

*Fernanda H.S. Corrêa
Verônica G. Nogueira
Eliete L.S. Clemente
Maria de F. Bevilacqua
Marília de Brito Gomes*

*Disciplina de Diabetes e
Metabologia, Departamento de
Medicina Interna do Hospital
Universitário Pedro Ernesto,
Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 18/05/05
Revisado em 02/02/06
Aceito em 10/02/06*

RESUMO

Objetivo: Avaliar a presença de microalbuminúria em indivíduos não diabéticos, associando-a à presença de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão arterial, tabagismo, dislipidemia e obesidade. A taxa de excreção urinária de albumina (EUA) foi avaliada em relação aos índices de secreção e resistência insulínica (RI). **Pacientes e Métodos:** 105 indivíduos com idade de $33,4 \pm 1,4$ anos (57,1% mulheres) foram submetidos ao TOTG com 75 g de dextrose, sendo avaliadas as curvas de glicose e insulina: valores basais e em 2h, valores de pico e áreas sob a curva (ASC). Para a avaliação da secreção e RI, utilizamos os índices: insulinogênico, delta, HOMA, QUICKI, relação glicose/insulina e relação entre os índices insulinogênico e HOMA. As amostras para avaliação da albuminúria foram colhidas *overnight*. Os indivíduos foram divididos em dois grupos: 1) tolerância normal à glicose e 2) alteração do metabolismo glicídico. **Resultados:** Houve diferença entre os 2 grupos para idade, IMC, PA, cintura, RCQ, colesterol, triglicerídeos (TG), glicemias (GJ e G2h), ASCg, índices HOMA e QUICKI, e relação entre os índices insulinogênico e HOMA. A EUA foi de $4,28 \pm 2,73$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, apresentando correlação com PAD, GJ, G2h, ASCg, VPG, HOMA, I2h, VPI e ASCi. Após regressão em *stepwise*, apenas ASCg foi preditora de EUA. Na comparação da amostra estratificada em quartis de EUA, o 1º e o 4º quartis foram estatisticamente diferentes para IMC, PAS, PAD, cintura, quadril, G2h, TG, LDL, ASCg, ASCi, VPG e índices HOMA e QUICKI. **Conclusão:** Embora não houvesse nenhum indivíduo com microalbuminúria, encontramos diferença entre a EUA em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose e diferenças entre as variáveis clínicas e laboratoriais entre o 1º e o 4º quartis de EUA. Nossos achados sugerem que em indivíduos não diabéticos o aumento da EUA está relacionado a algumas características da síndrome metabólica, o que pode conferir uma maior suscetibilidade aterogênica. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:472-480)

Descritores: Microalbuminúria; Resistência insulínica; Secreção insulínica; TOTG

ABSTRACT

Evaluation of Microalbuminuria in Non-diabetic Individuals.

Aim: To evaluate the presence of microalbuminuria in non-diabetic subjects, associating it to the presence of cardiovascular risk factors like hypertension, smoking, dislipidemia and obesity. The urinary albumin excretion rate (UAE) was also evaluated regarding to insulin secretion and resistance indices. **Design and Methods:** 105 subjects aged 33.4 ± 1.4 years (57.1% women), received 75 g dextrose for an OGTT, and the following variables were evaluated for glucose and insulin curves: basal and 2 hours values, peak values (PV) and area under the curves (AUC). To evaluate insulin secretion and resistance, we used the insulinogenic, delta, HOMA, QUICKI, glucose to insulin ratio and the relation between insulinogenic and HOMA indices. A urine sample was collected overnight for albuminuria. Individuals were allocated in two groups: 1) normal, and 2) altered glucose metabolism. **Results:** The two groups differed in age, BMI, BP, abdominal

circumference (AC), WHR, cholesterol, triglycerides (TG), glycemia (basal and 2h), AUCg, HOMA and QUICKI indices and the relation between insulinogenic and HOMA. Mean UAE was $4.28 \pm 2.73 \mu\text{g/mL}$, correlating to DBP, glycemia, AUCg, GPV, HOMA, 2h insulin, IPV e AUCi. By stepwise multiple-regression analysis, only AUCg was predictive of UAE. By comparing interquartile intervals of UAE, we found statistical significance between the 1st and 4th quartile for: BMI, SBP, DBP, AC, waist, 2h glucose, TG, LDL, AUCg, AUCi, GPV and HOMA and QUICKI indices. **Conclusion:** Although in the absence of microalbuminuric individuals, we found differences among UAE in individuals across a range of glucose tolerance and differences between clinical and laboratorial variables in the interquartile analysis. Our findings suggest that in non-diabetic individuals, UAE is associated to some characteristics of the metabolic syndrome, probably predisposing to greater atherogenic susceptibility. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/3:472-480)

Keywords: Microalbuminuria; Insulin resistance; Insulin secretion; OGTT

ALBUMINA É O PRINCIPAL COMPONENTE da excreção anormal de proteínas pela urina e seus níveis podem estar aumentados mesmo quando a determinação de proteinúria é considerada normal (1). O aumento da excreção urinária de albumina (EUA) pode ser encontrado na hipertensão (HAS), no diabetes (DM) descompensado e em outras situações que representam elevado risco cardiovascular (2).

O termo “microalbuminúria” foi introduzido para se referir ao aumento subclínico da EUA $> 30 \text{ mg}/24\text{h}$ e/ou $20 \mu\text{g}/\text{min}$ em pacientes com DM tipo 1, e posteriormente seu uso foi ampliado para pacientes com HAS e DM tipo 2 (3).

A taxa de EUA pode variar de forma significativa de um dia para o outro, em até 40%. Por esta razão, é necessária mais de uma amostra para classificarmos um indivíduo como microalbuminúrico (4). Outros fatores podem interferir na EUA, como o índice de massa corpórea (IMC), com aumento proporcional da EUA conforme aumento do IMC; o sexo masculino geralmente apresenta maiores níveis de EUA se comparado ao feminino; atividade física excessiva, aumento da diurese, idade avançada, gestação e tabagismo. Já é reconhecida uma associação significativa entre a síndrome de resistência insulínica e a EUA, tendo como fator causal a hiperinsulinemia, aumentando a pressão capilar glomerular e aumentando a reabsorção urinária de sódio (5).

Alguns estudos mostram associação entre vários fatores de risco cardiovasculares (CV) e a EUA: indiví-

duos com microalbuminúria apresentam maior massa de ventrículo esquerdo (VE), mesmo na ausência de HAS e DM (6). O risco CV é 50–100% maior nos indivíduos microalbuminúricos (3,7). Estes indivíduos geralmente têm maior prevalência de dislipidemia, doença coronariana, doença vascular periférica e AVE, sendo a microalbuminúria um fator de risco independente para estas condições (3).

A microalbuminúria é um marcador de lesão endotelial e mesmo indivíduos normotensos não diabéticos microalbuminúricos têm um perfil mais aterogênico, com tendência a maior insulino-resistência quando comparados à população geral (2).

O objetivo deste estudo é avaliar a presença de microalbuminúria em indivíduos não diabéticos, associando à presença de fatores de risco CV convencionais, como HAS, dislipidemia, obesidade e tabagismo. A microalbuminúria será também comparada a índices de secreção e resistência insulínica.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram avaliados 105 indivíduos no período de fevereiro a agosto de 2003, com idade de $33,4 \pm 1,4$ anos, sendo 57,1% do sexo feminino ($n= 60$), 60% brancos ($n= 63$), com nível de escolaridade de $12,5 \pm 0,5$ (13; 1–28) anos de estudo. Os anos de estudo foram considerados a partir da alfabetização do indivíduo.

Todos os indivíduos foram submetidos a um inquérito clínico-demográfico, onde o índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso (Kg) pela altura ao quadrado (m^2), a pressão arterial sistêmica (PA) foi aferida após 5 minutos de repouso com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padronizado e calibrado. Para a determinação da medida da cintura foram realizadas aferições com fita métrica a meio caminho entre o rebordo costal e ao nível da cicatriz umbilical, com repetição da aferição após intervalo de cinco minutos.

Os indivíduos foram submetidos ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com 75 gramas de dextrosol após jejum noturno de 12 horas; na véspera, foram orientados a não realizar atividade física vigorosa e a realizar dieta com mais de 150 gramas de carboidratos/dia durante 5 dias. O acesso venoso periférico foi realizado por punção de veia de membros superiores e mantido com infusão contínua de solução de cloreto de sódio na concentração de 0,9%.

As coletas de sangue para dosagem da glicemia e da insulina foram realizadas nos tempos zero (imediatamente antes da solução de dextrosol), trinta, sessen-

ta e cento e vinte minutos após a ingestão da solução. Durante todo o período da coleta das amostras sanguíneas, os indivíduos estudados foram orientados a permanecer em repouso na posição de decúbito dorsal, em ambiente com temperatura de 22° Celsius.

As determinações sanguíneas foram analisadas pelos seguintes métodos: glicemias pelo método glicose oxidase; HbA1c pela técnica de cromatografia líquida de alta precisão no aparelho L-9100 Merck Hitachi (VR: 2,6 a 6,2%), sendo o coeficiente de variação intraensaio para valores baixos (4,5%) e altos (10%) < 1%; colesterol total, colesterol-HDL e triglicérides através de reações colorimétricas com leitura pelo aparelho Cobas-Mira (Roche); o colesterol-LDL foi calculado pela fórmula de Friedwald. As insulinemias foram dosadas pelo método de radioimunoensaio (RIA), (DPC – *Diagnostic Products Corporation*, LA). Os valores de referência são de 5–25 µU/mL e o coeficiente de variação intra-ensaio é CV alto – 9%; baixo – 9,8%.

Foram analisadas as seguintes variáveis na curva de glicose: *glicose basal* (GB), obtida no tempo zero; *valor de pico da glicose* (VPG), definido como sendo o maior valor acima do basal observado após ingestão da solução padrão e expresso em mg/dL e a *área total abaixo da curva da glicose* (ASCg), definida como sendo a área abaixo da curva da glicose, até o eixo das abscissas. É obtida através do cálculo numérico da integral da curva e expressa em mg/dL.min. Avaliamos os mesmos parâmetros na curva de insulina.

Para avaliação do grau de secreção e resistência insulínica, utilizamos os seguintes índices: *índice HOMA*, calculado a partir dos níveis de glicemia basal e insulinemia basal, segundo a fórmula: insulina basal x glicemia basal (mmol) / 22,5, e expresso em pontos percentuais; *índice insulínogênico*: (insulina 30' - insulina basal) / (glicemia 30' - glicemia basal), expresso em mU.mmol⁻¹; *índice delta*: (insulina 30' - insulina basal) / glicemia 30', também expresso em mU.mmol⁻¹; *índice QUICKI*: calculado segundo a seguinte fórmula: 1/log insulina em jejum(mU/L) + log glicemia em jejum (mg/dL); *relação glicose/insulina* em jejum, expressa em mg/10⁻⁴ UI; *relação entre os índices insulínogênico e de HOMA*: foi utilizado para comparar a relação entre secreção e resistência insulínica, sendo expresso em 1/mmol².

A avaliação da microalbuminúria foi realizada da seguinte forma: todos os indivíduos colheram urina noturna da seguinte maneira: às 20 horas do dia anterior à ida ao Hospital, os pacientes foram orientados a urinar e desprezar esta amostra. Iniciava-se, então, a coleta da urina noturna, onde todas as amostras seriam

recolhidas em um recipiente limpo, sem preservativos, e guardadas em geladeira até às 6 horas da manhã.

Este procedimento foi repetido no mínimo duas vezes, com intervalo mínimo de uma semana entre cada coleta e um período máximo (entre a primeira e última coletas) de seis meses. Os indivíduos no Hospital colheram amostras de urina para a realização de Multistix® (Bayer, Diagnostics), pesquisa de elementos anormais e sedimentos e urinocultura para detecção de outras possíveis doenças renais e infecção urinária.

As dosagens da concentração urinária de albumina foram realizadas por radioimunoensaio (*Diagnostic Products Corporation*, LA – sensibilidade de 0,3 mcg/mL), apresentando coeficientes de variação intraensaio e interensaio de 8,7% e 8,3%, respectivamente.

A taxa de excreção urinária de albumina (EUA) foi determinada através da seguinte fórmula: EUA (µg/mL) = Vol T (mL) x Conc T (µg/mL) / 600 (min), onde Vol T é o volume total de urina coletado e Conc T é a concentração total de albumina da amostra.

Os indivíduos foram inicialmente divididos em 2 grupos de acordo com o grau de tolerância à glicose: normais (grupo 1), quando glicemia em jejum (GB) ≤ 100 e glicemia 120 minutos após administração de dextrosol (G2h) ≤ 140 mg/dL ou com alteração do metabolismo glicídico (grupo 2), quando apresentavam intolerância de jejum: GB ≥ 100 e ≤ 126 ou intolerância oral à glicose e/ou diabetes mellitus: GB ≥ 126 e/ou G2h ≥ 140 mg/dL.

Os dados foram analisados no programa EPI-INFO versão 2000, sendo complementados pelo SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para Windows versão 10.0, 2001. Todas as variáveis foram testadas quanto à sua normalidade pelo teste de Shapiro.

Os resultados foram apresentados como média ± desvio-padrão para as variáveis com distribuição normal e como mediana (mínimo e máximo) para as variáveis sem distribuição normal. As variáveis com distribuição anormal foram logaritimizadas para avaliação. Os seguintes testes estatísticos foram utilizados: Teste *t* para comparação de duas médias quando a variável em análise apresentava distribuição normal e teste não paramétrico de Mann-Whitney (*Z*) quando a distribuição era anormal.

Para comparação das médias dos postos de três amostras foram utilizadas análises de variância (*F*) quando a variável tinha distribuição normal e o teste de Kruskal-Wallis (*H*) quando a distribuição era anormal, e para avaliarmos entre quais das três amostras ocorria a diferença, foi realizada a comparação dos

grupos dois a dois, através de teste paramétrico e não paramétrico para variáveis com e sem distribuição normal, respectivamente e utilizando a correção de Bonferroni com nível de significância $p < 0,012$.

Para avaliar o grau de correlação entre as variáveis contínuas de distribuição normal e anormal respectivamente, usando-se intervalo de confiança de 95%, foram utilizadas as correlações de Pearson (r) e Spearman (ρ), respectivamente.

A regressão múltipla em *stepwise* foi utilizada para a análise das correlações entre três ou mais variáveis contínuas selecionadas quando apresentavam $p < 0,10$ na correlação de Pearson ou Spearman, ou quando apresentavam significado clínico, adotando-se intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS

As características clínicas, demográficas e laboratoriais da população estudada estão descritas na tabela 1. Observamos que os indivíduos do sexo masculino apresentaram maior IMC e cintura quando comparados aos do sexo feminino. Os índices de secreção e resistência insulínica estão descritos na tabela 2.

Da amostra geral, estratificamos dois grupos de indivíduos, de acordo com o grau de tolerância à glicose, sendo observados 84 (80%) indivíduos normais (grupo 1) e 21 indivíduos intolerantes de jejum e/ou com intolerância oral à glicose (IGT) e/ou

DM 2 (grupo 2). Encontramos os seguintes percentuais de indivíduos com alteração do metabolismo glicídico: intolerantes de jejum: 8,6% ($n = 9$), intolerância oral à glicose: 9,5% ($n = 10$) e diabetes mellitus: 1,9% ($n = 2$).

Na comparação entre os grupos 1 e 2, encontramos tendência à significância estatística para a taxa média de excreção urinária de albumina (EUA): grupo 1: $3,69 \pm 2,40$ (0,05 – 11,55) vs. grupo 2: $5,96 \pm 3,50$ (1,64 – 16,35); $p = 0,06$.

Comparando estes grupos de indivíduos, encontramos diferença na idade ($p = 0,01$), IMC ($p = 0,001$), PAS ($p = 0,000$), PAD ($p = 0,000$), cintura ($p = 0,001$), RCQ ($p = 0,01$), CT ($p = 0,03$), Triglicerídeos ($p = 0,02$), GB ($p = 0,000$), G2h ($p = 0,000$), ASCg ($p = 0,000$), índice HOMA ($p = 0,01$), índice QUICKI ($p = 0,01$) e relação entre os índices insulínico e HOMA ($p = 0,01$), conforme descritos na tabela 3.

Não encontramos diferença para as seguintes variáveis analisadas entre os dois grupos: HDL, LDL, IB, I2h, HbA1c, ASCi, VPG, VPI, índice insulínico ou índice delta.

A EUA encontrada em nossa amostra geral foi de $4,28 \pm 2,73$ (0,60–16,35) $\mu\text{g}/\text{mL}$, apresentando correlação com: GB ($r = 0,22$; $p = 0,03$), G2h ($r = 0,25$; $p = 0,015$), ASG ($r = 0,32$; $p = 0,001$), VPG ($r = 0,33$; $p = 0,001$), índice HOMA ($r = 0,20$; $p = 0,05$), PAD ($r = 0,25$; $p = 0,01$), I2h ($r = 0,20$; $p = 0,05$), ASCi ($r = 0,24$; $p = 0,02$) e VPI ($r = 0,24$; $p = 0,02$). Na análise de regressão linear, também encontramos tendência sig-

Tabela 1. Características da População

Variável	
n	105
Sexo (M/F)	60/45
Idade (anos)	$33,4 \pm 1,4$
IMC (Kg/m ²)	$24,33 \pm 4,86$
Cintura (sexo feminino - cm)	$78,42 \pm 13,04$
Cintura (sexo masculino - cm)	$84,96 \pm 11,98$
PAS (mmHg)	$114,6 \pm 15,3$
PAD (mmHg)	$71,42 \pm 9,23$
Glicemia de Jejum (mg/dL)	$86,2 \pm 13,7$
Glicemia 2h após 75g dextrose (mg/dL)	$104,5 \pm 29,6$
Colesterol Total (mg/dL)	$185,8 \pm 44,9$
Triglicerídeos (mg/dL)	$100,6 \pm 60,2$
HDL Colesterol (mg/dL)	$47,0 \pm 11,9$
LDL Colesterol (mg/dL)	$120,1 \pm 36,9$
Insulina em jejum ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	$8,85 \pm 4,28$
Insulina 2h após 75g de dextrose ($\mu\text{U}/\text{mL}$)	$30,0$ (6,6-252,3)
EUA ($\mu\text{g}/\text{min}$)	$4,15$ (0,05 - 16,35)
HAS (%)	27,6
Tabagismo (%)	8,6

IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; EUA: média da excreção urinária de albumina; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 2. Índices de Secreção e Resistência Insulínica

Variável	Resultado
Área sob a curva de glicose (mg/dL.min)	13547,6 ± 3446,2
Área sob a curva de insulina (µU/mL.min)	5446,5 ± 3137,8
Valor de Pico da Glicose (mg/dL)	136,8 ± 37,2
Valor de Pico da Insulina (µU/mL)	68,9 ± 37,81
Índice HOMA	1,91 (0,28 - 25,3)
Índice Insulinogênico (mU.mmol ⁻¹)	247,7 (-1002 - 6560,9)
Índice Delta (mU.mmol ⁻¹)	40,7 (7,3 - 158,8)
Índice QUICKI	0,36 ± 0,03
Relação Glicose / Insulina (mg/10 ⁻⁴)	12,1 (3,1 - 36)
Relação entre os Índices Insulinogênico e HOMA (1/mmol ²)	151,6 (-417,4 - 1856,2)

Tabela 3. Comparação entre os Grupos 0 e 1 em relação às variáveis clínico-laboratoriais

Variável	Grupo 0	Grupo 1	p
EUA (µg/mL)	3,69 ± 2,40 (0,05-11,55)	5,96 ± 3,50	0,06
Idade (anos)	29,5 ± 12,9	48,8 ± 13,1	0,01
IMC (Kg/m ²)	24,0 ± 4,19	28,19 ± 4,6	0,001
PAS (mmHg)	112,2 ± 14,6	130,9 ± 14,3	0,000
PAD (mmHg)	70,6 ± 9,0	81,7 ± 10,1	0,000
Cintura (cm)	78,8 ± 11,8	91,2 ± 13,2	0,001
RCQ	0,85 ± 0,11	0,9 ± 0,09	0,01
Colesterol (mg/dL)	180,8 ± 43,3	205,6 ± 46,9	0,03
Triglicérides (mg/dL)	91,7 ± 50,9	136,3 ± 80,2	0,02
HDL (mg/dL)	47,7 ± 12,1	44,0 ± 10,6	0,75
LDL (mg/dL)	116,5 ± 34,7	134,4 ± 42,3	0,40
Glicemia de jejum (mg/dL)	81,8 ± 10,3	104,0 ± 11,4	0,000
Glicemia em 2h (mg/dL)	95,1 ± 19,5	142 ± 33,7	0,000
Insulina em jejum (µU/mL)	8,8 ± 4,4	9,1 ± 3,8	0,58
Insulina em 2h (µU/mL)	38,4 ± 32,7	43,6 ± 51,6	0,34
ASCg (mg/mL.min)	12530,4 ± 2611,8	17769 ± 3322,5	0,000
ASCI (µU/mL.min)	5455,7 ± 2976,1	5409,8 ± 3800,2	0,61
Valor de Pico da Glicose (mg/dL)	135,5 ± 36,8	141,9 ± 39,2	0,96
Valor de Pico da Insulina (µU/mL)	69,5 ± 34,8	66,6 ± 49,1	0,41
índice insulinogênico (mU.mmol ⁻¹)	258,9 ± 752,0	201,4 ± 476,7	0,86
índice delta (mU.mmol ⁻¹)	42,9 ± 29,3	31,7 ± 18,8	0,17
índice HOMA	1,8 ± 1,0	2,38 ± 1,1	0,01
índice QUICKI	0,36 ± 0,03	0,34 ± 0,03	0,01
relação entre insulinogênico / HOMA	166,32 ± 305,8	90,3 ± 186,9	0,01

EUA: média da excreção urinária de albumina; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; RCQ: relação cintura/quadril; ASCg: área sob a curva de glicose; ASCi: área sob a curva de insulina

nificativa para as seguintes variáveis: idade ($r = 0,18$; $p = 0,08$), PAS ($r = 0,18$; $p = 0,08$), correlação inversa para os índices QUICKI ($r = -0,18$; $p = 0,08$) e para a relação entre os índices insulinogênico e HOMA ($r = -0,18$; $p = 0,08$).

No modelo de regressão múltipla em *stepwise*, considerando EUA como variável dependente, após ajuste para idade, sexo, PAS, PAD, ASCg, ASCi e índice HOMA como variáveis independentes, apenas a ASCg foi preditora da EUA ($r = 0,267$; $r^2 = 0,0715$; $p = 0,006$).

Estratificamos a EUA em quartis, com os seguintes resultados: 1º quartil: 0 - 2,35; 2º quartil: 2,36 - 3,85; 3º quartil: 3,86 - 5,39 e 4º quartil: 5,40 - 16,35 µg/mL. A comparação entre os 4 quartis

mostrou-se significativa apenas para os TG: 71,47 ± 32,71 vs. 111,42 ± 57,58 vs. 91,17 ± 45,62 vs. 131,96 ± 79,87 ($p = 0,003$) (figura 1).

Quando comparamos os quartis 1 e 4 de EUA, encontramos significância estatística para as seguintes variáveis: IMC ($p = 0,03$), PAS ($p = 0,02$), PAD ($p = 0,01$), cintura ($p = 0,04$), quadril ($p = 0,01$), G2h ($p = 0,006$), TG ($p = 0,001$), LDL ($p = 0,05$), ASCg ($p = 0,03$), ASCi ($p = 0,04$), VPG ($p = 0,01$), índice HOMA ($p = 0,005$) e índice QUICKI ($p = 0,03$). Não encontramos significância estatística para RCQ, CT, HDL, GB, IB, I2h, VPI, HbA1c, assim como para os outros índices de secreção e resistência insulínica, conforme descrito na tabela 4.

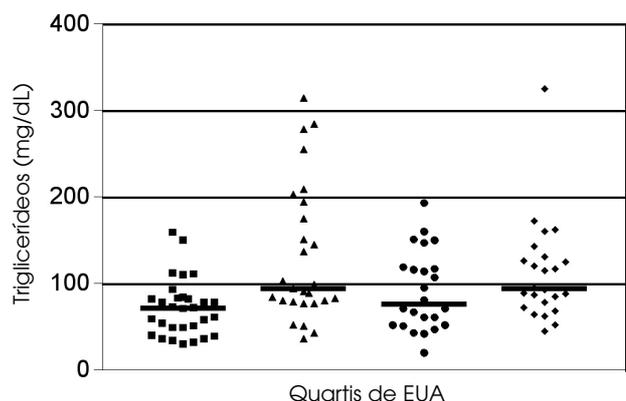


Figura 1. Distribuição dos Triglicerídeos por Quartis de EUA

Tabela 4. Comparação entre o 1º e 4º Quartis de EUA

Variável	1º Quartil	4º Quartil	p
IMC (Kg/m ²)	23,2 ± 3,69	25,5 ± 4,32	0,03
PAS (mmHg)	112,4 ± 17,3	119,8 ± 13,27	0,02
PAD (mmHg)	69,9 ± 9,4	77,8 ± 11,1	0,01
Cintura (cm)	77,0 ± 10,4	83,2 ± 11,4	0,04
Quadril (cm)	91,1 ± 9,8	99,8 ± 11,7	0,01
Relação cintura / quadril	0,86 ± 0,15	0,83 ± 0,08	0,29
Glicemia de jejum (mg/dL)	81,9 ± 11,2	88,9 ± 16,8	0,06
Glicemia em 2h (mg/dL)	96,9 ± 3,5	110,5 ± 7,0	0,006
Insulina em jejum (µU/mL)	7,6 ± 3,1	9,0 ± 4,6	0,12
Insulina em 2h (µU/mL)	33,1 ± 21,7	44,3 ± 47,3	0,38
Colesterol Total (mg/dL)	174,2 ± 42,9	191,7 ± 36,5	0,48
Triglicerídeos (mg/dL)	71,5 ± 32,7	101,4 ± 57,6	0,001
HDL (mg/dL)	49,2 ± 10,6	43,1 ± 10,0	0,91
LDL (mg/dL)	110,7 ± 35,6	126,3 ± 31,9	0,05
VPG (mg/dL)	125,2 ± 28,8	141,6 ± 34,3	0,01
VPI (µU/mL)	57,3 ± 25,1	77,3 ± 43,7	0,49
ASCg (mg/dL.min)	12131,9 ± 2632,8	14771,2 ± 4158,3	0,03
ASCi (µU/mL.min)	4600,8 ± 1881,8	6169,7 ± 3428,6	0,04
HOMA	1,53 ± 0,67	1,99 ± 1,0	0,005
QUICKI	0,364 ± 0,02	0,354 ± 0,02	0,03
Relação glicose/insulina	12,5 ± 5,6	12,3 ± 5,8	0,75
Índice Delta (mU.mmol ⁻¹)	33,51 ± 21,1	41,62 ± 17,6	0,15
Índice Insulinogênico (mU.mmol ⁻¹)	204,36 ± 337,0	198,1 ± 429,9	0,98
Relação entre insulinogênico / HOMA	177,5 ± 374,9	108,6 ± 164,7	0,14

IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VPG: valor de pico da glicose; VPI: valor de pico da insulina; ASCi: área sob a curva de insulina

Em nossa amostra, a prevalência de HAS foi de 27,6% (n= 29). Ao compararmos indivíduos hipertensos (HAS) versus normotensos em relação à EUA, encontramos o seguinte resultado: $4,22 \pm 3,53$ (0,63 – 16,35) vs. $4,12 \pm 2,50$ (0,05 – 11,55) µg/mL; p= 0,27. O indivíduo normotenso com valor de albuminúria de 11,55 µg/mL, com tolerância normal à glicose, é tabagista. A prevalência de tabagismo em nossa amostra foi de 8,6% (n= 9), porém não encontramos diferença estatística entre a EUA entre tabagistas e não tabagistas (p= 0,29).

DISCUSSÃO

A microalbuminúria pode ser considerada um fator de risco cardiovascular independente dos fatores aterogênicos convencionais, como a pressão arterial, o metabolismo glicídico, a dislipidemia e o tabagismo, aumentando em 2,3 vezes o risco de eventos cardiovasculares (7). Sua definição tradicional é baseada em pacientes com DM com níveis de EUA capazes de prever sua evolução para nefropatia diabética. Porém, apenas 3–15% da população saudável tem

EUA ≥ 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ (3,7), não significando, entretanto, que o risco cardiovascular da população normoalbuminúrica seja normal.

Os parâmetros clínicos e laboratoriais analisados em nossa amostra foram normais, o que já era esperado, considerando tratar-se de uma população voluntária saudável. As prevalências de intolerância de jejum e intolerância oral à glicose foram compatíveis com as da população mundial para a mesma faixa etária (8). Como esperado, os indivíduos com disglucemia tinham maior idade, IMC maior, maiores níveis tensionais, de cintura, RCQ e CT, o que é compatível e esperado em indivíduos com síndrome de resistência insulínica (9).

Os índices HOMA e QUICKI também foram maiores no grupo com alteração do metabolismo glicídico, ratificando a importância da resistência insulínica, necessária na história natural do DM.

A relação entre os índices insulínogênico e HOMA também foi diferenciada no grupo com disglucemia, mostrando-se menor. Estudos recentes mostram a importância do ajuste dos índices de secreção pelo grau de resistência insulínica (10), uma vez que ambos são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de DM. Indivíduos com este índice reduzido teriam maior risco de evolução para DM.

Não encontramos diferença para as variáveis analisadas durante a curva de insulina, o que é concordante com a literatura no que diz respeito a indivíduos com alteração do metabolismo de carboidratos. O aumento da insulinemia de jejum parece ser preditor de resistência insulínica em indivíduos normais, havendo aumento relativo do seu nível circulante (11,12). Este dado está de acordo com nosso achado de maior ASCi quando comparamos os quartis 1 e 4 de EUA. Entretanto, a hiperinsulinemia é limitada pela capacidade de secreção pancreática, que, por sua vez, é modificada pela glicemia e pelo *clearance* de insulina (11,12). Por este motivo, a insulinemia de jejum é um marcador de menor importância em indivíduos com intolerância à glicose ou diabetes mellitus, insulinomas ou patologias que alterem o *clearance* de insulina (13).

Encontramos correlação da EUA com I2h, VPI e ASCi. Também encontramos significância estatística entre os extremos de quartis para ASCi e VPI. Achados semelhantes foram encontrados em estudos que avaliaram os níveis de insulina durante o TOTG e sua correlação com a EUA (1,7).

Em nossa amostra, não encontramos nenhum indivíduo com microalbuminúria, provavelmente por tratar-se de uma população normal, de indivíduos jovens, com desconhecimento prévio de DM. Apenas dois indivíduos da amostra eram diabéticos, diagnosticados por ocasião deste estudo.

Ao compararmos o grupo com tolerância normal à glicose versus o grupo com metabolismo glicídico alterado, houve tendência à significância estatística para EUA, mesmo dentro da faixa de normalidade, sugerindo que a nefropatia diabética tem início insidioso, ocorrendo apenas após instalação do diabetes *per se*. A microalbuminúria é inexistente nesta população saudável, não diabética, porém já existe um aumento da EUA com a disglucemia. Estudos populacionais em indivíduos não diabéticos demonstraram que mesmo pequenas quantidades de albumina excretadas pela urina estão associadas ao aumento da morbi-mortalidade cardiovascular (3,7).

A EUA apresentou correlação com a GB, G2h, ASCg e VPG, o que é condizente com a associação encontrada em diversos estudos com indivíduos diabéticos. A microalbuminúria é um sinal precoce importante da nefropatia diabética, estando presente em 30% dos pacientes diabéticos de meia-idade (3).

Houve correlação entre EUA e índice HOMA, o que é compatível com os achados de estudos que correlacionaram o número de critérios diagnósticos da síndrome metabólica com o grau de EUA (2). Os mecanismos pelos quais a hiperinsulinemia leva ao aumento de EUA não são bem esclarecidos, mas incluem o aumento da pressão hemodinâmica glomerular, o aumento da permeabilidade da barreira de filtração glomerular e a disfunção endotelial que resulta no aumento da passagem transcipilar da albumina (2).

Houve correlação inversa entre EUA e a relação entre os índices insulínogênico e HOMA. Em indivíduos com disglucemia, há redução progressiva desta relação, que corrige o grau de secreção insulínica pela resistência (10). Como os níveis de EUA apresentaram correlação positiva com as principais variáveis na curva de glicose durante o TOTG (GB, G2h, ASCg e VPG), já esperávamos encontrar correlação inversa entre essas variáveis.

Em nossa amostra, encontramos tendência significativa na correlação da EUA com idade (14) e PAS. Estudos diversos encontraram correlação positiva entre idade e EUA, encontrando, inclusive, maior número de eventos cardiovasculares nos indivíduos de faixas etárias mais avançadas (7).

A prevalência de HAS encontrada em nossa amostra foi de 27,6%, semelhante à de outros estudos na população brasileira e mundial, com prevalências que variam de 17 a 44% (15,16).

Não encontramos diferença em relação à EUA entre indivíduos com e sem HAS. Diversos estudos encontraram achados divergentes dos nossos, visto ser a HAS uma causa freqüente de nefropatia (7,14). Entretanto, ao fazermos a análise entre os extremos de quartis, encontramos significância estatística para a PAS

e PAD, reforçando nossos achados na análise de correlação, que foram compatíveis com os da literatura.

Após a estratificação da EUA em quartis, encontramos diferença comparativa para os triglicérides entre os quatro grupos. Alguns estudos, quando realizaram análise interquartis de EUA, encontraram aumento significativo da mortalidade cardiovascular no último quartil, mesmo após ajuste por idade, *clearance* de creatinina, HAS, CT, HDL e DM (3). O estudo HOPE também sugere que qualquer nível de microalbuminúria é preditor de doença cardiovascular em indivíduos com ou sem DM. Alguns estudos já demonstraram que indivíduos não diabéticos com microalbuminúria têm níveis mais elevados de TG (17).

Na comparação entre o primeiro e quarto quartis encontramos diferença para o IMC. Da mesma forma, encontramos diferença para cintura e quadril. Diversos estudos também encontraram correlação entre estas variáveis antropométricas e a EUA.

Nesta mesma avaliação, encontramos diferença para os níveis de TG e LDL. Em outro estudo, indivíduos saudáveis com EUA acima do percentil 90 apresentaram alterações do perfil lipídico característicos da síndrome metabólica (7).

Não encontramos diferença em relação à EUA entre indivíduos tabagistas e não tabagistas, achado oposto ao da literatura, onde se costuma observar aumento da EUA com a carga tabágica. Nosso achado pode ser justificado pelo pequeno número de fumantes em nossa amostra.

Em conclusão, apesar de não encontrarmos nenhum indivíduo com microalbuminúria, encontramos diferença entre a EUA em indivíduos com diferentes graus de tolerância à glicose e diferenças entre as variáveis clínicas e laboratoriais entre o primeiro e quarto quartis de EUA.

Nossos achados sugerem que em indivíduos não diabéticos o aumento da EUA está relacionado a algumas características da síndrome metabólica, o que pode conferir uma maior suscetibilidade aterogênica. Indivíduos com síndrome metabólica, independente do grau de tolerância à glicose, deveriam ter sua EUA aferida, visando melhor avaliação do risco cardiovascular. Não sabemos se medidas terapêuticas visando a redução da EUA deveriam ser implementadas nesta população, mas sugerimos que trabalhos futuros devam endereçar este aspecto.

REFERÊNCIAS

1. Lydakis C, Lip GYH. Microalbuminuria and cardiovascular risk. **Q J Med** 1998;91:381-91.
2. Hoehner CM, Greenlund KJ, Najarian SR, Casper ML, McClellan WM. Association of the insulin resistance syndrome and microalbuminuria among nondiabetic Native Americans. The Inter-Tribal Heart Project. Diabetes Complicating Pregnancy. **J Am Soc Nephrol** 2002;13:1626-34.
3. Klausen K, Johnsen KB, Rasmussen BF, Jensen G, Clausen P, Scharling H, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. **Circulation** 2004;110:32-5.
4. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations: Nephropathy in diabetes. **Diabetes Care** 2004;27(suppl 1):S79-S83.
5. Sietzma SJP, Janssen WMT, Hillege HL, Navis G, Zeeuw D, Jong PE. Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. **J Am Soc Nephrol** 2000;11:1882-8.
6. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2004;24:2414-9.
7. Johnsen KB, Rasmussen BF, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion — an independent predictor of ischemic heart disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1999;19:1992-7.
8. DECODE — The DECODE Study (Diabetes Epidemiology Collaborative Analyses of Diagnostic Criteria In Europe). Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. **Diabetes Care** 1999;10:1667-71.
9. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988;37:1595-607.
10. Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes — review. **Diabetologia** 2003;46:3-19.
11. Nguyen L, Vague P. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient. **Diabetes** 2001;51(suppl 1):S240-4.
12. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Bamed NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in general population. **Diabetes Care** 2001;24(3):460-4.
13. Savage P, Bergman R, Selby JV, Saad MF, Haffner S, Zaccaro D, et al; for the Insulin Resistance Atherosclerosis Study investigators (IRAS). Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease. **Diabetes Care** 2004;27(3):781-7.

14. Shah VO, Scavini M, Stidley C, Tentori F, Welty TK, Maccluer JW, et al. Epidemic of diabetic and nondiabetic renal disease among the Zuni Indians: The Zuni Kidney Project. **J Am Soc Nephrol** 2003;14:1320-9.
15. American Heart Association. The prevalence of hypertension. **Hypertension**. Electronic Edition, April 13th, 2005.
16. Sociedade Brasileira de Hipertensão. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002.
17. Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for

cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. **Arteriosclerosis** 1990;10:727-31.

Endereço para correspondência:

Marília de Brito Gomes
Disciplina de Diabetes e Metabologia
Departamento de Medicina Interna
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ
Blvd 28 de Setembro, 77-A, 3^o andar
20551-030 Rio de Janeiro, RJ