

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: ENDOCRINOLOGIA
DOUTORADO

EFEITO DO TIPO DE CARNE DA DIETA SOBRE A FUNÇÃO RENAL
DE PACIENTES COM DIABETE MELITO TIPO 2

Themis Zelmanovitz

Orientadora: Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Porto Alegre, março de 1999

Este trabalho é dedicado

Ao Dr. Walter Zelmanovitz, meu pai, personagem principal na minha formação como médica e endocrinologista. Exemplo de médico, professor, pai, amigo e ser humano.

À Paulina Zelmanovitz, minha mãe e melhor amiga. Grande incentivadora da minha atividade profissional e sempre presente com seu apoio.

Ao meu esposo Marco Solon Axelrod, com quem divido bons momentos da vida. Sempre presente com seu estímulo, compreensão e amor.

Ao meu irmão Flávio Zelmanovitz, meu grande amigo, companheiro e colega. Incansável com seu carinho e apoio.

À minha tia, Profa. Ida Starosta Tessler (in memoriam), especial para mim. Foi sempre um exemplo de pessoa rica em criatividade, bondade e amor pela vida.

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Mirela Jobim de Azevedo, pela especial dedicação, companheirismo e valiosos ensinamentos durante a realização deste estudo e na minha formação profissional. À ela, minha imensa admiração e respeito pelo seu papel como médica, pesquisadora e incansável orientadora, no que me inspiro.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Jorge Luiz Gross, pelo enorme incentivo e constante dedicação durante este estudo e na minha formação profissional. Exemplo singular de médico e pesquisador. Idealizador e propulsor dos estudos em nefropatia diabética no nosso meio.

À Nut. Cileide Moulin, grande colega e amiga, com quem dividi cada passo deste estudo e que colaborou em muito para a qualidade do mesmo.

Aos Drs. Alexandre Paggi, Cristiane Leitão e Cristiane Jucá pela especial colaboração durante a realização deste estudo.

À acadêmica Alice Hoefel e Nut. Vanessa Mello pela dedicação e disponibilidade para o atendimento e cuidado dos pacientes neste estudo.

Aos colegas Prof. Dr. Rogério Friedman, Profa. Dra. Sandra Silveiro pela contínua disponibilidade e apoio em todas as fases deste trabalho.

Aos colegas Dra. Maristela Beck, Dra. Miriam Pecis e Dr. Luiz Henrique Canani pela colaboração durante este período de convivência.

Ao Prof. Dr. Sérgio Menna Barreto pela grande amizade e estímulo durante a minha formação.

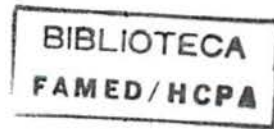
Ao Dr. Luiz Carlos Amon pelo sentido de coleguismo e colaboração durante as atividades do Ambulatório de Medicina Interna.

Ao Prof. Dr. Hermes Berger, exemplo de chefe e colega, pela colaboração e apoio durante minhas atividades de Pós-Graduação.

A todos colegas e funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, que muito colaboraram para a execução deste estudo.

Aos colegas e funcionários do Laboratório de Bioquímica, em especial ao Prof. Jarbas R. Oliveira e Joisa Carvalho, pela constante disponibilidade e atenção.

À todos aqueles que tiveram alguma participação na realização e conclusão deste estudo.



ÍNDICE

1. Lista de Abreviaturas.....	1
2. Lista de Tabelas e Figuras.....	2
3. Sumário.....	4
4. Summary.....	6
5. Introdução.....	8
6. Objetivo.....	25
7. Pacientes e Métodos	
Delineamento.....	26
Pacientes.....	26
Logística.....	34
Esquema Dietético e Avaliação Nutricional.....	35
Métodos.....	36
Análise Estatística.....	40
8. Resultados.....	44
9. Discussão	
Efeito das Dietas sobre a EUA.....	73
Efeito das Dietas sobre a TFG.....	79
Características das Dietas Prescritas e Avaliação Nutricional...	83
Outras Considerações.....	85
10. Conclusão.....	90
11. Referências Bibliográficas.....	91
12. Apêndices.....	116

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA = análise de variância
CV = coeficiente de variação
DG = dieta de galinha
DH = dieta hipoprotéica
DM = diabetes melito
DM1 = diabetes melito tipo 1
DM2 = diabetes melito tipo 2
DMS = diferença mínima significativa
DU = dieta usual
ECA = enzima conversora da angiotensina
EUA = excreção urinária de albumina
HAS = hipertensão arterial sistêmica
ICQ = índice cintura-quadril
IMC = índice de massa corporal
IN = ingestão nitrogenada
IP = ingestão protéica
ND = nefropatia diabética
NNU = nitrogênio não-ureico
NUU = nitrogênio da uréia urinária
PAD = pressão arterial diastólica
PAM = pressão arterial média
PAS = pressão arterial sistólica
SNK = Student-Newman-Keuls
TFG = taxa de filtração glomerular
VCT = valor calórico total

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabelas

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes DM2 excluídos do estudo.....	40
Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes DM2 excluídos do estudo.....	41
Tabela 3. Características clínicas iniciais dos pacientes DM2.....	45
Tabela 4. Características laboratoriais iniciais dos pacientes DM2	46
Tabela 5. Características clínicas iniciais dos pacientes DM2 normoalbuminúricos e micro/macroalbuminúricos.....	47
Tabela 6. Características laboratoriais dos pacientes DM2 normoalbuminúricos e micro/macroalbuminúricos.....	48
Tabela 7. Características das dietas prescritas	50
Tabela 8. Ingestão protéica de acordo com histórico alimentar e uréia urinária de 24 horas em pacientes DM2.....	51
Tabela 9. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m ²) de pacientes DM2	54
Tabela 10. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina (µg/min) dos pacientes DM2 normoalbuminúricos.....	59
Tabela 11. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina (µg/min) dos pacientes DM2 micro/ macroalbuminúricos	60
Tabela 12. Controle pressórico e metabólico durante as três dietas	65
Tabela 13. Efeito das dietas sobre os índices nutricionais de pacientes DM2 – avaliação antropométrica.....	67
Tabela 14. Efeito das dietas sobre os índices nutricionais de pacientes DM2 – avaliação laboratorial.....	68
Tabela 15. Efeito das dietas sobre outros parâmetros laboratoriais.....	71

Figuras

Figura 1. Logística do estudo.....	42
Figura 2. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular de pacientes DM2.....	55
Figura 3. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular de pacientes DM2 normofiltrantes e hiperfiltrantes.....	56
Figura 4. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina de pacientes DM2 normoalbuminúricos e micro/macroalbuminúricos.....	61
Figura 5. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina de pacientes DM2 micro e macroalbuminúricos.....	62

SUMÁRIO

A Nefropatia Diabética (ND) é a principal causa de insuficiência renal crônica terminal e está fortemente associada à morbidade e mortalidade cardiovascular. Os pacientes com Diabete Melito tipo 2 (DM2) constituem mais de 50% dos pacientes diabéticos com insuficiência renal crônica. Entre as medidas terapêuticas utilizadas na ND, recomenda-se a restrição protéica da dieta. A mudança do tipo de proteína consumida pode representar uma alternativa à dieta hipoprotéica para os pacientes com doença renal. O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da substituição da carne vermelha pela carne de galinha sobre a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) e a Excreção Urinária de Albumina (EUA) em pacientes com DM2. Neste estudo randomizado e com cruzamento, foram estudados 29 pacientes com DM2 (8 mulheres, 21 homens; idade = $57,7 \pm 9,3$ anos): 14 normoalbuminúricos (EUA < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$), 12 microalbuminúricos (EUA ≥ 20 e < 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) e 3 macroalbuminúricos (EUA ≥ 200 $\mu\text{g}/\text{min}$). As três dietas foram: dieta usual (DU), dieta de galinha (DG; substituição da carne vermelha por apenas carne de galinha) e dieta hipoprotéica (DH). As dietas prescritas foram isoenergéticas, com duração de 4 semanas cada uma e com intervalo (“wash-out”) de 4 semanas entre elas. A DU e a DG foram normoprotéicas (1,2 – 1,5 g proteína/kg peso/dia) e a DH continha 0,5 – 0,8 g proteína/kg peso/dia. A avaliação da adesão às dietas foi feita quinzenalmente, através da estimativa da ingestão protéica pelo histórico alimentar e pela medida de uréia urinária em 24 horas. No

final de cada dieta, foram realizadas avaliação clínica e do controle metabólico e as medidas da TFG (injeção única de $^{51}\text{Cr-EDTA}$) e da EUA (imunoturbidimetria; kit SERA-PAK® immuno, Bayer Corporation). A análise estatística consistiu do teste ANOVA para medidas repetidas, seguido por teste de comparação múltipla (Student-Newman-Keuls) e, para as variáveis com distribuição não normal, do teste ANOVA de Friedman seguido por teste de comparação múltipla não paramétrico (DMS= diferença mínima significativa). Considerando todos os pacientes, a TFG após a DG ($101,8 \pm 23,6 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e após a DH ($93,7 \pm 17,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) foram menores do que a TFG após a DU ($108,5 \pm 27,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ($p < 0,05$). A EUA nos pacientes micro- e macroalbuminúricos foi menor após a DG (mediana = $47,5 \text{ } \mu\text{g/min}$) do que após a DH (mediana = $61,3 \text{ } \mu\text{g/min}$) e a DU (mediana = $70,1 \text{ } \mu\text{g/min}$; $p < 0,05$), sem diferença entre a DH e a DU. Os níveis de colesterol total foram menores após as DG ($181 \pm 45 \text{ mg/dl}$) e DH ($184 \pm 31 \text{ mg/dl}$) do que após a DU ($207 \pm 35 \text{ mg/dl}$) ($p < 0,05$) nos pacientes micro- e macroalbuminúricos. Os controles glicêmico e pressórico não se alteraram durante as três dietas. Os índices nutricionais mantiveram-se também inalterados, exceto pela redução do peso corporal e índice de massa corporal após a dieta hipoprotéica. Em conclusão, uma dieta normoprotéica, com carne de galinha como única fonte de carne, foi capaz de reduzir a TFG, assim como a EUA nos pacientes com DM2 micro- e macroalbuminúricos. A dieta de galinha pode representar uma alternativa no manejo da ND.

SUMMARY

Diabetic nephropathy (DN) is a major cause of end-stage renal disease and is strongly associated with cardiovascular morbidity and mortality. Patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) constitute over one half of the chronic renal insufficiency cases among diabetic patients. Dietary protein restriction is recommended to treat DN. Changing the type of dietary protein consumed might represent an alternative to low protein diet in diabetic patients with renal disease. The aim of this study was to assess the effect of replacing red meat by chicken on the glomerular filtration rate (GFR) and on the urinary albumin excretion rate (UAER) in type 2 diabetes mellitus (DM2) patients. A crossover randomized clinical trial was carried out with 29 DM2 patients (8 females; age=57.7 ± 9.3 years), including 14 normoalbuminuric (UAER < 20 µg/min), 12 microalbuminuric (UAER ≥ 20 µg/min and < 200 µg/min) and 3 macroalbuminuric (UAER ≥ 200 µg/min) patients. Patients followed, in a random order, their usual diet (UD), a chicken-based diet (CD) – red meat was replaced by chicken – and a low protein diet (LPD). These 4-week diets were isoenergetic, with a 4-week washout period. The protein content in UD and CD was in average 1.2-1.5 g/kg/day, whereas the protein content in LPD was 0.5-0.8 g protein/ kg/day. A 24-h urinary urea measurement and biweekly interviews confirmed compliance with the diet. At the end of each diet, patients underwent a clinical and metabolic control evaluation, as well as GFR (⁵¹Cr-EDTA single injection technique) and 24-h UAER measurements (immunoturbidimetry, Sera-Pak, Bayer). Statistical analysis consisted

of ANOVA for repeated measurements followed by multiple comparison test (Student-Newman-Keuls), and for variables without normal distribution, Friedman's ANOVA followed by non-parametric multiple comparison test. Considering all patients, the GFR after CD (101.8 ± 23.6 ml/min/1.73m²) and after LPD (93.7 ± 17.9 ml/min/1.73m²) was lower than after UD (108.5 ± 27.0 ml/min/1.73m²; $p < 0.05$). In micro- and macroalbuminuric patients, the UAER was lower after CD (median= 47.5 µg/min) than after LPD (median= 61.3 µg/min) and UD (median= 70.1 µg/min; $p < 0.05$), with no difference between LPD and UD. Still in micro- and macroalbuminuric patients, total cholesterol was lower after CD (181 ± 45 mg/dl) and after LPD (184 ± 31 mg/dl) than after UD (207 ± 35 mg/dl) ($p < 0,05$). Metabolic control indexes and blood pressure levels did not change after the three diets. Nutritional indexes were also unchanged, except for weight and body mass index reduction after LPD. In conclusion, a normoproteic diet with chicken as the only source of meat decreases the GFR and the UAER in DM2 patients with micro- and macroalbuminuria. CD may represent an alternative strategy for the management of diabetic nephropathy.



INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do diabetes melito (DM) que acomete cerca de 35% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1) (1) e 10 a 40% dos pacientes com DM tipo 2 (DM2) (2-5).

Em dados do ano de 1991 na Grande São Paulo, os pacientes diabéticos constituíram 10,9 % dos pacientes que ingressaram em programa de tratamento de substituição da função renal (6). No Rio Grande do Sul, no ano de 1992, em 15 % dos pacientes que ingressaram em diálise, a doença primária foi atribuída ao diabetes (6b). Dos casos novos de insuficiência renal crônica terminal por DM, a maioria são pacientes com DM2 (7). A taxa de mortalidade nos pacientes com DM2, ajustada para a idade, sexo e duração do DM, é 3,5 vezes maior nos pacientes proteinúricos (8). Entre os pacientes com nefropatia e DM2 a doença cardiovascular é a principal causa de morte (8).

Do ponto de vista didático a ND pode ser dividida em três etapas: a fase inicial, a fase de nefropatia incipiente e a fase de nefropatia clínica.

A fase inicial da ND se caracteriza pela presença de marcadores para o desenvolvimento de nefropatia. Estes prováveis marcadores estão relacionados à patogênese da ND e estão representados pelos fatores genéticos (predisposição familiar para HAS, aumento da atividade do contra-transporte de sódio lítio, polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina), grau de controle

metabólico e alterações hemodinâmicas, como a hiperfiltração glomerular e as alterações da homeostase pressórica.

A hiperfiltração glomerular ocorre em 20 a 50% dos pacientes com DM1 (9) e em 15 a 45% dos pacientes com DM2 (10,11). Em nosso meio, Silveiro et al (11) demonstraram que a hiperfiltração glomerular está presente em 21% dos pacientes com DM2. Além disso, estes autores demonstraram um maior declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) em pacientes com DM2 e hiperfiltrantes após 60 meses de acompanhamento (12). Alguns autores questionaram a ocorrência da hiperfiltração glomerular nos pacientes com DM2 (13), ao observarem que a média da TFG dos pacientes com DM2 era similar a um grupo controle de indivíduos normais. Mas analisando o grupo de pacientes estudado por estes autores, observa-se que 22% apresentavam uma TFG acima do normal. Em pacientes com DM1 tem sido sugerido que a hiperfiltração glomerular seja um fator preditivo independente para ND (14). O papel da hiperfiltração glomerular na complicação renal do DM ainda não está completamente esclarecido, podendo o risco conferido estar relacionado à presença de alterações pressóricas. Recentemente foi demonstrado que pacientes com DM1 e hiperfiltração glomerular não apresentam descenso noturno da pressão arterial (15). Entretanto, não é conhecido até o momento o valor preditivo deste achado em relação à ND. A favor de um papel da hiperfiltração no desenvolvimento da ND está a observação de que pacientes com DM2 com rim único, um modelo de marcada hiperfiltração glomerular, apresentam mais frequentemente níveis elevados de excreção urinária de albumina (EUA) do que

pacientes não diabéticos também com rim único (16).

A fase de nefropatia incipiente é caracterizada por níveis aumentados de EUA, definidos como microalbuminúria. Usualmente a função renal se mantém estável nesta fase. Valores de EUA entre 20 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ são considerados diagnósticos (17). A microalbuminúria ocorre em 30 a 45% dos pacientes com DM1 estabelecido, especialmente naqueles com mais do que 10 anos de duração de doença (18). Em pacientes com DM2 a prevalência de microalbuminúria varia de 13 a 26% (19-23), e em contraste com os pacientes com DM1, ocorre em 20% dos pacientes na ocasião do diagnóstico do DM (21,24). A presença de microalbuminúria está associada a fatores aterogênicos como o aumento dos níveis pressóricos (25-29), dislipidemia (30,31), alterações da função endotelial (32) e dos fatores de coagulação (33). Além disto, a microalbuminúria *per se* tem sido considerada um fator de risco independente para cardiopatia isquêmica (34) e para aumento da mortalidade tanto para pacientes com DM1 (35) quanto para pacientes com DM2 (36). Recentemente, foi descrita a presença de cardiopatia isquêmica pré-existente como fator de risco para o desenvolvimento da microalbuminúria em homens com DM2, sugerindo que estas alterações, ao invés de terem uma relação causal, são resultados de determinantes comuns de lesão vascular (37).

Na fase de nefropatia clínica, também conhecida por fase de proteinúria ou de macroalbuminúria, os valores de EUA $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ou valores de proteína total $> 500 \text{ mg}/24 \text{ horas}$ são diagnósticos (17). Nesta fase da doença renal os pacientes DM2 em geral apresentam uma duração média da doença de aproximadamente 12

anos. São fatores de risco para o desenvolvimento de macroalbuminúria em pacientes com DM2: idade avançada, obesidade, mais do que 10 anos de duração de DM, presença de HAS e mau controle metabólico (38). Comumente estão presentes outras complicações como a neuropatia periférica, neuropatia autonômica e a retinopatia diabéticas (39). Os pacientes com DM2 proteinúricos apresentam mais frequentemente manifestações de macroangiopatia (40). A partir do diagnóstico de nefropatia clínica, os pacientes com DM1 apresentam uma redução nos valores de TFG da ordem de 1 ml/min/mês (41,42). Já a perda de função renal em pacientes com DM2 é mais heterogênea, podendo ser mais lenta (43). A velocidade de declínio da TFG é fortemente determinada pelos valores de albuminúria, níveis de pressão arterial, níveis de colesterol sérico, história familiar de hipertensão e o hábito de fumar (44,45). Sem intervenção terapêutica específica, em cerca de 7 a 10 anos após o surgimento de proteinúria persistente, os pacientes necessitarão de tratamento substitutivo da função renal.

O desenvolvimento da ND está relacionado à presença de fatores genéticos e ambientais. A predisposição genética para a ND se caracteriza pela ocorrência de agregação familiar da nefropatia, tanto em pacientes com DM1 (46) como em algumas minorias étnicas com DM2 (47). Recentemente, foi também observada a presença de agregação familiar da ND em pacientes com DM2 brasileiros provenientes de uma população heterogênea (48). Além disso, parece existir uma associação entre o desenvolvimento de ND e a predisposição genética para a HAS. Recentemente foi demonstrado que pacientes com DM2 e nefropatia clínica, quando

comparados a pacientes com DM2 sem nefropatia, apresentam uma maior frequência de história familiar de HAS, cardiopatia isquêmica e de nefropatia (49). Em pacientes com DM1 e normotensos, foi também observada uma maior frequência de história familiar de HAS naqueles com níveis maiores de EUA, mesmo que dentro dos valores normais (50). Alguns fatores têm sido relacionados aos possíveis mecanismos que levam à predisposição genética para o desenvolvimento da ND. Um deles é a atividade do sistema de contra-transporte eritrocitário de sódio-lítio que se encontra aumentada em pacientes com DM1 e microalbuminúria (51). Alguns estudos sugerem a presença de alterações na seqüência do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA), conferindo uma predisposição à ND (52,53). Por fim, foi demonstrada, em pacientes diabéticos com nefropatia, uma redução do sulfato de heparano na membrana basal glomerular (54). Esta alteração seria geneticamente controlada e levaria à perda de sítios aniônicos na membrana com posterior aparecimento de albuminúria.

A hiperglicemia crônica é um fator ambiental importante que participa da gênese da ND, possivelmente através de vários mecanismos. Entre estes mecanismos estão a glicação não-enzimática (55) e as alterações na via dos polióis (56).

Estudos experimentais sugerem também que os lipídios séricos possam estar envolvidos na patogênese da ND. As células mesangiais apresentam receptores para as lipoproteínas. A exposição das células mesangiais ao excesso de colesterol LDL e VLDL promove o acúmulo de lipídios e o desenvolvimento de glomerulosclerose

focal (57). Em cobaias alimentadas com uma dieta rica em colesterol houve indução de glomerulosclerose focal (57). Em ratos Zucker obesos, tipo de modelo animal que desenvolve glomerulosclerose focal espontânea, Kasiske et al (58) observaram que a lovastatina e o clofibrato, paralelo à redução dos níveis de colesterol, causaram uma redução da EUA, assim como diminuíram a progressão de alterações histológicas da glomerulosclerose. Em ratos parcialmente nefrectomizados, a utilização de dietas ricas em ácido linoléico provocou a redução da proteinúria e dos níveis de pressão arterial assim como melhora da função renal (59). Em pacientes não-diabéticos com insuficiência renal crônica observou-se uma maior velocidade de declínio da TFG associada às alterações das lipoproteínas (60). Nos pacientes com DM, alguns dados sugerem que a dislipidemia tenha um papel importante na progressão da ND (61,62).

A hipótese hemodinâmica postula que um estado de vasodilatação generalizada no DM levaria a um aumento nos fluxos capilares, com consequente aumento das pressões capilares e aumento da TFG (63), ocasionando dano direto à parede capilar. Somado a isto, alterações na permeabilidade e seletividade da membrana também são descritas (64,65). A hiperfiltração glomerular e as modificações nas propriedades da barreira glomerular promoveriam um aumento da permeabilidade às macromoléculas. A passagem aumentada de macromoléculas favoreceria o depósito destas no mesângio e parede capilar, promovendo expansão mesangial e espessamento da membrana basal glomerular (66). Estes eventos levariam a maiores alterações na permeabilidade da membrana e, posteriormente, ao

fechamento capilar glomerular, através da glomerulosclerose. Os capilares menos afetados sofreriam uma hiperfiltração compensatória, fechando um círculo que favoreceria o dano glomerular progressivo.

Para se diagnosticar a complicação renal do DM o mais precocemente possível, recomenda-se realizar o rastreamento da ND já por ocasião do diagnóstico de DM nos pacientes com DM2 (17). Em pacientes com DM1, deve ser realizado 5 anos após o diagnóstico de DM ou 5 anos após a puberdade naqueles pacientes nos quais o DM surgiu antes dos 12 a 13 anos de idade (17). Em todos o rastreamento deve ser repetido a intervalos de 1 ano.

O rastreamento deve iniciar com a realização de exame comum de urina e urocultura em amostra casual de urina (17). Na ausência de hematúria e de infecção urinária, deve ser dosada a concentração de proteínas totais por método quantitativo (67). Valores ≥ 431 mg/l apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 79,6% para o diagnóstico de nefropatia clínica. Este diagnóstico deve ser confirmado com dosagem de proteínas totais em urina de 24 horas. Se o valor de proteínas totais na amostra casual de urina for < 431 mg/l, deve ser realizada medida de albuminúria na mesma amostra de urina. Valores de albuminúria ≥ 17 mg/l são diagnósticos de microalbuminúria e valores menores do que este são considerados normais (68). Valores superiores a 176 mg/l são diagnósticos de macroalbuminúria. O diagnóstico de microalbuminúria e de macroalbuminúria devem ser confirmados em urina de 24 horas com tempo marcado (17).

As medidas terapêuticas recomendadas na ND visam intervir precocemente

na história natural da doença, evitando ou postergando a instalação da nefropatia clínica e, quando já instalada, desacelerar o processo de perda de função renal.

As medidas terapêuticas que têm sido utilizadas são: tratamento da HAS (69,70); utilização dos inibidores da ECA (71-80); controle metabólico estrito (glicêmico e lipídico) (81-86) e manipulação do conteúdo protéico da dieta (87-96). Os mais importantes parâmetros de eficácia destas medidas são a estabilização dos valores de TFG e a redução de necessidade de tratamento substitutivo da função renal (diálise/transplante), bem como a redução da mortalidade por insuficiência renal crônica. A redução da EUA tem sido também utilizada como um parâmetro de eficácia, uma vez que evidências recentes sugerem que a permeabilidade aumentada às proteínas é um fator mantenedor da progressão da lesão renal (97,98). Portanto, a redução da EUA pode evitar o declínio progressivo da função renal.

O benefício do controle rígido da pressão arterial sistêmica sobre a função renal na ND é bem documentado, tanto na redução da albuminúria como na desaceleração da queda da TFG (69). Recentemente, um estudo europeu multicêntrico, randomizado e controlado, em pacientes com DM2, observou que o controle estrito da pressão arterial reduziu a proporção de pacientes com concentração urinária de albumina ≥ 50 mg/L, havendo uma redução de 29% do risco de microalbuminúria após 6 anos de seguimento (70). Também se observou que a redução das complicações micro- e macrovasculares foi similar no grupo de pacientes submetido ao inibidor da ECA, no caso, captopril, e no grupo com atenolol (99), reforçando a idéia de que o mais importante é a adequada redução da pressão

arterial (69).

Os inibidores da ECA têm se mostrado efetivos em desacelerar a progressão da ND (100), tanto nos pacientes com microalbuminúria (101), evitando a progressão para macroalbuminúria, como nos pacientes já com nefropatia clínica (102), diminuindo a progressiva redução da TFG. Este efeito ocorre tanto nos pacientes com DM1 (101,102) como nos pacientes com DM2 (103,104,105) e parece ser independente do controle pressórico (100). Num estudo recente em pacientes com DM2 normotensos e com microalbuminúria, Ravid et al (106) observaram uma estabilização da TFG e da albuminúria naqueles em uso de enalapril 10 mg/dia, durante um período de acompanhamento de 7 anos. Entre os possíveis mecanismos relacionados a renoproteção conferida pelos inibidores da ECA estão o efeito de vasodilatação da arteríola eferente com redução da pressão intraglomerular (107,108,109) e o aumento da seletividade dos poros da barreira glomerular (110). Fatores individuais também têm sido descritos como determinantes do impacto dos inibidores da ECA sobre a progressão da insuficiência renal. É relatado que os pacientes negros são mais resistentes ao efeito anti-hipertensivo destes fármacos (111), sendo possível que diferenças étnicas influenciem no efeito renoprotetor. Fatores genéticos (deleções e/ou inserções na seqüência do gene da ECA) também poderiam influenciar o efeito dos inibidores da ECA sobre a função renal (111).

Entretanto, não são incomuns os efeitos adversos destas drogas (tosse, hipercalcemia, perda de função renal, angioedema), os quais podem impedir o seu

uso (111). Devido aos seus efeitos teratogênicos, sua utilização em mulheres em idade fértil deve ser apenas na vigência de método anti-concepcional eficaz, sendo que durante a gravidez o seu uso é contra-indicado. Deve ser também levado em consideração o custo da droga.

Estudos prospectivos de longa duração demonstraram, tanto em pacientes com DM1 (86) quanto em pacientes com DM2 (112) normoalbuminúricos, que o controle glicêmico estrito é capaz de reduzir de forma significativa a incidência de microalbuminúria e de macroalbuminúria.

Já nos pacientes com microalbuminúria e macroalbuminúria, o controle glicêmico estrito parece não ser capaz de impedir a evolução da doença renal (113,114). Entretanto, em pacientes com nefropatia clínica um melhor controle glicêmico associado a um controle estrito dos níveis pressóricos pode reduzir a piora da função renal (115).

O efeito da redução dos lípidios séricos, em especial do colesterol total, sobre a ND não está ainda bem estabelecido. Tonolo et al (116) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e com cruzamento em 19 pacientes com DM2 e microalbuminúria. Todos apresentavam hipercolesterolemia. Os pacientes foram submetidos ao uso de sinvastatina ou placebo por um ano cada um. Os autores observaram uma redução de 25% da EUA, sem modificação na TFG, durante o uso de sinvastatina. Por outro lado, Nielsen et al (117) não observaram modificação da EUA, assim como da TFG, em 18 pacientes com DM2 e microalbuminúria durante 36 semanas de uso de sinvastatina.

Numa fase mais tardia de evolução da doença renal é possível que o efeito de drogas anti-lipemiantes seja diverso. Em pacientes com DM2 e nefropatia clínica, Lam et al (62) realizaram um estudo randomizado e uni-cego com lovastatina e placebo por 2 anos. Os autores observaram que o grupo de pacientes com lovastatina (n=16) não apresentou a queda da TFG observada no grupo placebo (n=18) durante este período. No entanto, a proteinúria de 24 horas aumentou em ambos grupos. Em pacientes com DM1, nefropatia clínica e hipercolesterolemia, Hommel et al (118) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego com sinvastatina e controlado com placebo por 12 semanas. Neste período, apesar da melhora do perfil lipídico, não houve modificação da EUA e da TFG em ambos tratamentos. A modificação no conteúdo de ácido linoléico da dieta também já foi avaliada em pacientes com DM1 (119). Apesar do benefício sobre a redução das lipoproteínas aterogênicas com a utilização de uma dieta com suplementação deste ácido graxo polinsaturado, os autores observaram aumento da albuminúria (58%) em 2 anos de seguimento. Portanto, o efeito da manipulação dos lipídios da dieta, assim como o da redução dos lipídios séricos, sobre a função renal, ainda não está bem definido.

Quanto à manipulação das proteínas da dieta, nos pacientes com DM2, o efeito da dieta com restrição protéica sobre a função renal foi pouco estudado. Pomerleau et al (120) demonstraram benefício de uma restrição protéica moderada durante 3 semanas sobre a EUA e TFG, quando comparada com uma dieta rica em proteínas. Neste estudo os pacientes apresentaram uma redução significativa de 2%

do peso corporal e ocorreu concomitante melhora do controle glicêmico durante o experimento.

Já nos pacientes com DM1 existem diversos estudos a curto e longo prazo que analisam a restrição protéica da dieta sobre a ND.

Cohen et al (87) realizaram um estudo com 8 pacientes DM1 com microalbuminúria (níveis de EUA de 15 a 170 $\mu\text{g}/\text{min}$), que foram submetidos a dois tipos de dieta: usual e hipoprotéica, durante 3 semanas cada uma, de forma randomizada e com cruzamento, havendo um intervalo de 1 semana entre elas. Os autores observaram uma queda da EUA de aproximadamente 33% após a dieta hipoprotéica, às custas de uma redução média de 46% da quantidade de proteínas, com ingestão protéica média de 0,69 g/kg peso/dia.

Bending et al (88) analisaram o efeito da restrição protéica da dieta a curto prazo em 10 pacientes DM1 com proteinúria clínica. O delineamento e a logística deste estudo foram semelhantes ao estudo de Cohen et al (87). Os autores observaram uma queda significativa dos níveis de proteinúria e de EUA em 24 horas (aproximadamente 35%) após a dieta hipoprotéica (0,64 g/kg peso/dia) comparada com a dieta usual. Posteriormente, estes autores confirmaram seus resultados em outro estudo com um grupo similar de 10 pacientes com DM1 (96).

A longo prazo também são poucos os estudos sobre a redução da albuminúria em pacientes com DM e nefropatia incipiente.

Dullaart et al (94) estudaram 30 pacientes DM1 sem nefropatia clínica, com EUA entre 10 e 200 $\mu\text{g}/\text{min}$, por um período de 2 anos de acompanhamento.

Quatorze pacientes foram submetidos a dieta hipoprotéica (0,79g/kg peso/dia) e 16 pacientes a dieta normoprotéica (1,09g/kg peso/dia), sendo que ambos grupos eram semelhantes quanto às características clínicas e quanto aos níveis basais de EUA. Inicialmente os autores não observaram diferença na resposta da EUA entre os dois tipos de dietas, mas quando selecionaram apenas os pacientes com EUA acima de 20 µg/min (microalbuminúricos), observaram uma redução significativa de 23% naqueles submetidos à dieta hipoprotéica, sem modificação na EUA naqueles sob dieta usual.

Brouhard et al (92) analisaram 15 pacientes DM1 com micro- e macroalbuminúria com e sem perda de função renal, acompanhados por 12 meses. Oito pacientes realizaram dieta hipoprotéica (0,6 g/kg peso/dia) e 7 pacientes dieta normoprotéica (1,0 g/kg peso/dia). Os autores observaram uma queda significativa da EUA dos pacientes sob dieta hipoprotéica, enquanto houve aumento progressivo da EUA nos pacientes sob dieta normoprotéica. No entanto, metade dos pacientes do estudo estavam em uso de drogas inibidoras da ECA, não havendo especificação de quanto tempo antes do estudo as mesmas haviam sido introduzidas. Os níveis médios de EUA iniciais dos pacientes sob dieta hipoprotéica foram marcadamente diferentes dos pacientes com dieta normoprotéica.

Outros estudos realizados com pacientes com proteinúria clínica ou insuficiência renal analisaram o efeito da restrição protéica da dieta a longo prazo em pacientes DM1 e também observaram redução da albuminúria (89,90,91,95).

O estudo de mais longo tempo de acompanhamento, aproximadamente 35

meses, de pacientes DM1 com restrição protéica da dieta foi o de Zeller et al (93). Foram estudados 35 pacientes com nefropatia clínica, 20 submetidos à dieta hipoprotéica (0,72 g/kg peso/dia) e 15 pacientes seguiram sua dieta usual. Os autores observaram que os pacientes sob dieta hipoprotéica apresentaram estabilização da velocidade de declínio da TFG e da proteinúria de 24 horas.

O seguimento de uma dieta hipoprotéica a longo prazo é de difícil adesão por parte dos pacientes (121). Em nosso meio foi demonstrado que a ingestão aproximada de proteínas na dieta em pacientes com DM1 e DM2 é de 1,4 g/kg peso/dia (122,123). Portanto, a adoção de uma dieta hipoprotéica, mesmo considerando uma restrição protéica moderada (0,8 g/kg peso/dia) como é recomendada pela Associação Americana de Diabetes, pressupõe importante modificação nos hábitos alimentares dos pacientes. Outro aspecto é a repercussão desta dieta sobre o estado nutricional, em especial em pacientes com DM. Recentemente, foi realizado um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, sobre o efeito da restrição protéica sobre a progressão da insuficiência renal crônica: “Modificação da Dieta na Doença Renal” (MDRD) (124), no qual a repercussão sobre o estado nutricional foi detalhadamente monitorizada. Este estudo demonstrou que o estado nutricional se manteve estável em pacientes com insuficiência renal crônica submetidos a dietas com baixo e muito baixo teor protéico (0,58 e 0,28g/kg peso/dia) durante um período de 2,2 anos, apesar da diminuição significativa de alguns parâmetros nutricionais (peso, porcentagem de gordura corporal, área muscular de braço, transferrina sérica e creatinina urinária) durante o estudo.

Entretanto, neste estudo foram excluídos pacientes diabéticos. Outro estudo, realizado com um grupo pequeno de pacientes com DM1 e nefropatia clínica, observou comprometimento do estado nutricional após 3 meses de dieta hipoprotéica (0,6 g/kg peso/dia) (125).

Alguns autores sugerem que o tipo de proteína da dieta também seria de importância nas alterações da hemodinâmica renal. Proteínas de diferentes tipos de carnes contêm quantidades diferentes de aminoácidos. A carne de gado, por exemplo, possui os mais altos níveis de glicina, a qual vem sendo relacionada às alterações da hemodinâmica renal desde a década de 40 (126).

Em indivíduos normais, existem diversos estudos comparativos do efeito da ingestão aguda de carne vermelha com o da ingestão de outros preparados dietéticos sobre a função renal (127,128,129). Estes estudos observaram um aumento da TFG mais acentuado e de maior duração após a carne vermelha.

Também em indivíduos normais foi demonstrado que refeições contendo peixes e aves teriam um efeito intermediário no aumento da TFG quando comparados a refeições de carne de gado e proteínas vegetais (130,131).

Poucos estudos avaliaram o efeito de diferentes fontes protéicas sobre a função renal em pacientes com DM. Nakamura et al (132) avaliaram 6 pacientes com DM2 e 10 indivíduos normais antes e após a ingestão aguda de 0,7 g/kg peso corporal de atum, clara de ovo cozido, queijo derivado de leite de vaca ou queijo de soja (tofu). Os autores observaram um aumento da TFG apenas após a ingestão do atum, acompanhada de um maior aumento dos aminoácidos alanina, glicina e

arginina, tanto nos pacientes com DM2 como nos indivíduos normais, sugerindo que a TFG se modifica de acordo com o tipo de proteína ingerida.

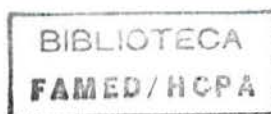
Em um grupo pequeno de pacientes com DM1 normo- e microalbuminúricos (n=9), Kontessis et al (133) compararam o efeito sobre a função renal de uma dieta com apenas proteínas de origem vegetal com o de uma dieta com proteínas predominantemente de origem animal, realizadas por 4 semanas. Os autores observaram redução da EUA apenas após a dieta com proteína vegetal.

Um estudo recente comparou o efeito sobre a função renal de uma dieta com proteína animal ao de uma dieta com substituição dessa pela proteína de soja. Neste estudo, randomizado e com cruzamento, com 8 pacientes com DM2 e ND, foi observada melhora do perfil lipídico após a dieta com proteína de soja. Entretanto, ao contrário da hipótese inicial dos autores, os dados preliminares do estudo demonstraram piora da proteinúria com esta dieta (134).

Recentemente, em um estudo randomizado e com cruzamento, foi demonstrado que uma dieta normoprotéica e normocalórica com carnes de galinha e peixe por um período de três semanas foi tão eficaz quanto uma dieta hipoprotéica em reduzir os valores de TFG em pacientes com DM1 normoalbuminúricos (135). Os valores de TFG após a dieta com galinha e peixe foram significativamente menores do que os observados após uma dieta usual, rica em carne vermelha.

Alterações na composição protéica da dieta sem redução na quantidade total de proteínas, na medida em que se mostraram capazes de reduzir a TFG nos pacientes com DM1 sem ND a curto prazo, poderiam também ter efeito sobre a

função renal nos pacientes com DM2, reduzindo a EUA, tanto naqueles com nefropatia incipiente (microalbuminúricos) quanto nos com nefropatia clínica (macroalbuminúricos).



OBJETIVO

Analisar o efeito de dieta normoprotéica onde a carne de gado foi substituída por carne de galinha sobre a excreção urinária de albumina e a taxa de filtração glomerular em pacientes com DM tipo 2 com e sem nefropatia diabética.

DELINEAMENTO DO ESTUDO

Ensaio clínico randomizado e com cruzamento.

PACIENTES

Pacientes com DM2 em acompanhamento no Ambulatório de Diabete do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1993 a junho de 1997, foram selecionados com base nos seguintes critérios: **1.** idade até 75 anos; **2.** glico-hemoglobina < 10%; **3.** aderência ao tratamento básico de sua doença e **4.** valor de proteínas totais urinárias em 24 horas inferior a 1 grama. O diagnóstico de DM2 foi estabelecido de acordo com os seguintes critérios: início do DM após os 30 anos de idade, pacientes usualmente obesos, sem tendência a cetose, exceto durante condições de estresse severo (136). Foram considerados sem ND os pacientes normoalbuminúricos, isto é, com EUA < 20 µg/min em urina de 24 horas com tempo marcado, e portadores de ND os pacientes microalbuminúricos, com EUA entre 20 e 200 µg/min e macroalbuminúricos, com EUA > 200 µg/min, em pelo menos duas ocasiões. Os critérios de exclusão do estudo foram: índice de massa corporal (IMC) > 32 kg/m²; hipertrigliceridemia intensa (triglicédeos acima de 400 mg/dl); valores de creatinina sérica > 1,4 mg/dl; concomitância de outras doenças renais, como infecções urinárias de repetição; insuficiência cardíaca não compensada (New York Heart Association- igual ou maior do que classe III); cardiopatia isquêmica grave;

história de infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral nos últimos seis meses; história de revascularização miocárdica ou angioplastia coronária transluminal percutânea nos últimos 6 meses; doenças do aparelho digestivo, como má absorção e neuropatia autonômica grave (presença de hipotensão postural sintomática ou de gastroparesia ou de diarréia diabética). Os pacientes considerados elegíveis para participarem do estudo, após esclarecidos acerca da natureza do mesmo, assinaram um termo de consentimento (Apêndice 1). O estudo foi aprovado pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Período de Recrutamento

Durante o período de recrutamento os pacientes selecionados foram avaliados clínica e laboratorialmente com vistas à detecção de complicações crônicas e obtenção do melhor controle metabólico e pressórico possível, bem como foram submetidos à análise dos hábitos alimentares por uma mesma nutricionista (C.M.).

Avaliação Clínica

A avaliação inicial do controle metabólico consistiu de medida da glicose de jejum, glico-hemoglobina, frutossamina, colesterol total, colesterol HDL e triglicerídeos.

Para avaliação do controle pressórico, foram realizadas duas medidas da pressão arterial com esfigmomanômetro aneróide, com intervalo de 1 minuto, com o paciente sentado após 5 minutos de repouso, utilizando manguito de tamanho adequado ao diâmetro do braço, nas fases I e V de Korotkoff, sendo as leituras feitas

o mais próximo da marcação de 2 mm na escala. O paciente foi considerado hipertenso quando apresentasse as médias da pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou da diastólica maior ou igual a 90 mmHg em pelo menos 2 ocasiões em separado, ou história de HAS em tratamento farmacológico independente dos níveis pressóricos (137). A pressão arterial média foi calculada através da fórmula: $[(\text{pressão arterial diastólica} \times 2) + \text{pressão arterial sistólica}] / 3$ (137).

A avaliação da função renal e rastreamento para ND, até o final de 1995, foi feita através da dosagem de creatinina sérica, exame comum de urina, urocultura com teste e medida da EUA em urina de 24 horas com tempo marcado (138). Para coletar a urina de 24 horas, os pacientes foram orientados a anotar com precisão o horário (horas e minutos) do início (primeira urina desprezada) e do término da coleta (última urina incluída na amostra). Todos os pacientes receberam orientação verbal e escrita sobre a forma de coleta da urina. Concomitantemente foi dosada a creatininúria em 24 horas para verificar a adequacidade da coleta de urina. Foi considerada adequada a coleta quando os valores eram: nas mulheres, 700 a 1500 mg/24 horas e nos homens, 1000 a 1800 mg /24 horas (139). Quando a EUA fosse igual ou acima de 20 µg/min, esta era repetida para confirmação de diagnóstico de microalbuminúria ou macroalbuminúria, de acordo com a recomendação da Associação Americana de Diabetes (138). A partir de 1996, o rastreamento para ND consistiu de coleta casual de urina durante a consulta médica para realização de exame comum de urina e urocultura (68). Na ausência de proteinúria e hematúria e com urocultura negativa, era então medida a albumina na mesma amostra casual de

urina. Quando os valores de albuminúria fossem $>$ do que 17 e $<$ 176 mg/L, o diagnóstico de microalbuminúria era confirmado com uma medida de EUA em 24h com tempo marcado (17,68).

A avaliação cardiovascular consistiu de radiografia de tórax, eletrocardiograma de repouso e eletrocardiograma de esforço e, quando indicado, cintilografia miocárdica com estresse (exercício ou farmacológico - dipiridamol) para avaliar a presença de isquemia miocárdica. Pacientes que já tinham diagnóstico de cardiopatia isquêmica foram submetidos à ecocardiografia com estudo Doppler para avaliação de função ventricular e se necessário reavaliados com cintilografia miocárdica. Os critérios para diagnóstico de cardiopatia isquêmica foram: presença de Angina Pectoris típica, presença de isquemia (hipoperfusão transitória) na cintilografia do miocárdio, ou diagnóstico de infarto agudo do miocárdio prévio documentado na ocasião através de ECG ou enzimas séricas alteradas e/ou pela presença de hipoperfusão fixa (necrose) na cintilografia do miocárdio.

A doença vascular periférica foi avaliada através do questionamento a cerca da presença de claudicação intermitente e palpação dos pulsos periféricos de membros inferiores (tibial posterior e pedioso).

A presença de retinopatia diabética foi avaliada pelo pesquisador responsável e confirmada por um oftalmologista. A fundoscopia direta foi realizada sob midriase e o resultado definido como normal ou alterado (alterações não-proliferativas: presença de microaneurismas com ou sem micro-hemorragias, alterações venosas, exsudatos duros ou algodinosos; alterações proliferativas: neoformação vascular).

A avaliação de neuropatia periférica foi realizada através de avaliação dos reflexos tendinosos profundos (reflexo aquileu e patelar), pesquisa da sensibilidade vibratória no maléolo externo e no primeiro pododáctilo, utilizando-se diapazão-128 ciclos/s e pela presença de sintomas compatíveis.

Para aferir a presença de neuropatia autonômica foram realizados 5 testes cardiovasculares autonômicos conforme descrito por Ewing (140) e interpretados de acordo com critérios de normalidade padronizados no Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre: 2 com medida de pressão arterial (resposta da pressão arterial ao ortostatismo e após manobra de força manual sustentada) e 3 com medidas de frequência cardíaca (resposta da frequência cardíaca à respiração profunda, ao ortostatismo e à manobra de Valsalva) (141). Considerou-se ter neuropatia autonômica quando o paciente apresentasse 2 ou mais testes alterados.

Avaliação de hábitos alimentares

Ainda durante o período de recrutamento foi feita a avaliação dos hábitos alimentares dos pacientes através do histórico alimentar pela nutricionista através das seguintes etapas (142):

ETAPA 1

Entrevista, onde os hábitos alimentares gerais foram indagados e onde os pacientes receberam instrução para o manuseio de balanças comerciais domésticas e de copo graduado necessários para pesar e medir os alimentos consumidos durante o dia. As balanças comerciais domésticas fornecidas possibilitavam registrar pesos a partir de 1 grama e os copos graduados (Pyrex®) medidas a partir de 25 ml.

Os pacientes foram então orientados para o preenchimento de questionário detalhado sobre hábitos alimentares (Apêndice 2) e registro dos pesos e medidas dos alimentos ingeridos durante 1 dia (para treinamento) em formulários próprios confeccionados para este fim (Apêndice 3).

ETAPA 2

Entrevista onde foi feita a observação das medidas anotadas e do questionário, complementando dados incompletos ou corrigindo erros cometidos e o paciente orientado a registrar pesos e medidas dos alimentos ingeridos durante três dias da semana e um dia de final-de-semana.

ETAPA 3

Análise dos alimentos consumidos nos 4 dias, obtendo-se assim o registro da média das calorias e nutrientes ingeridos habitualmente, utilizando-se o programa Sistema de Apoio à decisão em Nutrição da Escola Paulista de Medicina (143).

Desvios marcados de hábitos alimentares foram então corrigidos através do cálculo de dieta de acordo com as recomendações atuais para pacientes com DM (144). O cálculo do valor calórico total (VCT) da dieta foi baseado na necessidade calórica por atividade física (145), que já inclui gasto energético basal e ação dinâmica específica dos nutrientes, de acordo com a classificação seguinte: a) sedentário: 30 kcal/kg peso ideal; atividade física moderada: 35-40 kcal/kg peso ideal e muita atividade física: 45 kcal/kg peso ideal. Aqueles pacientes que estivessem em seguimento de dieta hipoprotéica ($\leq 0,8$ g de proteína/Kg de peso ideal), deveriam ter sua dieta corrigida para normoprotéica ($> 0,8$ g de proteína/Kg

de peso ideal) por pelo menos 4 semanas antes do início do estudo.

Ainda durante a fase de recrutamento, foram realizados novos registros de pesagens de alimentos durante 4 dias. A adesão às orientações nutricionais recebidas (manutenção da dieta usual ou nova orientação dietética) foi avaliada pelo cálculo da ingestão protéica através da dosagem de uréia urinária em 24 horas (123) e pela análise dos questionários alimentares. O cálculo da ingestão protéica através da uréia urinária de 24 horas foi feito pela seguinte fórmula (146):

Ingestão nitrogenada (IN) = NUU + NNU, onde:

NUU (= nitrogênio da uréia urinária) = uréia urinária / 2 e

NNU (= nitrogênio não uréico) = 0,031 g / kg

Assim: IN = uréia urinária / 2 + 0,031 g/kg

Ingestão protéica (IP) em g de proteína/dia = IN X 6,25

IP em g de proteína/kg peso/dia = IN X 6,25 / peso

Controle metabólico e pressórico

Durante o recrutamento tentou-se obter o melhor grau de controle glicêmico possível, através do controle domiciliar da glicemia capilar com fitas reagentes e avaliação laboratorial com medidas de glicose de jejum, glico-hemoglobina e frutossamina sérica. Nos pacientes hipertensos as drogas anti-hipertensivas foram ajustadas para se obter o melhor grau de controle pressórico possível. No caso dos pacientes sob terapia com drogas inibidoras da ECA, as mesmas foram substituídas

por outros anti-hipertensivos (β bloqueadores ou antagonistas de canais de cálcio) pelo menos por 6 semanas antes do início do estudo.

A duração do período de recrutamento de cada paciente variou de 2 a 24 meses, de acordo com as dificuldades de adaptação ao tratamento e intercorrências clínicas que surgiram durante o acompanhamento dos mesmos. O período de recrutamento era encerrado no momento em que o paciente apresentava estabilização do peso e do controle metabólico, e no caso de pacientes hipertensos, do controle pressórico, e adequada manipulação da técnica de pesagem e de registro dos alimentos e adesão à orientação alimentar. Neste momento o paciente iniciava o experimento.

Entre os 94 pacientes inicialmente recrutados, 29 realizaram o estudo e 65 não o iniciaram por má aderência às orientações médicas e/ou nutricionais peculiares ao protocolo, acidente de automóvel (1 paciente), intercorrências clínicas (infarto agudo do miocárdio, acidente cerebrovascular) que impedissem a entrada no estudo e mudança de país (1 paciente). As características clínicas e laboratoriais dos pacientes excluídos estão descritas nas Tabelas 1 e 2. No grupo de pacientes excluídos, a proporção de mulheres foi maior do que nos pacientes incluídos no estudo (53,8 % vs. 27,6 %) (Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$). A proporção de pacientes com história de tabagismo foi menor nos pacientes excluídos do que nos incluídos (20 % vs. 51,7 %) (Teste Exato de Fisher; $p < 0,05$). A glicose sérica de jejum e os níveis de glico-hemoglobina foram maiores nos pacientes excluídos (157 vs. 126 mg/dl; 9,9 vs. 5,5 %) (Teste t de Student; $p < 0,05$), assim como os níveis de

creatinina sérica (1,08 vs. 0,92 mg/dl). Não se observou diferença entre os grupos quanto a idade, tempo de DM, IMC, presença de HAS, cardiopatia isquêmica, presença de retinopatia e polineuropatia diabéticas, tipo de tratamento do DM, assim como quanto aos níveis séricos de colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos e frutossamina.

LOGÍSTICA

O experimento teve uma duração de 20 semanas e consistiu de três períodos de 4 semanas de duração cada um durante os quais os pacientes seguiram de forma randomizada e aleatória três tipos de dietas: usual, de galinha e hipoprotéica. O fator aleatório compreendia o seguimento de uma listagem das dietas dispostas em todas ordens possíveis (Apêndice 4). O intervalo entre os períodos de cada dieta (período de *wash-out*) era também de quatro semanas no qual os pacientes seguiram sua dieta usual. A adesão às dietas foi avaliada quinzenalmente, na metade e final de cada período de dieta, através da dosagem de uréia urinária em 24 horas e pelo acompanhamento pela nutricionista, que incluía entrevista e revisão de histórico alimentar e pesagem de alimentos de dois dias (um dia de semana e um dia de fim-de-semana) realizado pelo paciente neste período, totalizando 4 dias de inquérito alimentar com pesagem para cada dieta. No final do período de cada dieta eram realizados: TFG, EUA e proteinúria de 24 horas, índices de controle metabólico, medida da pressão arterial e avaliação nutricional (Figura 1).

ESQUEMA DIETÉTICO E AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Os pacientes foram submetidos a três tipos de dieta. Foram elas: **dieta usual**: manutenção da dieta ingerida usualmente pelo paciente, idêntica à dieta do período de recrutamento. Manteve-se a quantidade de proteínas bem como a fonte protéica (proteínas vegetais e animais) habituais do paciente; **dieta de galinha**: idêntica à usual no que se refere à quantidade de proteínas/kg de peso. Porém, a fonte animal protéica era a carne de galinha, além dos alimentos lácteos. Foi orientada a ingestão apenas das partes coxa e sobrecoxa da galinha. Excluiu-se a utilização de carne vermelha ou qualquer outro tipo de carne. As fontes de proteínas vegetais permaneceram as mesmas da dieta usual; **dieta hipoprotéica**: com 0,8 g/kg de peso, a base de lácteos e proteína vegetal.

As três dietas eram isocalóricas com um mínimo de 30 kcal/kg peso corporal.

A avaliação do estado nutricional após cada uma das dietas consistiu de medidas antropométricas e laboratoriais.

As medidas antropométricas utilizadas para a avaliação do estado nutricional compreenderam peso, estatura, medida do índice cintura-quadril, da dobra cutânea tricipital e da circunferência do braço (147,148), cálculo da circunferência muscular do braço e da área muscular do braço. Para tais medidas foram utilizadas balança antropométrica, fitas métricas de fibra de vidro e plicômetro (CESCORF®). As medidas laboratoriais utilizadas para avaliação nutricional foram: transferrina, albumina e proteínas totais séricas, hemograma, cálcio e fósforo séricos e urinários.

MÉTODOS

1. Medida da Taxa de Filtração Glomerular

A medida da TFG foi realizada através da técnica de injeção única de ^{51}Cr -EDTA (5,5 mBq) de acordo com Chantler e Barrat (149) padronizada no nosso serviço (150,151). Após a injeção de uma quantidade conhecida de ^{51}Cr -EDTA, são colhidas amostras de sangue venoso na 2^a, 3^a e 4^a horas, cujas contagens feitas em um contador gama de poço são após utilizadas para construir uma curva de desaparecimento do radioisótopo no plasma. A partir destas é calculada a TFG do paciente corrigida para 1,73 m². Os cálculos foram feitos em microcomputador conforme programa específico desenvolvido no Setor de Engenharia Médica do HCPA.

Os valores de referência da TFG de acordo para a faixa etária de 41 a 60 anos são 72 a 137,5 ml/min/1,73 m² (150). O coeficiente de variação (CV) intra-individual médio do método é 12% (150).

2. Dosagem da excreção urinária de albumina e proteinúria em 24 horas

A medida da albumina urinária foi feita por imunoturbidimetria utilizando-se *kit* comercial (SERA-PAK® immuno, Microalbuminuria, Bayer Corporation, NY, USA) com medida de turvação em Espectrofotômetro U2000, Hitachi, num comprimento de onda de 340 nm. A leitura da absorbância de uma série de soluções calibradoras do próprio *kit* fornece uma curva de calibração da qual se extrai a

concentração de albumina da amostra estudada. Todas as medidas foram realizadas em duplicata, utilizando-se como resultado o valor médio. Os CVs intra- e interensaio desta técnica no nosso laboratório são 4,5 e 10,9 %, sendo que o CV interensaio em medidas acima de 5 mg/L (valor considerado limite inferior de detecção da medida da albumina por esta técnica) é 5,5 % (152).

Para controle de qualidade da técnica de imunoturbidimetria foram utilizadas soluções padrão constituídas de soro e diluídas em água destilada cujas concentrações de albumina eram 41,3 mg/L ou 126 mg/L. Tanto durante a realização das curvas de calibração como durante as medidas da albumina nas amostras de urina analisadas, foi feita a medida da concentração de albumina da solução padrão simultaneamente.

O coeficiente de correlação da medida de albuminúria por imunoturbidimetria com o radioimunoensaio em nosso laboratório é de 0,97 ($p < 0,001$) (152).

A proteinúria foi dosada pela técnica turbidimétrica com ácido sulfossalicílico a 3% (153) com medida no Espectrofotômetro U2000, Hitachi num comprimento de onda de 660 nm. O CV intraensaio médio da técnica foi calculado a partir da dosagem em 3 amostras de urina com as seguintes concentrações de proteína total: 124,4, 357,4 e 893,7 mg/L. Em cada amostra foram realizadas 5 medidas de proteinúria, sendo o CV das amostras de 1,6%, 4,6% e 8,1%, respectivamente. O CV médio foi de 4,8 % (67).

3. Outras medidas laboratoriais

- Glico-hemoglobina: até 1996, a medida de glico-hemoglobina foi realizada através de eletroforese da hemoglobina com gel de agarose utilizando o densitômetro DS-35-CELM (valores de referência: 6 - 9,2%). A partir de 1996 este método foi substituído pela técnica por HPLC (*high performance liquid chromatography*) realizada no aparelho *Merck-Hitachi L-9100 Glycated Hemoglobin Analyser* e utilizando-se a coluna CCMpack HB-S para a separação da HbA1a, HbA1b, HbF, HbA1c lábil, HbA1c estável e HbA0. Os valores de referência são: 3,1 a 4,3%. Os valores utilizados de glico-hemoglobina por eletroforese foram então convertidos a valores estimados de glico-hemoglobina para HPLC através da seguinte fórmula: $y=0,63x - 0,24$ (154). Foram apresentados e utilizados para cálculo apenas os valores estimados por HPLC.

As seguintes dosagens foram realizadas por técnica de automação, utilizando-se os equipamentos Mega Merck ou Cobas Mira Roche:

- Glicose de jejum: método enzimático da glicosehexoquinase; reagente Merck. Valores de referência: 75 a 115 mg/dl. O CV médio é 3,6%.
- Frutosamina: método colorimétrico através de redução do NBT - "kit" Labtest (155). Valores de referência: 1,7 a 2,87 mmol/L.
- Triglicerídeos: método enzimático (GPO-PAP). Reagente Merck – SMT 19706. O CV médio é 4,8%.
- Colesterol total: método enzimático colorimétrico; reagentes da Merck.
- Colesterol HDL : método direto por inibição seletiva. Utilizado kit Labtest HDL LE.

- Colesterol LDL : medida estimada pela fórmula de Friedewald (colesterol total – [triglicerídeos / 5 + Colesterol HDL]) (156). Na presença de níveis de triglicerídeos séricos acima de 400 mg/dl, não foi utilizada esta medida.
- Sódio e Potássio: método do eletrodo/ion seletivo (potenciometria)
- Creatinina: medida através da reação de Jaffé; reagente Creatinina Merck. O CV é 3,7%.
- Uréia: método enzimático da urease. Reagente Uréia SMT 19702 – Merck.
- Albumina sérica: dosagem baseada na reação com o verde de Bromocresol, Kit SMT Merck 19722 Albumina. Valores de referência: 3,5 a 5,0 g/dl. O CV é 2,94%.
- Proteínas totais séricas: método do biureto. Reagentes SMT 19703 - Merck.
- Cálcio: método da o-cresolftaleína. Reagente Cálcio SMT 19774 – Merck.
- Fósforo: método direto do fosfomolibdato. Reagente SMT 19723 – Merck.

As demais dosagens foram feitas com equipamentos específicos para as respectivas técnicas:

- Transferrina: dosagem através do método imunoturbidimétrico, baseado na reação antígeno-anticorpo; reagente Transferrin Turbiquant® - OUSM3435 (Behring). Equipamento Turbitimer®. Valores de referência: 230-430mg/dl.
- Ferritina: medida feita por imunoquimioluminescência; utilizando o *Kit* IMMULITE Ferritina: Valores de referência: homens:18-370 ng/ml, mulheres:9-120 ng/ml. O CV intra-ensaio do método é 7% e o interensaio é 8,3%.

- Hemograma: realizado com o contador COBAS ARGOS 5 Diff da Roche
Diagnostic systems.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para comparação dos dados clínicos e laboratoriais iniciais entre os pacientes com e sem ND foram utilizados o teste t de Student e o teste exato de Fisher. Para as variáveis de distribuição não normal foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

Para a análise dos dados obtidos após as três dietas foram utilizados: análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) seguido por teste de comparação múltipla de Student-Newman-Keuls (SNK). Para dados que apresentaram distribuição não normal ou variâncias não homogêneas foram utilizados testes não paramétricos: análise de variância de Friedman e teste de comparação múltipla não paramétrico (DMS = diferença mínima significativa).

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, porcentagens ou como mediana e variação no caso de dados de distribuição não normal. O nível de significância adotado foi de 5%.

Tabela 1. Características clínicas dos pacientes DM2 excluídos do estudo

n	65
Sexo (Mulheres / Homens)	35/30
Idade (anos)	59,5 ± 8,0
Duração do DM (anos)	9,6 ± 6,9
IMC (kg/m ²)	26,3 ± 3,7
HAS	39 (60%)
Cardiopatia Isquêmica	13 (20%)
Tabagismo (A/EX/N)	6/7/52
Retinopatia Diabética	
Não proliferativa	17 (26%)
Proliferativa	6 (9%)
Polineuropatia periférica	8 (12%)
Tipo de tratamento do DM (D/AO/I /I+AO)	7/34/14/10

Os dados estão expressos como média ± DP ou como número de pacientes com a característica analisada; entre parênteses a percentagem.

DM = Diabete Melito

IMC = Índice de Massa Corporal

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

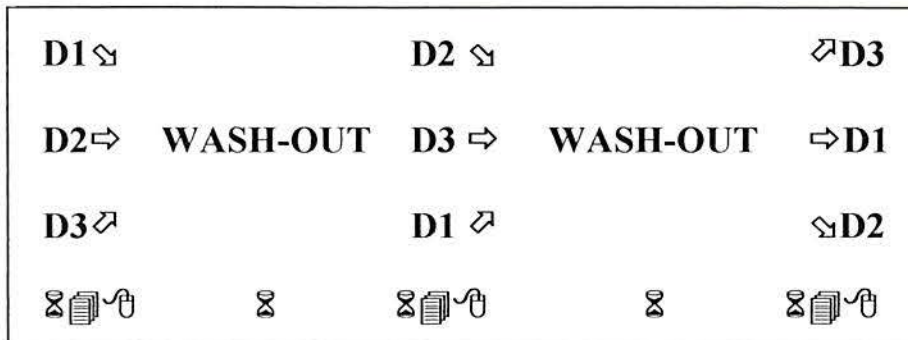
A/EX/N = tabagismo atual/ ex-tabagismo/ não-tabagismo

D/AO/I/I+AO = dieta apenas / agentes anti-hiperglicemiantes orais / insulina / insulina associada a agentes anti-hiperglicemiantes orais

Tabela 2. Características laboratoriais dos pacientes DM2 excluídos do estudo

n	65
Glicose sérica de jejum (mg/dl)	157 ± 55
Glico-hemoglobina (%)	9,9 ± 2,6
Frutosamina (mmol/L)	3,30 ± 0,67
Colesterol total (mg/dl)	203 ± 43,3
Colesterol HDL (mg/dl)	45 ± 15
Triglicerídeos (mg/dl)	132 (57– 831)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,08 ± 0,36

Os dados estão expressos como média ± DP.



⌚ = 4 semanas

📄 = aderência à dieta: histórico alimentar; uréia urinária 24h

🩺 = dosagens laboratoriais; excreção urinária de albumina e taxa de filtração glomerular

Figura 1. Logística do estudo.

RESULTADOS

I. Características dos pacientes DM2

Foram incluídos no estudo 29 pacientes com DM2, com idade de 38 a 73 anos e tempo de diagnóstico do DM que variou de 1 a 30 anos. As características clínicas iniciais dos pacientes estão descritas na Tabela 3. O IMC variou de 21,0 a 32,3 kg/m², sendo que quatro pacientes apresentavam IMC acima de 30 kg/m² (IMC: 30,7; 30,4; 31,1 e 32,3 kg/ m²). Quinze pacientes apresentavam diagnóstico de HAS, sendo que 3 destes vinham em uso prévio de inibidores da ECA, os quais foram suspensos pelo menos 2 meses antes do início do experimento. Em quatro pacientes foi feito o diagnóstico de cardiopatia isquêmica por apresentarem angina pectoris típica (n=2); isquemia à cintilografia do miocárdio com dipiridamol (hipoperfusão transitória) (n=1) e ocorrência de infarto agudo do miocárdio há 9 anos (n=1). Este último paciente apresentou zona inativa inferior no ECG e hipocinesia posterobasal inferior no cateterismo cardíaco realizado na ocasião do evento. Nos pacientes com história prévia de tabagismo ou tabagismo atual, a média foi de 575 cigarros/ano. Em seis pacientes foi feito o diagnóstico de polineuropatia periférica porém nenhum apresentava neuropatia autonômica. Quarenta e oito por cento dos pacientes usavam apenas agentes anti-hiperglicemiantes orais, sendo que nenhum deles fazia uso de inibidores da alfa-glucosidase.

Os dados laboratoriais iniciais estão descritos na Tabela 4. A glicose de jejum variou de 88 a 196 mg/dl e a glico-hemoglobina de 3,9 a 7,2%. Quanto à avaliação da função renal, os níveis de creatinina variaram de 0,6 a 1,2 mg/dl. A albuminúria

variou de 0,5 a 8,3 $\mu\text{g}/\text{min}$ nos pacientes normoalbuminúricos, de 26,3 a 168,2 $\mu\text{g}/\text{min}$ nos pacientes microalbuminúricos e de 115,7 a 313 $\mu\text{g}/\text{min}$ nos pacientes macroalbuminúricos. Todos pacientes apresentaram urina estéril por ocasião da medida da albuminúria.

Os pacientes foram divididos em 2 grupos: normoalbuminúricos (n=14) e micro/macroalbuminúricos (n=15), cujas características clínicas estão descritas na Tabela 5. Neste último grupo haviam 12 pacientes micro- e 3 macroalbuminúricos. Os pacientes do grupo micro/macroalbuminúrico apresentavam um IMC maior e uma maior proporção de pacientes em uso de insulina do que os pacientes normoalbuminúricos. A duração do DM tendeu a ser maior nos pacientes micro/macroalbuminúricos porém não atingiu a significância estatística. Não se encontrou diferença quanto à proporção de mulheres e homens, idade, níveis pressóricos, assim como proporção de pacientes com HAS, tabagismo ou retinopatia diabética entre os dois grupos analisados. Quanto aos dados laboratoriais iniciais, descritos na Tabela 6, observou-se que a frutossamina sérica e o colesterol LDL foram maiores no grupo micro/macro do que no grupo normoalbuminúrico.

Tabela 3. Características clínicas iniciais dos pacientes DM2

n	29
Sexo (Mulheres / Homens)	8/21
Idade (anos)	57,7 ± 9,3
Duração do DM (anos)	10,0 ± 7,4
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 3,1
ICQ	0,97 ± 0,07
PAM (mmHg)	97,1 ± 7,6
HAS	15 (52%)
Anti-hipertensivos utilizados	
β bloqueadores	2 (13%)
Antagonistas do Cálcio	13 (87%)
Cardiopatia Isquêmica	4 (14%)
Tabagismo (A/EX/N)	4/11/14
História Familiar	
DM	23 (79%)
HAS	11 (38%)
Cardiopatia Isquêmica	10 (34%)
Retinopatia Diabética	
Não proliferativa	10 (34%)
Proliferativa	4 (14%)
Vasculopatia periférica	3 (10%)
Polineuropatia periférica	6 (21%)
Tipo de tratamento do DM (D/AO/I /I+AO)	5/14/5/5

Os dados estão expressos como média ± DP ou como número de pacientes com a característica analisada; entre parênteses a percentagem.

DM = Diabete Melito

IMC = Índice de Massa Corporal

ICQ = Índice cintura/quadril

PAM = Pressão Arterial Média

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

A/EX/N = tabagismo atual/ ex-tabagismo/ não-tabagismo

D/AO/I/I+AO = dieta apenas / agentes anti-hiperglicemiantes orais / insulina / insulina associada a agentes anti-hiperglicemiantes orais

Tabela 4. Características laboratoriais iniciais dos pacientes DM2

n	29
Glicose sérica de jejum (mg/dl)	125 ± 26
Glico-hemoglobina (%)	5,5 ± 1,0
Frutosamina (mmol/L)	3,25 ± 0,53
Colesterol total (mg/dl)	203 ± 43,8
Colesterol HDL (mg/dl)	43,2 ± 13
Colesterol LDL (mg/dl)	132 ± 39
Triglicerídeos (mg/dl)	118 (49 – 323)
Creatinina sérica (mg/dl)	0,92 ± 0,16
EUA (µg/min)	52,3 (0,5 – 313,0)

Os dados estão expressos como média ± DP ou como mediana (variação) para a EUA.

Tabela 5. Características clínicas iniciais dos pacientes DM2 normoalbuminúricos e micro/macroalbuminúricos

	NORMO	MICRO/MACRO	p
n	14	15	-
Gênero (Mulheres / Homens)	4/10	4/11	1,0 ^a
Idade (anos)	56,3 ± 11,5	59,0 ± 6,8	0,44 ^b
Duração do DM (anos)	7,5 ± 6,5	12,4 ± 7,7	0,08 ^b
IMC (kg/m ²)	24,8 ± 2,7	27,6 ± 2,9	0,01 ^b
ICQ	0,95 ± 0,07	0,99 ± 0,05	0,07 ^b
PAM (mmHg)	96,1 ± 8,5	98,1 ± 6,9	0,48 ^b
HAS	6 (43%)	9 (60%)	0,47 ^a
Tabagismo (A/EX/N)	1/4/9	3/7/5	0,14 ^a
Retinopatia Diabética	5 (36%)	9 (60%)	0,27 ^a
Tipo de tratamento do DM (D/AO/I/I+AO)	3/10/0/1	2/4/5/4	0,02 ^a

Os dados estão expressos como média ± DP ou como número de pacientes com a característica analisada; entre parênteses a percentagem.

DM = Diabete Melito

IMC = Índice de Massa Corporal

ICQ = Índice cintura/quadril

PAM = Pressão Arterial Média

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica

A/EX/N = tabagismo atual/ ex-tabagismo/ não-tabagismo

D/AO/I/I+AO = dieta apenas/ agentes anti-hiperglicemiantes orais/ insulina/ insulina associada ao agentes anti-hiperglicemiantes orais

^a Teste Exato de Fisher

^b Teste t de Student

Tabela 6. Características laboratoriais dos pacientes DM2 normoalbuminúricos e micro/macroalbuminúricos

	NORMO	MICRO/MACRO	p
n	14	15	
Glicose de jejum (mg/dl)	120 ± 25	131 ± 34	0,37 ^a
Glico-hemoglobina (%)	5,2 ± 0,9	5,9 ± 1,0	0,09 ^a
Frutosamina (mmol/L)	2,98 ± 0,45	3,48 ± 0,49	0,018 ^a
Colesterol total (mg/dl)	188 ± 38	217 ± 45	0,07 ^a
Colesterol HDL (mg/dl)	45 ± 8	42 ± 16	0,47 ^a
Colesterol LDL (mg/dl)	115 ± 31	148 ± 39	0,02 ^a
Triglicerídeos (mg/dl)	115 (49 – 323)	135 (68 – 259)	0,59 ^b
Creatinina (mg/dl)	0,94 ± 0,17	0,89 ± 0,16	0,42 ^a
EUA (µg/min)	4,3 (0,5 – 8,3)	54,8 (26,3 – 313,0)	-

Os dados estão expressos como média ± DP ou como mediana (variação) para a EUA

^a Teste t de Student

^b Teste U de Mann-Whitney

II. Características das dietas dos pacientes DM2

As características das dietas prescritas para os 29 pacientes estudados estão descritas na Tabela 7. O valor calórico total da dieta hipoprotéica foi menor do que das dietas usual e de galinha, não havendo diferença entre as duas últimas. A proporção de proteínas foi menor na dieta hipoprotéica quando comparada às dietas usual e de galinha, conforme esperado. Conseqüentemente, a proporção de carboidratos na dieta hipoprotéica foi maior que nas dietas usual e de galinha. Não houve diferença na proporção de lipídios. A quantidade de colesterol foi também menor na dieta hipoprotéica, comparada com as demais dietas. Quanto à ingestão de fósforo, a dieta hipoprotéica continha menor quantidade, comparada com a dieta usual e a dieta de galinha. Não houve diferença na quantidade de cálcio prescrita nas três dietas.

Conforme o esperado, foi observada uma redução na ingestão de proteínas na dieta hipoprotéica, comparada com a dieta usual e de galinha, de ± 44 e 53% quando considerou-se a estimativa da ingestão protéica através da uréia urinária em 24 horas e dos históricos alimentares, respectivamente (Tabela 8). Durante a dieta hipoprotéica, apenas um paciente apresentou ingestão protéica acima de 1 g/kg peso/dia ($1,13 \text{ g/kg}$ peso/dia), sendo que a ingestão protéica deste paciente na dieta usual e de galinha foi, respectivamente, $1,8$ e $1,7 \text{ g/kg}$ peso/dia.

Tabela 7. Características das dietas prescritas (n = 29)

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	p*
Kcal/dia	1789 ± 454	1721 ± 454	1576 ± 449	0,0001 ^a
Carboidratos (%)	46,5 ± 4,7	48,2 ± 5,6	58,4 ± 5,2	<0,001 ^b
Proteínas (%)	21,3 ± 2,8	22,3 ± 4,0	11,3 ± 1,8	<0,001 ^c
Lipídios (%)	32,2 ± 5,6	29,5 ± 4,8	30,3 ± 5,4	0,052
Razão P:S	0,97 ± 0,4	1,40 ± 0,5	1,57 ± 0,7	<0,001 ^d
Colesterol (mg)	226 ± 85	199 ± 63	40 ± 22	<0,001 ^e
Cálcio (mg)	731 ± 227	762 ± 310	776 ± 243	0,54
Fósforo (mg)	1097 ± 281	1147 ± 332	850 ± 242	<0,001 ^f

Os dados estão expressos como média ± DP ou percentagem para os nutrientes da dieta.

Razão P:S = razão ácidos graxos polinsaturado:saturado

* ANOVA para medidas repetidas.

^a SNK: Usual vs. Hipoprotéica; p<0,001. SNK: Galinha vs. Hipoprotéica; p<0,01.

^b SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,001.

^c SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,001.

^d SNK: Usual vs. Galinha e Hipoprotéica; p<0,001.

^e SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,001.

^f SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,001.

Tabela 8. Ingestão protéica de acordo com histórico alimentar e uréia urinária de 24 horas em pacientes DM2

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	p*
Histórico Alimentar				
g proteína/kg/dia	1,35 ± 0,31	1,36 ± 0,35	0,64 ± 0,19	<0,001 ^a
Uréia urinária / 24h				
g proteína/dia	26,1 ± 6,5	26,3 ± 5,4	14,7 ± 3,6	<0,001 ^a
g proteína/kg/dia	1,37 ± 0,30	1,38 ± 0,27	0,83 ± 0,14	<0,001 ^a

Os dados estão expressos como média ± DP

* ANOVA para medidas repetidas.

^aSNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,001.

III. Efeito das dietas sobre a TFG de pacientes DM2

Na análise do efeito das dietas sobre a TFG, foram estudados 28 dos 29 pacientes, porque em um paciente (D.T.) o resultado da TFG após uma das dietas (hipoprotéica) não foi obtido por problemas técnicos durante a realização do exame. Os valores da TFG após as três dietas estão descritos na Tabela 9. Observou-se que as medidas da TFG após cada uma das três dietas foram diferentes entre si. A TFG foi menor após as dietas hipoprotéica ($93,7 \pm 17,9$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) e de galinha ($101,8 \pm 23,6$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) quando comparadas com a dieta usual ($108,5 \pm 27,0$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$). Por sua vez, a TFG após a dieta hipoprotéica foi menor do que após a dieta de galinha (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,00006$; SNK, $p<0,05$) (Figura 2) tanto em termos absolutos quanto quando foi considerado o percentual de redução após as dietas. A dieta hipoprotéica determinou uma queda da TFG significativamente maior do que a dieta de galinha (11,9% vs. 5,05%; teste t de Student, $p = 0,02$).

De acordo com os valores da TFG os pacientes foram classificados como hiperfiltrantes ou normofiltrantes. Foram considerados hiperfiltrantes pacientes com TFG acima de $137,5$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$. Este valor representa 2 desvios padrões acima da média dos valores de referência de TFG ($104,5 \pm 16,5$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) (150).

Nos pacientes hiperfiltrantes ($n=5$) as diferenças observadas entre as medidas da TFG após cada uma das três dietas persistiram. A TFG foi menor após a dieta hipoprotéica ($109,9 \pm 10,8$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) do que após as dietas usual ($151,3 \pm 16,4$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$) e de galinha ($134,9 \pm 3,2$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$). A TFG após a

dieta de galinha foi menor do que após a dieta usual (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,0003$; SNK, $p<0,05$) (Figura 3). No grupo normofiltrante ($n=23$), observou-se que apenas a TFG após a dieta hipoprotéica ($90,2 \pm 17,3$ ml/min/ $1,73m^2$) foi menor do que a TFG após a dieta usual ($99,2 \pm 18,4$ ml/min/ $1,73m^2$), não havendo diferença entre a TFG após a dieta de galinha ($94,6 \pm 19,5$ ml/min/ $1,73m^2$) e após a dieta usual (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,013$; SNK, $p<0,05$). Não se encontrou diferença entre as medidas de TFG após as dietas de galinha e hipoprotéica (Figura 3).

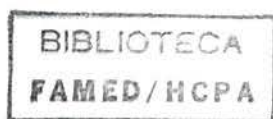
Quando os 28 pacientes foram separados de acordo com a faixa etária, acima e abaixo de 60 anos, também se observou diferentes respostas da TFG nos 2 grupos. No grupo de pacientes abaixo de 60 anos (idade = 52 ± 7 anos; variação: 38 a 60 anos; $n=17$), a TFG foi menor após a dieta hipoprotéica ($100,3 \pm 12,4$ ml/min/ $1,73m^2$) do que após a dieta usual ($119,0 \pm 26,3$ ml/min/ $1,73m^2$) e após a dieta de galinha ($110,7 \pm 21,9$ ml/min/ $1,73m^2$). Não houve diferença entre estas últimas (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,0006$; SNK, $p<0,05$). No grupo de pacientes acima de 60 anos (idade= 67 ± 3 anos; variação: 63 a 73 anos; $n=11$), não se observou diferença da TFG após a dieta usual ($92,2 \pm 19,7$ ml/min/ $1,73m^2$), a dieta de galinha ($88,0 \pm 19,9$ ml/min/ $1,73m^2$) e a dieta hipoprotéica ($83,5 \pm 20,8$ ml/min/ $1,73m^2$) (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,12$).

Tabela 9. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m²) de pacientes DM2 (n = 28)

	Usual	Galinha	Hipoprotéica
1	137,0	117,9	111,7
2	113,0	100,5	97,3
3	100,9	83,0	93,4
4	122,2	100,8	108,9
5	137,8	130,1	102,9
6	166,4	138,1	107,2
7	78,4	64,4	73,9
8	171,9	133,9	128,8
9	100,4	88,9	116,6
10	82,8	64,6	47,3
11	104,2	119,6	97,8
12	95,4	98,6	80,8
13	74,9	92,7	82,1
14	77,5	97,3	84,2
15	92,7	120,3	97,7
16	78,2	65,7	86,4
17	101,5	96,3	89,5
18	120,2	119,1	95,3
19	101,7	92,2	87,7
20	139,9	135,5	108,1
21	140,5	137,2	102,8
22	124,9	96,2	100,8
23	84,9	76,6	80,7
24	104,9	95,2	93,3
25	99,9	114,5	98,2
26	62,1	53,9	45,8
27	111,2	119,1	100,4
28	112,2	98,2	104,6
Média ± DP	108,5 ± 27,0	101,8 ± 23,6	93,7 ± 17,9 *

* ANOVA para medidas repetidas, p = 0,00006.

SNK: Galinha vs Usual, Galinha vs. Hipoprotéica e Usual vs. Hipoprotéica; p<0,05.



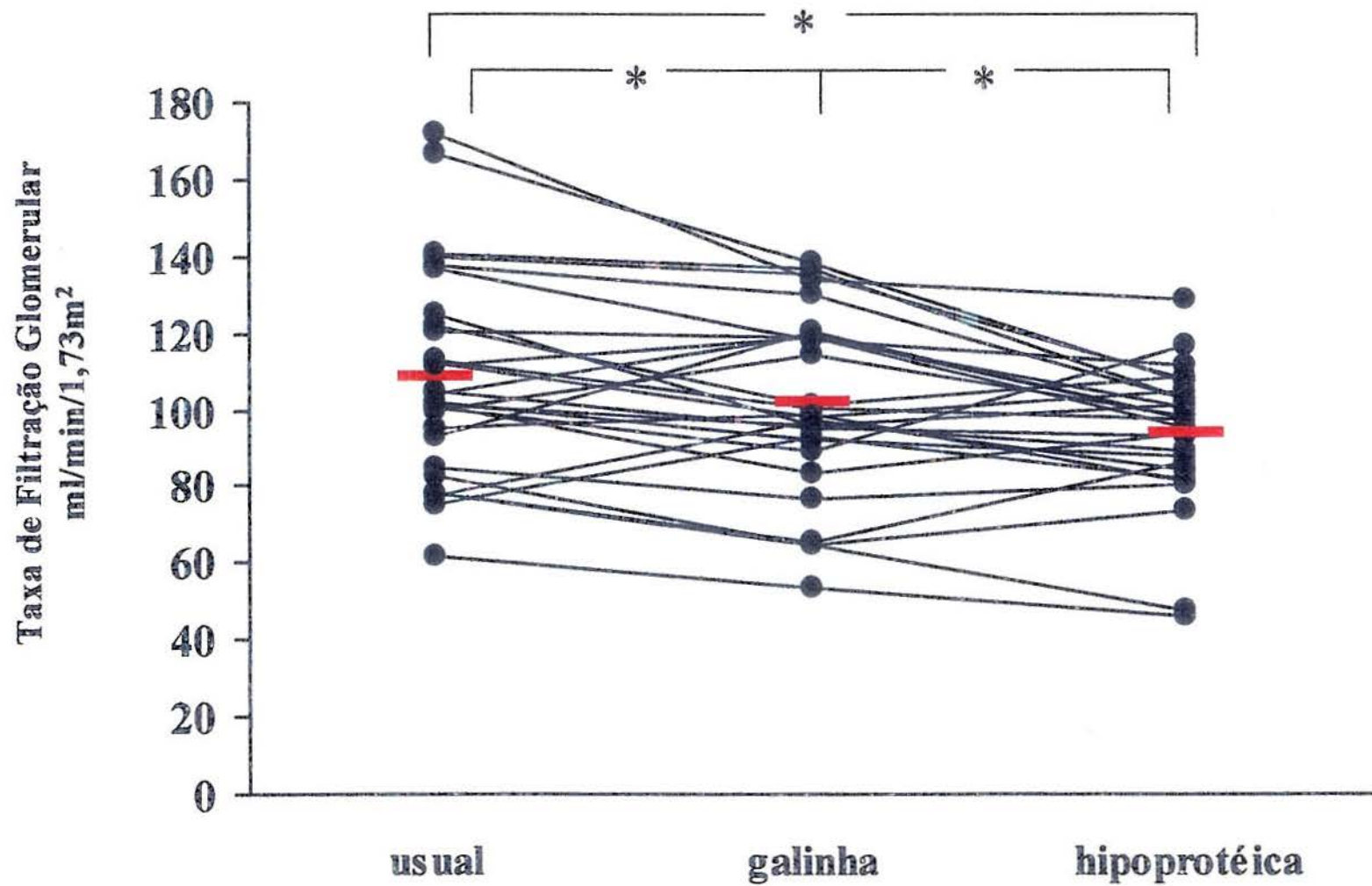


Figura 2. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular de pacientes DM2.
 * $p < 0,05$

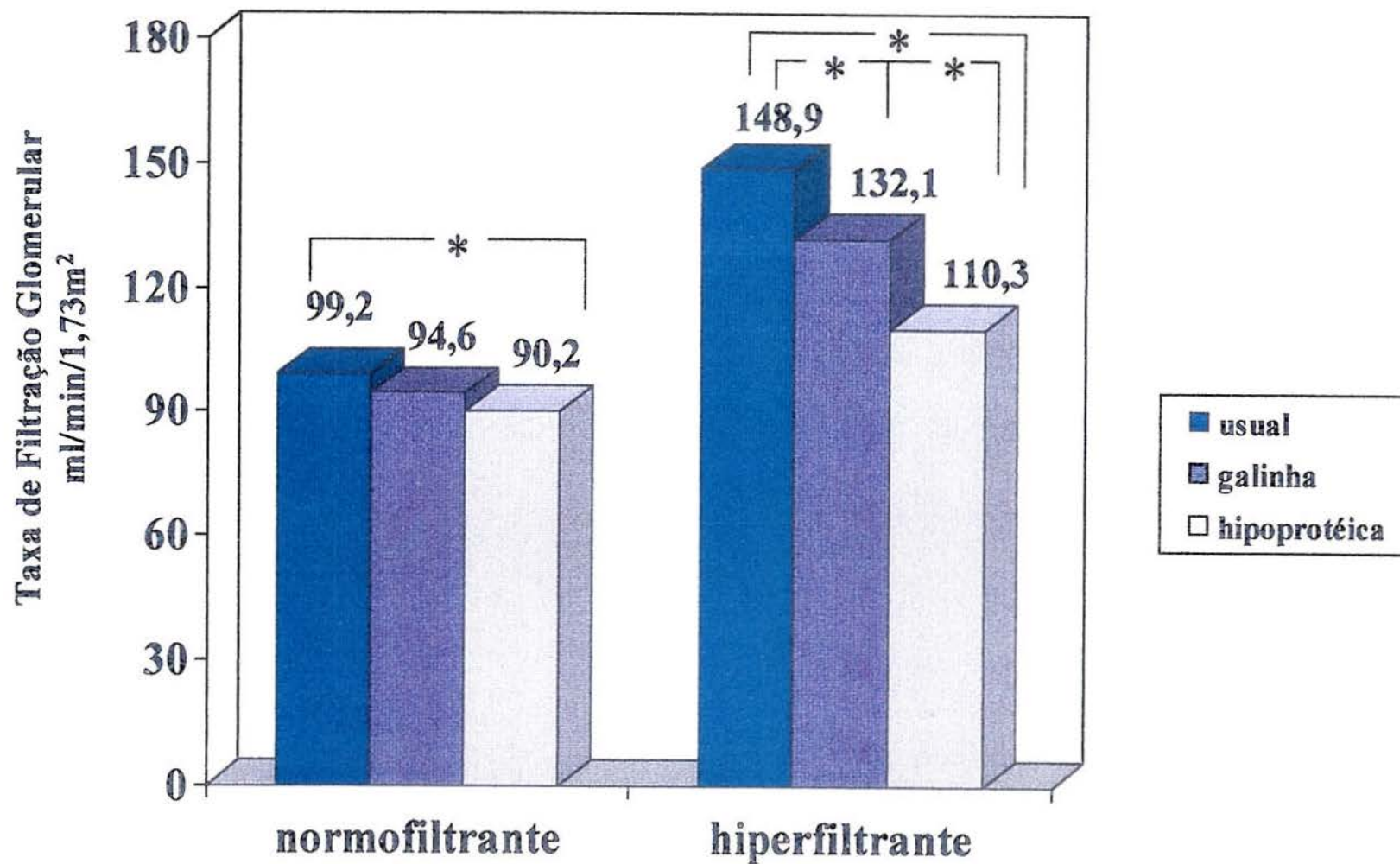


Figura 3. Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular de pacientes DM2 normofiltrantes e hiperfiltrantes. * $p < 0,05$

IV. Efeito das dietas sobre a EUA de pacientes DM2

O efeito das dietas sobre a EUA foi estudado em 28 pacientes. Um paciente (J.W.) foi excluído por ter havido extravio das alíquotas de urina coletadas após a dieta usual. Os 28 pacientes foram divididos de acordo com a EUA em normoalbuminúricos (n=14) e micro/macroalbuminúricos (n=14). Os valores individuais da EUA após as três dietas estão descritos, respectivamente, nas Tabelas 10 e 11.

No grupo de pacientes DM2 normoalbuminúricos não se observou diferença da EUA após as dietas usual, de galinha e hipoprotéica (Tabela 10 e Figura 4).

No grupo de pacientes DM2 micro/macroalbuminúricos, observou-se que a EUA após a dieta de galinha (mediana = 47,5 µg/min) foi menor do que a EUA após a dieta usual (mediana = 70,1 µg/min) e do que a EUA após a dieta hipoprotéica (mediana = 61,3 µg/min) (Tabela 11 e Figura 4). Não se observou diferença entre as medidas de EUA após a dieta usual e a dieta hipoprotéica (ANOVA de Friedman, $p=0,0003$; DMS, $p<0,05$). Analisando-se a variação relativa da EUA após as dietas experimentais em relação a dieta usual, observou-se que a dieta de galinha determinou uma redução da EUA de 33,5% (6,9 a 93,1%), maior do que a observada após a dieta hipoprotéica (9,7%, 4,1 a 80,7%; teste de Wilcoxon, $p=0,002$).

A dieta de galinha determinou uma redução nos níveis de EUA em todos os pacientes micro/macroalbuminúricos exceto em 1 caso (paciente 6) em que a EUA apresentou aumento.

Em 3 pacientes microalbuminúricos os valores de EUA após a dieta de galinha atingiram a faixa de normoalbuminúria ($EUA < 20 \mu\text{g}/\text{min}$); e um paciente macro- tornou-se microalbuminúrico após a mesma dieta. Após a dieta hipoprotéica, um paciente micro- tornou-se normoalbuminúrico e um macro- tornou-se microalbuminúrico (Figura 5).

Quando se analisou o efeito das dietas sobre a EUA nos 28 pacientes, incluindo os pacientes normo-, micro- e macroalbuminúricos, encontrou-se diferença entre a EUA após a dieta de galinha (mediana = $8,5 \mu\text{g}/\text{min}$) e após a dieta hipoprotéica (mediana = $13,7 \mu\text{g}/\text{min}$), não havendo diferença entre estas e a dieta usual (mediana = $17,3 \mu\text{g}/\text{min}$) (ANOVA de Friedman, $p=0,018$; DMS, $p<0,05$). Os dados individuais do efeito das dietas sobre a TFG concomitante com o efeito sobre a EUA estão descritos no Apêndice 5.

Tabela 10. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina ($\mu\text{g}/\text{min}$) dos pacientes DM2 normoalbuminúricos (n =14)

	Usual	Galinha	Hipoprotéica
1	4,7	0,2	3,2
2	2,2	0,9	1,4
3	3,8	4,9	7,8
4	1,1	5,8	0,1
5	2,0	3,2	14
6	2,9	3,8	5,4
7	0,7	4,0	2,5
8	2,6	2,4	3,9
9	8,2	8,4	9,8
10	6,9	0,9	6,1
11	0,5	8,6	3,4
12	4,3	5,0	2,8
13	4,1	2,7	4,2
14	1,5	1,8	1,7
Mediana (Variação)	2,8 (0,5 – 8,2)	3,5 (0,2 – 8,6)	3,7 (0,1 – 14) *

* ANOVA de Friedman; p = 0,32.

Tabela 11. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina ($\mu\text{g}/\text{min}$) dos pacientes DM2 micro/ macroalbuminúricos (n =14)

	Usual	Galinha	Hipoprotéica
1	70,5	32,9	42,9
2	76,8	71,5	79,8
3	27,9	11,5	22,4
4	51,4	35,2	49,3
5	193,1	162,8	167,7
6	45	59,2	63,6
7	69,6	25,1	13,4
8	77,7	62,8	96,4
9	26,4	18,3	26,9
10	62,5	35,7	58,9
11	43,9	3,0	33,9
12	312,8	269,4	435,1
13	299,7	216,4	229,3
14	284,4	155,3	176,7
Mediana (Variação)	70,1 (26,4 – 312,8)	47,5 (3,03 – 269,4)	61,3 * (13,4 – 435,1)

* ANOVA de Friedman, $p = 0,0003$; DMS: Galinha vs. Usual e Hipoprotéica; $p < 0,05$.

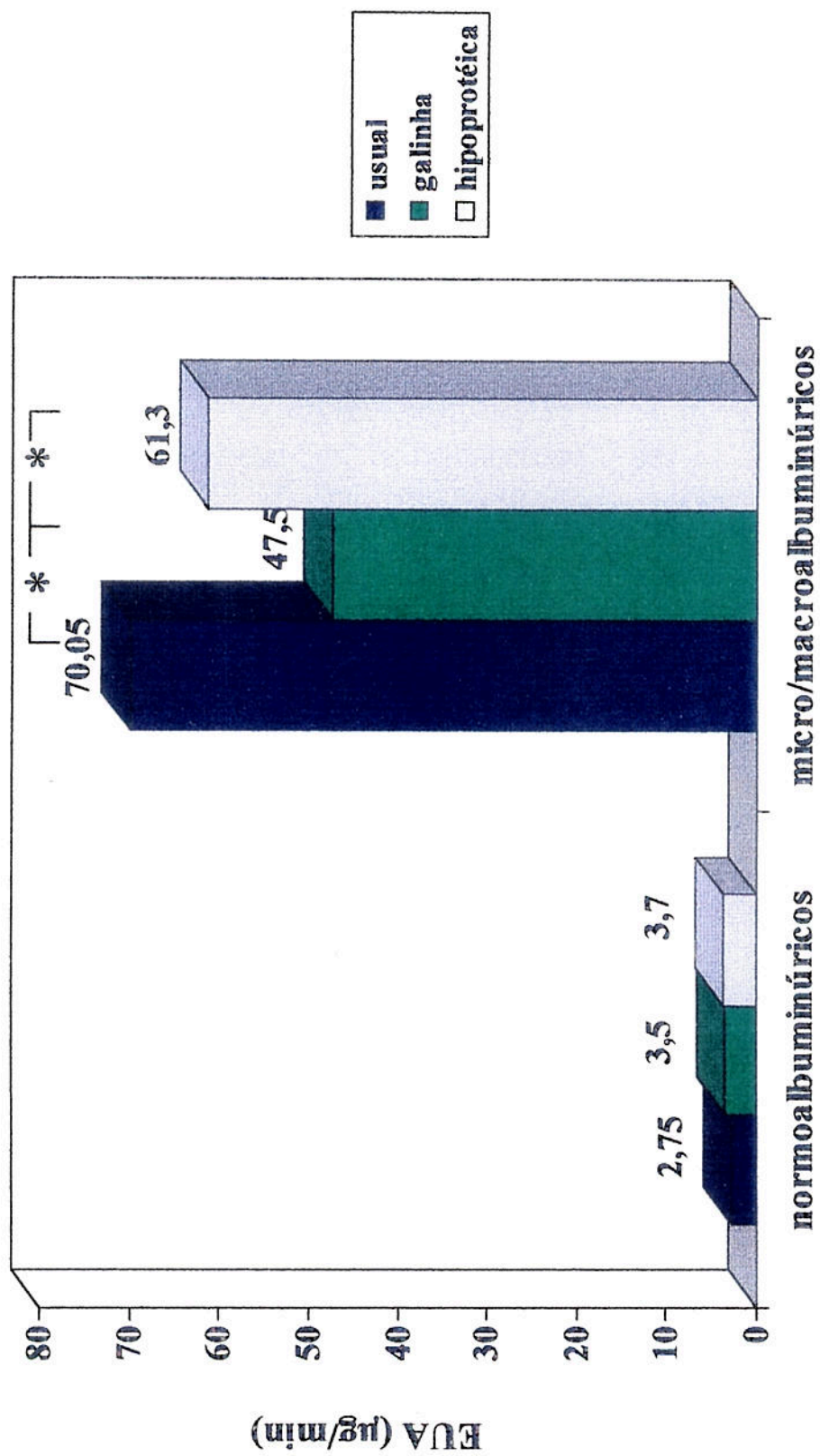


Figura 4. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina de pacientes DM2 normoalbuminúricos (n=14) e micro/macroalbuminúricos (n=14). * p<0,05.

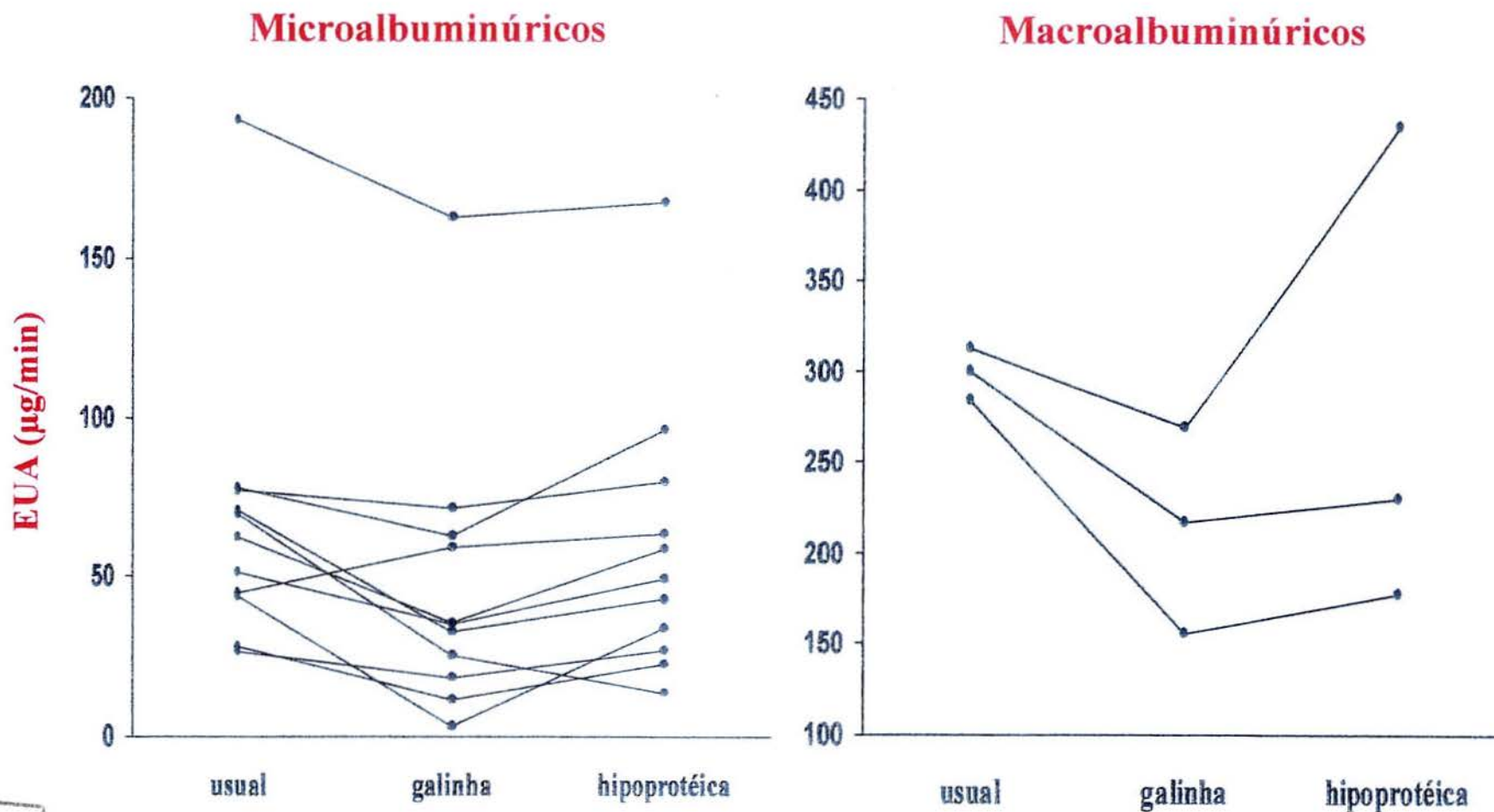


Figura 5. Efeito das dietas sobre a Excreção Urinária de Albumina de pacientes DM2 micro (11) e macroalbuminúricos (n=3). * $p < 0,05$.

V. Controle pressórico e do perfil metabólico durante as três dietas

Durante o experimento não ocorreu variação significativa da pressão arterial e do controle glicêmico analisado pela glicose de jejum e frutossamina sérica (Tabela 12).

Em relação ao perfil lipídico no grupo de 29 pacientes, observou-se que os níveis de triglicerídeos séricos após a dieta hipoprotéica (mediana = 119 mg/dl; variação: 28 - 380) apresentaram tendência a serem maiores do que após a dieta usual (mediana = 115 mg/dl; variação: 44 - 453) e do que após a dieta de galinha (mediana = 100 mg/dl; variação: 38 - 323) (ANOVA de Friedman, $p=0,059$) (Tabela 12). Analisando o grupo de 29 pacientes, não se encontrou diferença entre os níveis de colesterol total, colesterol HDL assim como colesterol LDL após as três dietas.

Separando os pacientes de acordo com a presença ou não da complicação renal do DM, observou-se que no grupo micro/macroalbuminúrico ($n=15$) os níveis séricos do colesterol total foram menores após a dieta de galinha (181 ± 45 mg/dl) e após a dieta hipoprotéica (184 ± 31 mg/dl) do que após a dieta usual (207 ± 35 mg/dl) (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,038$; SNK, $p<0,05$). Em termos percentuais, os níveis de colesterol total apresentaram uma redução de 12% e 10% após as dietas de galinha (teste t de Student, $p=0,017$) e hipoprotéica (teste t de Student, $p=0,046$), respectivamente, quando comparadas com a dieta usual. Os níveis de colesterol LDL apresentaram uma tendência a serem menores após a dieta de galinha (109 ± 25 mg/dl) e após a dieta hipoprotéica (106 ± 31 mg/dl) do que

após a dieta usual (128 ± 23 mg/dl), mas não atingiram significância estatística (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,07$). O mesmo observou-se com os níveis de colesterol não-HDL que foram 160 ± 37 mg/dl, 137 ± 44 mg/dl e 141 ± 34 mg/dl após as dietas usual, galinha e hipoprotéica, respectivamente (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,06$). Em termos absolutos, não houve diferença entre os níveis de triglicerídeos após as três dietas. Mas quando comparada com a dieta usual, a dieta de galinha determinou uma redução percentual significativa (19%) dos níveis de triglicerídeos, ou seja, diferente de zero (teste t de Student, $p=0,036$).

Tabela 12. Controle pressórico e metabólico durante as três dietas (n=29)

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	P
PAS (mmHg)	132 ± 14	134 ± 15	131 ± 15	0,78 ^a
PAD (mmHg)	79 ± 6	80 ± 7	78 ± 7	0,16 ^a
PAM (mmHg)	97,1 ± 7,6	98,0 ± 9,1	95,5 ± 8,8	0,23 ^a
Glicose sérica de jejum (mg/dl)	125 ± 31	128 ± 32	121 ± 41	0,62 ^a
Frutosamina (mmol/L)	3,24 ± 0,53	3,13 ± 0,53	3,22 ± 0,51	0,43 ^a
Colesterol total (mg/dl)	190 ± 38	180 ± 37	178 ± 32	0,13 ^a
Colesterol HDL (mg/dl)	49 ± 10	48 ± 15	46 ± 14	0,26 ^a
Colesterol LDL (mg/dl)#	112 ± 29	107 ± 21	99 ± 26	0,12 ^a
Triglicerídeos (mg/dl)	115 (44 – 453)	100 (38 – 323)	119 (28 – 380)	0,059 ^b

Os dados estão expressos como média ± DP ou como mediana (variação) para os triglicerídeos.

^a ANOVA para medidas repetidas

^b ANOVA de Friedman

PAS = pressão arterial sistólica

PAD = pressão arterial diastólica

PAM = pressão arterial média

n = 23

VI. Efeito das dietas sobre índices nutricionais

Durante a dieta hipoprotéica os pacientes apresentaram uma perda de $\pm 1,3\%$ do peso corporal (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,002$; SNK, $p<0,05$), quando comparada com a dieta usual. Não houve diferença entre o peso corporal após as dietas usual e de galinha.

O IMC apresentou uma redução de $\pm 1,5\%$ após a dieta hipoprotéica, quando comparada com a dieta usual. Não houve diferença do ICQ, área muscular do braço e dobra tricipital após as três dietas (Tabela 13).

Na avaliação nutricional realizada através de parâmetros laboratoriais, não se encontrou diferença entre os níveis de albumina e proteínas totais séricas, fósforo sérico, transferrina, hematócrito e hemoglobina, assim como calciúria de 24 horas após as três dietas (Tabela 14).

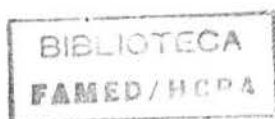


Tabela 13. Efeito das dietas sobre os índices nutricionais de pacientes DM2 (n=29) – avaliação antropométrica

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	p
Peso corporal	69,9 ± 8,9	69,9 ± 8,9	69,0 ± 8,8	0,002 ^a
IMC	26,2 ± 2,8	26,2 ± 2,9	25,8 ± 2,9	0,003 ^a
ICQ	0,98 ± 0,07	0,97 ± 0,06	0,97 ± 0,08	0,91
Área Muscular do Braço	52,6 ± 11,8	53,0 ± 10,5	53,5 ± 11,5	0,59
Dobra Tricipital	18,3 ± 9,7	18,0 ± 9,9	17,3 ± 8,2	0,27

Os dados estão expressos como média ± DP.

IMC= Índice de Massa Corporal

ICQ= Índice Cintura-Quadril

^a ANOVA para medidas repetidas. SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,01.

Tabela 14. Efeito das dietas sobre os índices nutricionais de pacientes DM2 (n=29) – avaliação laboratorial

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	p*
Albumina (g/dl)	4,4 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,5 ± 0,3	0,32
Proteínas totais (g/dl)	7,2 ± 0,5	7,1 ± 0,5	7,0 ± 0,5	0,26
Fósforo (mg/dl)	3,3 ± 0,7	3,4 ± 0,8	3,2 ± 0,7	0,41
Transferrina (mg/dl)	247 ± 54	255 ± 45	234 ± 70	0,19
Hematócrito (%)	41 ± 3,7	41 ± 3,4	40 ± 3,7	0,54
Hemoglobina (g/dl)	13,5 ± 1,4	13,4 ± 1,3	13,3 ± 1,4	0,49
Cálcio Urinário (mg/24h)	188 ± 99	186 ± 101	147 ± 84	0,08

Os dados estão expressos como média ± DP.

* ANOVA para medidas repetidas.

VII. Efeito das dietas sobre outros parâmetros laboratoriais

Na Tabela 15 estão expressos os outros parâmetros laboratoriais analisados.

De acordo com o esperado, observou-se uma queda significativa da uréia sérica após a dieta hipoprotéica (30 ± 12 mg/dl), quando comparada com as dietas usual (43 ± 9 mg/dl) e de galinha (40 ± 14 mg/dl) (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,00001$; SNK, $p<0,05$).

Quanto à creatinina sérica, encontrou-se uma redução significativa após as dietas de galinha ($0,84 \pm 0,16$ mg/dl) e hipoprotéica ($0,83 \pm 0,13$ mg/dl), quando comparadas com a dieta usual ($0,88 \pm 0,16$ mg/dl) (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,01$; SNK, $p<0,05$).

Quanto à creatinina urinária em 24 horas, observou-se que esta foi menor após a dieta hipoprotéica (1054 ± 333 mg/24h) do que após a dieta usual (1278 ± 465 mg/24h) e de galinha (1248 ± 406 mg/24h) (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,002$; SNK, $p<0,05$).

Em relação a outras dosagens urinárias, encontrou-se valores maiores do sódio urinário em 24 horas após a dieta de galinha do que após a dieta hipoprotéica, não se observando diferença entre a dieta de galinha e a dieta usual (ANOVA para medidas repetidas, $p=0,025$; SNK, $p<0,05$). Contudo, não se observou diferença entre a excreção fracional de sódio calculada após as três dietas.

Não houve diferença entre os níveis de fósforo e potássio urinário em 24 horas após as três dietas.

A medida de cálcio sérico também não se mostrou diferente após as três dietas.

Tabela 15. Efeito das dietas sobre outros parâmetros laboratoriais

	Usual	Galinha	Hipoprotéica	p*
Uréia sérica (mg/dl)	43 ± 9	40 ± 14	30 ± 12	0,00001 ^a
Creatinina sérica (mg/dl)	0,88 ± 0,16	0,84 ± 0,16	0,83 ± 0,13	0,013 ^b
Cálcio sérico (mg/dl)	9,4 ± 0,8	9,2 ± 0,5	9,4 ± 0,6	0,36
Creatinina Urinária (mg/24h)	1278 ± 465	1248 ± 406	1054 ± 333	0,002 ^c
Sódio urinário (mEq/24h)	208 ± 78	231 ± 104	183 ± 64	0,025 ^d
Fósforo urinário (mg/24h)	771 ± 347	807 ± 548	726 ± 764	0,80
Potássio urinário (mEq/24h)	77 ± 29	82 ± 24	75 ± 30	0,41

* ANOVA para medidas repetidas.

^a SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,05.

^b SNK: Usual vs. Galinha e Hipoprotéica; p<0,05.

^c SNK: Hipoprotéica vs. Usual e Galinha; p<0,05.

^d SNK: Galinha vs Hipoprotéica; p<0,05.

DISCUSSÃO

Efeito das Dietas sobre a EUA

O presente estudo demonstrou uma significativa redução da albuminúria em pacientes com DM2 e ND através da substituição da carne vermelha da dieta por carne de galinha como única fonte de carne a curto prazo. Este efeito ocorreu independente do controle glicêmico e pressórico. O controle glicêmico dos pacientes se manteve estável desde a fase de recrutamento, que teve uma duração de pelo menos 2 meses e, durante o experimento.

O mau controle glicêmico é um reconhecido fator de risco para a ND em pacientes com DM2 (157,158). Tanto nos pacientes com DM1 (86) como nos pacientes com DM2 (112,159), o controle intensivo da glicemia se mostrou eficaz na redução da incidência e da progressão da albuminúria. Além disso, em pacientes com DM2 observou-se que o aumento dos níveis de glicose plasmática contribuiu para 24% da variação da TFG (11).

O controle da pressão arterial também se manteve similar durante as três dietas. O aumento da EUA descrito nos pacientes com nefropatia incipiente é muito dependente dos níveis de pressão arterial sistêmica mesmo dentro da faixa normal dos níveis de pressão arterial. A redução aguda de 14 mmHg da pressão arterial média em pacientes normotensos e microalbuminúricos pode reduzir aproximadamente 40% da albuminúria, provavelmente, devido a queda da pressão

capilar glomerular (160).

Portanto, dois fatores importantes, que poderiam interferir no efeito das dietas sobre a função renal, foram excluídos.

Inexistem estudos que analisem o efeito da manipulação do tipo de carne da dieta sobre a função renal a curto ou longo prazo, tanto em pacientes com DM1 quanto com DM2.

No presente estudo, observou-se uma redução média da EUA de 33% nos pacientes micro/macroalbuminúricos após 4 semanas de dieta de galinha, quando comparada com a dieta usual. Esta redução é significativa, principalmente, quando se afastou a influência de outras variáveis que podem ter efeito sobre a albuminúria, direta ou indiretamente. Além da estabilidade do controle glicêmico e pressórico, não houve oscilação significativa no peso corporal dos pacientes durante a dieta de galinha. Nenhum paciente vinha em uso de inibidores da ECA por até 8 semanas antes do estudo e não houve modificação do uso de anti-hipertensivos durante o estudo. Também não houve introdução ou suspensão de outras medicações, como por exemplo, anti-inflamatórios não esteróides, que pudessem interferir na função renal.

Alguns autores analisaram o efeito de diferentes fontes protéicas sobre a função renal de pacientes com DM. Em pacientes com DM1, Kontessis et al (133) compararam o efeito sobre a função renal de uma dieta com apenas proteínas de origem vegetal com o de uma dieta com fonte protéica predominantemente de origem animal (70% animal e 30% vegetal). Neste estudo randomizado e com

cruzamento, foram incluídos 9 pacientes normo- e microalbuminúricos com níveis de EUA que variaram de 4,1 a 44,5 mg/24h. Os autores observaram redução significativa da EUA após a dieta de proteína vegetal quando comparada com a dieta de proteína animal, ambas isoprotéicas. As dietas tiveram a duração de 4 semanas e o intervalo (*wash-out*) entre as duas dietas foi de apenas 1 semana. Este intervalo pode ser insuficiente para evitar interferência do efeito prévio de uma dieta experimentais entre si (efeito *carryover*) sobre outras variáveis que possam ter algum efeito sobre a função renal como, por exemplo, os níveis de lipídios séricos. Além disso, foram estudados apenas pacientes com níveis baixos de EUA, não tendo sido descrito o número de pacientes que eram normo- e microalbuminúricos.

Outros estudos que analisaram o efeito de diferentes fontes protéicas sobre a função renal foram apenas de efeito agudo (132,161).

No presente estudo, ao serem analisados pacientes com DM2 com microalbuminúria e macroalbuminúria leve e com função renal preservada, houve uma redução percentual da EUA de aproximadamente 10% após a dieta hipoprotéica, quando comparada a dieta usual. Esta redução, entretanto, não atingiu significância estatística. Existe pouca informação na literatura sobre o efeito da restrição protéica da dieta sobre a função renal em pacientes com DM2. Visando comparar o efeito de uma dieta hiperprotéica com o de uma dieta com restrição moderada de proteínas sobre a função renal, Pomerleau et al (120) realizaram um estudo randomizado e com cruzamento em pacientes com DM2 e obesos. Foram incluídos 12 pacientes normotensos e sem nefropatia clínica. Os autores observaram

uma significativa redução da EUA (65%) e da TFG (29%) após 3 semanas de restrição moderada de proteínas (ingestão média de 1,1 g/kg peso corporal/dia, estimada pela uréia urinária em 24 horas) quando comparada com a dieta hiperprotéica. Após ambas as dietas ocorreu uma melhora dos índices de controle glicêmico, o que pode dificultar a interpretação destes resultados.

Por outro lado, em pacientes com DM1 o efeito da restrição protéica da dieta, sem modificação da fonte e qualidade das proteínas, sobre a albuminúria a curto (87,88,162) e longo prazo (89-95) já foi bem avaliado. A curto prazo foram observadas reduções da albuminúria de quase 35% após 3 semanas de restrição protéica da dieta (ingestão protéica média entre 0,64 e 0,69 g/kg peso/dia) tanto em pacientes microalbuminúricos (87) como naqueles com proteinúria clínica (88). Em um grupo pequeno de pacientes hiperfiltrantes (n=5) normo- e microalbuminúricos, observou-se redução de até 40% da EUA após 10 dias de restrição moderada de proteínas da dieta (162). A longo prazo, em pacientes com DM1 e microalbuminúricos, alguns autores observaram redução da albuminúria de aproximadamente 20% após a dieta hipoprotéica quando comparada com a dieta usual, após 24 meses de acompanhamento. Em pacientes com DM1 e nefropatia clínica submetidos a dieta hipoprotéica durante 35 meses, Zeller et al (93) observaram uma pequena redução da proteinúria de 24 horas comparada com os níveis iniciais (média de 2948 vs. 3144 mg/24h).

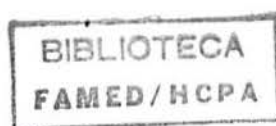
Algumas observações poderiam justificar a ausência de resposta da EUA à restrição protéica observada no presente estudo quando comparada com os estudos

em pacientes com DM1. Primeiro, o fato da restrição protéica prescrita neste estudo ter sido apenas moderada (ingestão protéica média prescrita e realizada = 0,8 g/kg peso/dia). Entretanto, em estudos anteriores onde a ingestão protéica prescrita foi de 0,6 g/kg peso/dia e a realizada foi de aproximadamente 0,7 g/kg peso/dia, foi observada redução da EUA (87,88,93). Além disso, em estudos com restrição protéica semelhante à do presente trabalho (0,8 g/kg peso/dia), em pacientes com DM1, foi observada redução significativa da EUA, reforçando a idéia de que este nível de restrição protéica já pode reduzir a EUA, tanto a curto- (120) como a longo prazo (94,95). Portanto, é improvável que o nível de restrição protéica justifique o resultado do presente estudo. Uma segunda possibilidade é que o período de 4 semanas de dieta hipoprotéica possa ter sido insuficiente para reduzir de forma significativa a EUA. Entretanto, em pacientes com DM1, a redução protéica por curtos períodos, de 10 a 21 dias, já se mostrou eficaz em diminuir a EUA (87,88,162). Outra hipótese é que o número de pacientes tenha sido insuficiente para se demonstrar a redução da EUA na dieta hipoprotéica. Entretanto, em pacientes com DM1, estudos com menor número de pacientes (87-90,92,95) conseguiram demonstrar este efeito. Além disso, deve ser lembrado que no presente estudo observou-se um efeito significativo da dieta de galinha sobre a EUA com um mesmo número de pacientes estudados. É possível que o efeito da restrição das proteínas da dieta sobre a albuminúria seja diferente, ou menos intenso, entre os pacientes com DM2 quando comparado com o efeito nos pacientes com DM1.

Os inibidores da ECA são indicados na complicação renal do DM (17) e têm

se mostrado eficazes e efetivos como medida de intervenção terapêutica para a ND. Estudos a longo prazo demonstraram que estas drogas são capazes de estabilizar a velocidade de declínio da função renal (100,102), assim como a velocidade de aumento da albuminúria em pacientes com DM1 (101) e com DM2 (104). Entretanto, em pacientes com DM2, apesar de ter sido demonstrada uma redução média de $\pm 15\%$ nos valores de EUA após um ano de utilização de inibidores da ECA, após 5 anos de seguimento os níveis eram praticamente os mesmos do que do início do tratamento (103).

Considerando o significativo efeito da dieta de galinha sobre a EUA de pacientes com DM2, efeito este que pode ser pelo menos de similar magnitude que o efeito dos inibidores da ECA, e que a redução de proteínas pode não ter o efeito esperado nestes pacientes, a adoção de uma dieta de galinha pode representar uma alternativa terapêutica no manejo da ND.



Efeito das Dietas sobre a TFG

No presente estudo observou-se que a TFG após as dietas de galinha e hipoprotéica foram menores do que após a dieta usual em pacientes DM2. Este resultado está de acordo com os dados obtidos por Pecis et al em pacientes DM1 (135). Estes autores observaram que uma dieta sem carne vermelha, mas apenas com carne de galinha e peixe, resultou em valores menores de TFG quando comparada à dieta usual. A redução observada na TGF foi semelhante àquela observada após a dieta hipoprotéica. Devido a reduzida ingestão de carne de peixe (15%) comparada com a carne de galinha (85%) durante a dieta experimental no estudo de Pecis et al (135), no presente ensaio clínico optou-se por substituir a carne de gado por apenas carne de galinha.

Alguns estudos avaliaram de forma aguda o efeito de diferentes fontes protéicas sobre a função renal. Aqueles que analisaram o efeito da carne vermelha sobre a função renal, observaram um aumento da TFG após sobrecarga protéica com carne vermelha tanto em indivíduos normais (129,163,164) como em pacientes DM1 com função renal preservada (96). Este efeito pode estar associado a sobrecarga protéica em si, ou ao tipo de fonte protéica (129). Em indivíduos normais, Riella et al (130) observaram um aumento na TFG após ingestão aguda de carne vermelha, que foi maior que o ocorrido após a ingestão de proteínas de soja. O aumento da TFG após a ingestão de carne de peixe e aves foi intermediário aos dois anteriores neste estudo. Nakamura et al (165) compararam o efeito agudo da

ingestão de carne de atum e de clara de ovo. Os autores observaram um aumento da TFG após a sobrecarga de carne de atum, quando comparada com a clara de ovo, tanto em indivíduos normais como em 6 pacientes com DM2. Apesar da limitação que existe em comparar efeitos agudos e crônicos de diferentes estímulos sobre a função renal, estes efeitos agudos reforçam os resultados de nosso estudo, onde a substituição da carne vermelha por carne de galinha resultou em menores valores da TFG.

Existem poucos dados sobre o efeito da ingestão de diferentes fontes protéicas, de forma não aguda, sobre a TFG em pacientes com DM. Em pacientes com DM1, Kontessis et al (133) observaram que os valores da TFG após 4 semanas de uma dieta com proteína vegetal eram menores do que após uma dieta com predomínio de proteína de origem animal. Concomitante, os autores observaram menores valores de fluxo plasmático renal e de resistência vascular renal após a dieta de proteína vegetal. No entanto, foram estudados apenas 9 pacientes o que reforça a necessidade de confirmar estes resultados.

Menores níveis da TFG após uma dieta hipoprotéica, também observado no nosso estudo, já foram bem demonstrados na literatura tanto em indivíduos normais (164,166) como em pacientes com DM (87,94,120,122,162,167). Em pacientes com DM2 e sem nefropatia clínica, Pomerleau et al (120) observaram uma redução significativa da TFG após 3 semanas de restrição protéica moderada, porém acompanhada de uma melhora do controle glicêmico. Considerando a redução da TFG associada a melhora do controle glicêmico, não é possível dissociar este

achado do efeito causado pela redução das proteínas da dieta. Em pacientes com DM1 normoalbuminúricos, Mau Pedersen et al (167) observaram uma diferença de quase 10% entre a TFG após a dieta hipoprotéica (0,76 g/kg peso/dia) e a dieta usual (1,45 g/kg peso/dia). De fato, uma redução significativa da TFG (13,8%) já foi observada com apenas uma semana de dieta com restrição de proteínas em pacientes DM1 normoalbuminúricos (122). A redução da TFG foi também observada ao serem estudados pacientes normo- e microalbuminúricos analisados conjuntamente (162), ou apenas em pacientes microalbuminúricos (87).

O efeito da dieta de galinha sobre a TFG foi no presente estudo significativamente menor do que o efeito sobre a TFG obtido com a restrição protéica (5 vs 11%). Esta observação está de acordo com Pecis et al (135) que observaram um percentual médio de queda da TFG de 7,6% após a dieta de galinha e de 13,6% após a dieta hipoprotéica. Possivelmente, os efeitos da restrição protéica e o da modificação das fontes protéicas da dieta resultem de diferentes mecanismos atuando sobre a hemodinâmica renal.

Quando os pacientes com DM2 foram divididos em normo- e hiperfiltrantes observou-se que, nos pacientes hiperfiltrantes, a diferença entre os efeitos sobre a TFG após as dietas de galinha, hipoprotéica e usual ficou mais acentuada. O percentual de queda da TFG após as dietas de galinha e hipoprotéica foram, respectivamente, 10% e 27%. Este resultado também é comparável ao encontrado no estudo de Pecis et al. Não há outros estudos na literatura que tenham analisado o efeito de diferentes tipos de carne da dieta sobre a TFG, em pacientes com DM2 e

hiperfiltração glomerular. Já o efeito da restrição protéica da dieta reduzindo a TFG em pacientes com DM1 e hiperfiltração glomerular está bem estabelecido (122,162,168). É possível que a hiperfiltração glomerular represente um fator de risco para o desenvolvimento da ND em pacientes com DM2, assim como para os pacientes com DM1 (14). Neste sentido, a adoção de uma dieta com apenas carne de galinha pode representar uma intervenção precoce na história natural da ND para estes pacientes.

A resposta da TFG após os três tipos de dieta também se mostrou diferente de acordo com a faixa etária dos pacientes. Nos pacientes abaixo de 60 anos, a TFG foi menor após as dietas hipoprotéica e de galinha, apesar de na dieta de galinha não ter sido atingida significância estatística. O percentual de queda da TFG após a dieta de galinha neste grupo de pacientes, quando comparada com a dieta usual, foi similar (5,8%) a quando todos os pacientes foram analisados (5,05%), o que sugere que a ausência de significância estatística possa se dever à redução do número de pacientes nesta análise. Nos pacientes acima de 60 anos, não se observou diferença da TFG após as três dietas. Este achado pode estar relacionado à diminuição da responsividade vascular e da reserva funcional renal do idoso (13), ou à presença de alterações hemodinâmicas intrarenais que podem estar associadas a valores de TFG menores em indivíduos idosos (151,169,170). O enrijecimento vascular, característico da arteriosclerose, que é exacerbado nos pacientes DM2 e progressivo com a idade, pode explicar a diferente resposta da TFG às manipulações das proteínas da dieta nos pacientes idosos.

Características das Dietas Prescritas e Avaliação Nutricional

As três dietas prescritas seguiram de um modo em geral as recomendações da Associação Americana de Diabetes quanto a quantidade relativa de macronutrientes (144). O VCT foi menor na dieta hipoprotéica, já que a restrição de proteínas não foi totalmente compensada, apesar de haver sido prescrita, pelo aumento no percentual de carboidratos. Como resultado houve redução do peso corporal de 1,3%. A restrição de proteínas na dieta hipoprotéica foi apenas moderada (média de 0,8 g/kg de peso/dia) e é a recomendada pela Associação Americana de Diabetes para pacientes com nefropatia clínica, sem perda progressiva da função renal (17). Experiências prévias de estudos com pacientes com DM, nos quais foram prescritas dietas com restrição protéica de até 0,5 g/kg de peso/dia, demonstraram que a ingestão protéica realizada de fato foi em torno de 0,7-0,8 g/kg de peso/dia (87,88,93,94). Isto deve-se às dificuldades de aderência dos pacientes às dietas com restrição protéica. Em pacientes com DM2 foi demonstrado que a restrição moderada das proteínas da dieta (0,8 g/kg de peso/dia) a curto prazo é capaz de reduzir a TFG e a EUA (120).

A proporção de lipídios prescritos da dieta de galinha apresentou uma tendência a ser menor do que a da dieta usual, mas não atingiu significância estatística. De fato, a quantidade total de gordura na carne de galinha é aproximadamente 30 a 40% menor do que na de carne vermelha (171). A razão polinsaturado:saturado foi marcadamente maior na dieta de galinha, assim como na

dieta hipoprotéica, quando comparadas com a dieta usual. Isto se deve ao fato de a quantidade de ácidos graxos saturados na carne de galinha ser quase metade do que na carne vermelha, assim como a quantidade de ácidos graxos polinsaturados ser 1,5 a 3 vezes maior do que na carne vermelha (171). Já a quantidade de colesterol da dieta prescrita foi reduzida somente na dieta hipoprotéica. Portanto, além dos efeitos benéficos sobre a função renal, a dieta de galinha, devido às suas características em relação à distribuição de gorduras, possivelmente favoreça o perfil lipídico dos pacientes com DM.

Quanto à avaliação nutricional, não se observou modificação dos índices antropométricos assim como dos laboratoriais avaliados após as 4 semanas de dieta com apenas carne de galinha. Mesmo levando em conta que é um período curto de seguimento, pode-se considerar que é uma dieta segura. Apesar de não ter havido uma avaliação formal acerca da palatabilidade da dieta de galinha, durante o período de 4 semanas nenhum paciente queixou-se em relação a este aspecto. Um período mais longo de observação deverá confirmar estes achados para assegurar a efetividade da dieta de galinha.

Outras Considerações

Neste estudo se observou que os efeitos da dieta de galinha sobre a EUA e a TFG foram de diferente magnitude, ou seja, houve uma redução proporcionalmente maior da EUA do que da TFG após esta dieta, principalmente quando comparados com os efeitos da dieta hipoprotéica sobre estas mesmas variáveis. Na dieta hipoprotéica se observou efeitos opostos: maior redução da TFG do que da EUA. Embora não tenha sido objetivo do nosso estudo analisar os mecanismos responsáveis pelos diferentes efeitos da manipulação das proteínas da dieta sobre a hemodinâmica renal, algumas considerações poderiam explicar estes resultados.

A primeira possibilidade é a sugestão de um efeito direto de aminoácidos sobre a permesseletividade glomerular para albumina. Corrobora para esta hipótese o estudo de Nosadini et al (172) onde é avaliado o efeito agudo da infusão de aminoácidos. Os autores observaram em pacientes com DM1 normo- e microalbuminúricos um aumento da depuração fracional de albumina após a infusão de aminoácidos, não havendo mudança concomitante da TFG ou do fluxo plasmático renal.

Em segundo lugar, a diferença do conteúdo e da quantidade de aminoácidos das carnes vermelha e de galinha poderiam explicar os achados. A carne de galinha contém menos quantidade dos aminoácidos glicina, alanina e arginina (171), os quais são classicamente descritos como aminoácidos que influenciam na hemodinâmica renal (173) e que estão relacionados a aumento da TFG. A glicina,

assim como a alanina poderiam modificar a hemodinâmica renal através da secreção de prostaglandinas vasodilatadoras como foi sugerido por Nakamura et al (165). Estes autores compararam o efeito agudo da ingestão de carne de atum com o da clara de ovo. Associado a um aumento da TFG, foi observado um aumento nos níveis de 6-ceto-prostaglandina $F_{1\alpha}$ e dos aminoácidos glicina e alanina. No entanto, no estudo de Pecis et al (135) foi observado aumento apenas nos níveis plasmáticos de valina após a dieta de galinha e peixe, quando comparada com as dietas usual e hipoprotéica. Recentemente, outros autores também avaliaram a relação entre aminoácidos plasmáticos após a ingestão de diferentes conteúdos protéicos e o seu efeito sobre a função renal. Kontessis et al (133), em estudo não agudo, observaram níveis plasmáticos maiores de valina e lisina, associados a maiores valores de TFG, após a dieta de proteína animal, quando comparada com a dieta de proteína vegetal. Entretanto, a mensuração dos aminoácidos plasmáticos provavelmente não refletem o conteúdo orgânico total dos mesmos, pois esta sofre interferência do metabolismo hepático (174), além de mecanismos homeostáticos que ativamente regulam os níveis de aminoácidos nos vários compartimentos do organismo (175), o que dificulta a interpretação destes resultados.

Outra possibilidade é que o efeito da dieta de galinha sobre a função renal possa estar associado às alterações no metabolismo dos lipídios.

No presente estudo observou-se que os níveis de colesterol sérico após as dietas de galinha e hipoprotéica foram menores do que após a dieta usual. Os valores do colesterol LDL e do colesterol não-HDL também apresentaram uma

tendência a estarem menores nas dietas de galinha e hipoprotéica quando comparados com a dieta usual. Os níveis de triglicéridos, em termos percentuais, também foram menores após a dieta de galinha quando comparados a dieta usual. É possível que estas alterações do perfil lipídico tenham associação com o efeito benéfico das dietas de galinha e hipoprotéica sobre a função renal. Existem dados diretos e indiretos que associam a ND aos lipídios tanto em animais quanto em pacientes diabéticos. Os primeiros relatos que descreveram uma forte correlação entre os lipídios plasmáticos e a progressão da insuficiência renal em humanos foram de Moorhead et al (176). A proposta dos autores na época era que o excesso de lipídios filtrados levaria tanto a lesão túbulo-intersticial como glomerulosclerose, acelerando a piora da função. Em animais (58) a redução dos lipídios plasmáticos através de dieta ou de tratamento farmacológico desacelerou a progressão da doença renal. Alguns autores observaram que o uso dos inibidores da HMG CoA redutase (lovastatina, sinvastatina) por períodos longos (1 a 2 anos) resultou em diminuição do declínio da TFG (62), ou redução da albuminúria (116) em pacientes com ND clínica (62) ou incipiente (116). Já outros autores não observaram o mesmo resultado em pacientes com DM2 microalbuminúricos por 36 semanas (117). Em pacientes com DM2, um estudo recente sugeriu que um índice triglicérido / colesterol HDL elevado foi um fator preditivo de progressão acelerada microalbuminúria (177). Também, recentemente, em pacientes com DM1, foi descrito que a ingestão aumentada de gordura saturada apresentava uma razão de risco de 4,9 para a presença de microalbuminúria (178), independente dos valores

séricos de colesterol HDL.

Os possíveis mecanismos deste efeito deletério das lipoproteínas aumentadas sobre o rim são: neutralização dos ânions da parede glomerular pelos VLDL e LDL com diminuição da seletividade por carga da permeabilidade glomerular; efeito tóxico do colesterol LDL sobre as células mesangiais; e, aumento do número e do estado de ativação dos macrófagos glomerulares devido ao estado hiperlipidêmico, com interferência sobre o metabolismo glomerular dos eicosanóides assim como a hemodinâmica glomerular (179). Mesmo não estando claramente definido na literatura a relação entre os lipídios da dieta, assim como o perfil lipídico plasmático, com a albuminúria e com a progressão da ND, o colesterol plasmático aumentado é um fator de risco estabelecido para a doença renal no DM2 (157,158). Portanto, a melhora do perfil lipídico, concomitante com a redução da albuminúria em pacientes DM2 microalbuminúricos, através da adoção de uma dieta com apenas carne de galinha como fonte de carne, é de grande relevância clínica. Não deve ser esquecido que além dos possíveis efeitos benéficos sobre a ND, a dieta de galinha deve atuar também sobre a aterosclerose acelerada, característica do DM (40), e suas manifestações.

As evidências clínicas do presente estudo sugerem que a dieta com apenas carne de galinha atue de forma diferente da dieta hipoprotéica sobre a função renal. Este efeito da carne de galinha pode ser mediado pelo seu peculiar conteúdo lipídico e/ou de aminoácidos. Tendo como base os nossos resultados, torna-se imperativo a realização de estudos sobre os mecanismos pelos quais esta dieta atua sobre o rim no

paciente com DM.

Conclusão

Em conclusão, em pacientes com DM2 a dieta de galinha foi eficaz e segura em reduzir a albuminúria nos pacientes com nefropatia diabética, assim como em reduzir a hiperfiltração glomerular.

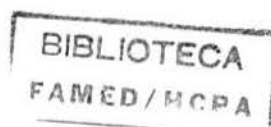
Na medida em que estudos a longo prazo confirmarem o seu benefício na redução da albuminúria e na desaceleração da progressão da nefropatia diabética, sem interferência no estado nutricional, a utilização de dietas com quantidades similares de proteínas mas com apenas carne de galinha como fonte de carne pode se tornar uma nova intervenção terapêutica da complicação renal do DM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gross JL, Eizirik DL, Kruter RHE. Duração do diabetes melito e complicações microangiopáticas. Rev da Ass Med Bras 1982; 28:140-2.
2. Haffner SM, Mitchell BD, Pugh JA, Stern MP, Kozlowski MK, Hazuda HP, Patterson JK, Klein R. Proteinuria in Mexican Americans and Non-Hispanic Whites with NIDDM. Diabetes Care 12: 530-6, 1989.
3. Kamenetzky SA, Bennet PH, Dippe SE, Miller M, Le Compte PM. A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pima indians. Diabetes 23:61-8, 1974.
4. Miki E, Kuzuya T, Ide T, Nakao K. Frequency, degree and progression with time of proteinuria in diabetic patients. Lancet I: 922-4, 1972.
5. West KM, Erdeich LJ, Stober JA. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. Diabetes 29: 501-8, 1980.
6. Comissão Regional de Nefrologia SP e Centro de Informática da EPM. Idade, sexo e diagnóstico dos pacientes em diálise na Grande São Paulo. J Bras Nefrol 16(2):83-86, 1994.
- 6b. Garcia VD, Mattos AA, Goldani JC. Diabetic Nephropathy as cause of end-stage renal disease in the State of Rio Grande do Sul. II Simpósio Brasileiro de Nefropatia Diabética. Porto Alegre, 16-17 out, 1993.
7. American Diabetes Association. Diabetes Complications in Diabetes 1996: Vital Statistics. American Diabetes Association®, Inc. Alexandria, VA, USA.

8. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC. Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37: 1499-504, 1988.
9. Mogensen CE. How to Protect the Kidney in Diabetic Patients. With Special Reference to IDDM. *Diabetes* 46(Supplem.2):S104-S111, 1997.
10. Vora JP, Dolben J, Dean JD, Thomas D, Williams JD, Owens DR, Peters JR. Renal hemodynamics in newly presenting non-insulin dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 41:829-835, 1992.
11. Silveiro SP, Friedman R, Gross JL. Glomerular hyperfiltration in non-insulin diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16(1): 115-119, 1993.
12. Silveiro SP, Friedman R, Azevedo MJ, Canani LH, Gross JL. Five-year Prospective Study of Glomerular Filtration Rate and Albumin Excretion Rate in Normofiltering and Hyperfiltering Normoalbuminuric NIDDM Patients. *Diabetes Care* 19(2):171-74, 1996.
13. Schmitz A. Renal function changes in middle-aged and elderly Caucasian Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients- a review. *Diabetologia* 36:985-992, 1993.
14. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study. *Kidney Int* 41:822-28, 1992.
15. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 20:1329-1333, 1997.

16. Silveiro SP, Costa LA, Beck MO, Gross JL. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in single-kidney type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Care*, 21:1521-4, 1998.
17. American Diabetes Association: Diabetic Nephropathy (Position Statement). *Diabetes Care* 22(Supp.1):S66- S69, 1999.
18. Viberti GC, Mackintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glycaemia. *Kidney Int* 21:714-20,1982.
19. Damsgaard EM, Mogensen CE. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Medicine* 3: 430-5, 1986.
20. Jerums G, Cooper ME, Seeman E, Murray RML, McNeil JJ. Spectrum of proteinuria in type I and type II diabetes. *Diabetes Care* 10:419-27, 1987.
21. Fabre J, Balant LP, Dayer PG, Fox HM, Vernet AT. The kidney in maturity onset diabetes mellitus: a clinical study of 510 patients. *Kidney Int* 21:730-8, 1982.
22. Patrick AW, Leslie PJ, Clarke BF, Brier BM. The natural history and associations of microalbuminuria in type 2 diabetes during the first year after diagnosis. *Diabetic Medicine* 7:902-8, 1990.
23. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1:1430-2,1982.



24. Uusitupa M, Siitonen O, Pentilla I, Aro A, Pyorala K. Proteinuria in newly diagnosed type II diabetics patients. *Diabetes Care* 10:191-4, 1989.
25. Hansen KW, Pedersen MM, Christeiansen JS, Mogensen CE. Diurnal blood pressure variatios in normoalbuminuric type I diabetic patients. *J Int Med* 234:175-80, 1993.
26. Mathiensen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PAA, Deckert T. Incipient nephropathy in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26:406-10, 1984.
27. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med* 311:89-93, 1984.
28. Moore WV, Donaldson DL, Chonko AM, Ideus P, Wiegmann TB. Ambulatory blood pressure in type I diabetes mellitus. Comparison to presence of incipient nephropathy in adolescents and young adults. *Diabetes* 41:1035-41, 1992.
29. Wiseman M. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type I (insullin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26:401-5, 1984.
30. Jones SL. Plasma lipid and coagulation factor concentration in insulin dependent diabetics with microalbuminuria. *BMJ* 29:487-90, 1988.
31. Reverter JL, Sentu M, Rubiés-Prat J, Lucas A, Salina I, Pizarro E et al. Relationship between lipoprotein profile and urinary albumin excretion in Type II diabetic patients with stable metabolic control. *Diabetes Care* 17:189-94, 1994.
32. Stehouwer CDA, Nauta JJP, Zeldenrust GC, Hackeng WHL, Donker AJM, Den Ottolander GJH. Urinary albumin excretion, cardiovascular

disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 340:319-23,1992.

33. Gruden G, Cavallo-Perin P, Bazzan M, Stella S, Vuolo A, Pagano G. PAI-1 and factor VII activity are higher in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 43:426-9, 1994.

34. Mattock MB, Keen H, Viberti GC, El-Gohari MR, Murrels TJ, Scotts, Wing Jr, Jackson PG. Coronary heart disease and urinary albumin excretion rate in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 31:82-87, 1987.

35. Messent JWC, Elliott TG, Hill RD, Jarret J, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 41: 836-9,1992.

36. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 41: 736-41, 1992.

37. Mattock MB, Barnes DJ, Viberti GC, Keen H, Burt D, Hughes JM, Fitzgerald AP, Sandhu B, Jackson PG. Microalbuminuria and coronary heart disease in NIDDM:an incidence study. *Diabetes* 47:1786-92, 1998.

38. Gross JL, Stein ACR, Beck MO, Fuchs SC, Silveiro SP, Azevedo MJ, Friedman R. Risk factors for development of proteinuria by type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Brazilian J Med Biol Res* 26:1269-78, 1993.

39. Kruter RHE, Eizirik DL, Gross JL. Relationship of the Valsalva ratio to autonomic neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 15:35-41, 1982.

40. Bloomgarden ZT. Atherosclerosis and related topics. International Diabetes Federation Meeting, 1997, and other recent meetings. Review. *Diabetes Care* 21:1356-1363, 1998.
41. Mogensen CE. Renal function changes in diabetes. *Diabetes* 25:872-9,1976.
42. Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Keen H. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy: a prospective study. *Am J Med* 76:256-263,1983.
43. Friedman R, Gross JL. Evolution of glomerular filtration rate in proteinuric NIDDM patients. *Diabetes Care* 14: 355-9, 1991.
44. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, Ujihara U, Takahashi C, Omori Y. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 40:405-411, 1997.
45. Mulec H, Johnson AS, Bjorck S. Relation between serum cholesterol and diabetic nephropathy. *Lancet* 335:1537-38, 1990.
46. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 320:1161-65, 1989.
47. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PM, et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with Type 2 non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 33:438-43, 1990.
48. Canani LH, Gershman F, Gross JL. Familial Clustering of Diabetic nephropathy in Brazilian Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*, 1999, in press.

49. Canani LH, Gershman F, Gross JL. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21:1545-1550, 1998.
50. Freire MBS, Ferreira SRG, Vivolo MA, Oliveira JM, Zanella MT. Familial Hypertension and Albuminuria in Normotensive Type I Diabetic Patients. *Hypertension* 23(suppl I):I-256-I-258, 1994.
51. Jones SL, Trevisan R, Tariq T, Semplicini A, Mattock M, Walker JD, Nosadini R, Viberti GC. Sodium-lithium countertransport in microalbuminuric insulin-dependent diabetic patients. *Hypertension* 15:570-575, 1990.
52. Freire MB, van Dijk DJ, Erman A, Boner G, Warram JH, Krolewski AS. DNA polymorphisms in the ACE gene, serum ACE activity and the risk of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 13(10):2553-8, 1998.
53. Ha SK and Seo JK. Insertion/deletion polymorphism in ACE gene as a predictor for progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52(Suppl. 60):S-28-S32, 1997.
54. Jensen T. Pathogenesis of Diabetic Vascular Disease: Evidence for the Role of Reduced Heparan Sulfate Proteoglycan. *Diabetes* 46 (Suppl.2):S98-S100, 1997.
55. Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhorf JF, Schmidt AM. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach. *Nephrol Dial Transplant* 12:664-

668, 1997.

56. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Ciocco A, Peluso A, Pisano MCA, Sgambato S, Tesauro P, D'Onofrio F. Effect of aldose reductase inhibitor (Tolrestat) on urinary albumin excretion rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 16:789-95, 1993.

57. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 318:1657-1666, 1988.

58. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary M, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 33:667-672, 1988.

59. Heifets M, Morrissey JJ, Purkerson ML, Morrison AR, Klahr S. Effect of dietary lipids on renal function in rats with subtotal nephrectomy. *Kidney Int* 32:335-341, 1987.

60. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, Attman PO, Kron B, Larsson R, Weiss L, Wedel H, Alaupovic P. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 12:1908-1915, 1997.

61. Mulec H, Johnsen AS, Wiklund O, Bjorck S. Cholesterol: a renal risk factor in diabetic nephropathy? *Am J Kidney Dis* 22:196-201, 1993.

62. Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38:604-9, 1995.

63. Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Predominance of

hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci* 82:5963-7, 1985.

64. Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. *Diabetes* 33:686-92, 1984.

65. Viberti GC, Mackintosh D, Keen H. Determinants of the penetration of proteins through the glomerular barrier in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 32 (suppl 2):92-95, 1983.

66. Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Metabolic versus hemodynamic consideration. *Diabetes Care* 15:1205-15, 1992.

67. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 21: 1076-1079, 1998.

68. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 20: 516-519, 1997

69. Parving HH. Benefits and cost of antihypertensive treatment in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Hypertens* 16(suppl 1):S99-S101, 1998.

70. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 317:703-712, 1998.

71. Abu-Romeh SH, Nawaz MK, Ali JH, Al-Suhaili AR, Abu-Jayyab AK. Short-term effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril in incipient diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 31:18-21,1989.
72. Marre M, Leblanc H, Suarez L et al. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetics patients with persistent microalbuminúria. *Br Med J* 294:1448-52,1987.
73. Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyene T, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminúria. *Br Med J* 297:1092-5,1988.
74. Mimram A, Insua A, Ribstein J et al. Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 11:850-3,1988.
75. Rudberg S, Aperia A, Freyschus U, Persson B. Enalapril reduces microalbuminuria in young normotensive type 1(insulin-dependent) diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 33:470-6,1990.
76. Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 14:260-9,1991.
77. Bjorck S. The renin angiotensin system in diabetes mellitus. *Scand J Urol Nephrol(suppl)* 126,1990.

78. Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *BMJ* 297:1086-91,1988.
79. Stornello M, Valvo EV, Puglia N, Scapellato L. Angiotensin converting inhibition with a low dose of enalapril in normotensive diabetics with persistent proteinuria. *J Hypertens* 6(suppl 4): S464-6,1988.
80. Taguma Y, Kitamoto Y, Futak I et al. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 313:1617-25,1985.
81. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Mogensen CE, Olsen T, Ehlers N, Nielsen CB, Charles P. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 8:585-9,1985.
82. Dahl-Jorsen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen K, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy: the Oslo study. *B Med J* 293:1195-9,1986.
83. Feldt-Rasmussen B, Mathiensen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on progression of incipient nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1300-4,1986.
84. Feldt-Rasmussen B, Mathiensen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved control on loss of kidney function in type 1(insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 34:164-70,1991.

85. Kroc Collaborative Study Group:1984. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 311:365-72,1984.
86. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-86, 1993.
87. Cohen D, Dodds R, Viberti GC. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *Br Med J* 294:795-8,1987.
88. Bending JJ, Dodds RA, Keen H, Viberti GC. Renal Response to Restricted Protein Intake in Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 37: 1641-46, 1988.
89. Evanoff GV, Thompson CS, Brown J, Weinman EJ. The Effect of Dietary Protein Restriction on the Progression of Diabetic Nephropathy. *Arch Intern Med* 147:492-95, 1987.
90. Ciavarella A, Di Mizio G, Stefoni S, Borgnino LC, Vanini P. Reduced Albuminuria After Dietary Protein Restriction in Insulin-Dependent Diabetic Patients With Clinical Nephropathy. *Diabetes Care* 10(4):407-13, 1987.
91. Walker JD, Dodds RA, Murrells TJ, Bending JJ, Mattock MB, Keen H. Restriction of Dietary Protein and Progression of Renal Failure in Diabetic Nephropathy. *The Lancet* 2:1411-5, 1989.

92. Brouhard BH, LaGrone L. Effect of Dietary Protein Restriction on Functional Renal Reserve in Diabetic Nephropathy. *Am J Med* 89: 427-31, 1990.
93. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of Restricting Dietary Protein on the Progression of Renal Failure in Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 324:78-84, 1991.
94. Dullaart RPF, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluitter WJ. Long-Term Effects of Protein-Restricted Diet on Albuminuria and Renal Function in IDDM Patients Without Clinical Nephropathy and Hypertension. *Diabetes Care* 16 (2): 483-92, 1993.
95. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, Esser JD, Buys R, Fourie L, Panz VR. Effect of moderate dietary restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr* 60: 579-85, 1994.
96. Pinto JR, Bending JJ, Dodds RA, Viberti GC. Effect of low protein diet on the renal response to meat ingestion in diabetic nephropathy. *Eur J Clin Invest* 21:175-183, 1991.
97. Bruzzi I, Benigni A, Remuzzi G. Role of increased protein traffic in the progression of renal failure. *Kidney Int* 52(Suppl.62):S-29-S31, 1997.
98. Jerums G, Panagiotopoulos S, Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Comper WD. Why is proteinuria such an important risk factor for progression in clinical trials? *Kidney Int* 52 (Suppl.63):S-87-S92, 1997.
99. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril



in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS39. *BMJ* 317:713-19, 1998.

100. Kasiske, BL, Kalil RSN, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Int Med* 118: 129-138, 1993.

101. Viberti GC, Mogensen CE, Groop LC, Pauls JF. The European Microalbuminuria Captopril Study Group. Effect of Captopril on Progression to Clinical Proteinuria in Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Microalbuminuria. *JAMA* 271:275-9, 1994.

102. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for The Collaborative Study Group. The Effect of Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. *N Engl J Med* 329:1456-62, 1993.

103. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term Stabilizing Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibition on Plasma Creatinine and on Proteinuria in Normotensive Type II Diabetic Patients. *Ann Intern Med* 118:577-81, 1993.

104. Romero R, Salinas I, Lucas A, Abad E, Reverter JL, Johnston S, Sanmarti A. Renal Function Changes in Microalbuminuric Normotensive Type II Diabetic Patients Treated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Diabetes Care* 16:597-600, 1993.

105. Chan JCN, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *Br Med J* 305:981-5, 1992.



106. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 156:286-9, 1996
107. Hostetter TH. Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 23:188-192, 1994.
108. Tuttle KR, Defronzo RA, Stein JH. Treatment of diabetic nephropathy: a rational approach based on its pathophysiology. *Sem Nephrol* 11: 220-35, 1991.
109. Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M, Konishi Y, Tanaka S, Fugii S, Kimura G. Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. *Kidney Int* 52(Suppl. 63):S-198-S-200, 1997.
110. Morelli E, Loon N, Meyer T, Peters W, Myers BD: Effects of converting-enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 39:76-82, 1990.
111. Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin- Converting Enzyme Inhibitors. *Circulation* 97:1411-1420, 1998.
112. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *The Lancet* 352:837-53, 1998.
113. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 311:973-7,

1995.

114. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 47:1703-1720, 1995.

115. Alaveras AEG, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 12(Suppl.2):71-74, 1997.

116. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, Maioli M. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 20:1891-5, 1997.

117. Nielsen S, Schmitz O, Moller N, Porksen N, Klausen IC, Alberti KG, Mogensen CE. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 36:1079-86, 1993.

118. Hommel E, Andersen P, Gall MA, Nielsen F, Jensen B, Rossing P, Dyerberg J, Parving HH. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35(5):447-51, 1992.

119. Dullaart RPF, Beusekamp BJ, Meijer S, Hoogenberg K, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of linoleic-acid-enriched diet on albuminuria and lipid levels in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with elevated urinary albumin excretion. *Diabetologia* 35:165-172, 1992.

120. Pomerleau J, Verdy M, Garrel DR, Nadeau MH. Effect of protein intake on glycaemic control and renal function in Type 2 (non-insulin-dependent)

diabetes mellitus. *Diabetologia* 36:829-834, 1993.

121. Evanoff G, Thompson C, Brown J, Weinman E. Prolonged dietary protein restriction in diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 149:1129-33,1989.

122. Azevedo MJ, Padilha LM, Gross JL. A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus. *Brazilian J Med Biol Res* 23:647-54,1990.

123. Moulin CC, Tiskievicz F, Zelmanovitz T, Oliveira J, Azevedo MJ, Gross JL. Use of weighed diet records in the evaluation of diets with different protein contents in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 67:853-7, 1998.

124. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52:778-91, 1997.

125. Brodsky IG, Robbins DC, Hiser E, Fuller SP, Fillyam M, Devlin JT. Effects of Low-Protein Diets on Protein Metabolism in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Patients with Early Nephropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 75:351-57, 1992.

126. Pitts RF. The effects of infusing glycine and of varying the dietary protein intake on renal hemodynamics in the dog. *Am J Physiol* 142:355-65,1944.

127. Solling K, Christensen CK, Solling J, Christensen JS, Mogensen CE. Effects on renal hemodynamics, glomerular filtration rate and albumin excretion of high oral protein load. *Scand J Clin Lab Invest* 46:351-7,1986.

128. Dhaene M, Sabot JP, Philippart Y, Doutrelelepont JM, Vanherweghem JL. Effects of acute protein loads of different sources on glomerular filtration rate. *Kidney Int* 32,suppl 22:S25-8,1987.
129. Jones MG, Lee K, Swaminathan R. The effect of dietary protein on glomerular filtration rate in normal subjects. *Clin Nephrol* 27:71-5,1987.
130. Riella MC, Martins C, Emed LS, Loewen J. The effect of dietary protein loads on glomerular filtration rate in normal subjects [abstract]. *Fifth Int Congr Nutr Metab Renal Dis* 145,1988.
131. Winchester JF, Chapman AB. Effect of dietary constituents on renal function. *Kidney Int* 36:s68-72,1989.
132. Nakamura H, Yamazaki M, Chiba Y, Tamura N, Momotsu T, Ito S, Shibata A, Kamoi K, Yamaji T. Glomerular filtration response to acute loading with protein from different sources in healthy volunteers and diabetic patients. *Tohoku J Exp Med* 162 (3):269-278, 1990.
133. Kontessis PS, Bossinakou I, Sarika L, Iliopoulou E, Papantoniou A, Trevisan R, Roussi D, Stipsanelli K, Grigorakis S, Souvatzoglou A. Renal, Metabolic, and Hormonal Responses to Proteins of Different Origin in Normotensive, Nonproteinuric Type I Diabetic Patients. *Diabetes Care* 18 (9): 1233-40, 1995.
134. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effect of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 68(suppl):1347S-53S, 1998.

135. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and Fish Diet Reduces Glomerular Hyperfiltration in IDDM Patients. *Diabetes Care* 17 (7):665-672,1994.
136. Medical management of Type 2 Diabetes. Fourth Edition. American Diabetes Association. Clinical Educational Series, 1998.
137. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997.
138. Consensus Development Conference on the Diagnosis and Management of Nephropathy in Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 17 (11):1357- 61,1994.
139. Protein Metabolism, Chapter 3 in *Clinical Biochemistry*. Edited by Cantarow and Trumper. Seventh edition. Albert L. Latner. WB Saunders Company, pg 147-234, 1975.
140. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke MB. The value of cardiovascular autonomic function test: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8:491-98, 1985.
141. Neumann C, Schmid H. Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Biol Res* 30 (2): 197-205, 1997.
142. Burke BS. The dietary history as a tool in research. *Journal of the American Dietetic Association*, 23:1041-1046, 1947.

143. Sistema de Apoio à decisão em Nutrição, versão 1,0. Centro de Informática em Saúde (CIS), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP.
144. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Principles for People With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl.1):S32-S35, 1998.
145. Krause MV, Mahan LK. Energia em Krause MV, Mahan LK eds. Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. Sétima edição, São Paulo, SP, Livraria Roca, 9-23, 1991.
146. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 27:58-65, 1985.
147. Weiner JS & Lourie JA. Human Biology: a guide to field methods. International Biological Programme. IBP Handbook nº9, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
148. Cameron N. The methods of auxological anthropometry. In Falkner F, Tanner JM eds. Human Growth. A comprehensive Treatise. Volume 3. Methodology, Ecological, Genetic and Nutritional effects on growth. Plenum Press, New York, 3-46.
149. Chantler C, Barrat TM. Estimation of glomerular filtration rate from plasma clearance of 51-chromium edetic acid. *Arch Dis Child* 47:613-7, 1972.
150. Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Brazilian J Med Biol Res* 21: 941-4, 1988.
151. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M. Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by 51Cr-EDTA. *Brazilian J*

Med Biol Res 25:129-134, 1992.

152. Zelmanovitz T, Oliveira JR, Lhullier F, Gross JL, Azevedo MJ. Avaliação do método imunoturbidimétrico para medida de excreção urinária de albumina em pacientes com Diabete Melito. Arq Bras Endocrinol Metab 38(4):207-211, 1994.

153. Schriever H, Gambino SR. Protein turbidity produced by trichloroacetic acid and sulfosalicylic acid at varying temperatures and varying ratios of albumin and globulin. Am J Clin Pathol 44:667-72, 1965.

154. Camargo JL, Zelmanovitz T, Paggi A, Friedman R, Gross JL. Accuracy of conversion formulae for estimation of glycohaemoglobin. Scand J Clin Lab Invest 58:521-528, 1998.

155. Johnsson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycoprotein. An index of diabetic control. Clin Chim Acta 127:87-95, 1982.

156. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18:499-502, 1972.

157. Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main Risk Factors for Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Are Plasma Cholesterol Levels, Mean Blood Pressure, and Hyperglycemia. Arch Intern Med 158:998-1004, 1998.

158. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. BMJ 314:783-8, 1997.

159. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28(2):103-17, 1995.
160. Mathiesen ER. Prevention of diabetic nephropathy. Microalbuminuria and perspectives for intervention in insulin-dependent diabetes. *Danish Medical Bulletin* 40:273-285, 1993.
161. Fioretto P, Trevisan R, Valerio A, Avogaro A, Borsato M, Doria A, Semplicini A, Sacerdoti D, Jones S, Boggetti E, Viberti GC, Nosadini R. Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: role of glucagon and prostaglandins. *Am J Physiol* 258 (3 Pt 2):F675-83, 1990.
162. Rudberg S, Dahlquist G, Aperia A, Persson B. Reduction of protein intake decreases glomerular filtration rate in young Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients mainly in hyperfiltering patients. *Diabetologia* 31:878-883, 1988.
163. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal Functional Reserve in Humans. Effect of Protein Intake on Glomerular Filtration Rate. *Amer J Med* 75:943-950, 1983.
164. Viberti GC, Boggetti E, Wiseman MJ, Dodds R, Gross JL, Keen H. Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am J Physiol* 253:F388-F393, 1987.

165. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal Effects of Different Types of Protein in Healthy Volunteer Subjects and Diabetic Patients. *Diabetes Care* 16(8):1071-1075, 1993.
166. Pullman TN, Alving AS, Dern RJ, Landowne M. The influence of dietary protein intake on specific renal functions in normal man. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 44:320-332, 1954.
167. Mau Pedersen M, Mogensen CE, Schonau Jorgensen F, Moller B, Lykke G, Pedersen O. Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminuric diabetic patients. *Kidney Int* 36 (Suppl.27):S-115-S-121, 1989.
168. Jones SL, Kontessis P, Wiseman M, Dodds R, Bognetti E, Pinto J, Viberti GC. Protein intake and blood glucose as modulators of GFR in hyperfiltering diabetic patients. *Kidnet Int* 41:1620-1628, 1992.
169. Ishimura E, Nishizawa Y, Kawagishi T, Okuno Y, Kogawa K, Fukumoto S, Maekawa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney Int* 51:1920-1927, 1997.
170. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T, Okuno Y, Morii H. Decrease in Glomerular Filtration Rate in Japanese Patients with Type 2 Diabetes is Linked to Atherosclerosis. *Diabetes Care* 21(11):1848-1855, 1998.
171. Paul AA, Southgate DAT, Russel J. First Supplement to McCance and Widdowson's. The composition of food. London: HMSO; 1990.

172. Nosadini R, Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, Samà B, Velussi M, Campo GL, Avogaro A, Vizzaccaro A, Donadon V, Mongillo S, Doria A. Kidney Hemodynamics After Ketone Body and Amino Acid Infusion in Normal and IDDM Subjects. *Diabetes* 38:75-83, 1989.
173. Ando A, Kawata T, Hara Y, Yaegashi M, Arai J, Sugino N. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int* 36(suppl.27): S-64-S-67, 1989.
174. Linder MC: Nutrition and metabolism of proteins. In *Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications*. Linder MC, Ed. New York, Elsevier, 1991, p.87-109.
175. Brody T: Protein. In *Nutritional Biochemistry*. Tom Brody, Ed. San Diego, Academic Press, 1999, p.421-489.
176. Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet* 2:1309-1311, 1982.
177. Smulders YM, Rakic M, Stehouwer CDA, Weijers RNM, Slaats EH, Silberbusch J. Determinants of Progression of Microalbuminuria in Patients With NIDDM. A prospective study. *Diabetes Care* 20:999-1005, 1997.
178. Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 67:50-7, 1998.

179. Diamond JR. Effects of dietary interventions on glomerular pathophysiology. *Am. J. Physiol* 258:F1-F8, 1990.

Apêndice 1

Termo de Consentimento

O projeto de pesquisa intitulado “Constituintes protéicos da dieta e Excreção Urinária de Albumina e Filtração Glomerular em pacientes diabéticos não-insulino-dependentes” será desenvolvido dentro do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O aumento de albumina na urina (microalbuminúria) é uma alteração que prevê o aparecimento de complicação renal do diabete. A microalbuminúria pode ser revertida por medidas adequadas. Entre estas medidas está a redução da proteína da alimentação, isto é, não ingerir qualquer tipo de carne. Este tipo de dieta é capaz também de impedir a piora da função dos rins naqueles pacientes que já tem complicação renal do diabete (proteínas na urina). Recentemente, um trabalho realizado neste hospital mostrou que o consumo de carne de galinha, excluindo a ingestão de carne vermelha, pode também ser útil em fases iniciais de comprometimento dos rins pelo diabete.

Este estudo visa comparar o efeito de diferentes tipos de dietas sobre os rins dos pacientes com diabete, tentando oferecer uma alternativa de tratamento que beneficie a função dos rins e que seja mais fácil de ser seguida do que a redução das proteínas da dieta.

Nenhum dos exames a serem realizados durante o estudo envolve qualquer risco de vida para os pacientes.

Um dos exames utilizados usa material radioativo. A quantidade de radiação a que o paciente será exposto é comparável à metade da radiação que uma pessoa é exposta ao fazer uma radiografia de pulmão.

Eu,, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa, de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos ou riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional – Dr/Dra....., certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Fui informado que caso existam danos a minha saúde causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

.....
Assinatura do paciente

.....
Assinatura do investigador

Apêndice 2

QUESTIONÁRIO ALIMENTAR

1. Nome: _____

2. Data: _____

3. Refeições que faz diariamente:

café da manhã lanche da manhã almoço

lanche da tarde jantar lanche da noite

4. Além das refeições relacionadas no item 3, você come diariamente algum alimento em outros horários? Se positivo, escreva os horários e os tipos de alimentos consumidos na maior parte das vezes (pastel; empada; doce dietético; leite; iogurte; chocolate dietético; frutas; etc..)

5. Costuma fazer todas as refeições em casa? Se a resposta for negativa, escreva quais as refeições que são feitas fora e onde.

6. Dos grupos de alimentos relacionados a seguir, escreva ao lado os tipos e cortes (carnes) que prefere normalmente:

Verduras e legumes: _____

Frutas: _____

Carne de vaca: _____

Carne de galinha: _____

Peixe: _____

Queijo: _____

Leite: _____

Arroz: _____

Feijão: _____

Macarrão: _____

7. Assinale abaixo o(s) tipo (s) de gordura usada (s) para cozinhar os alimentos:

óleo de soja óleo de girassol óleo de milho óleo de oliva

óleo de algodão óleo de canola óleo de arroz banha de porco

banha vegetal gordura de côco manteiga margarina

OBS: Quanto tempo dura 1 pote de óleo e/ou outra gordura para a família?

8. Utiliza diariamente no pão ou bolacha:

margarina (tipo: _____)

manteiga patê (tipo: _____)

outros (_____)

9. Costuma comer a gordura da carne? _____

10. Quais os temperos usados para cozinhar? _____

11. Assinale o tipo de pão consumido mais freqüentemente:

pão d'água (cacetinho) pão de forma branco pão de cachorro-quente

pão caseiro pão integral pão de centeio outros (descreva)

No caso de usar o pão caseiro, descreva a receita e o rendimento.

12. Que adoçante você utiliza? _____

13. Utiliza doces e gelatinas dietéticas? De que tipo e marca?

14. Costuma tomar chá regularmente? Qual? Com ou sem adoçante?

15. Toma bebida alcoólica? Se positivo, preencha abaixo o tipo e as quantidades ingeridas habitualmente.

a) bebidas destiladas: () uísque () vodca () cachaça () conhaque

quantidade: _____ dose(s) _____ copo (s) _____ martelinho (s)

frequência : _____ vezes/dia _____ vezes/semana _____ vezes/mês

b) bebidas fermentadas: () vinho tinto suave () vinho tinto seco () vinho branco suave

() vinho branco seco () cerveja preta () cerveja comum () cerveja caracu

quantidade: _____ copo (s) _____ taça (s)

frequência : _____ vezes/dia _____ vezes/semana _____ vezes/mês

16. Você é alérgico (a) a alimentos? Quais? _____

17. Relacione abaixo os alimentos que não gosta.

Apêndice 3

REGISTRO DE PESOS E MEDIDAS

Nome :

Data:

Dia da semana: () Segunda-feira () Terça-feira () Quarta-feira () Quinta-feira
() Sexta-feira () Sábado () Domingo

REFEIÇÃO	ALIMENTOS	MEDIDAS	Nº DE PESSOAS E IDADE	OB.

ATENÇÃO: Anotar a quantidade de adoçante usado para líquidos, frutas, ou outros. Não esquecer de anotar a quantidade e o tipo de líquidos ingeridos durante o dia e às refeições (água, refresco, suco, refrigerante, cafezinho, chá, etc.). Utilizar o copo graduado e a balança em todas as medidas. Anotar as medidas das sobras e a quantidade de gordura usada para cozinhar os alimentos.

Apêndice 4

Logística

		1 *----->-----2*----->-----3*
		1 *----->-----3*----->-----2*
	normo ---Fa-----	2 *----->-----3*----->-----1*
		2 *----->-----1*----->-----3*
		1 *----->-----2*----->-----1*
		1 *----->-----1*----->-----2*
		1 *----->-----2*----->-----3*
		1 *----->-----3*----->-----2*
	P --- p -----	2 *----->-----3*----->-----1*
	micro ---Fa-----	2 *----->-----1*----->-----3*
		1 *----->-----2*----->-----1*
		1 *----->-----1*----->-----2*
		1 *----->-----2*----->-----3*
		1 *----->-----3*----->-----2*
	macro ---Fa-----	2 *----->-----3*----->-----1*
		2 *----->-----1*----->-----3*
		1 *----->-----2*----->-----1*
		1 *----->-----1*----->-----2*

normo = normoalbuminúricos

micro = microalbuminúricos

macro = macroalbuminúricos

- Fa = fator aleatório
- * = TFG, EUA, controle metabólico e pressórico, avaliação nutricional.
- ----->----- = intervalo de 4 semanas

Dietas de 4 semanas cada: 1 = dieta usual

2 = dieta de galinha

3 = dieta hipoprotéica

Apêndice 5

Efeito das dietas sobre a Taxa de Filtração Glomerular (ml/min/1,73 m²) e Excreção Urinária de Albumina (µg/min) de pacientes DM2 (n = 29)

	Taxa de Filtração Glomerular			Excreção Urinária de Albumina		
	Usual	Galinha	Hipoprotéica	Usual	Galinha	Hipoprotéica
1	137,0	117,9	111,7	4,7	0,2	3,2
2	113,0	100,5	97,3	2,2	0,9	1,4
3	100,9	83,0	93,4	3,8	4,9	7,8
4	122,2	100,8	108,9	1,1	5,8	0,1
5	137,8	130,1	102,9	2,0	3,2	14
6	166,4	138,1	107,2	2,9	3,8	5,4
7	78,4	64,4	73,9	0,7	4,0	2,5
8	171,9	133,9	128,8	2,6	2,4	3,9
9	100,4	88,9	116,6	8,2	8,4	9,8
10	82,8	64,6	47,3	6,9	0,9	6,1
11	104,2	119,6	97,8	0,5	8,6	3,4
12	95,4	98,6	80,8	4,3	5,0	2,8
13	74,9	92,7	82,1	1,5	1,8	1,7
14	77,5	97,3	84,2	4,1	2,7	4,2
15	92,7	120,3	97,7	70,5	32,9	42,9
16	78,2	65,7	86,4	76,8	71,5	79,8
17	101,5	96,3	89,5	27,9	11,5	22,4
18	120,2	119,1	95,3	51,4	35,2	49,3
19	101,7	92,2	87,7	193,1	162,8	167,7
20	139,9	135,5	108,1	45	59,2	63,6
21	140,5	137,2	102,8	69,6	25,1	13,4
22	124,9	96,2	100,8	77,7	62,8	96,4
23	84,9	76,6	80,7	26,4	18,3	26,9
24	104,9	95,2	93,3	62,5	35,7	58,9
25	99,9	114,5	98,2	-	-	-
26	62,1	53,9	45,8	312,8	269,4	435,1
27	111,2	119,1	100,4	299,7	216,4	229,3
28	112,2	98,2	104,6	284,4	155,3	176,7
29	-	-	-	43,9	3,0	33,9