



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Bruno Alves Silva

**Atenuação do descenso noturno na predição do início da
albuminúria em diabéticos do tipo 1**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientador: Prof. Adjunto Dr Luís Cuadrado Martin.
Co-orientadores: Prof. Dr Roberto Jorge da Silva Franco
Prof. Dra Célia Regina Nogueira

**Botucatu
2018**

Bruno Alves Silva

Atenuação do descenso noturno como preditor do início
da albuminúria em diabéticos do tipo 1

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Fisiopatologia de Clínica
Médica.

Orientador : Prof. Adjunto Dr. Luís Cuadrado Martin
Co-orientadores: Prof. Dr Roberto Jorge da Silva Franco
Prof. Dra Célia Regina Nogueira.

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva, Bruno Alves.

Atenuação do descenso noturno na predição do início da albuminúria em diabéticos tipo 1 / Bruno Alves Silva. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Luís Cuadrado Martin
Coorientador: Célia Regina Nogueira
Coorientador: Roberto Jorge da Silva Franco
Capes: 40101002

1. Diabetes mellitus. 2. Rins - Doenças. 3. Nefropatias. 4. Albuminúria. 5. Pressão arterial - Medição. 6. Descenso noturno.

Palavras-chave: Descenso noturno; Diabetes mellitus; Microalbuminúria; Nefropatia diabética.

TERMO DE APROVAÇÃO

BRUNO ALVES SILVA

ATENUAÇÃO DO DESCENSO NOTURNO DA PRESSÃO ARTERIAL NA PREDIÇÃO DO INÍCIO DA ALBUMINÚRIA EM DIABÉTICOS TIPO 1

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção de Mestre em Medicina na Faculdade de Medicina de Botucatu-SP – UNESP, pela seguinte banca examinadora:

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Amanda e à minha filha Anna Clara por todo o apoio e carinho recebidos diariamente.

Aos meus pais e minha irmã pela confiança

Ao meu orientador Dr. Cuadrado por toda paciência e dedicação, sem o senhor este trabalho não seria realizado.

À toda equipe de nefrologia do HC-UNESP por ter me ensinado toda a nefrologia.

“A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada”.

Albert Einstein

RESUMO

A presença de albuminúria constitui fator prognóstico desfavorável nos pacientes diabéticos do tipo 1 e precede a elevação da PA de consultório em três anos. A monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) pode identificar a atenuação ou desaparecimento do descenso noturno, o que prediz o risco cardiovascular, independentemente da pressão arterial de 24 h. Entretanto, apenas um estudo avaliou o papel preditivo da atenuação do descenso noturno para o desenvolvimento da albuminúria no diabetes do tipo 1. Assim, o objetivo do corrente trabalho é de avaliar, em coorte brasileira, se o descenso noturno atenuado pode prever o desenvolvimento de albuminúria no diabetes do tipo 1. Foi realizado estudo observacional prospectivo que visou avaliar o poder preditivo da ausência ou atenuação do descenso noturno em relação ao surgimento de albuminúria em pacientes diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos. Os pacientes foram submetidos à MAPA e dosada a albuminúria por mais de 2 vezes. Ao cabo de um ano a albuminúria foi reavaliada. A frequência de evolução para albuminúria entre os pacientes com descenso noturno ausente/atenuado ou presente foi comparada pelo teste de Fisher. As médias de pressão arterial (PA) foram comparadas por teste "t" para amostras independentes. Foi realizada regressão linear para avaliar a associação entre descenso noturno e elevação da albuminúria no seguimento. O nível de significância foi estabelecido em 5 %. Foram avaliados 24 pacientes com idade de $24 \pm 8,2$ anos, seis pacientes do sexo masculino. Seis pacientes tinham descenso noturno presente para PA sistólica (PAS) (média de PAS em 24 h: $119 \pm 7,5$ mmHg) destes, apenas um evoluiu para albuminúria. Dos 18 que tinham descenso noturno atenuado para PAS (média de PAS em 24 h: $122 \pm 8,4$ mmHg; $p=0,36$ em relação aos pacientes descenso noturno presente), 14 evoluíram para albuminúria ($p=0,01$). Em relação à PA diastólica (PAD), 12 pacientes tinham descenso noturno presente (média de PAD em 24 h: $72 \pm 5,2$ mmHg), destes, 6 evoluíram para albuminúria. Dos outros 12 que tinham descenso noturno ausente (média de PAD em 24 h: $74 \pm 5,6$ mmHg; $p=0,31$ em relação aos pacientes com descenso noturno presente), 9 evoluíram com microalbuminúria ($p=0,40$). A porcentagem de descenso noturno da PAS apresentou coeficiente de correlação com a variação da albuminúria de 0,40; $p=0,061$. A porcentagem de descenso noturno da PAD apresentou coeficiente de correlação com a variação da albuminúria de 0,46; $p=0,027$. Em conclusão, a evolução para albuminúria associou-se à classificação descenso noturno atenuado para PAS, mesmo com PAS em 24 horas normal. Ou seja, a atenuação do descenso noturno para PAS precedeu o início da nefropatia diabética incipiente no diabetes do tipo 1. Estes resultados ressaltam a importância da realização da MAPA no momento do diagnóstico, e no seguimento, dos pacientes diabéticos tipo 1.

Palavras Chaves: Diabetes Mellitus, microalbuminúria, descenso noturno, nefropatia diabética.

ABSTRACT

The presence of albuminuria constitutes an unfavorable prognosis in type 1 diabetic patients and precedes an increase in office BP in three years. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) can identify an attenuation or disappearance of nocturnal descent, which predicts cardiovascular risk, regardless of blood pressure of 24 h. There is no type 1 diabetes. Thus, the objective of the current evaluation work, in a Brazilian cohort, whether the attenuated nocturnal decline may predict the development of albuminuria in type 1 diabetes. A prospective observational study was carried out to evaluate the predictive power of the absence or attenuation of the nocturnal descent in relation to the appearance of albuminuria in type 1 diabetic normoalbuminuric patients. The patients were submitted to ABPM and dosed albuminuria by more than 2 times. After one year and albuminuria for reassessment. The frequency of progression to albuminuria in patients with absent / attenuated or present nocturnal descent was compared by Fisher's test. Blood pressure (BP) averages were compared by "t" test for independent samples. Linear regression was performed to evaluate an association between nocturnal descent and elevated albuminuria at follow-up. The level of significance was set at 5%.

Twenty-four patients, aged 24 ± 8.2 years, six male patients were evaluated. Six patients had a nocturnal decrease in systolic BP (SBP) (mean SBP in 24 h: 119 ± 7.5 mmHg), only one had progressed to albuminuria. Of the 18 patients who had an attenuated nocturnal decrease in SBP (mean SBP at 24 h: 122 ± 8.4 mmHg, $p = 0.36$ in relation to the patients present at night), 14 developed albuminuria ($p = 0.01$). In relation to the diastolic BP (DBP), 12 patients had nocturnal decrease present (mean DBP in 24 h: 72 ± 5.2 mmHg), of these, 6 evolved into albuminuria. Of the 12 others who had a nocturnal descent absent (mean PAD at 24 h: 74 ± 5.6 mmHg, $p = .31$ compared to patients with nocturnal decrease), 9 developed microalbuminuria ($p = 0.40$). The percentage of nocturnal SBP decrease had a correlation coefficient with albuminuria variation of 0.40; $p = 0.061$. The percentage of nocturnal decrease in DBP presented a correlation coefficient with albuminuria variation of 0.46; $p = 0.027$. In conclusion, the progression to albuminuria was associated with an attenuated nocturnal descent for SBP, even with SBP at normal 24 hours. That is, attenuation of nocturnal descent into SBP preceded the onset of incipient diabetic nephropathy in type 1 diabetes. These results suggest that ABPM should be performed at the time of diagnosis and follow-up of type 1 diabetic patients.

Key Words: Diabetes Mellitus, microalbuminuria, nocturnal decrease, diabetic nephropathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Delineamento.....	15
Figura 2 - Gráfico de regressão linear entre descenso noturno da pressão arterial diastólica (PAD) e, variação da albuminúria no seguimento (delta albuminúria)	25
Figura 3. Gráfico de regressão linear entre descenso noturno da pressão arterial sistólica (PAS) e variação da albuminúria no seguimento (delta albuminúria)	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes mellitus do tipo 1 segundo descenso presente ou atenuado/ausente para PAS.....	22
Tabela 2 - Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes mellitus do tipo 1 segundo padrão descenso presente e descenso atenuado/ausente para PAD .	23
Tabela 3 - Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes melitus do tipo 1 segundo evolução para albuminúria limítrofe.....	24
Tabela 4 - Dados de monitorização ambulatorial da pressão arterial de portadores de diabetes melitus do tipo 1 segundo evolução para albuminúria limítrofe.....	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Justificativa	13
1.2 Objetivos.....	13
2 MATERIAL E MÉTODOS	14
2.1 Delineamento.....	14
2.2 Critérios de inclusão	15
2.3 Critérios de exclusão	15
2.4 Variáveis a serem avaliadas	16
2.5 Monitorização da pressão arterial de 24 horas.....	16
2.6 Variáveis da MAPA registradas.....	18
2.7 Métodos de laboratório	18
2.8 Cálculo da filtração glomerular	19
2.9 Definição de diabetes	19
2.10 Análise estatística	19
3 RESULTADOS	21
4 DISCUSSÃO	25
4.1 Possíveis mecanismos da atenuação do descenso noturno no diabético do tipo 1 e do aparecimento da albuminúria nessa situação	26
4.2 Limitações e pontos fortes	27
5 CONCLUSÕES	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma doença que atingia aproximadamente 30 milhões de pessoas em 1985 com projeção para chegar a 300 milhões em 2030 no mundo (WILD et al., 2004). No Brasil as taxas de mortalidade por DM aumentam com a progressão da idade, chegando a 213,4 mortes para cada 100.000 habitantes entre as pessoas com 60 anos ou mais (www.datasus.gov.br.).

A incidência de nefropatia diabética (ND) entre os britânicos com DM tipo 2 foi de 31% segundo o estudo UKPDS, números semelhantes aos encontrados na Finlândia de 34% e em Israel de 35% (ANSELI; FEEST, 1999). Atualmente, a ND é a principal causa de insuficiência renal terminal (IRT), variando de 25% no Reino Unido, a 40% nos Estados Unidos (ADLER et al., 2003) No Brasil a frequência de ND como causa de doença renal crônica com necessidade de diálise foi de 30 % em 2016. (www.censo-sbn.org.br).

No Brasil, os pacientes diabéticos em diálise apresentam uma taxa de sobrevida em dois anos após início da hemodiálise em torno de 50 %, sendo o principal motivo de morte a doença cardiovascular (BRUNO; GROSS, 2000).

Em um estudo realizado por Cravedi e Remuzzi (2013), pacientes com albuminúria maior que 7mcg/min já apresentavam aumento do risco cardiovascular. Portanto, a detecção precoce e a instituição de medidas preventivas têm grande potencial de apresentar elevada relação custo-benefício inclusive para diminuição de mortalidade (DE ZEEUW, 2004).

O posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Nefrologia utiliza como parâmetros para identificação e definição da Doença Renal Crônica (DRC), a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) $<60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, a excreção urinária de albumina aumentada persistente (EUA) que pode ser traduzida pela relação albumina creatinina (RAC) $\geq 30 \text{ mg/g creatinina}$, e exames de imagem anormais (KDIGO, 2013). De acordo com as diretrizes do KDIGO existem 3 faixas de RAC: normal ($<30 \text{ mg/g}$), elevada ($30\text{-}300 \text{ mg/g}$), muito elevada ($>300 \text{ mg/g}$), estas duas últimas correspondem a microalbuminúria e macroalbuminúria respectivamente. Em pacientes com DM2 o exame deve ser solicitado no momento do diagnóstico, enquanto naqueles pacientes com DM1 poderá ser feito cinco anos após a descoberta da doença.

Conforme com alguns autores, a albuminúria moderadamente elevada representaria não um estágio propriamente dito da doença renal, mas sim um

fator de risco para nefropatia clínica (albuminúria severamente elevada) e doença cardiovascular (DE BOER; RUE; CLEARY, 2011).

Murussi et al., (2008), em um estudo prospectivo com 158 pacientes mostraram que a excreção urinária de albumina maior que 5mcg/min aumenta o risco de desenvolvimento de nefropatia diabética.

Uma situação que ocorre frequentemente são os pacientes diabéticos apresentarem simultaneamente hipertensão arterial sistêmica. A albuminúria moderadamente elevada, nos pacientes diabéticos precede a elevação da pressão arterial de consultório em três anos normalmente (MOGENSEN, et al., 1991). Entre os pacientes com diabetes tipo 2 cerca de 40% se encontram hipertensos no momento do diagnóstico (UKPDS, 1998).

A prevalência de Hipertensão arterial aumenta paralelamente à proteinúria em diabéticos insulíndependentes, além disso, quanto maior a proteinúria maior o aumento da pressão arterial média em pacientes com DM (MOGENSEN et al., 1991).

Apesar da recomendação para o diagnóstico de microalbuminúria ser 30mg/24horas, diversos estudos demonstram que níveis menores de albuminúria já se mostram como fator de risco para nefropatia. Forsblom et al., (1998), demonstraram que a progressão para microalbuminúria e macroalbuminúria foi mais frequente nos diabéticos com albuminúria maior de 2,5 mg/24 h. Ademais, o risco cardiovascular é diretamente proporcional ao montante da albuminúria como demonstrado em um estudo de coorte com 1208 pacientes hipertensos normoalbuminúricos, no qual cada aumento de 1mg/min aumentava de maneira contínua o risco cardiovascular em 6% (RUGGENTI, et al., 2012).

Para caracterizar as alterações da pressão arterial normalmente é utilizada a Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA). A MAPA consegue fornecer um número de medidas maior do que a aferição no consultório, além disso, demonstra a influência do ambiente sobre a pressão arterial, identifica a hipertensão do jaleco branco, a hipertensão mascarada, a hipertensão noturna (*non-dipper*) e avalia a eficácia das medicações no período de 24 horas.

Nos pacientes diabéticos a MAPA é importante para caracterizar o paciente sem descenso noturno (padrão *non-dipper*). Este padrão está associado a maior risco cardiovascular. Além do que o aumento da pressão sistólica durante a noite poderia anteceder o desenvolvimento da albuminúria moderadamente elevada em jovens com DM tipo 1. (LURBE et al., 2002).

Empar Lurbe et al., (2002). conseguiram demonstrar, em 75 jovens com diabetes tipo 1, que um aumento na pressão sistólica durante a noite precede o aparecimento da albuminúria, além disso, aqueles com diminuição da média sistólica durante a noite apresentavam uma progressão da albuminúria moderadamente elevada para severa mais lenta.

A identificação da falta de descenso noturno poderia modificar o momento da administração do medicamento anti-hipertensivo. O estudo EUCLID (1997) seguiu 530 pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 normotensos por 2 anos com idade entre 20-59 anos que tinham normoalbuminúria ou albuminúria de moderada intensidade, com intuito de avaliar a eficácia do lisinopril para diminuir a progressão da lesão renal. Esse estudo mostrou diferença na progressão da doença renal entre o grupo placebo e o grupo tratamento nos indivíduos com normoalbuminúria apesar do grande efeito ter sido nos paciente com microalbuminúria moderadamente elevada.

É de extrema importância que surjam medidas capazes de diminuir a progressão da lesão renal e atrasar ao máximo o surgimento da microalbuminúria tanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2.

Vários autores avaliaram a eficácia da prevenção da albuminúria com o uso de anti-hipertensivos para controle estrito da pressão arterial ou o uso de medicações que bloqueiam o SRAA no conjunto de pacientes normotensos microalbuminúricos. Porém apenas um estudo documentou que pacientes normoalbuminúricos sem descenso noturno apresentavam maior risco de se tornar albuminúricos, esse fato implica na importância de outros estudos com nível de evidência.

1.1 Justificativa

Este estudo se justifica por abordar a nefropatia diabética que é umas das principais causas de doença renal crônica terminal, portanto a identificação de um marcador precoce do início da doença apresenta implicações clínicas relevantes. Apenas um estudo abordou a capacidade da atenuação do descenso noturno como marcador da predisposição ao aumento da albuminúria em diabéticos do tipo 1 normotensos normoalbuminúricos.

1.2 Objetivos

Avaliar em pacientes diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos se a atenuação ou ausência do descenso noturno é capaz de prever o início da albuminúria.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento

- Estudo observacional prospectivo que visa avaliar o poder preditivo da atenuação do descenso noturno em relação à microalbuminúria em pacientes diabéticos tipo 1.
- Os pacientes realizaram MAPA de 24 horas e foram seguidos por um ano. Os pacientes que tiveram atenuação ou ausência do descenso noturno foram comparados aqueles que tiveram o descenso fisiológico quanto ao aparecimento de albuminúria.
- O trabalho obedece a resolução 466-12 do conselho nacional de saúde e foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP e foi iniciado somente após sua aprovação.



Figura 1 – Delineamento

2.2 Critérios de inclusão

- Pacientes diabéticos tipo1 normoalbuminúricos (definido como excreção de albumina urinária menor que 10 mg em 24 h).
- Normotensão de consultório
- Maiores de dezoito anos

2.3 Critérios de exclusão

- Grávidas;
- Portadores de transplante renal;
- Parkinsonianos;
- Portadores de fibrilação atrial;
- Etilistas;
- Portadores de neoplasia;
- Portadores de Hepatopatias;
- Portadores de deficiência mental que não seja capaz de entender o protocolo do estudo e autorizar;
- Pacientes diabéticos com albuminúria moderadamente elevada no início do estudo;
- Pacientes diabéticos com suspeita de outra doença glomerular que não seja a nefropatia diabética;
- Exclusão de pacientes com diagnóstico de Diabetes Mellitus do tipo;
- Qualquer condição e que impeça o paciente de terminar o estudo;
- Pacientes com diagnóstico de LADA

2.4 Variáveis a serem avaliadas

- Incidência de albuminúria;
- Foram transcritos do prontuário dos pacientes as seguintes informações: data da MAPA, idade, sexo, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC);
- Foram anotados também o uso das seguintes medicações: diuréticos, inibidores da enzima conversora, bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio, simpatolíticos, alfabloqueadores, betabloqueadores, vasodilatadores diretos, estatinas, insulina e hipoglicemiantes orais e antiagregantes plaquetários;
- Os seguintes exames laboratoriais foram realizados no início do protocolo a realização da MAPA foram anotados: duas dosagens de albuminúria em 24h, com intervalo de dois meses, antes e outras duas após o período de observação, creatinina, ureia, ácido úrico, colesterol, triglicérides, HDL-colesterol, LDL-colesterol, glicemia, hemoglobina glicada, albumina;
- Progressão da função renal: sendo caracterizado como clearance de creatinina $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$

2.5 Monitorização da pressão arterial de 24 horas

Os exames de MAPA foram realizados com monitor Spacelabs 90202. O protocolo do exame seguiu as diretrizes brasileiras para realização de MAPA (V Diretrizes Brasileiras de MAPA, 2011), será brevemente descrito:

- Explicado o procedimento ao paciente;
- Manguito posicionado no braço não dominante, desde que este não apresente diferença superior a 5 mm Hg com relação ao braço contralateral nas aferições manuais realizadas previamente à instalação do aparelho ou que o paciente não apresente acesso arteriovenoso para hemodiálise nesse braço, com manguito apropriado para o braço direito ou esquerdo respectivamente;
- Aparelho programado para leituras a intervalos de 15 minutos para o período da vigília e de 30 minutos para o período de sono;

- O período de vigília foi considerado o lapso de tempo entre o momento referido no diário como despertar e o momento de dormir e o período de sono o período complementar a esse;
- Foi solicitado ao paciente que elabore durante o período de exame um relatório de suas principais atividades, contendo sintomas eventualmente ocorridos e os respectivos horários, momentos em que adormeceu e despertou tipos de medicamentos utilizados, dosagens e horários;
- Foi medida a PA por meio da esfigmomanometria convencional previamente à instalação do equipamento para comparação de valores obtidos e aferição do monitor;
- Foram realizadas duas medidas manuais para assegurar o adequado funcionamento do aparelho;
- A MAPA foi iniciada apenas se essas três medidas não apresentem diferença superior a 5 mmHg;

Foram excluídas as medidas que apresentaram as seguintes características;

- Pressão de pulso > 100 mmHg ou < 20 mmHg;
- Pressão sistólica > 240 mmHg ou < 50 mmHg;
- Pressão diastólica > 140 mmHg ou < 40 mmHg;
- Pressão diastólica > pressão sistólica;
- Frequência cardíaca > 125 bpm ou < 40 bpm;
- Pressão diastólica > pressão sistólica precedente ou seguinte;
- Pressão sistólica < pressão diastólica precedente ou seguinte

Foram considerados válidos os exames que preencheram os seguintes critérios:

- Porcentagem máxima de exclusões de medidas de 20%;
- Número mínimo de medidas válidas: 16 medidas na vigília e oito medidas durante o período de sono.

Foram considerados na interpretação dos exames os seguintes parâmetros:

- Médias pressóricas sistólicas e diastólicas de 44 horas (HD) e 24 horas (não DRC, DRC não dialítica e DP), vigília e sono;
- Desvios-padrão e respectivos coeficientes de variação (desvios-padrão divididos pelas respectivas médias) das pressões sistólicas e diastólicas

de 44 horas (HD) e 24 horas (não DRC, DRC não dialítica e DP), vigília e sono;

- Pressão de pulso de 44 horas (HD) e 24 horas (não DRC, DRC não dialítica e DP) vigília e sono;
- Frequência cardíaca de 44 horas (HD) e 24 horas (DRC não dialítica e DP) vigília e sono;
- Descensos noturnos da pressão arterial e da frequência cardíaca foram calculados subtraindo-se os valores noturnos dos diurnos e dividindo-se esses resultados pelos valores diurnos. Esse cociente foi multiplicado por 100 e expresso em porcentagem.

2.6 Variáveis da MAPA registradas

Foram registradas as seguintes variáveis da MAPA, obtidas do Software do aparelho: médias e respectivos desvios-padrão de pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e frequência cardíaca em 24 horas, vigília e sono. Com esses dados foram calculados os respectivos coeficientes de variação (desvios-padrão divididos pela média), os descensos noturnos da PAS, PAD e da frequência cardíaca, bem como a pressão de pulso em 24h, vigília e sono.

2.7 Métodos de laboratório

As dosagens bioquímicas séricas e urinárias do laboratório do HC-FMB (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu) foram realizadas em autoanalisador pelo método de química seca. A urina tipo I foi analisada por fitas reativas seguida de análise do sedimentado por microscopia óptica. O hemograma foi analisado automaticamente por citometria de fluxo. A hemoglobina glicada foi dosada por cromatografia líquida de alta performance. A microalbuminúria foi analisada em amostra de urina de 24 horas utilizando a metodologia de química seca pelas máquinas VITROS 250.

2.8 Cálculo da filtração glomerular

A filtração glomerular foi calculada segundo fórmula do *Chronic Kidney*

Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), que estima a filtração glomerular a partir de sexo, idade, raça e creatinina (LEVEY et al., 2009).

2.9 Definição de diabetes

Foram considerados diabéticos os pacientes que preencherem um dos seguintes critérios de acordo com ADA (*American Diabetes Association*):

- Identificação de duas dosagens de glicose de valor igual ou superior a 126 mg/dL;
- Identificações de uma dosagem de hemoglobina A1c superior a 6,5 %;
- Identificação de uma dosagem de glicemia aleatória superior a 200 mg/dL, com poliúria, polidipsia ou perda ponderal;
- Identificação de glicemia aos 120 minutos do teste de tolerância à glicose de 75 g superior a 200 mg/dL;
- Presença de autoanticorpos como anti-GAD65, anti-insulina, antitirosine phosphatases IA-2, anti-IA-2b, anti-ZnT8.

2.10 Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas em números absolutos e porcentagens, as variáveis contínuas foram submetidas a teste de normalidade e expressas em média \pm desvio padrão quando apresentaram distribuição paramétrica ou mediana (primeiro e terceiro quartis) quando apresentaram distribuição não paramétrica. As variáveis numéricas de distribuição normal dos grupos de diferentes níveis de descenso noturno de pressão arterial foram comparadas por teste t para amostras independentes. As variáveis de distribuição não normal foram comparadas por teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste de Fisher. As associações entre descenso noturno de PAD e PAS e variação da albuminúria foram avaliadas por regressão linear. Em todas as análises foi considerado estatisticamente significante o nível de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS

Foram rastreados 34 pacientes, 12 foram excluídos por apresentar albuminúria maior que 10mg/24hr na avaliação inicial. Dos 24 pacientes restantes, em seis, o descenso noturno estava presente para PAS e, em 18, o descenso noturno era atenuado. Em relação à PAD, em 12 pacientes o descenso noturno era presente e para os demais, atenuado. Os dados demográficos destes 24 pacientes são mostrados na tabela 1 e 2.

Na tabela 1 estão expressos os dados demográficos e clínicos dos pacientes divididos de acordo com a presença ou atenuação/ausência do descenso noturno para PAS. Não houve diferença quanto à idade, sexo, raça, IMC, estatura e peso. No entanto, a evolução para albuminúria limítrofe foi mais frequente entre os que apresentavam anormalidades do descenso noturno.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes mellitus do tipo 1 segundo descenso presente ou atenuado/ausente para PAS.

	Todos (n=24)	Descenso presente (n=6)	Descenso atenuado/ausente (n=18)	p
Idade (anos)	24±8,3	22±5,2	24,9±8,2	0,237
Sexo masculino	6	0	6	0,277
Raça branca	24	6	18	1,000
Estatura (m)	1,64±0,1	1,58±0,06	1,65±0,10	0,076
Peso (Kg)	67,5±14,0	63,8±15,6	68,6±13,5	0,232
IMC (Kg/m ²)	24,5±3,8	24,5±4,0	24,5±3,8	0,489
Evolução para albuminúria >10mg/24h	15 (62%)	1 (16%)	14 (84%)	0,015

IMC: índice de massa corpórea

Na tabela 2 a seguir, estão expressos os dados demográficos e clínicos dos pacientes divididos de acordo com a presença ou atenuação/ausência do descenso noturno para PAD. Não houve diferença quanto à idade, sexo, raça, IMC, estatura, peso e evolução para albuminúria limítrofe foi mais frequente entre os que apresentavam anormalidades do descenso noturno.

Tabela 2. Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes mellitus do tipo 1 segundo padrão descenso presente e descenso atenuado/ausente para PAD.

	Todos (n=24)	Descenso presente (n=12)	Descenso atenuado/ausente (n=12)	p
Idade (anos)	24±8,3	21,5±4,5	26,8±10,5	0,119
Sexo masculino	6	4	2	0,357
Raça branca	24	12	12	1,000
Estatura (m)	1,64±0,1	1,61±0,07	1,65±0,10	0,227
Peso (Kg)	67,5±14,0	62,7±12,3	72,2±14,3	0,096
IMC (Kg/m ²)	24,5±3,8	23,6±3,6	25,5±3,9	0,224
Evolução para albuminúria > 10mg/24h	15(62%)	6 (50%)	9 (75%)	0,400

IMC: índice de massa corpórea

Dos 6 pacientes com descenso noturno presente para PAS, apenas um evoluiu com albuminúria, ou seja, 16% e os outros 5 pacientes (84%) não evoluíram. Dos 18 pacientes com descenso noturno atenuado para PAS, 14 evoluíram para albuminúria, ou seja, 77% e os outros quatro (23%) não evoluíram. Estes resultados apresentaram no teste de Fisher (P=0,015). Dos 12 pacientes com descenso noturno presente para PAD, seis indivíduos evoluíram com albuminúria, ou seja, 50%. Dos 12 pacientes com descenso noturno atenuado para PAD, 9 indivíduos evoluíram com albuminúria, ou seja, 75%. Estes resultados apresentaram no teste de Fisher p=0,400.

Não houve diferença de PAS nas 24 horas entre os grupos com descenso noturno presente (121,7±9,03 mm Hg) e o grupo com descenso noturno atenuado (116,4±8,30 mm Hg) mostrando que, em média, os dois grupos não eram hipertensos no início do trabalho. Entretanto, havia três pacientes com hipertensão sistólica ambulatorial no grupo com descenso noturno presente para PAS (apresentavam PAS superior a 130 mm Hg em 24h na MAPA inicial). No grupo com descenso noturno atenuado para PAS, nenhum paciente apresentava PAS em 24 h superior a 130 mm Hg. Quanto à PAD, três pacientes apresentavam PAD superior a 80 mm Hg em 24 h. Todos esses três eram pacientes com descenso noturno atenuado e desses, dois pacientes evoluíram para albuminúria.

As tabelas 3 e 4 ilustram a presente casuística, dividida de acordo com a evolução para albuminúria limítrofe. Dos 24 pacientes, 15 (62,5%) evoluíram com albuminúria e nove pacientes (37,5%) não evoluíram. Dos 15 pacientes que elevaram a albuminúria acima de 10 mg em 24 h, quatro apresentaram albuminúria maior que 30 mg em 24h.

Os dados demográficos destes pacientes são mostrados na tabela 3. Os pacientes que evoluíram ou não para albuminúria não diferiram quanto a idade, sexo, raça, estatura, peso e IMC.

Tabela 3. Dados demográficos e clínicos de portadores de diabetes melitus do tipo 1 segundo evolução para albuminúria limítrofe

	Todos (n=24)	Evolução (n=15)	Não evolução (n=9)	p
Idade (anos)	24,1±8,3	24,8±10,0	23,1±4,9	0,642
Sexo masculino	6	3	3	0,635
Raça branca	24	15	9	1,000
Estatura (m)	1,64±0,1	1,62±0,09	1,66±0,12	0,260
Peso (Kg)	67,4±14,0	69,2±13,4	63,9±15,1	0,942
IMC (Kg/m ²)	24,5±3,8	25,5±3,6	22,5±3,5	0,335

IMC: índice de massa corpórea

Quanto aos dados da MAPA, conforme mostrado na tabela 4, todos os parâmetros da MAPA avaliados foram homogêneos entre os grupos que evoluíram ou não para albuminúria superior a 10 mg/24h, exceto a frequência da presença de descenso noturno para PAS. A percentagem de descenso noturno da PAD apresentou um p inferior a 0,1, porém superior a 0,05.

Tabela 4. Dados de monitorização ambulatorial da pressão arterial de portadores de diabetes melitus do tipo 1 segundo evolução para albuminúria limítrofe

	Todos (n=24)	Evolução (n=15)	Não evolução (n=9)	p
PAS 24h (mm Hg)	120,4 ± 9,0	120,1±9,2	120,8±9,8	0,879
PAD 24h (mm Hg)	72,8 ± 5,7	73,0±5,5	72,6±6,3	0,897
PP (mm Hg)	47,5 ± 6,8	47,2±7,4	48,0±5,9	0,769
PAS vigília (mm Hg)	122,8 ± 8,9	121,5±9,3	122,8±8,6	0,739
PAD vigília (mm Hg)	74,5 ± 5,5	74,3±5,5	74,6±5,8	0,898
PP vigília (mmHg)	47,5 ± 7,0	47,0±7,6	48,0±6,0	0,746
PAS sono (mm Hg)	114,2 ± 9,8	114,9±9,2	113,1±11,1	0,695
PAD sono (mm Hg)	66,2 ± 6,9	67,2±5,7	64,6±8,6	0,400
PP sono (mmHg)	48,0 ± 7,0	47,6±7,3	48,4±6,8	0,790
Diferença das médias PAS vigília e sono (%)	-6,4 ± 3,6	-5,47±2,7	-7,9±4,4	0,103
Descenso presente para PAS	6 (25%)	1 (7%)	5 (56%)	0,015
Diferença das médias PAD vigília e sono (%)	-11,2 ± 5,2	-9,7±3,6	-13,6±6,5	0,069
Descenso presente para PAD	12 (50%)	6 (40%)	6 (67%)	0,400

PAS: pressão arterial sistólica

As figuras 2 e 3 ilustram a regressão linear entre percentagem de descenso noturno e variação da albuminúria no seguimento. Podemos verificar que houve correlação estatisticamente significativa para a associação entre descenso noturno da PAD e variação da albuminúria. Para PAS, essa correlação apresentou um p inferior a 0,1, porém superior a 0,05. Assim, de maneira geral, quanto menor o descenso noturno da pressão arterial, maior a variação da albuminúria no seguimento.

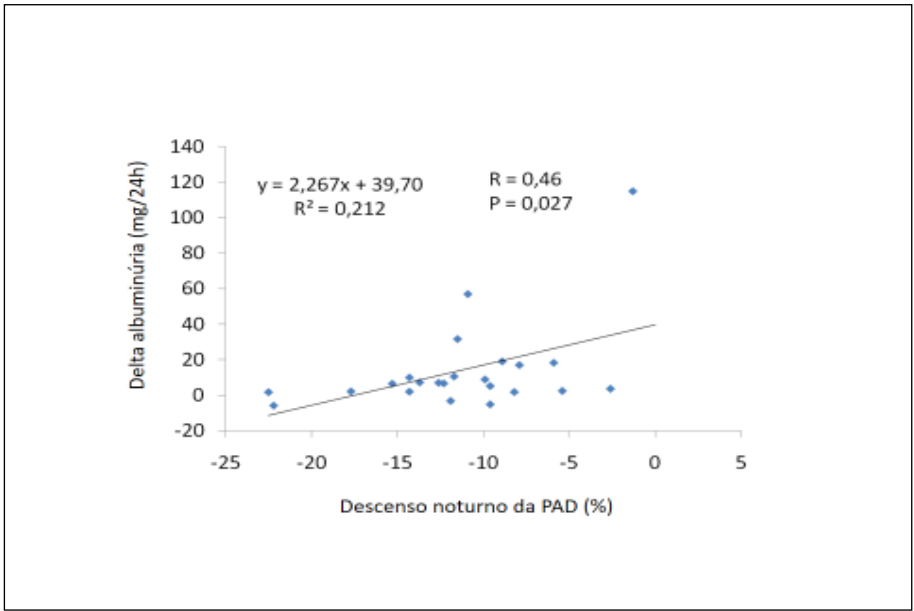


Figura 2 - Regressão linear entre descenso noturno da pressão arterial diastólica (PAD) e, variação da albuminúria no seguimento (delta albuminúria).

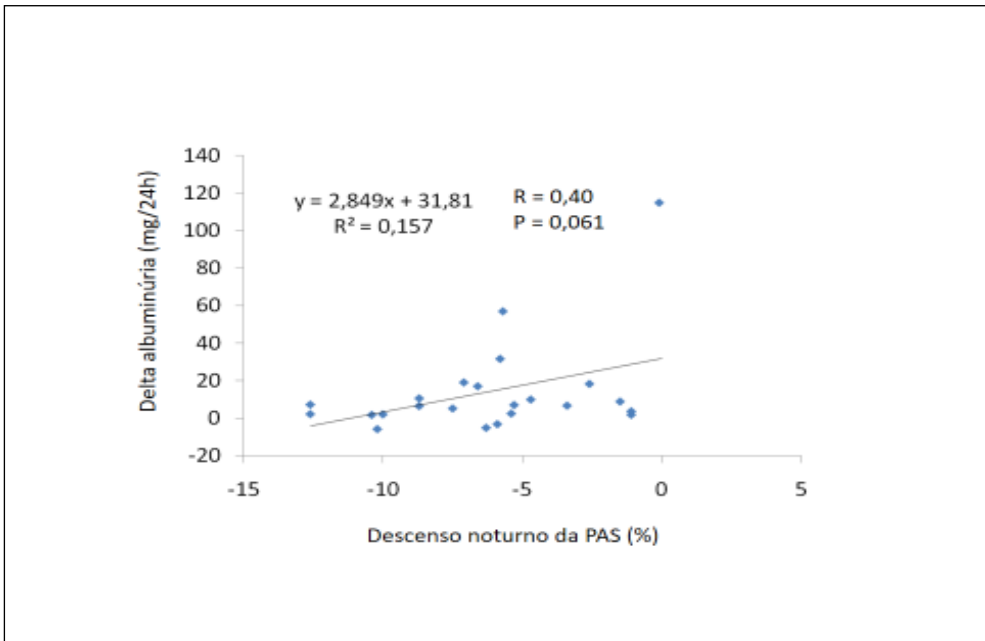


Figura 3. Regressão linear entre descenso noturno da pressão arterial sistólica (PAS) e variação da albuminúria no seguimento (delta albuminúria)

4 DISCUSSÃO

Este estudo observacional prospectivo que analisou o descenso noturno como preditor do aparecimento da albuminúria em diabéticos do tipo 1 mostrou uma associação entre o padrão de descenso noturno atenuado e o aparecimento da albuminúria maior que 10mg/24hr. Estes resultados corroboram os achados de Empar Lurbe et al. (2002), os quais, em estudo longitudinal, semelhante ao presente estudo, acompanharam 71 pacientes diabéticos do tipo 1 e encontraram associação entre elevação da pressão arterial sistólica noturna e o desenvolvimento da albuminúria.

No presente estudo observamos que a maioria dos pacientes que evoluíram para albuminúria não eram hipertensos, observação comum em diabéticos tipo 1 mesmo após um período de seguimento. No entanto, 75% dos pacientes apresentaram descenso noturno atenuado para PAS e 50% dos pacientes apresentaram descenso noturno atenuado para PAD. Achado compatível com estudo transversal no qual foi realizado MAPA em 39 pacientes diabéticos do tipo 1, sendo 10 pacientes com microalbuminúria e 29 sem microalbuminúria. Neste trabalho o autor sugere que a principal alteração dos pacientes diabéticos com microalbuminúria é a ausência de queda da pressão arterial sistólica durante o período noturno. (BERRUTT, 1994)

Em estudo prospectivo randomizado realizado em pacientes hipertensos, a normalização do ciclo circadiano da pressão através da mudança do uso do valsartana de dia para a noite, provocou uma queda da albuminúria, e dos níveis plasmáticos de fibrinogênio (HERMIDA et al., 2005). O corrente trabalho também sugere que exista uma influência da diferença entre a pressão diurna e a noturna sobre a albuminúria. Assim, como apresentado nas figuras 1 e 2 no qual os pacientes que apresentaram menor diferença da pressão diurna em relação a noturna tiveram maior aumento da albuminúria com o decorrer do tempo.

4.1 Possíveis mecanismos da atenuação do descenso noturno no diabético do tipo 1 e do aparecimento da albuminúria nessa situação

De maneira geral, o padrão de descenso noturno atenuado de pressão arterial está associado ao maior risco cardiovascular e às lesões de órgãos alvo

sub-clínicas quando comparado ao padrão com descenso noturno presente (BARKICI, et al., 2015). A causa deste evento ainda não é completamente conhecida, no entanto alguns estudos demonstram que pacientes com padrão descenso noturno atenuado apresentam maior ativação plaquetária além de maior resposta inflamatória conforme sugerido por [Mehmet Gungor](#) et al (s/d).

Barkici et al., (2015) mostraram que o aumento da espessura da gordura epicárdica e dos níveis séricos do YKL-40 foram preditores do padrão descenso noturno atenuado em indivíduos com hipertensão primária. O YKL-40 é envolvido em dois eventos chaves para eventos cardiovasculares e a gordura epicárdica tem uma função parácrina e endócrina que produz citocinas inflamatórias e proaterogênicas.

Molgaard et al, (1992) mostraram que pacientes com nefropatia incipiente apresentavam uma menor atividade parassimpática do que indivíduos sem nefropatia. Além disso, Spallone et al (1994), em um artigo com 30 pacientes diabéticos tipo 1 normotensos avaliou a associação entre neuropatia autonômica, nefropatia e pressão arterial nas 24 horas. O autor sugere que a neuropatia autonômica aumentaria o fluxo sanguíneo e por consequência a taxa de filtração glomerular. Isto, alinhados à hipertensão noturna, poderia deixar o rim mais vulnerável ao desenvolvimento da nefropatia diabética (SPALLONE, 1994).

Assim, seria possível que o aumento de citocinas inflamatórias, fatores ateroscleróticos e neuropatia autonômica poderiam causar lesão subclínica de órgão predispondo o aparecimento da microalbuminúria. O padrão com descenso noturno atenuado pode apresentar importância terapêutica futuramente, em 2016 foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, prospectivo com a tentativa de se produzir o descenso noturno a partir da prescrição de enalapril no período noturno em diabéticos do tipo 1 com neuropatia diabética. Nesse estudo, Hjortkjær et al., (2016) mostraram ser possível produzir o descenso noturno, mas sugerem que os resultados em longo prazo necessitam de maiores investigações.

4.2 Limitações e pontos fortes

Há que reconhecer algumas limitações do corrente estudo, as principais são o tamanho da amostra e o curto intervalo de tempo de seguimento. Maior tamanho amostral e tempo maior de seguimento possibilitariam avaliar a influência do controle glicêmico, a progressão tanto para albuminúria limítrofe quanto albuminúria moderadamente elevada ou outros fatores potenciais de confusão. Entretanto, o corrente trabalho teve casuística de tamanho suficiente para apresentar associação estatisticamente significativa entre atenuação de descenso noturno e aparecimento de albuminúria superior a 10 mg/24h (albuminúria normal/alta). Portanto o erro alfa (não rejeitar a hipótese H0 falsa) foi superado, que é a principal limitação do tamanho amostral pequeno. Outra limitação é a validade externa, uma vez que todos os pacientes estudados eram de raça branca, portanto esses resultados não podem ser extrapolados para outras etnias. A avaliação da pressão arterial na primeira dosagem da albuminúria e na segunda dosagem será apresentado posteriormente. Assim como a data do diagnóstico do DM, a média das Hemoglobinas glicadas durante o período de acompanhamento.

Como pontos fortes pode-se listar o caráter prospectivo, poucos trabalhos prévios (apenas um) e a abordagem á um tema importante para prevenção de uma patologia tão abrangente. Além disso, o maior conhecimento do acometimento inicial do diabetes abre a possibilidade de intervenção terapêutica no futuro.

5 CONCLUSÕES

A evolução para albuminúria associou-se à atenuação/ausência do descenso noturno da PAS, mesmo com PAS em 24 horas normal. Ou seja, a atenuação do descenso noturno para PAS precedeu o início da nefropatia diabética incipiente no diabetes do tipo 1. Assim, em pacientes diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos atenuação do descenso noturno foi capaz de prever o início da albuminúria.

Estes resultados corroboram o achado de um único trabalho prévio na literatura, e incentivam a realização de novos trabalhos nessa linha de pesquisa. Alternativas terapêuticas futuras para impedir o aparecimento da nefropatia incipiente poderiam ser baseadas nesses achados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADLER, A.I.; STEVENS, R.J.; MANLEY, S.E.; BILOUS, R.W.; CULL, C.A.; HOLMAN, R.R. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). **Kidney Int.** v. 63, p. 225-32, 2003.

ANSELL D.; FEEST T. The second annual report, In: The Uk Renal Registry. **Bristol, the uk renal registry.** Southmead Hospital, 1999.

BARKICI E.M.; DEGIRMENCI H.; HAMUR H.; GUNAY M.; GULHAN B.; AYDIN M.; KUCUKSU Z.; CEYHUN G.; TOPA E. New inflammatory markers for prediction of non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension: Serum YKL-40/Chitinase. 3-like protein 1 levels and echocardiographic epicardial adipose tissue thickness. **Clin Exp Hypertens**, 2015.

BERRUT G.; HALLAB M.; BOUHANICK B.; CHAMEAU AM.; MARRE M.; FRESSINAUD P. Value of ambulatory blood pressure monitoring in type I (insulin-dependent) diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. **Am J Hypertens**. v. 7, n. 3, p. 222-7, Mar, 1994.

BRUNO, R.M.; GROSS, J.L. Prognostic Factors. In: Brazilian Diabetic Patients Starting Dialysis: A 3.6-Year Follow-Up Study. **J Diabetes Complications**. v. 14, p. 226-71, 2000.

CRAVEDI, P.; REMUZZI, G. Pathophysiology Of Proteinuria And Its Value As An Outcome Measure In Chronic Kidney Disease. **British Journal Of Clinical Pharmacology**. v. 76, n. 4, p. 516-523, 2013.

DE BOER, I.H.; RUE, T.C.; CLEARY, P.A. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes and microalbuminuria: an analysis of the DCCT/EDIC cohort. *Archives of internal medicine*. v. 171, n. 5, p. 412-420, 2011.

DE ZEEUW, D. Albuminuria, not only a cardiovascular / renal risk marker, But Also A Target For Treatment? **Kidney Int**. v. 66, p. S2-6. (Suppl 92), 2004.

FORSBLOM, C.M.; GROOP, P.H.; EKSTRAND, A.; TOTTERMAN, K.J.; SANE, T.; SALORANTA, C., et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. **Diabetes Care** v. 21, p.1932-38, 1998.

HERMIDA R.C.; CALVO C.; AYALA D.E.; LOPEZ J.E. Decrease in Urinary Albumin Excretion Associated With the Normalization of Nocturnal Blood Pressure in Hypertensive Subjects. **Hypertension**. v. 46 [part 2], p. 960-968. 2005.

HJORTKJÆR HØ.; JENSEN T.; KOFOED KF.; MOGENSEN UM.; SIGVARDSEN PE.; KØBER L.; HILSTED KL.; CORINTH H. Theilade S, Hilsted J. Nocturnal antihypertensive treatment in patients with type 1 diabetes with autonomic neuropathy and non-dipping: a randomised, placebo-controlled, double-blind cross-over trial. **BMJ Open**; v. 6, 2016.

KDIGO, 2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int**, v. 3, p. S1-150 (SUPPL), 2013.

LEVEY, A.S.; STEVENS, L.A.; SCHMID, C.H.; et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Annals Of Internal Medicine**. v.150, n. 9, p. 604-612, 2009.

LURBE, E.; REDON, J.; KESANI, A.; PASCUAL, J.M.; TACONS, J.; ALVAREZ, V.; BATLLE, D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. **N Engl J Med**. v. 347, p. 797–805, 2002.

MEHMET GK., YARLIOGLUES M.; GUNEBAKMAZ O.; GUNTURK E.; INANC T.; DOGAN A.; KALAY N.; TOPSAKAL R. Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. **Atherosclerosis**. V. 209 , Issue 1, p. 278 – 282, s/d.

MOGENSEN, C.E.; HANSEN, K.W.; PEDERSEN, M.M.; CHRISTENSEN, C.K. Renal factors influencing blood pressure, threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. **Diabetes Care**. v. 14. n. 4, (Suppl). p. 131, 1991.

MOLGARD, H.; CHRISTENSEN, P.D.; SORENSEN, C.C; MOGENSEN, C.E. Association oh 24h cardiac parasympathetic activity and degree oh neuropathy in IDDM patients. **Diabetes** v. 41, n. 7, p. 812-817, July, 1992.

MURUSSI, M.; MURUSSI, N.; CAMPAGNOLO, N.; SILVEIRO, S.P. Detecção precoce da nefropatia diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 52, n. 3, p. 442-51, 2008.

RUGGENENTI, P.; PORRINI, E.; MOTTERLINI, N.; et al. Measurable Urinary Albumin Predicts Cardiovascular Risk among Normoalbuminuric Patients with Type 2 Diabetes. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**. v. 23, n. 10, 1717-24, 2012.

SPALLONE V.; GAMBARDELLA S.; MAIELLO M.R.; BARINI A.; FRONTONI S.; MENZINGER G. Relationship between autonomic neuropathy, 24h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. **Diabetes Care**. v. 17, p. 578-84, 1994.

THE EUCLID STUDY GROUP. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria, **Lancet** v. 349, Issue 9068, p. 1787-92, 1997.

UKPDS - UK Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study group. **Lancet**. v. 352, p. 854-65, 1998.

WILD S, R.G.; GREEN, A; SICREE, R.; KING, H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**. v. 27, n. 5, p. 1047-53, 2004.