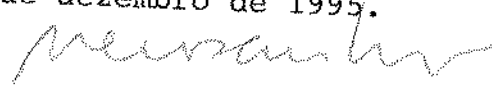


Este exemplar corresponde à Versão Final da
Dissertação de Mestrado, apresentada ao Cur-
so de Pós-Graduação em Pediatria da Faculda-
de de Ciências Médicas da UNICAMP, para ob-
tenção do Título de Mestre em Pediatria.
Campinas, 01 de dezembro de 1995.


Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero
Orientadora

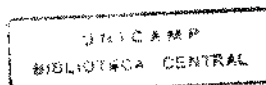
ANNA CRISTINA GERVÁSIO DE BRITTO

***AVALIAÇÃO DA EXCREÇÃO DE MICROALBUMINÚRIA
EM CRIANÇAS SAUDÁVEIS: APLICAÇÕES
PRELIMINARES DOS RESULTADOS EM CRIANÇAS
DIABÉTICAS.***

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Medicina, área de concentração: Pediatria.

Orientadora: ***PROFA. DRA. VERA MARIA SANTORO BELANGERO***

Campinas, 1995.



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	8338 00
V.	Ex.
TOMCO BC/26.390	
PROG.	667/96
	☐ ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13/01/96
N.º CPU	

CMAN 82999-2

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Britto, Anna Cristina Gervásio de

B778a Avaliação da excreção de microalbuminúria em crianças saudáveis; aplicações preliminares dos resultados em crianças diabéticas / Anna Cristina Gervásio de Britto. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientador : Vera Maria Santoro Belangero

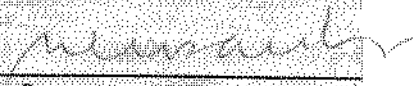
Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Albuminúria. 2. Diabetes Mellitus insulino-dependente. 3. Crianças.
I. Belangero, Vera Maria Santoro. II Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da Tese de Mestrado

Orientador: Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero

Membros:

1. Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero 
2. Profa. Dra. Maria Almerinda V.F.R. Alves 
3. Prof. Dr. João Sanches A. Carvalho 

Curso de pós-graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 01/12/95

*Aos meus queridos pais,
Darcy e Anna com todo meu amor e admiração*

Agradecimento Especial

A Profa. Dra. Vera, minha orientadora, pelo estímulo, disponibilidade e participação constantes em toda a elaboração do projeto e sobretudo, pelo carinho e amizade demonstrados em todos estes anos de convivência.

Agradecimentos:

Aos amigos, pais e responsáveis, que permitiram a participação de seus filhos no estudo.

Às crianças que participaram do estudo.

Aos docentes do Ambulatório de Diabetes Infantil Dra. Sofia Helena V. Marini e Dr. Gil Guerra Júnior, que colaboraram com a aplicação do protocolo nos pacientes diabéticos.

À Profa. Dra. Paula Virgínia Battini, supervisora do Laboratório de Patologia Clínica, por toda a atenção e orientações fornecidas quanto à realização das dosagens de microalbuminúria e por, gentilmente, ter fornecido os “kits” de radioimunoensaio.

Ao Marcos Antonio Moda, biólogo do Laboratório de Patologia Clínica, pelo empenho ao ter realizado a quase totalidade das dosagens de microalbuminúria.

À Marise Mello C. Brunelli, bióloga responsável pelo Laboratório de Pediatria, pela ajuda nas realizações das dosagens de creatinina sérica do grupo controle e por ter realizado todas as dosagens de hemoglobina glicosilada pelos 2 “kits”.

Ao Prof. Dr. André Moreno Morcilo, pelas orientações quanto à análise estatística.

À enfermeira Cristina Lima, do Ambulatório de Diabetes Infantil, por ter colhido todas as amostras de sangue para a realização das dosagens de hemoglobina glicosilada.

À Maria Inês de Souza, farmacêutica e bioquímica do Laboratório de Patologia Clínica pela realização de parte das dosagens de microalbuminúria.

A todos que direta ou indiretamente, colaboraram com a realização do estudo e não foram citados.

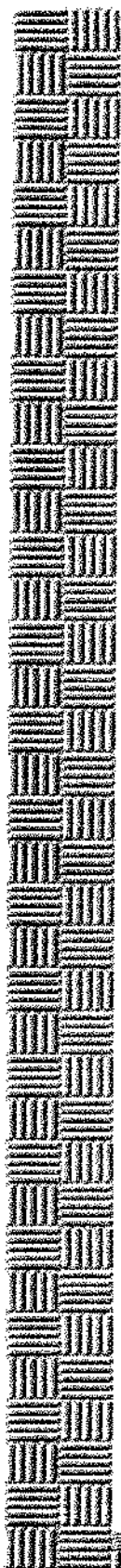
Este trabalho teve a colaboração da CAPS, FAPESP e FAEP.

SUMÁRIO

RESUMO.....	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO.....	2
2. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
3.1. Casuística.....	21
3.1.1. Pacientes diabéticos.....	21
3.1.2. Controles.....	21
3.2. Métodos.....	21
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
5. RESULTADOS.....	28
6. DISCUSSÃO.....	50
7. CONCLUSÃO.....	61
8. SUMMARY.....	63
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
10. APÊNDICE.....	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição do grupo controle quanto à adequação do peso à idade.....	30
Figura 2: Distribuição do grupo controle quanto à adequação da estatura à idade.....	30
Figura 3: Distribuição das frequências dos valores absolutos das microalbuminúrias (micro1) no grupo controle.....	31
Figura 4: Distribuição das frequências dos valores absolutos das microalbuminúrias (micro2) no grupo controle.....	32
Figura 5: Distribuição das frequências dos valores do logaritmo das microalbuminúrias (micro1) no grupo controle.....	33
Figura 6: Distribuição das frequências dos valores do logaritmo das microalbuminúrias (micro2) no grupo controle.....	33
Figura 7: Distribuição das frequências das médias aritméticas dos valores absolutos entre micro1 e micro2.....	34
Figura 8: Distribuição das frequências do log das médias aritméticas das micro1 e micro2.....	35
Figura 9: Valores dos percentis 5, 25, 50, 75 e 95 para o grupo controle (___ 6 a 11 anos de idade; ---- 12 a 16 anos de idade).....	38
Figura 10: Distribuição do grupo dos diabéticos em relação à adequação da peso à idade.....	40
Figura 11: Distribuição do grupo dos diabéticos em relação à adequação da estatura à idade.....	40
Figura 12: Valores das 3 amostras de microalbuminúria (micro1, micro2 e micro3) nos pacientes diabéticos de 6 a 11 anos de idade. A barra horizontal representa o valor do percentil 95 de normalidade para esta faixa.....	46
Figura 13: Valores das 3 amostras de microalbuminúria (micro1, micro2 e micro3) nos pacientes diabéticos de 12 a 16 anos de idade. A barra indica o valor do percentil 95 de normalidade para esta faixa etária.....	47



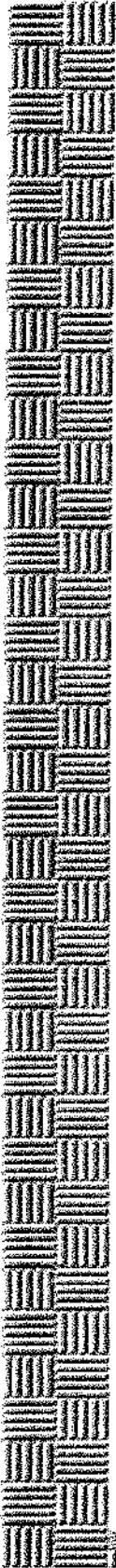
RESUMO



Com o objetivo de se determinar os valores discriminatórios de normalidade para a excreção urinária de albumina em concentração não detectável por métodos habituais, designada de excreção de microalbuminúria, foram avaliadas 76 crianças de ambos os sexos, com 6 a 16 anos de idade. Para serem incluídas no estudo, além da permissão da família, era necessário que tivessem peso, altura e pressão arterial adequados à idade e sexo, não apresentassem qualquer antecedente de doença renal, possuissem níveis séricos normais de creatinina e tivessem o sedimento urinário normal na época da coleta de urina para avaliação da microalbuminúria. Esta, foi avaliada em duas amostras noturnas através do método de radioimunoensaio de duplo anticorpo.

Os resultados mostraram que a distribuição das frequências dos valores das amostras não apresentava um padrão de distribuição do tipo normal (teste de Kolmogorov Smirnov- KS) o que foi modificado quando se utilizaram os respectivos valores dos logaritmos (KS). Embora tenha havido variação entre os valores das duas amostras para um mesmo indivíduo, estas diferenças não foram estatisticamente significativas, permitindo que se utilizasse a média aritmética dos valores das duas amostras para outras comparações. Desta forma não houve diferenças significativas entre os sexos, ocorrendo, no entanto, diferença significativa quanto à faixa etária. Considerando-se o percentil 95 como discriminatório, os valores de normalidade para crianças de 6 a 11 anos, inclusive, foi de 8,70 µg/min e para crianças de 12 a 16 anos inclusive, de ambos os sexos foi de 10,85 µg/min, ressaltando-se que estes são valores que correspondem à média de duas amostras.

A aplicação destes resultados a um grupo de 42 crianças diabéticas de 6 a 16 anos de idade e com tempo de doença de 1 a 10 anos, acompanhadas no Ambulatório de Diabetes Infantil do HC-UNICAMP, mostrou que a prevalência de pacientes microalbuminúricos foi de 3/42 (7,1%), sendo que nestes 3 casos o tempo de doença foi maior que 5 e menor que 10 anos e a idade mínima dos pacientes foi de 11 anos.



1. INTRODUÇÃO

Diabetes mellitus é uma síndrome caracterizada pela deficiência da secreção ou da ação da insulina que leva a extenso distúrbio energético (Kaplan, 1990), com diminuição do transporte e aproveitamento da glicose, da síntese e armazenamento de lipídeos e proteínas (NELSON et al., 1980). Como síndrome, inclui um grupo heterogêneo de desordens nas quais há padrões distintos de etiologia e de herança genética (KAPLAN, 1990). De acordo com o National Diabetes Data Group (NDDG) (KAPLAN, 1990), pode ser dividida em 3 grandes categorias:

- (a) Diabetes mellitus insulino-dependente (tipo I - DMID)
- (b) Diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo II - DMNID)
- (c) Outros tipos (incluindo associação dos critérios dos tipos I e II com síndromes genéticas, distúrbios pancreáticos e endócrinos, terapia com drogas, etc.).

Apesar de não ser restrito à faixa pediátrica, o DMID constitui a forma preponderante em crianças, sendo caracterizado por profunda insulinopenia. O mecanismo que leva à falência da célula Beta-pancreática é incompletamente compreendido, mas parece estar relacionado a uma destruição auto-imune das ilhotas pancreáticas. Apoiando esta idéia, nestes indivíduos, encontra-se aumento da frequência de certos antígenos de histocompatibilidade, tais como HLA-DR3 e DR4, o que de acordo com dados epidemiológicos, confere ao portador risco duas a três vezes maior para o desenvolvimento da doença em relação à população geral (KAPLAN, 1990).

Do ponto de vista epidemiológico, o tipo I está presente em todas as raças e áreas geográficas, incidindo aproximadamente em 1 para cada 2500 crianças menores de 17 anos, sem preferência por sexo (NELSON et al., 1980). Dentro deste grupo, a enfermidade vascular constitui a principal complicação a longo prazo, sendo responsável direta ou indiretamente por 45% da mortalidade. As lesões microangiopáticas atingindo a retina, rins, vaso-nervorum, podem levar, respectivamente, à cegueira, à nefropatia diabética, à doença arterial obstrutiva e a neuropatia (NELSON et al., 1980).

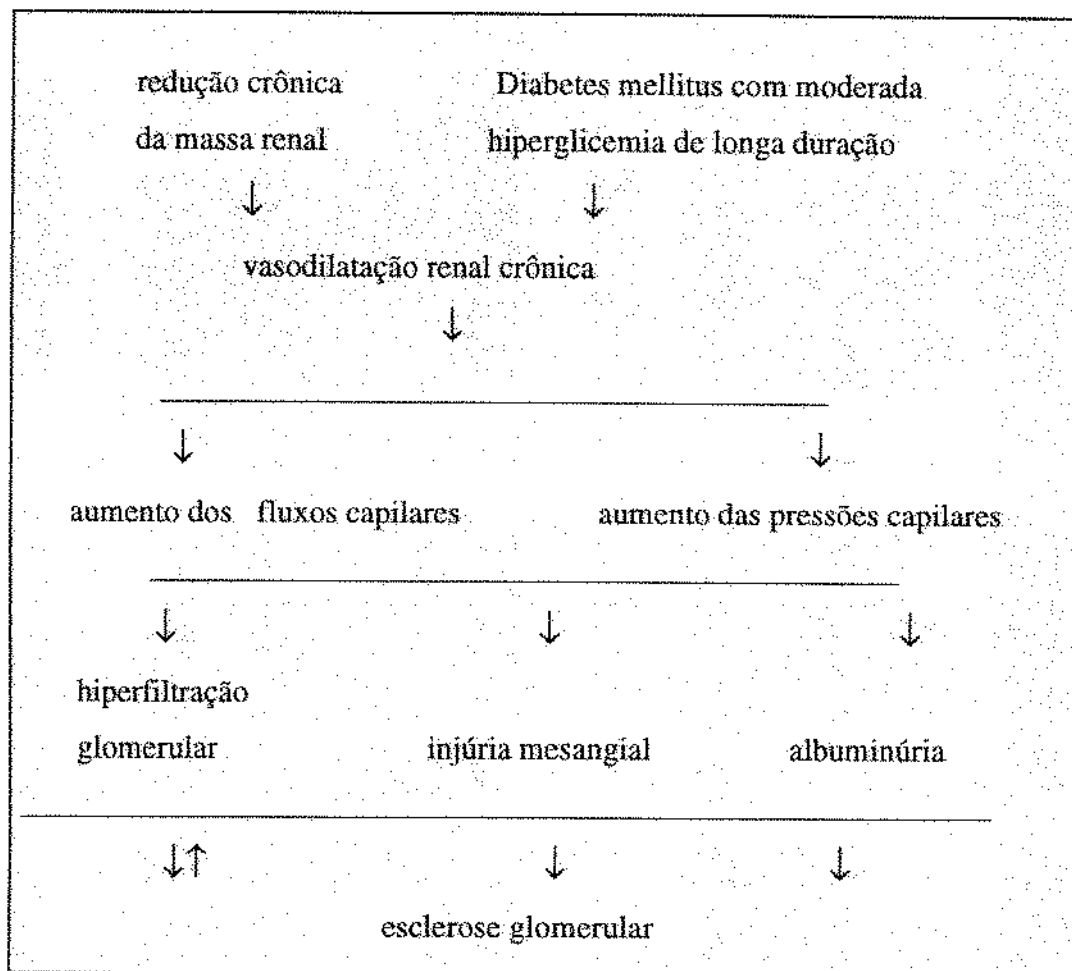
Das complicações vasculares do diabetes mellitus insulino-dependente, a nefropatia diabética tem interesse particular neste projeto. Aproximadamente 35% dos pacientes portadores de diabetes mellitus insulino-dependente desenvolverão a nefropatia

diabética e conseqüentemente evoluirão para insuficiência renal crônica (ANDERSEN et al., 1983). O pico de incidência ocorre entre 15 a 20 anos de doença, sendo que após 20 a 25 anos, a incidência torna-se muito baixa (KROLEWISK et al., 1985). Embora a nefropatia diabética seja rara em crianças e adolescentes, é importante reconhecer os fatores que influenciam seu início e curso. Recentemente, vários estudos tem mostrado evidências de que a associação de predisposição genética (SEAQUIST et al., 1989; BORCH-JOHNSEN et al., 1992) e alterações hemodinâmicas (BRENNER, 1983) pode ser importante para o risco de desenvolver nefropatia diabética. SEAQUIST et al. 1989, observaram que em famílias onde há irmãos portadores de diabetes mellitus insulino-dependente, se um deles desenvolver nefropatia diabética, o risco do segundo será próximo a 80%, comparado com 20% se o primeiro irmão não desenvolver tal complicação. Além disso, outros estudos evidenciaram que a nefropatia diabética ocorre com maior frequência em pacientes com história familiar de hipertensão arterial essencial (VIBERTI, KEEN, WISEMAN, 1987; KROLEWISK et al., 1988) e que um aumento da atividade do co-transporte de Na^+/Li^+ nas hemácias, que é um suposto marcador de hipertensão arterial essencial, ocorre em pacientes diabéticos insulino-dependente e está fortemente relacionado a proteinúria (TREVISAN et al., 1992; LOPES DE FARIA, 1992). No entanto, estas observações foram questionadas por outro autor que não pode estabelecer a relação entre história familiar de hipertensão arterial e risco de desenvolvimento de nefropatia diabética (JENSEN et al., 1990).

As teorias que tentam esclarecer a sequência de eventos que levam a modificações da hemodinâmica da microcirculação renal e portanto à nefropatia diabética, são bastante complexas. Um número considerável de evidências clínicas e experimentais sugere que estas alterações hemodinâmicas são precedidas pela hiperperfusão capilar (KROLEWISK et al., 1985; LEVY-MARCHAL et al., 1989; ZATZ & BRENNER, 1986; ZILLER et al., 1991) que, teoricamente, poderia ser secundária à expansão crônica do fluido extracelular induzida pela hiperglicemia ou por mecanismos hormonais associados a menor atividade da renina plasmática e a menor resposta a angiotensina II, à reatividade anormal às catecolaminas com decréscimo da resposta vasoconstritora, ou ao aumento de prostaciclina e prostaglandina E2 com efeitos vasodilatadores (ZATZ & BRENNER, 1986). Esta hiperperfusão capilar pode ser responsável pelo início do desenvolvimento da

glomerulopatia na seguinte seqüência: a hiperperusão capilar mantida contribuiria para modificar as propriedades de permeabilidade seletiva do capilar glomerular (provavelmente devido a um mecanismo de rompimento da parede vascular normal), levando ao acúmulo de substâncias protéicas no mesângio, o que estimularia a expansão da matriz e a proliferação de células mesangiais, ultimando em esclerose glomerular. Esta perda da função dos glomérulos esclerosados potencializaria a lesão de outros menos afetados, visto que os remanescentes estariam submetidos à maior hiperfiltração, agora do tipo "compensatória", fechando-se assim o ciclo que promove a progressiva injúria glomerular e conseqüente perda da função renal (BRENNER, 1983).

Esta teoria é esquematizada no quadro abaixo.



Na história natural da nefropatia diabética, MOGENSEN et al. 1985-6; MOGENSEN, 1987; MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988, propuseram a seguinte classificação, considerando-a em cinco fases:

Fase 1 - Designada de Fase de Hiperfunção e Hiperfiltração. Geralmente está presente no momento do diagnóstico do diabetes mellitus insulino-dependente, sendo caracterizada pelo aumento do tamanho dos rins e do ritmo de filtração glomerular (RFG). As avaliações histológicas demonstram hipertrofia glomerular com membrana basal e mesângio íntegros. A excreção urinária de albumina pode estar aumentada, porém é facilmente revertida com bom controle metabólico do diabetes e a pressão arterial é normal.

Fase 2 - Dita "silenciosa", é caracterizada pela progressão das lesões renais, agora com aumento da espessura da membrana basal e expansão mesangial, mantendo-se excreção urinária normal de albumina. A pressão arterial é normal no início desta fase, podendo elevar-se levemente no final dela.

Fase 3 - Designada "Nefropatia Diabética Incipiente". Nesta fase há aumento persistente da excreção urinária de albumina, caracterizando um alto risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética franca e posterior deteriorização da função renal. Ocorre perda urinária anormal de albumina, 10 a 20 vezes acima dos valores habituais, porém ainda não detectada pelos métodos convencionais e sim por técnicas laboratoriais mais sensíveis. A pressão arterial está freqüentemente elevada e o ritmo de filtração glomerular começa a declinar no final deste período.

Fase 4 - Caracterizada pela "Nefropatia Diabética Manifesta". Nesta fase a albuminúria é encontrada em níveis bem mais elevados daqueles vistos na nefropatia incipiente, já sendo detectada pelos métodos laboratoriais usuais. Histologicamente, há aumento da espessura da membrana basal com oclusão dos capilares glomerulares e hipertrofia dos glomérulos remanescentes. O ritmo de filtração glomerular já está bastante diminuído e a pressão arterial elevada.

Fase 5 - Corresponde à Insuficiência Renal Crônica (IRC).

O aparecimento de proteinúria persistente detectada pelos métodos laboratoriais usuais, em ausência de outra patologia renal, é uma manifestação tardia no curso da nefropatia diabética, sendo frequentemente acompanhada ou seguida de hipertensão e declínio da função renal (SELBY et al., 1990) numa velocidade de aproximadamente 1 ml/min/mês (MAUER et al., 1981).

Durante os últimos anos tem sido dada maior ênfase ao diagnóstico precoce da nefropatia diabética (fases 2 e 3), no sentido de se identificar os pacientes que mais se beneficiariam de medidas preventivas, que tanto melhorariam o prognóstico como esclareceriam os possíveis mecanismos patogénéticos das alterações da hemodinâmica renal e sistêmica envolvidos no desenvolvimento da nefropatia diabética. Assim, a pesquisa de tais marcadores permitiria a seleção de pacientes, visando maior atenção para a detecção do controle clínico da doença de base e de medidas potencialmente úteis que pudessem retardar a progressão para insuficiência renal crônica (MOGENSEN et al., 1985-6). Nesta linha, há dados de literatura demonstrando que a otimização da terapêutica insulínica, o uso de drogas anti-hipertensivas e possivelmente a restrição proteica dietética podem ter eficácia na prevenção da progressão para a IRC (MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988).

Em 1963 desenvolveu-se o primeiro radioimunoensaio para a quantificação de albumina urinária (KIEN & CHOUVERAKIES, 1963). Em 1982, no Guy's Hospital, em Londres (VIBERTI et al., 1982) surgiu o termo "microalbuminúria", para caracterizar a presença de albuminúria "subclínica", isto é, uma excreção urinária de albumina anormalmente elevada, mas ainda não detectada pelos métodos laboratoriais usuais e sim por métodos mais sensíveis como o radioimunoensaio, já estando presente nas fases precoces da nefropatia diabética (MOGENSEN et al., 1985-6). Desde então, dos marcadores precoces de nefropatia diabética, a microalbuminúria é a que tem sido mais extensivamente estudada.

Na última década, surgiu um grande número de estudos relacionando microalbuminúria com técnicas sensíveis para sua detecção (FELDT-RASMUSSEN, 1985; SCHIMITZ, 1985-6; SILVER et al., 1986; SPOONER et al., 1987; TOWNSEND et al., 1990); sua relação com exercício físico (MOGENSEN & VITTINHUS, 1975; HULLUNEN et al., 1981; KOIVESTO et al., 1981; JEFFERSON et al., 1985); com o controle metabólico

do diabetes (VIBERTI et al., 1979; PARVING et al., 1976; THE KROC COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1984; BILO et al., 1991); com os níveis pressóricos (COOK et al., 1990; RUDBERG et al., 1990); com a restrição dietética proteica (BROUCHARD & LAGRONE, 1990; ZILLER et al., 1991) e inclusive estudos experimentais (RASCH & MOGENSEN, 1980; YOUNG et al., 1995).

O uso de microalbuminúria como marcador de nefropatia diabética e como determinante da progressão da lesão renal têm sido estudado em vários países. A prevalência de microalbuminúria em crianças e adultos diabéticos insulino-dependente tem variado de 1,3% a 37% (MICROALBUMINÚRIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1992; MATHIESEN et al., 1986; PARVING et al., 1988; MARSHALL & ALBERTI, 1989) sendo que esta grande variação pode, provavelmente, estar associada à seleção e ao tempo de acompanhamento dos pacientes diabéticos e ao uso de diferentes valores discriminatórios de microalbuminúria.

Os estudos iniciais foram realizados em adultos, dos quais vale a pena ressaltar os seguintes:

PARVING et al. (1982), estudaram 25 pacientes de 16 a 40 anos, com DMID de duração de 10 a 25 anos, por um período de 6 anos. Todos eram normotensos e tinham função renal dentro da normalidade. O valor de excreção urinária de albumina maior que 40mg/24horas foi considerado limítrofe. Dos 25 pacientes, 8 apresentaram albuminúria elevada no início do estudo e destes, 5 desenvolveram proteinúria com aumento da creatinina sérica e hipertensão. Os 17 restantes com excreção urinária de albumina menor que 40 mg/24 horas permaneceram sem apresentar alteração da creatinina sérica, mas 2 desenvolveram proteinúria.

VIBERTI et al. (1982), estudaram 63 pacientes, de 17 a 60 anos, com duração do DMID de 1 a 41 anos e função renal inicial normal, por um período de 14 anos. Os pacientes foram divididos em 2 grupos. Do primeiro, formado por 55 pacientes com albuminúria menor que 30 µg/min, somente 2 pacientes desenvolveram proteinúria persistente contrastando com 7 do segundo grupo. O risco para o desenvolvimento de

nefropatia foi 24 vezes maior nos pacientes com excreção urinária de albumina maior que 30 $\mu\text{g}/\text{min}$.

MOGENSEN & CHRISTENSEN (1984) estudaram 43 pacientes, todos com menos de 20 anos na época do diagnóstico do diabetes mellitus insulino-dependente, e com tempo de duração da doença entre 7 a 19 anos, por um período de 7 anos. Dos 14 pacientes com albuminúria maior que 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, 12 evoluíram com proteinúria, enquanto 29 com albuminúria menor que 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, não apresentaram tal evolução.

MATHIESEN et al. (1984), estudaram 71 pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente com menos de 50 anos de idade, por um período de 6 anos e que tinham desenvolvido a doença antes de completar 40 anos. Ao iniciar o estudo, nenhum deles tinha proteinúria detectada por métodos qualitativos e todos eram normotensos. Durante o seguimento, todos os 7 pacientes com microalbuminúria maior que 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ no início do estudo, desenvolveram proteinúria persistentemente positiva detectada pelos métodos convencionais (0,5 g/24 horas). Em contraste, somente 3 dos 64 restantes que tinham albuminúria menor que 70 $\mu\text{g}/\text{min}$, desenvolveram proteinúria. O valor de 70 $\mu\text{g}/\text{min}$ foi considerado como crítico para o desenvolvimento de nefropatia diabética.

Para indivíduos adultos, padronizou-se como microalbuminúricos, aqueles que apresentarem valores de excreção de albuminúria maiores que 20 e menores que 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, o que corresponde a aproximadamente 30 a 300 mg/24 horas (MOGENSEN, 1987). Suspeita-se de nefropatia diabética incipiente (ou risco potencial para o seu desenvolvimento) quando os valores acima são encontrados em 2 ou 3 amostras de urina colhidas consecutivamente, preferencialmente em um período de 6 meses. Nefropatia diabética manifesta é considerada na presença de níveis superiores a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, ou seja, proteinúria já detectada pelos métodos usuais (MOGENSEN, et. al., 1985-6; MOGENSEN, 1987; MOGENSEN & SCHIMITZ, 1988).

A correlação mais importante da microalbuminúria no diabetes é com a fase precoce da nefropatia diabética. No entanto, outros fatores conhecidos aumentam a excreção urinária de albumina em indivíduos saudáveis e diabéticos, podendo interferir na

interpretação dos resultados, sendo lembrados aqui o exercício físico moderado, a superposição de hipertensão arterial essencial em diabetes mellitus, a infecção do trato urinário, a insuficiência cardíaca congestiva (MOGENSEN, 1987), além da postura, visto que a posição supina diminui a excreção de albumina em até 25% (TOWNSEND, 1990). Além destes fatores, grande variação diária individual da excreção urinária de albumina atingindo percentuais de até 40 a 45% é observada em indivíduos saudáveis e em diabéticos, recomendando-se, para atenuar este problema, a análise de 2 a 3 amostras de urina noturna colhidas dentro de um intervalo de 6 meses (FELDT-RASMUSSEN & MATHIESEN, 1984; KOIVESTO et al., 1981; MOGENSEN et al., 1985-6).

As crianças diabéticas constituem um grupo especial. O prognóstico delas a longo prazo é reservado, sendo que aproximadamente 1/3 desenvolverá nefropatia diabética com possibilidade de evolução para a insuficiência renal crônica (DAVIES et al., 1985). Os marcadores de nefropatia diabética em crianças tem sido menos extensamente estudados e menor atenção tem sido dada à definição de valores críticos para a determinação de microalbuminúria e de suas possíveis variações com a idade. Os estudos em crianças e adolescentes com diabetes mellitus insulino-dependente também mostram grandes variações de prevalência com uma variação de 1.3% a 37% (Tabela I), provavelmente também consequentes à não uniformização da coleta de urina (tanto em relação ao número de amostras, quanto ao tempo de coleta), ao uso de diferentes valores discriminatórios de microalbuminúria, sendo que alguns autores utilizam os mesmos níveis encontrados em adultos e à falta de pesquisa de fatores que influenciam na dosagem de microalbuminúria como infecção do trato urinário, hipertensão arterial, alterações do sedimento urinário, avaliação da função renal, seja no grupo de controles, seja nas crianças diabéticas.

Estão sumarizados na Tabela I os dados considerados mais relevantes quanto à incidência e prevalência de microalbuminúria em crianças e adolescentes diabéticos e em controles (DAHLQUIST et al., 1983; DAVIES et al., 1984; ROWE et al., 1984; DAVIES et al., 1985; MATHIESEN et al., 1986; DAHLQUIST & RUDBERG, 1987; MULLIS et al., 1988; ABDENUR et al., 1989; GIBB et al., 1989; COOK & DANEMAN, 1990; SALARDI et al., 1990; VERROTI et al., 1990; CAMPO BALSA et al., 1992; BANGSTAD et al., 1993; BOGNETTI et al., 1993 et al.; GINEVRI et al., 1993).

Tabela 1 : Dados de estudos de prevalência de microalbuminúria em crianças diabéticas e em controles

Referências	DAHLQUIST et al.(1983)	ROWE et al. (1984)	DAVIES et.al. (1985)	MATHIESEN et al. (1986)	DAHLQUIST & RUDBERG (1987)	DAHLQUIST& RUDBERG (1987)
Diabéticos						
N	157	86	83	102	179	129
SEXO	ñ.esp.	47M/39F	ñ.esp.	52M/50F	89M/90F	62M/67F
IDADE	6.8 a 23a	7-19a	média:11.6a	7-18a	6-26a	4-21a
DURAÇÃO DA DOENÇA	G1:3-5a G2: 5-10a G3:10.3-17a	2m-15a	média:4.6a	2-17a	G1:5a G2:10a G3:10-20a	0-14a
Controles						
N	21	36	374*	36	21	21
SEXO	ñ. esp.	17M/19F	183M/191F	14M/22F	16M/5F	16M/5F
IDADE	7.5-27a	média:13.4	4 -16a	8-18a	7-27a	7-27a
Dados sobre as amostras						
TEMPO DE COLETA	24 horas	noturna	24 horas; 12h dia / 12h noite	noturna	24 horas	noturna
N	1	1	1	2	1	2 ou +
UNID.UTIL.	mg/24horas	µg/min	µg/min/1.73m2	µg/min	µg/min	µg/min
VALOR DISCRIM.	10.4	12.2	8.0	14.0	70.0	30.0
IDADE DOS MICROALB	G1:8.8-19.7a G2:6.8-23a G3:12.4-22.5	12-18a	a partir de 11.6a	15a	G1:17a G2:17a G3:18-23a	16-20a
PREVAL.		23%M 5%F	15.6% dia 22% noite	37%	G1:1.3% G2:2.6% G3:8%	5%

Abreviatura: N: número total

G: grupo

m: meses

a: anos

ref.: referência

ñ. esp.: não especificado

UNID.UTIL.: unidade utilizada

DISCRIM.: discriminatório

MICROALB: microalbuminúricos

* DAVIES et al. (1984)

Tabela I (CONTINUAÇÃO)

Referências	MULLIS et al. (1988)	ABDENUR et.al. (1989)	GIBB et al. (1989)	J.COOK, et.al. (1990)	J.COOK et.al. (1990).	SALARDI et.al. (1990)
Diabéticos				1º fase	2º fase	
N	127	30	60	210	16	125
SEXO	60M/67F		27M/33F	101M/109F	7M/9F	62M/63F
IDADE	G1:<16a G2:>16a		média:13.1a	12-18a	12-18a	2-18.7a
DURAÇÃO DA DOENÇA	1-19a		média:7a	média 5.5±3.3a	média 5.5±3.3a	0-17.5a
Controles				não houve	não houve	
N	26	9	45			71
SEXO	ñ.esp.	4M/5F	23M/22F			37M/34F
IDADE	6-15a 18-20a	média: 13.5a	média:13.4a			3-18.9a
Dados sobre as amostras						
TEMPO DE COLETA	noturna	2 horas	noturna	1 hora	24 horas	24 horas
N	1	1	2	1	2	2 ou 3
UNID.UTIL.	µg/min	µg/min/1.73m2	mg/mmol (album./creat)	µg/min	µg/min	µg/min
VALOR DISCRIM.	15.0	12	1.17	15.0	15.0	24.5
IDADE DOS MICROALB.	ñ.esp.	ñ.esp.	média:14.5a		média 14.5±3.8a	a partir de 12a
PREVAL.	G1:13.3% G2:15.9%	23%	25%		7.6%	10.4%

Abreviaturas: N: número total

M : masculino

F: feminino

G: grupo

m:meses

d: dias

UNID.UTIL.: unidade utilizada

DISCRIM.: discriminatório

MICROALB: microalbuminúricos

Tabela I (CONTINUAÇÃO)

Referências	Verroti et.al. (1990)	CAMPO Balsa et.al. (1992)	Bangstad et.al. (1993)	Bognetti et.al. (1993)	Ginevri et.al. (1993)
Diabéticos					
N	61			38	53
SEXO	29M/32F			G1:14M/5F G2:8M/11F	26M/27F
IDADE	G1:13.7±5.1a G2:15.4±3.8a			G1:13.9±4.a G2:15.9±3.8a	2.5-18a
DURAÇÃO DA DOENÇA	G1:6.2±2.7a G2:7.1±3.8a			G1:8.3±2.7a G2:9.5±3.8a	0.2-15a
Controles	não houve			não houve	
N		G1:12 G2:84 G3:75 97M/74F	G1:76 G2:69 70M/73F		368*
SEXO					220M/148F
IDADE		G1:4d-10d G2:1a-7a G3:7a-15a	G1:<13a G2:>13a		6-16a
Dados sobre as amostras					
TEMPO DE COLETA	noturna	noturna	noturna	noturna	2º-urina da manhã
N	3	1	2	3	1
UNID.UTIL.	µg/min	mg/l e mg/mmol de creatinina	µg/min	µg/min	mg/g de creatinina
VALOR DISCRIM.	G1:<15 G2:>15	G1:9.19±2.21mg/l e 4.07 ±0.97mg/mmol G2:5.86±0.52mg/l e 1.16±0.10mg/mmol G3:10.30±1.39 mg/l 0.88±0.11mg/mmol	geral:15.1 G1:13.3 G2: 20.4	20.0	21.5±2.3mg/g
IDADE DOS MICROALB.	média: 15.4±3.8a		ñ.esp.	ñ. esp.	ñ. esp.
PREVAL.	9.15%		ñ.esp.	G1:19% G2:16%	ñ. esp.

Abreviaturas: N: número total

M: masculino

F: feminino

G: grupo

d: dias

ñ.esp.: não especificado

UNID. UTIL.: Unidade Utilizada

DISCRIM.: Discriminatório

MICROALB.: Microalbuminúricos

Pode-se verificar que:

No estudo de DAHLQUIST et al., (1983), foi utilizada 1 amostra de urina de 24 horas para a avaliação da microalbuminúria e o valor discriminatório foi de 10,4 mg/24horas. Foi realizado clearance de creatinina e de inulina em todos os diabéticos e em 6 crianças do grupo controle mas não havia referências sobre a pesquisa de infecção de trato urinário (ITU) e medida da pressão arterial no grupo controle e em diabéticos.

Rowe et al, (1984), utilizaram 1 amostra noturna tendo-se como valor discriminatório 12.2 µg/min, encontrando-se prevalência de 23% para meninos e de 5% para meninas. No grupo dos diabéticos foi medida a pressão arterial e avaliada a função renal, porém sem ser especificado o método utilizado. No entanto, não há referências sobre a medida da pressão arterial e avaliação da função renal no grupo controle.

No estudo de DAVIES et al. (1985), foi utilizada 1 amostra de urina de 24 horas, divididas em 12 horas diurnas e 12 horas noturnas tendo-se obtido o valor discriminatório de 8 µg/min/1.73m² com prevalência de 15,65% na urina diurna e de 22% na noturna. No grupo dos diabéticos houve pesquisa de ITU, avaliada a pressão arterial e mensurado o ritmo de filtração glomerular através do clearance de Cr-EDTA, não havendo referências sobre estes três dados no grupo controle.

No estudo de MATHIESEN et al. (1986), foram colhidas 2 amostras de urina noturna, utilizando-se o valor discriminatório de 14 µg/min e obtendo-se prevalência de 20%. Foi medida a pressão arterial e descartada ITU, mas não foi avaliada a função renal no grupo dos diabéticos. No grupo controle não há referências sobre estes três parâmetros.

Nos estudos de DAHLQUIST & e RUDBERG (1987), foram estudados 2 grupos de diabéticos, usando-se para o primeiro a avaliação de 1 amostra de urina de 24 horas com valor discriminatório de 70µg/min obtendo-se prevalência de 1,3% a 8% de acordo com o tempo de doença e para o segundo grupo foram utilizadas 2 ou 3 amostras noturnas com valor discriminatório de 30 µg/min com prevalência de 5%. A pressão arterial foi medida apenas no grupo dos diabéticos, não havendo referências sobre avaliação da função renal e pesquisa de ITU em ambos os grupos.

No estudo de MULLIS et al (1988), foi usada 1 amostra de urina noturna (12 horas), empregando-se como valor discriminatório 15 $\mu\text{g}/\text{min}$, encontrando-se prevalência de 13,3% nos menores de 16 anos e de 15,9% nos maiores de 16 anos. Foi descartada ITU, avaliada a pressão arterial e realizado clearance de creatinina nas crianças diabéticas. No grupo controle não há referências sobre a pesquisa de ITU, da função renal e medida da pressão arterial.

No estudo de ABDENUR et al. (1989), foram avaliadas 2 amostras de urina de 2 horas com valor discriminatório de 12 $\mu\text{g}/\text{min}$ obtendo-se prevalência de 23%. Foi avaliada a função renal através de clearance de creatinina, medida a pressão arterial e avaliado o sedimento urinário nos diabéticos, porém não há referências destes três dados no grupo controle.

No estudo de GIBB et al. (1989), foram utilizadas 2 amostras de urina noturna e os resultados foram expressos em mg/mmol de creatinina e o valor discriminatório foi de 1,17 mg/mmol , encontrando-se no grupo dos diabéticos prevalência de 25%. Foi mensurado o ritmo de filtração glomerular através do clearance de Cr-EDTA (ácido etileno-diaminotetra-acético ligado ao cromo 51) não sendo possível obter este dado em controles, além de não haver referências sobre a pesquisa de ITU no grupo controle. Há referências sobre medida da pressão arterial no grupo dos diabéticos, porém não no grupo controle.

No estudo de COOK et al. (1990), inicialmente foi realizada uma triagem com 1 amostra de urina de 1 hora em todos os diabéticos sendo que os que apresentaram valores acima de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ colheram 2 amostras de urina de 24 horas e usando-se o mesmo valor discriminatório anterior para as 2 amostras, encontrou-se prevalência de 7,6%. Houve avaliação da pressão arterial, referência sobre a ausência de hematúria nas amostras, porém não há dados sobre a pesquisa de ITU e nem de avaliação da função renal nos pacientes diabéticos. Não houve grupo controle.

No estudo de SALARDI et al. (1990), foram colhidas 2 ou 3 amostras de urina de 24 horas, usando-se como valor discriminatório 24,5 $\mu\text{g}/\text{min}$ e assim encontrando-se prevalência de 10,4%. Foi avaliada a função renal com clearance de creatinina nos pacientes

diabéticos, não sendo referido este dado no grupo controle. Em ambos os grupos não há referências sobre avaliação da pressão arterial e pesquisa de ITU.

No estudo de VERROTI et al (1990), foram utilizadas 3 amostras de urina noturna e valor discriminatório de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ com prevalência de 9,15%. Há dados sobre a medida de pressão arterial, da função renal através da dosagem de uréia e creatinina séricas e avaliação do sedimento urinário no grupo dos diabéticos, sendo que no grupo controle foi apenas mencionada a dosagem de colesterol e triglicérides.

No estudo de CAMPO Balsa et al. (1992), para a avaliação de microalbuminúria em crianças saudáveis, foi utilizada 1 amostra de urina noturna sendo os resultados expressos em mg/l e mg/mmol de creatinina com valores máximos de $10,30 \pm 1,39 \text{ mg}/\text{l}$ e de $4,07 \pm 0,97 \text{ mg}/\text{mmol}$. Foi realizada a avaliação do sedimento urinário através de fita reagente (MULTISTIX[®]), porém não há dados sobre a medida da pressão arterial e avaliação da função renal.

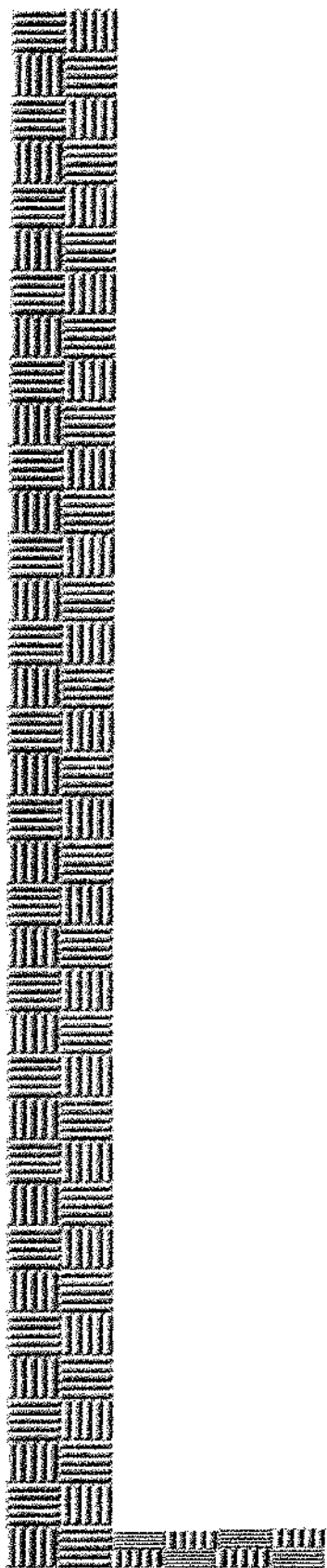
No estudo de BANGSTAD et al (1993), para a avaliação da excreção de microalbuminúria em crianças saudáveis, foram utilizadas 2 amostras de urina noturna (sendo apenas 1 amostra utilizada para a análise estatística) determinando-se o valor discriminatório de 15 $\mu\text{g}/\text{min}$. Foi realizada análise do sedimento urinário através de fita reagente para a pesquisa de leucócitos, nitrito, glicose, cetonas e albumina, porém não há dados sobre a pesquisa de sangue. Não houve avaliação da função renal, nem medida da pressão arterial.

No estudo de BOGNETTI et al. (1993), foram utilizadas 3 amostras de urina noturna com valor discriminatório de 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ sendo a população de diabéticos dividida em 2 grupos de acordo com a presença de hiperfiltração. No grupo de diabéticos com hiperfiltração foi encontrada prevalência de 19% e naqueles que não apresentaram hiperfiltração, a prevalência foi de 16%. Foi avaliada a função renal através do clearance de Cr-EDTA, descartada ITU e medida a pressão arterial, porém não há grupo controle.

No estudo de GINEVRI et al. (1993), foi utilizada a segunda amostra de urina da manhã utilizando-se como valor discriminatório $21,5 \pm 2,3$ mg/g de creatinina, não sendo possível, no entanto, calcular a prevalência. Há referências sobre a medida da pressão arterial, avaliação da função renal através do clearance de creatinina no grupo dos diabéticos, porém não há referências sobre a presença de ITU. No grupo controle foi medida a pressão arterial, realizada fita reagente nas amostras de urina para a triagem de proteinúria e hematúria, mas não há dados sobre a avaliação da função renal e da presença de ITU.

Da análise destes dados conclui-se que não se dispõe de um valor crítico definido de forma uniforme e adequada para a determinação de microalbuminúria em crianças. Deste modo, o presente estudo tem como objetivos:

- a) estudar a distribuição dos valores de microalbuminúria em crianças saudáveis de 6 a 16 anos de idade, com a finalidade de se obter valor(es) crítico(s) de normalidade.
- b) aplicar estes dados em crianças diabéticas e correlacioná-los a outros parâmetros clínicos e laboratoriais.
- c) ser o ponto inicial de um protocolo prospectivo de investigação e possível terapêutica de nefropatia diabética, aplicado às crianças acompanhadas no Ambulatório de Diabetes Infantil do H.C.-UNICAMP.



2. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento do estudo foi realizado considerando-se as seguintes fases:

FASE I: DEFINIÇÃO DO GRUPO DE PACIENTES DIABÉTICOS

Apesar dos dados de literatura mostrarem a improbabilidade do aparecimento de sinais de nefropatia diabética antes de 5 anos de doença (MARSHALL & ALBERTI, 1989; MICROALBUMINÚRIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1992) e, de microalbuminúria antes de 12 anos de idade (MATHIESEN et al., 1986; DAHLQUIST & RUDBERG, 1987; SALARDI et al., 1990), optou-se por incluir no estudo os pacientes diabéticos que apresentassem tempo de doença superior a 1 ano e idade acima de 6 anos, com a finalidade de se iniciar um protocolo de investigação de nefropatia diabética que, a longo prazo, pudesse ser um instrumento de análise da evolução da microalbuminúria e suas relações com outras variáveis clínicas e laboratoriais.

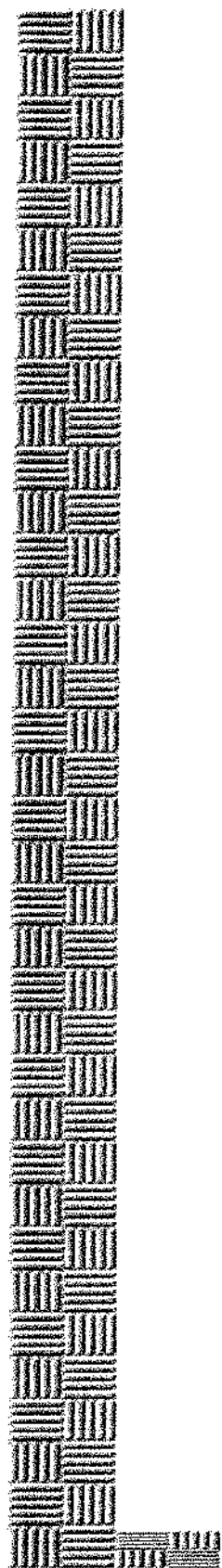
A avaliação dos pacientes diabéticos foi realizada através de protocolo previamente aprovado pela Comissão de Ética da FCM-UNICAMP. Os critérios de entrada no protocolo foram além dos já citados acima, a ausência de proteinúria demonstrada pelos métodos habituais. O protocolo foi aplicado durante as consultas de rotina no ambulatório de Diabetes Infantil do HC-Unicamp no período de novembro de 1992 a janeiro de 1994, fazendo-se o possível para que não fosse alterada a rotina do mesmo, e que a realização dos exames não representasse sobrecarga de retornos aos pacientes.

FASE II : DEFINIÇÃO DO GRUPO CONTROLE:

A definição do grupo controle obedeceu, quanto à faixa etária, aos critérios de inclusão do grupo das crianças diabéticas. Além disto, para fazer parte do grupo, as crianças deveriam apresentar peso e estatura adequados à idade (MARCONDES & MACHADO, 1978), medida da pressão arterial abaixo do percentil 90 para idade e sexo, creatinina sérica adequada à idade, sedimento urinário sem alterações à avaliação de tira reagente, não apresentarem antecedentes pessoais de patologia renal, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e uso de drogas.

Em todos os casos houve consentimento dos pais ou responsáveis para a participação no estudo.

DEFINIÇÃO DO TEMPO DE COLETA E DO NÚMERO DE AMOSTRAS DE URINA PARA AVALIAÇÃO DA MICROALBUMINÚRIA : Após revisão de literatura, optou-se pela coleta de 2 amostras noturnas de cada controle e de 2 ou preferencialmente 3 amostras noturnas de cada paciente diabético.



3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. CASUÍSTICA

3.1.1. Pacientes diabéticos

Foram avaliados pacientes que faziam acompanhamento no Ambulatório de Diabetes Infantil do HC-UNICAMP com tempo de doença superior a 1 ano e que tivessem idade maior que 6 anos.

3.1.2. Controles

Foram avaliadas 76 crianças de 6 a 16 anos de idade. Este grupo foi composto de crianças que retornavam ao Ambulatório de Ortopedia do HC-UNICAMP, para a reavaliação de fraturas comuns e de parentes do pessoal médico e paramédico do HC-UNICAMP.

3.2. MÉTODOS

Os métodos clínicos de avaliação foram realizados conforme a rotina dos ambulatórios do Departamento de Pediatria da FCM Unicamp, como seguem:

PESO: Foi realizado em balança antropométrica, marca Filizola, com sensibilidade de 10 gramas, com o paciente em pé e com roupas leves.

ESTATURA: Nos pacientes diabéticos foi realizada em antropômetro de madeira e nos controles foi realizada em antropômetro acoplado a balança de marca Filizola.

MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL: Foi realizada com a criança sentada, em repouso por no mínimo 5 minutos, utilizando-se manômetro de mercúrio vertical, com manguito cobrindo aproximadamente 2/3 do comprimento do braço direito e até 3/4 de sua circunferência. O manguito foi insuflado acima do ponto de percepção do pulso sendo identificadas as seguintes fases: (a) aparecimento de sons débeis, que indicava a pressão

sistólica, (b) abafamento dos sons caracterizando a pressão diastólica para crianças de 3 a 12 anos e o (c) desaparecimento completo dos ruídos, indicando a pressão diastólica para adolescentes de 13 a 16 anos. Os resultados foram comparados aos da TASK FORCE ON BLOOD PRESSURE CONTROL CHILDREN,(1987).

AVALIAÇÕES LABORATORIAIS: A maioria das avaliações laboratoriais seguiu a padronização empregada no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP, com exceção da determinação das creatininas séricas dos controles e da avaliação semiquantitativa das amostras de urina que foram realizadas pelos autores.

CREATININA SÉRICA (CONTROLES): Foram colhidos em tubo seco aproximadamente 3 a 5 ml de sangue. A dosagem de creatinina foi realizada manualmente, em duplicata, seguindo a reação de Jaffê, com leitura em espectrofotômetro Zeiss e os resultados foram expressos em mg% (HENRY,1991).

AVALIAÇÃO DO SEDIMENTO URINÁRIO: Realizada em todas as amostras de urina do grupo controle antes destas serem encaminhadas para a dosagem de microalbuminúria, através de tira reagente (MULTISTIX®), sendo descartadas as amostras que apresentassem valores anormais de sangue, proteína, glicose, leucócitos e/ou teste do nitrito positivo.

MICROALBUMINÚRIA: Para a obtenção da amostra os responsáveis foram orientados a colher a urina em frasco plástico, anotando-se o horário, isto é hora e minuto da última urina da noite, desprezando-se tal amostra (esta era considerada a hora zero da coleta). Deste momento em diante deveriam ser colhidas todas as amostras que ocorressem durante a madrugada, juntamente com a primeira urina da manhã, sendo anotado o horário desta última micção (hora final da coleta). As amostras foram mantidas no refrigerador até a realização das dosagens por no máximo 4 semanas. Para a detecção e quantificação da microalbuminúria foi utilizado o radioimunoensaio de duplo anticorpo (Pharmacia Albumin RIA 100 ®) com coeficiente de variação inter-ensaio de 8.1% para faixas de valores entre 8 e 12 mg/l e de 6.1% para faixas de valores entre 25 e 32 mg/l. O coeficiente de variação intra-ensaio foi de 1.8%.

URINA I: Todos os pacientes diabéticos realizaram uma avaliação do sedimento urinário próxima (dentro de uma semana) à realização da microalbuminúria. De acordo com as normas do laboratório, este exame é realizado em 2 etapas: inicialmente verifica-se aspecto, cor e passa-se pela tira reagente (Multistix®) para a detecção de glicose, bilirrubina, cetona, densidade específica, sangue, pH, proteína, urobilinogênio e nitrito. Se for detectada a presença de proteína, esta é dosada pelo método do ácido sulfossalicílico a 3%. Mede-se o volume, centrifuga-se, decanta-se deixando-a num tubo de aproximadamente 200 µl. Agita-se este sedimento e coloca-se sobre lâmina e lamínula uma quantidade equivalente a 50 µl fazendo-se a contagem de leucócitos e hemácias por campo, considerando-se dentro dos limites da normalidade até 5 hemácias e leucócitos por campo. Verifica-se a presença de bactérias, muco, células epiteliais descamativas, cilindros e cristais, sendo relatados como raros, regular número e numerosos.

UROCULTURA: Todos os pacientes diabéticos realizaram urocultura próxima (dentro de uma semana) à realização da microalbuminúria. As amostras foram colhidas com assepsia realizada com água e sabão comum, utilizando-se o jato médio. Foram recolhidos 50 µl e mantidos sob refrigeração em torno de 8 a 10°C até a semeadura sendo que esta não deveria ultrapassar 2 horas. Fez-se a semeadura quantitativa com alça calibrada de 1 a 2 ml em meios de CLED (Cystine Lactose Electrolytes Deficient Agar) para a contagem de colônias e em meio EMB (Eosino metileno Blue) para isolamento de bactérias Gram negativas. Após incubação de 18 horas as placas foram analisadas e classificadas da seguinte maneira: urocultura negativa quando houve ausência de crescimento bacteriano nos 2 meios após 48 horas de incubação; urocultura contaminada quando houve crescimento de colônias nos 3 meios ou quando houve crescimento de dois ou mais agentes em um único meio e urocultura positiva quando houve crescimento uniforme e homogêneo em somente um único meio sendo que a identificação e antibiograma foram realizados de acordo com as técnicas usuais do Manual of Clinical Microbiology (ABERTI,1991).

ULTRASSONOGRAFIA: O ultrassom transabdominal foi realizado com a criança em posição supina, em tempo real, modo B, utilizando-se o modelo Ultramarc 4 e transdutores de 3,5 MHz e 5,0 MHz com medidas nas posições ântero-posterior, longitudinal e transversal. Os resultados foram comparados aos encontrados no estudo de DINKEL et al. (1987).

PROTEINÚRIA DE 24 HORAS: Foi quantificada em urina de 24 horas inicialmente de forma qualitativa pelo método do ácido sulfossalicílico a 3% e se a proteinúria fosse positiva, era realizada dosagem quantitativa pelo mesmo método mas com leitura através do espectrofotômetro da marca Micronal.

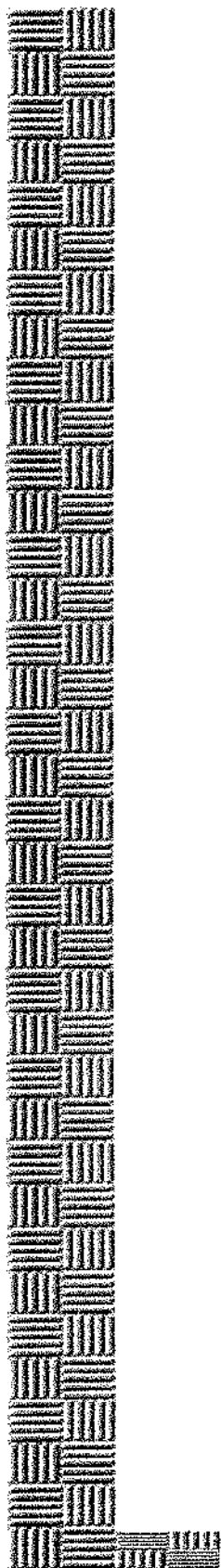
CLEARANCE DE CREATININA: Realizado em amostra urinária de 24 horas. Após ser medido o volume, este era homogeneizado e uma alíquota era diluída a 1/10 sendo a dosagem de creatinina sérica e urinária realizada de forma automática no aparelho COBAS MIRA. Foram considerados valores normais os que estivessem entre 75 a 115 ml/min/1.73m² para o sexo feminino e 80 a 125 ml/min/1.73m² para o sexo masculino e acima de 130ml/min/1.73m², considerado como hiperfiltração(HENRY,1991).

CLEARANCE DE CREATININA ESTIMADO: no grupo dos diabéticos foi estimado o clearance através da fórmula de SCHWARTZ et al.,1987, onde o clearance de creatinina é igual a $[K \times \text{ESTATURA (cm)} / \text{CREATININA SÉRICA (mg\%)}]$ onde K= 0,55 para crianças de 2 a 12 anos e adolescentes do sexo feminino maiores de 13 anos e 0.7 para adolescentes maiores de 13 anos do sexo masculino.

HEMOGLOBINA GLICOSILADA: A avaliação da hemoglobina glicosilada foi realizada durante o intervalo de 6 meses durante o qual foram colhidas as 3 amostras de microalbuminúria. As amostras de sangue foram obtidas com o paciente em jejum, utilizando-se frascos contendo EDTA, e as análises foram realizadas no mesmo dia da coleta. As dosagens foram realizadas por 2 “kits” comerciais - Helena Laboratories® e Analisa®, usado rotineiramente pelo Laboratório de Patologia Clínica do HC/UNICAMP, com padrão de normalidade de 5,5% a 7,7% e de 5.3% a 8.0%, respectivamente, para

posterior comparação dos resultados entre os dois. Ambos são métodos cromatográficos de troca catiônica (coluna).

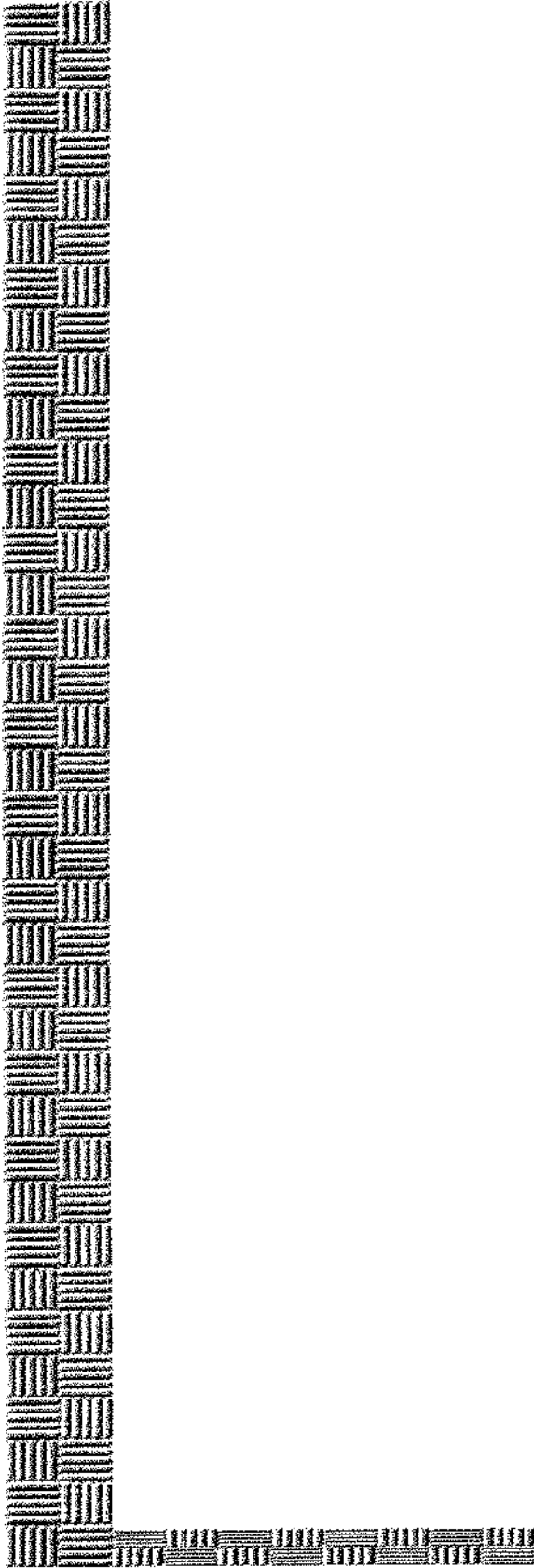
AVALIAÇÃO DE FUNDO DE OLHO (FO): Foi realizada no Departamento de Oftalmologia do HC/Unicamp com oftalmoscopia binocular indireta utilizando-se oftalmoscópio Thompson PS-1013, lente de +20, da Nikon, sob midríase, tendo os seguintes diagnósticos: (1) FO normal, (2) retinopatia proliferativa, (3) retinopatia não proliferativa.



4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foram utilizados os seguintes testes (SPIEGEL, 1979):

- a) Kolmogorov-Smirnov (KS): para testar a adequação da curva de distribuição dos valores de microalbuminúria.
- b) Wilcoxon: para testar as diferenças entre os valores das amostras 1 e 2 de microalbuminúria de um mesmo indivíduo do grupo controle.
- c) t- Student: para testar a diferença entre as médias dos valores das amostras 1 e 2 de microalbuminúria e entre os sexos.
- d) Friedman: para testar a diferença entre os valores das amostras 1, 2 e 3 de microalbuminúria dos pacientes diabéticos.
- e) Para todos os testes o valor α foi considerado de 0.05.



5. RESULTADOS

CASUÍSTICA DOS CONTROLES

Os dados individuais, bem como as características clínicas e avaliações laboratoriais deste grupo estão apresentadas Tabelas II e III (em apêndice).

DISTRIBUIÇÃO POR SEXO E IDADE

Foram avaliadas 76 crianças de 6 a 16 anos de idade, cuja distribuição por sexo e idade estão apresentadas na Tabela IV.

TABELA IV : DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO CONTROLE POR IDADE E SEXO

IDADE (anos)	SEXO		TOTAL
	FEMININO	MASCULINO	
6	0	1	1
7	3	1	4
8	5	3	8
9	2	8	10
10	4	4	8
11	3	4	7
12	3	4	7
13	5	5	10
14	5	5	10
15	3	5	8
16	0	3	3
TOTAL	32	44	76

DISTRIBUIÇÃO POR PESO E ESTATURA

Conforme padronização todos os controles deveriam apresentar peso e estatura adequados à idade, como se observa nas Figuras 1 e 2 respectivamente.

Figura 1 - Distribuição do grupo controle quanto à adequação do peso à idade

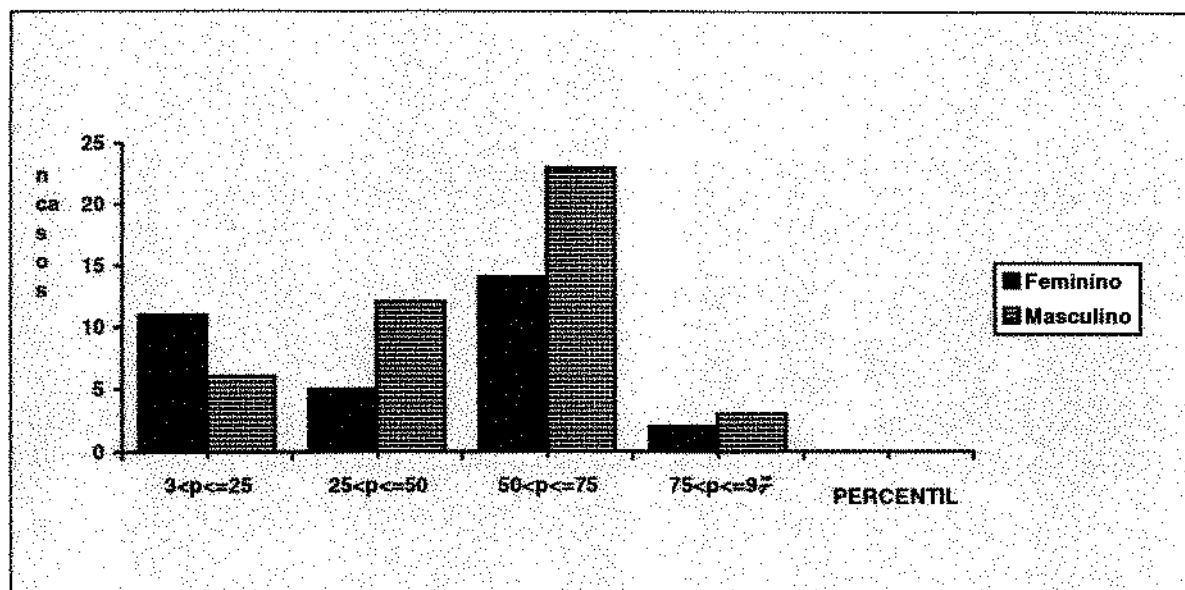
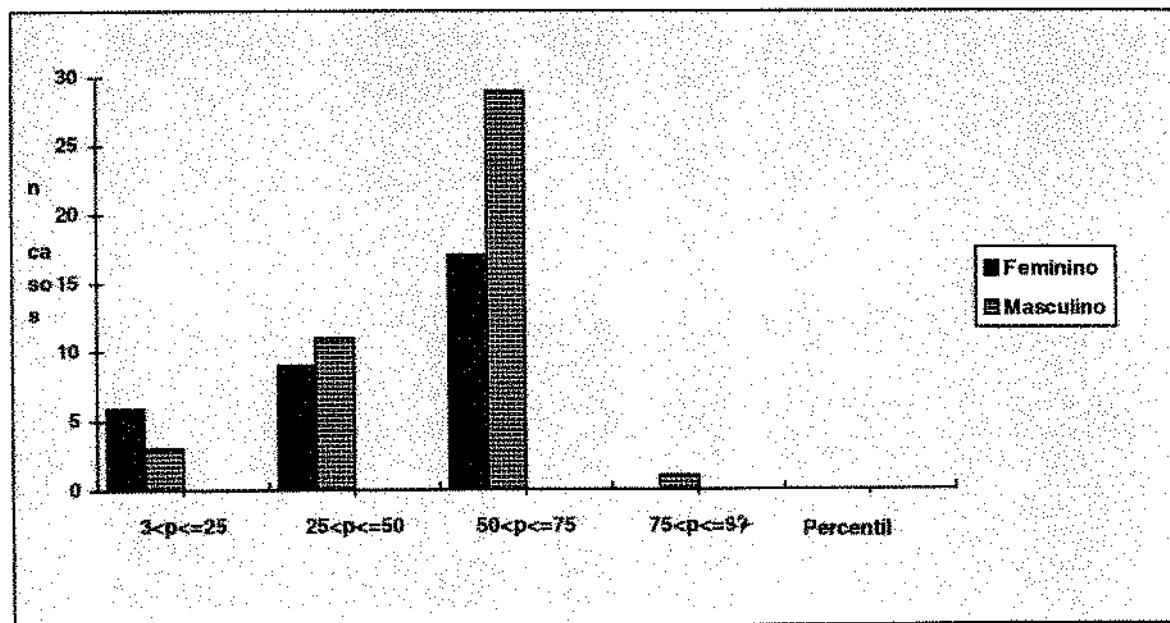


Figura 2 - Distribuição do grupo controle em relação à adequação da estatura à idade



DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DAS MICROALBUMINÚRIAS

A distribuição da frequência dos valores absolutos das duas amostras de microalbuminúria, agora designadas de micro 1 e micro 2, apresentadas nas Figuras 3 e 4, respectivamente, mostra que a curva de distribuição não é do tipo normal, o que foi corroborado pelo Teste de KOLMOGOROV-SMIRNOV (K-S) (para micro 1 $p=0.0069$ e para micro 2 $p=0.0083$), havendo desvio importante da distribuição dos valores para a direita.

Figura 3 - Distribuição das frequências dos valores absolutos das microalbuminúrias (micro1) no grupo controle

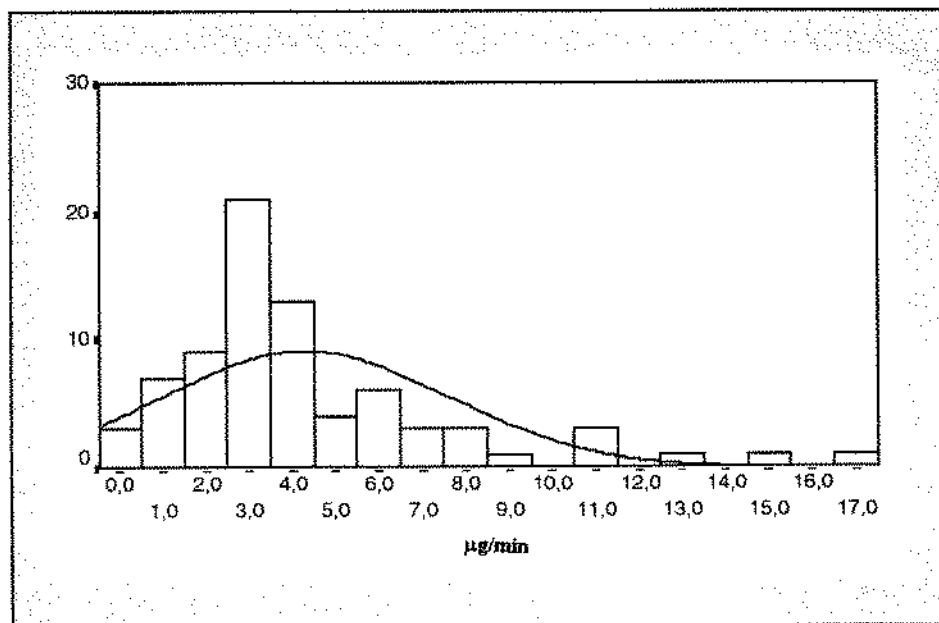
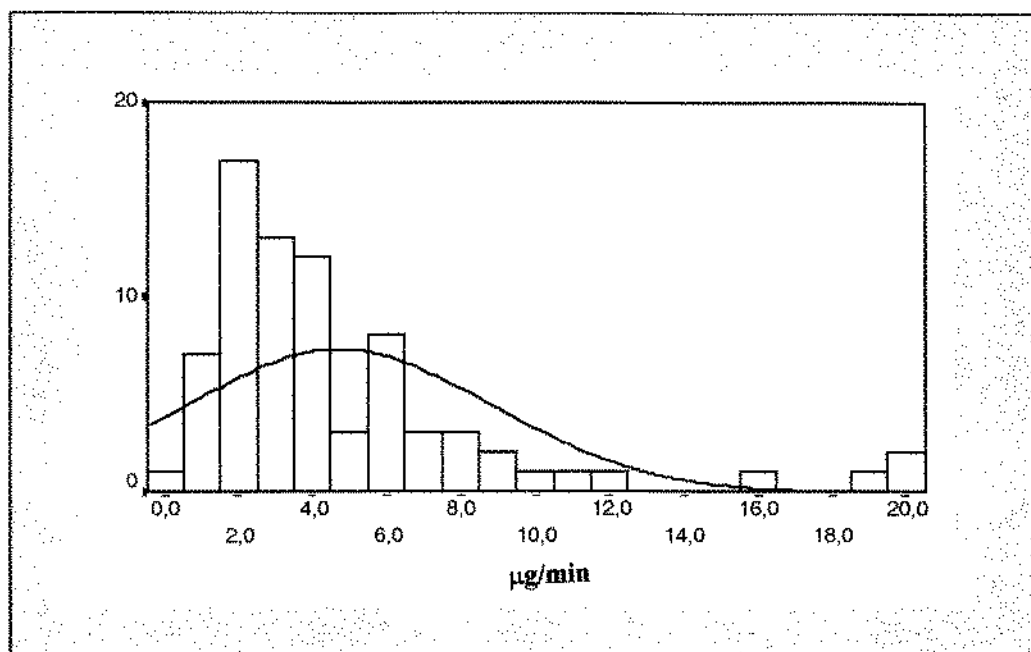


Figura 4 - Distribuição das frequências dos valores absolutos das microalbuminúrias (micro2) no grupo controle



No entanto, a transformação logarítmica dos valores absolutos das microalbuminúrias 1 e 2, demonstrou que a distribuição passou a ser do tipo normal (K-S para log de micro 1 $p=0.783$ e para log de micro 2 $p=0.398$), como mostram as figuras 5 e 6, respectivamente.

Figura 5 - Distribuição das frequências dos valores do logaritmo das microalbuminúrias (micro1) no grupo controle

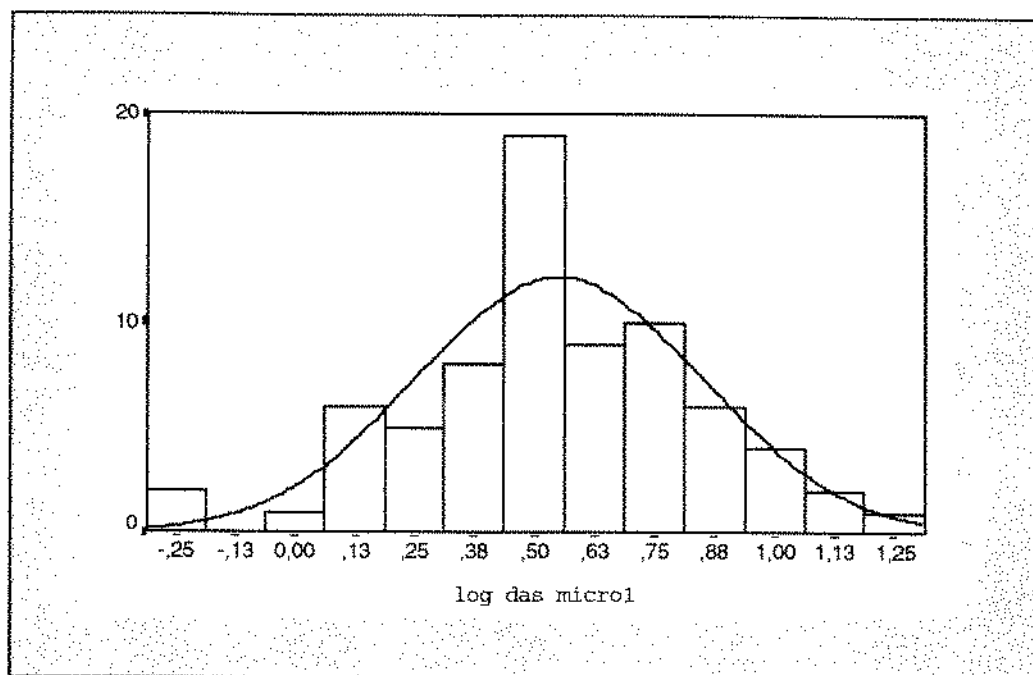
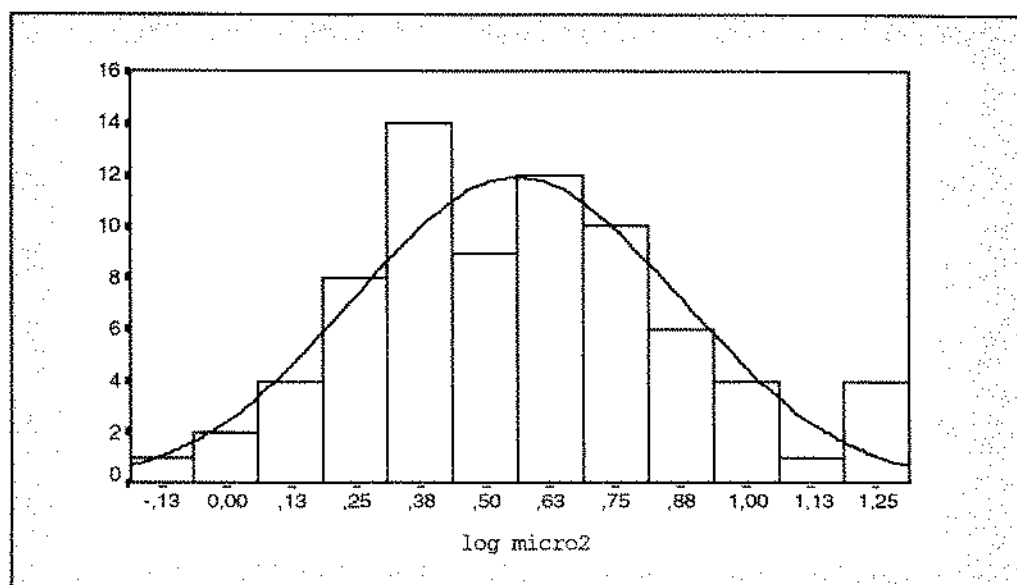


Figura 6 - Distribuição das frequências dos valores do logaritmo das microalbuminúrias (micro2) no grupo controle



A comparação entre os valores das duas amostras (micro 1 e 2) não mostrou diferenças significativas quando comparadas pelas suas médias ($p=0.799$), ou quando comparadas entre si, em um mesmo indivíduo ($p=0.862$). Desta forma, pode-se utilizar, como valor de referência para outras comparações, a média aritmética dos valores da micro 1 e micro 2. O mesmo fato ocorreu quando da análise dos valores absolutos e do logaritmo das amostras isoladas, ocorreu quando se analisaram os resultados em função das distribuições das médias aritméticas das micro 1 e micro 2, ou seja, a distribuição das médias aritméticas em valores absolutos também não foi do tipo normal, (K-S $p=0.0098$), (Figura 7), e se adequou quando se consideraram os valores em logaritmo (K-S $p=0.9634$), (Figura 8).

Figura 7 - Distribuição das frequências das médias aritméticas dos valores absolutos entre micro1 e micro2

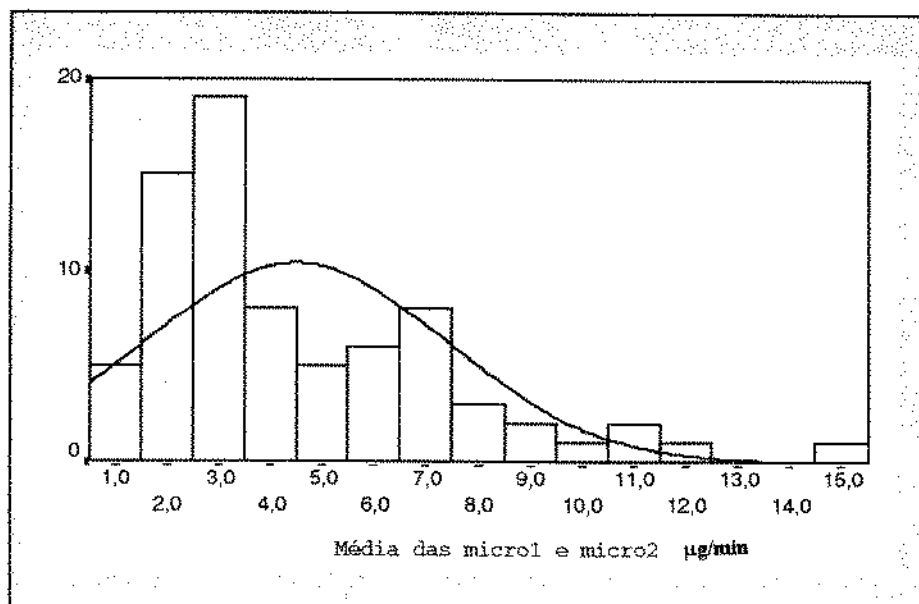
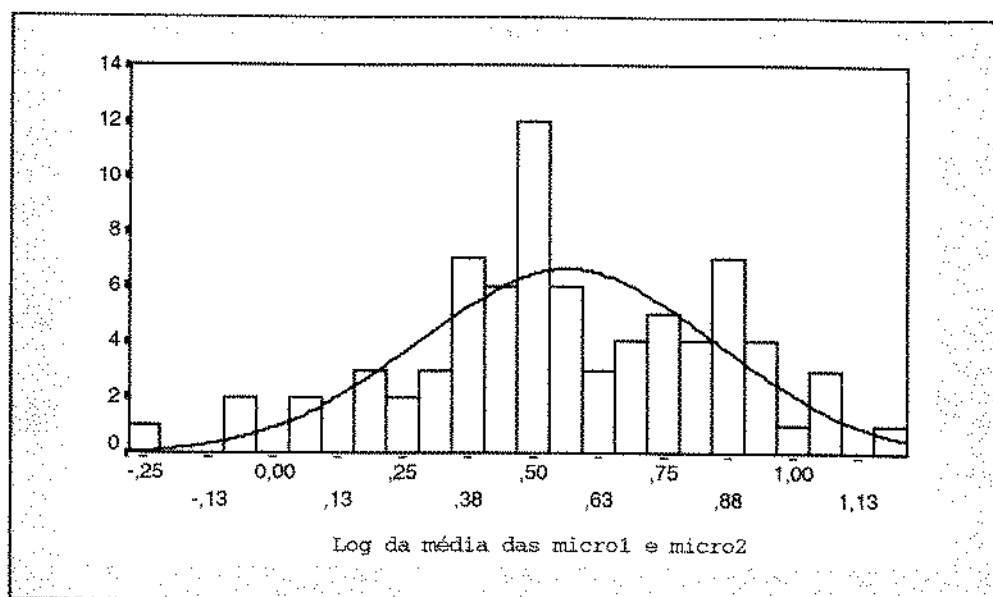


Figura 8 - Distribuição das frequências do log das médias aritméticas das micro1 e micro2



DISTRIBUIÇÃO POR SEXO

A comparação das médias aritméticas das microalbuminúrias em função dos sexos não evidenciou diferenças significativas ($p=0.889$), o que eliminou a necessidade da divisão do grupo por esta variável.

DISTRIBUIÇÃO POR FAIXA ETÁRIA

Em relação à faixa etária, optou-se, inicialmente, por dividi-la, arbitrariamente, em 3 grupos, incluindo: Grupo A: crianças ≥ 6 e ≤ 9 anos de idade, Grupo B: ≥ 10 e ≤ 12 anos e Grupo C: crianças ≥ 13 anos. Desta forma, a distribuição dos grupos em relação à média $\pm$ 2 desvios padrão (DP) e em relação aos percentis, foi a seguinte (Tabelas V e VI, respectivamente):

Tabela V - Valores das médias aritméticas das micro1 e micro2 ($\mu\text{g}/\text{min}$) ± 2 desvios padrão nos grupos A, B e C

Grupo etário	N	Média -2DP	Média	Média+2DP
A: ≥ 6 e ≤ 9	23	-2.23	3.98	10.01
B: ≥ 10 e ≤ 12	22	-1.18	3.87	8.93
C: ≥ 13	31	-0.262	5.49	11.26
TOTAL	76			

N- número de casos

Tabela VI - Valores das médias aritméticas das micro 1 e micro2 ($\mu\text{g}/\text{min}$) em percentis 5(P5), 25(P25), 50(P50), 75(P75) e 95(P95) nos grupos A, B e C

Grupo etário	N	P5	P25	P50	P75	P95
A: ≥ 6 e ≤ 9	23	0.86	2.00	3.07	4.60	13.90
B: ≥ 10 e ≤ 12	22	0.72	2.31	3.07	5.11	10.31
C: ≥ 13	31	1.28	2.90	5.60	7.30	11.47
TOTAL	76					

N-número de casos

Pode-se verificar que o Grupo A apresentou valores mais elevados que os do Grupo B em relação à média, embora a diferença não tenha sido significativa, e também valores maiores que os do Grupo B e C, em relação ao percentil 95, sendo que isto, foi, provavelmente, devido a média aritmética dos valores da microalbuminúria de um indivíduo controle do Grupo A que foi de $15,20\mu\text{g}/\text{min}$ (protocolo número 86, tabela III, em apêndice).

No entanto, as médias dos grupos A e B foram bem inferiores às do Grupo C. Assim, optou-se pela divisão da população dos controles em dois grupos: Grupo A1: crianças com idade entre 6 a 11 anos e Grupo A2: crianças com idade igual ou superior a 12

anos. Desta forma, obteve-se a seguinte distribuição quanto à média e ± 2 desvios padrão (DP) e em relação aos percentis (P) (Tabelas VII e VIII).

Tabela VII - Valores das médias aritméticas das micro1 e micro2 ($\mu\text{g}/\text{min}$) ± 2 desvios padrão (DP) nos grupos A1 e A2

Grupo etário	N	Média $\pm 2\text{DP}$	Média	Média $\pm 2\text{DP}$
A1: $\geq 6 \leq 12$ anos	38	-1.48	3.75	9.07
A2: $\geq 12 \leq 16$ anos	38	-0.68	5.28	11.24
TOTAL	76			

N- número de casos

Tabela VIII - Valores das médias aritméticas das micro 1 e 2 ($\mu\text{g}/\text{min}$) em percentis 5 (P5), 25(P25), 50(P50), 75(P75) e 95(P95) nos grupos A1 e A2

Grupo etário	N	P5	P25	P50	P75	P95
A: $\geq 6 \leq 12$ anos	38	0.81	2.25	3.07	4.90	8.70
B: $\geq 12 \leq 16$ anos	38	1.65	2.65	4.25	7.30	10.85
TOTAL	76					

N-número de casos

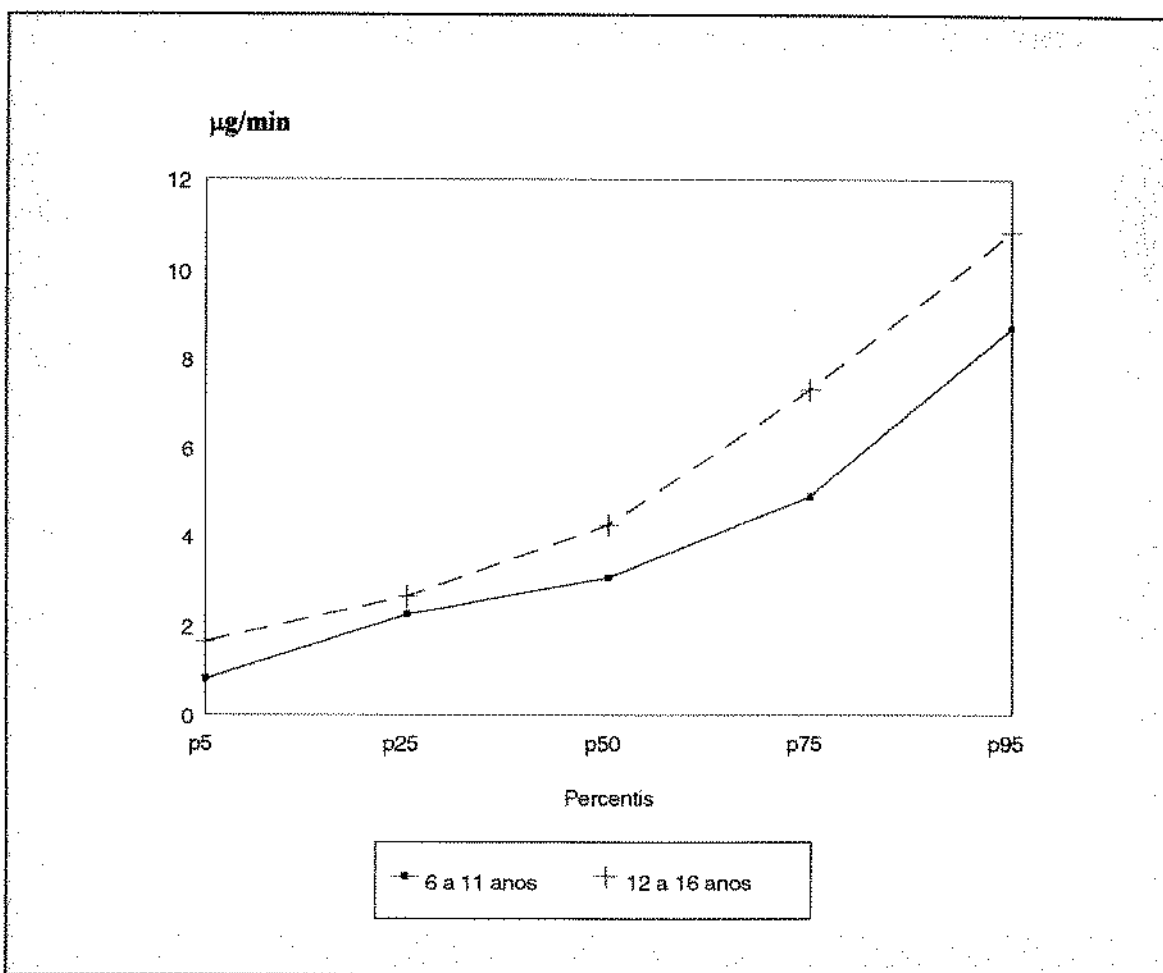
Ao se comparar os valores das médias do grupo A1 e A2, foi observado diferença estatisticamente significativa ($p=0.021$).

Considerando-se que os valores expressos em média e desvios padrão poderiam inferir com menor precisão os valores extremos de normalidade, optou-se pela apresentação dos valores discriminatórios em percentis, considerando-se o percentil 95 como valor máximo de normalidade.

Assim, para crianças saudáveis de 6 a 12 anos de idade e de ambos os sexos, o valor discriminatório encontrado foi de **8.70 $\mu\text{g}/\text{min}$** e, para crianças com idade maior ou igual a 12 até 16 anos de ambos os sexos, o valor discriminatório obtido foi de **10,85 $\mu\text{g}/\text{min}$** , ressaltando-se que estes dados foram obtidos a partir da média aritmética de duas amostras de microalbuminúria.

A Figura 9 mostra as curvas de percentis dos valores das médias aritméticas das duas amostras de microalbuminúria (micro 1 e 2) para as crianças de 6 a 11 anos e para aquelas de 12 a 16 anos.

Figura 9 - Valores dos percentis 5, 25, 50, 75 e 95 para o grupo controle
(— 6 a 11 anos de idade; --- 12 a 16 anos de idade)



CASUÍSTICA DOS PACIENTES DIABÉTICOS

Em relação ao grupo de diabéticos, entraram no protocolo 65 pacientes, sendo que destes 23 não completaram a avaliação. Desta forma, foram avaliados 42 pacientes cujas características gerais são apresentadas na Tabela IX (em apêndice).

A tabela X mostra a distribuição dos pacientes por idade, sexo e tempo de doença:

Tabela X - Distribuição dos pacientes diabéticos por idade, sexo e tempo de doença

SEXO			TEMPO DE DOENÇA			TOTAL
IDADE	F	M	≤2ANOS	>2≤5ANOS	>5≤10ANOS	
6	2	3	3	2	0	5
7	1	1	1	0	1	2
8	3	0	1	2	0	3
9	3	2	1	3	1	5
10	2	0	1	0	1	2
11	8	5	4	5	4	13
12	4	3	2	5	0	7
13	1	0	0	0	1	1
14	1	0	0	0	1	1
16	3	0	0	1	2	3
	28	14	13	18	11	
TOTAL	42		42			42

Da tabela acima, observa-se que houve predominância do sexo feminino 28/42 e que a maior parte dos pacientes apresentou tempo de doença inferior a 5 anos.

Quanto à adequação do peso à idade pode-se observar da figura 10 que a maioria dos pacientes está entre o percentil 3 e 97. Na avaliação da adequação estatura/idade há um número maior de casos tanto abaixo do percentil 3 quanto acima do percentil 97 (Figura 11).

Figura 10 - Distribuição do grupo dos diabéticos em relação a adequação do peso à idade

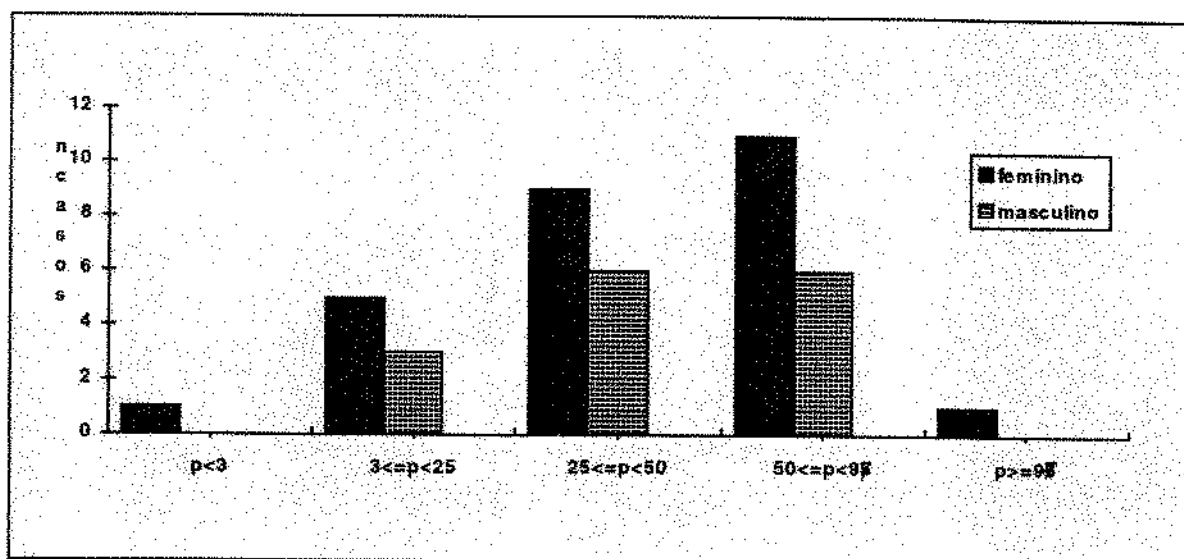
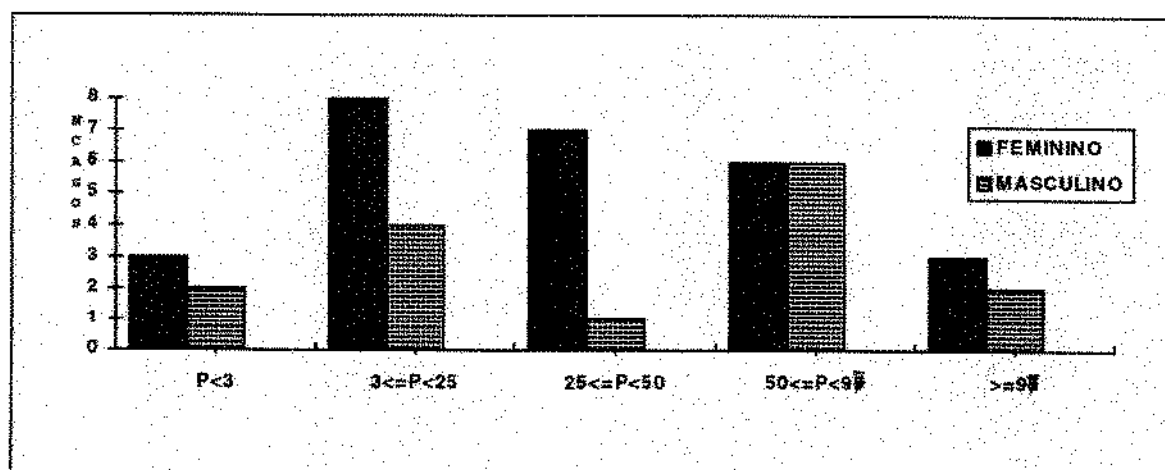


Figura 11 - Distribuição do grupo dos diabéticos em relação à adequação da estatura à idade



Quanto à medida da pressão arterial, pode-se verificar da Tabela X que 38/42 pacientes apresentaram valores dentro dos limites da normalidade (pressão arterial < que o percentil 90 para a idade), 3 pacientes apresentaram pressão arterial normal elevada (pressão arterial $\geq$ ao percentil 90 e < que o percentil 95 para a idade) e 1 apresentou hipertensão arterial (pressão arterial $\geq$ ao percentil 95 para a idade) em 3 medidas em dias diferentes.

Tabela X - Distribuição dos pacientes diabéticos quanto aos níveis de pressão arterial (PA)

PA	P < 90	≥ 90 P < 95	P ≥ 95	TOTAL
Sexo Masc.	13	1	0	14
Sexo Fem.	25	2	1	28
TOTAL	38	3	1	42

P=Percentil

Tabela XI - Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com alterações dos níveis pressóricos: hipertensão arterial (protocolo nº-13) e com pressão arterial normal alta (protocolos nº-20, 25 e 31, respectivamente)

	Nº-13	Nº-20	Nº-25	Nº-31
Idade	12	11	12	16
Sexo	F	M	M	F
Tempo doença	$\geq 2 < 5$ anos	$\geq 5 < 10$ anos	< 2 anos	$\geq 5 < 10$ anos
Clear. Crea.	99.00	70.00	164.00	107.00
Crear. Crea. E.	181.00	131.00	174.00	
Micro1	1.64	5.00	8.63	2.88
Micro2	8.19	3.61	18.78	4.80
Micro3	5.29	2.10	6.63	3.00
HbGlic	16.50	14.40	10.30	14.40
FO	nl	nl	nl	nl
US	nl	nl	nl	nl
Antec. Famil.	não	não	sim (avó mat.)	sim (mãe)

Clear.crea.-clearance de creatinina em ml/min/1.73m² / **Clear.crea.E**-clearance de creatinina estimado pela fórmula de SCHWARTZ (1987) / **Micro**-microalbuminúria em µg/min / **HbGlic.**- hemoglobina glicosilada em % / **F.O.**-fundo de olho / **U.S.**-ultrassonografia abdominal com medidas renais / **Nl.**-normal / **Antec.famil.**-antecedentes familiares de hipertensão arterial

Pode-se observar da Tabela XI que a paciente de protocolo nº.13 apresenta tempo de doença relativamente curto, com função renal e normoalbuminúria (três amostras abaixo do percentil 95 para a idade), sem alterações ao exame de fundo de olho e à ultrassonografia abdominal e sem antecedentes familiares de hipertensão arterial. No entanto, apresenta mau controle do diabetes mellitus, o que isoladamente não deve ser responsável pelos níveis elevados de pressão arterial. Os 3 pacientes com pressão arterial normal elevada tem pelo menos 2 dosagens de microalbuminúria abaixo do percentil 95, mau controle do diabetes mellitus e 2 deles apresentam antecedentes familiares de hipertensão arterial.

Os resultados individuais dos exames de Urina I e Urocultura (Tabela XII, em apêndice) demonstraram que 39/42 pacientes possuíam exames normais. Somente 1 paciente apresentou leucocitúria maior que o padrão de normalidade, embora em magnitude não sugestiva de infecção do trato urinário. Em 2/42 casos a urocultura foi contaminada, embora na segunda avaliação tenha se tornado negativa. Da mesma forma não foi encontrado nenhum caso com hematúria (Tabela XII, apêndice).

Na tabela XIII (em apêndice) são apresentados os valores individuais do clearance de creatinina, da creatinina sérica, do volume urinário de 24 horas, do clearance de creatinina estimado e das avaliações da hemoglobina glicosilada pelos dois métodos utilizados.

Quanto ao clearance de creatinina, pode-se verificar que esteve dentro dos parâmetros de normalidade em 28 casos, diminuído em 10 e elevado em 4. Analisando-se as variáveis utilizadas para o cálculo do clearance, chama a atenção que todos os pacientes apresentaram valores normais da creatinina sérica para a idade. Por outro lado, os valores da

creatinina urinária estavam bastante diminuídos. Inclusive, o cálculo do clearance através da fórmula de SCHWARTZ (1987), mostrou valores extremamente discrepantes e mais elevados que aqueles obtidos pelo cálculo através da determinação direta das variáveis, não podendo-se estabelecer nenhuma relação entre as duas formas de avaliação da função renal. A Tabela XIV mostra a distribuição dos pacientes diabéticos em função dos clearances.

Tabela XIV - Distribuição dos pacientes diabéticos em função do clearance de creatinina de 24 horas e o clearance de creatinina estimado por fórmula (SCHWARTZ,1987), em ml/min/1.73m²

	Clearance de creatinina de 24 horas	Clearance de creatinina estimado
Normal	28	17
Diminuído	10	0
Elevado	4	25
TOTAL	42	42

Os resultados das avaliações das hemoglobinas glicosiladas mostraram resultados elevados em praticamente todos os casos. A média pelo método Helena® foi de $11,4 \pm 1,94\%$ enquanto que o Analisa® foi de $12,65 \pm 3,60\%$ (não houve diferença significativa entre ambos). Considerando-se como bom controle metabólico do diabetes mellitus valores de hemoglobina glicosilada entre 8.5 a 10.5%, controle satisfatório entre 10.5 a 12.5% e mau controle para valores acima de 12.5% (SPERLING,1987), os valores indicam que em geral os pacientes apresentaram satisfatório a mau controle, como mostra a Tabela XV.

Tabela XV- Distribuição dos pacientes diabéticos quanto ao controle metabólico do Diabetes Mellitus e a média das dosagens de Hemoglobina Glicosilada pelo Helena® e pelo Analisa®

	MÉDIA	BOM	SATISFATÓRIO	MAU	TOTAL
HELENA®	11.4 ± 1.9%	9	21	12	42
ANALISA®	12.65 ± 3.6%	7	17	18	42

Apesar de não ter havido diferença significativa entre as médias totais dos valores de hemoglobina glicosilada para os dois “kits”, nota-se que houve diferença entre os valores individuais, determinando um maior número de pacientes mal controlados, quando estes foram avaliados pelo Analisa®.

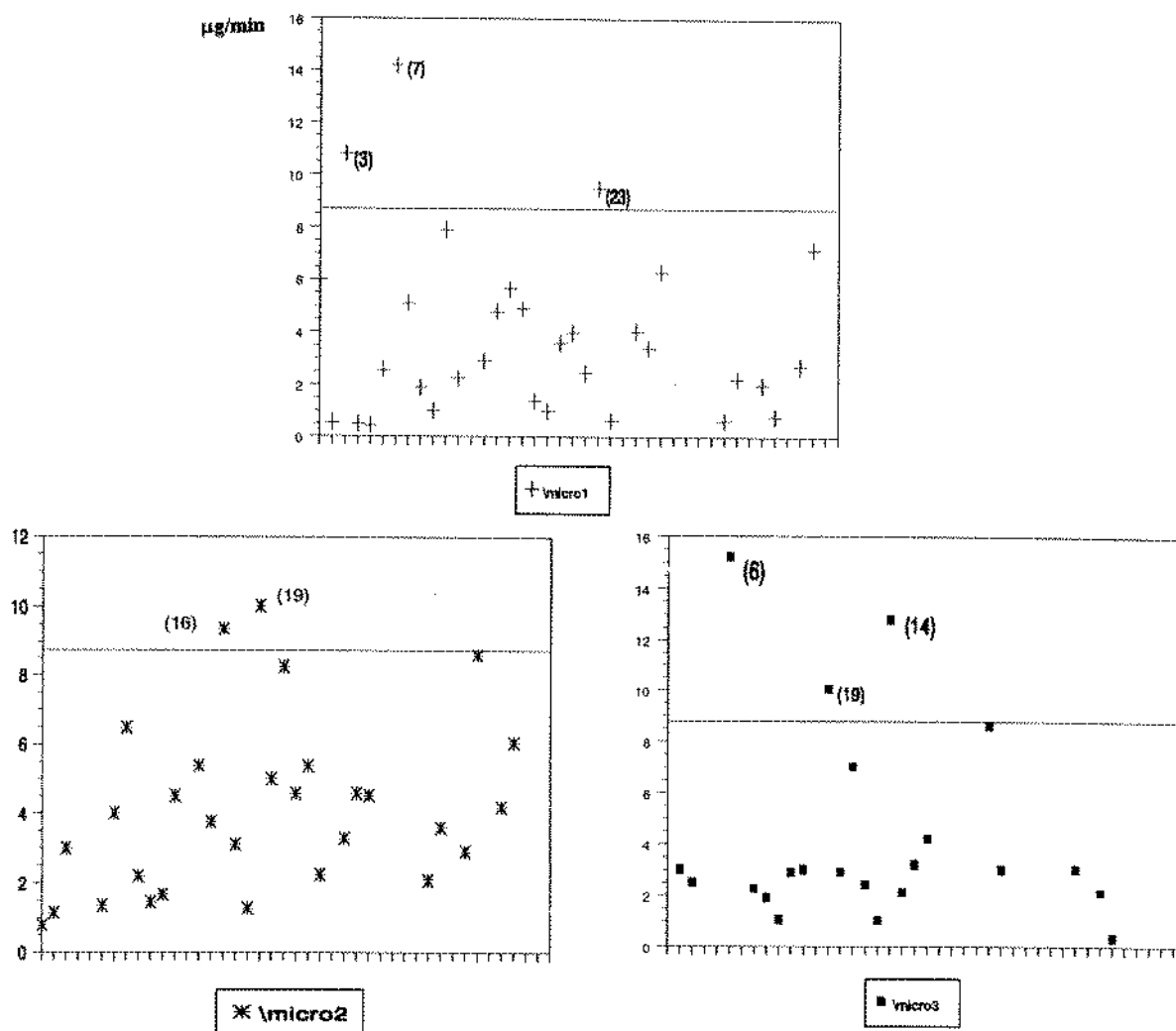
Os resultados do exame de fundo de olho (Tabela XVI, em apêndice) foram normais em todos os casos com exceção de um (nº. 19) que apresentava sinais de catarata metabólica, sendo que a avaliação da retina esteve prejudicada pela opacificação do cristalino. Este paciente tinha 11 anos de idade com início de doença aos 3 anos de idade. A avaliação da função renal evidenciou clearance de creatinina de 51ml/min/1.73m2 (com creatinina sérica normal para a idade e clearance de creatinina calculado pela fórmula de SCHWARTZ, (1987) de 127ml/min/1.73m2), as dosagens de hemoglobina glicosilada foram elevadas (pelo Helena®-11.70%) evidenciando controle metabólico satisfatório do diabetes mellitus. A avaliação da microalbuminúria mostrou valores acima do percentil 95 para a idade, em duas amostras. A pressão arterial foi normal e não havia antecedentes familiares de hipertensão arterial. A estatura estava abaixo do percentil 3 para a idade.

A ultrassonografia do abdome mostrou que os tamanhos renais foram adequados e simétricos em 40/42 casos (Tabela XVI, apêndice), estando simetricamente aumentados em 2/42 casos (pacientes de protocolo nº.13 e nº.16). Ambas apresentavam mau controle metabólico do diabetes.

Quanto à avaliação da microalbuminúria (Tabela XVI, apêndice), utilizando-se os valores encontrados no grupo controle, ou seja, para crianças menores de 12 anos, 8,70µg/min e para crianças com idade igual ou acima de 12 anos, 10,85µg/min, e considerando microalbuminúricos os pacientes diabéticos que apresentassem 2 e/ou 3 amostras com valores acima do percentil 95 para a idade, encontrou-se prevalência de 7.1% nesta população estudada.

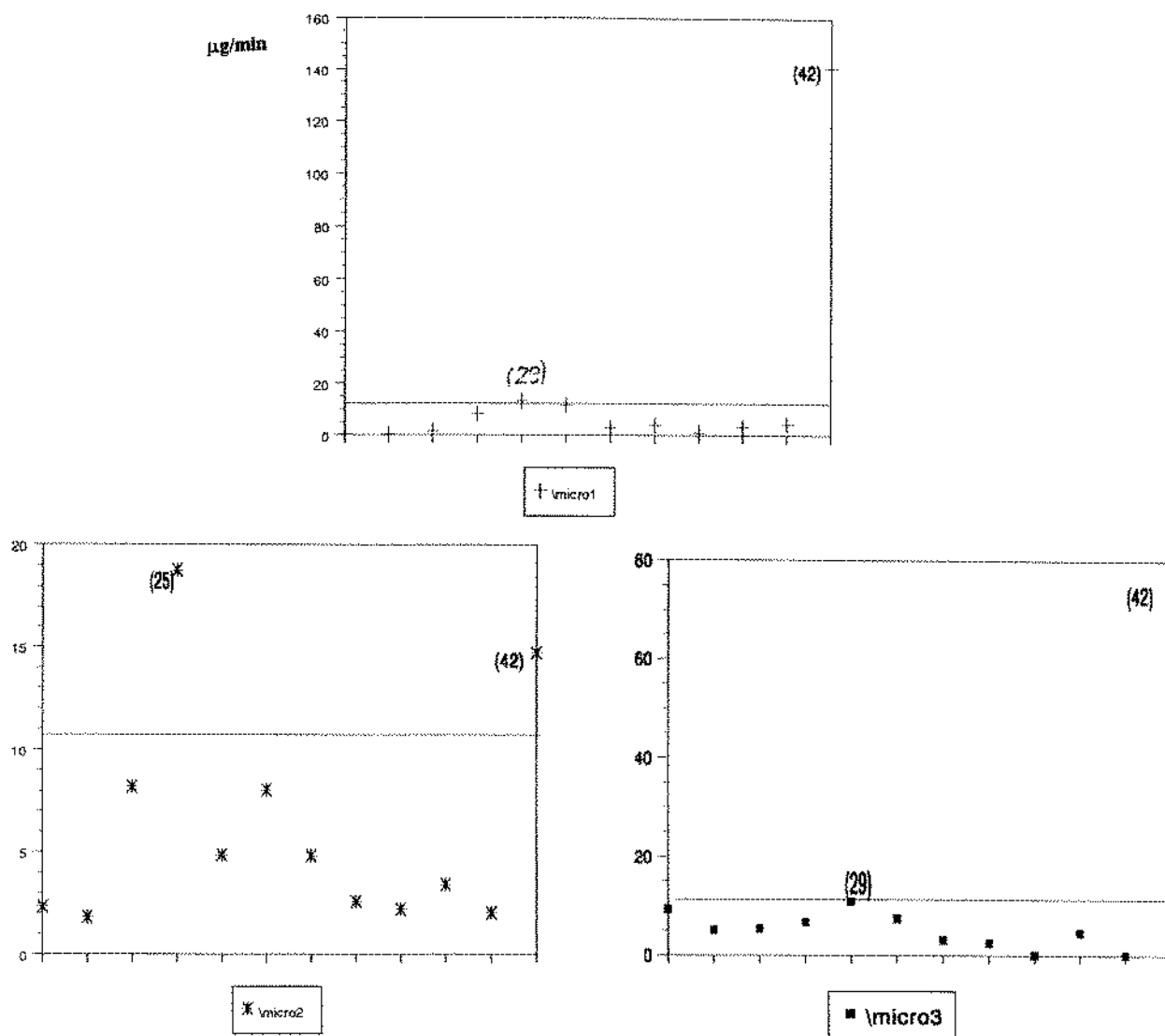
As Figuras 12 e 13, abaixo, mostram a distribuição dos pacientes diabéticos em relação às três amostras de microalbuminúria, isoladamente.

Figura 12 - Valores das 3 amostras de microalbuminúria (micro 1, micro 2 e micro3) nos pacientes diabéticos de 6 a 11 anos de idade. A barra horizontal representa o valor do percentil 95 de normalidade para esta faixa etária



Nota-se que, para esta faixa etária, se fosse utilizada apenas 1 amostra de microalbuminúria, haveria um maior número de pacientes classificados como microalbuminúricos, aumentando-se assim, a prevalência neste estudo. No entanto, como o paciente deveria apresentar 2 e/ou 3 amostras com valores acima do percentil 95 para a idade, somente o paciente de protocolo número 19, pôde ser considerado como microalbuminúrico.

Figura 13 - Valores das 3 amostras de microalbuminúria (micro 1, micro 2 e micro 3) nos pacientes diabéticos de 12 a 16 anos de idade. A barra indica o valor do percentil 95 de normalidade para esta faixa etária



Nota-se que, para esta faixa etária, considerado-se 2 ou 3 amostras, somente os pacientes de protocolos números 29 e 42 serão considerados microalbuminúricos.

Desta forma, os pacientes de protocolos números 19, 29 e 42 foram considerados microalbuminúricos. A Tabela X mostra as características clínicas e laboratoriais dos pacientes microalbuminúricos.

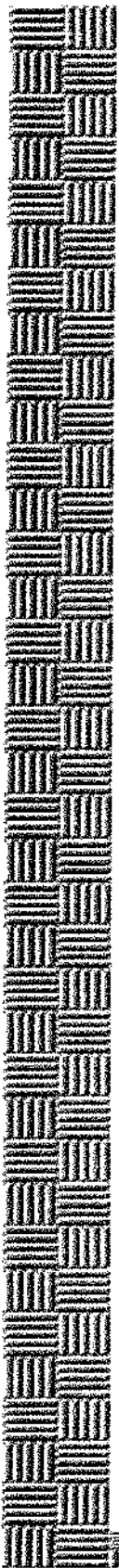
Tabela XV- Características dos pacientes microalbuminúricos (protocolos nº. 19,29 e 42)

	Nº 19	Nº 29	Nº 42
Idade	11	14	16
Sexo	M	F	F
Tempo de doença	≥5<10 anos	≥5<10 anos	≥5<10 anos
PA	< percentil 90	< percentil 90	< percentil90
Micro1	1.00	4.83	14.74
Micro2	10.00	13.16	75.39
Micro3	12.89	10.78	141.0
HbGlic.	11.70	10.40	13.90
Clear.Crea.	51.90	62.30	83.80
Clear. Crea. E.	127.70	139.00	152.00
US	NL	NL	NL
FO	Catarata	NL	NL
Antec. Famil.	Não	Não	Sim(Pai)

PA: Pressão arterial / **MICRO:** Microalbuminúria em µg/min / **HbGLIC:** Hemoglobina Glicosilada em mg% / **CLEAR.CREA.:** Clearance de Creatinina em ml/min/1.73m² / **CLEAR.CREA. E.:** Clearende de Creatinina Estimado (fórmula de SCWHARTZ,1987) em ml/min/1.73m² / **US:** Ultrassonografia abdominal com mediadas renais / **NL:** Normal / **FO:** Fundo de olho / **ANTEC. FAMIL.:** Antecedentes familiares de hipertensão arterial.

Entre os pacientes microalbuminúricos, a idade mínima foi de 11 anos, porém o paciente apresentava tempo relativamente longo de doença (8 anos), mau controle metabólico e catarata metabólica. Os outros 2 pacientes classificados como microalbuminúricos tinham 14 e 16 anos, apresentando também, tempo de doença acima de 5 anos e mau controle metabólico do diabetes mellitus. A pressão arterial foi normal nos 3 pacientes, sendo que um deles apresentava antecedente familiar de hipertensão arterial. Para estes pacientes também não houve nenhuma correlação entre o clearance de creatinina e o clearance de creatinina estimado, mostrando valores elevados neste último. A avaliação do tamanho renal foi normal nos três pacientes.

A pesquisa de antecedentes familiares de hipertensão arterial mostrou que 6 pacientes apresentavam antecedentes positivos em relação aos pais e 19 em relação aos avós (Tabela XVI, em apêndice).



6. DISCUSSÃO

Poucos estudos tem sido realizados para a determinação dos valores de microalbuminúria em crianças saudáveis, havendo dificuldade em se estabelecer um valor discriminatório e aplicá-lo para o diagnóstico precoce das afecções glomerulares, entre elas a nefropatia diabética.

No presente estudo, foram avaliadas 76 crianças e adolescentes saudáveis de 6 a 16 anos nos quais pode-se afastar hipertensão arterial, alterações do sedimento urinário e avaliar a função renal através da dosagem de creatinina sérica. Padronizando-se o método de coleta de urina noturna, com a qual se obtém menor influência da postura e estabelecendo-se o número de 2 amostras de urina por indivíduo, encontraram-se como valores discriminatórios para crianças de 6 a 11 anos o de $8,70\mu\text{g}/\text{min}$ e para adolescentes de 12 a 16 anos o de $10,85\mu\text{g}/\text{min}$, ambos correspondentes ao percentil 95, para ambos os sexos.

Apesar da variação do número e tipo de coleta de urina dos estudos de microalbuminúria em crianças saudáveis, os valores encontrados neste estudo podem ser comparados aos da literatura. BANGSTAD et al. (1993), também estabelecendo o percentil 95 como limítrofe, encontraram valores de $15\mu\text{g}/\text{min}$ para um grupo de 143 crianças e adolescentes saudáveis de 6 a 16 anos, ABDENUR et al. (1989), utilizaram o valor de $12\mu\text{g}/\text{min}$ correspondente à média + 3 desvios padrão dos valores encontrados para o grupo controle; DAHLQUIST et al. (1983), utilizaram $10.4\text{mg}/24\text{horas}$ o que corresponde a $7.2\mu\text{g}/\text{min}$, DAVIES et al. (1985), utilizaram os valores encontrados em uma avaliação em 374 escolares saudáveis (DAVIES et al., 1984), e o valor de $8\mu\text{g}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, correspondente à média geométrica e 2 fatores de tolerância, foi considerado como limítrofe, ROWE et al. (1984), utilizaram o limite de $12.2\mu\text{g}/\text{min}$, correspondente ao percentil 95 dos valores encontrados para o grupo controle e MATHIESEN et al. (1986), utilizaram como valores discriminatórios o valor mais elevado encontrado em um grupo controle de 36 crianças e adolescentes, que correspondeu a $14\mu\text{g}/\text{min}$.

Neste estudo encontrou-se diferença significativa em relação à idade a partir de 12 anos. Este achado é semelhante ao estudo de BANGSTAD et al. (1993), que encontraram um pico de excreção de microalbuminúria em meninas de 14 anos que apresentavam estágio 4 de Tanner e em meninos de 16 anos no estágio 5 de Tanner, especulando-se que as alterações hormonais decorrentes da adolescência, tais como aumento dos níveis de hormônio do crescimento, esteroides sexuais e insulina poderiam ter alguma relação com o aumento de excreção de microalbuminúria. DAVIES et al. (1984), também correlacionaram o aumento da idade com a elevação dos valores de microalbuminúria e sugeriram que os resultados deveriam ser corrigidos de acordo com a superfície corpórea. Por outro lado, SALARDI et al. (1990), DAHLQUIST et al. (1983) e ROWE et al. (1984), não encontraram tal relação.

No presente estudo não houve diferença entre os valores de microalbuminúria para ambos os sexos. A literatura é controversa em relação à associação do sexo e microalbuminúria em crianças saudáveis. SALARDI et al. (1990), estudando 71 crianças e adolescentes saudáveis de 3 a 18 anos não encontraram diferenças entre os sexos; MATHIESEN et al. (1986), também obtiveram resultados semelhantes em 36 crianças e adolescentes de 8 a 18 anos. DAVIES et al. (1984), relataram aumento da excreção em meninas de 4 a 16 anos, porém apenas na amostra diurna de uma urina de 24 horas, não encontrando tal diferença na amostra noturna; CAMPO BALSA et al. (1992), encontraram diferenças significativas em crianças de 4 dias a 15 anos com valores mais elevados em meninas, sugerindo que em meninas pudesse haver maior concentração plasmática de proteínas, ou influência da maior contaminação perineal, porém sem evidências que confirmassem tais fatos; ROWE et al. (1984), estudando 36 crianças e adolescentes de 5 a 17 anos encontraram um aumento da excreção de albumina em meninas. Convém ressaltar mais uma vez que entre estes estudos não houve padronização do método de coleta de urina.

Aplicando-se os resultados obtidos no grupo controle para o grupo de diabéticos e considerando-se microalbuminúricos os pacientes que apresentassem 2 ou 3 amostras de urina com valores superiores ao percentil 95 para a idade, encontrou-se neste estudo prevalência de 7,1%. Os valores de prevalência de microalbuminúria em crianças diabéticas

tem variado de 1.3 a 37% (tabela I). Esta variedade pode ser explicada pela falta de padronização do número de amostras de urina, podendo-se obter valores mais elevados de prevalência ao se considerar como referência apenas uma única amostra, além do tipo de coleta de urina (com grandes variações em relação ao tempo) e do valor discriminatório utilizado. Somente o acompanhamento a longo prazo poderá confirmar se estes três pacientes evoluirão com microalbuminúria persistente, confirmando ou não os valores encontrados como discriminatórios, ou se evoluirão com microalbuminúria intermitente, já que pacientes jovens com mau controle metabólico, podem apresentar aumento transitório na taxa de excreção de albumina urinária (MOGENSEN, 1971; PARVING et al., 1976; VIBERTI et.al., 1982).

Os três pacientes classificados como microalbuminúricos no presente estudo, apresentavam tempo de doença acima de 5 anos, o que é compatível com a literatura, uma vez que elevações persistentes das taxas microalbuminúria são excepcionais nos primeiros 5 anos de diabetes (MARSHALL & ALBERTI, 1989; MICROALBUMINÚRIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1992).

As idades dos diabéticos microalbuminúricos foram de 11, 14 e 16 anos. Os estudos em crianças e adolescentes diabéticos têm mostrado influência da idade nas dosagens de microalbuminúria independente do tempo de doença (DAHLQUIST & RUDBERG, 1987; SALARDI et al., 1990). A puberdade parece ser um período crítico para iniciar o comprometimento renal em diabetes mellitus insulino-dependente (MATHIESEN et al., 1986; DAHLQUIST & RUDBERG, 1987; SALARDI et al., 1990). Resistência à insulina e hiperglicemia juntamente com alterações dos níveis de esteróides sexuais, incrementos no hormônio de crescimento e aceleração do crescimento, podem ser possíveis fatores precipitantes da nefropatia incipiente em indivíduos jovens suscetíveis (LUNDBAEK et al., 1970; MATHIESEN et al., 1986; DAHLQUIST & RUDBERG, 1987). DAHLQUIST & RUDBERG (1987), encontraram valores elevados de excreção de microalbuminúria em pacientes maiores de 12 anos de idade com a mesma duração do diabetes quando comparados com outro grupo de menor idade; o mesmo ocorreu com RUDBERG et al (1993); MATHIESEN et al. (1986), encontraram valores de

microalbuminúria excedendo os limites superiores do grupo controle somente nos diabéticos maiores de 15 anos; ROWE et al. (1984), comparando crianças menores e maiores de 12 anos, encontraram valores menores de excreção de microalbuminúria naqueles menores de 12 anos.

Quanto aos níveis pressóricos, no presente estudo, 38 pacientes apresentaram pressão arterial normal, incluindo os três pacientes classificados como microalbuminúricos. Quatro pacientes apresentaram alterações dos níveis pressóricos, sendo 1 com hipertensão arterial e 3 com pressão arterial normal elevada. Nos casos com pressão arterial normal elevada, segundo orientações do TASK FORCE on BLOOD PRESSURE CONTROL in CHILDREN, (1987), quando os níveis pressóricos não puderem ser explicados pela desproporção peso/idade ou estatura/idade, deve-se acompanhar a criança por 6 meses. Nos 3 pacientes estudados, os níveis elevados não puderam ser explicados pela desproporção peso/idade ou pela altura/idade. Estes 4 pacientes apresentaram dosagens normais de microalbuminúria em pelo menos 2 amostras de urina. Dois pacientes tinham antecedentes familiares de hipertensão arterial.

Na história natural da nefropatia diabética, o aparecimento de microalbuminúria precede o desenvolvimento de nefropatia diabética e tem sido até o presente considerado a primeira anormalidade na identificação dos pacientes suscetíveis à nefropatia. A hipertensão tem sido considerada como um epifenômeno consequente à perda da função renal e ou ao aparecimento de proteinúria maciça (SELBY et al.,1990). No entanto, dados clínicos e experimentais (MAUER, SUTHERLAND, STEFFES, 1992; HANSEN et al., 1992; POULSEN, HANSEN, MOGENSEN, 1994; RAMOS,1988) sugerem que esta sequência não é aplicável a todos os pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente, encontrando-se elevação dos níveis pressóricos associada a ritmo de filtração glomerular normal e normoalbuminúria nos estágios iniciais de nefropatia diabética. Contudo, a evolução temporal entre estas duas variáveis (hipertensão e microalbuminúria) continua incerta e uma possível relação de causa e efeito é desconhecida. (POULSEN et al., 1994).

Os estudos para se estabelecer se a relação hipertensão e microalbuminúria é primária ou secundária, são conflitantes. MATHIESEN et al. (1990), não encontraram aumento significativo da pressão arterial em pacientes com 3 anos de microalbuminúria persistente, porém a pressão arterial foi medida somente 1 vez por ano com precisão de 5mmHg, o que não exclui a possibilidade de ter ocorrido pequenas elevações dos níveis pressóricos não diagnosticadas. RUDBERG et al. (1992), também encontraram microalbuminúria persistente antes do aparecimento de hipertensão em pacientes com período de acompanhamento de até 3 anos.

RIBEIRO (1992), sugere que tanto em modelos experimentais como em humanos, a hipertensão arterial e o aumento da excreção de microalbuminúria ocorrem concomitantemente, com manutenção da função renal. Tal fato também foi considerado pelo MICROALBUMINÚRIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, (1993), que mostrou aumento simultâneo dos níveis de pressão arterial e microalbuminúria em pacientes com mau controle metabólico.

Recentemente POULSEN et al. (1994), mostraram que em avaliações ambulatoriais contínuas de pressão arterial em adultos, há uma perda do ritmo circadiano normal da pressão arterial, encontrando-se após 3 anos de acompanhamento, elevações da pressão arterial de 2 a 3 mmHg em pacientes com normoalbuminúria persistente e de aumentos significativos de pressão arterial nos pacientes com microalbuminúria discreta. Além disso eles ressaltam a importância da avaliação contínua da pressão arterial a nível ambulatorial em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente para se detectar alterações precoces nos níveis pressóricos refletidas em alterações de seu ritmo circadiano.

No presente estudo, não há dados anteriores de avaliação da pressão arterial e nem de microalbuminúria nos pacientes com níveis pressóricos elevados, não sendo possível afirmar, no momento, se estes pacientes vem tendo elevações da pressão arterial e das taxas de microalbuminúria, mesmo na variação normal como observaram POULSEN et al. (1994). Somente o acompanhamento a longo prazo poderá elucidar tais fatos. Também não se pode afastar a possibilidade de que estes pacientes tenham predisposição para desenvolver hipertensão independentemente do fato de serem diabéticos, já que em dois deles identificamos antecedentes familiares de hipertensão arterial. Quanto aos três pacientes

com microalbuminúria, todos eram normotensos não sendo possível nestes casos estabelecer a ocorrência simultânea de elevação de microalbuminúria e hipertensão como observado por outros autores. No entanto, estes dados enfatizam a necessidade de estudos mais sofisticados para a avaliação do comportamento da pressão arterial na população diabética infantil, ainda mais se houver fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética.

Quanto à avaliação da função renal, observamos que não houve correlação entre o clearance de creatinina de 24 horas e o clearance de creatinina estimado pela fórmula de SCHWARTZ et. al (1987), na maioria dos pacientes diabéticos. Dez pacientes apresentaram clearance de creatinina de 24 horas com valores baixos, porém com creatinina sérica adequada à idade. Analisando-se as variáveis utilizadas para o cálculo do clearance de creatinina (Tabela XIII, apêndice), nota-se que as dosagens de creatinina urinária foram muito baixas, mesmo considerando-se o volume urinário alto apresentado pelos pacientes. Estes valores diminuídos poderiam ser explicados, em parte, pelo fato do aparelho de dosagem automática ser normalmente calibrado para avaliação de valores de creatinina urinária acima de 30mg%. Abaixo destes valores, pouco frequentes na prática clínica, as medidas perdem sua relação linear de concentração/leitura, tornando os resultados sem acurácia. Por outro lado, são bastante salientadas as limitações do clearance de creatinina em pacientes diabéticos (PERRONE, MADIAS, LEVEY, 1992; HENRY et al., 1991). Em diabetes mellitus mal controlado, o excesso de cetoácidos pode interferir na dosagem de creatinina sérica, elevando falsamente estes valores (PERRONE et al., 1992, HENRY et al. 1991), mesmo usando-se métodos de automação. Também é relatada que nesta situação, haja reabsorção tubular de creatinina, o que diminuiria sua dosagem urinária e consequentemente os valores finais do clearance (PERRONE et al., 1992; HENRY et al., 1991). Corroborando esta idéia, DAHLQUIST et al. (1983), não encontraram nenhuma correlação entre clearance de creatinina e de inulina em pacientes diabéticos insulino-dependente mal controlados, corroborando esta idéia. Uma vez que o clearance de inulina é conhecidamente mais acurado, sugerem que o clearance de creatinina seja considerado como mau índice para avaliar a taxa de filtração glomerular nestes pacientes.

Neste estudo, em que pese as considerações anteriores sobre o clearance de creatinina, foi o único método de avaliação da função renal. Desta forma, quatro pacientes apresentaram clearance de creatinina de 24 horas elevado. Vários estudos tem demonstrado que a hiperfiltração glomerular é frequentemente detectada em crianças e adolescentes diabéticos insulino-dependente (DAHLQUIST et al., 1983; MOGENSEN, 1986; DAVIES et al., 1985; GIBB et al., 1985; RUDBERG et al., 1992; CHIARELLI, VERROTI, MORGESE, 1995) com elevações de até 20 a 40% (DAHLQUIST et al., 1983) e que aumento persistente tem sido encontrado em 60% de crianças sem que apresentem microalbuminúria (LEVY-MARSCHAL et al., 1989). Além disso, VERROTI et al. (1995), encontraram associação significativa entre hiperfiltração e microalbuminúria persistente em crianças e adolescentes acompanhados por um período de 10 anos. RUDBERG et al. (1992), obtiveram resultados semelhantes em um estudo prospectivo em adolescentes acompanhados por 8 anos. Estudos experimentais tem sugerido que a hiperfiltração glomerular tem papel importante no aumento de microalbuminúria e nas alterações glomerulares (HOSTETTER, RENNKE, BRENNER, 1982; BRENNER, 1983). Por outro lado, MESSANT, WISEMAN, VIBERTI (1991), demonstraram em um estudo prospectivo de 8 anos que a hiperfiltração não foi um fator de risco independente para o desenvolvimento de proteinúria. Estas discrepâncias podem, em parte, ser explicadas pelo fato de não terem sido utilizados os mesmos critérios de seleção dos pacientes, os mesmos valores discriminatórios de microalbuminúria, e os mesmos métodos de mensuração da taxa de filtração glomerular. Portanto, perante as evidências clínicas e experimentais, a hiperfiltração ainda deve ser considerada como um dos vários mecanismos patogênicos envolvidos no desenvolvimento da nefropatia diabética (BRENNER, 1983; BESSIE et al., 1995). Neste estudo, as considerações sobre a correlação hiperfiltração/microalbuminúria, ficaram comprometidas pela falta de confiabilidade do método utilizado para a avaliação da função renal, assim, para o acompanhamento a longo prazo deverá ser inserido no protocolo a realização do clearance de Cr.EDTA.

Quanto ao controle metabólico do diabetes mellitus, é largamente aceito o conceito de que a hiperglicemia é um pré-requisito para o desenvolvimento de nefropatia (KROLEWISK et al., 1985; HASSLACHER et al., 1985; DECKERT et al., 1989; BESSIE et al., 1995). Pacientes com hiperglicemia grave durante os primeiros 15 anos de diabetes

tem risco de 4,5 vezes maior para o desenvolvimento de nefropatia (KROLEWISK et al., 1985). PARVING et al. (1988), encontraram relação significativa entre níveis elevados de hemoglobina glicosilada e microalbuminúria e observaram que a progressão da microalbuminúria foi significativamente reduzida com infusão subcutânea contínua de insulina; MATHIESEN et. al (1990), demonstraram que em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente com tempo de duração da doença entre 10 a 30 anos , ocorreu microalbuminúria persistente somente naqueles pacientes cuja dosagem de hemoglobina glicosilada foi superior a 7.5% nos 5 anos precedentes ao aparecimento de microalbuminúria. D'ANTONIO et al.(1989), encontraram aumento das taxas de microalbuminúria relacionado a mau controle metabólico somente em meninas, especulando prováveis características associadas ao sexo, dentre estas, fatores hormonais e ou ligadas ao estilo de vida. FELDT-RASMUSSEN et al (1991), sugeriram que em pacientes com risco para o desenvolvimento de nefropatia deva ser instituído controle metabólico adequado para preservação da função renal. O MICROALBUMINÚRIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, (1993) associou mau controle metabólico do diabetes mellitus e desenvolvimento de hipertensão e microalbuminúria em adultos. Em crianças e adolescentes ROWE et al. (1984), documentaram que aumento das taxas de microalbuminúria foi positivamente relacionado a idade, duração do diabetes e controle metabólico; MATHIESEN et al. (1986), observaram que a dosagem de hemoglobina glicosilada foi levemente superior nos pacientes que apresentaram microalbuminúria elevada; VERROTI et al. (1990), observaram que crianças com microalbuminúria persistente apresentavam valores mais altos de hemoglobina glicosilada; RUDBERG, ULLMAN, DAHLQUIST, (1993), observaram que em crianças que desenvolveram microalbuminúria precocemente (nos primeiros 5 anos de doença) não houve relação com as taxas de hemoglobina glicosilada, porém nas crianças com início de microalbuminúria mais tardio, a elevação da hemoglobina glicosilada foi significativamente associada ao aparecimento de microalbuminúria. Por outro lado, MULLIS et al. (1988) ; SALARDI et al. (1990) não encontraram tal relação.

Portanto, a elevação prolongada da glicemia parece estar associada ao aparecimento de microalbuminúria, mas provavelmente, não é a única causa para o desencadeamento de nefropatia, devendo estar associada a uma interação de fatores hemodinâmicos (HOSTETTER, T.H; TROY, J.L.; BRENNER, B.M., 1981) e à predisposição genética (DECKERT et. al, 1989; BARSILAY et. al, 1992). No presente estudo, as crianças e adolescentes diabéticos apresentaram em geral, satisfatório a mau controle metabólico e podem constituir, a longo prazo, um grupo de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética.

Em adultos com diabetes mellitus insulino-dependente, tem sido descrito aumento do tamanho renal, já presente ao diagnóstico e associado a taxas de filtração glomerular elevadas (MOGENSEN et al., 1973; MOGENSEN, 1976; MAUER et al., 1981; ELLIS et al., 1985; SELBY et al., 1990). Observa-se aumento glomerular e tubular (OSTERBY & GUNDERSEN, 1975) e consequente aumento da área filtrante da superfície capilar glomerular (MOGENSEN, OSTERBY, GUNDERSEN, 1979), sendo que estas alterações podem ser revertidas com controle metabólico (MOGENSEN, 1976).

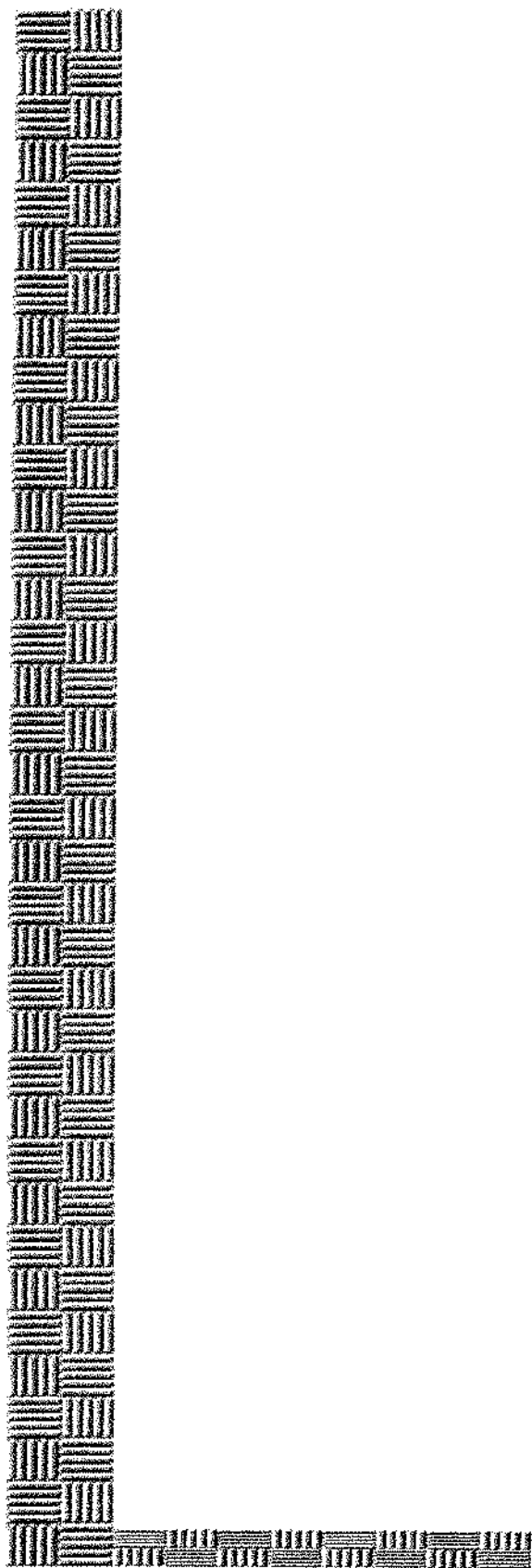
Em crianças esta associação tem sido pouco estudada, sendo que GIBB et. al (1989), não encontraram aumento significativo dos rins em 60 crianças diabéticas insulino-dependente com média de idade de 13 anos e com média de tempo de doença de 7 anos. No presente estudo somente 2 crianças apresentaram aumento do tamanho renal. Ambas apresentaram mau controle metabólico do diabetes mellitus. O acompanhamento a longo prazo poderá evidenciar se haverá reversão destas alterações, com a restituição do controle metabólico.

Quanto a avaliação do fundo de olho, nenhuma criança apresentou retinopatia, provavelmente devido ao tempo curto de doença, pois seu aparecimento é extremamente raro nos primeiros 5 anos do diabetes mellitus, atingindo aproximadamente 95% dos pacientes após 15 anos de doença (KLEIN et al., 1985). Além do tempo de doença, alguns fatores de risco tem sido associados à retinopatia diabética, tais como mau controle metabólico (PARVING, 1988; KALTER-LEIBOVICI, 1991; THE DIABETES CONTROL and COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP, 1993), fatores genéticos

(STEWART, et al., 1993) e microalbuminúria persistente (PARVING et al., 1988; DECKERT et al., 1989). Apesar da associação entre nefropatia diabética manifesta e retinopatia (PARVING et al. 1988), recentemente CHAVERS et al. (1994), observaram que pacientes que apresentavam excreção normal ou discretamente elevada de microalbuminúria e estruturas glomerulares normais à biopsia renal, tinham retinopatia avançada.

Vários estudos tem mostrado que a presença de hipertensão arterial em pais não diabéticos pode ser um possível marcador de suscetibilidade para o desenvolvimento de nefropatia diabética em pacientes diabéticos insulino-dependente (VIBERTI, KEEN, WISEMAN, 1987; 1988; BARZILAY et al.), aumentando em até 3 vezes o risco de nefropatia (KROLEWISK et al., 1988). No presente estudo 6 pacientes tinham pais hipertensos, podendo constituir um grupo de risco para desenvolver nefropatia diabética. Além disso, 19 pacientes tinham avós hipertensos e como os estudos para se estabelecer a relação entre história familiar de hipertensão e desenvolvimento de nefropatia foram realizados em adultos, cujos pais já tinham idade mais avançada, é possível que o acompanhamento a longo prazo destas crianças evidencie maior número delas com antecedentes familiares de hipertensão arterial.

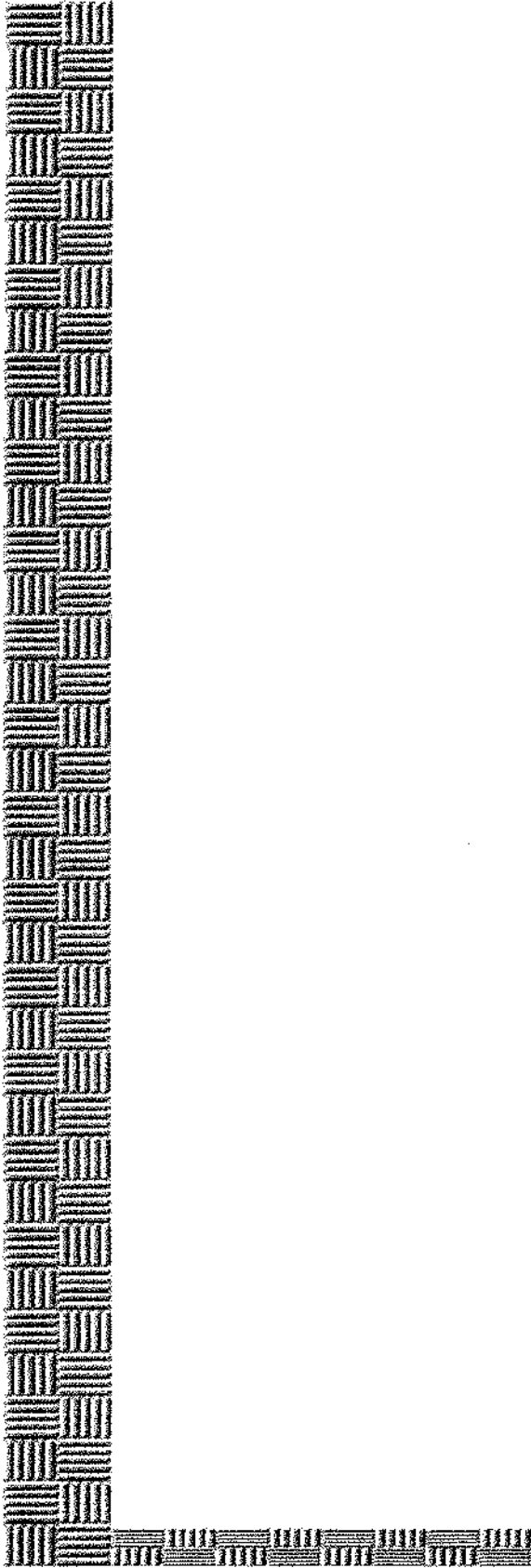
Enfim, a padronização do acompanhamento deste grupo de diabéticos, quanto à nefropatia, demonstrou que devam ser agilizadas medidas para melhorar o controle metabólico do diabetes e salientar a necessidade de acompanhamento mais detalhado dos possíveis fatores agravantes. Estes aspectos certamente serão motivo de discussões posteriores.



7. CONCLUSÃO

Neste estudo, realizado em 76 crianças saudáveis de 6 a 16 anos de idade, pode-se concluir que:

- a distribuição dos valores absolutos das microalbuminúrias não seguiu um padrão de distribuição normal.
- houve adequação da curva de distribuição quando se transformaram os valores absolutos em logaritmo.
- não houve diferença significativa entre as duas amostras noturnas em um mesmo indivíduo, permitindo usar a média aritmética das duas amostras para outras comparações.
- não houve diferença significativa dos valores das microalbuminúrias em relação ao sexo.
- houve diferença significativa dos valores das microalbuminúrias entre crianças de 6 a 11 anos de idade, inclusive, e aquelas de 12 a 16 anos de idade, inclusive.
- considerando-se o percentil 95 como discriminatório, os valores normais para crianças de ambos os sexos de 6 a 11 anos de idade foi de 8,70 $\mu\text{g}/\text{min}$ e de 10,85 $\mu\text{g}/\text{min}$ para crianças de 12 a 16 anos de idade.
- a aplicação destes valores em um grupo de 42 pacientes diabéticos acompanhados no Ambulatório de Diabetes Infantil do HC- UNICAMP mostrou que a prevalência de pacientes com microalbuminúria foi de 3/42 (7,1%), dentre os quais a idade mínima foi de 11 anos e o tempo de doença entre 5 a 10 anos.



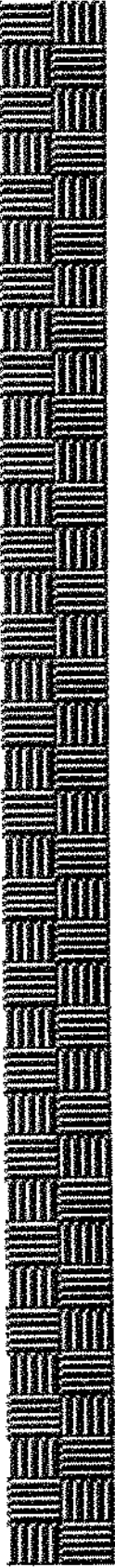
8. *SUMMARY*

Seventy six healthy children aged 6 to 16 years were studied to estimate the discriminatory levels of urinary albumin excretion rate (AER). They all have normal weight, height, blood arterial pressure, serum creatinine and urinary sediment. The urinary albumin excretion was determined in two overnight urine samples, by double-antibody radioimmunoassay (Pharmacia, Albumin-RIA).

Since the results of the urinary albumin excretion rate were not normally distributed, they were logarithmically transformed before statistical analysis. So, the Kolmogorov - Smirnov two sample test showed that the distribution became as normal. To compare the samples by the same subject was used the Wilcoxon test. All tests used the significance level of 5%. Urinary albumin excretion rate was not related to the sex of the subjects, but there was significantly difference between children aged 6 to 11 and that ones 12 to 16 years.

It was considered as discriminatory the values of the 95th percentil. So, for healthy children aged 6 to 11, for both sexes, this value was 8,70µg/min and it was of 10,85 µg/min for those ones aged 12 to 16 years. These results were defined as the mean of two samples of AER.

Applying these results in a group of diabetics pacientes aged 6 to 16 years, with 1 to 10 years of disease, of the Diabetic Ambulatory of the Clinical Hospital of UNICAMP, it was met 3 patients as "microalbuminurics". All of them were more than 11 years old and their disease last from 5 to 10 years.



9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDENUR, J.E.; ELICEO, M.T.; SERES, J.M.; CRESTO, J.C.- Nefropatia diabética en niños- Estudio mediante el dosage de albuminuria urinaria. Medicina (Buenos Aires) 49: 1-6,1989.
- ABERTI, B.; HAUSER, W.J.; HERRMANN, K.L.; ISENBERG, H.D; SHADONY, H.J. Manual of Clinical Microbiology, 5º.Ed.,1991.
- ANDERSEN, A.R.; CHRISTIANSEN, J.S., ANDERSEN, J.K.; KREINER, S.; DECHERT, T. - Diabetic nephropaty in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological stydy. Diabetologia 25:496-501,1983.
- BANGSTAD, H-J.; DAHL-JORGENSEN, K.; KJAERGAARD, P.; MEVOLD, K.; HANSSEN, K.F.- Urinary albumin excretion rate and puberty in non diabetic children and adolescents. Acta Paediatr 82:857-62,1993.
- BARZILAY, J.; WARRAM, J.H.; BAK, M.; LAFFEL, L.M.G.; CANESSA; KROLEWSKI, A.S.- Predisposition to hypertension; Risk factor for nephropaty and hypertnsion in IDDD. Kidney Int. 41:723-730,1992.
- BILO, H.J.G.; BALLEGOOIE, E.V.; HAZENBERG, H.J.A.; GANS, R.O.B.; DONKER, A.J.M. - Renal function and renal function reserve in insulin dependent diabetic during (near) normoglicaemia. Nephron. 91:295-299, 1991.
- BOGNETTI, E.; MESCHI, F.; BONFANTI, R.; GIANOLLI, L.; CHUIMELLO, G.- Decrease of glomerular hyperfiltration in short-term diabetic adolescents without microalbuminuria. Diabetes Care 16,(1):120-124,1993.
- BORCH-JOHNSEN, K.; NOGAARD,K.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.R.; JENSEN, J.S.; DECKERT, T.; PARVING, H-H.- Is diabetic nephropaty an inherited complication? Kidney Int.41:719-722,1992.

- BRENNER, B.M. - Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. Kidney Int., 23:647-655, 1983.
- BROUCHARD, B.H. & LAGRONE, L. - Effect of dietary protein restriction on functional renal reserve in diabetic nephropathy. Am. J. Med., 89:427-431, 1990.
- CAMPO Balsa, M.T.; TATO ROCHA, R.E.; TENIAS BURELLO, J.M.; RAMOS HERNANDEZ, T.- Valoración de microalbuminuria en una población pediátrica. An Esp Pediatr. 37,3-187-189,1992.
- CHIVERS, B.M.; MAUER, S.M.; RAMSAY, R.C.; STEFFES, M.W.-Relationship between retinal and glomerular lesions in IDDM patients. Diabetes,43:441-446,1994.
- CHIARELLI, F.; VERROTI, A.; MORGESE, G.- Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. Pediatric Nephrol., 9:154-158,1995.
- COOK, J.J. & DANEMAN, D.- Microalbuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. A.J.D.C., 144 (february):234-237,1990.
- COOK, J.; DANEMAN, D.; SPENO, M.; SOCHELT, EE.; PERLAMN, K.; WIWILLIANSON, B.J. - Angiotensin converting enzyme inhibitor therapy to decrease micro-albuminuria in normotensive children with insulin-dependent diabetes mellitus. J. Pediatr., 117:39-45, 1990.
- DAHLQUIST, G.; APERIA, A.; BROLERGER, O.; PERSSON, B.; WILTON, P. - Renal function in relation to metabolic control in children with diabetes of different duration. Acta Paediatr. Scand., 72:903-909, 1983.

- DAHLQUIST, G. & RUDBERG, S. - The prevalence of microalbuminuria in diabetic children and adolescents and its relation to puberty. Acta Paediatr. Scand., 76:785-800, 1987.
- D'ANTONIO, J.A; ELLIS, D.; DOFT, B.H.; BECKER, D.J.; DRASH, A.L.; KULLER, L.H.; ORCHARD, T.J.- Diabetes complications and glycemic control. The Pittsburg prospective insulin-dependent diabetes cohort study status report after 5 year of IDDM. Diabetes Care, 12:nº 10, 694-700, 1989.
- DAVIES, A.G.; POSTLETHWAITE, R.J.; PRICE, D.H.; BURN, J.L.; HOULTON, C.A.; FIELDING, B.A. - Urinary albumin excretion in school children. Arch. Dis. Child., 59:625-630, 1984.
- DAVIES, A.G.; PRICE, D.A.; POSTLETHWAITE, R.J.; ADDISON, G.M.; BURN, J.L.; FIELDING, B.A. - Renal function in diabetes mellitus. Arch. Dis. Child., 60:299-304, 1985.
- DECKERT, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A.- Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. Diabetologia, 32:219-226, 1989.
- ELLIS, E.N.; STEFFES, M.W.; GOETZ, F.C.; SUTHERLAND, D.E.R.; MAUER, S.M.- Relationship of renal size to nephropaty in type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia, 28:12-15, 1985.
- FARIA, J.B.L.- Sodium-lithium countertransport and insulin sensitivity in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. A thesis presented for the Degree of Doctor of Philosophy (PhD) of the University of London, 1992.

- FELDT-RASMUSSEN, B. - Enzyme immunoassay: an improved determination of urinary albumin in diabetes with incipient nephropathy. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 45:539-544, 1985.
- FELDT-RASMUSSEN, B. & MATHIESEN, E.R.- Variability of urinary albumin excretion in incipient diabetic nephropathy. Diabetic Nephrol., 3:101-103, 1984.
- FELDT-RASMUSSEN, B.; MATHIESEN, E.R.; JENSEN, T.; LAURITZEN, T.; DECKERT, T.- Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetes: an update of the Steno studies. Diabetologia, 34:164-170, 1991.
- GIBB, D.M.; DUNGER, D.; LEVEN, M.; SHAH, V.; SMITH, C.; BARRAT, T.M. - Early markers of the renal complication of insulin dependent diabetes mellitus. Arch. Dis. Child., 64:984-991, 1989.
- GIBB, D.M.; TOMLINSON, P.A.; DALTON, N.R.; TURNER, C.; SHAH, V.- Renal tubular proteinuria and microalbuminuria in diabetic patients. Arch. Dis. Child., 64:129-134, 1989.
- GINEVRI, F.; PICCTTI, E.; ALINOV, R.; DETONI, T.; BIAGINI, C.; CHIGGERI, G.M.; GUSMANO, R.- Reversible tubular proteinuria precedes microalbuminuria and correlates with the metabolic status in diabetic children. Pediatric Nephrol., 7:23-26, 1993.
- HANSEN, K.W.; CHRISTENSEN, C.K.; ANDERSEN, M.M.P.; CHRISTIANSEN, J.S.; MOGENSEN, C.E.- Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. Kidney Int., 41:847-854, 1992.

- HANSEN, K.W.; POULSEN, P.L.; MOGENSEN, C.E.- Ambulatory blood pressure and abnormal albuminuria in type 1 diabetic patients. Kidney Int.45 (Suppl. 45):S-134-S-140,1994.
- HASSLACHER, C.M.; STECH, W.; WAHL, P.; RITZ, E.- Blood pressure and metabolic control as risk factors for nephropaty in type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 28: 6-11,1985.
- HENRY, J.B. - Clinical and Diagnosis Management by Laboratory Methods. 18ª edition, W.B. SAUNDERS, 1991.
- HOSTETTER, T.H., RENNKE, H., BRENNER, B.M.- The case for intrarenal hypertension in the initiation and prgression of diabetic and other glomerulopathies. Am. J. Med 72 :375-380,1982.
- HULLUNEN, N.P.; KAAR, M.L.; PIETILAINEN, M.; VIERIKO, P.; REINILA, M. - Exercise induced proteinuria in children and adolescents. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 41:583-587, 1981.
- JEFFERSON, I.G.; GREENE, S.A.; SMITH, M.A.; SMITH, R.F.; GRIFFEN, N.K.G.; GAUM, J.D. - Urine albumin to creatinine ratio response to exercise in diabetes. Arch. Dis. Child., 60:305-310, 1985.
- KALTER-LEIBOVICI, O.; VAN DYK, D.J.; LEIBOVIC, L.; LOYA, N.; ERMAN, A.; KREMER, I.; BONER, G.; ROSENFELD, J.B.; KARP, M.; LARON,Z.- Risk factors for development of diabetic nefhropaty and retinopaty in jewish IDDM patients. Diabetes,40:204-210,1991.
- KAPLAN, S.A. - Diabetes Mellitus. In: Clinical Pediatric Endocrinology. ed., Editora WV Saunders Company, 1990, pg. 127-164.

- KIEN, H. & CHLOWERAKIES, C.- An immunoassay method for urinary albumin at low concentration. Lancet, 2:913-916, 1963.
- KLEIN, R.; KLEIN, B.E.K.; MOSS, S.E.; DAVIES, M.D.; DeMETS, D.L.- The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis in less than 30 years. Arch. Ophthalmol, 102:520-526, 1984.
- KOIVESTO, V.A.; HULTONEN, N.P.; VIERIKO, P. - Continuous subcutaneous insulin infusion corrects exercise induced albuminuria in a juvenile diabetes. B.M.J., 282:778-779, 1981.
- KROLEWSKI, A.S.; CANESSA, M.; WARRAM, J.H.; LAFFEL, L.M.B.; CHRISTLIEB, A.R.; KNOWLER, W.C.; RAND, L.I.- Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 318:140-145, 1988.
- KROLEWSKI, A.S.; WARRAN, J.H.; CHRISTILIEB, A.R.; BUSECK, E.J.; KAHN, R.- The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. Am. J. Med., 78:785-797, 1985.
- LEVY-MARCHAL, C.; LALORDE, K.; KENDERMAN, C.; DECHAUX, M.; CZERNICHOW, P. - Persisting glomerular hyperfiltration in short-term diabetic children without microalbuminuria. Acta Paediatr. Scand., 78:712-716, 1989.
- LUNDBAEK, K.; JENSEN, V.A.; OLSEN, T.S.; ORSKOV, H.; CHRISTENSEN, N.J.; JOHANSEN, K.; HANSEN, A.P.; OSTERBY, R.- Diabetes, diabetic angiopathy and growth hormone. Lancet, II:131-133, 1970.

- MARCONDES, E. & MACHADO, D.U.M. - Crescimento e Desenvolvimento, In: ALCÂNTARA, P.; MARCONDES, E. - Pediatria Básica, 6a. ed.; São Paulo, Ed. Sarvier, 1978.
- MARSHALL, S.M.; ALBERTI, K.G.M.M.- Comparison of the prevalence and associated features of abnormal albumin-excretion in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes. Quart.J.Med.,70: 61-71,1989.
- MATHIESEN, E.R.; OXENBOLL, B.; JOHANSEN, K.; SVENDSEN, P.Aa.; DECKERTT, T. - Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia, 26:406-410, 1984.
- MATHIESEN, E.R.; RONN, B.; JENSEN, T.; STORM, B.; DECKERT, T.- Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. Diabetes,39:245-249,1990.
- MATHIESEN, E.R.; SAURBREY, N.; HOMMEL, E.; PARVING, H-H. - Prevalence of microalbuminuria in children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 29:640-643, 1986.
- MAUER, S.M.; SUTHERLAND, D.E.R.; STEFFES, M.W.- Relationship of systemic blood pressure to nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus,Kidney Int.,41:736-740,1992.
- MAUER, S.M.; STEFFER, M.W.; BROWN, D.M. - The kidney in diabetes. Am. J. Med., 70:603-612, 1981.
- MESSENT, J.; JONES, S.; WISEMAN, M.; VIBERTI, G.C.- Glomerular hyperfiltration and albuminuria: a 8 year prospective study. Diabetologia 34 (Suppl 2):A1,1991.

MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP- Microalbuminuria in type 1 diabetic patients. prevalence and clinical characteristics. Diabetes Care,15, n°4:495-501,1992.

MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP, UNITED KINGDOM- Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients; a cohort study. B.M.J.,306:1235-1239,1993.

MOGENSEN, C.E.- Urinary albumin excretion in early long-term juvenile diabetes. Scand. J. Clin. Lab. Inves.,28 :183-193,1971.

MOGENSEN, C.E.- Renal function changes in diabetes. Diabetes,25 (Suppl 2):872-879,1976.

MOGENSEN, C.E.- Early glomerular hyperfiltration in insulin- dependent diabetes and late nephropathy. Scand. J. Clin. Lab. Invest.,46:201-206,1986.

MOGENSEN, C.E. & SCHIMITZ, O. - The diabetic kidney: from hyperfiltration and microalbuminuria to end-stage renal failure. Med. Clin. Am., 72:1465-1492, 1988.

MOGENSEN, C.E. - Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Nephology forum. Kidney Int., 31:673-689, 1987.

MOGENSEN, C.E.; CHACHAT, 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. Uremia Invest., 9(2):85-95, 1985-86.

MOGENSEN, C.E.; OSTERBY, R.; GUNDERSEN, H.J.G.- Early functional and morphologic vascular renal consequences of the diabetic state. Diabetologia,17;71,1979.

- MOGENSEN, C.E. & VITTINGHUS, E. - Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. Scand. J. Clin. Invest., 35:295-300, 1975.
- MOGENSEN, C.E. & CHRISTENSEN, C.K. - Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. N. Engl. J. Med., 311:89-93, 1984.
- MOGENSEN, C.E. & ANDERSEN, M.J.F.- Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. Diabetes, 22:706-712, 1973.
- MULLIS, P.; KOCHLI, H.P.; ZUPPINGER, K.; SCHWARZ, H.P. - Intermittent microalbuminuria in children with type 1 diabetes mellitus without clinical evidence of nephropathy. Eur. J. Pediatr., 147:385-388, 1988.
- NELSON, W.E.; VAUGHAN, V.C.; McKAY, R.J. - Diabetes Mellitus. In: Tratado de Pediatria. Sétima edicion. Mexico, Salvat Editores, 1980, p. 1315-1327.
- OSTERBY, R. & GUNDERSEN, H.J.G.- Glomerular size and struture in diabetes mellitus. early abnormalities. Diabetologia, 11:225, 1975.
- PARVING, H.-H.; HOMMEL, E.; MATHIESEN, E.; SKOTT, P.; EDSBERG, B.; BAHNSEN, M.; LAURITZEN, M.; HOUGAARD, P.; LAURITZEN, E.- Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopatý and neuropaty in patients with insulin dependent diabetes. B.M.J., 296:156-160, 1988.
- PARVING, H.-H.; NOER, I.; DECKERT, T.; EVRIN, E.; NIELSEN, S.L.; LYNGSIE, 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 diabetes. Diabetologia, 12:161-166, 1976.

- PARVING, H.-H.; OXENBOLL, B.; SVENDSEN, P.A.; CHRISTIANSEN, J.S.; ANDERSEN, A.R. - Early detection of patients risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol., 100:550-555, 1982.
- PERRONE, R.D.; MADIAS, N.E.; LEVEY, A.S.- Serum creatinine as a index of renal function; new insights into old concepts. Clin. Chem., 38, n° 10:1933-1953, 1992.
- POULSEN, P.R.; HANSEN, K.W.; MOGENSEN, C.E.- Ambulatory blood pressure in the transition normo-microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. Diabetes, 43:1248-1253, 1994.
- RASCH, R. & MOGENSEN, C.E. - Urinary excretion of albumin and total protein in normal and streptozotocin diabetic rats. Acta Endocrinol., 95:376-381, 1980.
- RAMOS, O.L.- Diabetes mellitus and hypertension. Hypertension, 11 (Suppl D):114-118, 1988.
- RIBEIRO, A. B.- Abnormalities of systemic blood pressure in diabetes mellitus. Kidney Int. 42:1470-1483, 1992.
- ROSENBAUM, D.M.; KORNGOLD, E.; TEELE, R.L. - Sonograph assesment of renal lenght in normal. A.J.R., 142:467-469, 1984.
- ROWE, D.J.F.; HAYWARD, M.; BAGGA, H.; BETTS, P. - Effect of glycaemic control and duration of disease on overnight albumin excretion in diabetic children. B.M.J.; 289:957-959, 1984.
- RUDBERG, S.; APERIA, A.; FREYSCHUSS, V.; PERSSON, B. - Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type I (insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. Diabetologia, 33:470-476, 1990.

- 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.
- RUDBERG, S.; ULLMAN, E.; DAHLQUIST, G.- Relationship between early metabolic control and the developing of microalbuminuria-a longitudinal study in children with type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia, 36:1309-1314,1993.
- SALARDI, S.; CACCIARI, E.; PASCUCCI, M.G.; GIAMBIASI, E.; TACCONI, M.; TAZZANI, R.; CICOGNANI, A.; BORIANI, F.; PUGLIOLI, R.; MANTOVANI, W.; DONATI, S. - Microalbuminuria in diabetic children and adolescents. Acta Paediatr. Scand., 79:437-443, 1990.
- SCHMITZ, A. - Microalburstix - A new screening method for detecting microalbuminuria in diabetic patients. Uremia Invest., 9:79-84, 1985-86.
- SCHWARTZ, G.J.; BRION, L.P.; SPITZER, A.- The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. Pediatric Clin. North Am., 34:571-590,1987.
- SEAQUIST, E.R.; GOETZ, F.C.; RICH, S.; BARBOSA, J.- Familial clustering of diabetic nephropathy. N.Engl.J.Med., 320:1161-1165,1989.
- SELBY, J.V.; STACEY, C.; FITZ, S.; NEWNAN, J.M.; KATZ, P.P.; SEPE, S.; Showstack, J. - The natural history and epidemiology of diabetic nephropathy. JAMA, 263:1954-1960, 1990.
- SIEGEL, S.- Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento, McGraw-Hill do Brasil, 1979.

- SPERLING, M.A.- Outpatient management of diabetes mellitus. Pediatric Clinics of North America,34:919-934,1987.
- STEFFES, M.W.; BROWN, D.M.; MAUER, S.M.- Diabetic glomerulopathy following unilateral nephrectomy in the rat. Diabetes,27: 738-744,1978.
- STEWART, L.L.; FIELD, S.R.; McARTHUR, R.G.- Genetic risk factors in diabetic retinopathy. Diabetologia ,36:1293-1298,1993.
- SILVER, A.; DAWNAY, A.; LANDON, J.; CATTIL, W.R. - Immunoassays for low concentration of albumin in urine. Clin. Chem., 32/7:1303-1306, 1986.
- SPOONER, R.J.; WEIR, R.J.; FRIER, B.M. - Detection of microalbuminuria in diabetic patients using a simple latex agglutination tes. Clin. Chimica Acta, 166:247-253, 1987.
- TASK FORCE ON BLOOD PRESSURE CONTROL IN CHILDREN - Report of the second fask force on blood pressure control in children - 1987. Pediatrics, 79:1-25, 1987.
- TREVISAN,R.; ROMANOO,N.; FIORETT,P.; SEMPLICINI, A.; DONADON, V.; DORIA, A.; NICOLOSI, G.; ZANUTINI, D.; CIPOLLINA, M.R.; LISIANI, A.A.; CREPALDI, G.; VIBERTI, G.- Clustering of risk factors in hypertensive insulin-dependent diabetes with high sodium-lithium countertransport. Kidney Int,41:855-861,1992.
- TOWNSEND, J.C. - Increased albumin excretion in diabetes. J. Clin. Pathol., 43:3-8, 1990.
- THE KROC COLABORATIVE STUDY GROUP - Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and microalbunimuria . N. Engl. J. Med., 311:355-372, 1984.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP.

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 329:977-986, 1993.

VERROTI, A.; CHIARELLI, F.; TUMINI, S.; MORGESE, G.- Serum lipids, microalbuminuria and metabolic control in diabetic children. Acta Diabetol. Lat., 28:99-104, 1991.

VIBERTI, G.C.; JARRETT, R.J.; MAHMUD, U.; HILL, R.D.; ARGYROPOULOS, A.; KEEN, H. - Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. Lancet, 26:1430-1432, 1982.

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

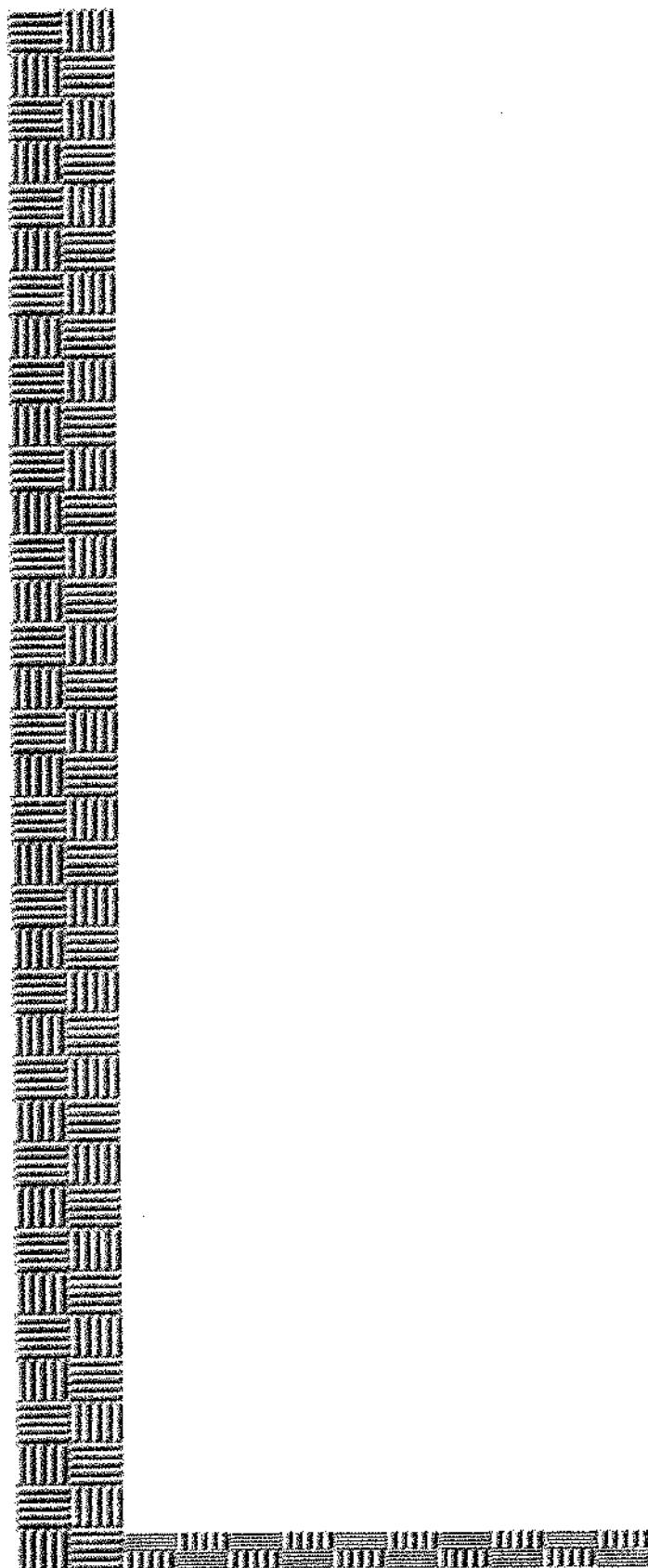
VIBERTI, G.C.; MACHINTOSH, D.; BILOUS, R.W.; PICKUP, J.C.; KEEN, H.- Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycemia. Kidney Int., 21:714-720, 1982.

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

YOUNG, B.A.; JOHNSON, R.J.; ALPRES, C.E.; ENG, E.; GORDON, K.; FLOEGE, J.; COUSER, W.G.- Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. Kidney Int., 47:935-944, 1995.

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

ZILLER, K.; WHITTAKER, E.; SULLIVAN, L.; RASKIN, P.; JACOBSON, H.R. - Effect of restricting dietary protein of the progressive or renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 324:78-84, 1991.



10. APÊNDICE

TABELA II
CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GRUPO CONTROLE: IDADE (Anos), SEXO
(F-FEMININO, M-MASCULINO), COR (BR-BRANCA, PRT-PRETA, PDA-PARDA), PESO (g),
ESTAT. (ESTATURA, cm), PA (PRESSÃO ARTERIAL), P/ID (ADEQUAÇÃO DO PESO À IDADE)
E EST/ID (ADEQUAÇÃO DA ESTATURA À IDADE)

N	IDADE	SEXO	COR	PESO	ESTAT	PA	P/ID	EST/ID
1	8	M	BR	29200	141	1	4	4
2	9	M	BR	36000	136	1	4	4
3	14	M	BR	60800	160	1	4	3
4	7	F	BR	31700	131	1	4	4
5	11	M	BR	37100	145	1	4	4
6	11	F	BR	66300	157	1	4	4
7	9	M	BR	54500	151	1	4	4
8	8	F	BR	25200	126	1	3	3
9	8	M	PRT	20000	124	1	2	3
10	9	M	BR1	32000	137	1	4	4
11	13	F	BR	42700	160	1	2	3
12	9	M	BR	27000	128	1	3	3
13	10	M	BR	30300	146	1	3	4
14	15	M	PDA	94700	182	1	4	4
15	13	F	BR	37000	145	1	2	2
16	8	M	BR	21600	120	1	2	2
17	9	M	BR	54100	147	1	4	4
18	6	M	BR	18000	103	1	2	2
19	14	M	BR	34700	145	1	2	2
20	11	M	BR	43600	145	1	4	4
21	11	M	BR	35000	152	1	3	4
22	12	F	BR	34900	150	1	2	4
23	7	M	BR	27000	128	1	4	4
24	8	F	BR	25500	118	1	2	2
25	11	F	BR	31400	131	1	2	2
26	14	F	AMA	44300	152	1	2	2
27	15	M	PDA	47400	167	1	2	3
28	13	M	PRT	39200	153	1	3	3
29	8	M	BR	28100	127	1	3	3
30	7	M	BR	24800	126	1	4	4
31	11	M	BR	36900	141	1	4	3
32	7	F	BR	18500	118	1	2	2
33	11	F	BR	32000	136	1	3	3
34	9	F	BR	22400	128	1	3	2
35	14	M	BR	62000	175	1	4	4
36	11	M	BR	32000	145	1	2	4
38	15	F	BR	47000	165	1	4	4
39	15	M	BR	51000	165	1	3	3
40	12	F	BR	33500	145	1	2	3
41	9	M	BR	58000	143	1	4	4
42	15	F	BR	44000	160	1	2	3
43	15	M	BR	56000	176	1	3	4
44	14	M	BR	48000	172	1	3	4
45	12	M	BR	38000	148	1	3	3
46	10	M	BR	37000	165	1	3	4
59	15	F	BR	54000	162	1	4	4
60	13	M	PDA	56000	166	1	4	4
61	9	M	BR	40450	135	1	4	4
62	15	M	BR	64000	175	1	4	4
63	12	M	PRT	30000	143	1	3	3
64	16	M	BR	63800	176	1	4	4
65	12	F	BR	52200	160	1	4	4
66	9	M	BR	27900	133	1	4	4
67	14	M	BR	47200	162	1	3	4

68	11	F	BR	56800	150	1	4	4
69	13	F	PRT	52000	163	1	4	4
70	13	M	PRT	48000	160	1	4	4
71	12	M	BR	43000	151	1	4	4
72	14	F	BR	62600	168	1	4	4
73	16	M	BR	71000	178	1	4	4
74	14	F	BR	61400	165	1	4	4
75	10	M	BR	52000	141	1	4	4
76	14	M	PRT	54000	178	1	4	4
77	15	M	PRT	47000	173	1	4	4
78	16	F	PRT	68000	165	1	4	4
79	15	F	BR	54000	165	1	4	4
80	14	F	PRT	59000	162	1	4	4
81	14	M	BR	58000	166	1	4	4
82	16	M	BR	61000	167	1	4	3
83	10	F	BR	31200	130	1	3	3
84	10	F	BR	38000	136	1	4	4
85	13	F	PDA	54000	162	1	4	4
86	9	M	BR	24000	129	1	3	3
87	8	F	BR	22000	125	1	2	3
89	8	F	BR	20000	122	1	2	3
90	12	M	BR	37000	145	1	3	3
91	10	F	BR	27000	134	1	3	3

* 1=pressão arterial entre percentil 3 e 90

** 2- > percentil 3 e ≤ percentil 25; 3- > percentil 25 e ≤ percentil 50; 4- > percentil 50 e ≤ percentil 97.

TABELA III
VALORES DAS MICROALBUMINÚRIAS (MICRO 1 E MICRO 2) E DA MÉDIA ARITMÉTICA
DAS DUAS EM $\mu\text{g}/\text{min}$ E DA CREATININA SÉRICA EM $\text{mg}\%$ DO GRUPO CONTROLE.

Nº DO PROTOCOLO	MICRO 1	MICRO 2	MÉDIA DAS DUAS	CREATININA SÉRICA
1	1.30	5.50	3.40	0.67
2	0.00	4.00	2.00	0.32
3	5.50	2.50	4.00	0.54
4	3.30	2.20	2.75	0.41
5	1.70	1.30	1.50	0.60
6	0.00	1.20	0.60	0.52
7	2.70	3.30	3.00	0.58
8	1.80	10.80	6.30	0.50
9	1.00	1.22	1.10	0.40
10	4.10	2.10	3.10	0.48
11	2.10	1.20	1.65	0.49
12	5.10	6.90	6.00	0.50
13	11.40	2.70	7.05	0.51
14	7.10	4.11	5.60	0.62
15	3.20	3.90	3.55	0.62
16	0.50	1.12	0.81	0.51
17	3.50	3.00	3.25	0.74
18	1.50	1.80	1.65	0.44
19	4.19	4.13	4.16	0.48
20	6.20	1.55	6.00	0.50
21	0.61	1.55	1.08	0.70
22	1.90	19.60	10.75	0.62
23	2.70	3.10	2.90	0.54
24	1.42	2.10	1.76	0.40
25	4.20	5.60	4.90	0.58
26	1.85	0.00	0.92	0.49
27	3.02	2.20	2.61	0.58
28	2.80	2.50	2.65	0.49
29	1.50	15.90	8.70	0.30
30	7.80	2.90	5.35	0.43
31	6.00	8.90	7.45	0.42
32	4.90	4.30	4.60	0.39
33	2.60	2.00	2.30	0.48
34	2.80	1.70	2.25	0.33
35	6.40	5.50	5.95	0.62
36	3.36	2.28	2.78	0.65
38	3.60	3.10	3.35	0.70
39	2.90	1.80	2.35	0.70
40	2.00	2.30	2.15	0.51
41	2.60	3.30	2.95	0.43
42	6.70	7.60	7.15	0.47
43	2.60	12.00	7.30	0.58
44	2.70	2.00	2.35	0.60
45	3.30	3.80	3.55	0.68
46	3.30	3.00	3.15	0.55
59	17.40	2.60	10.00	0.48
60	15.00	6.70	10.85	0.66
61	3.50	3.80	3.65	0.70
62	6.90	5.60	6.25	0.98

63	0.00	4.70	2.35	0.44
64	5.40	7.60	6.50	0.64
65	13.00	5.00	9.00	0.47
66	2.10	1.77	1.93	0.40
67	7.60	9.23	8.41	0.56
68	3.00	4.00	3.50	0.42
69	3.30	3.00	3.15	0.50
70	7.70	8.40	8.05	0.50
71	2.00	3.70	3.00	0.70
72	3.50	5.90	4.70	0.68
73	8.80	5.20	7.00	0.74
74	2.80	5.70	4.25	0.53
75	3.90	2.60	3.25	0.50
76	10.90	5.80	8.35	0.61
77	1.30	4.10	2.70	0.70
78	1.40	2.20	1.80	0.58
79	4.47	19.72	12.09	0.56
80	4.00	0.66	2.33	0.56
82	6.49	6.80	6.64	0.64
83	2.75	2.22	2.48	0.35
84	5.98	4.39	5.18	0.38
85	4.21	10.41	7.31	0.41
86	11.09	19.44	15.20	0.53
87	4.12	2.02	3.07	0.46
89	4.90	1.14	3.02	0.57
90	3.19	3.60	3.39	0.60
91	3.40	4.00	3.70	0.54

TABELA IX
CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES DIABÉTICOS : IDADE (ANOS), SEXO
(M = MASCULINO, F = FEMININO), COR (BR = BRANCA, PDA = PARDA), TEMPO DE
DOENÇA (TD) , PESO(gr), ADEQUAÇÃO PESO À IDADE (PESO/IDADE), ESTATURA (cm),
ADEQUAÇÃO ESTATURA À IDADE(ESTATURA/ IDADE), PRESSÃO ARTERIAL (PA)

Nº DO PROTOCOLO	IDADE	SEXO	COR	TD *	PESO	PESO/ IDADE**	ESTA TURA	EST/ IDADE**	PA ***
1	6	M	BR	2	22750	3	120	4	0
2	6	F	BR	1	15500	1	106	2	0
3	11	F	BR	3	34100	3	142	3	0
4	12	F	BR	2	37900	3	144	2	0
5	12	F	BR	2	33800	2	138	2	0
6	9	F	BR	2	27100	3	144	5	0
7	6	M	BR	1	21200	3	120	4	0
8	11	M	BR	2	24900	3	121	1	0
9	6	F	BR	1	21900	4	118	4	0
10	11	F	BR	2	40500	4	146	4	0
11	11	M	BR	1	35600	4	140	3	0
12	11	M	BR	1	28300	2	131	1	0
13	12	F	BR	2	46000	4	147	3	2
14	11	F	BR	2	47900	4	155	4	0
15	8	F	BR	2	23300	2	117	2	0
16	10	F	BR	1	34680	4	137	4	0
17	7	F	BR	1	25700	4	131	4	0
18	9	M	BR	3	24200	3	123	2	0
19	11	M	BR	3	26900	2	125	1	0
20	11	M	BR	3	31400	3	133	2	1
21	11	F	BR	1	36700	4	141	2	0
22	8	F	BR	2	31300	4	136	4	0
23	8	F	BR	1	29400	4	139	5	0
24	11	F	PDA	1	34800	3	147	4	0
25	12	M	BR	1	51900	4	162	5	1
26	6	M	BR	2	18700	3	107	2	0
27	9	F	BR	1	32200	4	141	4	0
28	11	M	BR	3	29100	2	132	2	0
29	16	F	BR	3	59500	4	160	3	0
30	12	F	BR	2	34000	3	143	2	0
31	16	F	PDA	3	56700	3	158	3	1
32	12	M	BR	2	39400	4	154	4	0
33	7	M	BR	3	34400	4	134	4	0
34	9	F	BR	2	23700	2	127	2	0
35	16	F	BR	2	52400	3	160	3	0
36	11	F	BR	2	61400	5	161	5	0
37	10	F	BR	3	35380	3	139	3	0
38	12	M	BR	1	37300	4	147	4	0
39	11	F	BR	2	25600	2	137	2	0
40	9	M	BR	2	36400	4	146	5	0
41	13	F	BR	3	41600	2	155	3	0
42	14	F	BR	3	52400	3	148	1	0

*1=<2 anos, 2=2<5anos, 3=25<10anos;

**1=<percentil 3, 2=2percentil 3 e <percentil 25, 3=225 e < percentil 50, 4=> percentil 50 e < percentil 97, 5=>97;

***0=normal, 1=normal elevada, 2=hipertensão

TABELA XII
RESULTADOS INDIVIDUAIS DOS EXAMES DE URINA TIPO I E UROCULTURA NOS
PACIENTES DIABÉTICOS

Nº DO PROTOCOLO	LEUCOCITÚRIA	HEMATÚRIA	PROTEÍNA	UROCULTURA
1	NL	NL	AUSENTE	CONTAMINADA
2	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
3	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
4	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
5	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
6	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
7	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
8	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
9	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
10	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
11	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
12	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
13	8/CPO	NL	AUSENTE	NEGATIVA
14	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
15	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
16	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
17	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
18	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
19	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
20	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
21	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
22	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
23	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
24	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
25	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
26	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
27	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
28	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
29	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
30	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
31	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
32	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
33	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
34	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
35	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
36	NL	NL	AUSENTE	CONTAMINADA
37	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
38	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
39	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
40	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
41	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA
42	NL	NL	AUSENTE	NEGATIVA

TABELA XIII

VALORES DA CREATININA SÉRICA (Cs)(mg%), DA CREATININA URINÁRIA (Cu)(mg%), DO VOLUME URINÁRIO DE 24 HORAS (VU)(ml/Kg/d), DO CLEARANCE DE CREATININA CALCULADO (CcrC)(ml/min/1,73M²), DO CLEARANCE DE CREATININA ESTIMADO POR FÓRMULA* (CcrE)(ml/min/1,73M²), DA HEMOGLOBINA GLICOSILADA 1 (HELENA®) E A HEMOGLOBINA GLICOSILADA 2 (ANALISA®)

Nº	Cs	Cu	VU	CcrC	CcrE	Hb-GL1	Hb-GL2
1	0.59	36.8	36.0	71.0	112.0	9.20	10.00
2	0.52	18.4	93.0	92.0	112.0	9.40	8.40
3	0.66	31.0	73.0	103.0	118.0	9.80	12.80
4	0.77	13.3	54.0	27.0	131.0	11.90	7.80
5	0.67	19.6	67.0	69.0	144.0	10.50	14.40
6	0.53	36.1	53.0	116.0	139.0	9.50	11.80
7	0.45	22.9	67.0	103.0	147.0	10.20	16.20
8	0.46	23.5	76.0	87.0	145.0	11.60	9.80
9	0.62	23.0	76.0	87.0	105.0	14.70	16.00
10	0.61	73.1	19.0	86.0	132.0	11.40	10.80
11	0.52	27.9	60.0	118.0	148.0	10.20	14.30
12	0.54	81.9	23.0	115.0	133.0	10.50	11.00
13	0.57	24.2	58.0	99.0	181.0	16.50	15.90
14	0.52	31.0	42.0	84.2	163.0	13.50	13.80
15	0.46	26.5	68.0	127.0	140.0	8.60	11.10
16	0.61	31.1	50.0	76.3	124.0	12.10	13.50
17	0.67	33.0	48.0	75.0	124.0	11.10	10.50
18	0.64	30.1	81.0	119.0	106.0	10.10	11.10
19	0.54	17.5	51.0	51.90	127.0	11.70	21.40
20	0.56	9.1	122.0	70.0	131.0	14.40	26.80
21	0.49	20.0	62.0	90.0	158.0	12.20	19.90
22	0.64	33.2	48.0	86.0	117.0	12.80	12.70
23	0.50	35.2	46.0	106.0	153.0	11.00	10.60
24	0.65	39.0	54.8	121.0	124.0	14.80	13.40
25	0.65	47.7	55.0	164.0	174.0	10.30	15.30
26	0.65	28.5	29.0	79.0	91.0	8.80	12.00
27	0.66	58.1	22.0	66.0	118.0	9.50	11.20
28	0.53	28.3	77.0	143.0	137.0	10.50	9.80
29	0.63	23.6	37.0	62.30	139.0	10.40	9.70
30	0.58	17.3	73.0	76.0	173.0	10.30	10.10
31	0.62	39.5	39.0	107.0	120.0	14.40	12.90
32	0.50	38.3	56.0	152.0	216.0	8.90	11.30
33	0.72	29.9	53.0	79.0	116.0	14.00	11.80
34	0.45	16.5	72.0	80.0	155.0	12.70	12.00
35	0.57	46.1	19.0	64.0	196.0	11.20	10.10
36	0.7	37.7	41.0	104.0	126.0	10.60	10.30
37	0.59	4.6	71.0	20.0	130.0	13.50	12.60
38	0.49	27.0	48.0	94.0	210.0	8.50	11.40
39	0.52	41.8	45.0	110.20	145.0	11.80	9.00
40	0.54	33.2	42.0	94.0	149.0	11.50	10.50
41	0.53	83.0	23.0	132.0	205.0	10.30	11.00
42	0.68	13.7	94.0	83.0	152.0	13.90	16.10

TABELA XVI
RESULTADOS DO EXAME DE FUNDO DE OLHO (FO), ULTRASSONOGRAFIA RENAL (US),
DOSE DIÁRIA DE INSULINA (INS) EM UNIDADE/KG, ANTECEDENTES FAMILIARES
(ANTEC.) DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, E VALORES DAS TRÊS AMOSTRAS DE
MICROALBUMINÚRIA (MICRO 1,2,3 EM ug/min)

Nº	FO	US	INS.	ANTEC.	MICRO 1	MICRO 2	MICRO 3
1	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	6.00	0.77	...
2	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	0.53	1.15	3.00
3	NL	NL	0.9	NEG.	10.79	3.00	2.50
4	NL	NL	0.5	NEG.	0.49	1.80	9.12
5	NL	NL	0.6	NEG.	0.42	2.30	5.05
6	NL	NL	0.7	S(AVÓS)	2.56	1.34	15.20
7	NL	NL	0.6	NEG.	14.18	4.00	3.20
8	NL	NL	1.0	NEG.	5.09	6.47	2.26
9	NL	NL	0.4	S(AVÓS)	1.90	2.20	1.90
10	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	1.00	1.44	1.04
11	NL	NL	0.8	NEG.	7.90	1.66	2.90
12	NL	NL	0.4	S(AVÓS)	2.25	4.50	3.00
13	NL	> NL	0.7	S(AVÓS)	1.64	8.19	5.29
14	NL	NL	0.5	NEG.	2.90	5.38	10.04
15	NL	NL	1.2	NEG.	4.77	3.76	2.91
16	NL	> NL	0.5	S(PAI)	5.64	9.37	7.00
17	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	4.89	3.11	2.41
18	NL	NL	0.5	S(AVÓS)	1.39	1.28	1.00
19	ALT.	NL	0.5	NEG.	1.00	10.0	12.80
20	NL	NL	1.2	NEG.	3.61	5.00	2.10
21	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	4.00	8.25	3.20
22	NL	NL	0.7	S(AVÓS)	2.48	4.58	4.20
23	NL	NL	0.6	S(AVÓS)	9.50	5.37	...
24	NL	NL	0.4	NEG.	0.63	2.25	...
25	NL	NL	0.4	S(AVÓS)	8.29	18.78	6.63
26	NL	NL	0.7	NEG.	4.04	3.29	...
27	NL	NL	0.7	S(AVÓS)	3.40	4.59	8.61
28	NL	NL	0.7	S(AVÓS)	6.30	4.52	3.00
29	NL	NL	0.6	NEG.	13.16	4.83	10.78
30	NL	NL	0.9	NEG.	11.43	8.02	7.38
31	NL	NL	0.8	S(MÃE)	2.88	4.80	3.00
32	NL	NL	0.6	S(PAI)	3.82	2.56	2.41
33	NL	NL	...	S(AVÓS)	0.62	2.10	...
34	NL	NL	0.9	NEG.	2.24	3.60	3.02
35	NL	NL	0.5	NEG.	1.09	2.18	...
36	NL	NL	0.7	S(AVÓS)	2.00	2.91	2.10
37	NL	NL	0.9	NEG.	0.78	8.60	0.33
38	NL	NL	0.4	NEG.	3.11	3.38	4.43
39	NL	NL	0.9	S(PAI)	2.72	4.19	...
40	NL	NL	0.8	NEG.	7.18	6.05	...
41	NL	NL	0.9	S(AVÓS)	4.50	2.00	...
42	NL	NL	0.7	S(PAI)	141.0	14.74	75.39

NL-sem alterações, ALT.-alterado ; S-sim, NEG.negativo ; >NL