pacientes diabéticos e controles normais, ao alto coeficiente de variação da albuminúria pós-exercício, e à correlação positiva com a mesma quando avaliada em repouso.

Estes achados poderão ser úteis em futuros estudos longitudinais de avaliação quanto ao papel da microalbuminúria com ou sem intervenção terapêutica no DMID.

# Conclusões

1) A EUA medida em coletas de urina de 24 horas é aproximadamente 2 vezes maior do que a mesma medida em coletas noturnas; no entanto, há correlação positiva entre ambas. Sugere-se que a atividade física e ou postura predominantemente ereta sejam responsáveis por estas diferenças.

2) Os pacientes com DMID normoalbuminúricos apresentam maiores níveis de EUA do que os indivíduos controle, o que poderia ser explicado pela presença, no primeiro grupo, de indivíduos em fase de transição entre as fases de normo e microalbuminúria ou pela influência de fatores reversíveis que aumentam a EUA, como a descompensação metabólica moderada observada no grupo estudado. O papel dos componentes da dieta ingerida durante o período da coleta e exercício físico habitual não foi importante neste sentido.

3) Variabilidade ao redor de 40% foi observada quando da medida da EUA em coletas de urina noturnas, diurnas e de 24 horas em indivíduos normais e com DMID, e após exercício físico no segundo grupo, mesmo com a ingestão de dietas nutricionalmente semelhantes durante o estudo, o que sugere que estes fatores não têm maior influência sobre ela.

4) Tendo em vista a semelhança da albuminúria obtida após esforço físico máximo em pacientes com DMID e controles normais, além de haver correlação positiva entre esta variável e a EUA medida em coletas de urina pré-exercício, noturnas, diurnas e de 24 horas, não vemos vantagem na realização deste tipo de teste, já que as coletas de repouso são representativas das obtidas após o exercício. Além disto, o alto coeficiente de variação da EUA pós-exercício sugere que, assim como para as amostras de repouso, 3 medidas devam ser realizadas para a obtenção de uma média e adequada valorização do resultado, o que poderia inviabilizá-lo do ponto de vista prático.

# Referências Bibliográficas

AMORE, A.; COPPO, R.; ROCCATELLO, D.; MARTINA, G.; ROLLINO, C.; BASOLO, B.; NOMELLI, F.; AMPRIMO, M.C.; CAVALLI, G.; PICOLLI, G.: Single kidney function: effect of acute protein and water loading on microalbuminuria. *Am. J. Med.*, 84:711-17, 1988.

ANDERSEN, A.R.; CHRISTIANSEN, J.K.; ANDERSEN, J.K.; KREINER, S.; DECKERT, T.: Diabetic Nephropaty in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*, 25:496-501, 1983.

AZEVEDO, M.J.: Hiperfiltração glomerular em pacientes diabéticos tipo I e efeito de dieta hipoprotéica a curto prazo sobre a filtração glomerular e excreção de albumina urinária. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1988.

BAKER, J.R.; METCALF, P.A.; JOHNSON, R.N. et al.: Use of protein-based standards in automated colorimetric determinations of fructosamine in serum. *Clin. Chemistry*, 31:1550-1554, 1985.

BERGMEYER, H.U.. *Methods of enzymatic analysis*. 3.ed., v.8, pp 444-449, 1985.

BERGLUND, J.; LINS, P.; ADAMSON, U.; LINS, L.: Microalbuminuria in long-term insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.*, 222:333-8, 1987.

BERTOLUCI, M.C.: Efeito do exercício relativo aos limiares de lactato sobre a excreção urinária de albumina de pacientes com diabete mélico insulino-dependente. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1990.

BERTOLUCI, M.C.; FRIEDMAN, G.; SCHAAN, B.D.; RIBEIRO, J.P.; SCHIMID, H.: Intensity-related exercise albuminuria in insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Reserch and Clinical Practice*, 19:217-225, 1993.

BINGHAM, S.A.; CUMMINGS, J.H.: Urine nitrogen as an independent validatory measure of dietary intake: a study of nitrogen balance in individuals consuming their normal diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42:1276-1289, 1985.

BORCH-JOHNSEN, K.; ANDERSEN, P.K.; DECKERT, T.: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 28:590-596, 1985.

BORCH-JOHNSEN, K.; KREINER, S.: Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.*, 294:1651-1654, 1987.

BORCH-JOHNSEN, K.; NOORGARD, K.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.R.; JENSEN, J.S.; DECKERT, T.; PARVING, H-H: Is diabetic nephropaty an inherited complication? *Kidney Int.*, 41(4):719-722, 1992.

BRODOWS, R.G.; NICHOLS, D.; SHAKER, G.; KUBASIK, N.: Evaluation of a new radioimmunoassay for urinary albumin. *D.Care*, 9(2):189-93.



BROUHARD, B.H.; ALLEN, K.; SAPIRE, D.; TRAVIS, L.B.: Effect of exercise on urinary n-acetyl-beta-d-glucosaminidase activity and albumin excretion in children with type I diabetes mellitus. *D.Care*, 8(5):466-472, 1985.

BRUNZELL, J.D.; CHAIT, A.: Lipoprotein pathophysiology and treatment. In: Rifkin H. & Porte, D.: *Diabetes mellitus, theory and practice*, 4 ed., Elsevier, New York, pp 756-767, 1990.

BURSTEIN, M.; SCHOLNICK, H.R.; MORFIN, R.: Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanion. *J. Lipid Res.*, 11:585-595, 1970.

CAMBIER, P. et al.: Application de la théorie de Rehberg à l'étud clinique des affections rénales et du diabete. *Annales de Médecine* 35:273-299, 1934.

CHRISTLIEB, A.R.; JANKA, H.U.; KRAUS, B.: Vascular reactivity to angiotensin II and to norepinephrine in diabetic subjects. *Diabetes*, 25:268-274, 1976.

CHRISTENSEN, C.K.: Abnormal albuminuria and blood pressure rise in incipient diabetic nephropaty induced by exercise. *Kidney Int.*, 25:819-823, 1984.

CHRISTENSEN, C.K.; MOGENSEN, C.E.: Acute and long-term effect of antihypertensive treatment on exercise-induced albuminuria in incipient diabetic nephropaty. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 46:553-559, 1986.

COHEN, D.L.; CLOSE, C.F.; SCOTT, G.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C.: Variability of overnight urinary albumin excretion rate in normal and insulin-dependent diabetic subjects. *Transplantation Proceedings*, 18(6):1650-1651, 1986.

COLLIER, A.; RUMLEY, A.; RUMLEY, A.G.; PATERSON, J.R.; LEACH, J.P.; LOWE, G.D.O.; SMALL, M.: Free radical activity and hemostatic factors in NIDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes*, 41:909-913, 1992.

COOK, J.; DANEMAN, D.: Overnight versus 24-h urine collection in detection of microalbuminuria. *D.Care*, 13:813, 1990.

COUTAREL, P.; GRIMALDI, A.; BOSQUET, F.; et al.: Which method of urine collection and expression of results for albuminuria when screening for incipient diabetic nephropaty? *D.Care*, 11(4):371-372, 1988.

COWELL, C.T.; ROGERS, S.; SILINK, M.: First morning urinary albumin concentration is a good predictor of 24-hour urinary albumin excretion in children with type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 2:97-99, 1986.

DAHLQUIST, G.; APERIA, A.; CARLSON, L.; LINNÉ, T.; PERSSON, B.; THORÉN, C.; WILTON, T.: Effect of metabolic control and duration on exercise-induced albuminuria in diabetic teenagers. *Acta Paediatr. Scand.*, 72:895-902, 1983.

DECKERT, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCHJOHNSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A.: Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. *Diabetologia*, 32:219-226, 1989.

DRURY, P.L.; SMITH, G.M.; FERRIS, J.B.: Increased vasopressor responsiveness to angiotensin II in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients without complications. *Diabetologia*, 27:174-179, 1984.

ELLIS, D.; COONROD, A.; DORMAN, J.S.; KELSEY, S.F.; BECKER, D.J.; AVNER, E.D.; ORCHARD, T.J.: Choice of urine sample predictive of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Kidney Dis.*, 13(4):321-328, 1989.

ESHOJ, O.; FELDT-RASMUSSEN, B.; LARSEN, M.L.; MOGENSEN, E.F.: The urinary sampling period and examination of urinary albumin excretion. *Transplantation Proceedings*, 18(6):1652, 1986.

FABINY, D.L.; ERTINGSHAUSEN, G.: Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. *Clin. Chemistry*, 17:696, 1971.

FELDT-RASMUSSEN, B.; DINESEN, B.; DECKERT, M.: Enzyme immunoassay: an improved determination of urinary albumin in diabetics with incipient nephropathy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 45:539-544, 1985.

FELDT-RASMUSSEN, B.; BAKER, L.; DECKERT, T.: Exercise as a provocative test in early renal disease in type 1 (insulin-dependent) diabetes: albuminuric, systemic and renal haemodynamic responses. *Diabetologia*, 28:389-396, 1985.

FELDT-RASMUSSEN, B.: Increased transcapillary escape rate of albumin in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia*, 29:282-286, 1986.

FRIEDMAN, E.A.: Diabetic Nephropathy: Strategies in prevention and management. *Kidney Intern.*, 21:780-791, 1982.

GATLING, W.; KNIGHT, C.; HILL, R.D.: Screening for early diabetic nephropathy: which sample to detect microalbuminuria? *Diab.Med.*, 2:451-455, 1985.

GIAMPIETRO, O.; MICCOLI, R.; ANICHINI, R.; PENNO, G.; NAVALESI, R.: Short-term vs. overnight urine collection for screening of urinary albumin excretion rate. *D.Care*, 11(6):509-510, 1988.

GROOP, L.; STENMAN, S.; GROOP, P.H.; MAKIPERNAA, A.; TEPPU, A.M.: The effect of exercise on urinary excretion of different size proteins in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand. J. Lab. Invest.*, 50:525-532, 1990.

GUTMANN, I.; WAHLEFELD, A.W.; BERGMAYER, H.V.: *Methoden der enzymatischen analyse*, 3. ed., tomo II, p1510, 1974.

HAWTHORNE, V.M.: Preventing the kidney disease of diabetes mellitus: public health perspectives. *Am. J. Kidney Dis.*, 13(1):1-6, 1989.

HERMANSSON, G.; LUDVIGSSON, J.: Renal function and blood-pressure reaction during exercise in diabetic and non-diabetic children and adolescents: a pilot study. *Acta Paediatr. Scand.*, Suppl.283:86-93, 1980.

HOSTETTER, T.H.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M.: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J. Med.*, 72(3):375-380, 1982.

HOUSER, M.T.: Characterization of recumbent, ambulatory, and postexercise proteinuria in the adolescent. *Pediatr. Res.*, 21:442-446, 1987.

HUTCHISON, A.S.; O'REILLY, D.S.: More on urinary albumin and creatinine (letter). *Clin. Chemistry*, 33:740, 1987.

HUTTUNEN, N.P.; KAAR, M.-L.; PUUKKA, R.; AKERBLOM, H.K.: Exercise-induced proteinuria in children and adolescents with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 21:495-497, 1981.

JARRETT, R.J.; VIBERTI, G.C.: Risk of nephropathy in diabetes mellitus: problems of methodology and terminology. *Diabetologia*, 28:181, 1985.

JEFFERSON, I.G.; GREENE, S.A.; SMITH, R.F.; SMITH, R.F.; GRIFFIN, N.K.G.; BAUM, J.D.: Urine albumin to creatinine ratio-response to exercise in diabetes. *Arch of Dis. in Childhood*, 60:305-310, 1985.

JENSEN, T.: Increased plasma von Willebrand factor in insulin dependent diabetics with incipient nephropathy. *B.M.J.*, 298:27-28, 1989.

JENSEN, T.; KNUDSEN, J.B.; FELDT-RASMUSSEN, B.; DECKERT, T.: Features of endothelial dysfunction in early diabetic nephropathy. *Lancet*, 4:461-463, 1989.

JERUMS, G.; COOPER, M.E.; SEEMAN, E.; MURRAY, R.M.L.; McNEIL, J.J.: Spectrum of proteinuria in type I and type II diabetes. *D. Care*, 10(4):419-427, 1987.

JONES, S.L.; TREVISAN, R.; TARIQ, T.; SEMPLICINI, A.; MATTOCK, M.; WALKER, J.D.; NOSADINI, R.; VIBERTI, G.C.: Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension*, 15:570-575, 1990.

KEEN, H.; CHLOUVERAKIS, C.: An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. *Lancet*, 2:913-916, 1963.

KOIVISTO, V.A.; HUTTUNEN, N.P.; NIKKILA, E.A.: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSI) reduces the exercise-induced hypoglycemia and albuminuria in juvenile onset diabetics (JOD). *Diabetes*, 29(suppl.2):66a, 1980.

KOIVISTO, V.A.; HUTTUNEN, N.P.; VIERIKKO, P.: Continuous subcutaneous insulin infusion corrects exercise-induced albuminuria in juvenile diabetes. *Br. Med. J.*, 282:778-779, 1981.

KROLEWSKI, A.S.; KAYSEN, G.A.; MEUER, T.W.; SCHAMBELAN, M.: Diabetic nephropathy: hemodynamic basis and implications for disease management. *Annals Int. Med.*, 110:795-813, 1989.

LERVANG, H.H.; JENSEN, S.; BROCHNER-MORTENSEN, J.; DITZEL, J.: Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 31:723-729, 1988.

LUDVIGSSON, J.: Physical exercise in relation to degree of metabolic control in juvenile diabetics. *Acta Paediatr. Scand.*, Suppl. 283:45-48, 1980.

MATHIESEN, E.R.; OXENBOLL, B.; JOHANSEN, K.; SVDSSEN, P.Aa.; DECKERT, T.: Incipient nephropaty in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 26:406-410, 1984.

MATHIESEN, E.R.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, D.V.; DECKERT, T.: Improved survival in patients with diabetic nephropaty. *Diabetologia*, 32:884-886, 1989.

MATHIESEN, E.R.; RANN, B.; JENSEN, T.; STORM, B.; DECKERT, T.: Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 39:245-249, 1990.

McGOWON, M.W.; ARTISS, J.D.; STRANDBERG, D.R.; ZAK, B.: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglicerydes. *Clin. Chemistry*, 29:538-42, 1983.

McKENNA, M.J.; ARIAS C.; FELDKAMP, C.S.; WHITEHOUSE, F.W.: Microalbuminuria in clinical practice. *Arch. Intern. Med.*, 151:1745-1747, 1991.

MESSENT, J.W.C., ELLIOT, T.G., HILL, R.D.; JARRETT, R.J.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C.: Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Intern.*, v:836-839, 1992.

METCALFE, J.; DAY, J.L.: Prevalence of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.*, 296:861-862, 1988.

MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP: Microalbuminuria in type I diabetic patients. *D.Care*, 15(4):495-501, 1992.

MOGENSEN, C.E.: Urinary albumin excretion in early and long-term juvenile diabetes. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 28(2):183-193, 1971.

MOGENSEN, C.E.; ANDERSEN, M.J.F.: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes*, 22:706, 1973.

MOGENSEN, C.E.; VITTINGHUS, E.: Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. *Scand. J. Lab. Invest.*, 35(4):295-300, 1975.

MOGENSEN, C.E., VITTINGHUS, E.; SOLLING, K.: Abnormal albumin excretion after two provocative renal tests in diabetes: physical exercise and lysine injection. *Kidney Intern.*, 16:385-393, 1979.

MOGENSEN, C.E., CHRISTENSEN, C.K.; VITTINGHUS, E.: The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropaty. *Diabetes*, 32 (suppl.2):64-78, 1983.

MOGENSEN, C.E.; CHRISTENSEN, C.K.: Predicting diabetic nephropaty in insulin-dependent patients. *N. Engl. J. Med.*, 311(2):89-93, 1984.

MOGENSEN, C.E.: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 310:356-360, 1984.

MOGENSEN, C.E.; CHACATI, A.; CHRISTENSEN, C.K.; CLOSE, C.F.; DECKERT, T.; HOMMEL, E.; KASTRUP, J.; LEFEBVRE, P.; MATHIESEN, E.R.; FELDT-RASMUSSEN, B.; SCHMITZ, A.; VIBERTI, G.C.: Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes. *Urem. Invest.*, 9(2):85-95, 1986.

MOGENSEN, C.E.: Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients: Alternatives to microalbuminuria? *Diabetes*, 39:761-767, 1990.

MONTAGNA, G.; BUZIO, C.; CALDERINI, C.; QUARETTI, P.; MIGONE, L.: Relationship of proteinuria and albuminuria to posture and to urine collection period. *Nephron*, 35:143-144, 1983.

MULHAUSER, I.; SAWICKI, P.; BERGER, M.: Cigarette smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 29:500-502, 1986.

MYERS, B.D.; WINETZ, J.A.; CHUI, F.; MICHAEL, A.S.: Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy: A study of glomerular barrier function. *Kidney Int.*, 21:633, 1982.

NEUMANN, C.R.: Neuropatia autônoma do diabete mérito: Estudo dos testes cardiovasculares e da saturação arterial de oxigênio durante a noite. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 1993.

NOORGARD, K.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; SAELAN, H.; DECKERT, T.: Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33:407-410, 1990.

PARVING, H-H.; JENSEN, H.E.; MOGENSEN, C.E.; EVRIN, P.E.-.: Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*, 1:1190-1192, 1974.

PARVING, H-H.; NOER, I.; DECKERT, T.; EVRIN, P.E.-.; NIELSEN, S.L.; LYNGSOE J.; MOGENSEN, C.E.; RORTH, M.; SVENDSEN P.Aa.; TRAP-JENSEN, J.; LASSEN, N.A.: The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. *Diabetologia*, 12:161-166, 1976.

PARVING, H-H.; SMIDT, U.M.; FRIISBERG, B.; BONNEVIE-NIELSEN, V.; ANDERSEN, A.R.: A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 20:457-461, 1981.

PARVING, H-H.; OXENBOLL, B.; SVENDSEN, P.A.; CHRISTIANSEN, J.S.; ANDERSEN, A.R.: Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinologica*, 100:550-555, 1982.

PARVING, H.-H.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.; SKOH, P.; EDSBERG, B.; BAHNSEN, M.; LAURITZEN, M.; HOUGAARD, P.; LAURITZEN, E.: Prevalence of microalbuminuria, hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br. Med. J.*, 296:156-160, 1988.

PONTUCH, P.; VOZAR, J.; KRATOCHVIL'LOVA: Effect of the exercise test on albuminuria, blood pressure and blood glucose in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Acta Diabetol. Lat.*, 25:215-225, 1988.

POORTMANS, J.; JEANLOZ, R.W.: Quantitative immunological determination of 12 plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise. *The J. Clin. Invest.*, 47:386-393, 1968.

POORTMANS, J.; DEWANCKER, A.; DORCHY, H.: Urinary excretion of total protein, albumin and beta2-microglobulin during exercise in adolescent diabetics. *Biomedicine*, 25(8):273-274, 1976

POORTMANS, J.; DORCHY, H.; TOUSSAINT, D.: Urinary excretion of total proteins, albumin, and beta2-microglobulin during rest and exercise in diabetic adolescents with and without retinopathy. *D.Care*, 5(6):617-623, 1982.

POORTMANS, J.; BRAUMAN, H.; STAROUKINE, M.; VERNIORY, A.; DECAESTECKER, C.; LECLERCQ, R.: Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type post-exercise proteinuria in healthy humans. *Am. J. Physiol.*, 254:F277-F283, 1988.

RIBEIRO, J.P.; HUGHES, V.; FIELDING, R.A.; HOLDEN, W.; EVANS, W.; KNUTTGEN, H.G.: Metabolic and ventilatory responses to steady state exercise relative to lactate thresholds. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 55:215-221, 1986.

ROBINSON, R.R.; GLENN, W.G.: Fixed and reproducible orthostatic proteinuria IV. Urinary albumin excretion by healthy human subjects in the recumbent and upright postures. *J. Lab. and Clin. Med.*, 64(5):717-723, 1964.

ROMANELLI, G.; GIUSTINA, A.; CIMINO, A.; VALENTINI, V.; AGABITI-ROSEI, E.; MUIESAN, G.; GIUSTINA, G.: Short term effect of captopril on microalbuminuria induced by exercise in normotensive diabetics. *Br. Med. J.*, 298:284-288, 1989.

ROMANELLI, G.; GIUSTINA, A.; BOSSONI, S.; CALSONAZZO, A.; CIMINO, A.; CRAVAREZZA, P.; GIUSTINA, G.: Short-term administration of captopril and nifedipine and exercise-induced albuminuria in normotensive diabetic patients with early-stage nephropaty. *Diabetes*, 39:1333-1338, 1990.

ROSENSTOCK, J.; RASKIN, P.: Early diabetic nephropaty: assessment and potential therapeutic interventions. *D.Care*, 9(5):529-545, 1986.

ROWE, D.J.F.; BAGGA, H.; BETTS, P.B.: Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in non-diabetic children. *Br. Med. J.*, 291:693-694, 1985.

ROWE, D.J.F.; SZYDIO, R.M.; WATTS, G.F.: Which specimen to screen for microalbuminuria (editorial). *Clin. Chemistry*, 34(11):2393, 1988.

RUDBERG, S.; PERSSON, B.; DAHLQUIST, G.: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: An 8-year prospective study. *Kidney Int.*, 41:822-828, 1992.

SCANDLING, J.D.; MYERS, B.: Glomerular size-selectivity and microalbuminuria in early diabetic glomerular disease. *Kidney Int.*, 41:840-846, 1992.

SCHMID, H.; BERTOLUCI, M.C.; COIMBRA, T.M.: Determinação da excreção urinária de albumina por eletroimunoensaio (EIE). *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 33(4):73-75, 1989.

SCHMITZ, A.; CHRISTENSEN, C.K.; CHRISTENSEN, T.; SOLLING, K.: No microalbuminuria or other adverse effects of long-standing hyperfiltration in humans with one kidney. *Am. J. Kid. Dis.*, 13:131-136, 1989.

STACKHOUSE, S.; MILLER, P.L.; PARK, S.K.; MEYER, T.W.: Reversal of glomerular hyperfiltration and renal hypertrophy by blood glucose normalization in diabetic rats. *Diabetes*, 39:989-985, 1990.

STEHOUWER, C.D.A.; STROES, E.S.G.; HACKENG, W.H.L.; MULDER, P.G.H.; OTTOLANDER, G.J.H.: Von Willebrand factor and development of diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes*, 40:971-976, 1991.

STEHOUWER, C.D.A.; NAUTA, J.J.P.; ZELDENRUST, G.C.; HACKENG, W.H.L.; DONKER, A.J.M.; OTTOLANDER, G.J.H.: Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 340(8815):319-323, 1992.

TEPPO, A.M.: Immunoturbidimetry of albumin and immunoglobulin G in urine. *Clin. Chemistry*, 28:1359, 1982.

TOMASELLI, L.; TRISCHITTA, V.; VINCI, C.; FRITITTA, L.; SQUATRITO, S.; VIGNERI, R.: Evaluation of albumin excretion rate in overnight versus 24-h urine. *D.Care*, 12(8):585-587, 1989.

TORFFVIT, O.; CASTENFORS, J.; BENGSTSSON, U.; AGARDH, C-D.: Exercise stimulation in insulin-dependent diabetics, normal increase in albuminuria with abnormal blood pressure response. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 47:253-259, 1987.

TORFFVIT, O.; PERSSON, G.: Is exercise-induced blood pressure rise predictive of nephropathy in insulin-dependent diabetes? *Acta Med. Scand.*, 221:299-302, 1987.

TORFFVIT, O. CASTENFORS, J.; AGARDH, C-D.: A study of exercise-induced microalbuminuria in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 25:39-43, 1991.

TORFFVIT, O.; AGARDH, E.; AGARDH, C.D.: Albuminuria and associated medical risk factors: A cross-sectional study in 476 type I (insulin-dependent) diabetic patients. *J. Diabetic Complications* 5(1):23-28, 1991.

TRINDER, P.: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *N. Engl. J. Med.*, 284:353, 1969.

VIBERTI, G.C.; JARRETT, R.J.; McCARTNEY, M.; KEEN, H.: Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia*, 14:293-300, 1978.

VIBERTI, G.C.; PICKUP, J.C.; PHIL, D.; JARRETT, R.J.; KEEN, H.: Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta2-microglobulin in insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 300:638-641, 1979.

VIBERTI, G.C.; PICKUP, J.C.; BILOUS, R.W.; KEEN, H.; MACKINTOSH, D.: Correction of exercise-induced microalbuminuria in insulin-dependent diabetics after 3 weeks of subcutaneous insulin infusion. *Diabetes*, 30:818-823, 1981.

VIBERTI, G.C.; HILL, R.D.; JARRETT, R.J.; ARGYROPOULOS, A.; MAHMUD, U.; KEEN, H.: Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, i:1430-1432, 1982.

VIBERTI, G.C.; MACKINTOSH, D.; BILOUS, R.W.; PICKUP, J.C.; KEEN, H.: Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. *Kidney Int.*, 21:714-720, 1982.

VIBERTI, G.C.; MOGENSEN, C.E.; KEEN, H.; JACOBSEN, F.K.; JARRETT, R.J.; CHRISTENSEN, C.K.: Urinary excretion of albumin in normal man: the effect of water loading. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 42:147-151, 1982.

VIBERTI, G.C.; MACKINTOSH, D.; KEEN, H.: Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 32 (suppl.2):92-95, 1983.

VIBERTI, G.C.; WISEMAN, M.J.: The kidney in diabetes: significance of the early abnormalities. *Clinics Endocrinol. Metab.*, 15(4):753-781, 1986.

VIBERTI, G.C.; BOGNETTI, E.; WISEMAN, M.J.; DODDS, R.; GROSS, J.L.; KEEN, H.: Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am. J. Physiol.*, 253:F388-F393, 1987.

VIBERTI, G.C.; KEEN, H.; WISEMAN, M.J.: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br. Med. J.*, 295: 515-517, 1987.

VIBERTI, G.C.: Etiology and prognostic significance of albuminuria in diabetes. *D. Care*, 11(10):840-845, 1988.

VIBERTI, G.C.: Recent advances in understanding mechanisms and natural history of diabetic renal disease. *D. Care*, 11(suppl 1):3-9, 1988.

VITTINGHUS, E.; MOGENSEN, C.E.: Graded exercise and protein excretion in diabetic man and the effect of insulin treatment. *Kidney Int.*, 21:725-729, 1981.

VITTINGHUS, E.; MOGENSEN, C.E.: Albumin excretion and renal haemodynamic response to physical exercise in normal and diabetic man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 41:627-632, 1981.



WIEGMANN, T.B.; CHONKO, A.M.; BARNARD, M.J.; MACDOUGALL, M.L.; FOLSCROFT J.; STEPHENSON, J.; KYNER, J.L.; MOORE, W.V.: Comparison of albumin excretion rate obtained with different times of collection. *D.Care*, 13(8):864-871, 1990.

WISEMAN, M.; VIBERTI, G.C.; MACKINTOSH, D.; KEEN, H.: Glycaemia, arterial pressure and micro-albuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 26:401-405, 1984.

WISEMAN, M.J.; VIBERTI, G.C.; KEEN, H.: Threshold effect of plasma glucose in the glomerular hyperfiltration of diabetes. *Nephron*, 38:257-260, 1984:

WISEMAN, M.J.; SAUNDERS, A.J.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C.: Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 312(10):617-621, 1985.

WISEMAN, M.; BOGNETTI, E.; DODDS, R.; KEEN, H.; VIBERTI, G.C.: Changes in renal function in response to protein restricted diet in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 30:154-159, 1987.

WILSON, J.L.; ROOT, H.F.; MARBLE, A.: Diabetic Nephropaty: a clinical syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 245:513-517, 1951.

ZATZ, R.; MEYER, T.W.; RENNKE, H.G.; BRENNER, B.M.: Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Medical Sciences*, 82:5963-5967, 1985.

ZATZ, R.; BRENNER, B.M.: Pathogenesis of diabetic microangiopathy: The hemodynamic view. *Am. J. Med.*, 80:443-453, 1986.

# Apêndices

## Apêndice 1:

### 1. Critérios de Exclusão:

- a. EQU com proteinúria (repetido) ou proteinúria > 500mg/d
- b. hipoalbuminemia
- c. ICE e/ou ICD definida ou em investigação
- d. alcoolismo
- e. IRC
- f. uso de antihipertensivos (exceto diuréticos), antipsicóticos, metoclopramida fixo

### 2. Identificação:

nome: \_\_\_\_\_ registro: \_\_\_\_\_  
idade: \_\_\_\_\_ DN: \_\_\_\_\_ sexo: \_\_\_\_\_  
endereço: \_\_\_\_\_ telefone: \_\_\_\_\_

### 3. Características do DM:

data do diagnóstico: \_\_\_\_\_  
tratamento atual: \_\_\_\_\_  
história de uso de HO: sim( ) não( ) quanto tempo?  
história de CAD: sim( ) não( ) quantas?  
desencadeante: infecção, trauma, cirurgia, IAM, AVC  
coma hipoglicêmico sem sinais prévios de hipoglicemia  
(sudorese, palpitação, sensação de fome)? s( ) n( )  
outras patologias: \_\_\_\_\_  
outras medicações em uso (inclusive anticoncepcionais): \_\_\_\_\_

### 4. Revisão de Sistemas:

tontura, visão borrada ou desmaio ao levantar? s( ) n( )  
HAS: s( ) n( ) início: \_\_\_\_\_  
dor no peito relacionada a esforço? s( ) n( )  
dificuldade ou dor ao engolir? s( ) n( )  
vômitos habituais? s( ) n( ) quantas vezes/mes?  
evacua menos de 3x/semana? s( ) n( )  
fezes líquidas habituais? s( ) n( ) quantas x/mes?  
perde fezes sem controle? s( ) n( )  
ITU (ou cistites) de repetição? s( ) n( ) quantas x/ano?  
já usou sonda por não conseguir urinar? s( ) n( )  
mantém relações sexuais com regularidade? s( ) n( )  
vontade de ter relações (libido): mantida( ) diminuída ( )  
quanto tempo?  
para homens: impotência sexual? s( ) n( ) completa( )  
parcial( )  
para mulheres: dor na relação sexual? s( ) n( )  
prazer na relação sexual (orgasmo)? s( ) n( )  
homens: ejaculação? normal ( ) diminuída ( ) ausente ( )  
mulheres: última menstruação?  
ciclo? regular ( ) irregular ( )  
diminuição de sensibilidade em MMII? s( ) n( )  
dor ou sensação de choque ao contato com MMII? s( ) n( )

quando caminha, precisa parar por dor nas pernas? e, se para, melhora? s( ) n( )  
MMII sem sudorese? s( ) n( )  
sudorese facial durante alimentacao? s( ) n( )

5. Antecedentes Psicossociais:

fumo: sim( ) nao( ) quantos cig/d: tempo:  
alcool: sim( ) nao( ) frequencia: quantidade:  
tipo: tempo:

6. Historia Pgressa:

historia de IAM? s( ) n( ) fez ponte safena? s( ) n( )  
historia de derrame? s( ) n( )  
historia de lesao em MMII com dificuldade de cicatrizacao, necessitando tratamento cirurgico ou hospitalar? s( ) n( )  
historia de revascularizacao em MMII? s( ) n( )

7. Historia Familiar:

historia familiar de DM: sim( ) nao( )  
historia familiar de HAS: sim( ) nao( )  
historia familiar de doenca renal que levou a morte, dialise ou transplante renal: sim( ) nao( )

8. Exame Fisico:

peso: alt: IMC:  
pulsos pediosos: D E tibial post: D E  
sensibilidade vibratoria em MMII:  
FO (endocrino):  
FO (oftalmo):  
TA (decubito):  
TNA: respiracao:  
valsalva:  
levantar:  
hipopost:  
handgrip:

obs.: deve-se adiar a realizacao de TNA em pacientes que sofreram stress emocional no dia precedente (episodios de choro ou ansiedade derivados de trauma pessoal), estao em uso de medicacao para asma, tiveram hipoglicemia no dia anterior ou doenca nas 48h precedentes (infeccao, resfriado).

9. Exames Subsidiarios:

glic jejum: HbA1c: frutosamina:  
glicosuria 24h: albumina:  
creatinina: proteinuria(EQU): uroc:  
ECG:  
EUA: 1a. (data: ) urocultura:  
2a. (data: )  
3a. (data: ) urocultura:

## Apêndice 2:

Nome:

### A) Instruções para a coleta da urina:

-Anotar o horário, em que esvaziar a bexiga pela manhã, ao acordar (esta urina não deve ser guardada).

-Coletar toda a urina em um frasco limpo (Frasco 1), sem esquecer nenhuma micção, a partir deste horário. Guardar o frasco sempre na geladeira.

-Ao deitar, esvaziar bem a bexiga novamente, dentro do Frasco 1 e anotar o horário.

-Deste horário em diante a urina será coletada em um segundo frasco (Frasco 2). A coleta termina ao levantar, pela manhã, quando a bexiga deve ser totalmente esvaziada no Frasco 2. Anotar o horário desta última micção.

-Levar os dois frascos de urina ao Hospital de Clínicas, Zona 16, entregando à Dra Beatriz, imediatamente após a última coleta (pela manhã).

B) Na manhã da entrega da urina, comparecer em jejum ao hospital, sem ter aplicado a dose habitual da insulina da manhã, pois será feita uma coleta de sangue.

C) Anotar tudo o que comer durante o período de coleta da urina, especificando as quantidades aproximadas, tanto de líquidos como sólidos.

Obs: se houver qualquer dúvida quanto à coleta, fazer contato com Dra Beatriz pelo telefone 21 8928 para esclarecimento.

Apêndice 3:

Características clínicas dos pacientes com DMID do estudo I: Dados individuais.

Indiv	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Tempo de DM	TA sist. (mmHg)	TA diast. (mmHg)	FO	NA
AB	M	22	66.3	166	24.2	2.5	125	85	0	0
SP	F	13	45.5	156	18.7	3.2	108	75	0	0
EA	F	22	66.5	169	23.3	4.0	115	60	0	0
JX	M	32	63.8	169	22.4	3.2	140	80	0	0
VS	F	15	58.1	168	21.4	3.4	120	70	0	0
RS	M	22	81.9	178	25.9	3.0	120	70	0	1
RSc	F	26	78.2	173	26.2	8.0	120	90	0	0
AS	M	23	67.8	184	20.0	21.0	105	70	B	0
SPe	F	35	73.4	167	26.4	14.0	120	80	B	1
CM	M	19	66.5	168	23.6	8.9	130	80	B	1
LfM	M	14	65.0	175	22.3	3.4	120	80	0	0
JHC	M	26	62.0	170	21.4	14.0	120	70	B	0
MP	M	26	72.1	176	23.3	21.0	110	75	B	0
RP	M	17	61.9	172	21.0	6.0	110	75	0	0
LR	M	17	73.5	175	24.0	3.0	125	65	0	0
DN	M	31	93.0	176	30.0	2.0	130	80	0	0
CP	F	20	56.5	164	21.1	3.8	120	60	0	0
NP	F	41	76.0	161	29.3	7.0	110	80	B	1
AG	M	31	66.0	167	23.7	4.0	130	80	-	0
JRM	M	40	63.6	161	24.6	11.0	110	70	0	1
JS	F	16	64.0	154	27.0	6.0	120	85	0	1
PV	M	36	65.7	178	20.8	3.5	130	70	0	1
AP	F	18	37.0	151	16.2	7.0	120	70	-	0
MP	F	41	60.0	168	21.3	8.3	110	65	0	0
IF	M	16	50.2	151	22.0	12.0	115	60	0	0
CBS	M	22	55.1	168	19.5	21.0	115	80	Pr	0
CB	F	17	67.5	159	26.8	7.0	109	80	0	2
GS	F	34	59.6	156	24.5	5.0	130	90	-	1
MF	F	33	45.0	155	18.7	22.0	190	90	Pr	2
PSB	M	37	91.6	175	29.9	8.0	105	70	0	1
RC	M	48	63.8	173	21.3	10.0	160	85	B	0
KS	F	12	50.0	154	21.1	5.0	120	80	0	0

F=feminino, M=masculino;

IMC=índice de massa corporal;

TA sist.=tensão arterial sistólica;

TA diast=tensão arterial diastólica;

FO=fundo de olho, onde 0=retinopatia ausente, B=retinopatia de base e Pr=retinopatia proliferativa;

NA=grau de neuropatia autônoma, onde 0=NA ausente(ou 0 testes cardiovasculares alterados); 1=NA incipiente(ou 1 teste alterado); 2=NA definida(ou 2 ou 3 testes alterados) e 3=NA grave (ou 4 testes alterados)

Apêndice 4:

Valor calórico total (VCT) ingerido em cada um dos dias do estudo I nos pacientes com DMID e nos indivíduos normais: Dados individuais.

DMID				Controles			
Indiv	VCT1 (kcal)	VCT2 (kcal)	VCT3 (kcal)	Indiv	VCT1 (kcal)	VCT2 (kcal)	VCT3 (kcal)
AB	-	2355	2151	ES	1520	2083	1726
SP	2128	2056	1752	LG	825	939	1285
EA	1177	1530	1995	HT	1728	2037	1845
JX	1414	2105	1839	JD	1610	1145	1039
YS	1775	1478	1872	SG	1740	1357	1931
RS	2954	2216	2516	TB	3066	3255	1639
RSc	1658	1968	1987	PCS	1353	1781	2065
AS	2967	3403	3676	MB	2212	1895	1966
SPe	1794	1489	1782	BS	1335	1781	2065
CM	2820	2622	1939	EL	3422	3126	2821
LFM	2209	2430	3189	CD	2355	2832	1729
JHC	1809	1958	1904	JL	1879	1977	1419
MP	-	-	1622	CC	2547	3194	2488
RP	2719	2484	2622				
LR	2269	1920	2188				
DN	1776	2563	1842				
CP	1707	2210	2028				
NP	2107	2202	1574				
AG	1307	1693	1930				
JRM	2240	1701	1357				
JS	2292	2108	2228				
PV	1642	1880	1697				
AP	1417	1837	2066				
MPr	2341	1922	2319				
IF	2722	2728	1912				
CBS	2446	2512	2376				
CB	1123	1245	1251				
GS	1459	852	828				
MF	1577	1400	1508				
PSB	2942	2594	2429				
RC	1092	949	1232				
KS	1761	1420	1152				

Indiv=indivíduo

Apêndice 5:

Percentual protéico (%Pr) ingerido em cada um dos dias do estudo I nos pacientes com DMID e nos indivíduos normais: Dados individuais.

DMID				Controles			
Indiv	%Pr1	%Pr2	%Pr3	Indiv	%Pr1	%Pr2	%Pr3
AB	-	14.0	15.7	ES	17.7	17.2	20.2
SP	17.6	16.2	14.2	LG	37.8	35.9	27.1
EA	18.2	18.4	16.6	HT	15.6	18.3	12.4
JX	16.8	18.4	22.7	JD	15.1	19.9	20.0
VS	18.3	18.8	23.8	SG	16.1	16.6	18.7
RS	15.6	16.1	17.3	TB	11.5	16.4	15.6
RSc	18.5	23.8	23.9	PCS	15.7	22.0	15.8
AS	12.3	11.8	14.1	MB	18.6	23.4	21.2
SPe	20.8	19.9	18.6	BS	15.5	22.0	11.2
CM	21.7	20.3	17.7	EL	17.9	19.6	14.6
LFM	12.8	14.7	13.5	CD	14.6	13.7	14.6
JHC	15.2	14.9	13.6	JL	15.3	14.0	9.0
MP	-	-	20.1	CC	16.5	16.3	15.0
RP	19.2	18.7	18.8				
LR	18.8	27.3	16.8				
DN	16.7	22.0	18.5				
CP	15.7	26.1	14.8				
NP	25.6	20.7	24.1				
AG	19.3	18.2	18.9				
JRM	18.6	22.3	23.9				
JS	20.6	17.8	18.5				
PV	16.1	16.8	14.8				
AP	16.7	23.1	21.5				
MPr	18.6	18.9	17.8				
IF	16.5	19.1	15.7				
CBS	19.6	19.6	20.2				
CB	29.9	23.8	23.3				
GS	20.8	15.5	18.8				
MF	23.1	24.0	19.6				
PSB	18.1	20.3	19.4				
RC	16.1	19.8	26.3				
KS	19.1	21.2	22.0				

Indiv=indivíduo



Apêndice 6:

Percentual de lipídios(%Li) ingerido em cada um dos dias do estudo I nos pacientes com DMID e nos indivíduos normais: Dados individuais.

DMID				Controles			
Indiv	%Li1	%Li2	%Li3	Indiv	%Li1	%Li2	%Li3
AB	-	40.0	24.8	ES	34.6	39.4	37.9
SP	33.9	35.1	35.8	LG	25.1	39.3	40.6
EA	36.0	33.8	32.1	HT	32.4	36.7	45.4
JX	31.6	27.5	35.3	JD	37.9	45.6	41.6
VS	46.0	35.2	36.3	SG	34.6	34.0	45.7
RS	49.6	45.0	37.2	TB	46.9	32.0	30.8
RSc	22.2	33.4	21.9	PCS	29.0	31.7	31.7
AS	22.8	34.1	14.1	MB	26.9	25.2	38.5
SPe	44.4	51.4	40.9	BS	39.8	32.8	42.0
CM	44.0	39.8	49.2	EL	39.2	24.2	47.2
LFM	31.1	31.1	45.3	CD	46.2	42.9	44.8
JHC	22.2	32.4	31.4	JL	27.3	26.9	24.1
MP	-	-	34.0	CC	36.0	29.3	28.9
RP	28.2	24.5	32.0				
LR	33.6	43.8	45.3				
DN	40.0	46.7	42.5				
CP	33.7	31.4	29.7				
NP	41.9	38.8	38.9				
AG	39.9	43.1	43.8				
JRM	28.9	31.2	45.1				
JS	34.9	38.9	35.5				
PV	45.5	46.0	31.8				
AP	34.3	50.5	46.6				
MPr	39.2	44.5	43.1				
IF	51.2	44.9	42.8				
CBS	40.1	44.1	46.2				
CB	39.3	47.7	38.8				
GS	47.5	41.2	50.0				
MF	33.7	32.8	35.2				
PSB	36.4	34.0	39.6				
RC	47.8	38.9	35.8				
KS	31.6	31.0	33.0				

Indiv=indivíduo

Apêndice 7:

Percentual de carboidratos (%Ch) ingerido em cada um dos dias do estudo I nos pacientes com DMID e nos indivíduos normais: Dados individuais.

DMID				Controles			
Indiv	%Ch1	%Ch2	%Ch3	Indiv	%Ch1	%Ch2	%Ch3
AB	-	46.0	59.9	ES	47.7	43.4	41.9
SP	48.5	48.4	50.0	LG	38.8	26.4	34.2
EA	45.8	47.9	51.3	HT	52.0	45.4	42.5
JX	51.7	54.1	41.9	JD	47.0	31.1	35.4
VS	35.8	46.1	40.0	SG	49.3	49.4	35.7
RS	33.2	40.0	43.9	TB	41.7	51.7	53.6
RSc	59.3	42.8	54.3	PCS	55.3	46.3	52.4
AS	64.6	55.5	66.7	MB	41.0	50.9	42.1
SPe	34.9	28.2	42.9	BS	44.7	45.2	46.9
CM	32.9	39.2	32.8	EL	42.0	55.7	39.4
LFM	56.1	54.1	41.3	CD	38.6	41.8	38.2
JHC	62.7	78.5	56.8	JL	57.7	59.7	68.2
MP	-	-	45.9	CC	48.1	55.4	57.2
RP	52.6	56.8	49.3				
LR	47.6	29.0	37.9				
DN	42.8	24.0	33.9				
CP	50.6	40.7	54.6				
NP	30.9	38.7	36.1				
AG	38.0	30.5	36.3				
JRM	53.4	46.3	26.5				
JS	43.6	43.1	45.1				
PV	38.2	37.9	55.2				
AP	47.1	25.9	31.0				
MPr	42.7	36.8	39.2				
IF	31.6	35.5	41.2				
CBS	39.2	34.7	32.2				
CB	28.9	27.6	37.4				
GS	41.3	41.3	31.4				
MF	41.6	41.4	43.2				
PSB	44.1	44.5	39.5				
RC	37.0	41.7	37.3				
KS	48.3	45.2	45.0				

Indiv=indivíduo

Apêndice 8:

Dados individuais dos pacientes com DMID, relativos ao controle metabólico (estudo I):

Paciente	Glicemia (mg%)	Frutosamina (mmol/L)	Colesterol (mg/dl)	Triglic. (mg/dl)
AB	84.7	3.45	146.3	113.3
SP	-	-	-	-
EA	186.0	-	-	-
JX	124.0	3.29	167.0	67.3
VS	86.7	2.41	-	-
RS	49.0	3.37	137.7	80.7
RSc	138.0	-	-	-
AS	258.7	-	-	-
SPe	189.7	3.33	-	-
CM	327.3	-	-	-
LFM	263.0	3.70	135.0	82.7
JHC	75.3	-	-	-
MP	-	-	-	-
RP	136.3	3.96	-	-
LR	61.7	2.60	172.0	57.7
DN	96.3	2.50	-	-
CP	158.3	4.04	202.0	80.0
NP	145.3	3.88	165.3	37.7
AG	118.3	4.49	146.0	40.0
JRM	134.7	4.41	187.7	136.0
JS	94.0	5.42	501.3	565.7
PV	188.7	3.00	121.7	111.0
AP	247.0	4.52	-	-
MPr	77.0	4.08	241.7	72.0
IF	294.7	4.06	163.3	99.0
CBS	130.3	4.66	265.7	205.0
CB	378.0	5.22	242.0	408.7
GS	222.0	3.77	248.0	354.0
MF	430.7	5.29	216.3	158.3
PSB	233.0	3.92	158.7	93.7
RC	287.7	4.33	165.7	183.3
KS	214.7	5.78	191.0	98.7

Obs: os valores expressam a média de 3 dias de cada uma das variáveis.

Triglic.=Triglicerídeos

Apêndice 9:

EUA noturna nos 3 dias de estudo: valores individuais com suas médias, desvio padrão e coeficiente de variação nos pacientes com DMID(n=32) e indivíduos controle (n=13) referentes ao estudo I.

DMID						Controles					
Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média ± Desvio Padrão	CV	Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média ± Desvio Padrão	CV
AB	4.1	5.0	3.7	4.3 ± 0.7	0.14	ES	3.2	9.0	1.2	4.5 ± 4.0	0.91
SP	2.7	5.5	4.5	4.2 ± 1.4	0.34	LG	1.8	0.4	0.0	0.7 ± 0.9	1.29
EA	11.4	6.3	8.5	8.7 ± 2.5	0.27	HT	1.4	2.0	1.7	1.7 ± 0.3	0.17
JX	2.9	3.4	4.9	3.7 ± 1.0	0.28	JD	2.5	2.8	3.8	3.0 ± 0.7	0.22
VS	0.3	5.9	3.4	3.2 ± 2.8	0.87	SG	1.1	0.7	1.0	0.9 ± 0.2	0.22
RS	3.6	5.9	3.0	4.2 ± 1.5	0.36	TB	5.6	2.4	3.5	3.8 ± 1.6	0.42
RSc	2.5	4.7	5.1	4.1 ± 1.4	0.34	PCS	1.1	4.3	6.2	3.9 ± 2.6	0.67
AS	2.4	3.0	4.1	3.2 ± 0.9	0.27	MB	5.4	4.5	6.3	5.4 ± 0.9	0.17
SPe	3.4	1.7	1.1	2.1 ± 1.2	0.57	BS	4.1	6.2	3.9	4.7 ± 1.3	0.27
CH	11.0	16.7	26.7	18.1 ± 8.0	0.44	EL	4.3	4.7	4.6	4.5 ± 0.2	0.05
LFM	2.5	4.1	3.7	3.4 ± 0.8	0.24	CD	2.9	3.3	3.2	3.1 ± 0.2	0.07
JHC	21.9	15.5	15.4	17.6 ± 3.7	0.21	JL	5.1	5.0	2.0	4.0 ± 1.8	0.44
MP	4.4	5.2	3.6	4.4 ± 0.8	0.18	CC	1.8	2.3	5.3	3.1 ± 1.9	0.60
RP	9.8	6.9	13.5	10.1 ± 3.3	0.33						
LR	1.8	1.4	2.2	1.8 ± 0.4	0.22						
DN	7.2	4.4	5.8	5.8 ± 1.4	0.24						
CP	2.4	2.3	1.4	2.0 ± 0.5	0.27						
NP	4.0	5.7	10.8	6.8 ± 3.5	0.52						
AG	5.7	8.9	1.7	5.4 ± 3.6	0.67						
JRM	4.6	4.7	3.2	4.2 ± 0.8	0.19						
JS	1.8	1.4	38.0	17.7 ± 27.1	1.53						
PY	5.6	0.8	5.4	3.9 ± 2.7	0.69						
AP	16.3	61.4	33.8	37.2 ± 22.7	0.61						
MP	5.3	2.6	5.2	4.4 ± 1.5	0.35						
IF	1.6	4.6	3.8	3.3 ± 1.5	0.47						
CBS	11.2	8.7	10.2	10.0 ± 1.3	0.13						
CB	1.4	6.9	8.1	5.5 ± 3.6	0.65						
GS	9.6	10.5	4.6	8.2 ± 3.2	0.39						
MF	10.8	8.2	10.2	9.7 ± 1.3	0.14						
PSB	9.7	8.4	11.1	9.7 ± 1.3	0.14						
RC	48.9	41.9	42.7	44.5 ± 4.0	0.09						
KS	5.2	3.6	10.4	6.4 ± 3.5	0.55						

Indiv.=indivíduo

Apêndice 10:

EUA diurna nos 3 dias de estudo: valores individuais com suas médias, desvio padrão e coeficiente de variação (CV) nos pacientes com DMID (n=22) e indivíduos controle (n=11) referentes ao estudo I.

DMID						Controles					
Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média ± Desvio Padrão	CV	Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média ± Desvio Padrão	CV
SP	3.8	4.9	3.2	4.0 ± 0.9	0.22	LG	0.0	2.0	2.6	1.5 ± 1.4	0.89
RS	4.8	2.6	1.7	3.0 ± 1.6	0.53	HT	2.5	2.4	4.4	3.1 ± 1.1	0.36
AS	19.3	10.9	9.4	13.2 ± 5.3	0.40	JD	4.4	2.8	11.1	6.1 ± 4.4	0.72
CM	28.8	26.7	17.1	24.2 ± 6.3	0.26	SG	2.5	1.6	2.1	2.1 ± 0.4	0.22
LFM	5.5	6.0	4.5	5.3 ± 0.7	0.14	TB	1.9	4.7	3.1	3.2 ± 1.4	0.43
DN	11.4	12.2	11.7	11.8 ± 0.3	0.03	PCS	1.7	3.9	6.0	3.9 ± 2.1	0.55
CP	2.4	1.9	1.9	2.1 ± 0.3	0.14	MB	8.2	8.0	11.1	9.1 ± 1.7	0.19
NP	8.5	11.6	6.4	8.8 ± 2.5	0.29	EL	4.3	6.9	9.9	7.0 ± 2.8	0.40
AG	10.5	7.1	7.8	8.5 ± 1.8	0.21	CD	4.1	4.0	3.1	3.7 ± 0.6	0.15
JRM	3.7	5.5	4.4	4.5 ± 0.9	0.20	JL	4.4	4.0	2.9	3.8 ± 0.8	0.21
JS	7.8	9.1	9.2	8.7 ± 0.8	0.09	CC	2.0	3.0	2.0	2.3 ± 0.6	0.25
PV	0.0	2.9	0.6	1.2 ± 1.6	1.32						
AP	7.2	29.6	6.3	14.4 ± 13.2	0.92						
MP	14.0	4.0	6.5	8.2 ± 5.2	0.63						
IF	6.2	3.8	1.9	4.0 ± 2.2	0.54						
CBS	12.1	17.3	14.7	14.7 ± 2.6	0.18						
CB	0.9	4.1	3.4	2.8 ± 1.7	0.60						
GS	9.4	13.9	10.2	11.2 ± 2.4	0.21						
MF	24.9	8.8	13.2	15.6 ± 8.3	0.53						
PSB	6.6	10.9	8.2	8.6 ± 2.1	0.25						
RC	47.4	54.5	76.1	59.3 ± 14.8	0.25						
KS	3.1	6.8	0.0	3.3 ± 3.4	1.03						

Indiv.=indivíduo

Apêndice 11:

EUA de 24 horas nos 3 dias de estudo: valores individuais com suas médias, desvio padrão e coeficiente de variação (CV) nos pacientes com DMID (n=32) e indivíduos controle (n=13) referentes ao estudo I.

DMID						Controles					
Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média + Desvio Padrão	CV	Indiv	EUA1 (µg/min)	EUA2 (µg/min)	EUA3 (µg/min)	Média + Desvio Padrão	CV
AB	5.9	14.0	8.9	9.6 + 4.1	0.43	ES	3.1	9.2	2.3	4.9 + 3.8	0.78
SP	6.6	11.1	8.3	8.7 + 2.3	0.26	LG	7.1	1.2	0.0	2.8 + 3.8	1.37
EA	10.5	6.3	8.8	8.5 + 2.1	0.25	HT	5.3	4.5	6.3	5.4 + 0.9	0.17
JX	7.8	6.8	2.0	5.5 + 3.1	0.56	JD	7.8	9.3	15.3	10.8 + 4.0	0.37
VS	2.3	8.7	3.6	4.9 + 3.4	0.69	SG	3.7	2.3	3.9	3.3 + 0.9	0.26
RS	8.9	4.3	4.5	5.9 + 2.6	0.44	TB	6.3	7.5	6.8	6.9 + 0.6	0.09
RSc	5.2	5.7	4.5	5.1 + 0.6	0.12	PCS	2.9	8.0	12.0	7.6 + 4.6	0.59
AS	26.4	17.2	14.3	19.3 + 6.4	0.33	MB	13.7	13.8	11.1	12.9 + 1.5	0.12
SPe	6.7	4.6	4.7	5.3 + 1.2	0.22	BS	8.3	10.6	12.4	10.4 + 2.0	0.19
CM	40.0	43.0	44.2	42.4 + 2.1	0.05	EL	10.1	11.8	16.7	12.9 + 3.4	0.26
LFM	9.0	10.8	9.4	9.7 + 0.9	0.09	CD	7.6	7.3	7.4	7.4 + 0.1	0.02
JHC	16.1	35.0	15.1	22.1 + 11.0	0.50	JL	8.8	8.1	5.2	7.4 + 1.9	0.26
MP	5.2	4.5	12.7	7.5 + 4.6	0.61	CC	4.4	6.2	5.8	5.5 + 0.9	0.17
RP	6.7	6.7	7.6	7.0 + 0.5	0.07						
LR	1.7	1.6	2.2	1.8 + 3.2	0.18						
DN	19.8	17.4	21.6	19.6 + 1.9	0.10						
CP	6.9	5.6	3.9	5.5 + 1.5	0.27						
NP	12.6	21.1	17.0	16.9 + 4.2	0.25						
AG	16.2	14.9	9.6	13.6 + 3.5	0.26						
JRM	9.8	11.1	8.2	9.7 + 1.4	0.15						
JS	9.8	11.3	63.2	28.1 + 30.3	1.08						
PV	5.3	3.7	4.8	4.6 + 0.7	0.16						
AP	24.8	52.4	44.9	40.7 + 14.2	0.35						
MP	13.1	7.4	14.2	11.6 + 3.6	0.31						
IF	7.9	8.1	5.2	7.1 + 1.6	0.23						
CBS	23.9	26.9	26.5	25.7 + 1.8	0.07						
CB	2.3	10.2	9.9	7.5 + 4.4	0.59						
GS	19.8	19.1	14.6	17.8 + 2.8	0.16						
MF	36.7	17.6	23.3	25.9 + 9.8	0.38						
PSB	15.3	19.4	18.6	17.8 + 2.1	0.12						
RC	97.1	96.6	125.1	106.3 + 15.9	0.15						
KS	8.0	49.6	7.5	21.7 + 24.1	1.11						

Indiv.=indivíduo

Apêndice 12:

Características clínicas dos pacientes com DMID do estudo II: Dados individuais.

	AB	FS	RS	AS	LR	MP	CS	MP	RP	JX	CM	AG	DH
Idade (anos)	21	22	22	23	17	21	16	26	17	32	19	31	31
Tempo de DM (anos)	2.5	7.0	3.0	21.0	3.0	2.5	2.5	21.0	6.0	3.2	7.8	4.0	2.0
Peso(Kg)	66.3	62.0	82.7	67.8	73.5	66.6	56.7	72.1	61.9	63.8	66.5	61.0	93.0
Altura (cm)	166	168	178	184	175	173	168	176	172	169	168	160	176
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	24.1	22.0	26.2	19.9	24.0	22.3	20.1	23.3	21.0	22.4	23.6	23.7	30.0
Tensão arterial de repouso (mmHg)													
Sistólica	126	125	130	130	120	108	150	90	118	102	130	120	125
Diastólica	85	75	80	80	70	70	95	70	80	80	80	75	70
Creatinina sérica (mg%)	1.1	-	0.9	0.7	1.0	0.6	0.7	0.7	1.0	0.8	0.6	1.0	0.9
DCE calculada (ml/min)	99.6	-	150.6	157.4	125.6	183.4	139.5	163.1	105.7	119.6	186.3	92.3	156.4
Dose diária de insulina(UI)	46	54	68	42	78	28	26	50	70	22	82	70	30
Retinopatia	0	0	0	B	0	0	0	B	0	0	0	-	0

0=retinopatia ausente; B=retinopatia de base

Apêndice 13:

Avaliação de neuropatia autonômica: testes cardiovasculares dos pacientes com DMID do estudo II (dados individuais)

---

Paciente	Valsalva	"Standing"	Respiração	Hipotensão Postural
AB	2.0	1.17	25.9	0
FS	1.71	1.58	36.3	0
RS	1.20	1.41	28.7	+10
AS	2.42	1.36	37.9	0
LR	2.69	1.67	39.5	-15
MP	1.35	1.16	18.7	+10
GS	-	-	-	-
MP	1.39	1.19	39.6	-5
RP	2.13	1.11	31.1	0
JX	2.0	1.31	27.3	0
CM	1.09	1.08	14.9	0
AG	1.34	1.49	22.2	-10
DN	1.55	1.65	23.0	0

---



Apêndice 14:

Dados individuais de excreção urinária de albumina noturna nos pacientes com DMID do estudo II. Os resultados estão expressos em microgramas por minuto.

---

Paciente	1	2	3	média
AB	5.8	14.0	3.9	7.9
FS	8.7	13.4	2.6	8.2
RS	3.6	1.6	3.0	2.7
AS	2.4	3.0	4.1	3.2
LR	1.8	1.4	2.2	2.8
MP	3.4	2.7	2.2	2.8
GS	10.2	2.0	-	6.1
MP	6.9	10.9	9.4	9.1
RP	33.9	7.6	6.8	16.1
JX	3.7	2.6	3.6	3.3
CM	11.0	16.7	26.7	18.1
AG	5.7	8.9	1.7	5.4
DN	7.2	4.4	5.8	5.8

---

Apêndice 15:

Valores individuais de excreção urinária de albumina de repouso: coletas noturnas nos indivíduos controle do estudo II. Os resultados estão expressos em microgramas por minuto.

---

Indivíduo	1	2	3	média
A	4.4	-	-	4.4
B	4.0	1.9	3.0	3.0
C	1.8	2.3	5.3	3.1
D	3.4	5.3	5.5	4.7
E	8.4	12.7	-	10.5

---

### Apêndice 16:

Dados individuais de excreção urinária de albumina induzida pelo exercício nos pacientes diabéticos (estudo II). Os resultados estão expressos em microgramas por minuto.

---

Paciente	Pré-exercício	Pós-exercício	Delta
AB	5.3	138.2	132.9
FS	4.5	22.5	18.0
RS	8.5	139.0	130.5
AS	0	228.5	228.5
LR	0	13.2	13.2
MP	13.5	177.8	164.3
GS	6.0	188.2	182.2
MP	2.2	35.6	33.4
RP	10.4	254.2	243.8
JX	4.3	139.0	134.7
CM	18.0	434.3	416.3
AG	0	100.5	100.5
DN	11.5	225.2	213.7

---

Apêndice 17:

Valores individuais de excreção urinária de albumina induzida pelo exercício nos indivíduos controle (estudo II). Os resultados estão expressos em microgramas por minuto.

---

Indivíduo	Pré-exercício	Pós-exercício	Delta
A	3.0	91.7	88.7
B	19.6	492.5	472.9
C	0	38.0	38.0
D	0	720.6	720.6
E	11.9	180.4	168.5

---

Apêndice 18:

Valores individuais de lactato sanguíneo dos pacientes com DMID e controles do estudo II. Os resultados estão expressos em mMol/L.

-----  
Controles

DMID

-----  
A 16.68

AB 16.33

B 14.71

FS 8.14

C 15.63

RS 13.88

D 19.01

AS 10.89

E 5.94

LR 10.47

MP 11.90

GS 8.70

MP 11.50

RP 9.76

JX 13.90

CM 16.37

AG 14.21

DN 15.84  
-----

### Apêndice 19:

Valores individuais de frequência cardíaca durante o exercício nos pacientes diabéticos do estudo II. Os dados estão expressos como batimentos por minuto.

Paciente	Tempo (minutos)				Máximo
	0	5	10	15	
AB	56	80	108	144	196
FS	56	80	100	132	176
RS	68	113	143	170	192
AS	90	106	126	160	193
LR	68	90	113	121	179
MP	68	100	120	140	192
GS	72	112	140	172	200
MP	72	92	108	132	192
RP	72	112	132	180	200
JX	72	84	108	136	192
CM	94	115	132	148	207
AG	76	118	145	182	200
DN	68	98	113	136	188

**Apêndice 20:**

Valores individuais de frequência cardíaca durante o exercício nos indivíduos controle do estudo II. Os dados estão expressos como batimentos por minuto.

---

Indivíduo	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
A	74	105	125	156	195
B	59	100	115	150	191
C	80	107	142	167	197
D	70	89	110	133	190
E	56	95	112	139	188

---

Apêndice 21:

Valores individuais de pressão sistólica durante o exercício nos pacientes diabéticos do estudo II. Os dados estão expressos em mmHg.

Paciente	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
AB	126	132	165	178	194
FS	125	140	152	175	200
RS	130	150	170	185	200
AS	130	140	190	198	210
LR	120	140	165	195	219
MP	108	118	132	168	188
GS	150	168	168	178	182
MP	90	98	120	140	182
RP	118	128	148	182	192
JX	102	132	140	192	215
CM	130	142	160	182	198
AG	120	130	155	180	190
DN	125	143	150	190	213



Apêndice 22:

Valores individuais de pressão sistólica durante o exercício nos indivíduos controle do estudo II. Os dados estão expressos em mmHg.

Indivíduo	Tempo (minutos)				
	0	5	10	15	Máximo
A	140	148	150	185	190
B	110	120	120	140	160
C	130	165	185	200	200
D	135	160	160	195	215
E	110	120	125	160	184

### Apêndice 23:

Valores individuais de tempo e carga máximos obtidos no teste de esforço nos pacientes diabéticos e nos indivíduos controle do estudo II. Os dados referentes a tempo estão expressos em minutos e os referentes à carga máxima em watts.

---

DMID			Controles		
	Tempo	Carga Máxima		Tempo	Carga Máxima
AB	21:10	240	A	23:20	240
FS	19:50	240	B	19:00	240
RS	21:00	240	C	20:05	210
AS	18:30	210	D	25:00	270
LR	22:30	240	E	20:00	180
MP	20:20	210			
GS	21:40	240			
MP	24:48	270			
RP	21:05	240			
JX	21:23	240			
CM	25:00	270			
AG	18:00	210			
DN	24:00	240			

---

Apêndice 24:

Dados individuais de glicose plasmática (em mg%) e frutossamina (em mmol/L) obtidas por coleta sanguínea em jejum dos pacientes diabéticos na manhã do teste (estudo II).

---

Paciente	Glicose	Frutossamina
AB	209	2.94
FS	110	-
RS	92	3.60
AS	214	3.85
LR	40	-
MP	244	3.45
GS	80	-
MP	283	3.60
RP	142	4.92
JX	150	2.51
CM	277	3.34
AG	58	4.28
DN	106	2.41

---