

Avaliação Quanto à Presença de Microalbuminúria e Hiperfiltração Glomerular no Estágio de Tolerância à Glicose Diminuída

***Ney de Souza Cruz
Maria Salete Sartori
Maria Luiza dos Santos
Flávio Ferrari Aragon
Carlos Roberto Padovani
Walkyria de Paula Pimenta***

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina (NSC, MSS, MLS, WPP); Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências (FFA, CRP) – UNESP, Campus de Botucatu, SP.

*Recebido em 28/08/02
Revisado em 25/11/02
Aceito em 19/12/02*

RESUMO

Na fase de tolerância à glicose diminuída (TGD) já estão presentes vários distúrbios metabólicos característicos do *diabetes mellitus* tipo 2 e fatores de risco que predispõem à vasculopatia. Nosso objetivo foi o de verificar se indivíduos de nossa população, com TGD e normotensos, apresentam elevação da excreção urinária de albumina (EUA) e da depuração de creatinina (D_{Cr}). Teste oral de tolerância à glicose padrão com dosagem de insulina foi realizado, classificando os participantes em dois grupos: com TGD e com tolerância à glicose normal (TGN). Urina do período noturno foi utilizada para a determinação da EUA (imunoturbidimetria) e da D_{Cr} . Os dois grupos não diferiram quanto à EUA e à D_{Cr} . A frequência de microalbuminúria foi de 21,1 e 3,3%, respectivamente, para os grupos com TGD e TGN (NS). Concluímos que, nesta amostra da população brasileira, indivíduos com TGD, normotensos e com resistência à insulina não apresentaram microalbuminúria e hiperfiltração glomerular. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:158-165**)

Descritores: Microalbuminúria; Hiperfiltração glomerular; Tolerância à glicose diminuída; Excreção urinária de albumina

ABSTRACT

Microalbuminuria, Glomerular Hyperfiltration, and Impaired Glucose Tolerance.

In the impaired glucose tolerance (IGT) phase, there are already several characteristic metabolic abnormalities and risk factors in type 2 diabetes mellitus, which predispose them to develop vasculopathy. We looked for increased urinary albumin excretion (UAE) and creatinine clearance (C_{Cr}) in Brazilians with IGT and normal blood pressure. The standard oral glucose tolerance test with plasma insulin was performed to classify participants into two groups: IGT and normal glucose tolerance (NGT). Overnight urine collection was used to assess the UAE (immunoturbidimetry) and C_{Cr} . No differences were observed between the groups in regarding UAE and C_{Cr} . The frequency of microalbuminuria was 21.1 and 3.3% for the IGT and NGT groups, respectively (NS). In conclusion, Brazilians with IGT, normal blood pressure and insulin resistance did not present microalbuminuria or glomerular hyperfiltration. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:158-165**)

Keywords: Microalbuminuria; Glomerular hyperfiltration; Impaired glucose tolerance; Urinary albumin excretion

DE ACORDO COM O CONSENSO da Associação Americana de Diabetes de 1997 (1), a tolerância à glicose diminuída (TGD) é definida como uma condição em que os indivíduos apresentam glicemia de jejum menor que 126mg/dl e glicemia de duas horas após 75g de glicose via oral, que excede 140mg/dl mas é menor que 200mg/dl. Esta condição é geralmente considerada uma fase de transição pela qual passam a maioria, se não todos, que desenvolverão o *diabetes mellitus* (DM) (2,3).

A prevalência de TGD é muito variável entre as populações e aumenta em função da idade. Na população urbana brasileira com idade entre 30-69 anos é de 7,8% (4).

Muitos dos distúrbios metabólicos característicos do DM (deficiência de secreção insulínica e resistência à insulina) já estão presentes na TGD (5-8), bem como vários dos fatores de risco que predis põem as pessoas a desenvolverem diabetes e aterosclerose prematura (9). Além disso, na TGD, embora mais discutível, pode-se considerar estar favorecido o desenvolvimento da microangiopatia (10-12).

Assim, há interesse que indivíduos com TGD sejam identificados e que recebam medidas terapêuticas visando a impedir ou postergar a evolução para o DM e vasculopatias.

Estudos demonstraram que pequena elevação da excreção urinária de albumina (EUA), entre os valores de 20 e 200µg/min, sem repercussões clínicas e quantificável apenas por métodos imunológicos, denominada de microalbuminúria (13), já é expressão de disfunção e lesão endoteliais na macro- e microcirculação (14-16). A microalbuminúria ocorreria por determinação de fatores genéticos e adquiridos, estes, principalmente associados a resistência à insulina (15,17,18). Assim, a prevalência e a patogênese da microalbuminúria podem diferir conforme a etnia (19,20). É controverso, todavia, se a microalbuminúria é causa ou efeito da lesão endotelial expressa nos capilares glomerulares (20-23).

Maior ocorrência de microalbuminúria em indivíduos com TGD, relativamente aos com tolerância à glicose normal (TGN), tem sido verificada em vários grupos populacionais, principalmente naqueles com elevada prevalência de DM tipo 2 e caracterizados por resistência à insulina (11,19,22,24,25). Na população caucasiana, filhos de ambos pais diabéticos (26) e indivíduos acima dos 50 anos de idade (20), com TGD, não apresentaram maior frequência de microalbuminúria. Por outro lado, no estudo Framingham com filhos de pacientes com DM tipo 2 observou-se que a elevação da glicemia, mesmo em níveis subdiabéticos, aumentava o risco para desenvolver microalbuminúria (27).

O aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) está bem caracterizado nas fases iniciais do DM tipo 1, antes e após seu controle glicêmico, devido a alterações morfológicas, mas principalmente hemodinâmicas, dos rins. Nestes pacientes, Hannedouche e cols. (28) observaram diminuição da resistência arteriolar glomerular, aumento do gradiente transcápsular glomerular e aumento da reabsorção tubular proximal de sódio (28). No DM tipo 2 o mesmo ocorre, em-

bora tenha sido menos vezes determinada (29-31). Está estabelecido que a fase inicial e reversível da nefropatia diabética se caracteriza por aumento da perfusão renal, manifestando-se por aumento do volume dos rins e de suas funções, acompanhado de microalbuminúria (13). Experimentalmente, foi demonstrado que a insulina, por sua ação vasodilatadora, quando em níveis elevados, como na resistência à insulina, aumentou o fluxo renal plasmático e o gradiente de pressão capilar glomerular, com conseqüente aumento da TFG e da EUA (24,32,33). Assim, é plausível ocorrer aumento da TFG em indivíduos com TGD, todavia, poucos estudos foram realizados com este objetivo. Nelson e cols. (34) observaram tal alteração nos índios Pima, grupo populacional especial, caracterizado por elevada prevalência de DM tipo 2 e de nefropatia.

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença de microalbuminúria e hiperfiltração glomerular em indivíduos com TGD em uma amostra da população brasileira, caracterizada por longa e intensa miscigenação de raças.

INDIVÍDUOS E MÉTODOS

O estudo, caracterizado como caso-controle, teve como participantes indivíduos que fizeram parte de estudos que visavam ao esclarecimento da etiopatogenia do DM tipo 2 e previamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa de nossa Instituição. Eram indivíduos adultos, de ambos os sexos, saudáveis, não atletas, não usuários de medicamentos e em geral com risco aumentado para desenvolverem o DM tipo 2 por terem história familiar ou passado de DM gestacional. Todos foram previamente esclarecidos e deram seu consentimento espontâneo por escrito.

Inicialmente, cada participante comparecia ao laboratório de Endocrinologia e Metabologia às 07h30, tendo observado nos três dias precedentes ingestão mínima diária de 250g de carboidratos, atividade física habitual, e não ingestão de bebidas alcoólicas e de qualquer tipo de medicamento. Ainda, observava jejum de 10 a 12 horas e trazia todo o volume urinário coletado no período noturno (19h00-07h00), em condições de refrigeração, com anotação dos horários inicial e final da coleta.

Os indivíduos eram submetidos a avaliação clínica e laboratorial gerais, medida da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) e ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG), segundo as recomendações da Associação Americana de Diabetes, 1997 (1), com dosagem da insulina plasmática.

Na avaliação clínica dava-se atenção especial às medidas antropométricas e de pressão arterial. O peso e a altura foram medidos numa balança antropométrica (Filizolla, BR). A partir destas medidas, calculou-se o índice de massa corporal (IMC) como a razão entre o peso em kg e o quadrado da altura em m (35) e utilizou-se um nomograma para determinação da respectiva superfície corporal (36). Por meio de uma fita métrica, a cintura foi medida no ponto mais estreito entre a caixa torácica e as cristas ilíacas, e os quadris, na maior circunferência da região glútea. Calculamos a razão entre ambas medidas, tendo sido considerado como limite superior de normalidade os valores de 0,80 e 0,90 para as mulheres e homens, respectivamente (35). A medida da pressão arterial foi realizada com o voluntário em repouso por cerca de uma hora, com esfigmomanômetro e estetoscópio manuais. A pressão sistólica correspondeu ao aparecimento do primeiro ruído e a diastólica, ao seu desaparecimento. Consideramos o indivíduo hipertenso e excluído do estudo se a pressão arterial era $\geq 140/90$ mmHg (37).

A avaliação laboratorial geral compreendia medidas de parâmetros de função renal e hepática e de eletrólitos, lipidograma, hemograma e urinálise.

Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com a glicemia de duas horas após a carga oral de glicose: o dos TGN (<140 mg/dl) e dos TGD (≥ 140 e <200 mg/dl) (1), sendo a glicemia de jejum <126 mg/dl em todos.

Após o recebimento da urina de 12 horas de um período noturno, procedia-se à medida de seu volume, à verificação de estar estéril e à separação de duas alíquotas de 20ml cada: uma era congelada até o momento da dosagem da EUA, que em geral não ultrapassava dois meses e a outra era utilizada no mesmo dia para a medida da depuração de creatinina (D_{Cr}), como indicativa da TFG.

As glicemias foram dosadas pelo método da glicose oxidase adaptado ao *Glucose Analyser II* (Beckman Instruments, Fullerton, CA). Os valores da HbA_1 foram obtidos pelo método de cromatografia de afinidade, utilizando-se o kit comercial da Isolab (Akron, OH; valores de referência: 4,0-8,0%). Os níveis de insulina plasmática foram medidos por radioimunoensaio de fase sólida utilizando-se o kit comercial da *Diagnostic Products Corporation* – DPC (Los Angeles, CA; faixa referencial: 6-12 μ U/ml; CV intra-ensaio: 2,6%; reatividade cruzada com pró-insulina: 20%). O colesterol total e suas frações, os triglicérides e o ácido úrico séricos foram dosados por método enzimático colorimétrico, utilizando-se o *Autoanalyser Technicon RAXT* (Miles Inc. Diagnostics Division, Tarrytown, NY).

A EUA foi medida pelo método imunoturbidimétrico (38), empregando-se o kit comercial da *Bayer Corporation* (Tarrytown, NY). Os coeficientes de variação intra- e inter-ensaios foram 1,20% e 1,58%, respectivamente. Em nosso laboratório os valores entre ≥ 14 e <200 μ g/min são considerados de microalbuminúria.

A D_{Cr} corrigida para a superfície corporal foi calculado pela fórmula:

$$\text{Depuração de creatinina} = \frac{U}{S} \times VM \times \frac{1,73}{SC} \text{ (ml/min} \times 1,73 \text{ m}^2\text{)}$$

onde, U = creatinina urinária (mg/ml); S = creatinina sérica (mg/dl); VM = volume urinário por minuto (ml/min); SC = superfície corporal (m^2).

As dosagens de creatinina sérica e urinária foram realizadas pelo método do reativo seco, utilizando-se o kit comercial da *Vitros Products Chemistry* (Johnson & Johnson Co, Rochester, NY). Os valores de referência em nosso laboratório são de 80 a 140 ml/min $\times 1,73 m^2$.

Tendo-se os valores basais de glicose e insulina plasmáticas de ambos grupos, determinaram-se os índices de secreção de insulina e de resistência à insulina pelo modelo de avaliação da homeostase ($Secr_{HOMA}$ e RI_{HOMA}) (39).

A comparação entre os grupos TGD e TGN quanto às suas características clínicas e bioquímicas foi realizada pelo teste t de Student para grupos independentes ou pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (40). Para a análise de associação entre as características clínicas e bioquímicas e a EUA e a D_{Cr} em ambos grupos utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman ou o teste de Goodman para contrastes entre e dentro de populações multinomiais (40). A comparação entre os grupos TGD e TGN quanto aos parâmetros: $Secr_{HOMA}$ e RI_{HOMA} foi realizada pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney (40). Foi considerado o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Fizeram parte do estudo 19 indivíduos com TGD e 61 com TGN. Suas principais características clínicas são apresentadas na tabela 1. O grupo TGD diferiu do TGN na maioria dos parâmetros analisados, devendo-se destacar: idade mais avançada; maior ocorrência de parentes em primeiro grau com DM tipo 2; maior grau de sobrepeso, sendo 16% dos indivíduos obesos ($IMC \geq 30,0$ kg/ m^2), enquanto tal ocorreu em apenas 3% dos indivíduos com TGN; níveis pressóricos mais elevados, mas nos limites da faixa de normalidade. Embora

Tabela 1. Características clínicas dos indivíduos com tolerância à glicose diminuída (TGD) e tolerância à glicose normal (TGN).

n	Grupos		Resultado Teste Estatístico
	TGD 19	TGN 61	
Feminino / Masculino (%)	84,2 / 15,8	59,0 / 41,0	2,41 (p < 0,05)
Idade (a) [†]	42 ± 6	37 ± 6	2,16 (p < 0,05)
Caucasiana / Não Caucasiana (%)	52,6 / 47,4	55,7 / 44,3	0,23 (NS)
História Familiar DM Tipo 2 (%)	84,2	55,7	2,71 (p < 0,01)
Tabagismo (%)	0,0	24,6	4,46 (p < 0,0001)
IMC (kg/m ²) [*]	28,0 ± 4,0	27,8 ± 2,6	2,90 (p < 0,005)
Cintura (cm) / Quadril (cm) [*]	0,84 ± 0,07	0,83 ± 0,07	0,71 (NS)
PA sistólica (mmHg) [†]	120,0 ± 10,0	110,0 ± 7,5	2,60 (p < 0,01)
PA diastólica (mmHg) [†]	80,0 ± 5,0	75,0 ± 5,0	2,26 (p < 0,05)

DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; †: mediana ± semi-amplitude interquartilica; *: média ± DP.

ambos grupos não diferissem quanto ao valor médio de distribuição de gordura corporal (cintura/quadril), observou-se que no grupo com TGD 63% dos indivíduos apresentavam razão cintura/quadril elevada, enquanto o mesmo ocorreu em somente 38% dos indivíduos TGN (p < 0,05). Nenhum indivíduo com TGD tinha o hábito de fumar, enquanto 15 indivíduos com TGN eram tabagistas.

As principais características metabólicas de ambos grupos participantes encontram-se na tabela 2. Os indivíduos com TGD apresentaram valores glicêmicos de jejum e de 120 minutos após a carga oral de glicose e de HbA_{1c} mais elevados, sem todavia diferirem dos indivíduos com TGN quanto aos níveis séricos de triglicerídeos e de ácido úrico. Apesar dos níveis glicêmicos mais elevados, os voluntários com TGD apresentaram valores de insulina plasmática basal semelhantes aos dos com TGN, e mais elevados apenas aos 120 minutos do TOTG, que todavia, em relação aos respectivos valores glicêmicos, também não diferiram dos do grupo TGN. O índice Secr_{HOMA} não diferiu entre os dois grupos. Os indivíduos com TGD tiveram valor do índice RI_{HOMA} significativamente mais elevado que o dos com TGN.

Uma vez que os dois grupos estudados diferiram em muitas das variáveis analisadas (sexo, idade, tabagismo, IMC, pressão arterial), as quais interferem na EUA e na D_{Cr}, além da diferença na tolerância à glicose, foi considerada a análise de covariância para o estudo da EUA e da D_{Cr} para os grupos. Na verificação da interveniência daqueles fatores nas variáveis respostas (EUA e D_{Cr}) observou-se comportamento homogêneo nos grupos estudados (dados não apresentados). Então, procedeu-se à comparação entre os

grupos quanto à EUA e à D_{Cr}, cujos valores são apresentados nas figuras 1 e 2, respectivamente. Os valores medianos (± semi-amplitude interquartilica) para os grupos com TGD e TGN, quanto à EUA foram: 2,50±4,80 e 1,67±1,23µg /min, respectivamente, e quanto à D_{Cr}: 113,90±26,55 e 113,80±11, 88ml/min x 1,73m², respectivamente. Ambos os parâmetros não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Também não atingiu significância a frequência de microalbuminúria, que foi de 21,1% para o grupo com TGD e de 3,3% para o com TGN e os valores de EUA expressos em função da D_{Cr} (dados não apresentados) dos indivíduos com TGD em comparação com os dos com TGN. A exclusão dos voluntários tabagistas (cerca de 25%) do grupo com TGN manteve-o semelhante ao grupo com TGD quanto à EUA e à D_{Cr} (dados não apresentados).

DISCUSSÃO

Amostra de indivíduos da população do interior do Estado de São Paulo com TGD não apresentou elevação da EUA, que é sinalizadora de lesão endotelial generalizada. Verificou-se tal fato mesmo tendo estes indivíduos se caracterizado por apresentarem resistência à insulina e maior número de fatores causadores desta, tais como: maior idade, IMC mais elevado e com predomínio de gordura abdominal, maiores níveis pressóricos e glicêmicos. Associado a este distúrbio metabólico é sugestivo que os voluntários com TGD possuíssem deficiência de secreção de insulina, pelos níveis plasmáticos deste hormônio insuficientes em relação aos valores glicêmicos elevados e à presença de resistência à insulina. Quanto a

Tabela 2. Características metabólicas dos indivíduos com tolerância à glicose diminuída (TGD) e tolerância à glicose normal (TGN).

	Grupos		Resultado Teste Estatístico
	TGD	TGN	
Glicemia Jejum (mg/dl)*	103 ± 11	87 ± 8	6,85 (p< 0,0001)
Glicemia 120 min (mg/dl)*	172 ± 14	101 ± 18	15,46 (p< 0,001)
HbA _{1c} (%)*	6,5 ± 0,9	6,0 ± 0,9	2,34 (p< 0,05)
Insulinemia Jejum (μU/ml)	15 ± 5	12 ± 4	1,75 (NS)
Insulinemia 120 min (μU/ml)	106 ± 26	45 ± 11	4,13 (p< 0,0001)
Insulina / Glicose Plasma 0 min	0,13 ± 0,04	0,13 ± 0,06	0,41 (NS)
Insulina / Glicose Plasma 120 min	0,56 ± 0,19	0,45 ± 0,13	1,25 (NS)
Secr _{HOMA}	140,88 ± 65,79	204,12 ± 116,19	1,37 (NS)
RI _{HOMA}	4,56 ± 1,29	2,73 ± 1,01	2,42 (p< 0,05)
Colesterol Total (mg/dl)*	195 ± 44	186 ± 37	0,87 (NS)
LDL Colesterol (mg/dl)	117 ± 21	114 ± 16	0,93 (NS)
HDL colesterol (mg/dl)	46 ± 6	46 ± 6	0,15 (NS)
Triglicérides (mg/dl)	117 ± 40	98 ± 37	0,87 (NS)
Ácido Úrico (mg/dl)	4,4 ± 0,8	4,1 ± 0,8	0,44 (NS)

HbA_{1c}: hemoglobina glicada; Secr_{HOMA}: índice de secreção de insulina pelo HOMA; RI_{HOMA}: índice de resistência à insulina pelo HOMA; *: média ± DP; demaiss, como mediana ± semi-amplitude interquartilica.

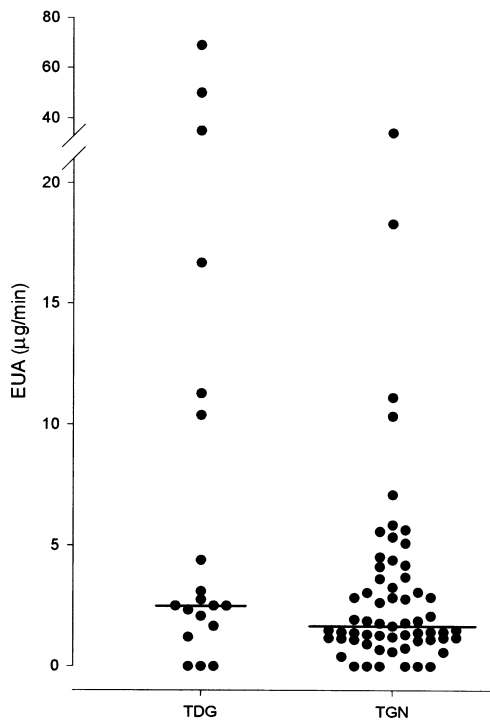


Figura 1. Excreção urinária de albumina (EUA - μg/min) dos grupos com tolerância à glicose diminuída (TGD) e com tolerância à glicose normal (TGN). A barra horizontal representa o valor mediano de cada grupo.

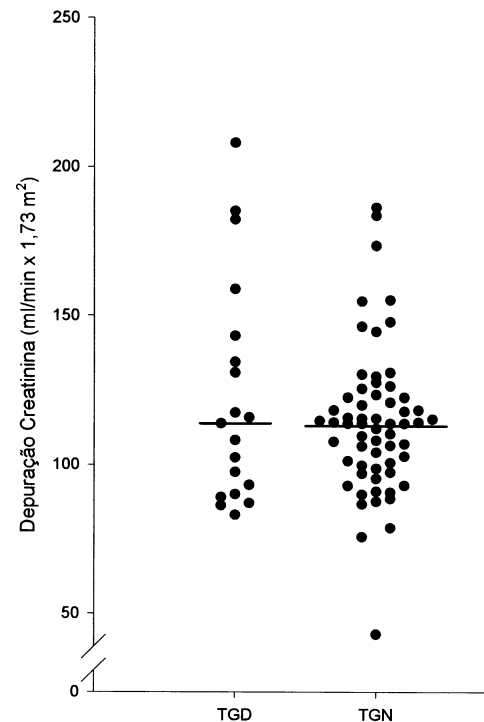


Figura 2. Depuração de creatinina (ml/min x 1,73m²) dos grupos com tolerância à glicose diminuída (TGD) e com tolerância à glicose normal (TGN). A barra horizontal representa o valor mediano de cada grupo.

este último distúrbio, lembramos que, devido ao RIE utilizado para a dosagem da insulina plasmática não ser específico, podemos ter valores superestimados devido à presença de pró-insulina, secretada em maior proporção, neste estágio de intolerância à glicose (41). Estes

defeitos metabólicos são característicos dos indivíduos com DM tipo 2, e já estão presentes na fase de TGD, como previamente relatado (5-8).

Em 48 filhos de ambos pais diabéticos, com resposta glicêmica elevada à carga oral de 100g de glicose

e acompanhados por 12 anos na *Joslin's Clinic*, Balodimos e cols. (26) não verificaram elevação da EUA, o que ocorreu apenas nos indivíduos já diabéticos.

Na população caucasiana participante do *Hoorn Study*, Jager e cols. (20) também não observaram diferença entre os indivíduos com TGD e TGN quanto à ocorrência de microalbuminúria. Embora mais idosos que os participantes de nosso estudo, nos indivíduos com TGD e normotensos a prevalência de microalbuminúria foi de 4,2%, valor que representa 20% daquela verificada por nós. Os autores concluíram que a causa mais provável da microalbuminúria deveria ser a lesão endotelial determinada pelo DM tipo 2 e pela hipertensão arterial sistêmica.

A maioria dos estudos que observaram maior frequência de microalbuminúria em indivíduos com TGD envolveram grupos populacionais caracterizados por elevada prevalência de diabetes tipo 2 e de resistência à insulina, como o dos índios Pima (11), o dos habitantes da ilha de Nauru, no Pacífico Central (19), o dos mexicanos de baixa-renda (22). Ou envolveram grupos com TGD associada a maior número de fatores que causam resistência à insulina, que o observado em nosso grupo com TGD, como a presença de hipertensão arterial sistêmica, sendo a microalbuminúria expressão da resistência à insulina (24,25,42,43).

Por outro lado, em estudo mais semelhante ao nosso, Keen e cols. (10) verificaram maior EUA nos indivíduos com TGD (4,0 vs. 3,43, como valor médio com transformação logarítmica). Entretanto, estes indivíduos eram mais velhos que os participantes de nosso estudo e hipertensos (pressão arterial média: 163 x 94mmHg). Também, no estudo longitudinal de Framingham com descendentes de pacientes diabéticos tipo 2 acima dos 40 anos de idade, a elevação glicêmica associou-se maior risco para desenvolvimento de microalbuminúria, DM tipo 2 e doenças cardiovasculares (27).

Na resistência à insulina há elevação dos níveis circulantes de insulina, que tendo ação vasodilatadora, aumentaria o fluxo sanguíneo renal e assim o gradiente da pressão capilar glomerular, com elevação da EUA. Experimentalmente, esta via explicativa para o aumento da EUA foi demonstrada (32,33). Todavia, devemos lembrar que a mesma deve ser parcial, uma vez que, a insulina, por vários mecanismos, também causa aumento da resistência vascular (44). Além disso, Wasada e cols. (42) não observaram aumento da TFG nos indivíduos com TGD, resistência à insulina e elevação da EUA. Ainda, deve-se salientar que a TFG é mais responsiva às variações agudas da glicemia e menos aos níveis de insulinemia (33).

Assim, podemos concluir que a microalbuminúria: se associa frequentemente a fatores de resistência à insulina (23); deve ter um componente genético (15), que explicaria a variação em sua prevalência e possivelmente em sua patogênese, entre os diferentes grupos étnicos; é expressão de disfunção endotelial na macrocirculação, principalmente doença coronariana (16,21), e de microcirculação, como a nefropatia diabética (13). E, nosso resultado pode então, ser justificado por: a) tratar-se de característica de nossa população; b) ter sido insuficiente o número de participantes com TGD avaliados; c) o grau de distúrbio do metabolismo da glicose apresentado pelos indivíduos com TGD não provocar aumento da ocorrência de microangiopatia renal.

Devemos observar que, embora a coleta de urina para a determinação da EUA tenha sido cuidadosa; instrução adequada dos participantes; exclusão dos principais fatores interferentes, tais como hipertensão arterial sistêmica, infecção urinária, nefropatias estabelecidas, doenças sistêmicas em geral; referente ao período noturno para se evitar os efeitos das mudanças de postura e da atividade física, nossos resultados sofrem a limitação de terem se baseado, geralmente, numa única coleta. Tal se deve ao elevado coeficiente de variação da EUA, que é de aproximadamente 45%, sendo assim, recomendável pelo menos três coletas de urina (13).

Consideramos de interesse que nosso resultado, quanto à EUA, seja re-avaliado e complementado por: a) ampliação do número de indivíduos do grupo com TGD; b) estudo prospectivo do grupo com TGD; c) avaliação concomitante quanto à presença de doença coronariana e vascular periférica, de retinopatia (fundoscopia com contraste) e de neuropatia (velocidade de condução nervosa) no grupo com TGD.

Na avaliação transversal dos indivíduos com TGD não observamos elevação da D_{Cr} . Aliando-se este resultado com o do não aumento da ocorrência de microalbuminúria, podemos dizer que a TGD não se associou às alterações que caracterizam a nefropatia diabética incipiente. Enquanto o aumento da TFG é característica das fases iniciais do DM, seja do tipo 1 ou do tipo 2 (13,28,30,31), menos vezes aquele parâmetro foi avaliado no estágio de TGD. Tal alteração decorre, fundamentalmente, da elevação de perfusão e pressórica nos capilares glomerulares por múltiplos fatores, entre os quais a hiperglicemia. Nosso resultado é apoiado pelo de Wasada e cols. (42) em japoneses com TGD, mas se opõe ao de Nelson e cols. (34) em índios Pima na fase de TGD. Este grupo populacional, todavia, é caracterizado por alta prevalência de DM tipo 2, que frequentemente (até

21%) evolui com nefropatia (29). É possível que, em geral, os níveis glicêmicos no estágio de TGD não sejam elevados o suficiente para causarem aumento da filtração glomerular.

É necessário assinalarmos que há superestimação da TFG com a medida da D_{Cr} , todavia a utilizamos por sua maior simplicidade, como ocorre frequentemente em estudos clínicos.

Finalizamos, salientando que, sendo o estágio de TGD com frequência predecessor do DM tipo 2, é de importância que seja melhor caracterizado. Tal auxiliará o seu diagnóstico e permitirá o tratamento mais precoce das alterações, que são lesivas aos vasos.

REFERÊNCIAS

1. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1997;20:1183-97.
2. Alberti KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. **Diabetic Med** 1996;13:927-37.
3. Gerich JE. Metabolic abnormalities in impaired glucose tolerance. **Metabolism** 1997;46(suppl 1):40-3.
4. Malerbi DA, Franco LJ, The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. **Diabetes Care** 1992;15:1509-16.
5. Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. **N Engl J Med** 1992;326:22-9.
6. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: Prospective studies of Pima Indians. **N Engl J Med** 1993;329:1988-92.
7. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1986;315:220-4.
8. Pimenta W, Mitrakou A, Yki-Järvinen H, Daily G, Gerich J. Insulin secretion and insulin sensitivity in people with impaired glucose tolerance. **Diabetic Med** 1996;13(suppl 6):S33-S36.
9. Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle-aged British men. **Br Med J** 1995;310:560-5.
10. Keen H, Chlouverakis C, Fuller J, Jarrett RJ. The concomitants of raised blood sugar: Studies in newly detected hyperglycaemics. II. Urinary albumin excretion, blood pressure and their relationship to blood sugar levels. **Guy's Hosp Rep** 1969;118:247-54.
11. Nelson RG, Kunzelman CL, Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC. Albuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Pima Indians. **Diabetologia** 1989;32:870-6.
12. Klein R, Barrett-Connor EL, Blunt BA, Wingard DL. Visual impairment and retinopathy in people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and newly diagnosed NIDDM. **Diabetes Care** 1991;14:914-8.
13. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. **Kidney Int** 1987;31:673-89.
14. Savage S, Jeffers B, Estacio RO, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. **Diabetes Care** 1996;19:1243-8.
15. Forsblom CM, Kanninen T, Lehtovirta M, Saloranta C, Groop LC. Heritability of albumin excretion rate in families of patients with type II diabetes. **Diabetologia** 1999;42:1359-66.
16. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. **JAMA** 2001;286:421-8.
17. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage: The Steno hypothesis. **Diabetologia** 1989;32:219-26.
18. Gruden G, Cavallo-Perin P, Olivetti C, Repetti E, Sivieri R, Bruno A, et al. Albumin excretion rate levels in non-diabetic offspring of NIDDM patients with and without nephropathy. **Diabetologia** 1995;38:1218-22.
19. Collins VR, Dowe GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. **Diabetes** 1989;38:1602-10.
20. Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Microalbuminuria is strongly associated with NIDDM and hypertension, but not with the insulin resistance syndrome: The Hoorn Study. **Diabetologia** 1998;41:694-700.
21. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects: Islington Diabetes Survey. **Lancet** 1988;2:530-3.
22. Haffner SM, Gonzales C, Valdez RA, Mykkanen L, Hazuda HP, Mitchell BD, et al. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. **Diabetologia** 1993;36:1002-6.
23. Mykkanen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M, Haffner SM. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes** 1998;47:793-800.
24. Mykkanen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. **Diabetes** 1994;43:552-7.
25. Kim YI, Kim CH, Choi CS, Chung YE, Lee MS, Lee SI, et al. Microalbuminuria is associated with the insulin resistance syndrome independent of hypertension and type 2 diabetes in the Korean population. **Diabetes Res Clin Pract** 2001;52:145-52.

26. Balodimos MC, Chlouverakis C, Gleason RE, Jarrett RJ, Kahn CB, Keen H, et al. Urinary albumin excretion in the offspring of conjugal diabetics. **Lancet** 1971;2:239-42.
27. Meigs JB, D'Agostino RB, Nathan DM, Rifai N, Wilson PWF. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: The Framingham offspring study. **Diabetes Care** 2002;25:977-83.
28. Hannedouche TP, Delgado AG, Gnionsahe DA, Boitard C, Lacour B, Grünfeld J-P. Renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption in early type I diabetes. **Kidney Int** 1990;37:1126-33.
29. Myers BD, Nelson RG, Williams GW, Bennett PH, Hardy SA, Berg RL, et al. Glomerular function in Pima Indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. **J Clin Invest** 1991;88:524-30.
30. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, et al. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. **Kidney Int** 1992;41:829-35.
31. Silverio SP, Friedman R, Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year prospective study of glomerular filtration rate and albumin excretion rate in normofiltering and hyperfiltering normoalbuminuric NIDDM patients. **Diabetes Care** 1996;19:171-4.
32. Cohen AJ, McCarthy DM, Stoff JS. Direct hemodynamic effect of insulin in the isolated kidney. **Am J Physiol** 1989;257:F580-F585.
33. Tucker BJ, Anderson CM, Thies RS, Collins RC, Blantz RC. Glomerular hemodynamic alterations during acute hyperinsulinemia in normal and diabetic rats. **Kidney Int** 1992;42:1160-8.
34. Nelson RG, Tan M, Beck GJ, Bennett PH, Knowler WC, Mitch WE, et al. Changing glomerular filtration with progression from impaired glucose tolerance to type II diabetes mellitus. **Diabetologia** 1999;42:90-3.
35. Flier JS, Foster DW. Eating disorders: obesity, anorexia nervosa, and bulimia nervosa. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. **Williams textbook of Endocrinology**. 9th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.1061-97.
36. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical calorimetry: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. **Arch Intern Med** 1916;17:863-71.
37. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Arch Intern Med** 1997;157:2413-46.
38. Tiu SC, Lee SS, Cheng MW. Comparison of six commercial techniques in the measurement of microalbuminuria in diabetic patients. **Diabetes Care** 1993;16:616-20.
39. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
40. Norman GR, Streiner DL. **Biostatistics – The bare essentials**. St Louis: Mosby-Year Book; 1994.
41. Reaven GM, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Sheu WHH, Ostrega D, Polonsky KS. Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:44-8.
42. Wasada T, Katsumori K, Saeki A, Saito S, Omori Y. Urinary albumin excretion rate is related to insulin resistance in normotensive subjects with impaired glucose tolerance. **Diabetes Res Clin Pract** 1997;34:157-62.
43. Rowley KG, Iser DM, Best JD, O'Dea K, Leonard D, McDermott R. Albuminuria in Australian Aboriginal people: Prevalence and associations with components of the metabolic syndrome. **Diabetologia** 2000;43:1397-403.
44. Dluhy RG, Williams GH. Endocrine hypertension. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. **Williams textbook of endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p.729-49.

Endereço para correspondência:

Walkyria de Paula Pimenta
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
Caixa Postal 584
18618-970 Botucatu, SP
Fax: (014) 6822-2238
e-mail: wpimenta@fmb.unesp.br