

Ord Acervo: 69838
R13838576105
05104105 - BCS

PAULO ROSSAS MOTA

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E
RETINOPATIA EM PORTADORES DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2 COM NÍVEIS NORMAIS DE
ALBUMINÚRIA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Orientadora:

Profa. Dr.^a Adriana Costa e Forti

Co-orientador:

Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima

T 616.462
M871d
ex. 1

FORTALEZA

2003



M871d

Mota, Paulo Rossas

Doença arterial coronariana e retinopatia em portadores de diabetes mellitus tipo 2 com níveis normais de albuminúria / Paulo Rossas Mota. -- Fortaleza, 2004.

81 f.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Adriana Costa e Forti.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.

1. Diabetes Mellitus tipo 2. 2. Cardiopatia coronariana. 3. Cardiopatias. 4. Retinopatia diabética. 5. Albuminúria – urina. I. Título. II. Forti, Adriana Costa e (Orient.).

CDD 616.462



PAULO ROSSAS MOTA

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA E
RETINOPATIA EM PORTADORES DE DIABETES
MELLITUS TIPO 2 COM NÍVEIS NORMAIS DE
ALBUMINÚRIA

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em: 30 / 10 / 2003.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.ª Dr.ª Adriana Costa e Forti (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. José Wellington Oliveira Lima (Co-orientador)
Universidade Estadual do Ceará - UECE

Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof.ª Dr.ª Terezinha do Menino Jesus Silva
Universidade Federal do Ceará - UFC

À Jacqueline, companheira de todas as horas, com quem divido igualmente os méritos de minhas conquistas, pelo incentivo e amor.

Aos meus filhos, Paulo, Marcella, Lucas e Matheus, pela alegria de tê-los ao meu lado como bons amigos, esperando que todo nosso exemplo de ética na vida possa torná-los verdadeiros cidadãos.

À minha mãe, por todo o carinho que recebi e por desde cedo ter acreditado que meu futuro profissional estava ligado à medicina e a meu pai pelo exemplo de dignidade durante seus quase 90 anos, bem como, por todas as lições de vida que recebi.

AGRADECIMENTOS

À professora Dr.^a Adriana Costa e Forti, amiga e orientadora, pelo seu exemplo de dedicação à Medicina e pesquisa e pelo apoio e incentivo a realização desse estudo.

Ao Professor Dr. José Wellington Oliveira Lima, que com sua objetividade, profundo conhecimento em epidemiologia e amizade contribui de forma decisiva par a elaboração dessa tese.

Ao colega Dr. Ricardo Evangelista Marrocos Aragão, pela disponibilidade e competência na avaliação oftalmológica dos pacientes.

Aos colegas Dr.^a Márcia Maria Carneiro, Dr. Francisco Eduardo Leitão, pela disponibilidade e competência na realização dos ecocardiogramas.

Aos colegas Dr. Túlio César Pinheiro, e Dr. William Bezerra pela eficiente realização dos testes de esforço.

À Dr.^a Eni Fleck Paula Pessoa, a quem admiro pela seu exemplo de ética no trabalho, competência profissional e incentivo à pesquisa.

À Dr.^a Maria do Carmo Vidal Gadelha, pela coordenação dos exames laboratoriais.

À funcionária Eunice Menezes Silva, pela realização da monitorização ambulatoriais da pressão arterial e pelo grande apoio logístico durante a pesquisa.

Aos acadêmicos Angela Viana de Melo, André Luiz Carvalho de Vasconcelos, pela inestimável contribuição na seleção, convocação de pacientes e organização dos prontuários.

Ao funcionário Antônio Evândio Pereira, do Centro de Processamento de Dados, pelo seu trabalho competente na digitação e organização do banco de dados.

Às funcionárias, Georzila Sá Pádua da Silva, Keila Antunes, e Valdívia Calvacanti, pelo apoio no atendimento aos pacientes.

À bibliotecária Eliene Moura pela normalização deste trabalho.

“A vida é bela e fácil de ser vivida, desde que não a cumulemos de complicações.”

(Luciano Mota)

RESUMO

As Doenças Cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade no Diabetes Mellitus. A detecção precoce dessas complicações é a grande estratégia de prevenção. A microalbuminúria dosada em urina de 24h (30-300 mg/24h) tem sido utilizada para detectar pacientes de alto risco de desenvolver complicações vasculares. Dados de literatura indicam que a excreção urinária de albumina, em níveis sub-microalbuminúricos, já pode ser preditora de doença macro e microvascular. Com o intuito de estabelecer a relação da doença vascular com níveis normais de albuminúria, analisamos em 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com função renal normal, a prevalência de uma macrovasculopatia, a Doença Arterial Coronariana (DAC) e de uma microvasculopatia, a Retinopatia Diabética (RD). Analisamos também, a associação desses desfechos com dois estratos de albuminúria, que denominamos de normal (menor ou igual a 14 mg/24h) e normal alto (maior do que 14 mg/24h). Estudamos ainda, a associação de DAC, RD e da albuminúria no seu estrato normal alto com as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de diagnóstico, história familiar de diabetes, tabagismo, índice de massa corpórea (IMC), circunferência abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), ausência de descenso noturno na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), RD, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, e hemoglobina glicada. A prevalência de DAC foi de 24,1% em 145 pacientes e de RD foi de 18,3%, em 142 pacientes. Encontramos associação estatisticamente significativa de DAC com o nível de albuminúria normal alto RR 2,79 (95% IC, 1,88-4,16; $p < 0,001$). Entretanto não encontramos associação estatisticamente significativa de DAC com as outras variáveis estudadas; houve uma tendência de associação com a idade maior que 60 anos ($p=0,08$). Encontramos associação estatística de RD com sexo feminino ($p=0,028$), tempo de diagnóstico maior que 5 anos ($p=0,022$) e uma tendência de associação com ausência de descenso noturno na MAPA ($p=0,067$). Não encontramos associação estatisticamente significativa da RD com nenhum dos dois estratos de albuminúria ($p=0,657$). Também não foi observado em nossa amostra, relação estatística da albuminúria nos valores normais altos, com as variáveis estudadas. Nossos dados mostram que já existe uma associação estatística significativa entre DAC e os níveis de albuminúria superiores a 14 mg/24h, mas essa associação estatística não ocorre com a RD.

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in patients with diabetes mellitus. Measurement of microalbuminuria in urine at 24h (30-300 mg/24h) may be used for early detection of patients at high risk for development of vascular complications. According to a number of reports, submicroalbuminuric level of albumin excretion in the urine is already a predictor of micro and macrovascular disease. In order to establish a relation between vascular disease and normal levels of albuminuria, we analyzed the prevalence of Coronary Artery Disease (CAD) a macrovasculopathy and Diabetic Retinopathy (RD) a microvascular complication, with two levels of albuminuria, the former termed 'normal' $\leq 14\text{mg}/24\text{h}$, the latter 'high normal' $> 14\text{mg}/24\text{h}$, in 145 type 2 diabetic patients with normal renal function. We also studied the association between CAD and DR along with the association of high normal albuminuria with the variables gender, age, time of diagnosis, family history of diabetes, smoking habits, BMI, abdominal circumference, high blood pressure, absence of nocturnal BP fall as registered by Ambulatory 24-h BP monitoring, retinopathy, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and glycohemoglobin. The overall prevalence of CAD was 24%, while that of DR was 18.3% for 142 patients. No statistically significant association was found between CAD and the variables included in the study. A tendency was observed towards an association with age over 60 years ($p=0.08$) and with family history of hypertension ($p=0.058$). A statistically significant association was found between CAD and high normal albuminuria (RR=2.79; 95% IC, 1.88-4.16; $p<0.001$). DR was statistically associated with female sex ($p=0.028$), time of diagnosis over 5 years ($p=0.022$), and displayed a tendency for association with absence of nocturnal BP fall ($p=0.067$), but was not statistically associated with either of the two levels of albuminuria ($p=0.657$). No significant association was observed between albuminuria and the variables of the study. It may be concluded from the present findings, that of CAD is already significantly associated with normal levels of albuminuria $> 14\text{mg}/24\text{h}$ while the presence of DR cannot be statistically associated with high normal levels of albuminuria.

LISTA DE TABELAS

1	Características clínicas e laboratoriais dos 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	37
2	Prevalência de Doença Arterial Coronariana em 145 portadores de DM tipo 2 e Retinopatia em 142 DM tipo 2, de acordo com níveis de albuminúria	40
3	Prevalência fatores de risco clínicos e metabólicos para doença cardiovascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	41
4	Prevalência de Doença Arterial Coronariana (DAC),segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	42
5	Prevalência de Doença Arterial Coronariana, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	43
6	Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	44
7	Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	45
8	Prevalência de pacientes com microalbuminúria > 14mg/100ml, segundo potenciais fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	46
9	Prevalência de pacientes com microalbuminúria >14mg/24H, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	47
10	Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Doença Arterial Coronariana (DAC), numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2	80
11	Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Retinopatia numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2	81

LISTA DE TABELAS

1	Características clínicas e laboratoriais dos 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	37
2	Prevalência de Doença Arterial Coronariana em 145 portadores de DM tipo 2 e Retinopatia em 142 DM tipo 2, de acordo com níveis de albuminúria	40
3	Prevalência fatores de risco clínicos e metabólicos para doença cardiovascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	41
4	Prevalência de Doença Arterial Coronariana (DAC),segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	42
5	Prevalência de Doença Arterial Coronariana, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	43
6	Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal	44
7	Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	45
8	Prevalência de pacientes com microalbuminúria > 14mg/100ml, segundo potenciais fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	46
9	Prevalência de pacientes com microalbuminúria >14mg/24H, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal	47
10	Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Doença Arterial Coronariana (DAC), numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2	80
11	Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Retinopatia numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2	81

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	Epidemiologia do Diabetes Mellitus Tipo 2	12
1.2	Diagnóstico e classificação	14
1.3	História natural e patogenia do Diabetes Mellitus Tipo 2	17
1.4	Retinopatia diabética	19
1.5	Doença cardiovascular e Diabetes Mellitus Tipo 2	21
1.6	Microalbuminúria e Diabetes Mellitus	24
2	OBJETIVOS.....	29
2.1	Objetivo geral	29
2.2	Objetivos específicos	29
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	30
3.1	População de estudo	30
3.2	Amostra de estudo	30
3.3	Métodos	31
3.3.1	Definições dos parâmetros clínicos e laboratoriais	32
3.4	Ética	35
3.5	Análise estatística	35
4	RESULTADOS	37
4.1	Perfil da amostra estudada	37
4.2	Prevalência de DAC, retinopatia de acordo estratos de albuminúria	39
4.3	Prevalência de fatores de risco para doenças vasculares	40

4.4 Prevalência de DAC de acordo com os fatores de risco	42
4.5 Prevalência de retinopatia diabética de acordo com os fatores de risco	44
4.5 Prevalência de valores normais altos de albuminúria de acordo com fatores de risco	46
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS	66
APÊNDICES	80

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus assumiu nas últimas décadas proporções epidêmicas nos países do primeiro mundo. Conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), essa doença também acometerá os países em desenvolvimento nessa mesma magnitude até o ano de 2025 (1).

A Doença Arterial Coronariana (DAC), principal expressão clínica da macrovasculopatia em diabéticos, é nesses pacientes a principal causa de morbimortalidade. Os diabéticos adultos tem mortalidade por doença cardíaca 2 a 4 vezes maior que na população não diabética (2,3,4,5,6).

A Retinopatia Diabética (RD) que está freqüentemente associada a Nefropatia Diabética, e traduz o comprometimento da microcirculação é a principal causa de novos casos de cegueira entre adultos na faixa etária de 20 a 74 anos, nos Estados Unidos, sendo responsável por 12.000 a 24.000 casos de amaurose por ano (7). Tem sido também demonstrada uma associação entre mortalidade cardiovascular e Retinopatia diabética (8,9,10).

Identificar pacientes diabéticos com risco aumentado de desenvolver essas graves e incapacitantes complicações, têm sido uma preocupação constante entre todos os profissionais de saúde envolvidos com essa doença (11,12,13,14,15,16,17,18).

Nas ultimas décadas, dados clínicos e experimentais têm demonstrado que a presença de microalbuminúria de 24 h, é um fator de risco independente para doença renal no diabetes (11,14,19,20,21). Recentemente evidências apontam que a microalbuminúria é também um fator de risco independente para morbimortalidade cardiovascular, notadamente para Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC), mesmo

naqueles pacientes sem doença renal (14,22,23,24). Uma série de fatores de risco cardiovasculares têm sido descrita nesses indivíduos, indicando a suscetibilidade de desenvolver extensa doença vascular (25,26,27,28,29,66). Isso coloca a Microalbuminúria de 24 h como uma das opções mais atrativas na prática clínica diária, para detecção de pacientes de risco e a conseqüente adoção de medidas de prevenção primária, capazes de modificar a história natural das complicações micro e macrovasculares no diabético.

Apesar de todas as evidências apresentadas na literatura mundial credenciando e validando a microalbuminúria como um importante preditor de doenças micro e macrovasculares, trabalhos publicados recentemente questionam seu valor preditivo e o ponto de corte que define a normalidade, já que níveis sub-microalbuminúricos já estão estatisticamente associados ao aumento de risco cardiovascular (11,15,103).

1.1 Epidemiologia do Diabetes Mellitus Tipo 2

O Diabetes Tipo 2 (DM 2) constitui-se hoje em um dos maiores problemas de saúde pública do nosso planeta. Enquanto sua prevalência está aumentando exponencialmente, cerca de 50% da população diabética ainda continua sem diagnóstico (30). Estimativas da O M S prevêm que mais de 300 milhões de pessoas terão Diabetes por volta do ano de 2025 (1,31). É também esperado que 80% dessa população, esteja distribuída entre os países em desenvolvimento e acometendo principalmente o indivíduo na sua faixa de idade produtiva. Do total de casos de Diabetes, 90% são do tipo 2, 5 a 10% do tipo 1 e cerca de 2% do tipo secundário ou associado a outras síndromes. O Diabetes Gestacional, uma condição clínica transitória durante a gravidez, ocorre em 2 a 3% das gestações (32,33,34). No Brasil de acordo com o Estudo Brasileiro de Diabetes Gestacional a prevalência é de 8%.

Estimativas globais de prevalência do diabetes, mostram que no Brasil a estimativa atual é de 5 milhões de diabéticos, com uma previsão de que em 2010 essa doença atinja 11 milhões de indivíduos (31). Um Estudo Multicêntrico de Prevalência de Diabetes, realizado no Brasil em 1988, mostrou que na população urbana de 30 a 69 anos, a prevalência de Diabetes era de 7,6%, acometendo homens e mulheres igualmente e aumentando consideravelmente com a idade, quadro semelhante ao observado em países desenvolvidos. No mesmo estudo, o Ceará mostrou uma prevalência de 6%, com uma percentagem de subdiagnóstico de 64,5% (35). Estudo posterior realizado em Ribeirão Preto mostrou uma prevalência ainda maior de diabetes (12,1 %) na população urbana de 30-69 anos (36).

É de grande importância no contexto epidemiológico dessa doença o grupo daqueles com tolerância a glicose diminuída, cuja prevalência é de 7,8% na população brasileira de 30 a 69 anos. A intolerância a glicose aumenta o risco de desenvolvimento do diabetes e de doença cardiovascular (35,37,38,39,40).

Outra importante conclusão do Estudo Multicentrico de Diabetes no Brasil é que, entre aqueles com conhecimento do diagnóstico, aproximadamente 20% não faziam qualquer tratamento e, apenas 8% deles recebiam insulina. Sabe-se que, cerca de 25% dos diabéticos tipo 2 requerem insulina para um controle glicêmico adequado. A análise da atual situação do diabetes no nosso país evidencia, que é uma doença de prevalência crescente, que é grande o número de pacientes que desconhecem sua doença, e dos que estão em tratamento, a maioria está sem controle metabólico adequado (35,36).

Esse grande contingente de diabéticos apresenta uma alta morbimortalidade quando comparado aos não diabéticos e hoje representa no Brasil a principal causa de cegueira adquirida, insuficiência renal crônica e é um importante determinante de amputações de membros inferiores e um dos principais fatores de risco cardiovascular.

Além do alto custo pessoal e social que o diabetes determina ao indivíduo, muitas vezes em fase produtiva da sua vida, em função da alta morbi-mortalidade, é também elevadíssimo o custo financeiro para o tratamento da doença e suas complicações. Nos Estados Unidos, onde a prevalência de diabetes é de 7%, o tratamento desses pacientes utiliza 15% do orçamento total destinado à saúde. Sabemos também, que os custos envolvidos no tratamento de suas complicações micro e macrovasculares são altíssimos, representando atualmente 90% dos custos diretos e indiretos com o diabético (41). Os valores relativos a perda de produtividade, embora não bem caracterizados, são também substanciais (30). O impacto financeiro do diabetes no nosso país não é bem conhecido, mas com base nos dados mundiais, podemos esperar que sejam cifras também muito elevadas principalmente para o limitado orçamento que dispõe historicamente o nosso sistema saúde.

Portanto, é imperativo que, com base nos dados epidemiológicos do Diabetes Mellitus, sejam traçadas estratégias para as ações de saúde visando a prevenção em todos os níveis, para o enfrentamento desse grave problema de saúde pública mundial.

1.2 Diagnóstico e classificação

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma síndrome de etiologia múltipla, heterogênea, decorrente da deficiência da secreção da insulina por uma redução da função da célula β e da insulino-resistência no músculo esquelético, tecido adiposo e no fígado. Como consequência, desenvolve-se hiperglicemia crônica, com alterações no metabolismo dos carboidratos, lípidos e proteínas. Esse desarranjo metabólico desencadeia lesões no sistema microvascular envolvendo os rins (nefropatia), retina (retinopatia e maculopatia), os nervos (neuropatia

periférica e autonômica) e, no sistema macrovascular, caracterizando a cardiopatia isquêmica, doença cérebro vascular e doença vascular periférica (32).

A hiperglicemia causa os sintomas clássicos de poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso, que não ocorrem na maioria dos casos de Diabetes Mellitus tipo 2. Nesses pacientes, poderá haver hiperglicemia por um longo período de tempo, sem que o diagnóstico seja feito, mas capaz de determinar as alterações funcionais ou patológicas características da doença (34,42).

Para o diagnóstico do Diabetes Mellitus e dos estágios que o precedem, chamados de glicose de jejum alterada e tolerância a glicose diminuída, os procedimentos adotados são a dosagem da glicose no soro ou plasma após jejum de 8 horas e o teste padronizado de tolerância à glicose (TTG) após administração de 75 gramas de glicose anidra por via oral, com medidas da glicemia nos tempos 0 e 120 minutos após a sobrecarga de glicose (32,33,34) (Quadro 1).

QUADRO 1 - Valores de glicose plasmática (em mg/dl) para diagnóstico de Diabetes Mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categorias	Glicemia em Jejum*	Glicemia 2h após 75g glicose	Glicemia Casual**
Glicemia de jejum alterada	>110 e < 126	<140 (se realizada)	
Tolerância à glicose diminuída	< 126 e	≤140 e < 200	
Diabetes mellitus	≤ 126 ou	> 200 ou	≤ 200 (com sintomas clássicos)***

* O jejum é definido como a falta de ingestão calórica de no mínimo 8 horas

** Glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem observar o intervalo da última refeição

*** Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia e perda de peso.

Essas categorias mostram claramente que, na história natural da doença, independentemente de sua etiologia, o paciente pode evoluir para diferentes estágios clínicos. A classificação etiológica permite-nos uma melhor compreensão das causas do Diabetes Mellitus (Quadro 2).

QUADRO 2 - Classificação do Diabetes Mellitus.

Classificação do Diabetes Mellitus
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 1: destruição da célula beta, geralmente ocasionando deficiência absoluta de insulina, de natureza auto-imune ou idiopática.
<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2: varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina, a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica
<ul style="list-style-type: none"> • Outros tipos específicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ defeitos genéticos funcionais da célula beta ▪ defeitos genéticos na ação da insulina ▪ doenças do pâncreas exócrino ▪ endocrinopatias ▪ induzidos por fármacos e agentes químicos ▪ infecções ▪ formas incomuns de diabetes imuno-mediato ▪ outras síndromes genéticas geralmente associados ao diabetes.
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes gestacional

1.3 História natural e patogenia do Diabetes Mellitus Tipo 2

O Diabetes Mellitus tipo 2 é uma condição heterogênea atribuída a vários mecanismos patológicos. Três defeitos metabólicos básicos caracterizam a doença: resistência periférica à insulina, defeito na secreção da insulina e aumento na produção de glicose pelo fígado (43,44,45). A redução na sensibilidade à ação da insulina no hepatócito, fibra muscular e adipócito, acarreta estímulo para aumento na produção/secreção pancreática de insulina para manter a normoglicemia, criando o estado de hiperinsulinemia (47). A hiperinsulinemia é resultante de uma hiperfunção das células beta na tentativa de compensar a resistência a insulina. Esse mecanismo compensatório é capaz de manter a glicose controlada por algum tempo, mas, com o passar do tempo, nas pessoas geneticamente predispostas ao desenvolvimento de diabetes, surge a intolerância a glicose caracterizada laboratorialmente por hiperglicemia pós-prandial (42). Na medida em que a resistência a insulina se agrava, surgem os defeitos na secreção de insulina. O United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), mostra que a função das células beta já se encontra reduzida em 50% dos diabéticos no momento do diagnóstico (46).

Existem numerosos estudos prospectivos e transversais que têm demonstrado o risco cumulativo de desenvolver diabetes uma vez que a tolerância a glicose diminuída é identificado (48,37). Dependendo do período de seguimento e do grupo étnico, estudos longitudinais têm demonstrado que cerca de 1/3 dos indivíduos com tolerância a glicose diminuída progridem para o estado diabético (39).

A resistência à insulina é hoje considerada a base de uma síndrome que predispõe a aterosclerose e doença macrovascular, notadamente Doença Cardiovascular (DCV) (38). Reaven e col. em 1988 notaram que pacientes com insulino resistência e hiperinsulinemia,

apresentavam além de intolerância a glicose; dislipidemia caracterizada por triglicerídeos aumentados, HDL colesterol baixo e altos níveis de LDL-colesterol, hipertensão arterial e doença cardiovascular aterosclerótica. A essa associação de anormalidades foi dado o nome de Síndrome X. Esse conceito foi posteriormente estendido e, à sua definição, foram incorporados a presença de obesidade visceral, microalbuminúria, fibrinólise anormal por aumento do ativador do inibidor do plasmingênio (PAI I), hiperandrogenismo e hiperuricemia, passando a ser chamada de Síndrome Plurimetabólica (39,38). Na realidade, a descrição dessa síndrome antecedeu aos trabalhos de Reaven e col. em 1988, já que em 1928 Kylin havia descrito a associação mórbida de hipertensão, hiperglicemia e gôta (38).

Dados epidemiológicos mostram claramente que a Síndrome Metabólica acomete cerca de 10% da população geral e 80% dos diabéticos Tipo 2, representando um importantíssimo fator de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (34).

Sabemos que a Síndrome Metabólica está relacionada a fatores ambientais e genéticos. Entre os genes possivelmente implicados na sua etiologia estão os receptores beta 3 adrenérgicos, lipase lipoproteína, glicogênio sintetase, e AND mitocondrial, que têm transmissão materna (44). Por outro lado, as modificações no estilo de vida tais como, envelhecimento, obesidade, sedentarismo e gravidez são associações muito mais evidentes com a resistência à insulina (49).

Nos casos com diabetes já instalado, o efeito tóxico da hiperglicemia crônica, resulta em posterior deterioração da sensibilidade à insulina e de sua secreção (glicotoxicidade), que é agravada pela concentração elevada de ácidos graxos livres (lipotoxicidade) (44). Estudos experimentais mostram que aumentos agudos nos níveis dos ácidos graxos livres (FFAs), também aumentam a resistência à insulina em diabéticos e não diabéticos (50). Para níveis de FFAs baixos ($< 100\mu\text{mol/L}$), a sensibilidade à insulina em

diabéticos tipo 2 obesos é cerca de 50% da dos não obesos, o que sugere que os FFAs são responsáveis por 50% da resistência à insulina encontrada nos diabéticos obesos (51).

Embora os estágios iniciais do diabetes sejam assintomáticos, os níveis de glicemia presentes já são suficientemente altos para determinar o início do processo que evoluirá para a microangiopatia. A incidência de retinopatia e nefropatia, duas das maiores expressões da doença microvascular, correlaciona-se com a severidade da hiperglicemia e duração do diabetes. A doença macrovascular já está claramente associada ao estágio de tolerância a glicose diminuída. Essa condição comumente acompanhada por baixos níveis de HDL-colesterol, aumento nos triglicérides e hipertensão arterial que, somados à alterações na cascata da coagulação, constituem as bases fisiopatológicas para o risco aumentado da aterosclerose. Dessa forma, fica claro que, diferentemente da doença microvascular, que pode ter sua história natural alterada pelo controle metabólico, o controle da doença macrovascular depende principalmente de estratégias de intervenção para o controle rigoroso dos fatores de risco cardiovascular tais como, hipertensão e hipercolesterolemia (52,22).

Considerando que a doença cardiovascular e o Diabetes Mellitus tipo 2 são os principais elementos da Síndrome de Resistência à Insulina, alguns autores propuseram renomea-la de Síndrome Dismetabólica Cardiovascular (53).

1.4 Retinopatia diabética

A Retinopatia Diabética representa uma importante causa de morbidade em pacientes diabéticos, uma vez que é a principal causa de cegueira nos Estados Unidos em indivíduos na sua fase produtiva da vida (20-65 anos) (7,54). A cegueira é 25 vezes mais

freqüente no diabético que na população geral e lamentavelmente 90% desses casos poderiam ser prevenidos.(54,55) O risco de desenvolver RD após 15 anos de diabetes é de 98% entre diabéticos tipo 1 e 78% entre aqueles com tipo 2 (7).

A lesão é resultante de uma associação de mecanismos hemodinâmicos, bioquímicos e hormonais (56). A hiperglicemia crônica através do acúmulo de sorbitol e de produtos avançados de glicosilação nas células retinianas associadas a incapacidade de autoregulação do fluxo sanguíneo retiniano causa a retinopatia (56,57). Dois grandes estudos dão suporte a teoria da hiperglicemia na lesão retiniana: O Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group que acompanhou diabéticos tipo 1 e o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) que envolveu diabéticos tipo 2 (58,52). Em ambos, o controle intensivo da glicemia reduziu a incidência de novos casos de retinopatia, sendo essa redução proporcional ao grau de controle glicêmico estimado pela hemoglobina glicada. No DCCT o controle intensivo preveniu ou reduziu a incidência de retinopatia em 27% e reduziu a progressão de retinopatia preexistente em 39-76% (58,59).

A RD, também uma das expressões clínicas da doença microvascular, guarda estreita relação com a Nefropatia Diabética (7). Essa associação ocorre independentemente do controle metabólico e do tempo de diagnóstico, sugerindo uma mesma via patogênica para as duas complicações (54,57). Pacientes com diabetes tipo 1, quase sempre, apresentam retinopatia precedendo o início do estágio da nefropatia clínica (albuminúria > 300 mg/24h) (60). Entre diabéticos tipo 2, embora essa associação não seja tão clara, ela existe principalmente em alguns grupos étnicos, conforme demonstrado em estudo prospectivo que seguiu durante 8 anos diabéticos tipo 2 de origem hispânica e de raça branca. A presença de microalbuminúria foi preditora de retinopatia nos brancos ($p=0,03$), mas não nos hispânicos (61). Os diabéticos tipo 2 com marcada proteinúria e retinopatia, provavelmente têm

nefropatia diabético enquanto aqueles sem retinopatia apresentam uma alta incidência de doença glomerular não diabética (61,7).

A presença de retinopatia diabética severa também pode ser um fator de risco para morte devido à doença coronariana isquêmica (8). Rajala mostrou em estudo prospectivo controlado, que o risco de morte foi 5 vezes maior em diabéticos com retinopatia, quando comparado com controles não diabéticos (9).

1.5 Doença cardiovascular e Diabetes Mellitus Tipo 2

A Doença Cardiovascular é a principal causa de mortalidade entre os diabéticos tipo 2. O Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), que seguiu 5.000 indivíduos por 12 anos e os comparou com mais de 350.000 não diabéticos mostrou que a ocorrência de morte por causa cardiovascular foi 3 vezes maior nos indivíduos diabéticos quando comparados aos controles não diabéticos, independentemente dos outros fatores: hipertensão arterial sistólica, colesterol elevado e tabagismo, que quando presentes aumentam a mortalidade por doença cardiovascular no diabético (5).

Estima-se que a Doença Cardiovascular responda por cerca de 80% dos óbitos, sendo a DAC responsável por 50% dos casos. O risco relativo de morte por eventos cardiovasculares em pacientes diabéticos tipo 2 diabéticos, ajustado para idade, é três maior do que nos não diabéticos. Quando analisados os diabéticos que já tiveram infarto com os não diabéticos na mesma condição, pode-se observar uma mortalidade 3 vezes maior nos primeiros (3). A incidência do segundo infarto, após 7 anos, em pacientes não diabéticos é semelhante a dos diabéticos sem história previa de doença coronariana, indicando que o

diabetes deve conferir o mesmo grau de risco que a doença coronariana pré-existente (3). Outro dado epidemiológico que merece ser mencionado é o de que o diabetes está associado com um risco cardiovascular maior nas mulheres, contrariando as diferenças genéticas de prevalência dessa doença na população geral (62). Esse achado não foi observado no estudo de Framingham, que mostrou que a incidência de doença coronariana era a mesma nos dois grupos (63). Os diabéticos apresentam lesões coronarianas mais extensas que os não diabéticos. Stein analisou retrospectivamente dados de 1133 diabéticos e 9300 não diabéticos que realizaram angioplastia percutânea e demonstrou que os diabéticos eram mais idosos, tinham maior morbidade cardiovascular, e maior probabilidade de apresentar lesões de múltiplos vasos (64).

O estado diabético também está associado a cardiomiopatia diabética que é uma condição específica dessa doença, e parece ser independente da doença macro e microvascular contribuindo significativamente para a morbimortalidade da doença cardiovascular, principalmente se associada à hipertensão arterial (4).

Na realidade, o relógio que marca o início das complicações macrovasculares começa a funcionar bem antes do diabetes instalado. Hoje sabemos que a doença arterial coronariana tem o seu risco aumentado duas vezes na fase de Intolerância a Glicose. O estudo NHANES II mostra um aumento na prevalência de achados cardiovasculares entre indivíduos intolerantes, quando comparados com aqueles que tem tolerância normal à glicose (65). Como já mencionado anteriormente, a fase de Intolerância a Glicose e Resistência à Insulina estão associadas a uma série de alterações metabólicas tais como baixos níveis de HDL-colesterol, níveis elevados de LDL-colesterol, Hipertensão Arterial, além de alterações na cascata de coagulação, todas implicadas na fisiopatologia de um processo acelerado de aterosclerose e complicações macrovasculares precoces (66).

Está claro hoje na literatura, principalmente após o UKPDS, que as estratégias de prevenção não devem ser direcionadas somente para o controle rigoroso da glicemia, mas principalmente, para outros fatores de risco como hipertensão arterial e dislipidemia (4,22,52). Esse estudo mostrou que o controle rigoroso da glicemia se acompanhava de uma redução limitrofe nas complicações macrovasculares, mas uma evidente redução nas complicações microvasculares que reduziram significativamente com o controle rigoroso da pressão arterial (4,22). Um estudo randomizado e controlado mostrou que o controle glicêmico foi eficaz somente no período pós-infarto imediato, na redução da mortalidade em 1 ano (67). Outros estudos como, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), Systolic Hypertension in Europe (Sys-Eur), Hipertention Optimal Treatment (HOT), demonstraram que o tratamento da pressão arterial está associado a uma redução dos eventos cardiovasculares (23,52,68,69).

Os baixos níveis de HDL-colesterol que acompanham o diabetes, são inquestionavelmente um fator de risco cardiovascular, entretanto, alguns autores consideram que os níveis elevados de triglicérides, poderiam ser considerados de forma mais apropriada como um marcador de outros verdadeiros fatores de risco. Por exemplo, existe uma estreita relação entre os triglicérides e as partículas pequenas e densas de LDL, que são mais aterogênicas que o LDL nativo (70). Avaliação dos resultados dos subgrupos do estudo multicêntrico Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), e do Cholesterol and Recurrent Events (CARE) que, incluem indivíduos diabéticos, indica que o uso de hipolipemiantes orais pode significativamente reduzir os eventos cardiovasculares nesses pacientes (71,72).

Nas últimas décadas, tem sido amplamente demonstrado que a microalbuminúria é um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão da doença renal no diabético tipo 1 e tipo 2. Mais recentemente a literatura tem acumulado evidências de que a microalbuminúria também é um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular mesmo nos pacientes sem evidência de doença renal (73,17). Ao que tudo

indica a taxa de progressão da microalbuminúria é também um poderoso fator de risco independente, principalmente para doença arterial coronariana (18,19).

Somente o controle agressivo desses fatores de risco cardiovasculares em fases precoces na evolução da doença, ainda na fase de intolerância à glicose, poderão minimizar o impacto negativo da doença cardiovascular na história natural do diabético tipo 2. Já no estado diabético, toda ênfase deve ser dada a prevenção primária, pois após o primeiro infarto agudo do miocárdio, 50% dos pacientes irão ao óbito no primeiro ano, sendo que na metade deles o desfecho ocorrerá antes que o mesmo chegue ao hospital, caracterizando uma ineficiência da prevenção secundária em evitar o óbito do paciente.

1.6 Microalbuminúria e Diabetes Mellitus

A microalbuminúria é definida como a excreção urinária de albumina entre 30-300 mg por dia (20-200 microg/min) e tem sido usada como teste para rastreamento de nefropatia diabética. Esses valores não são detectados em um exame de rotina realizado com fita reagente (dipstick), que mostra resultados positivos somente quando a excreção excede 300-500 mg/dia. Uma outra medida da albuminúria que pode ser usada como rastreamento é a relação albumina/creatinina, dosada numa amostra de urina colhida pela manhã. Valores acima de 2,5mg/mmmol, sugerem que a excreção de albumina seja superior a 30 mg/24h. Poulsen e col. consideram que a excreção de albumina deveria ser um “continuum, “uma vez que a história natural não mostra transições abruptas, mas aceita que haja um ponto de corte por razões operacionais clínicas (15). Para estudos científicos e na prática clínica, a albuminúria deveria ser quantificada pelo método de coleta de urina 24 horas (microalbuminúria de 24h), que é considerado o padrão ouro para diagnóstico de

microalbuminúria. Para confirmar o diagnóstico, essa medida deve ser repetida pelo menos duas vezes, com um intervalo de três meses (74,75). Essa avaliação deve ser solicitada anualmente para todos os diabéticos tipo 2.

Ocasionalmente a microalbuminúria pode ser transitória, como por exemplo, no caso de uma proteinúria ortostática, ou associada a outras condições clínicas, também transitórias, tais como: exercício, febre, apnéia do sono, insuficiência cardíaca congestiva ou descontrole glicêmico (20,74).

Microalbuminúria é um importante preditor de proteinúria e Insuficiência Renal Crônica entre diabéticos tipo 1 e tipo 2 (21,95). Proteinúria persistente pode se desenvolver em cerca de 30-40 % de todos os pacientes diabéticos, e é seguida por Insuficiência Renal Crônica (IRC) em aproximadamente 20-30% dos diabéticos tipo 1 e 3-8% dos diabéticos tipo 2 (17,76). Muitos estudos mostram uma alta prevalência de microalbuminúria já no momento do diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, não sendo ainda claro seu mecanismo fisiopatológico (77,78,79). Além disso, a microalbuminúria é um marcador potente de morbimortalidade cardiovascular em diabéticos tipo 1 e 2. Parving estudou o impacto da micro e macroalbuminúria na mortalidade em 328 diabéticos caucasianos no período de 5 anos e constatou uma mortalidade de 8% nos normoalbuminúricos, 20% nos pacientes microalbuminúricos e 35% nos macroalbuminúricos (80). Esses dados tem grande importância na prática clínica, pois através desse exame podemos identificar os pacientes com risco cardiovascular aumentado, notadamente DAC, e traçar estratégias de tratamento mais agressivo, como controle metabólico rigoroso, controle da pressão arterial em níveis mais baixos do que os preconizados para população geral, controle da dislipidemia etc. (17,18,19,74,81). Entre os grandes estudos que mostram essa associação, deve ser mencionado o HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation), que avaliando 9000 participantes mostrou que a presença de microalbuminúria estava associada com um aumento

no risco relativo dos desfechos primários (infarto do miocárdio, AVC, morte cardiovascular), nos pacientes com e sem diabetes (1.97 e 1.61 respectivamente) (15,81).

A microalbuminúria é provavelmente um marcador de uma disfunção geral do endotélio vascular que predispõe a entrada de lipoproteínas aterogênicas no endotélio (25), condiciona doença cardiovascular (82,12), hipertensão arterial (12), dislipidemia (26), maior adesividade plaquetária (26), resistência à insulina (27) e neuropatia autonômica (12). Está também associada à resistência a insulina, dislipidemia, obesidade central, ausência de descenso noturno na pressão sistólica e diastólica. Tem sido sugerido na literatura que, a lesão endotelial que acompanha a microalbuminúria, é responsável por um aumento na permeabilidade endotelial renal e pode ser um marcador de uma lesão endotelial difusa na macro e micro circulação que aumenta particularmente a sensibilidade à doença cardiovascular (4,74,83).

Inúmeros trabalhos mostram que a microalbuminúria pode ser prevenida ou retardada pelo controle rigoroso do diabetes. Dois grandes estudos randomizados, Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group e UKPDS, definitivamente demonstraram que o controle rigoroso da glicemia foi capaz de reduzir o risco de microalbuminúria e macroalbuminúria em diabéticos (28). Mesmo no estágio de microalbuminúria/macroalbuminúria, o bom controle metabólico pode desacelerar a taxa de progressão da perda de função renal (57).

Apesar de todas as evidências apresentadas na literatura mundial, que credenciam a microalbuminúria como um importante preditor de doenças micro e macrovasculares, o seu papel vem sendo questionado nos dias atuais. Trabalhos publicados recentemente mostram variações na correlação dos achados histopatológicos de biópsia renal com os valores da albuminúria, em diabéticos tipo 1 de longa duração (84,85). Alguns pacientes com

microalbuminúria, clinicamente associada com nefropatia incipiente, já apresentavam lesão renal muito avançada. Outros com microalbuminúria, evoluem para estágios mais avançados da doença renal, apesar do bom controle metabólico e da pressão arterial (84,85). Nesses casos, a microalbuminúria comporta-se muito mais como um marcador do que como um preditor de microvasculopatia e o tratamento parece ser menos efetivo (11,84,85). Tem sido também mostrado, que a percentagem de microalbuminúricos que progridem para IRC em 10 anos é de 30-45%, muito abaixo dos 80% inicialmente reportados na literatura (11,86,13).

São descritos alguns possíveis fatores de risco para evolução de normo para microalbuminúria: descontrole metabólico, níveis normais mais elevados de excreção urinária de albumina, aumento da pressão arterial sistólica, idade avançada, sexo masculino, níveis elevados de colesterol e presença de retinopatia (14,87,88,89). Entre diabéticos tipo 1, esses fatores são: albuminúria normal alta (90,91), descontrole metabólico (25,26,16), tabagismo (27,28), historia familiar de nefropatia e hipertensão (92,93) e hipertensão arterial (28,90).

A presença de normoalbuminúria em diabéticos tipo 1 de longa data, tem identificado pacientes com baixo risco de evoluir para nefropatia diabética. Contudo, uma significativa proporção desses pacientes tem lesões renais bem estabelecidas (84,87). Estudo realizado com diabéticos tipo 1, mostrou que níveis normais elevados de microalbuminúria estariam associados a um grupo de anormalidades fisiopatológicas tais como, descontrole metabólico, níveis elevados de pressão arterial, atividade vagal atenuada, dados que caracterizam um grupo com alto risco de progressão da doença microvascular (94).

Acreditamos que os mesmos questionamentos do valor preditivo da microalbuminúria para o desenvolvimento da microangiopatia em diabéticos tipo 1, possam também ocorrer com diabéticos Tipo 2. Entretanto, existem poucos trabalhos publicados na literatura abordando esta situação (85). Com relação a macroangiopatia ha também evidências

da necessidade de se rever o papel da microalbuminúria como preditor de doença cardiovascular. Nos diabéticos tipo 2, estudo randomizado concluiu que níveis de albuminúria abaixo do critério de diagnóstico para microalbuminúria estão significativamente associados com um aumento nos riscos de eventos cardiovasculares, morte e Insuficiência cardíaca em indivíduos com e sem diabetes mellitus (95).

Diante desses fatos, acreditamos que embora a microalbuminúria seja ainda o melhor preditor de nefropatia diabética no diabético tipo 1 e um dos mais respeitados preditores de doença arterial coronariana disponível para uso clínico, está longe de determinar com precisão quais são os pacientes com e sem risco de evoluir para um estágio de proteinúria e quais irão apresentar desfechos cardiovasculares. Assim, parece razoável que se procure reavaliar o valor preditivo da microalbuminúria, pelo menos nos níveis atualmente preconizados, ou se busque outros preditores mais precoces e confiáveis de nefropatia diabética e doença cardiovascular, capazes de identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver essas graves complicações, precocemente, para que estratégias de intervenção possam interferir eficazmente no processo de doença. Esse intento poderá ser atingido através da revisão do atual ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria, visando a determinar possivelmente valores mais baixos para sua definição ou, através da investigação da associação desse preditor com variáveis clínicas tais como: idade, sexo, duração do diabetes, pressão arterial (incluindo MAPA) e glicohemoglobina (HbA1c), que possam reforçar o seu valor preditivo. Também através da pesquisa de outros preditores mais confiáveis em outros campos tais como: identificação de gens associados (96); dosagem de substâncias tais como: moléculas de matriz extra celular, produtos glicosados, fatores de crescimento; medidas de função tubular; medidas de função celular; métodos menos invasivos de biópsia para avaliar a estrutura do rim e possivelmente novas técnicas de imagem, poderíamos selecionar tais indivíduos (11).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Medir a prevalência de Doença Arterial Coronariana e Retinopatia Diabética e analisar as associações dessas complicações com dois estratos de albuminúria normal, em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Analisar a associação de **Doença Arterial Coronariana e Retinopatia Diabética** entre si e com as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de diagnóstico, IMC, circunferência abdominal, HAS, história familiar de hipertensão e história familiar de diabetes, tabagismo e os seguintes exames laboratoriais: colesterol total HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e hemoglobina glicada.
- ✓ Analisar a associação de **albuminúria** com as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de diagnóstico, IMC, circunferência abdominal, HAS, história familiar de hipertensão e história familiar de diabetes, tabagismo, Retinopatia Diabética e os seguintes exames laboratoriais: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides e hemoglobina glicada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 População de estudo

Pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2, atendidos nos ambulatórios do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão (CIDH) unidade secundária da Secretaria da Saúde-SUS.

3.2 Amostra de estudo

Da população de pacientes Diabéticos tipo 2 do CIDH, foram selecionados 170 pacientes de forma aleatória, para o presente estudo transversal, que teve como objetivo, avaliar a prevalência de DAC, RD em pacientes com albuminúria normal e observar se havia uma maior prevalência nos estratos mais altos de albuminúria normal (>14 mg/24h). Foram considerados elegíveis para o estudo os pacientes que apresentassem excreção urinária de albumina normal (UAE < 30 mg/ 24h), realizada nos últimos 12 meses, função renal normal (creatinina sérica menor que 1,3 mg/dl), que estivessem em uso regular de hipoglicemiantes orais ou insulina, que deambulasse normalmente e que tivessem acesso a telefone público ou privado para marcação de consulta.

Do total de pacientes inicialmente selecionados, foram excluídos 24 diabéticos, após nova avaliação laboratorial, por apresentarem albuminúria superior a 30 mg. Foi também excluído 1 paciente por ser deficiente mental.

3.3 Métodos

Todos os pacientes foram atendidos no período de março de 2002 a abril de 2003. Inicialmente foram contatados por telefone particular ou público e orientados quanto a técnica de coleta da urina de 24h e o jejum de 12 horas para realização de exames laboratoriais. No dia da consulta, no início da manhã, foi recolhida a amostra de urina de 24h para dosagem da albuminúria e feita a coleta de sangue. Procedeu-se também ao agendamento para realização do MAPA, ecocardiograma, teste ergométrico e retinoscopia. Os pacientes foram então entrevistados pelo pesquisador, que também mediu a pressão arterial e tomou as medidas antropométricas. Os seguintes dados obtidos na consulta e referentes aos exames complementares recebidos posteriormente, foram anotados em uma ficha de atendimento padronizada: sexo, idade (calculada a partir da data do nascimento com relação a data da consulta) e tempo de diagnóstico (calculado a partir da data do diagnóstico com relação a data da consulta), IMC (calculado pela fórmula peso/ altura²), circunferência abdominal, pressão arterial, história familiar de hipertensão e diabetes, antecedentes de DAC (cateterismo cardíaco positivo para isquemia, revascularização miocárdica, IAM documentado), uso de anti-hipertensivos, hipoglicemiantes orais e insulina, resultados da retinoscopia, do teste de esforço, ecocardiograma, MAPA e exames laboratoriais. Na amostra estudada, três pacientes não realizaram retinoscopia face a presença de catarata avançada e em dez pacientes, não foi possível calcular o valor do LDL-colesterol pela fórmula de Friedewald, por apresentarem níveis de triglicérides superiores a 400 mg/dL. Um paciente não concluiu a MAPA, por apresentar dor e isquemia no membro superior direito, onde havia sido instalado o manguito.

3.3.1 Definições dos parâmetros clínicos e laboratoriais

Os principais parâmetros clínicos e laboratoriais desse estudo transversal foram assim definidas:

Parâmetros Clínicos

Tabagismo atual: Foram considerados tabagistas atuais aqueles fumantes ativos na ocasião da consulta.

Tabagismo no passado: foram considerados tabagistas no passado aqueles que fumaram nos últimos 5 anos.

Obesidade: Foi definida pelo índice de massa corpórea superior ou igual a 30. A obesidade central foi diagnosticada para o homem se a circunferência abdominal foi superior a 102 e nas mulheres se foi superior a 88 de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Institute of Health; May 2001. Report No. 01-3670

Hipertensão arterial: Foi considerado hipertenso o indivíduo em uso de medicação anti-hipertensiva ou pela MAPA que foi realizada com técnica oscilométrica (Dyna-MAPA), com leituras a cada 30 minutos de intervalo, observando as alterações no ritmo circadiano da Pressão Arterial Sistólica e Diastólica dia e noite; sendo considerado anormal a média total da pressão arterial superior a 140/90 mmHg e carga pressórica total superior a 50% para pressão arterial sistólica e/ou diastólica. Caso não tenha realizado a MAPA ou seu resultado tenha sido considerado inválido por questões técnicas, a hipertensão

arterial foi caracterizada pelo valor da pressão arterial sistólica (PAS) de 140 mmHg ou mais, pressão arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg ou mais medidos por esfigmomanômetro de mercúrio em duas tomadas, com dois minutos de intervalo, considerando-se a média aritmética das mesmas. No caso de a PAS e PAD caírem em categorias diferentes das especificadas para o diagnóstico, a categoria mais alta foi selecionada para classificar a pressão arterial do indivíduo. O critério de diagnóstico e a técnica de medição da pressão arterial, obedeceram aos critérios do VI relatório do Joint National Committee on Detection Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI).

Dislipidemia: Foi diagnosticada quando o colesterol total foi superior a 200 mg /dl, ou o LDL foi superior a 100 mg /dl ou HDL-colesterol menor que 40 mg/dl para os homens e menor que 50 mg/dl para as mulheres ou triglicérides maior que 150 de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Institute of Health; May 2001. Report No. 01-3670.

Excreção urinária de albumina normal: Definida como a albuminúria nos valores inferiores a 30mg/24h pelo método Automação/Imunoturbimetria.

Retinopatia diabética: Foi diagnosticada pela oftalmoscopia direta, realizada por um mesmo oftalmologista do CIDH e considerada presente se o paciente apresentasse retinopatia não proliferativa caracterizada pela presença de microaneurismas, dilatação venosa, hemorragias e exudatos; retinopatia proliferativa se apresentar neovascularização, proliferação fibrosa, hemorragia pre-retiniana e hemorragia vítrea.

Doença arterial coronariana: Foi definida por um dos seguintes critérios: história de Infarto Agudo do Miocárdio documentado com ECG; história revascularização miocárdica percutânea ou cirúrgica; cateterismo cardíaco positivo para DAC; por Teste de

Esforço realizado por cardiologista do CIDH, com esteira ergométrica computadorizada TEB APEX 200, utilizando o protocolo de Bruce ou Bruce modificado, considerado positivo quando ocorreu desnivelamento do segmento ST igual ou superior a 1 mm, ou por Ecocardiograma realizado por ecocardiógrafo bidimensional com doppler VIVID 3 da GE, evidenciando alteração da contratilidade segmentar.

Parâmetros Laboratoriais

Glicemia: dosada no soro pelo método enzimático utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores de referência de 70 a 110 mg/dl.

Glicohemoglobina (HbA1c): determinada em sangue total pela técnica de cromatografia líquida, utilizando o sistema de automação DiaSTAT Bio-Rad, com valores de referência de 3,6 a 6,2 %.

Colesterol total: dosado no soro pelo método enzimático, utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores desejáveis abaixo de 200 mg/dl.

HDL-colesterol: dosado no soro, pelo método enzimático, utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores desejáveis acima de 40 para os homens e 50mg/dl para as mulheres.

LDL-colesterol: calculado através da fórmula de Friedewald: $LDL-c = \text{Colesterol total} - HDL-c - \text{Triglicérides}/5$, com valores desejáveis até 100 mg/dL.

Triglicérides: dosado no soro, pelo método enzimático, utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores desejáveis até 150 mg/dL.

Creatinina: dosado no soro, pelo método enzimático, utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores de referência de 0,7 a 1,2 mg/dL.

Uréia: dosado no soro, pelo método enzimático, utilizando o sistema de automação RAXT (Bayer), com valores de referência de 20 a 40 mg/dL.

Excreção urinária de albumina: dosada em urina coletado de 24h, pelo método Automação/Imunoturbimetria, utilizando o equipamento Express Plus 550 Ciba Corning, com valores de referência até 29,9 mg/24h.

3.4 Ética

Atendendo às condições estabelecidas na resolução 19/6 do Conselho Nacional de Saúde, o estudo foi previamente apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará.

3.5 Análise estatística

As variáveis independentes contínuas: excreção urinária de albumina, idade, pressão arterial, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides, glicohemoglobina, índice de massa corporal e circunferência abdominal foram categorizadas segundo critérios definidos na metodologia.

Medimos a associação entre as variáveis independentes e os desfechos (Doença Arterial Coronariana e Retinopatia Diabética) através do Teste do Qui-quadrado (ou Teste

Exato de Fisher) e do Teste Não Paramétrico de Mann-Whitney. No primeiro, comparamos a proporção de indivíduos com um determinado desfecho nas diversas categorias da variável independente. No segundo tipo de teste, comparamos a distribuição do desfecho segundo as categorias das variáveis independentes. Quando comparamos proporções cujas tabelas de contingência apresentavam células com valores inferiores a 5, em vez do Teste do Qui-quadrado, usamos o Teste Exato de Fisher. Os testes cujos resultados apresentaram uma probabilidade da hipótese nula ser verdadeira (valor-p igual ou menor que 0,05) foram considerados significativos.

Os dados foram coletados em banco de dados eletrônico e analisados pelo EPI-INFO versão 6.04d e STATA.

4 RESULTADOS

O estudo transversal objeto dessa pesquisa, avaliou uma amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus Tipo 2, com excreção urinária da albumina de 24h normal, cujos resultados obtidos são a seguir apresentados.

4.1 Perfil da amostra estudada

A avaliação clínico-laboratorial basal da amostra estudada apresentou os seguintes resultados mostrados na Tabela 1.

TABELA 1 – Características clínicas e laboratoriais dos 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal

Características clínicas	Frequência
Idade (ano)	60,8 ± 11,5
Sexo (% homens / % mulheres)	42,1 / 57,9
Duração do Diabetes (anos)	8,1 ± 6,5
Índice de Massa corpórea (Kg / m ²)	27,5 ± 4,7
DAC	24,1
HAS	69,0
Retinopatia	18,3
História Familiar Diabetes	69,7
História Familiar HAS	80,7
Circunferência Abdominal (cm)	
homens	99,4 ± 11,3
mulheres	98,9 ± 11,4
Tabagistas	10,3
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2
Colesterol Total (mg/dL)	208,7 ± 44,1
HDL (mg/dL)	42,6 ± 11,2
LDL (mg/dL)	127,6 ± 35,9
Triglicerídeos (mg/dL)	208,7 ± 199,3
Glicemia	193,1 ± 79,4
HbA1C (%)	7,8 ± 1,9
Microalbuminúria (mg/24 hs)	11,9 ± 7,0
Anti Hipertensivo	64,1
Hipoglicemiantes Orais	85,5
Insulina	32,4

Dados contínuos são apresentados com média ± DP e dados nominais com (%)

Na amostra estudada, 53,1% dos pacientes encontravam-se na faixa de idade superior a 60 anos e estavam distribuídos equitativamente com relação ao sexo.

A prevalência de DAC foi de 24,1%, sendo o diagnóstico obtido pela história de revascularização miocárdica em 20,0%, pela história de coronariografia positiva para DAC realizada anteriormente ao estudo em 01 paciente, pelo achado de alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma em 45,7% e através de teste de esforço positivo em 51,4% dos pacientes (dados não apresentados na Tabela).

A Retinopatia Diabética foi diagnosticada pela retinoscopia em 18,3% dos pacientes dos quais 14,5% tinham retinopatia não proliferativa e 3,4% retinopatia proliferativa.

HAS foi diagnosticada em 69% dos pacientes, dos quais, 93,0% faziam uso de anti-hipertensivos; 38% tomavam 1 droga, 43,0% 2 drogas e 11,0% 3 drogas anti hipertensivas (dados não apresentados na Tabela). A MAPA mostrou média total da pressão sistólica de $130,9 \pm 15,1$ (DP) mmHg e diastólica de $76,0 \pm 8,3$ (DP). Entre aqueles que faziam uso de anti-hipertensivos a MAPA mostrou hipertensão não controlada em 43,0%. Não apresentavam descenso noturno 79,2% do total de pacientes estudados (dados não apresentados na tabela).

Com relação aos 124 pacientes que faziam uso de medicamentos anti-dabéticos orais, 54,0% usavam 1 droga, 35,5% 2 drogas e 10,5% 3 usavam drogas. Faziam uso de insulina 32,4%. A glicemia média foi de $193,1 \pm 79,4$ (DP) mg/dL, com 86,2% pacientes apresentando valores acima de 110 mg/dL. A glicohemoglobina teve média de $7,8 \pm 1,9$ (DP) %, sendo que 55,6% dos pacientes tinham níveis maiores que 7,3 % (dados não apresentados na Tabela).

A média da excreção urinária da albumina de 24 horas foi de $11,9 \pm 7,0$ (DP) mg/24 horas. Observamos na amostra de estudo que, 35,2% pacientes apresentavam valores entre 15 e 30mg / 24 horas.

O colesterol total médio foi $208,7 \pm 44,1$ (DP) mg/dL, sendo que 54,5% tinham colesterol maior que 200mg/dL; o colesterol HDL teve o valor médio de $42,7 \pm 11,2$ (DP) mg/dL. Nos homens a média foi de $40,9 \pm 11,6$ (DP) mg/dL e entre as mulheres foi $43,9 \pm 10,8$ (DP). Nos homens HDL-colesterol estava abaixo de 40 mg/dL em 50,8% e nas mulheres abaixo de 50 mg/dL em 69,0%; o LDL-colesterol foi em média $127,6 \pm 35,9$ (DP) mg/dL sendo que 76,9% tinham valores acima de 100mg/dL; a média dos triglicerídeos foi de $208,7 \pm 199,3$ (DP) mg/dL e 54,5% dos pacientes tinham valores superiores a 150mg/dL. O valor médio do hematócrito foi $43,3 \pm 4,0$ (DP) % e 7,6% tinham hematócrito menor ou igual a 38% (dados não apresentados na Tabela).

O índice de massa corpórea médio foi de $27,5 \pm 4,7$ (DP) kg/m². Foram considerados obesos 24,1% dos pacientes. A circunferência abdominal média para os homens foi de $99,4 \pm 11,3$ (DP) cm e para as mulheres $98,9 \pm 11,4$ cm sendo por esse parâmetro diagnosticado obesidade central em 36,1% dos homens e em 82,1% das mulheres (dados não apresentados na Tabela).

4.2 Prevalência de DAC, retinopatia de acordo com estratos de albuminúria

A prevalência de DAC e RD de acordo com os dois estratos de albuminúria normal, caracterizados como “normal” e “normal alto” são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2 - Prevalência de Doença Arterial Coronariana em 145 portadores de DM tipo 2 e Retinopatia em 142 DM tipo 2, de acordo com níveis de albuminúria

Tipo de Doença Arterial	Albuminúria \leq 14 mg/24H		Albuminúria $>$ 14 mg/24H		p
	n	%	n	%	
Doença Coronariana	11	11,7	24	47,1	p< 0,001
Retinopatia	18	19,4	8	16,3	0,657

Inicialmente, estimamos a relação entre os estratos de albuminúria \leq 14 e $>$ 14 e a ocorrência de DAC e Retinopatia. Observamos, nos níveis mais elevados de albuminúria, uma prevalência DAC de 47,1% que foi estatisticamente significativa; RR 2,79 (95% IC, 1,88-4,16; p<0,001). No entanto, a prevalência de retinopatia foi semelhante nos dois níveis de albuminúria (p=0,65).

4.3 Prevalência de fatores de risco para doenças vasculares

Na amostra estudada a prevalência dos fatores de risco para doenças vasculares estão demonstrados na Tabela 3.

TABELA 3 - Prevalência fatores de risco clínicos e metabólicos para doença cardiovascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal

Variável	Prevalência	
	n	%
Sexo		
Masculino	61	42,1
Feminino	84	57,9
Idade >60 anos	77	53,1
Tempo de diagnóstico >5 anos	78	53,8
Hemoglobina glicada >00 7,3 %	82	56,6
HAS (mm/Hg)	100	69,00
Ausência descenso noturno no MAPA	114	79,20
IMC \geq 30 (Kg / m ²)	35	24,10
Circunferência abdominal		
>102 (Homem) ou >88 (Mulher)	91	62,8
Tabagismo atual (ano)	15	10,3
Tabagismo no passado <5 anos	13	21,3
Colesterol Total > 200 (mg/dL)	79	54,5
HDL (mg/dL)		
<40 (Homem) ou <50 (Mulher)	89	61,4
LDL > 100 mg/dL	103	76,9
Triglicérides > 150 (mg/dL)	79	54,5
Presença de retinopatia	26	18,3

Pelos dados apresentados, podemos observar que é alta a frequência da maioria dos fatores de risco clínicos e metabólicos avaliados na amostra estudada, entre eles: idade maior que 60 anos, tempo de diagnóstico maior que 5 anos, descontrole glicêmico medido pela hemoglobina glicada, HAS, ausência de descenso noturno na MAPA, obesidade central avaliada pela circunferência abdominal e dislipidemia, caracterizando assim, uma coorte homogênea de pacientes de alto risco.

4.4 Prevalência de DAC de acordo com os fatores de risco

A prevalência de DAC na amostra estudada de acordo com os fatores de risco, caracterizados como fatores de risco clínicos e metabólicos, estão demonstrados nas Tabelas 4 e 5.

TABELA 4 - Prevalência de Doença Arterial Coronariana (DAC), segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Pacientes com DAC		p
		n	%	
Sexo				
Masculino	61	17	27,9	0,371*
Feminino	84	18	21,4	
Idade (ano)				
27-60	68	12	17,6	0,086*
61-85	77	23	29,9	
Tempo de diagnóstico (ano)				
≤ 5	67	14	20,9	0,399*
> 5	78	21	26,9	
Pai ou Mãe Diabética	45	12	26,7	0,120 [‡]
Pai e Mãe Não Diabética	22	2	9,1	
Tabagismo atual				
Não	130	33	25,4	0,524 [‡]
Sim	15	2	13,3	
Tabagismo no passado (ano)				
≥ 5	48	12	25,0	0,336*
< 5	13	5	35,5	
IMC (kg/m ²)				
< 30	110	30	27,3	0,173 [‡]
≥ 30	35	5	14,3	
Circunferência abdominal (cm)				
Homem ≤ 102 ou Mulher ≤ 88	54	13	24,1	0,988*
Homem > 102 ou Mulher > 88	91	22	24,2	
Hipertensão sistêmica				
Não	45	7	15,6	0,106*
Sim	100	28	28,0	
Ausência descenso noturno				
Não	114	29	25,4	0,637 [‡]
Sim	30	6	20,0	
Retinopatia				
Não	116	28	24,10	0,592 [‡]
Sim	26	5	19,20	

*Teste do Qui-quadrado; [‡]Teste Exato de Fisher

TABELA 5 - Prevalência de Doença Arterial Coronariana, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Pacientes com DAC		p
		n	%	
Colesterol Total (mg/dL)				
≤ 200	66	17	25,8	0,676*
> 200	79	18	22,8	
HDL (mg/dL)				
<40 (Homem) ou <50 (Mulher)	89	22	24,7	0,836*
≥40 (Homem) ou ≥ 50 (Mulher)	56	13	23,2	
LDL (mg/dL)				
≤ 100	31	6	19,4	0,724*
> 100	103	23	22,3	
Triglicérides (mg/dL)				
≤ 150	66	16	24,2	0,978*
> 150	79	19	24,1	
Acido Úrico (mg/dL)				
≤ 7 (Homem) ou ≤ 5,7 (Mulher)	134	31	23,1	0,324 [‡]
> 7 (Homem) ou > 5,7 (Mulher)	11	4	36,4	
Hemoglobina Glicosilada (%)				
≤ 7,3	63	17	26,0	0,482*
> 7,3	82	18	22,0	

*Teste do Qui-quadrado; [‡]Teste Exato de Fisher.

Realizamos análise univariada com os fatores de risco clássicos para DCV e DAC tais como: sexo, idade, tempo de diagnóstico, história familiar de diabetes, tabagismo, obesidade, obesidade central, HAS, ausência de descenso noturno na MAPA e presença de retinopatia diabética. Observamos apenas uma tendência de associação com idade maior que 60 anos (p=0,086).

Com relação a prevalência de DAC segundo as seguintes variáveis laboratoriais: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicérides, ác. úrico, hemoglobina glicada, não encontramos na análise univariada nenhuma associação estatisticamente significativa.

Realizamos análise não paramétrica entre as mesmas variáveis metabólicas e a prevalência de DAC, e não encontramos qualquer associação estatística (Tabela 10, Apêndice A).

4.5 Prevalência de retinopatia diabética de acordo com os fatores de risco

A análise da prevalência de Retinopatia Diabética de acordo com os fatores de risco clínicos e metabólicos mostrou os seguintes resultados demonstrados nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6 - Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Retinopatia		p
		n	%	
Sexo				
Masculino	61	6	9,8	0,028 [£]
Feminino	81	20	24,7	
Idade (ano)				
27-60	68	11	16,2	0,528*
61-85	74	15	20,3	
Tempo de diagnóstico (ano)				
≤ 5	67	7	10,4	0,022 [£]
> 5	75	19	25,3	
Pai ou Mãe Diabética	44	12	27,3	0,547 [£]
Pai e Mãe Não Diabética	22	4	18,2	
Tabagismo atual				
Não	127	24	18,9	0,739 [£]
Sim	15	2	13,3	
Tabagismo no passado (ano)				
≥ 5	48	8	16,7	0,418 [£]
< 5	13	1	7,7	
IMC (kg/m ²)				
< 30	108	20	18,5	1,000 [£]
≥ 30	34	6	17,6	
Circunferência abdominal (cm)				
Homem ≤ 102 ou Mulher ≤ 88	54	7	13,0	0,196 [£]
Homem > 102 ou Mulher > 88	88	19	21,6	
Hipertensão sistêmica				
Não	45	7	15,6	0,646 [£]
Sim	97	19	19,6	
Ausência descenso noturno				
Não	111	24	21,6	0,067 [£]
Sim	30	2	6,7	

*Teste do Qui-quadrado; [£]Teste Exato de Fisher

TABELA 7 - Prevalência de pacientes com retinopatia, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 142 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Pacientes com Retinopatia		p
		n	%	
Colesterol Total (mg/dL)				
≤ 200	65	10	15,4	0,407*
> 200	77	16	20,8	
HDL (mg/dL)				
<40 (Homem) ou <50 (Mulher)	87	16	18,4	0,974*
≥40 (Homem) ou ≥ 50 (Mulher)	55	10	18,2	
LDL (mg/dL)				
≤ 100	31	4	12,9	0,372 ^L
> 100	100	20	20,0	
Triglicérides (mg/dL)				
≤ 150	63	13	16,5	0,522*
> 150	79	13	20,6	
Acido Úrico				
≤ 7(Homem) ou ≤ 5,7(Mulher)	131	22	16,8	0,106 ^L
> 7(Homem) ou > 5,7(Mulher)	11	4	36,4	
Hemoglobina Glicosilada (%)				
≤ 7,3	60	8	13,3	0,189*
> 7,3	82	18	22,0	

*Teste do Qui-quadrado; ^LTeste Exato de Fisher

A análise univariada entre Retinopatia Diabética e as variáveis sexo, idade, tempo de diagnóstico, história familiar de diabetes, tabagismo, obesidade, obesidade central, HAS e ausência de descenso noturno na MAPA, mostrou uma associação estatisticamente significativa com o sexo ($p=0,028$), tempo de diagnóstico maior que 5 anos ($p=0,022$) e uma tendência de associação com ausência de descenso noturno na MAPA ($p=0,067$).

Quando analisamos a prevalência de Retinopatia segundo as variáveis metabólicas colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicérides e Ácido Úrico, não observamos nenhuma associação estatística.

A análise não paramétrica entre a ocorrência de Retinopatia e as variáveis metabólicas não mostrou associações estatisticamente significantes (Tabela 11, Apêndice B).

4.6 Prevalência de valores normais altos de albuminúria de acordo com fatores de risco

A prevalência de valores normais altos de albuminúria de acordo com fatores de risco clínicos e metabólicos são apresentados nas Tabelas 8 e 9.

TABELA 8 - Prevalência de pacientes com microalbuminúria > 14mg/100ml, segundo potenciais fatores de risco clínicos para doença vascular, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Pacientes com microalbuminúria >14mg/24H		p
		N	%	
Sexo				
Masculino	61	23	37,7	0,586 ^ε
Feminino	84	28	33,3	
Idade (ano)				
27-60	68	24	35,3	0,976 ^ε
61-85	77	27	35,1	
Tempo de diagnóstico (ano)				
≤ 5	67	23	34,3	0,843 ^ε
> 5	78	28	35,9	
Pai ou Mãe Diabética	45	18	40,0	0,515 ^ε
Pai e Mãe Não Diabética	22	7	31,8	
Tabagismo atual				
Não	130	44	33,8	0,324 ^ε
Sim	15	7	46,7	
Tabagismo no Passado (ano)				
≥ 5	48	13	27,1	0,187*
< 5	13	6	46,2	
IMC (kg/m ²)				
< 30	110	40	36,4	0,594*
≥ 30	35	11	31,4	
Circunferência abdominal (cm)				
Homem ≤ 102 ou Mulher ≤ 88	54	20	37,0	0,717*
Homem > 102 ou Mulher > 88	91	31	34,1	
Hipertensão sistêmica				
Não	45	14	31,11	0,492*
Sim	100	37	37,00	
Ausência descenso noturno				
Não	114	43	37,7	0,260 ^ε
Sim	30	8	26,7	
Retinopatia				
Não	116	41	35,3	0,657 ^ε
Sim	26	8	30,8	

*Teste do Qui-quadrado; ^εTeste Exato de Fisher

TABELA 9 - Prevalência de pacientes com microalbuminúria >14mg/24H, segundo variáveis metabólicas, numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 com albuminúria normal

Variável	Nº total de pacientes	Pacientes com micro-albuminúria >14 mg/24H		p
		N	%	
Colesterol Total (mg/dL)				
≤ 200	66	25	37,9	0,532*
> 200	79	26	32,9	
HDL (mg/dL)				
<40 (Homem) ou <50 (Mulher)	89	27	30,3	0,124*
≥ 40 (Homem) ou ≥ 50 (Mulher)	56	24	42,9	
LDL (mg/dL)				
≤ 100	31	12	38,7	0,702*
> 100	103	36	35,0	
Triglicérides (mg/dL)				
≤ 150	66	28	42,4	0,094*
> 150	79	23	29,1	
Acido Úrico (mg/dL)				
≤7 (Homem) ou ≤ 5,7 (Mulher)	134	47	35,1	0,931 [‡]
>7 (H) ou > 5,7 (Mulher)	11	4	36,4	
Hemoglobina Glicosilada (%)				
≤ 7,3	63	21	33,3	0,684*
> 7,3	82	30	36,6	

*Teste do Qui-quadrado; [‡]Teste Exato de Fisher.

Considerando que a microalbuminúria está claramente associada a vários fatores de risco cardiovasculares, pesquisamos uma possível relação entre os valores normais altos da albuminúria e as seguintes variáveis: sexo, idade, tempo de diagnóstico história familiar de diabetes, tabagismo, IMC, circunferência abdominal ausência de descenso noturno na MAPA e presença de retinopatia. Nenhuma associação estatisticamente significante foi encontrada.

Na análise da associação da microalbuminúria nos seus estratos mais elevados com as variáveis metabólicas: Colesterol Total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, Triglicérides, Ac. Úrico e Glicohemoglobina, também não encontramos nenhuma associação estatisticamente significante.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo transversal analisou 145 pacientes Diabéticos Tipo 2 e teve como objetivo medir a prevalência de Doença Arterial Coronariana (DAC) e Retinopatia Diabética (RD), expressões clínicas da macro e microangiopatia diabética respectivamente, em indivíduos com excreção urinária de albumina de 24 horas normal e relacionar essas patologias com duas faixas de valores de albuminúria normal: uma menor ou igual 14 mg/24h que denominamos albuminúria normal e outra maior que 14 a qual chamamos de albuminúria normal alta. Foi também analisada a associação de DAC e de RD com outros fatores de risco clínicos e laboratoriais conhecidos. Considerando que as doenças cardiovasculares (DCV) e a microalbuminúria (MA) têm em comum vários fatores de risco, analisamos também a associação desses fatores de risco com os níveis normais alto de albuminúria.

A razão da escolha dos desfechos DAC e RD, próprios da história natural do diabetes, deve-se ao fato de que as DCV, especialmente a DAC, são responsáveis pela elevada morbidade e mortalidade na população diabética e são doenças que devem, do ponto de vista epidemiológico, acompanhar o crescimento mundial do diabetes. A RD, o outro desfecho avaliado no estudo, também tem grande impacto na evolução natural da doença pela sua alta prevalência e pela possibilidade de progredir para amaurose incapacitando definitivamente o indivíduo. A retinopatia está também associada a uma maior mortalidade cardiovascular (8,9,10). O resultado final da evolução dessas comorbidades se traduz por um custo social e financeiro extremamente elevados para os portadores da doença e para os sistemas de saúde, mesmo para os países do primeiro mundo (41). Esse preocupante quadro poderia ser drasticamente mudado pela identificação dos indivíduos com alto risco de desenvolver

comorbidades, através da utilização de marcadores confiáveis, permitindo que os mesmos sejam precocemente identificados e a terapia adequada agressivamente instituída.

Em nossa amostra de pacientes normoalbuminúricos, com uma média de idade de 60 anos e oito meses, encontramos uma prevalência de DAC de 24,1%, com um tempo médio de diagnóstico de apenas 8 anos, caracterizando um grupo com diabetes mais grave e/ou com diagnóstico tardio. Essa prevalência está provavelmente subestimada nessa coorte, em virtude de termos utilizado apenas como critério diagnóstico um dos seguintes parâmetros: história de cateterismo cardíaco com diagnóstico de doença oclusiva das coronárias, história de revascularização miocárdica, teste de esforço positivo para isquemia ou alterações da contratilidade segmentar ao ecocardiograma. Não foram, portanto, utilizados outros recursos de diagnóstico da DAC, como cintilografia miocárdica e cateterismo cardíaco.

Os dados de literatura relativos à prevalência de DAC entre diabéticos com excreção urinária de albumina anormal variam de 25% a 50% dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados (6,63). O estudo de Framingham mostrou que a presença de diabetes dobra o risco, ajustado para idade, de doença cardiovascular para o homem e triplica para a mulher (63). Encontramos na literatura alguns estudos que analisaram a prevalência de DAC em coortes de pacientes diabéticos tipo 2 com excreção urinária de albumina normal. Entre eles podemos citar o de Relimpio e col.(130), que em uma amostra de 767 pacientes encontraram uma prevalência de DAC de 14,6 %, de MacLeod e col. (102) que em uma coorte de 74 pacientes mostraram uma prevalência de DAC de 28,4%, e de Winocour e col. (131) que encontraram uma prevalência de 10,6 %, estudando 419 pacientes.

A distribuição de nossa amostra com relação ao sexo define que 56,9% da nossa população é do sexo feminino e 43,1% do sexo masculino. Pesquisamos a relação entre a variável sexo e a ocorrência de DAC e não encontramos nenhuma associação significativa. Na

literatura, entretanto, tem sido amplamente demonstrado que o diabetes anula a vantagem que a mulher apresenta em relação ao homem com relação à prevalência de DAC, sendo a mulher mais afetada que o homem (62,6). Hovind e col., ajustando para outros fatores de risco, encontraram que a taxa de risco para mortalidade é 2,5 vezes maior para o homem e 3,5 vezes para a mulher diabética quando comparada aos não diabéticos (97). Lee e col, realizaram uma meta-análise de estudos prospectivos e observaram, após ajustar para outros fatores de risco cardiovasculares, que o risco relativo de morte por DAC, na mulher, foi significativamente maior que para o homem ($p= 0,045$) (98).

A prevalência da ocorrência de História Familiar de Diabetes foi de 69,7%, valor considerado elevado e que sugere um forte componente genético nessa população. A análise da ocorrência de DAC em associação com essa variável não mostrou associação estatística. A história familiar de diabetes em associação com IAM foi analisada em um dos maiores estudos observacionais conduzido nos Estados Unidos, o Nurses' Health Study (NHS) que avaliou 117.227 enfermeiras, com idade variando entre 30-55 anos, sem DCV prévia, e as acompanhou por 20 anos. Nesse estudo foi realizada uma análise estratificada entre a ocorrência de IAM e AVC com a história familiar de diabetes nos diversos grupos de pré-diabéticas, diabéticas diagnosticadas no momento do estudo e pacientes com diagnóstico prévio de diabetes. O estudo concluiu que o Risco Relativo (RR) no grupo com historia familiar de diabetes era comparável ao do grupo sem historia familiar de diabetes, nos três estratos analisados. Esse estudo também mostrou nas mulheres que desenvolveram diabetes, um risco significativamente elevado de IAM e AVC mesmo antes do diagnóstico clínico de diabetes, quando comparado com mulheres que não desenvolveram diabetes (99). Esses dados dão suporte a teoria do "tickling clock" (tic tac do relógio) que postula que o relógio para doença coronária começa a funcionar antes do início do diabetes (100). O estudo de Hu e col. (NHS) também reforçou a teoria do "common soil" (mesmo solo) que postula que diabetes e

DCV tem o mesmo substrato ambiental e genético, quando demonstrou que as pacientes que desenvolveram diabetes, tinham um perfil mais aterogênico quando comparadas as não diabéticas (99).

Cientes da necessidade de termos marcadores confiáveis, da facilidade de utilizarmos a albuminúria na prática clínica diária e estimulados pela possibilidade de trabalharmos com um novo ponto de corte para a MA, resolvemos então, pesquisar em nossa amostra, associações com os valores de albuminúria ditos normais, nos parâmetros laboratoriais de nossa metodologia (< 30 mg/24h) com DAC e RD. Analisamos a associação de DAC e retinopatia com a excreção urinária de albumina de 24 h, por ser esse exame, há pelo menos duas décadas, um dos mais importantes preditores de doença cardiovascular no Diabetes Mellitus tipo 2 (14,15,18,73,90) e de doença microvascular (nefropatia e retinopatia) no Diabetes Mellitus tipo 1(12,60,82). A microalbuminúria foi inicialmente reconhecida como preditora de nefropatia diabética (ND) (12,13,84,86). Posteriormente foi observada a associação, independentemente, da microalbuminúria, com vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares como, idade, hipertensão, tabagismo, DCV prévia, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), obesidade central e descontrole glicêmico (82). Essas observações demonstradas por vários estudos (15,18,82,101) deram suporte a idéia de que a microalbuminúria era também um marcador de DAC, passando a partir de então a ser incorporada como uma importante ferramenta na detecção de indivíduos com alto risco de desenvolver complicações cardiovasculares, especialmente DAC.

Desde os primeiros trabalhos publicados sobre a albuminúria como preditor de ND, ficou estabelecido como ponto de corte para normoalbuminúria os valores menores que 30 mg/ 24h considerando-se valores de 30 a 300 mg/24h para microalbuminúria e maiores que 300 mg/24h para macroalbuminúria (12,13,86). A grande maioria dos trabalhos até hoje publicados, utilizam esse ponto de corte como padrão e definem excreção urinária de

albumina em 24h como preditor de nefropatia diabética e DCV, nos seus valores que configuram a microalbuminúria (30-300 mg/24h).

A albuminúria não é uma variável dicotômica, portanto, sua relação com risco cardiovascular pode se estender abaixo dos níveis convencionalmente utilizados como normais (94,102). Ao que tudo indica, a excreção urinária de albumina deve ser considerada um “continuum”, já que na história natural do diabetes não existem transições abruptas das complicações cardiovasculares de acordo com os níveis de albuminúria. No entanto, do ponto de vista clínico e operacional, há necessidade de um ponto de corte (102). Existem na literatura alguns poucos trabalhos mostrando a necessidade de revisão desse ponto de corte (95,102) e aqui se insere nossa pesquisa como mais uma contribuição nessa questão.

Quando estimamos a relação entre a prevalência de DAC e os estratos de albuminúria ≤ 14 mg/24h e maior que 14mg/24h, observamos que a prevalência de DAC de 47,1% foi significativamente mais elevada entre os pacientes nos estratos normais mais elevados da albuminúria (> 14 mg/24h,), RR 2,79 (95% IC, 1,88- 4,16; $p < 0,001$).

Gerstein e col. realizaram uma pesquisa clínica envolvendo 9034 pacientes diabéticos e não diabéticos acima de 55anos, concluindo que níveis de albuminúria abaixo do critério de diagnóstico para microalbuminúria estão significativamente associados com um aumento nos riscos de eventos cardiovasculares, morte e insuficiência cardíaca em indivíduos com outros fatores de risco e que, a microalbuminúria é um fator de risco independente para doença cardiovascular. Concluiu também que o ponto de corte usado para definir microalbuminúria, como rastreamento para nefropatia diabética, pode não ser relevante quando se trata de desfechos cardiovasculares, pois níveis mais baixos são também preditores (15). MacLeod e col. realizaram estudo prospectivo que comparou 153 pacientes diabéticos tipo 2 divididos em três grupo: um com microalbuminúria (30-149,9ug/min), o segundo com

albuminúria limítrofe (10,6-29,9ug/min) e o terceiro com albuminúria normal (menor que 10,69ug/min, e concluiu que pacientes com níveis elevados de albuminúria e com valores limítrofes tinham mais doença vascular clinicamente evidente que o grupo controle, (níveis mais baixos de albuminúria), sugerindo que a doença vascular já esta presente antes da transição de normo para microalbuminúria. Concluíram também que o risco aumentado de mortalidade prematura cardiovascular tem uma relação com os níveis de albuminúria, aumentando quando esses valores variam de normais para anormais (102). Observação semelhante foi feita por Dell’Omo que estudando 186 hipertensos não diabéticos mostraram que pacientes com albuminúria normal alta tinham um perfil metabólico alterado, pressão arterial mais elevada na MAPA e maior frequência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (103). Também tem sido questionado na literatura esse ponto de corte da albuminúria como preditor de ND (84,85). Assim, ao que tudo indica, os níveis de excreção urinária de albumina que definem microalbuminúria e são utilizados como preditores de nefropatia e DCV podem não ser o ponto de corte ideal a ser utilizado como fator de risco.

Buscamos também, em nosso estudo, analisar a associação de outras variáveis de risco com os principais desfechos (DAC, RD) e com a própria albuminúria no sentido de eliminar possíveis confundidores ao valor preditivo da albuminúria para DAC e RD, bem como, identificar outros fatores de risco presentes em nossa população.

A obesidade central, um fator de risco prevalente em nosso estudo, observada em 36,1% dos homens e 82,1% das mulheres, não foi estatisticamente associado a DAC. Um Estudo transversal realizado em índios americanos mostrou, em análise univariada, associação entre obesidade e doença arterial coronariana (63). Hubert e col. publicaram dados do estudo de Framingham mostrando também ser a obesidade realmente um fator de risco independente para DAC (104).

Também não encontramos associação estatisticamente significativa entre DAC e tabagismo, valendo salientar que na nossa amostra a prevalência de fumantes (10,3%), assim como, a dos que fumaram nos últimos 5 anos (9,6%) foi baixa. O tabagismo é considerado em muitos estudos um dos principais fatores de risco cardiovascular e o diabético fumante tem esse risco dobrado (105,70). O estudo Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) onde mais de 5000 diabéticos foram seguidos durante 12 anos, mostrou que a ocorrência de morte em diabéticos foi 3 vezes maior do que nos não diabéticos e confirmou que hipertensão sistólica, colesterol elevado e tabagismo eram fatores de risco independentes bem como, a presença de um desses fatores associados ao tabagismo tinha um efeito aditivo na mortalidade (5). O estudo The Strong Heart Study também demonstrou que nos diabéticos o tabagismo, HAS e baixo HDL-colesterol são importantes fatores de risco cardiovascular (104).

Com relação aos lipídeos, observamos em nosso estudo que, o colesterol total estava elevado em 54,5%, o LDL-colesterol acima dos valores normais em 76,9%, o HDL-colesterol estava baixo em 62,8% e os triglicérides elevados em 54,5% dos pacientes. Os dados da nossa amostra que mostram uma alta prevalência de colesterol total e LDL-colesterol elevados, contrastam com dados da literatura, que demonstram que nos diabéticos tipo 2 as alterações mais frequentes encontradas são baixo HDL-colesterol e triglicérides elevados (106,107). Por outro lado, os achados de uma alta frequência de HDL-colesterol baixo e triglicérides elevados encontrados em nossa amostra, como já foi mostrado, estão compatíveis com o padrão de dislipidemia descrito nos diabéticos (107).

Levando-se em consideração que o LDL-colesterol é um dos principais fatores de risco cardiovascular e que elevações do LDL desencadeiam todo o processo de aterosclerose levando precocemente a DAC, na ausência de outros fatores de risco (70), é de se esperar um alto risco de desenvolvimento de DAC em nossa população. O papel do LDL-colesterol como determinante de DAC em diabéticos se tornou bem evidente após os ensaios clínicos:

Scandinavian Simvastatin Study (4S), Colesterol and Recurrent Events (CARE) e Long-Term Intervention With Pravastatin (LIPID). Todos esses estudos mostraram que o tratamento agressivo para reduzir o LDL-colesterol reduziu os eventos recorrentes de DAC (72,108,109).

No nosso estudo avaliamos as relações entre as lipoproteínas e a prevalência de DAC. Na análise univariada, não encontramos uma relação estatisticamente significante, entre colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides e a ocorrência de DAC. No estudo The Strong Heart Study, foi observado uma relação estatisticamente significante entre HDL-colesterol baixo e uma tendência de associação dos triglicérides elevados com a ocorrência de DAC, principalmente nas mulheres (104). Vários outros estudos transversais e prospectivos têm demonstrado que nos diabéticos triglicérides e HDL-colesterol têm um valor preditivo significativamente maior para DCV do que o colesterol total ou LDL-colesterol (63,104). Huang e col. realizaram meta-análise em sete ensaios clínicos randomizados, em diabéticos tipo 2, demonstrando que a redução do colesterol RR 0,75 [95% IC; 0,61-0,93] produziu um efeito estatisticamente significante na mortalidade cardiovascular e IAM não fatais (110).

Com relação ao controle glicêmico, avaliamos os pacientes de acordo com a glicemia de jejum acima de 110 mg/dl e hemoglobina glicada acima de 7,3 %, cujas frequências foram, respectivamente, de 86,2% e de 55,6%. Na análise univariada, não encontramos associação estatisticamente significante entre HbA1c e prevalência de DAC ($p=0,55$). O controle glicêmico como risco cardiovascular começou a ser realmente avaliado durante os anos 80, quando foi possível usar na prática clínica a hemoglobina glicada (HbA1c), que nos permite acessar o controle glicêmico das últimas 6-8 semanas. Apesar da hiperglicemia ser um fator de risco óbvio para as doenças cardiovasculares, sua comprovação científica tem se mostrado difícil provavelmente pelo fato dos pacientes com graus mais severos de hiperglicemia serem mais velhos, terem mais tempo de diagnóstico e serem

portadores de outras complicações tais como nefropatia diabética (106). Embora alguns estudos prospectivos indiquem essa associação, esse risco não tem sido confirmado para DAC (128,129). Por outro lado, os estudos observacionais e de intervenção tem mostrado consistentemente uma correlação do controle glicêmico com o risco e a gravidade nas doenças microvasculares (58,52). O estudo de Framingham, um dos mais notáveis, não mostrou correlação entre os níveis de hiperglicemia e DCV (111). Um outro estudo, o Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (WESRD), observou a relação entre a HbA1c com RD e DCV em diabéticos tipo 2 e mostrou que a redução de 1% na HbA1c estava associada a uma redução de 50% na ocorrência e progressão da RD e uma redução de 10% nos eventos cardiovasculares (112). Posteriores e mais definitivas conclusões vieram de ensaios clínicos, dos quais o mais importante foi o United Kingdom Prospective Study (UKPDS), que observou 3867 diabéticos tipo 2, recém diagnosticados, que foram randomizados para um tratamento intensivo com sulfoniluréia ou insulina ou para um tratamento convencional com dieta. Em 10 anos de seguimento, o grupo intensivamente tratado teve a HbA1c 0,9% mais baixa do que o grupo tratado convencionalmente, o que resultou em uma redução de 12% em qualquer desfecho relacionado ao diabetes ($p=0,029$), 16% de redução no IAM ($p=0,052$) e 25% de redução nas complicações microvasculares ($p=0,0099$). O referido estudo foi capaz de demonstrar que o melhor controle glicêmico foi mais efetivo prevenindo complicações microvasculares do que DCV; o benefício para IAM não foi significativo (52). Meta-análise realizada por Huang e col. mostrou que para morte por DCV e IAM não fatal, a redução da glicose teve significância estatística limítrofe RR 0,87 (95% IC; 0,74 -1,01) (110). Um outro dado relevante do nosso estudo foi que, apesar de que 55,6% dos nossos pacientes não apresentavam controle metabólico, de acordo com os níveis de HbA1c, 85,5% deles faziam uso de hipoglicemiantes orais, sendo que 46,2% tomavam 1 droga, 30,3% 2 drogas, 9,0% 3 drogas. A percentagem dos que usavam insulina foi de 32,4%,

considerada adequada para uma população atendida em unidade de nível secundário. A elevada taxa de descontrole glicêmico provavelmente reflete a necessidade de um reforço das medidas educativas, visando incentivar o paciente a aderir também ao tratamento não farmacológico.

A HAS foi diagnosticada em 69% dos pacientes, dado compatível com a literatura que mostra uma prevalência de 40% na faixa etária de 45 anos e de 60% na faixa de idade de 75 anos (113). As relações entre a prevalência de DAC e presença de HAS também foram avaliadas em nosso estudo. A análise univariada mostrou uma relação não significativa entre DAC e HAS ($p=0,10$). Esses dados não são compatíveis com a literatura, que situa a HAS como um dos principais fatores de risco cardiovascular, sendo sua prevalência quase duas vezes maior nos diabéticos do que nos indivíduos não diabéticos. O aumento da pressão arterial sistólica e diastólica são importantes fatores de risco para DAC em pacientes portadores de diabetes tipo 2, e a presença de proteinúria aumenta substancialmente o risco (105). O estudo, The Strong Heart Study, encontrou uma relação estatisticamente significativa entre HAS e DAC, em três populações indígenas estudadas, em diabéticos e não diabéticos. (104). Dados obtidos do subestudo envolvendo os pacientes diabéticos no Hypertension Optimal Treatment (HOT), sugerem que a redução na pressão diastólica de 90 mmHg para menor que 85 mmHg, provocou uma redução de 51% nos eventos cardiovasculares (69). Uma das mais convincentes evidências da importância da HAS na história natural dos portadores de diabetes tipo 2 veio através do UKPDS, que mostrou em um seguimento de 9 anos, que para cada 10mmHg de redução na média da pressão arterial sistólica houve uma redução de 12% no risco em qualquer complicação relacionada ao diabetes incluindo DCV. Também nesse estudo foi encontrada uma associação estatisticamente significativa com hipertensão arterial sistólica e IAM, fatais e não fatais que tiveram sua incidência reduzida de 33,1 por 1000 pacientes/ano para 18,4 por 1000 pacientes/ano quando a pressão arterial sistólica média

reduziu de 160 mmHg para 12mmhg (77). Outros estudos que também demonstraram que o tratamento da hipertensão reduziu os eventos coronarianos foram o Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators (Sys-Eur) e o Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (68,23). No nosso estudo observamos uma elevada frequência (79,2 %) da ausência de descenso noturno na MAPA mas não encontramos uma associação entre esse achado e a prevalência de DAC. Essa alteração do ritmo circadiano, amplamente descrito na literatura, é uma característica específica da hipertensão em indivíduos diabéticos e pode indicar tanto uma disfunção do sistema nervoso autonômico como uma alteração vascular e/ou hemodinâmica, sendo considerado um importante fator determinante de lesões micro e macrovasculares nos diabéticos (114,115). Em nossa população estudada, 93 pacientes (93%) faziam uso de antihipertensivos, sendo que 38,0% usavam uma droga, 43,0% duas drogas e 11,0% três drogas. Entre esses pacientes que faziam uso regular de antihipertensivos observamos que 43,0%, não apresentavam sua hipertensão controlada de acordo com a MAPA. Parving e col. encontraram em 323 pacientes com Diabetes tipo 2, normoalbuminúricos, uma prevalência de HAS de 71%, dos quais 30% em tratamento anti-hipertensivo (80). Em comparação ao nosso estudo, a prevalência de HAS (69%) foi semelhante, no entanto o nosso índice de pacientes hipertensos em tratamento com anti-hipertensivos (93%), foi muito superior ao do grupo do estudo europeu. Esse dado reflete que, apesar das dificuldades orçamentárias do nosso sistema de saúde, conseguimos atingir um percentual significativo de hipertensos tratados com medicamentos em um serviço público de atendimento em nível secundário.

Estudamos também a RD como fator de risco para DAC e nenhuma associação estatística foi encontrada ($p=0,592$). Esse achado do nosso estudo está em desacordo com inúmeros estudos publicados que apontam a presença de retinopatia como um fator de risco importante para doenças cardiovasculares, notadamente DAC e para aumento da mortalidade

por causas cardiovasculares. Entre esses estudos citamos o estudo de Framingham que encontrou associação entre RD e eventos cardiovasculares em indivíduos na faixa etária de 65-74 anos e uma associação negativa em pacientes na faixa de 75-85 anos (10). Em outro estudo Yoon e colaboradores estudando 236 indivíduos com dor torácica sugestiva de coronariopatia e que realizaram cintilografia com talium, demonstraram que a presença de retinopatia diabética aumenta significativamente o risco desses pacientes apresentarem alterações da perfusão miocárdica (116). Rajala e col. mostraram em estudo longitudinal que diabéticos tipo 2 com deficiência visual causada por retinopatia diabética tinham uma mortalidade cinco vezes maior do que os controles não diabéticos. A maioria desses óbitos foi por causas cardiovasculares, tendo o estudo concluído ser a RD severa um marcador para morte cardiovascular (9). Entretanto Klein e col. em estudo transversal, que analisaram 1600 diabéticos, não conseguiram mostrar uma associação entre a severidade da RD, doença arterial coronariana e AVC (117).

De acordo com os dados apresentados em nosso estudo, não encontramos associações estatisticamente significantes entre a prevalência de DAC e variáveis estudadas, sendo as principais: descontrole metabólico, obesidade central, dislipidemias e HAS. Atribuímos esse fato a distribuição homogênea dessas variáveis entre os participantes do estudo, com uma alta prevalência das mesmas e também pelo pequeno número de participantes. Entretanto, na análise da variável albuminúria, no seu estrato normal alto, apesar do número pequeno de participantes do estudo, encontramos significância estatística com DAC, assim uma fortíssima associação.

A retinopatia diabética (RD), expressão da lesão microvascular do diabético, foi o segundo desfecho analisado em nosso estudo com relação aos estratos de albuminúria normal e normal alto e com os outros fatores de risco. A RD, diagnosticada pela retinoscopia, foi presente em 18,3% dos pacientes dos quais 80,4%, tinham retinopatia não proliferativa e

18,9% tinham retinopatia proliferativa. A prevalência de RD no diabético tipo 2 varia bastante na literatura, uma vez que um grande número de indivíduos desconhece a condição de diabético por longos anos ou não fazem o rastreamento para o diagnóstico de retinopatia. Encontramos na literatura dois estudos, Relimpio e col.(130) e Winocour e col.(131), que analisaram a prevalência de RD em coortes de pacientes com excreção urinária de albumina normal e encontraram valores de 19,8 e 21,0% respectivamente. O estudo The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), encontrou uma prevalência de RD de 28,8% em pacientes com menos de 5 anos de diagnóstico de diabetes e em 77,8% com 15 ou mais anos de diagnóstico (55). West e col. (Proyecto VER) estudando uma população de hispânicos, encontraram uma prevalência de RD de 48%, que quando ajustada para duração do diabetes foi semelhante à do estudo WESDR em população de raça branca (60). Já os estudos The Framingham Heart Study and The Framingham Eye Study, mostraram uma prevalência de RD de 20% em todas as idades, entre os quais 63% tinham diagnóstico de RD não proliferativa e 10% proliferativa (10).

Em nosso estudo analisando a prevalência de retinopatia segundo os dois estratos de albuminúria, denominados previamente de normal e normal alto, não encontramos associação estatisticamente significativa ($p= 0,65$). Torffvit e col. analisaram a prevalência de RD em 476 diabéticos tipo 1 divididos em quatro estratos distintos de albuminúria, dois deles na faixa de normalidade, também chamados de normal e normal alto, outro com microalbuminúria e o último com macroalbuminúria. Assim como em nosso estudo, também não encontraram diferença estatística na prevalência de RD nos estratos de albuminúria normal e normal alto (118). Wirta e col, observaram em estudo transversal que analisou 174 diabéticos tipo 2, que a presença de microalbuminúria estava associada a retinopatia quando comparado ao grupo com normoalbuminúria (119). Um outro estudo transversal de Savage e col. estudou 947 pacientes com Diabetes tipo 2, classificados de acordo com três níveis de

albuminúria: normal, microalbuminúria e macroalbuminúria e encontraram, através de regressão logística que níveis elevados de albuminúria estavam independentemente associados a RD e DCV (120).

A análise de outras variáveis do nosso estudo mostrou uma associação estatisticamente significante da RD com sexo feminino ($p= 0,028$), tempo de diagnóstico superior a 5 anos ($p= 0,022$) e uma tendência de associação com ausência de descenso noturno na MAPA ($p= 0,067$).

O Wisconsin Study (WESDR) já mencionado em outro parágrafo, mostrou uma associação de RD com a duração da doença. West e col. também mostraram associação de retinopatia com o tempo de doença e compraram seus resultados com outros estudos que também mostraram essa associação como o San Luis Valley Mexicans-Americans, o San Antonio Mexican Americans e o próprio WESDR (60). Com relação ao sexo, encontramos na literatura referência a progressão da retinopatia associada ao sexo masculino no trabalho de Stratton e col. (UKPDS 50) (121) em discordância com nossos dados que mostram, ao contrário, uma associação estatística com o sexo feminino. A relação entre a ausência de descenso noturno na MAPA e retinopatia também foi observada nos estudos de Poulsen e col. que, comparando pacientes diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos, com e sem retinopatia, observaram naqueles com retinopatia níveis mais elevados de pressão arterial diastólica noturna ($p= 0,02$) (122). Em outro estudo Bauduceau e col. comparando diabéticos tipo 2 com e sem retinopatia, observaram que a ausência de descenso noturno estava associada a retinopatia (123).

Não observamos em nosso estudo associação com descontrole glicêmico, HAS e dislipidemia contrastando com outros estudos. Tapp e col. analisando 2177 diabéticos tipo 2, no estudo The Australian Diabetes, Obesity, and Life Style Study (AusDiab), encontraram

associação estaticamente significativa de RD com a duração do diabetes, níveis elevados de glicohemoglobina e hipertensão sistólica. (124). Stratton e col. além da associação com sexo masculino, já mencionada em outro parágrafo, também encontraram associação com níveis de glicemia basal de jejum, glicohemoglobina elevada e HAS para o desenvolvimento de retinopatia e, da idade mais avançada, hemoglobina glicada elevada e não tabagismo para a progressão de retinopatia. (121). Yoshida e col. estudando pacientes com diabetes tipo 2, não observaram associação com HAS, idade e IMC, o que está em acordo com o nosso estudo. Entretanto, esses autores, como a maioria dos estudos, observaram relação estatística com níveis elevados de glicohemoglobina e duração do diabetes (125). No trabalho de Wirta e col. (119), mencionado acima, além da microalbuminúria, também estavam associados de forma independente à RD, o uso de insulina, duração do diabetes, níveis elevados de glicemia e de HDL-colesterol. Nesse estudo não foi encontrada associação com idade, IMC, HAS e glicohemoglobina, variáveis também não relacionadas à RD em nosso estudo. O estudo The Hoorn Study, conduzido por Van Leiden e col., estudando um sub grupo de 626 pacientes de uma população de 2485 indivíduos, encontrou associação estatística com HAS, hemoglobina glicada, IMC, LDL-colesterol e triglicerídeos (126). Esses achados não foram encontrados em nosso estudo.

O UKPDS, o maior e mais longo estudo realizado em pacientes com diabetes tipo 2, também observou associação entre controle metabólico e RD. Nesse estudo foram comparados dois grupos randomizados para controle rigoroso da glicemia e controle menos rigoroso. No primeiro grupo houve uma redução de 25% nos desfechos microvasculares ($p < 0,001$), comparado ao segundo grupo. A redução no risco do desfecho retinopatia foi demonstrado pelo menor número de casos de fotocoagulação da retina, com uma redução no risco de 29% ($p < 0,005$). Na realidade, o rigoroso controle metabólico não previne completamente a RD, mas reduz significativamente o seu risco. O estudo também observou

que o relacionamento entre controle glicêmico avaliado através da glicohemoglobina é contínuo: para cada ponto percentual de redução na hemoglobina glicada ocorre uma redução de 35% no risco de complicações microvasculares (52). Esse estudo de intervenção também demonstrou o impacto da hipertensão no controle da RD. Estudando 1148 paciente diabéticos tipo 2 que foram randomizados para 2 grupos, um com controle rigoroso da pressão arterial e o outro com controle menos rigoroso, constatou que no primeiro grupo havia uma redução de 37% no risco de desfechos microvasculares ($p < 0,001$) comparado ao grupo com controle menos rigoroso, sendo a redução no risco no caso da retinopatia demonstrado pela redução no risco de fotocoagulação da retina em 35% ($p < 0,025$) (22). Pelo que podemos concluir da literatura pesquisada ha uma associação consistente e praticamente constante em todos os estudos entre, tempo de diagnóstico, HAS e ausência de controle metabólico e ocorrência ou progressão de RD, das quais somente o tempo de diagnóstico foi encontrada em nosso estudo. Acreditamos que assim como foi observado para DAC, a ausência dessas associações se deve ao fato de termos estudado uma coorte pequena, homogênea de 145 pacientes que mostravam uma prevalência elevada de quase todas as variáveis estudadas.

Finalmente analisamos albuminúria, no seu estrato anteriormente designado como normal alto ($>14\text{mg}/100\text{ ml}$), como um desfecho, e procuramos relacioná-la com as mesmas variáveis testadas para DAC e RD. Nenhuma associação estatística foi encontrada para sexo, idade, tempo de diagnóstico, história familiar de diabetes, história familiar de hipertensão, tabagismo, obesidade central, HAS e ausência de descenso noturno ao MAPA. Também não foi encontrada relação entre as variáveis metabólicas, Colesterol Total, HDL-colesterol, Triglicérides, Ácido Úrico e hemoglobina glicada.

Forsblom e col. analisaram uma coorte de 108 pacientes com diabetes tipo 2 normoalbuminúricos durante nove anos visando a determinar preditores de evolução de normo para microalbuminúria. Em relação aos níveis basais de albuminúria, os que

progrediram para microalbuminúria apresentavam pior controle glicêmico (HbA1c) e uma tendência para níveis mais elevados de albuminúria basal (14). Não foi encontrada, entretanto, diferença quanto a lipídios, pressão arterial e doença macrovascular nos dois grupos analisados (14). Um outro estudo de grande importância o MICRO-HOPE, um subestudo do Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study, que avaliou a excreção urinária de albumina em 3574 diabéticos e em 5708 não diabéticos comparou os grupos com albuminúria normal e microalbuminúria, procurando identificar que fatores de risco cardiovascular estavam associados aos microalbuminúricos. Nesse estudo as variáveis idade, duração do diabetes, obesidade central, HAS e HbA1c estavam estatisticamente associadas à microalbuminúria (82). Na mesma linha de pesquisa Park e col. analisaram fatores associados a progressão de normo para microalbuminúria em 188 Coreanos e encontraram que, duração do diabetes, presença de retinopatia, descontrole glicêmico e HAS eram variáveis independentes com influência estatisticamente significativa para o desenvolvimento de microalbuminúria (127). Kohler analisou em um estudo transversal 1044 diabéticos tipo 2 com normo, micro e macroalbuminúria para avaliar a prevalência e fatores de risco para microalbuminúria numa população de negros americanos. Encontraram que microalbuminúria estava independentemente associada a HbA1C, média da pressão arterial, níveis de triglicérides e sexo masculino (17).

Como podemos observar pelos dados de literatura as variáveis que mais consistentemente se associam a níveis mais elevados de albuminúria e sua progressão são o sexo masculino, descontrole metabólico e HAS. Nenhuma dessas relações foi encontrada em nosso estudo. Vale salientar que, os dados de literatura que utilizamos como referência para essa discussão, não analisaram especificamente a frequência de fatores de risco em pacientes normoalbuminúricos. Na realidade, estudaram fatores de risco para progressão de normo para micro e macroalbuminúria em estudos longitudinais, dados que extrapolamos para o nossa

amostra de pacientes com albuminúria normal alta. Esse fato, aliado ao nosso pequeno número (n) de pacientes estudados e a baixa prevalência de quase todos os fatores de risco nesse estrato de albuminúria normal alta, podem explicar a discrepância encontrada com nossos dados.

Provavelmente os nossos resultados que mostram a ausência de associação estatisticamente significativa, entre DAC e albuminúria normal alta com fatores de risco vasculares, discrepantes com a literatura, possam ser justificados pelo número (n) pequeno da nossa amostra, pela sua homogeneidade em alguns parâmetros como: obesidade,^o HAS, dislipidemia e pelo controle glicêmico. Essas variáveis estavam em média, em níveis considerados aceitáveis, o que não significa dizer que esse é o perfil dessa amostra desde o seu diagnóstico, tornando, portanto impossível inferir qual sua relação com o desenvolvimento das alterações vasculares.

Concluindo, podemos dizer que a inexistência de associações estatisticamente significantes entre DAC e as variáveis clínicas e metabólicas, bem como, dessas mesmas variáveis com albuminúria nos níveis normais altos, sugerem a inexistência de confundidores e reforçam nossos dados que mostram uma associação estatisticamente significativa entre DAC e os níveis normais altos de albuminúria.

6 CONCLUSÕES

- 1- A prevalência de Doença Arterial Coronariana em 145 pacientes diabéticos tipo 2 analisados foi de 24,0% e a de Retinopatia Diabética em 142 pacientes foi de 18,3%.
- 2- A Doença Arterial Coronariana mostrou uma forte associação estatística com os níveis normais altos de albuminúria.
- 3- A Retinopatia Diabética não mostrou associação estatística com nenhum dos estratos de albuminúria.
- 4- A análise da Doença Arterial Coronariana segundo as variáveis clínicas e metabólicas, não mostrou associações estatisticamente significantes.
- 5- A análise da Retinopatia Diabética segundo as variáveis clínicas e laboratoriais mostrou associação estatística com sexo feminino, tempo de diagnóstico maior que cinco anos e uma tendência de associação com a ausência de descenso noturno ao MAPA.
- 6- A análise da albuminúria normal alta segundo as variáveis clínicas e laboratoriais não mostrou associações estatisticamente significantes.

Em conclusão, o nosso estudo mostra que já existe uma elevada prevalência de DAC entre diabéticos normoalbuminúricos, com um curto tempo médio de diagnóstico, e que há uma forte tendência estatística de associação de DAC com níveis normais altos de albuminúria, sugerindo que o ponto de corte da excreção urinária de albumina relacionado à associação com DAC possa ser um valor mais baixo do que aquele considerado normal.

REFERÊNCIAS

1. KING, H.; AUBERT, R. E.; HERMAN, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1414-1431, 1998.
2. ZIMMET, P.; MCCARTY, D. The NIDDM epidemic: global estimates and projection: a look into the crystal ball. **IDF Bulletin**, v. 40, n. 3, p. 8-16, 1995.
3. HAFFNER, S. M.; LETHO, S.; RONNEMMA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Mortality from coronary heart disease in subject with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 229-234, 1998.
4. SOWERS, J. R.; EPSTEIN, M.; FROHLICH, E. D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. **Hypertension**, v. 37, n. 4, p. 1053- 1067, 2001.
5. NEATON, J. D.; WENTWORTH, D. Diabetes, other risk factors and 12 –year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. **Diabetes Care**, v. 263, p. 2335-2340, 1993.
6. WINGARD, D.; BARRET-CONNOR, E. Heart disease and diabetes. *In: DIABETES in America*. Washington: U.S. Govt. Printing Office, 1995. p. 429-448 (NIH publ. n. 95-1468).
7. SKYLER, J. Microvascular complications retinopathy and nephropathy. **Endocrinol. Metabol. Clin. North Am.**, v. 30, n. 4, p. 833-856, 2001.
8. KLEIN, R.; KLEIN, B. E.; MOSS, S. E.; CRUIKSHANKS, K. J. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. **Arch. Ophthalmol.**, v. 117, p. 1487, 1999.
9. RAJALA, U.; PAJUNPÄÄ, H.; KOSKELA, P.; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 23, p. 957-961, 2000.
10. HILLER, R.; SPERODUTO, R.; PODGOR, M.; FERRIS, F.; WILSON, P. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type 2 diabetics: The Framingham Heart Study and The Framingham Eye Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 128, p. 402-409, 1988.

11. CARAMORI, M.L.; FIORETTO, P.; MAUER, M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk, is albumin excretion rate sufficient? **Diabetes**, v. 49, p. 1339-1408, 2000.
12. PARVING, H. H.; HOMMEL, E.; MATHIENSEN, E.; SKOTT, P.; EDSBERG, B.; BAHNSEN, M.; LAURITZEN, M.; HOUGAARD, P.; LAURITZEN, E. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. **Br. Med. J.**, v. 296, p. 156-160, 1988.
13. MOGENSEN, C. E.; CHRISTIENSEN, C. K. Predicting diabetic nephropathy in insulin dependent patients. **N. Engl. J. Med.**, v. 311, p. 89-93, 1984.
14. FORSBLOM, C. M.; GROOP, P-H.; EKSTRAND, A.; TOTTERMAN, K. J.; SANE, T.; SALORANTA, C.; GROOP, L. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 21, p. 1932-1932, 1998.
15. GERSTEIN, H.; MANN, J.; YI, Q.; ZINMAN, B.; DINNEEN, S.; HOOGWERF, B.; HALLÉ, J. P.; YOUNG, J.; RASHKOW, A.; JOYCE, L.; NAWAZ, S.; YUSEF, S. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non diabetic individuals. **JAMA**, v. 286, p. 421-426, 2001.
16. STERN M. P. Natural history of macrovascular disease in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 22, suppl 3, p. C2-C5, 1999.
17. KOHLER, K. A.; MCCLELLAN, W. M.; KLEINBAUM, D. G.; BORING, J. R. Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 36, n. 5, p. 903-913, 2000.
18. SPOELSTRA-DE-MAN, A. M.; BROUWER, C. B.; STEHOUWER, C. D.; SMULDERS, Y. M. Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. **Diabetes Care**, v. 24, n. 12, p. 2097-3001, 2001.
19. SAVGE, S.; ESTACIO, R. O.; JEFFERS, B.; SCHRIER, R. W. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, nephropathy and cardiovascular disease in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 19, n. 11, p. 1243-1248, 1996.
20. BARKIS, G. L. Microalbuminuria: What is it? Why is it important? What should be done about it?. **J. Clin. Hypertens.**, v. 3, n. 2, p. 99-102, 2001.
21. MOGENSEN, C. E.; VESTBO, E.; POULSEN, P. L.; CHRISTIANSEN, C.; DARNSTOED, E. M.; EISKJAER, H.; FROLAUD, A.; HANSEN, K. W.; NIELSEN, S.; PEDERSEN, M. M. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some

- observation on variability of urinary albumin excretion. **Diabetes Care**, v. 18, p. 572, 1995.
22. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. **BMJ**, v. 317, p. 703-713, 1998.
23. TUOMILEHTO, J.; RASTENYTE, D.; BIRKENHAGEN, W. H.; THISJ, L.; ANTIKAINEN, R.; BULPITT, C. J.; FLETCHER, A. E.; FORETLE, F.; GOLDNABER, A.; PALATINI, P.; SARTI, P.; SARTI, C.; FAGARD, R. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. **N. Eng. J. Med.**, v. 340, p. 677-684, 1999.
24. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical practice recommendation, American Diabetes Association, 1999. **Diabetes Care**, v. 24, suppl. 1, p. 33-43, 2001.
25. DECKERT, T.; FELDT-RASMUSSEN, B.; BORCH-JOHNSEN, K.; JENSEN, T.; KOFOED-ENEVOLDSEN, A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypotesis. **Diabetologia**, v. 32, p. 219-226, 1989.
26. JONES, S. L.; CLOSE, C.F.; MATTOK, M. B.; JARRET, R. J.; KEEN, H.; VIBERTI, G. C. Plasma lipid and coagulation in insulin dependent diabetes with microalbuminuria. **BMJ**, v. 298, p. 487-490, 1989.
27. GROOP, I.; EKSTRAND, A.; FORSBLOM, C.; WIDÉN, E.; GROOP, P. H.; TEPPU, A. M.; ERIKSSON, J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 36, p. 644-647, 1989.
28. MATHIENSEN, E. R.; ROON, B.; STORM, B.; FOGH, H.; DECKERT, T. The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. **Diabet Med.**, 12, p. 482-487, 1995.
29. Stehouwer, C. D.; Nauta, J. J.; Zeldenrust, G. C. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Lancet**, v. 340, p. 319, 1992.
30. HARRIS, S.B.; ZINMAN, B. Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk population. **Diabetes Care**, v. 23, p. 879-881, 2000.
31. KING, H.; REWERS, M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. **Diabetes Care**, v. 16, p. 157-177, 1993.

32. WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications.** Report of WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.
33. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 20, p. 1183, 1997.
34. ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of WHO consultation. **Diabetic Med.**, v. 15, p. 539-553, 1998.
35. MALUBI, D. A.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yrs. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.
36. TORQUATO, M. T. C. G.; MONTENEGRO, R. M.; VIANA, R. A. H. G. *et al.* Estudo de prevalência do diabetes mellitus e intolerância à glicose na população urbana de 30 a 69 anos, no município de Ribeirão Preto. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 43, suppl. 1, p. S190, 1999.
37. EDELMAN, S. V. Impaired glucose tolerance: a precursor of NIDDM or a disease entity in itself? **Diabetes**, v. 16, p. 1-5, 1995.
38. ISOMAA, B.; ALMGREN, P.; TUOMI, T.; FORSÉN, B.; LAHTI, K.; NISSÉN, M.; TASKINEN, M. R.; GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 24, p. 683-689, 2001.
39. HAFNER, S. M.; VALDEZ, R. A.; MORALEZ, P. A.; MITCHEL, B. D.; HAZUDA, H. P.; STERN, M. D. Prospective analyses of Insulin resistance syndrome. **Diabetes**, v. 41, p. 715-722, 1992.
40. HARRIS, M. I. Impaired glucose tolerance in the US population. **Diabetes Care**, v. 12, p. 464-474, 1989.
41. PARVING, H. Is antihypertensive treatment the same for NIDDM and IDDM patients? **Diabetes Res. Clin. Pract.**, v. 39, suppl., p. S43-S47, 1998.
42. REAVEN, G. M.; BERNSTEIN,.; DAVIS, B.; OLEFSKI, J. M. Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? **Am. J. Med.**, v. 60, p. 80-88, 1976.

43. DEFRONZO, R. A. The triumvirate: β -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, v. 37, p. 667-687, 1988.
44. GROOP, L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the relative contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int. Clin. Pract. Suppl.*, v. 113, p. 3-13, 2000.
45. WARRAM, J. H.; MARTIN, B. C.; KROLEWSKI, A. S.; SOELDNER, J. S.; KAHN, C. R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of Type II diabetes in the offspring of diabetic patients. *Ann. Intern. Med.*, v. 113, p. 909-915, 1990.
46. MORYA, T.; MORYA, R.; YAJIMA, Y.; STEFFES, M.; MAUER, M. Urinary albumin is a weaker predictor of diabetic nephropathy lesions in Japanese NIDDM patients than in Caucasians IDDM patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, v. 8, p. 116-120, 1997.
47. WARRAM, J. H.; MARTIN, B. C.; KROLEWSKI, A. S.; SOELDNER, J. S.; KAHN, C. R. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type 2 diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann. Intern. Med.*, v. 113, p. 909-915, 1990.
48. ERIKSSON, J.; FRANSILA-KALLUNKI, A.; EKSTRAND, A.; SALORANTA, C.; WIDÉN, E.; SCHALIN, C.; GROOP, L. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 321, p. 337-343, 1989.
49. BOLDEN, G. Pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, v. 30, n. 4, p. 801-815, 2001.
50. BODEN, G.; CHEN, X. Effects of fat on glucose uptake and utilization in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J. Clin. Invest.*, v. 96, p. 1261-1268, 1995.
51. SANTOMAURO, A.; BODEN, G.; SILVA, M.; ROCHA, D. M.; SANTOS, R. F.; URSICH, M. J.; STRASSMANN, P. G.; WAJCHENBERG, B. L. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetes*, v. 48, p. 1836-1841, 1999.
52. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, v. 352, p. 837-853, 1998.
53. FAGAN, T. C.; DEEWANIA, P. C. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am. J. Med.*, v. 105, p. 77-82S, 1998.

54. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Position statement: diabetic retinopathy. **Diabetes Care**, v. 24, suppl. 1, p. S73-S76, 2001.
55. KLEIN, R.; KLEIN, R. B.; MOSS, S.; DAVIS, M.; DEMETS, D. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. **Arch. Ophthalmol.**, v. 102, n. 4, p. 527-532, 1984.
56. KOHNER, E.; PATEL, V.; RASSAM, M. Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. **Diabetes**, v. 44, p. 603-607, 1995.
57. FRANK R. On the pathogenesis of diabetic retinopathy: a 1990 up to date. **Ophthalmology**, v. 98, p. 586-591, 1991.
58. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 977-986, 1993.
59. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 329, p. 977-2007, 1993.
60. WEST, S.; KLEIN, R.; RODRIGUES, J.; MUÑOZ, B.; SANCHEZ, R.; SNYDER, R. Diabetes and diabetic retinopathy in a Mexican-American population. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1204-1209, 2001.
61. ESTACIO, R.; MCFARLING, E.; BIGGERSTAFF, S. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in hispanics with NIDDM. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 31, p. 947-952, 1998.
62. SOWERS, J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in woman. **Arch. Intern. Med.**, v. 158, p. 617-621, 1998.
63. KANNEL W, MCGEE D. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 59, p. 8-17, 1979.
64. STEIN, B.; WEINTRAUB, W.; KING, S. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Circulation**, v. 91, p. 979-989, 1995.

65. HARRIS, M. I. Impaired glucose tolerance in the US population. **Diabetes Care**, v. 12, p. 464-474, 1989.
66. MCPHILLIPS, J. B.; BARRET-CONNOR, E.; WINGARD, D. L. Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. **Am. J. Epidemiol.**, v. 131, p. 443-453, 1990.
67. MALMBERG K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. **BMJ**, v. 314, p. 1512-1515, 1997.
68. CURB, J. D.; PRESSEL, S. L.; CUTLER, J. A.; SAVAGE, P. J.; APPELEGATE, W. B.; BLACK, H.; CARNEL, G.; DAVIS, B. R.; FROST, P. H.; GONZALEZ, N.; GUTHRIE, G.; OBERMAN, A.; RUTAN, G. H.; STARNLER, J. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular risk in older diabetic patient with isolated systolic hypertension: Systolic Hypertension in the elderly Program Cooperative Research Group. **JAMA**, v. 276, p. 1886-1892, 1996.
69. HANSSON, L.; ZANCHETTI, A.; CARRUTHERS, S. G.; DARLÖF, B.; ELMFELDT, D.; JULIUS, S.; MÉNARD, T.; RAHN, K. H.; WEDEL, H.; WESTERLING, S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group. **Lancet**, v. 351, p. 1755-1762, 1998.
70. GRUNDY, S.; BENJAMIN, I. L.; BURK, G. L.; CHAIT, A.; ECKEL, R. H.; HOWARD, B. V.; MITCH, W.; SMITH, S. C.; SAVERS, J. R. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health care professionals from American Heart Association. **Circulation**, v. 100, p. 1134-1146, 1999.
71. GOLDBERG, R. Hyperlipidemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. **Am. J. Manag. Care**, v. 6, suppl. 13, p. S682-691, 2000.
72. SCANDINAVIAN SINVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**, p. 344, p. 1383-1389, 1994.
73. WEINSTOCK, W.; KEANE, W. F. Proteinuria and cardiovascular disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 38, suppl. 1, p. S8-S13, 2001.
74. KEANE, W.; EKNOYAN, G. Proteinuria, albuminuria, risk, assesment, detection. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 33, n. 5, p. 1004-1010, 1999.

75. MOGENSEN, C. E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. **Kidney Int.**, v. 31, p. 673-689, 1987.
76. BALLARD, D. J.; HUMPHREY, L. L.; MELTON, L. J.; FROHNERT, P.; CHU, P. C.; O'FALLON, W. M.; PALUMBO, P. J. Epidemiology of persistent proteinuria in type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 37, p. 405-412, 1988.
77. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY. Urinary albumin excretion over 3 years in diet treated type 2 diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycemia, and hypertriglyceridaemia. **Diabetologia**, v. 36, p. 835-842, 1993.
78. STANDL, E.; STIEGLER, H. Microalbuminuria in a random cohort of recently diagnosed type 2 diabetic patients living in the great Munich area. **Diabetologia**, v. 36, p. 1017-1020, 1993.
79. DASMAHAPATRA, A.; BALE, A.; RAGHUWANSHI, M. P.; REDDI, A.; BYRNE, W.; SUAREZ, S.; NASH, F.; VARAGIANNIS, E.; SKURNICK, J. H. Incipient and overt diabetic nephropathy in african-americans with NIDDM. **Diabetes Care**, v. 17, p. 297-304, 1994.
80. PARVING H. Diabetic hypertensive patients. **Diabetes Care**, v. 22, suppl. 2, p. B76-B79, 1999.
81. GERSTEIN, H.; MANN, J.; POGUE, J.; DINNEEN, S.; HALLÉ, J. P.; HOOGWERF, B.; JOYCE, C.; RASHKOWA, A.; YOUNG, J.; ZINMAN, B.; YUSURF, S. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. **Diabetes Care**, v. 23, suppl. 2, p. B35-B39, 2000.
82. WINNOCUR, P. H. Microalbuminuria. **BMJ**, v. 304, p. 1196-1197, 1992.
83. BROWN, W.; KEANE, W. Proteinuria and cardiovascular disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 38, suppl. 1, S13-S18, 2001.
84. CHAVERS, B. M.; BILOUS, R. W.; ELLIS, E. N.; STEFFES, M. W.; MAUER, S. M. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type 1 diabetic patients without overt proteinuria. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 966-970, 1989.
85. FIORETTO, P.; STEFFES, M. W.; MAUER, S. M. Glomerular structure in non proteinuric insulin-dependent diabetic with various levels of albuminuria. **Diabetes**, v. 43, p. 1358-1364, 1994.

86. PARVING, H-H.; OXENBOLL, B.; SVENDSEN, P. A.; CHRISTIANSEN, J. S.; ANDERSEN, A. R. Early detection of patients at risk of developing diabetes nephropathy: alongitudinal study of urinary albumin excretion. **Acta Endocrinol. (Copenh)**, v. 100, p. 50-55, 1982.
87. NISKANEN, L.; PENTTILÄ, I.; PARVIAINEN, M.; UUSITUPA, M. I. J. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 19, p. 486-493, 1996.
88. SCHMITZ, A.; VAETH, M.; MOGENSEN, C. E. Systolic blood pressure relates to the rates of progression of albuminuria in NIDDM. **Diabetologia**, v. 37, p. 1251-1258, 1994.
89. GALL, M-A.; HOUGAARD, P.; BORCH-JOHNSEN, K.; PARVING, H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ**, v. 314, p. 783-788, 1997.
90. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP. United Kingdom risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. **BMJ**, v. 306, p. 1235-1239, 1993.
91. CRISTIANSEN, J. S. Cigarret smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 1, p. 146-149, 1978.
92. SEAQUIST, E. R.; GOETZ, F.C.; RICH, S.; BARBOSA, J. Familial clustering of diabetic of diabetic kidney disease: evidence of genetic suscetibility to diabetic nephropathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 1161-1165, 1989.
93. BORCH-JOHNSEN, K.; NORGAARD, K.; MATHIENSEN, E. R.; JENSEN, J. S.; DCKERT, T.; PARVING, H-H. Is diabetic nephropathy an inherited complication? **Kidney Int.**, v. 41, p. 719-722, 1992.
94. POULSEN, P. L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K. Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 22, suppl. 2, p. B72-B75, 1999.
95. ISMAIL, N.; BECKER, B.; STRZELCZYK, P.; RITZ, E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Kidney Int.**, v. 55, p. 1-28, 1999.
96. SCHMIDT, S.; RITZ, E. Genetic determinants of diabetic renal disease and their impact on therapeutic interventions. **Kidney Int.**, v. 63, suppl., p. S27-S31, 1997.

86. PARVING, H-H.; OXENBOLL, B.; SVENDSEN, P. A.; CHRISTIANSEN, J. S.; ANDERSEN, A. R. Early detection of patients at risk of developing diabetes nephropathy: alongitudinal study of urinary albumin excretion. **Acta Endocrinol. (Copenh)**, v. 100, p. 50-55, 1982.
87. NISKANEN, L.; PENTTILÄ, I.; PARVIAINEN, M.; UUSITUPA, M. I. J. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 19, p. 486-493, 1996.
88. SCHMITZ, A.; VAETH, M.; MOGENSEN, C. E. Systolic blood pressure relates to the rates of progression of albuminuria in NIDDM. **Diabetologia**, v. 37, p. 1251-1258, 1994.
89. GALL, M-A.; HOUGAARD, P.; BORCH-JOHNSEN, K.; PARVING, H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. **BMJ**, v. 314, p. 783-788, 1997.
90. MICROALBUMINURIA COLLABORATIVE STUDY GROUP. United Kingdom risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. **BMJ**, v. 306, p. 1235-1239, 1993.
91. CRISTIANSEN, J. S. Cigarret smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 1, p. 146-149, 1978.
92. SEAQUIST, E. R.; GOETZ, F.C.; RICH, S.; BARBOSA, J. Familial clustering of diabetic of diabetic kidney disease: evidence of genetic suscetibility to diabetic nephropathy. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, p. 1161-1165, 1989.
93. BORCH-JOHNSEN, K.; NORGAARD, K.; MATHIENSEN, E. R.; JENSEN, J. S.; DCKERT, T.; PARVING, H-H. Is diabetic nephropathy an inherited complication? **Kidney Int.**, v. 41, p. 719-722, 1992.
94. POULSEN, P. L.; EBBEHOJ, E.; HANSEN, K. Characteristics and prognosis of normoalbuminuric type 1 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 22, suppl. 2, p. B72-B75, 1999.
95. ISMAIL, N.; BECKER, B.; STRZELCZYK, P.; RITZ, E. Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Kidney Int.**, v. 55, p. 1-28, 1999.
96. SCHMIDT, S.; RITZ, E. Genetic determinants of diabetic renal disease and their impact on therapeutic interventions. **Kidney Int.**, v. 63, suppl., p. S27-S31, 1997.

97. HOVIND, P.; ROSSING, P.; TARNOW, L.; SMIDT, U. M.; PARVING, H. H. Progression of diabetic nephropathy. **Kidney Int.**, v. 59, n. 2, p. 702-709, 2001.
98. LEE, W.; CHEUNG, A.; CAPE, D.; ZINMAN, B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men. **Diabetes Care**, v. 23, p. 962-968, 2000.
99. HU, F.; STAMPFER, M.; HAFFNER, S.; SOLOMON, C.; WILLET, W.; MANSON, J. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1129-1134, 2002.
100. HAFFNER, S.; STERN, M.; HASUDA, H.; MITCHELL, B.; PATTERSON, J. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary artery heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes?. **JAMA**, v. 262, p. 2893-2898, 1990.
101. BORC-JOHNSEN, K.; FELDT-RAMUSSEN, B.; STRANDGAARD, S.; SCHROLL, M.; JENSEN, J. S. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 1992-1997, 1999.
102. MACLEOD, M.; LUTALE, J.; MARSHALL, M. Albumin excretion and vascular death in NIDDM. **Diabetologia**, v. 38, p. 610-616, 1995.
103. DELL'OMO, G.; PENNO, G.; GIORGI, D.; DI BELLO, V.; MARIANI, M.; PEDRINELLI, R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, p. 1-8, 2002.
104. HOWARD, B.; LEE, E.; COWAN, L.; FABSITZ, R.; HOWARD, W. J.; OOPIK, A. J.; ROBBINS, D. C.; SAVAGE, P. J.; YEH, J. L.; WELTY, T. K. Coronary heart disease prevalence and its relation to risk factors in American Indians (The Stong Heart Study). **Am. J. Epidemiol.**, v. 142, p. 254-268, 1995.
105. STAMLER, J.; VACCARO, O.; NEATON, J.; WENTWORTH, D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. **Diabetes Care**, v. 16, p. 434-444, 1993.
106. GOLDBERG, R. Risk factor modification for cardiac disease: cardiovascular disease in diabetic patients. **Endocrinol. Metab. Clin.**, v. 30, n. 4, p. 81-93, 2000.
107. LAAKSO, M. Epidemiology of diabetic dyslipidemia. **Diabetes Rev.**, v. 10, p. 408-422, 1995.

108. GOLDBERG, R.; MELLIES, M. T.; SACKS, F. M.; MOYÉ, L. A.; HOWARD, B. V.; HOWARD, J. J.; DAVIS, B. R.; COLE, T. G.; PFEFFER, M. A.; BROWNWALD, E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and Recurrent Events (CARE). **Circulation**, v. 98, p. 2513-2519, 1998.
109. THE LONG-TERM INTERVENTION WITH PRAVASTATIN IN ISCHAEMIC DISEASE (LIPID) STUDY GROUP. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 1349-1357, 1998.
110. HUANG, E.; MEIGS, J.; SINGER, D. The effect of intervention to prevent cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. **Am. J. Med.**, v. 111, p. 633-642, 2001.
111. WILSON, P.; KANNEL, W.; CUPPLES, A. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. **Am. Heart. J.**, v. 2, p. 586-590, 1991.
112. KLEIN, R. West Lecture 1994: Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Care**, v. 18, p. 258-268, 1995.
113. TAYLOR, A. Pathophysiology of hypertension and endothelial dysfunction in patients with diabetes mellitus. **Endocrinol. Metabol. Clin.**, v. 30, n. 4, p. 1200-1214, 2001.
114. CHAU, N.; BAUDUCEAU, B.; VILAR, J.; GAUTIER, D. Relationship between autonomic dysfunction and BP variability in subjects with diabetes mellitus. **J. Hum. Hypertens.**, v. 7, v. p. 251-255, 1993.
115. NIELSEN, F.; ROSSING, P.; BANG, L.; SVENDSEN, T.; PARVING, H. On the mechanism of blunted nocturnal decline in arterial blood pressure I NIDDM patients with diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 44, p. 783-789, 1995.
116. YOON, J.; LEE, K-H.; PARK, J.; LEE, S.; LEE, M.; KIM, B-T. Usefulness of diabetic retinopathy as a marker of risk for thallium myocardial perfusion defects in non-insulin dependent diabetes mellitus. **Am. J. Cardiol.**, v. 87, p. 456-459, 2001.
117. KLEIN, R.; SHARRETT, A.; MOSS, S.; FOLSON, A. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. **Ophthalmology**, v. 109, p. 1225-1234, 2002.

118. TORFFVIT, O.; AGARDH, E.; AGARDH, C-D. Albuminuria and associated medical risk factors: a cross-sectional study in 476 type 1 diabetic patient. **J. Diabet. Complications**, v. 5, n. 1, p. 23-28, 1991.
119. WIRTA, O.; PASTERNAK, A.; MUSTONEM, J.; LAMPALLA, P.; LAHDE, V. Retinopathy is independently associated to microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. **Clin. Nephrol.**, v. 51, p. 329-334, 1999.
120. SAVAGE, S.; ESTACIO, R.; JEFFERS, B.; SCHRIER, R. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. **Diabetes Care**, v. 19, p. 1243-1248, 1996.
121. STRATTON, I.; KOHNER, E.; ALDINGTON, S.; TURNER, R. Risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis: UKPDS 50. **Diabetologia**, v. 44, p. 156-163, 2001.
122. POULSEN, P.; BEK, T.; EBBERHOJ, E.; MOGENSEN, C. 24 h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM. **Diabetologia**, v. 41, p. 103-110, 1998.
123. BAUDUCEAU, B.; MAYAUDON, H.; DUPUY, O.; PALOU, M.; CZERNICK, E.; BREDIN, C.; BALMEJDOUB, G. The impact of dipper and non dipper characteristics on the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patient. **Arch. Mal. Coeur Vaiss.**, v. 93, p. 969-973, 2000.
124. TAPP, R. T.; SHAW, J.; HARPER, C.; DE COURTEN, M.; BALKAN, B.; MCCARTY, D. J.; TAYLOR, H. R.; WELBORN, T. A.; ZIMMET, P. Z.; AUSDIAB STUDY GROUP. The prevalence of and factors associated with diabetic retinopathy in the australian population. The Australian Diabetes, Obesity and Life Style Study (AusDiab). **Diabetes Care**, v. 26, p. 1731-1737, 2003.
125. *YOSHIDA, Y.; HAGURA, R.; HARA, Y.; SUGASAWA, G.; AKANUMA, Y. Risk factors for the development of diabetic retinopathy in japanese type 2 diabetic patients. **Diab. Res. Clin. Pract.**, v. 51, p. 195-203, 2001.
126. VAN LEIDEN, H.; DEKKER, J.; MOLL, A.; NIJPELS, G.; HEINE, R. Blood pressure, lipides and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. **Diabetes Care**, v. 25, p. 1320-1325, 2002.
127. PARK, J-Y.; KIM, H-K.; CHUNG, E.; KIM, W.; HONG, K.; LEE, K-U. Incidence and determinants of microalbuminuria in koreans with type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 21, p. 530-534, 1998.

128. KUUSISTO, J.; MYKKANEN, L.; PYÖRÄLÄ, K.; LAKER, M. NIDDM and is metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. **Diabetes**, v. 43, p. 960-967, 1994.
129. LAASKO M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 48, p. 937-942, 1999.
130. RELIMPIO, F.; PUMAR, A; LOUSADA, F; MOLINA, J.; LAOKSO, M. Urinary albumin excretion rate and cardiovascular disease in spanish type 2 diabetic patients. **Diab. Res. Clin. Pract.**, v. 36, p. 127-134, 1997.
131. WINOCOUR, P.; HARLAND, J.; MILLAR, J.; MAYNAR, J.; ACOSTA, D.; ASTORGA, R. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. **Atherosclerosis**, v. 93, p. 71-81, 1992.

TABELA 10 - Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Doença Arterial Coronariana (DAC), numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2

Variável	Não Portadores de DAC			Portadores de DAC			Valor-p*
	Média	D.P.	Mediana	Media	D.P.	Mediana	
Colesterol Total	208	43	207	211	47	207	0,842
Hdl	43	11	41	41	10	39	0,426
Ldl	128	37	127	124	32	120	0,677
Triglicérides	198	181	157	241	248	160	0,955
Acido Úrico	4,40	1,53	4,30	4,80	1,30	4,70	0,085
Uréia	32,16	9,82	31,00	33,35	8,80	33,10	0,191
Creatinina	0,89	0,21	0,9	0,92	0,19	0,9	0,360
Hemoglobina Glicosilada	8,01	2,07	7,75	7,44	1,48	7,40	0,211
Hemoglobina	14,23	1,31	14,30	14,07	1,14	14,10	0,487
Hematócrito	43,53	4,06	43,20	42,76	3,80	42,60	0,399
PAS	146,13	20,16	141,00	153,51	25,68	151,00	0,098
PAD	87,32	10,81	87,50	84,60	9,63	82,00	0,263
Circunferência Abdominal	99,76	12,35	99,00	97,17	7,30	96,00	0,266

* Teste Não paramétrico de Mann-Whitney.



TABELA 11 - Parâmetros da distribuição de potenciais fatores de risco para doença vascular, segundo a presença de Retinopatia numa amostra de 145 pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2

Variável	Não Portadores de Retinopatia			Portadores de Retinopatia			Valor-p*
	Média	D.P.	Mediana	Media	D.P.	Mediana	
Colesterol Total	207	45	207	215	43	206	0,311
Hdl	42	12	41	44	10	41	0,325
Ldl	126	35	124	136	41	135	0,295
Triglicérides	218	216	160	180	105	151	0,561
Acido Úrico	4,47	1,32	4,40	4,63	2,13	4,40	0,784
Uréia	32,21	9,52	31,00	33,31	9,87	32,90	0,523
Creatinina	0,90	0,21	0,90	0,89	0,20	0,80	0,576
Hemoglobina Glicosilada	7,83	2,03	7,70	8,27	1,61	8,15	0,171
Dosagem de Hemoglobina	14,24	1,30	14,35	13,97	1,15	14,10	0,267
Hematócrito	43,46	4,12	43,25	42,84	3,62	42,70	0,517
PAS	146,55	20,98	142,00	153,03	25,46	150,00	0,268
PAD	86,82	10,59	86,00	86,00	11,13	86,50	0,658
Circunferência Abdominal	98,75	10,91	98,50	100,23	13,76	99,50	0,932

* Teste Não paramétrico de Mann-Whitney.

