

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - UFRGS

FACULDADE DE MEDICINA

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS :

ENDOCRINOLOGIA

DOUTORADO

Alterações da Homeostase Pressórica em Pacientes com Diabete

**Melito tipo 1 Normoalbuminúricos e Normotensos: Associações
com Função Renal e Sistema Nervoso Autônomo**

Miriam Pecis

Orientador: Prof. Dr. Jorge Luiz Gross

Co-orientadora: Prof. Dra. Mirela Jobim de Azevedo

Porto Alegre, março de 1998.

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho à minha filhinha Luiza. Agradeço à ela por sempre ter entendido, à sua maneira, o quanto foram necessários os momentos em que não pude estar ao seu lado.

Ao meu marido, Dr. Tiago Valenti, por toda a sua compreensão, carinho e apoio que sempre me dispensou neste período. Por sua interminável paciência em certos momentos e pelo grande carinho que dedicou à nossa filha quando não pude estar por perto.

Aos meus pais, Dr. Manoel Pecis e Léa Pecis por tudo que me ensinaram e pelo grande incentivo que me deram. Por nunca terem me deixado recuar frente aos obstáculos que surgiram durante a minha vida e por sempre terem me mostrado o lado positivo das coisas.

As minhas grandes amigas Dra. Sandra Silveiro, Dra. Themis Zelmanovitz, Dra. Maristela Beck e Dra. Maria Luiza Caramori por sempre estarem disponíveis quando precisei de suas colaborações.

Ao Dr. Luís Henrique Canani por suas valiosas sugestões em relação às análises estatísticas realizadas neste estudo, e, principalmente, por estar sempre pronto para me auxiliar.

Ao Dr. Ruy Silveira Moraes Filho por sua constante disposição para a realização da análise dos testes de variabilidade da frequência cardíaca.

Agradeço por suas valiosas sugestões e, especialmente, ao seu grande bom humor o que tornou mais agradável a execução desta tarefa.

Ao Dr. Décio Faraco de Azevedo que prontamente abriu as portas da Unidade de Métodos Não Invasivos do Serviço de Cardiologia do HCPA para que fossem realizadas todas as avaliações do sistema cardiovascular realizadas neste estudo.

Ao Dr. Eduardo B. Ludwig e a todos os funcionários do Serviço de Medicina Nuclear do HCPA por todo o apoio dado para a realização das medidas de filtração glomerular.

Ao Dr. Gledison J. Gastaldo por gentilmente ter cedido o espaço do Serviço de Patologia Clínica do HCPA e pelas dosagens bioquímicas realizadas.

Ao Dr. Jarbas Oliveira por toda a sua ajuda nas análises das glicohemoglobinas.

Ao Dr. Francisco Lulhier, pela realização das dosagens de microalbuminúria por radioimunoensaio.

Ao Eng. Elton Ferlin pelas realização das análises da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo e pelo seu grande espírito de cooperativismo.

A Rosângela Rodrigues, a Rose, pelo seu espírito colaborativo demonstrado em diversas ocasiões.

A Dra. Aline Fischer pela inestimável ajuda prestada durante as fases finais deste estudo.

Aos pacientes e a todos amigos e familiares que aceitaram participar do grupo controle deste estudo, tornando possível a realização do mesmo.

Por fim, um especial agradecimento a duas pessoas a quem devo muito : Dra. Mirela Jobim de Azevedo e Dr. Jorge Luiz Gross. À minha querida amiga Dra. Mirela, co-orientadora deste estudo, por estar sempre disposta a me ajudar e a me ensinar. Por seu espírito de cooperação e incentivo constantes e, principalmente, por ter tido sempre uma palavra de apoio e carinho nas diversas situações difíceis que surgiram. Exemplo de pesquisadora e de ser humano, orgulho para a nossa comunidade científica. Ao meu grande amigo, Dr. Gross, por quem tive o privilégio de ter sido orientada. Por seu espírito inovador, por sua brilhante e inigualável capacidade de questionamento científico e por tudo o que me ensinou desde o início da minha formação. O meu eterno agradecimento por estar sempre pronto a resolver as minhas dúvidas, e, por inúmeras vezes, ter aberto mão do seu descanso e de outros compromissos pessoais para solucionar questões que surgiram no decorrer deste trabalho. Pesquisador e médico que deveria servir de exemplo para todos e que conseguiu

demonstrar ao meio científico internacional, que, com capacidade, determinação e principalmente com competência, é possível fazer pesquisa de qualidade em um país como o nosso.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE FIGURAS	xii
INTRODUÇÃO GERAL	15
Distúrbios Pressóricos no Paciente com Diabetes Melito	19
Excreção Urinária de Albumina e Alterações Pressóricas	22
Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo e Alterações Pressóricas no Paciente com Diabetes Melito	25
Outros Fatores Possivelmente Associados às Alterações do Ritmo Circadiano da Pressão Arterial no Paciente com Diabetes Melito	28
Capítulo I - Associação de Hiperfiltração Glomerular com Anormalidades da Homeostase Pressórica em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 1 Normoalbuminúricos e Normotensos	30
SINOPSE	31

SUMMARY	33
INTRODUÇÃO	35
OBJETIVO	37
PACIENTES E MÉTODOS	38
1. Delineamento Experimental	38
2. Pacientes	38
3. Métodos	40
3.1. Avaliação Clínica	40
3.2. Avaliação dos Parâmetros da Pressão Arterial Sistêmica	41
3.3. Avaliação Laboratorial	42
3.3.1. Medida da Filtração Glomerular e do Volume do Líquido Extracelular	42
3.3.2. Medida de Excreção Urinária de Albumina	43
3.3.3. Avaliação Bioquímica	43
4. Análise Estatística	44
RESULTADOS	46
DISCUSSÃO	56
CONCLUSÃO	60

Capítulo II -Fatores Associados a Anormalidades da Homeostase Pressórica em Pacientes com Diabete Melito Tipo 1 Normoalbuminúricos e Normotensos	61
SINOPSE	62
SUMMARY	65
INTRODUÇÃO	68
OBJETIVOS	69
PACIENTES E MÉTODOS	70
1. Delineamento Experimental	70
2. Pacientes	70
3. Métodos	71
3.1. Avaliação Clínica	71
3.2. Avaliação dos Parâmetros de Pressão Arterial Sistêmica	73
3.3. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca	73
3.4. Teste do Ortostatismo Involuntário ("Tilt Table Test")	74
3.5. Avaliação Laboratorial	75
3.5.1. Medida da Filtração Glomerular e do Volume do Líquido Extracelular	75
3.5.2. Medida da Excreção Urinária de Albumina	76

3.5.3. Avaliação Bioquímica	76
3.5.4. Análise Estatística	77
RESULTADOS	79
DISCUSSÃO	90
CONCLUSÕES	95
COMENTÁRIO FINAIS	96
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

LISTA DE ABREVIATURAS

- AF: alta frequência
- ANOVA: análise de variância
- BF: baixa frequência
- CT- Na^+Li^+ : contratransporte de sódio-lítio
- DM: diabetes melito
- ECA: enzima conversora de angiotensina
- ECG: eletrocardiograma
- EDTA: etilenodiaminotetraacético
- EUA: excreção urinária de albumina
- FC: frequência cardíaca
- FG: filtração glomerular
- HAS: hipertensão arterial sistêmica
- HbA_{1c}: glico-hemoglobina
- IMC: índice de massa corporal
- MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial
- N/D: noite/dia
- NA: neuropatia autonômica
- ND: nefropatia diabética
- PA: pressão arterial

- PAD: pressão arterial diastólica
- PAS: pressão arterial sistólica
- RMSSD: raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes nas 24 horas do dia
- RRMED: média dos intervalos RR normais
- SDANNI: desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em segmentos de 5 minutos nas 24 horas do dia
- SDNN: desvio-padrão de todos intervalos RR normais
- SDNNI: média dos desvios-padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos nas 24 horas do dia
- SNA: sistema nervoso autônomo
- SNK: Student-Newman-Keuls
- UN: unidades normalizadas
- VFC: variabilidade da frequência cardíaca
- VLE: volume do líquido extracelular

LISTA DE TABELAS

Capítulo I

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle	49
Tabela 2 - Características laboratoriais dos pacientes DM tipo 1	50
Tabela 3 - Valores pressóricos e de frequência cardíaca dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle	51
Tabela 4 - Análise de regressão linear múltipla com a filtração glomerular como variável dependente	52

Capítulo II

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle	83
Tabela 2 - Características laboratoriais dos pacientes DM tipo 1	84
Tabela 3 - Valores pressóricos dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle	85

- Tabela 4** - Variabilidade da frequência cardíaca - análises no domínio do tempo e no domínio da frequência (análise espectral) dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle 86
- Tabela 5** - Variabilidade da frequência cardíaca - análise no domínio da frequência (análise espectral) nas fases 0, 1 e 2 do teste do ortostatismo involuntário (tilt table test) dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle 87
- Tabela 6** - Análise de regressão linear múltipla com o índice noite/dia da pressão arterial diastólica como variável dependente 88

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1 - Médias horárias dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle 53

Figura 2 - Valores individuais dos índices noite/dia da pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle 54

Figura 3 - Correlações entre filtração glomerular e índice noite/dia da pressão arterial diastólica (A) e volume extracelular (B) nos pacientes DM tipo 1 55

Capítulo II

Figura 1 - Teste do ortostatismo involuntário (tilt table test) nos pacientes DM tipo 1 e grupo controle 89

INTRODUÇÃO GERAL

A nefropatia diabética (ND) acomete de 20 a 40% dos pacientes com diabetes melito (DM) tipo 1. Atinge em torno de 21% dos pacientes após 20 a 25 anos de doença, declinando, a partir, daí a valores de até 10% dos pacientes DM tipo 1 com mais de 40 anos de evolução do DM. Há um predomínio do sexo masculino (1,7:1,0) ¹. A incidência anual de ND aumenta rapidamente a partir de 5 anos de duração do DM e atinge um pico em torno de 3% ao ano entre os 15 e 17 anos de doença a partir da puberdade ². Em um estudo realizado em nosso serviço, a incidência cumulativa de ND em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, em um período de acompanhamento de cerca de 8 anos, foi de 11,8% ³. Nos pacientes diabéticos tipo 2, a prevalência de ND varia de 10 a 40%, dependendo da população estudada ^{4,5,6,7}.

A importância desta complicação crônica reside no fato de ser a principal causa de morte em pacientes DM tipo 1 ⁸ e de estar associada, na fase proteinúrica, a um aumento da mortalidade de aproximadamente 100 vezes nos pacientes com DM tipo 1 ⁹ e de 5 vezes nos pacientes com DM tipo 2 ¹⁰. A ND está relacionada não somente à mortalidade decorrente de doença renal terminal, mas também, a um aumento da mortalidade

cardiovascular. Outro dado importante é que 30% dos pacientes em programa de substituição renal nos Estados Unidos são portadores de DM ¹¹.

Tradicionalmente, a ND tem sido classificada em fase proteinúrica ou clínica, definida por proteinúria maior do que 0,5 g em 24 horas [ou excreção urinária de albumina (EUA) superior a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$] e em fase microalbuminúrica ou de nefropatia incipiente, caracterizada por EUA $\geq 20\mu\text{g}/\text{min}$ e $<200 \mu\text{g}/\text{min}$ na ausência de infecção urinária, outras doenças renais e insuficiência cardíaca. Os pacientes proteinúricos apresentam hipertensão arterial sistêmica (HAS), alterações do perfil lipídico e outras complicações do DM como retinopatia, neuropatia periférica e neuropatia autônoma (NA). Doenças vasculares periféricas e evidências clínicas e eletrocardiográficas de cardiopatia isquêmica também estão presentes neste estágio da doença. Nesta etapa, a diminuição da filtração glomerular (FG) é progressiva e inexorável, mas pode ser retardada por medidas terapêuticas como o tratamento anti-hipertensivo, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e dieta hipoprotéica. Contudo, estas medidas não interrompem a evolução desta complicação. Na fase de microalbuminúria, já é observada uma maior mortalidade cardiovascular ¹² e os pacientes podem apresentar alterações pressóricas e ecocardiográficas. Um perfil aterogênico e alterações da função endotelial e hemostática também podem ser encontrados nesta etapa da doença. A

FG usualmente se mantém estável até que a EUA atinja valores próximos aos da fase proteinúrica, entretanto alterações glomerulares já estão presentes. A fase de microalbuminúria é potencialmente reversível através de medidas terapêuticas específicas como, por exemplo, o uso de inibidores da ECA e restrição de proteínas da dieta. Portanto, é importante identificar fatores de risco ou marcadores para o desenvolvimento futuro da ND.

A hiperfiltração glomerular tem sido considerada um possível marcador para o desenvolvimento de microalbuminúria ^{13,14,15,16}. O significado do aumento da FG sobre o desenvolvimento da ND ainda não está totalmente esclarecido.

Em estudos retrospectivos em pacientes DM tipo 1, Mogensen e colaboradores ^{13,14} sugerem que a hiperfiltração glomerular seria um fator de risco para a doença renal estabelecida. Porém, existem alguns problemas metodológicos nestes estudos tais como a falta de medidas iniciais da FG e da EUA em alguns pacientes.

Lervang e colaboradores ^{17,18} não demonstraram relação entre a hiperfiltração glomerular e o surgimento da ND. Contudo, nesta análise, foram utilizados os valores de FG no momento do diagnóstico do DM, quando podem haver aumentos transitórios decorrentes da descompensação metabólica. Além disso, estes autores não mediram a

EUA de forma sistemática no início do estudo e houve um número considerável de perdas durante o período de acompanhamento.

Mais recentemente, Rudberg e colaboradores ¹⁵, em um estudo prospectivo de 8 anos, demonstraram que uma FG superior a 125 ml/min/1,73m² era preditiva para o desenvolvimento de nefropatia incipiente ou clínica em crianças e adolescentes DM tipo 1.

Alguns estudos ^{19,20,21} também já demonstraram que pacientes DM tipo 1 com hiperfiltração glomerular apresentam maior velocidade de declínio dos valores de FG ao longo do tempo quando comparados a pacientes com FG normal. Além disto, em pacientes com diabetes tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, aumento dos valores de EUA ao longo do tempo foi observado somente nos pacientes hiperfiltrantes quando comparados a pacientes normofiltrantes ³. Recentemente, em um estudo realizado em nosso serviço envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, foram observados resultados semelhantes ²². Estes estudos não conseguiram estabelecer com clareza o papel da hiperfiltração glomerular para o desenvolvimento da ND ou porque a duração do período de acompanhamento não tenha sido suficiente ou porque o aumento da FG isoladamente tenha um papel menor no desenvolvimento desta complicação.

Os estudos apresentados no presente trabalho estão fundamentados na hipótese de que, se houver uma associação entre a hiperfiltração glomerular, anormalidades pressóricas e alterações do sistema nervoso autônomo (SNA), poderia ser caracterizado um grupo de indivíduos particularmente suscetível ao desenvolvimento da ND.

Distúrbios Pressóricos no Paciente com Diabete Melito

A prevalência de HAS em pacientes diabéticos é, de uma maneira geral, aproximadamente duas vezes maior do que em indivíduos não diabéticos²³. No paciente com DM, a presença de hipertensão aumenta o risco e acelera o curso das doenças cardíacas, doenças vasculares periféricas, acidentes vasculares cerebrais, retinopatia e ND. Enquanto que a prevalência de HAS em pacientes com DM tipo 2 normoalbuminúricos é de 50 %, em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos, a prevalência de HAS é semelhante a da população em geral.

Tem sido sugerido que uma predisposição genética para hipertensão arterial poderia levar os pacientes diabéticos a desenvolverem ND. Viberti e colaboradores²⁴ observaram uma maior prevalência de hipertensão arterial entre os pais de pacientes DM tipo 1 portadores de ND. Este achado foi confirmado por outros autores²⁵ que demonstraram um risco

relativo de 3,8 vezes de os pacientes DM tipo 1 com pais hipertensos virem a desenvolver ND. Existe também uma maior prevalência de história familiar de HAS nos pacientes com níveis de EUA $> 70 \mu\text{g}/\text{min}$ ²⁶ e nos com macroalbuminúria²⁵. Além disto, em pacientes com DM tipo 1 e níveis mais elevados de EUA, porém ainda dentro da faixa de normoalbuminúria, também foi observada uma maior prevalência de história familiar de HAS²⁷.

O sistema de contratransporte de sódio-lítio (CT- Na^+Li^+) reflete o modo de operação do "antiporter" de sódio-hidrogênio o qual é um sistema fisiológico que participa da regulação do crescimento celular, da reabsorção renal de sódio e, portanto, da pressão arterial sistêmica (PA)²⁸. A atividade deste sistema celular é geneticamente determinada e, estudos realizados em indivíduos não diabéticos, mostrou que o aumento da atividade deste sistema está associado com risco para hipertensão essencial^{29,30,31}. Já em pacientes DM tipo 1 proteinúricos, a atividade do CT- Na^+Li^+ está aumentada^{32,33}. O mesmo foi observado em pais de pacientes DM tipo 1 com proteinúria quando comparados a indivíduos controles³⁴. Foi também descrito um aumento da atividade do CT- Na^+Li^+ em pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos^{35,36} e em pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes³⁷. No entanto, a predisposição genética para a hipertensão arterial e para a atividade do CT - Na^+Li^+ não foi confirmada

por outros autores ³⁸, ficando ainda não totalmente esclarecido se a predisposição genética para a HAS, avaliada através da atividade do CT - Na⁺Li⁺, seria um fator de suscetibilidade para a ND. A predisposição genética para ND poderia também ser confirmada pelo polimorfismo do gen da ECA, onde o desequilíbrio entre a bradicinina e a angiotensina 2 elevaria a perfusão glomerular e a FG ^{39,40}. Por fim, uma diminuição geneticamente controlada no sulfato de heparano da membrana basal glomerular levaria à perda de sítios aniônicos com uma consequente alteração da permeabilidade vascular propiciando o aparecimento de microalbuminúria ⁴¹.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em 24 horas tem sido considerada um método superior às medidas convencionais realizadas em consultório, quando se avalia a morbidade cardiovascular^{42,43,44,45}. Trata-se de um método acurado e que apresenta um desvio padrão da diferença entre duas medidas de 5,7 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas e de 2,5 mmHg para pressão arterial diastólica (PAD) de 24 horas ⁴⁶. Estudos já demonstraram que o padrão do sono é levemente afetado com o emprego da MAPA, mas os níveis de PA não são afetados ⁴⁷. Além disso, a atividade exercida no momento da medida da PA é um fator importante quando os níveis pressóricos são analisados. Os valores de PA tendem a aumentar durante o dia e atingem um "nadir" durante o sono. A falta do descenso noturno da

PA tem sido relacionada a uma maior incidência de acidentes vasculares cerebrais e hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos^{48,49}. Na avaliação dos pacientes diabéticos, a MAPA assume crucial importância já que alterações do ritmo circadiano da PA têm sido observadas na presença da neuropatia autônoma (NA)^{50,51} e de ND⁵².

Excreção Urinária de Albumina e Alterações Pressóricas

Já foi descrita uma associação entre as alterações de padrão da MAPA com os níveis de EUA⁵³. Um menor descenso noturno da PA foi observado em pacientes DM tipo 1 proteinúricos e hipertensos^{52,54}. Achados semelhantes também já foram descritos em pacientes com DM tipo 2⁵⁵, assim como a observação de um ritmo inverso da PA em pacientes diabéticos tipo 2 com ND⁵⁶. Finalmente, o emprego da MAPA permite uma avaliação mais adequada do tratamento anti-hipertensivo dos pacientes proteinúricos, devendo ser lembrado que níveis aumentados de PA são determinantes no declínio da função renal na ND⁵⁷.

Pacientes com microalbuminúria apresentam níveis pressóricos mais elevados do que pacientes normoalbuminúricos^{53,58,59,60}, assim como alterações no ritmo circadiano da PA⁵². Diversos autores concordam que os níveis pressóricos são mais elevados durante o período da noite quando pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos são comparados aos pacientes

normoalbuminúricos^{53,59,60}. Entretanto, em alguns estudos^{59,60}, estes achados não foram confirmados quando a PA diurna foi analisada, o que pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes microalbuminúricos avaliados. Já foi observado que o descenso noturno da PA está diminuído nos pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos quando estes são comparados aos indivíduos controles. Contudo, outros autores não confirmaram estes achados^{53,59}, provavelmente pelo pequeno número de pacientes analisados, pelo fato da MAPA ter sido realizada mais freqüentemente em dias de lazer do que em dias de trabalho e por não ter sido levado em conta, para o cálculo das médias diurnas e noturnas, o horário em que cada indivíduo deitou e levantou.

Recentemente, em um estudo prospectivo⁶¹ envolvendo 40 pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos acompanhados por um período médio de 3,1 anos, foi observado que a transição para o estágio de microalbuminúria estava associada a aumento dos níveis de PAS de 24 horas. Medidas convencionais de consultório não conseguiram demonstrar este resultado. O índice noite/dia (N/D) da PAD no início do estudo era maior nos pacientes que progrediram para o estágio de microalbuminúria do que os que não progrediram. Outros estudos^{62,63}, onde medidas ambulatoriais de PA foram utilizadas, também demonstraram que, mesmo antes da EUA atingir níveis diagnósticos de microalbuminúria, podem ser observados aumentos da PA. Estes achados sugerem que as alterações pressóricas

poderiam ter um papel no desenvolvimento da ND. De fato, as alterações pressóricas em pacientes DM tipo 1 já estão presentes em um estágio anterior ao aparecimento de microalbuminúria. Os níveis de PAS e PAD de 24 horas, assim como os valores diurnos e noturnos de PA estão mais elevados em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos quando comparados a indivíduos normais^{64,65}. Estes achados parecem se correlacionar de forma positiva com os níveis de EUA mesmo que estes ainda estejam dentro da faixa de normalidade^{64,65}. Da mesma forma, o ritmo circadiano da PA também encontra-se alterado em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos^{64,66,67,68}. Os mesmos autores^{53,59} que não demonstraram alterações no ritmo circadiano da PA em pacientes microalbuminúricos, também não observaram essas alterações nos pacientes normoalbuminúricos, o que pode ser explicado pelas falhas metodológicas já citadas anteriormente.

Assim como os níveis pressóricos de 24 horas, a atenuação do descenso noturno também parece ter relação com os níveis de EUA. Em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos mas com valores de EUA > 15 µg/min não foi observada uma diminuição significativa da PA durante a noite⁶⁴. Por outro lado, um estudo recente⁶⁹ não demonstrou diferença quando a FG e a EUA de pacientes com DM tipo 1 microalbuminúricos sem descenso noturno da PA [não mergulhadores ("non-dippers")] foram

comparados a pacientes que apresentavam declínio da PA noturna [mergulhadores (“dippers”)], o que pode ter-se devido ao pequeno número de pacientes estudados e a possibilidade de haver ocorrido um erro do “tipo 2”.

Além dos níveis de EUA, a duração do DM também poderia estar relacionada com as alterações do ritmo circadiano da PA. Níveis de PA noturnos mais elevados foram observados em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos com uma maior duração da doença tanto em adultos^{66,70} quanto em crianças⁶⁸.

Disfunção do Sistema Nervoso Autônomo e Alterações Pressóricas no Pacientes com Diabete Melito

A instalação NA nos pacientes com DM é lenta e gradual e, muitas vezes, seus sinais encontram-se obscurecidos pelos mecanismos reflexos compensatórios⁷¹. Inicialmente, pensava-se que a NA era uma complicação tardia do DM, já que só era diagnosticada em pacientes diabéticos com longa duração da doença. Contudo, a medida que novas técnicas para avaliar o SNA têm sido desenvolvidas, observou-se que a disfunção autonômica está presente em fases precoces do DM^{72,73}.

A avaliação do SNA através da monitorização da frequência cardíaca

(FC) em 24 horas parece ser mais sensível do que os testes realizados à beira do leito. Estes últimos são realizados em repouso, em ambiente hospitalar e exigem a cooperação do paciente, sendo, por estes motivos, pouco representativos do comportamento do SNA durante as 24 horas do dia ⁷⁴. Pacientes com DM com testes cardiovasculares normais podem apresentar uma redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ⁷⁵.

A avaliação do SNA nas 24 horas pode ser realizada através da análise VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência (análise espectral). O estudo da VFC no domínio do tempo consiste na análise da dispersão em torno da média dos intervalos RR normais ⁷⁶. São calculados índices que representam a variabilidade dos intervalos RR: média dos intervalos RR normais (RRMED), desvio padrão de todos intervalos RR normais (SDNN), média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em segmentos de 5 minutos nas 24 horas do dia (SDNNI), desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculadas em segmentos de 5 minutos nas 24 horas do dia (SDANNI), raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes nas 24 horas do dia (RMSSD), porcentagem das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes que excedem a 50 milissegundos (PNN50). A análise espectral estuda os componentes de baixa frequência [(BF) - oscilações na faixa de 0,05 a 0,15 Hz] que representa predominantemente a atividade simpática e de alta frequência [(AF) -

oscilações na faixa de 0,15 a 0,35 Hz] que representa a atividade parassimpática. Com a utilização de recursos matemáticos é possível a identificação e quantificação de cada um destes componentes ⁷⁷.

A atividade do SNA apresenta um ritmo circadiano com uma prevalência do tônus simpático durante o dia e nas primeiras horas da manhã e um aumento relativo da atividade parassimpática durante o sono ⁷⁸.

Uma menor atividade vagal avaliada por análise espectral durante a noite foi demonstrada em pacientes DM tipo 1 e DM tipo 2 sem NA ⁷⁹. Esta diminuição da atividade vagal parece estar relacionada com o grau de envolvimento renal pelo DM ^{80,81}. O controle metabólico e o tempo de duração do DM parecem também se relacionar a uma menor VFC como já foi demonstrado em crianças com DM tipo 1 ^{82,83}.

A perda do descenso noturno da PA também está relacionada com uma maior atividade simpática e com um menor tônus parassimpático durante a noite em pacientes com DM ⁵¹. Em pacientes DM tipo 1, foi observada uma correlação inversa da queda da PA durante a noite com o número de testes cardiovasculares alterados ⁸⁴. Estas anormalidades poderiam estar relacionadas aos mecanismos envolvidos nos acidentes cardiovasculares em pacientes diabéticos. Neste sentido, estudos do padrão pressórico de pacientes com DM devem sempre avaliar a presença

de alterações na modulação do SNA.

Outros Fatores Possivelmente Relacionados às Alterações do Ritmo Circadiano da Pressão Arterial no Paciente com Diabetes Melito

A HAS no paciente com DM parece estar relacionada a um aumento da resistência vascular periférica e também a uma maior quantidade de sódio corporal ²³. Em pacientes diabéticos com níveis pressóricos normais, já foi descrito um aumento em torno de 10 % no sódio corporal total ⁸⁵.

Entre os mecanismos relacionados a esta menor excreção de sódio, está o aumento da reabsorção tubular de glicose levando a um aumento do co-transporte de sódio ⁸⁶. A presença de uma resistência à ação do peptídeo natriurético atrial, como foi demonstrada em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos, poderia também estar envolvida ⁸⁷. Este fenômeno poderia levar a uma expansão do volume do líquido extracelular (VLE) antes do desenvolvimento de HAS e de microalbuminúria.

O aumento do VLE parece estar relacionado à ausência do descenso noturno em pacientes com ND ⁸⁸. É possível que as alterações no volume do líquido corporal total ocorram precocemente quando se considera a história natural da ND. Pacientes com hiperfiltração glomerular,

considerados como de risco para o desenvolvimento da ND, já apresentam um aumento do VLE.^{87,89} Níveis diminuídos de aldosterona e arginina-vasopressina, provavelmente secundários a um aumento do VLE, foram demonstrados em pacientes DM tipo 1 com microalbuminúria e ausência do descenso noturno da PA⁶⁹. Recentemente, foi demonstrado que níveis aumentados de catecolaminas estavam associados com um aumento da PA noturna em pacientes com DM tipo 1⁹⁰. Ainda não está esclarecido de que forma os fatores que regulam o líquido corporal total e a resistência vascular periférica estão envolvidos nas alterações do ritmo circadiano da PA em pacientes diabéticos.

Com base nestas considerações, são objetivos do presente trabalho:

1. Analisar a possível associação entre anormalidades da PA e da FG em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos.
2. Analisar os possíveis fatores associados às anormalidades da PA em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos.

Capítulo I - Associação de Hiperfiltração Glomerular com Anormalidades da Homeostase Pressórica em Pacientes com Diabetes Tipo 1 Normoalbuminúricos e Normotensos *

* Os resultados deste capítulo foram publicados em: Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL: Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. Diabetes Care 20:1329-1333, 1997.

SINOPSE

A hiperfiltração glomerular tem sido considerada um fator de risco para o desenvolvimento da microalbuminúria. Anormalidades do ritmo circadiano da PA já foram observadas em pacientes com DM tipo 1 normotensos normoalbuminúricos e também em pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos. O objetivo deste estudo foi analisar o padrão da PA em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos com hiperfiltração glomerular. Foi realizado um estudo transversal controlado. Trinta e oito pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos (EUA < 20 µg/min), 18 hiperfiltrantes e 20 normofiltrantes e 20 indivíduos normais equiparados para idade, sexo, cor da pele e índice de massa corporal (IMC) foram avaliados. A MAPA foi realizada pelo método auscultatório (Pressurometer IV, Del Mar Avionics), a FG foi medida pela técnica da injeção única do ⁵¹Cr-EDTA, o VLE através do volume de distribuição do ⁵¹Cr-EDTA e a EUA de 24 horas foi determinada por radioimunoensaio. A média da PAD durante a noite foi maior nos pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes (70,4 ± 7,8 mmHg) do que no grupo controle (65,1 ± 5,3 mmHg), sem diferença com os pacientes normofiltrantes (67,1 ± 6,3 mmHg, p = 0,04). O índice N/D da PAD foi maior nos pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes (92,0 ± 8,6%) quando comparados aos pacientes DM tipo 1 normofiltrantes (85,9 ± 4,8%) e ao

grupo controle ($87,0 \pm 6,8\%$; $p = 0,02$). Nos pacientes com DM, a FG se correlacionou de forma significativa com o índice N/D da PAD ($r = 0,5$, $p = 0,002$), com o VLE ($r = 0,4$, $p = 0,002$) e com a glico-hemoglobina [(HbA_{1c}), $r = 0,3$, $p = 0,03$]. Na análise de regressão múltipla passo a passo, as variáveis associadas com a FG foram o índice N/D da PAD, VLE e HbA_{1c} ($R^2 = 0,27$, $p = 0,003$). Em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos, a hiperfiltração glomerular está associada com uma PAD noturna aumentada e com uma diminuição do descenso noturna da PAD.

SUMMARY

Glomerular hyperfiltration has been considered a risk factor for the development of microalbuminuria. Abnormalities of circadian variation in blood pressure were observed in normotensive normo- and microalbuminuric type 1 diabetes mellitus patients. The aim of this study was to analyze the blood pressure pattern in normoalbuminuric type 1 diabetic patients with glomerular hyperfiltration. A controlled cross-sectional study was performed of 38 normotensive normoalbuminuric (urinary albumin excretion rate $< 20 \mu\text{g}/\text{min}$) type 1 diabetic patients (18 hyperfiltering, and 20 normofiltering) and 20 normal individuals matched for age, sex, color of the skin and body mass index. The 24-h ambulatory blood pressure was monitored using an auscultatory technique (Pressurometer IV, Del Mar Avionics); the glomerular filtration rate was measured by the ^{51}Cr -EDTA single-injection method, the extracellular volume by the distribution volume of ^{51}Cr -EDTA and the 24-h urinary albumin excretion rate was determined by radioimmunoassay. Mean nocturnal diastolic blood pressure was higher in hyperfiltering type 1 diabetic patients (70.4 ± 7.8 mmHg) when compared to the control group (65.1 ± 5.3 mmHg), with no difference with the normofiltering patients (67.1 ± 6.3 mmHg, $p = 0.04$). Diastolic blood pressure night/day ratio was higher in hyperfiltering type 1

diabetic patients ($92.0 \pm 8.6\%$) when compared to normofiltering patients ($85.9 \pm 4.8\%$) and control subjects ($87.0 \pm 6.8\%$, $p = 0.02$). In type 1 diabetic patients, the glomerular filtration rate significantly correlated with the diastolic blood pressure night/day ratio ($r = 0.5$, $p = 0.002$), extracellular volume ($r = 0.4$, $p = 0.002$) and glycated hemoglobin ($r = 0.3$, $p = 0.03$). In stepwise multiple regression analysis, factors associated with glomerular filtration rate were diastolic blood pressure night/day ratio, extracellular volume and glycated hemoglobin ($R^2 = 0.27$, $p = 0.003$). In normotensive and normoalbuminuric type 1 diabetic patients, glomerular hyperfiltration is associated with higher nocturnal diastolic blood pressure levels and with a blunted decrease in diastolic blood pressure.

INTRODUÇÃO

Um aumento da FG tem sido considerado como um fator de risco para o desenvolvimento da ND em pacientes DM tipo 1 ^{13,14,15,16}. Entretanto, em alguns estudos prospectivos a hiperfiltração glomerular não foi considerada de risco para o desenvolvimento da ND ^{17,18,91}. Portanto, o significado do aumento da filtração glomerular ainda é controverso.

Em um estudo prospectivo de 10 anos de acompanhamento com pacientes DM tipo 1, a EUA e a PA basais foram os principais fatores de risco para o desenvolvimento da ND e a FG basal influenciou de forma independente a PA final ⁹¹.

Aumentos dos valores pressóricos foram detectados em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos que progrediram para o estágio de microalbuminúria ⁶². Alterações dos níveis pressóricos avaliados por MAPA já foram observadas em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos ^{65,66,67} e têm sido associadas à duração do DM ⁶⁶ e com os níveis de EUA mesmo que estes ainda estejam dentro dos valores considerados normais ⁶⁵. Anormalidades do ritmo circadiano da PA têm sido descritas em pacientes DM tipo 1 microalbuminúricos ^{52,64,92}. Contudo, a FG não foi considerada em nenhum destes estudos.

É lógico sugerir que, se existir uma associação da hiperfiltração

glomerular com anormalidades da homeostase pressórica, pacientes com DM tipo 1 nos quais estas alterações estejam presentes, representariam um grupo com risco aumentado para o desenvolvimento da ND.

OBJETIVO

Analisar o padrão da pressão arterial em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos com hiperfiltração glomerular.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Delineamento Experimental

Trata-se de um estudo transversal controlado.

2. Pacientes

Trinta e oito pacientes DM tipo 1 pertencentes a uma coorte que vem sendo acompanhada no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde o ano de 1986 ^{3,20} concordaram em participar do estudo fornecendo o seu consentimento informado. Os pacientes foram selecionados por conveniência ⁹³. O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A definição de DM tipo 1 baseou-se nos critérios adotados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁹⁴ : início do quadro antes dos 40 anos de idade, apresentação de pelo menos um episódio de cetoacidose diabética e/ou cetonemia e necessidade inequívoca do uso de insulina

para a manutenção da vida dentro de 5 anos após o diagnóstico de DM.

Os critérios de inclusão foram: duração do DM >1 ano; idade >18 anos; EUA < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ em, pelo menos, duas ocasiões diferentes; PA medida em consultório < 140/90 mmHg também em duas ocasiões diferentes e ausência de cardiopatia isquêmica [eletrocardiograma (ECG) de esforço normal]; ou doença renal (sedimento urinário normal e urocultura negativa) ou de NA (pelo menos 4 de 5 testes cardiovasculares autonômicos normais). Nenhum dos pacientes era obeso ($\text{IMC} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) e nenhum vinha utilizando outras medicações além da insulina, e contraceptivos orais. Os pacientes faziam tratamento convencional com insulina, com uma ou duas injeções subcutâneas, com exceção de uma paciente que usava quatro injeções diárias. Os pacientes foram classificados em hiperfiltrantes ($n = 18$) e normofiltrantes ($n = 20$) de acordo com o limite superior da normalidade da FG previamente estabelecido em indivíduos normais (média + 2DP = $134,0 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ⁹⁵). Para a classificação do paciente em hiperfiltrante ou normofiltrante, foram utilizadas pelo menos três medidas de FG realizadas previamente ao início do estudo. Vinte indivíduos normais equiparados aos pacientes para idade, sexo, IMC, cor da pele, hábito de fumar e uso de contraceptivos orais formaram o grupo controle.

3. Métodos

3.1. Avaliação Clínica

Os pacientes foram submetidos à anamnese e exame clínico completo.

A PA foi aferida utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio com manguito de 25,0 x 12,5 cm, fases I-V de Korotkoff, após 10 minutos de repouso na posição sentada, tendo sido utilizado o valor médio de duas medidas para a realização dos cálculos.

A presença de neuropatia periférica foi avaliada através da sensibilidade vibratória utilizando-se um diapasão de 128 ciclos/s e através da pesquisa de reflexos tendinosos profundos (Aquileu e patelar) em membros inferiores. O diagnóstico de neuropatia periférica foi feito quando havia diminuição da sensibilidade vibratória e/ou diminuição dos reflexos profundos.

A NA foi avaliada através dos testes cardiovasculares autonômicos conforme descrito por Ewing⁹⁶. Os cinco testes realizados foram: resposta da frequência cardíaca à manobra de Valsalva, à respiração profunda e ao ortostatismo e resposta da PA ao ortostatismo e à força manual

sustentada.

A presença de retinopatia diabética foi avaliada pelo pesquisador (MP) por fundoscopia direta sob midríase e os achados duvidosos foram confirmados por um oftalmologista. Os achados foram classificados em fundoscopia normal e retinopatia não proliferativa (presença de microaneurismas associados ou não a microhemorragias, alterações venosas, exsudatos duros ou algodinosos). Nenhum paciente apresentou retinopatia proliferativa (neo-formação vascular).

3.2. Avaliação dos Parâmetros da Pressão Arterial

A MAPA foi realizada por método auscultatório, usando-se um monitor portátil (Pressurometer R IV, Del Mar Avionics, modelo 1990/1991, Irvine, Califórnia, EUA) o qual foi instalado no período da manhã. Antes da instalação, o monitor foi programado e testado por um microcomputador próprio do aparelho. O pressurômetro foi calibrado utilizando-se um manômetro de mercúrio e as medidas conferidas simultaneamente usando-se um estetoscópio convencional. Nenhum paciente apresentou diferenças nas duas aferições que excedessem a 5 mmHg na PAS ou na PAD. O monitor foi programado para fazer medidas a cada 10 min no período das 7 às 23 horas e a cada 15 minutos das 23 às 7 horas. Foram calculadas

médias horárias da PA e FC, assim como médias de 24 horas, diurnas, noturnas e índices N/D, sempre utilizando-se o horário em que os indivíduos relataram ter deitado e acordado. Cada paciente e indivíduo controle foi orientado a manter as suas atividades habituais e a preencher um diário anotando o número de cigarros fumados e a ocorrência de qualquer atividade diferente das usuais, assim como uma atividade física fora de sua rotina ou alguma discussão. Além disso, os pacientes anotaram também os valores das glicemias capilares aferidas por fitas reagentes antes do café da manhã, almoço, jantar e às 22 horas e, também, se houvesse a suspeita de hipoglicemia.

3.3. Avaliação Laboratorial

3.3.1. Medida da Filtração Glomerular e do Volume do Líquido Extracelular

A FG foi medida através da técnica da injeção única $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Uma solução contendo 100 mg de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), 100 ml de água bidestilada, 1 ml de álcool benzílico e 5,55 MBq de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ foi injetada nos pacientes. Foram coletadas amostras de sangue em tubos heparinizados nos tempos 0, 120, 180, 240 min. O horário da injeção e das

coletas foram registrados com precisão. As amostras foram centrifugadas a 3000 rpm por 5 minutos e o plasma separado em alíquotas de 2 ml cada uma (amostras feitas em duplicata). As amostras e a solução padrão (1:250) foram contados em contador Cobra auto-gama (Packard). O cálculo da FG (já corrigido para superfície corporal de 1,73 m²), foi realizado utilizando-se o programa HCPA-GENG-PESQUISA BIOMÉDICA:EDTA1. O coeficiente de variação do método é de 12% ⁹⁷. O VLE foi estimado através do volume de distribuição do ⁵¹Cr-EDTA ⁹⁸.

3.3.2. Medida de Excreção Urinária de Albumina

As dosagens foram feitas em amostras de urina estéril de 24 horas com tempo marcado de início e fim das coletas. Foram feitas duas coletas para excluir a presença de microalbuminúria.

A EUA foi medida através de radioimunoensaio com duplo anticorpo, utilizando-se "kit" comercial ("Diagnostic Products Corporation" Los Angeles; CV inter e intra-ensaio de 2,3% e 2,8%, respectivamente).

3.3.3. Avaliação Bioquímica

A glicose foi medida pelo método enzimático colorimétrico da glicose-

oxidase ⁹⁹ e a glico-hemoglobina por cromatografia por troca iônica. (Labtest^R valores normais: 5,3 - 8,0%, ¹⁰⁰). A frutossamina foi dosada por método colorimétrico, redução NBT (valores de referência: 1,87 - 2,87 mmol/l ¹⁰¹) e a creatinina pela reação de Jaffé ¹⁰², o sódio urinário por fotometria de chama ¹⁰³, e o colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos por método enzimático colorimétrico ^{104.105}.

4. Análise Estatística

Os três grupos estudados, pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes, pacientes com DM tipo 1 normofiltrantes e indivíduos controles foram comparados através de análise de variância (ANOVA) seguido pelo teste de comparação múltipla Student-Newman-Keuls (SNK). O teste t de Student foi usado para comparar os pacientes diabéticos hiperfiltrantes e normofiltrantes. Em caso de variáveis com distribuição não normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram analisadas através do teste Exato de Fisher ou qui quadrado. O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para se avaliar a relação entre a FG e o índices N/D da PAD, VLE, duração do DM, HbA_{1c}, EUA e sódio urinário. Com o objetivo de avaliar uma possível relação não linear entre a FG e índice N/D da PAD, foi utilizado um método estatístico denominado

"análise do ponto de quebra" ("breakpoint analysis") entre duas linhas ¹⁰⁶. Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla "passo a passo" para determinar os efeitos de diferentes fatores (variáveis independentes) na variabilidade da FG (variável dependente).

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, com exceção da EUA onde a mediana e a variação foram usadas.

O nível de significância adotado foi de 5 %.

RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes diabéticos e dos indivíduos controles estão descritas na tabela 1. Não foram observadas diferenças entre os três grupos quando comparados idade, sexo, cor da pele, IMC, hábito de fumar, número de leituras válidas da MAPA, história familiar de HAS e número de testes realizados em dias de trabalho ou em dias de lazer e uso de contraceptivos orais. A duração do DM, dose de insulina, presença de retinopatia não proliferativa e de neuropatia periférica foi similar nos pacientes hiperfiltrantes e nos pacientes normofiltrantes.

Quando foram comparadas as características laboratoriais entre os pacientes hiperfiltrantes e normofiltrantes, os pacientes hiperfiltrantes apresentaram níveis inferiores de triglicerídeos e creatinina sérica. Este grupo também apresentou níveis mais elevados do VLE e, por definição, valores de FG maiores. Estes resultados estão expressos na tabela 2.

Os resultados da MAPA e FC estão descritos na tabela 3. A PAD noturna foi significativamente maior nos pacientes hiperfiltrantes quando comparados aos indivíduos controles. Diferenças na variação diurna da PA foram expressas calculando-se o índice N/D. O índice N/D da PAD foi maior nos pacientes hiperfiltrantes quando comparados aos pacientes

normofiltrantes e ao grupo controle. Não foi encontrada diferença quando os pacientes normofiltrantes e os indivíduos controles foram comparados. Estes resultados permaneceram inalterados quando um dos indivíduos controles que apresentava o índice N/D da PAD menor (68,4%) foi retirado da análise. O índice N/D da PAS também foi maior nos pacientes hiperfiltrantes quando comparados aos pacientes normofiltrantes e ao grupo controle, porém o nível de significância adotado não foi atingido (ANOVA, $p = 0,055$). Os valores individuais da PAS e PAD estão demonstrados na figura 1.

As médias horárias da PAS e da PAD não foram diferentes entre os três grupos (Figura 2).

Neste estudo, foram definidos como indivíduos não mergulhadores, aqueles com uma redução da PAD noturna média $<10\%$ em relação aos valores da PAD médios diurnos. A proporção de não mergulhadores foi maior nos pacientes hiperfiltrantes (10/18) quando comparada aos pacientes normofiltrantes (3/20) e ao grupo controle (6/20) (qui-quadrado, $p = 0,02$). A proporção de não mergulhadores encontrada nos pacientes normofiltrantes não foi diferente do que a encontrada no grupo controle.

Nos pacientes diabéticos foram calculadas correlações entre FG e índice N/D da PAD ($r = 0,5$, $p = 0,002$), VLE ($r = 0,4$, $p = 0,002$) (Figura 3) HbA_1 ($r = 0,3$, $p = 0,03$), duração do DM ($r = -0,05$, $p = 0,4$), log EUA ($r =$

0,1, $p = 0,2$) e sódio urinário ($r = 0,09$, $p = 0,3$). Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla passo a passo tendo-se a FG como variável dependente. Variáveis com um valor de $p < 0,10$ na análise univariada e/ou consideradas de relevância biológica para a explicação da variabilidade da FG foram selecionadas para o modelo. Foram elas: índice N/D da PAD, VLE, HbA_{1c}, duração do DM, log EUA e sódio urinário. O índice N/D da PAD, o VLE e a HbA_{1c} explicaram 27% da variabilidade dos valores de FG. A duração do DM, log EUA e sódio urinário foram eliminados da equação final. O aumento do R^2 para cada etapa do modelo de regressão está descrito na tabela 4. A determinação do “ponto de quebra” na correlação linear obtida entre a FG e o índice N/D da PAD mostrou que uma linha “quebrada” é significativamente mais representativa ($F = 57,1$) do que uma linha contínua. O valor de FG de 140 ml/min/1,73 m² foi considerado o ponto de quebra, sendo que valores menores do que este, não mostraram correlação com o índice N/D da PAD.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES DM TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

	Hiper (n = 18)	Normo (n = 20)	Controles (n = 20)
Idade (anos)	32,1 ± 6,4 (22 - 40)	34,8 ± 7,8 (22 - 51)	32,7 ± 6,0 (22 - 47)
Sexo (feminino/masculino)	10/8	9/11	10/10
Cor da pele (preto/branco)	4/14	1/19	2/18
IMC (kg/m ²)	24,3 ± 3,8 (18,2 - 30,0)	22,0 ± 2,1 (18,4 - 24,8)	23,6 ± 2,3 (20,0 - 27,5)
Fumantes	6	3	4
MAPA realizada em dia de trabalho	12	15	15
História familiar de HAS	12	7	9
Nº de leituras válidas na MAPA	117,9 ± 15,7 (84 - 147)	122,0 ± 12,9 (91 - 137)	117,7 ± 10,4 (91 - 129)
Uso de contraceptivos orais	3	3	2
Duração do DM (anos)	6,5 ± 4,4 (1- 15)	8,4 ± 4,7 (1-17)	-
Dose de insulina (U/kg/dia)	0,7 ± 0,2 (0,4 - 1,1)	0,7 ± 0,3 (0,3 - 1,5)	-
Retinopatia não proliferativa	4	2	-
Neuropatia periférica	3	2	-

Hiper = pacientes hiperfiltrantes, Normo = pacientes normofiltrantes, IMC = índice de massa corporal, HAS = hipertensão arterial sistêmica; MAPA = monitorização ambulatorial da pressão arterial

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de indivíduos com a característica analisada

Todos os valores de p foram não significantes (ANOVA, teste t de Student, qui-quadrado e teste Exato de Fisher; p > 0,05)

TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS PACIENTES
DM TIPO 1

	Hiper (n = 18)	Normo (n = 20)
FG (ml/min/1,73m ²)	158,2 ± 13,9 (138,5 - 180,4)	117,4 ± 13,1 ^a (94,4 - 133,0)
VLE (l/1,73 m ²)	23,0 ± 3,7 (17,4 - 30,9)	19,6 ± 2,5 ^b (14,6 - 23,1)
EUA (µg/min)	4,4 (0,3 - 15,9)	4,7 (0,1 - 16,5)
Monitorização domiciliar da glicemia (mg/dl)	142,2 ± 50,4 (79,2 - 250,2)	138,6 ± 28,8 (75,6 - 175,0)
Glicemia de jejum (mg/dl)	140,0 ± 88,0 (54 - 207)	146,0 ± 86 (43 - 220)
HbA1 (%)	8,9 ± 2,2 (5,3 - 13,0)	8,7 ± 1,8 (5,0 - 11,4)
Frutosamina (mmol/l)	3,75 ± 0,84 (2,23 - 5,91)	3,48 ± 0,64 (2,39 - 4,77)
Colesterol (mg/dl)	169,5 ± 39,6 (116 - 256)	169,2 ± 28,4 (128 - 236)
HDL (mg/dl)	54,1 ± 17,5 (33 - 93)	48,7 ± 11,2 (29 - 75)
Triglicerídeos (mg/dl)	66,3 ± 25,8 (19 - 111)	94,0 ± 52,3 ^c (42 - 207)
Sódio Urinário (mEq/h)	9,1 ± 2,8 (5,4 - 14,3)	7,6 ± 2,7 (3,6 - 14,1)
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,2 (0,6 - 1,2)	1,0 ± 0,1 ^d (0,8 - 1,2)

Hiper = pacientes hiperfiltrantes, Normo = pacientes normofiltrantes, FG = filtração glomerular, VLE = volume do líquido extracelular, EUA = excreção urinária de albumina

Dados expressos como a média ± DP (variação) exceto valores de EUA que estão expressos em mediana (variação)

^a p < 0,001, ^b p = 0,002, ^c p = 0,04, ^d p = 0,007 (teste t de Student)

TABELA 3 - VALORES PRESSÓRICOS E DE FREQUÊNCIA CARDÍACA DOS PACIENTES DM TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

	Hiper (n = 18)	Normo (n = 20)	Controles (n = 20)
PAS - 24h (mmHg)	122,9 ± 10,1	114,9 ± 10,9	111,2 ± 9,5
PAD - 24h (mmHg)	74,7 ± 6,7	75,3 ± 6,6	72,2 ± 5,6
FC - 24h (bpm)	71,3 ± 6,7	68,6 ± 5,6	68,9 ± 5,2
PAS - dia (mmHg)	116,5 ± 11,9	119,9 ± 10,9	116,4 ± 10,6
PAD - dia (mmHg)	76,9 ± 7,1	78,4 ± 6,6	75,0 ± 6,1
FC - dia (bpm)	74,3 ± 6,2	71,2 ± 5,3	70,7 ± 4,6
PAS - noite (mmHg)	102,2 ± 10,2	97,7 ± 14,3	97,1 ± 9,9
PAD - noite (mmHg)	70,4 ± 7,8	67,1 ± 6,3	65,1 ± 5,3 ^a
FC - noite (bpm)	67,4 ± 9,1	62,2 ± 6,9	65,0 ± 10,0
Índice N/D PAS (%)	88,4 ± 8,1	81,5 ± 10,5	83,6 ± 6,8
Índice N/D PAD (%)	92,0 ± 8,6	85,9 ± 4,8	87,0 ± 6,8 ^b
Índice N/D FC (%)	90,7 ± 10,5	87,7 ± 6,4	91,6 ± 11,1

Hiper = pacientes hiperfiltrantes, Normo = pacientes normofiltrantes, bpm = batimentos por minuto, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, FC = frequência cardíaca, N/D = noite/dia

Dados expressos como média ± DP

^a = ANOVA, p = 0,04; SNK, p < 0,05 (hiper vs. controles)

^b = ANOVA, p = 0,02, SNK, p < 0,05 (hiper vs normo e controles)

TABELA 4 - ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA COM A FILTRAÇÃO GLOMERULAR COMO VARIÁVEL DEPENDENTE

Variáveis Independentes	R ²	F	p
Índice N/D da PAD	0,19	9,4	0,004
Índice N/D da PAD + VLE	0,24	6,7	0,003
Índice N/D da PAD + VLE + HbA ₁	0,27	5,7	0,003

N/D = noite/dia, PAD = pressão arterial diastólica, VLE = volume do líquido extracelular, HbA₁ = glico-hemoglobina

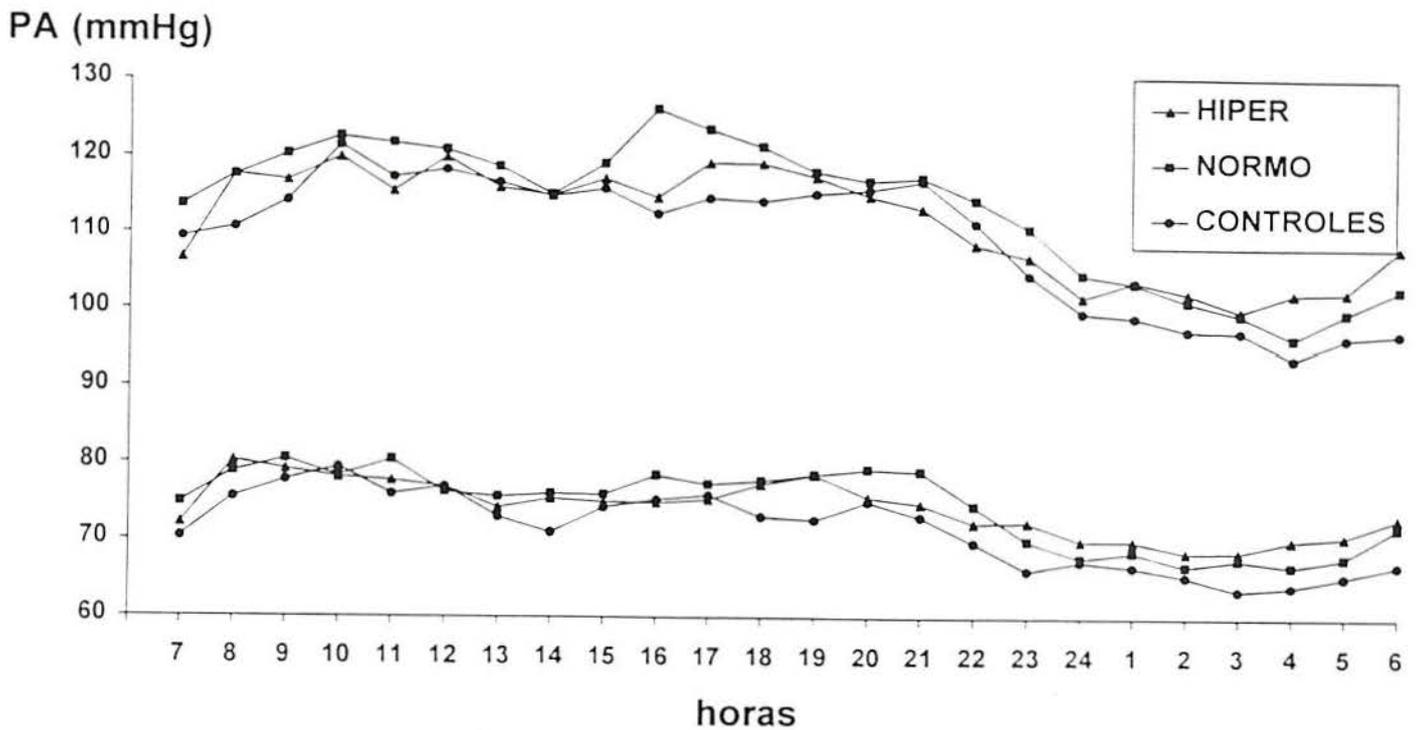


Figura 1 - Médias horárias dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle. HIPER = pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes; NORMO = pacientes DM tipo 1 normofiltrantes; Controles, grupo controle.

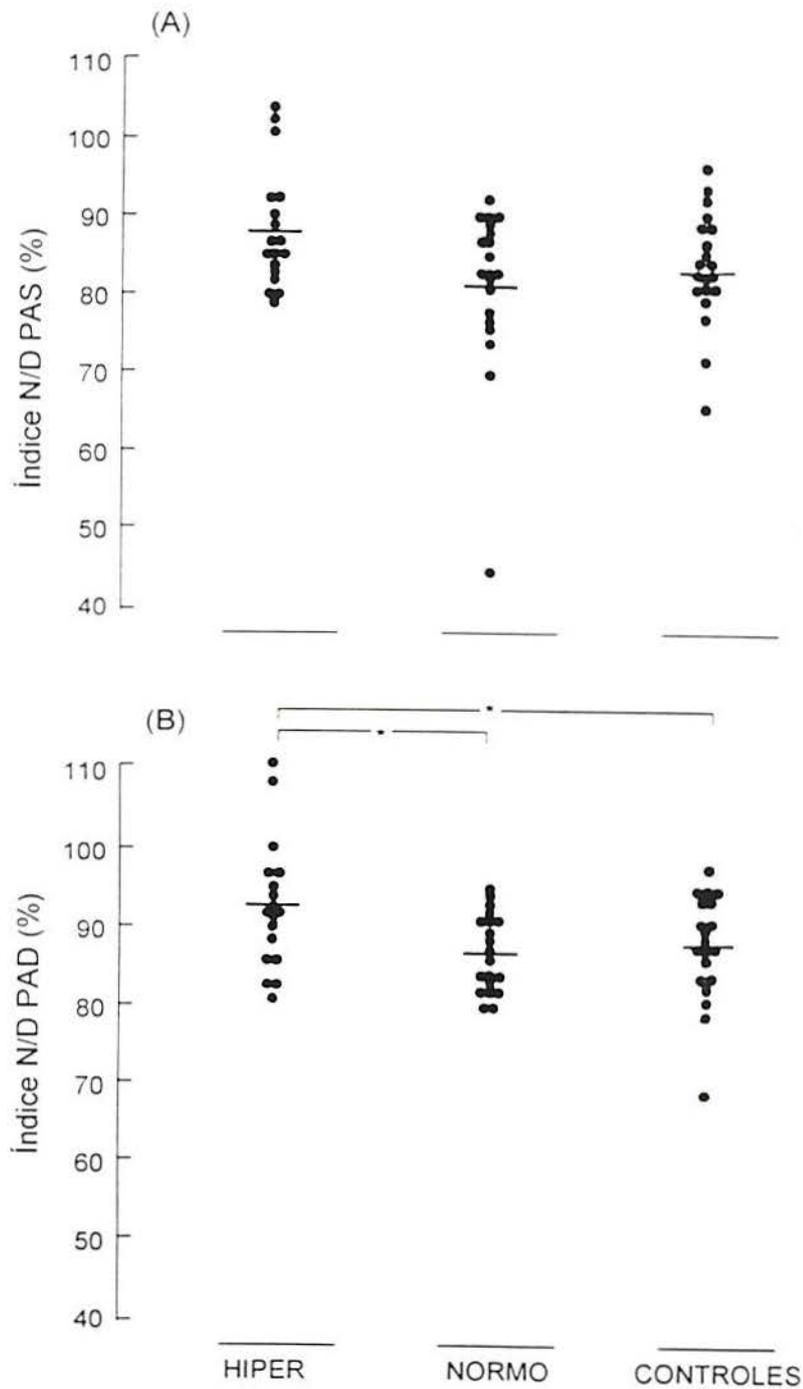


Figura 2 - Valores individuais dos índices noite/dia da pressão arterial sistólica e diastólica dos pacientes DM tipo 1 e grupo controle. HIPER = pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes (n = 18); NORMO = pacientes DM tipo 1 normofiltrantes (n = 20); Controles, grupo controle (n = 20). * p < 0,05

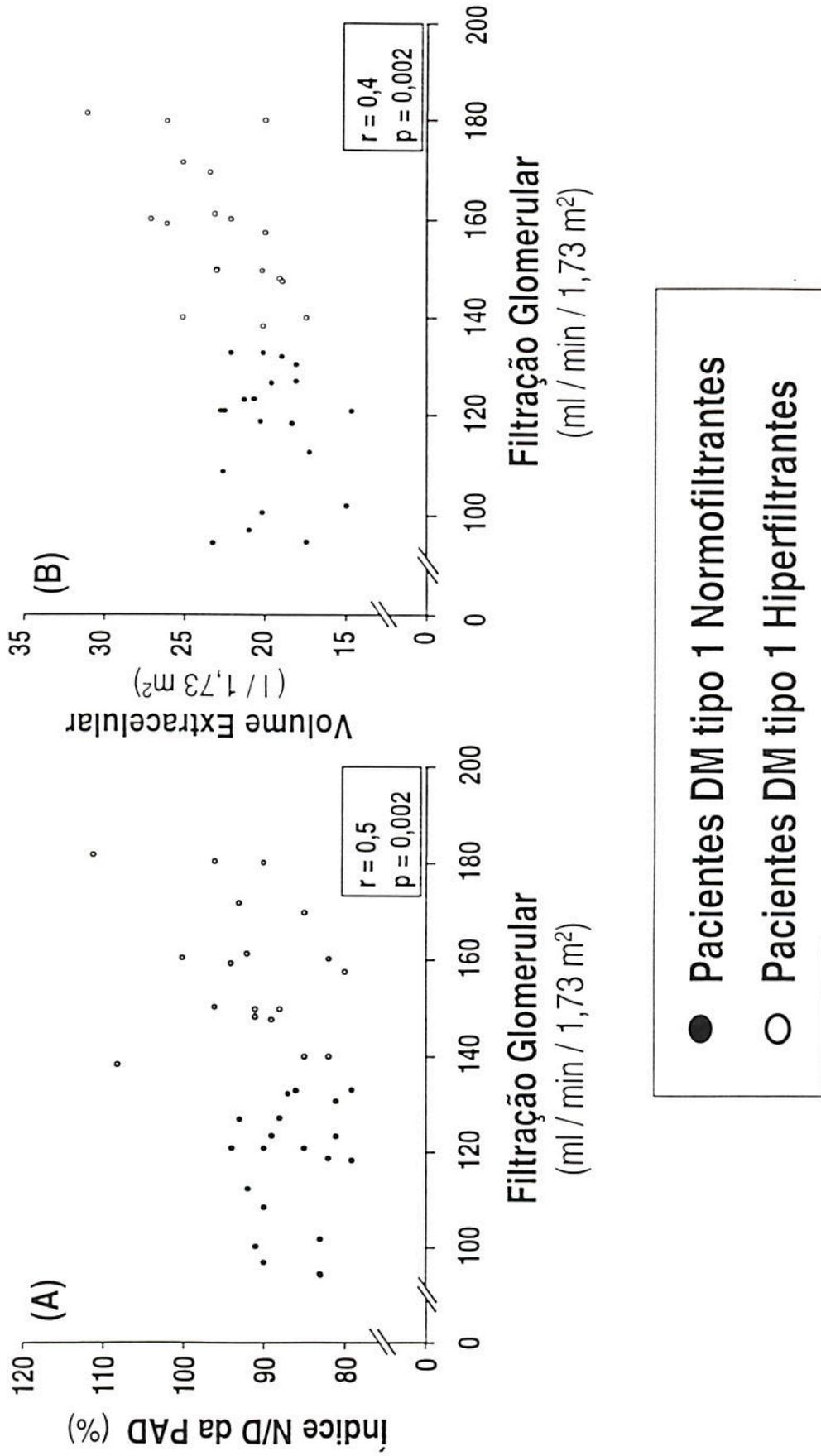


Figura 3 - Correlações entre filtração glomerular e índice N/D (noite/dia) da PAD (pressão arterial diastólica) (A) e volume do líquido extracelular (B) nos pacientes com DM tipo 1 hiperfiltrantes (n = 18) e normofiltrantes (n = 20)

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes DM tipo 1 com hiperfiltração glomerular apresentaram maiores níveis de PA noturna. A FG associou-se com uma menor diminuição da PAD durante a noite, com um VLE aumentado e com a HbA_{1c}. O índice N/D da PAD foi a variável que mais contribuiu para a variação da FG. É possível que exista um nível de FG acima do qual existam associações com anormalidades da PA. A análise de "ponto de quebra" demonstrou que apenas valores de FG acima de 140 ml/min/1,73m² apresentaram correlação significativa com o índice N/D da PAD. Este valor é próximo a 134 ml/min/1,73m², limite superior dos valores normais da FG previamente estabelecido em nosso serviço ⁹⁵.

É bem conhecida a influência do controle metabólico sobre a FG tanto em pacientes DM tipo 1 ¹⁰⁷ como em pacientes com DM tipo 2 ¹⁰⁸. A relação entre a FG e o VLE já foi demonstrada anteriormente ⁸⁹. A expansão do VLE poderia explicar alterações da homeostase pressórica em pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes. Contudo, a volemia não foi diferente quando um grupo similar de pacientes DM tipo 1 normofiltrantes e hiperfiltrantes foram comparados ⁸⁹. Um aumento transitório da volemia, secundário a uma redistribuição do VLE durante a noite, quando o

indivíduo permanece deitado por um tempo prolongado, poderia explicar a relação entre o VLE e anormalidades do ritmo circadiano da PA.

Outros autores ^{66,67} já demonstraram níveis pressóricos mais elevados durante a noite em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos. No estudo de Gilbert e colaboradores ⁶⁷, não é mencionado se a MAPA foi realizada em dias de trabalho ou lazer. Em outro estudo ⁶⁶, todos os indivíduos avaliados eram do sexo masculino e não há referência quanto ao hábito de fumar, número de testes realizados em dias de trabalho e o critério usado para definir o período da noite. Além disto, os autores compararam pacientes com duração do DM de 12 anos com pacientes com duração do DM de 2,4 anos.

A influência da duração do DM sobre a homeostase pressórica em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos já foi anteriormente descrita ^{66,70}. Nestes estudos, a FC noturna foi mais elevada nos pacientes com maior tempo de doença, provavelmente indicando o comprometimento do sistema nervoso parassimpático. Entretanto, em nenhum destes trabalhos foram realizados testes adequados para avaliação do SNA e o efeito da duração do DM na homeostase pressórica poderia representar a presença de NA. Já foi demonstrado uma associação entre disfunção autonômica e uma diminuição do descenso noturno da PAD em pacientes com DM ⁵¹. No presente estudo, os pacientes apresentavam testes cardiovasculares

normais e a FC noturna não era aumentada. Contudo, não fica excluída a possibilidade de que alterações iniciais na modulação autonômica estivessem presentes. Estas alterações poderiam ser detectadas com o emprego de testes mais sensíveis .

Outros autores ^{53,59} não demonstraram diferença significativa no índice N/D da PA quando compararam pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos e indivíduos saudáveis. No estudo de Hansen e colaboradores ⁵³, a MAPA foi realizada mais frequentemente em dias de lazer (71% nos pacientes DM tipo 1 e 75% nos controles) do que no presente estudo (24% nos pacientes DM tipo 1 e 29% nos controles; $p < 0,01$ para ambas comparações). A duração do DM (18 anos) também foi maior do que nos pacientes deste estudo . Em outro estudo ⁵⁹, o número de pacientes e indivíduos controles era pequeno (12 em cada grupo), foram usados períodos fixos para o cálculo das médias pressóricas noturnas (23:00-7:00) e todos os pacientes foram hospitalizados para a realização das medidas noturnas. Os autores não mencionam se o grupo controle também foi hospitalizado para a realização destas medidas. É importante ressaltar que a FG não foi avaliada em nenhum dos estudos citados acima.

A associação entre a FG e alterações do ritmo circadiano da PA poderia identificar um grupo de pacientes DM tipo 1 mais suscetível para o

desenvolvimento futuro da ND. Estudos prospectivos envolvendo este grupo particular de pacientes devem ser realizados para uma maior elucidação desta questão.

CONCLUSÃO

A hiperfiltração glomerular está associada com um aumento da PAD durante a noite e com uma diminuição do descenso noturno da PAD em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos.

Capítulo II - Fatores Associados a Anormalidades da Homeostase
Pressórica em Pacientes com Diabetes Mellito Tipo 1
Normoalbuminúricos e Normotensos

SINOPSE

A presença de anormalidades no ritmo circadiano da PA tem sido associada a uma predominância relativa da atividade do sistema nervoso simpático em pacientes diabéticos com NA. Pacientes com ND em que não foi observado o descenso noturno da PA podem apresentar um aumento do VLE. O objetivo deste estudo foi avaliar os fatores relacionados às alterações da homeostase pressórica em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos. Foi realizado um estudo transversal controlado onde foram estudados 34 pacientes DM tipo 1 (28 homens, idade = $34 \pm 7,2$ anos) normoalbuminúricos (EUA < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$) normotensos (PA < 140/90 mmHg) e com testes cardiovasculares autonômicos normais. Quinze indivíduos normais equiparados para idade, sexo, cor da pele, IMC e hábito de fumar formaram o grupo controle. A MAPA foi realizada com um monitor portátil (Del Mar Avionics) pela técnica auscultatória. Durante o dia, as medidas da PA foram realizadas a cada 10 min e durante a noite a cada 15 min. As médias diurnas e noturnas da PA foram calculadas utilizando-se os horários anotados pelos indivíduos em relação à hora que deitaram e levantaram. Os pacientes que apresentaram na MAPA uma queda noturna da PAD < 10% em relação aos valores da PAD médios diurnos foram considerados não mergulhadores (n = 12). A

VFC foi avaliada utilizando-se um registro eletrocardiográfico durante 24 horas do dia e analisado por um analisador de registro prolongado de ECG em pacientes no exercício de suas atividades habituais durante as 24 horas do dia [Holter (Del Mar Avionics, modelo 750A)]. A VFC foi analisada no domínio do tempo, onde foram utilizados seis índices que avaliam a dispersão dos intervalos RR normais em torno da média durante as 24 horas do dia, e no domínio da frequência (análise espectral) por um período de 256 s durante o sono e durante o teste do ortostatismo involuntário ("tilt table test"). A VFC no domínio da frequência foi avaliada através dos componentes de BF (0,05-0,15 Hz, predomínio do sistema nervoso simpático) e de AF (0,15-0,35 Hz, sistema nervoso parassimpático), além da potência espectral total e do índice BF/AF. A FG foi maior no grupo de pacientes DM tipo 1 não mergulhadores quando comparados aos pacientes mergulhadores ($148,8 \pm 24,9$ e $124,7 \pm 23,0$ ml/min/ $1,73\text{m}^2$, respectivamente; $p = 0,01$). O VLE também foi maior no grupo de não mergulhadores ($22,7 \pm 3,8$ l/ $1,73\text{m}^2$) do que nos mergulhadores ($20,2 \pm 3,0$ l/ $1,73\text{m}^2$, $p = 0,048$). Os índices de VFC no domínio do tempo não foram diferentes quando os três grupos foram comparados. O componente de BF na posição supina foi maior nos não mergulhadores [$0,41 \pm 0,11$ unidades normalizadas (UN)] quando comparados aos mergulhadores ($0,28 \pm 0,12$ UN). O grupo controle não diferiu dos dois grupos de pacientes ($0,29 \pm 0,16$ UN; $p = 0,07$). O

componente de BF durante o sono também foi maior nos não mergulhadores do que nos mergulhadores ($0,28 \pm 0,13$ e $0,18 \pm 0,10$ UN, respectivamente; $p = 0,03$). O índice de BF/AF durante o sono foi menor no grupo de DM tipo 1 mergulhadores ($0,53 \pm 0,46$) quando comparado aos não mergulhadores ($0,96 \pm 0,57$) e ao grupo controle ($0,85 \pm 0,67$; $p = 0,03$). No teste do ortostatismo involuntário os pacientes DM tipo 1 não mergulhadores não demonstraram ativação do sistema nervoso simpático durante o teste ($p = 0,27$), ao contrário dos pacientes DM tipo 1 mergulhadores ($p = 0,001$). Na análise de regressão linear múltipla passo a passo, tendo-se o índice N/D da PAD como variável dependente e como variáveis independentes o VLE, duração do DM, log EUA, FG e o componente de BF durante o sono; o VLE e o componente de BF durante o sono permaneceram significativamente associados ao índice N/D da PAD e contribuíram em 25% para a variabilidade deste índice. Em conclusão, pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos, normotensos, com testes cardiovasculares autonômicos normais e com ausência do descenso noturno da PAD apresentam um aumento da atividade simpática durante o sono. Nos pacientes DM tipo 1, um aumento do VLE e do componente de BF estão associados à uma diminuição da queda da PAD durante a noite.

SUMMARY

A relative nocturnal sympathetic predominance is associated with abnormalities in the blood pressure circadian rhythm in diabetic patients with autonomic neuropathy. An increased extracellular volume was observed in patients with diabetic nephropathy with a blunted nocturnal fall in blood pressure. The aim of this study was to evaluate the factors related to the abnormalities of blood pressure homeostasis in normoalbuminuric normotensive type 1 diabetic patients. A controlled cross-sectional design was used. Thirty-four normotensive (blood pressure < 140/90 mmHg) normoalbuminuric (albumin excretion rate < 20 μ g/min) type 1 diabetic patients (28 males, age = 34 \pm 7.2 years) who presented normal cardiovascular autonomic reflex tests, were studied. Fifteen healthy subjects matched for age, sex, color of the skin, body mass index and smoking habits formed the control group. Glomerular filtration rate was measured by the ^{51}Cr -EDTA single-injection technique. Extracellular volume was estimated as the ^{51}Cr -EDTA distribution volume. Twenty-four hour ambulatory blood pressure was measured by a portable monitor (Del Mar Avionics, auscultatory technique) at 10 min intervals during the day and 15 min intervals during the night (self-reported time for going to bed and rising). Subjects with a fall in nocturnal diastolic blood pressure <10% were

considered as non-dippers. A twenty-four hour ECG (Holter Analyser - Del Mar Avionics, model 750A) was recorded and six indices of heart rate variability in the time domain that analyze the normal RR intervals dispersion around the mean were calculated. The heart rate variability in the frequency domain (power spectral analysis) in a 256 s period during sleep and during the tilt table test were also evaluated. Oscillations in the 0.05-0.15 Hz band (low frequency, sympathetic activity mainly), oscillations in the 0.15-0.35 Hz band (high frequency, vagal tone), the total spectral power and the low/high ratio were analyzed. The glomerular filtration rate was higher in the non-dippers (148.8 ± 29.9 ml/min/1.73m²) when compared to dipper type 1 diabetic patients (124.7 ± 23.0 ml/min/1.73m²; $p = 0.01$). The extracellular volume was also higher in the non-dipper group than in the dipper patients (22.7 ± 3.8 and 20.2 ± 3.0 l/1.73m², respectively; $p = 0.048$). Heart rate variability indices in the time domain did not differ when the three groups were compared. Non-dipper patients presented a higher low frequency component than dippers in the supine position (0.41 ± 0.11 NU; 0.28 ± 0.12 NU, respectively). The control group did not differ from the type 1 diabetic patients (0.29 ± 0.16 NU; $p = 0.07$). The low frequency component during sleep was also higher in non-dippers than in dipper patients (0.28 ± 0.13 NU; 0.18 ± 0.10 NU; $p = 0.03$). The low/high ratio asleep was lower in the type 1 diabetic dipper patients (0.53 ± 0.46) when compared to non-dippers (0.96 ± 0.57) and the control group

(0.85 ± 0.67 ; $p = 0.03$). In the tilt-table test, the non-dippers did not activate the sympathetic system ($p = 0.27$). On the other hand, the dipper patients showed an increase in the low frequency component during the test ($p = 0.001$). In a stepwise multiple linear regression analysis with the diastolic blood pressure night/day ratio as the dependent variable and extracellular volume, diabetes duration, log albumin excretion rate, glomerular filtration rate and the low frequency component during sleep as independent variables, the extracellular volume and the low frequency component during sleep were significantly associated to the diastolic blood pressure night/day ratio and accounted for 25% of its variation. In conclusion, type 1 diabetic normoalbuminuric normotensive patients with a blunted fall in nocturnal diastolic blood pressure present a higher sympathetic activity during sleep. In the diabetic patients, an increased extracellular volume and the low frequency component are associated with a blunted decrease in diastolic blood pressure during the night.

INTRODUÇÃO

A ausência do declínio da PAD durante o período do sono está associada a um maior envolvimento de órgãos alvo em indivíduos normotensos e hipertensos ¹⁰⁹. Anormalidades do ritmo circadiano da PA foram demonstradas em pacientes diabéticos com NA associadas a um aumento relativo da atividade do sistema nervoso simpático ⁴⁰. Em pacientes com ND que apresentavam ausência do descenso noturno da PA foi observado um aumento do VLE ⁸⁶. Pacientes com DM tipo 1 normotensos e ainda normoalbuminúricos, porém com hiperfiltração glomerular, já apresentam alterações da homeostase pressórica. Um maior índice N/D da PAD foi observado em pacientes com hiperfiltração glomerular quando comparados a pacientes com FG normal ¹¹⁰.

A avaliação da VFC no domínio do tempo e da frequência tem sido considerada um método sensível para a avaliação da função autonômica ^{78,111}. Em indivíduos normais, há um predomínio do tônus vagal e uma atenuação da atividade do sistema nervoso simpático durante o sono ⁷⁸. O teste do ortostatismo involuntário ("tilt table test") tem se mostrado útil como uma manobra gravitacional para o estímulo do sistema simpático ¹¹².

OBJETIVO

Avaliar os fatores relacionados às alterações da homeostase pressórica em pacientes com DM tipo 1, especialmente o volume do líquido extracelular e atividade do SNA.

PACIENTES E MÉTODOS

1. Delineamento Experimental

Neste estudo foi adotado um delineamento experimental do tipo transversal controlado.

2. Pacientes

Foram estudados 34 pacientes DM tipo 1 classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) ⁹⁴. Estes pacientes foram selecionados por conveniência ⁹³ e pertencem a uma coorte que vem sendo acompanhada no Ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre desde o ano de 1986 ^{3,20}. Estes concordaram em participar do estudo após esclarecidos acerca do mesmo (consentimento informado). O projeto foi aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os critérios de inclusão foram: duração da doença >1 ano; idade >18 anos; EUA < 20 $\mu\text{g}/\text{min}$ em, pelo menos, duas ocasiões diferentes; PA

medida em consultório < 140/90 mmHg também em duas situações diferentes, ausência de NA, caracterizada por, pelo menos, quatro dos cinco testes cardiovasculares autonômicos normais⁹⁶, ausência de doença cardíaca (ECG de esforço normal) e ausência de doença renal (sedimento urinário normal e urocultura negativa). Nenhum paciente era obeso (IMC > 30 kg/m²) e os pacientes não vinham utilizando outras medicações além de insulina e contraceptivos orais. Com exceção de uma paciente que usava quatro injeções diárias subcutâneas de insulina, os demais pacientes faziam tratamento convencional utilizando uma ou duas injeções diárias. Pacientes que durante a realização da MAPA apresentaram uma diminuição da PAD durante a noite <10%, foram classificados como não mergulhadores (n = 12) e com um descenso noturno da PAD ≥ 10% foram classificados como mergulhadores (n = 22). Quinze indivíduos normais equiparados aos pacientes para idade, IMC, cor da pele e hábito de fumar formaram o grupo controle.

3. Métodos

3.1. Avaliação Clínica

Os indivíduos foram submetidos à anamnese e exame clínico

completo.

A PA foi aferida usando-se esfigmomanômetro de mercúrio com manguito de 12,5 cm x 25,0 cm, fases I-V de Korotkoff, após 10 min de repouso na posição sentada, tendo sido utilizado o valor médio de duas aferições.

Para avaliar a presença de neuropatia periférica, a sensibilidade vibratória foi avaliada com diapásão de 128 ciclos/s e foi feita a pesquisa de reflexos tendinosos profundos (reflexos patelar e Aquileu) em membros inferiores. O diagnóstico de neuropatia periférica foi feito quando havia diminuição da sensibilidade vibratória e/ou diminuição dos reflexos tendinosos profundos.

A NA foi avaliada através dos testes cardiovasculares autonômicos descritos por Ewing⁹⁶. Os cinco testes realizados foram: resposta da FC à manobra de Valsalva, respiração profunda e ortostatismo e resposta da PA ao ortostatismo e à força manual sustentada.

A presença de retinopatia diabética foi avaliada pelo pesquisador (MP) por fundoscopia direta sob midríase e os achados duvidosos foram confirmados por um oftalmologista. Os achados foram classificados em fundoscopia normal e retinopatia não proliferativa (presença de microaneurismas associados ou não a microhemorragias, alterações venosas, exsudatos duros ou algodonosos). Nenhum paciente apresentou

retinopatia proliferativa (neo-formação vascular).

3.2. Avaliação dos Parâmetros da Pressão Arterial

A MAPA foi realizada usando-se um monitor portátil (Pressurometer R IV, Del Mar Avionics, modelo 1990/1991, Irvine, Califórnia, EUA), pela técnica auscultatória. O protocolo utilizado para a instalação do aparelho, aferição das medidas e orientações dadas aos pacientes foi descrito no Capítulo I (pg. 41).

3.3. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para análise de VFC foi realizada monitorização eletrocardiográfica contínua em 24 horas com os pacientes no exercício de suas atividades habituais (Holter), utilizando-se um gravador com dois canais. No final da gravação, a fita foi analisada em um analisador de Holter (Del Mar Avionics, modelo 750A, Irvine, Califórnia, EUA), pela técnica semi-automática. Uma série temporal dos intervalos RR (resolução de 2,4 ms) foi construída utilizando-se apenas os intervalos RR normais. Foram excluídos os artefatos, batimentos ectópicos e pausas compensatórias. Posteriormente, os dados foram analisados através de um programa criado

no Setor de Engenharia Biomédica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (EF). A VFC foi analisada através dos índices no domínio do tempo os quais avaliam a dispersão dos intervalos RR normais em torno da média: RRMED, SDNN, SDNNI, SDANNI, RMSSD e PNN50. A VFC no domínio da frequência (análise espectral) foi obtida através da aplicação da transformação rápida de Fourier ¹¹³ em um período de 256 s da série temporal, utilizando-se o pacote de VFC da Del Mar Avionics. Este método é capaz de avaliar a modulação autonômica sobre o nó sinusal. Foram analisadas as oscilações de BF (0,05 a 0,15 Hz) que refletem a atividade predominantemente simpática e as oscilações de AF (0,15 a 0,35 Hz) que representam a atividade vagal ^{114,115}. Foi também analisada a potência espectral total (0,017 a 0,5 Hz) que representa a variabilidade total da VFC naquele período de tempo analisado e também foi calculado um índice que reflete o balanço simpátovagal (BF/AF). A análise espectral foi realizada em dois períodos diferentes: durante o sono, no período em que foi detectada a menor FC e durante o teste do ortostatismo involuntário.

3.4. Teste do Ortostatismo Involuntário ("Tilt Table Test")

O teste do ortostatismo involuntário consiste em um teste de estímulo gravitacional onde, em situações normais, existe uma ativação do sistema nervoso simpático e uma supressão do sistema nervoso

parassimpático¹¹².

Os indivíduos ficaram em uma sala silenciosa, em repouso durante 15 minutos, deitados em decúbito dorsal em uma mesa de inclinação mecânica. Após este período, a mesa foi inclinada a 90° e os indivíduos permaneceram em ortostatismo durante 10 min. Antes do teste, duas cintas de couro foram colocadas em torno do tórax e dos membros inferiores a fim de garantir a segurança do procedimento. A análise espectral foi realizada nos últimos 256 s de repouso na posição supina (fase 0), nos primeiros 256 s após a manobra de elevação para o ortostatismo (fase 1) e nos últimos 256 s prévios ao término do teste (fase 2). Foram analisados os componentes de BF e AF nestes três períodos.

3.5. Avaliação Laboratorial

3.5.1. Medida da Filtração Glomerular e do Volume do Líquido Extracelular

A FG foi medida através da técnica da injeção única do ⁵¹Cr-EDTA. O coeficiente de variação do método é de 12%⁹⁷. O protocolo adotado para a realização desta medida está descrito no Capítulo I (pg. 42). O VLE foi estimado através do volume de distribuição do ⁵¹Cr-EDTA⁹⁸.

3.5.2. Medida de Excreção Urinária de Albumina

As dosagens foram feitas em amostras de urina estéril de 24 horas com tempo marcado. Foram feitas duas coletas para excluir a presença de microalbuminúria.

A EUA foi medida através de radioimunoensaio com duplo anticorpo, utilizando-se "kits" comerciais ("Diagnostic Products Corporation" Los Angeles; CV inter e intra-ensaio de 2,3% e 2,8%, respectivamente).

3.5.3. Avaliação Bioquímica

A glicose foi medida pelo método enzimático colorimétrico da glicose-oxidase ⁹⁹, a glico-hemoglobina por cromatografia por troca iônica [Labtest^R, valores de referência: 5,3-8,0%, ¹⁰⁰] e a frutossamina por método colorimétrico [redução NBT, Labtest^R, valores de referência: 1,87 - 2,87 mmol/l ¹⁰¹]. A creatinina pela reação de Jaffé ¹⁰², o sódio urinário por fotometria de chama ¹⁰³, e o colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos por método enzimático colorimétrico ^{104,105}.

4. Análise Estatística

Os dados relativos aos pacientes DM tipo 1 mergulhadores, os pacientes DM tipo 1 não mergulhadores e o grupo controle foram comparados através de ANOVA seguido do teste de comparação múltipla de Student-Newman-Keuls. Os pacientes DM tipo 1 mergulhadores e os pacientes DM tipo 1 não mergulhadores foram comparados através do teste t de Student. Para a análise das variáveis com distribuição não normal (EUA e índices de VFC no domínio do tempo e da frequência) foram feitas transformações logarítmicas. Foi utilizada ANOVA para medidas repetidas para avaliar a resposta dos componentes de BF e AF ao teste do ortostatismo involuntário. As variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste exato de Fisher e pelo qui-quadrado. O teste de correlação de Pearson foi utilizado para avaliar a relação entre o índice N/D da PAD com a duração do diabetes, FG, VLE, log EUA e log componente de BF durante o sono. Foi realizada uma análise de regressão múltipla passo a passo para se determinar o efeito de diferentes variáveis (variáveis independentes) sobre a variabilidade do índice N/D da PAD (variável dependente).

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão, exceto para a EUA onde foram usados mediana e variação.

O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

As características clínicas dos pacientes DM tipo 1 mergulhadores, não mergulhadores e grupo controle estão expressas na tabela 1. Os três grupos estudados não diferiram em relação a idade, sexo, cor da pele, IMC, hábito de fumar, Holter realizado em dia de trabalho e história familiar de HAS. A duração do DM, a presença de retinopatia não proliferativa e de neuropatia periférica não foi diferente nos dois grupos de pacientes com DM tipo 1 ($p > 0,05$).

A FG e o VLE foram maiores nos pacientes não mergulhadores quando comparados aos mergulhadores ($p = 0,01$ e $p = 0,048$, respectivamente). O sódio urinário, os níveis de EUA, os índices de controle glicêmico, o perfil lipídico e a creatinina sérica foram similares entre os dois grupos ($p > 0,05$). (Tabela 2).

A PAS noturna foi maior nos pacientes DM tipo 1 não mergulhadores, quando comparados aos pacientes mergulhadores e ao grupo controle. Os pacientes DM tipo 1 mergulhadores e o grupo controle não diferiram entre si. A PAD noturna também foi maior nos pacientes não mergulhadores do que nos pacientes mergulhadores e grupo controle. Os dois últimos grupos não diferiram quando comparados. O índice N/D da PAS foi maior nos

pacientes não mergulhadores do que nos pacientes mergulhadores e grupo controle. Este índice não foi diferente nestes dois últimos grupos. Por definição, o índice N/D da PAD foi maior no grupo de pacientes não mergulhadores do que no grupo de pacientes mergulhadores e grupo controle. O índice N/D da PAD dos pacientes mergulhadores e do grupo controle não foram diferentes quando comparados. As PAS e PAD de 24 horas, assim como as médias diurnas não diferiram quando os três grupos foram comparados. Estes dados estão expressos na tabela 3.

Na tabela 4 estão descritos os dados da análise da VFC. Não houve diferença entre os pacientes DM tipo 1 mergulhadores, não mergulhadores e grupo controle na análise dos índices de VFC no domínio do tempo. Durante o sono, o componente de BF foi maior nos pacientes DM tipo 1 não mergulhadores em relação aos mergulhadores. O grupo controle não diferiu dos dois grupos de pacientes. O índice BF/AF durante o sono foi diferente quando os três grupos foram comparados. Os pacientes DM tipo 1 mergulhadores apresentaram um índice menor do que os outros dois grupos, os quais não diferiram entre si. Outros índices de VFC analisados no domínio da frequência não foram diferentes na comparação entre os três grupos.

Durante o teste do ortostatismo involuntário, o componente de BF aumentou nos pacientes mergulhadores ao contrário dos pacientes não

mergulhadores, nos quais não houve resposta do sistema nervoso simpático (ANOVA para medidas repetidas, $p = 0,27$). No grupo controle, também foi demonstrado um aumento do tônus simpático durante o teste, mas o nível de significância atingido foi limítrofe (ANOVA para medidas repetidas, $p = 0,07$). O componente de AF foi suprimido em todos os três grupos durante o teste. Estes resultados estão demonstrados na tabela 5 e na figura 1. O componente de BF na fase 0 do teste do ortostatismo involuntário foi maior no grupo de pacientes não mergulhadores quando comparados aos pacientes mergulhadores não diferindo do grupo controle. Não houve diferença entre os pacientes mergulhadores e o grupo controle (ANOVA, $p = 0,07$; SNK $< 0,05$).

Na análise univariada, o índice N/D da PAD se correlacionou com o VLE ($r = 0,4$, $p = 0,01$) e com a FG ($r = 0,4$, $p = 0,01$). O componente de BF durante o sono ($r = 0,2$, $p = 0,08$), a duração do DM ($r = - 0,04$, $p = 0,8$) e o log EUA ($r = 0,008$, $p = 0,9$) não se correlacionaram com o índice N/D da PAD. Foi realizada uma análise de regressão linear múltipla passo a passo tendo-se o índice N/D da PAD como variável dependente. Variáveis com um valor de $p < 0,10$ na análise univariada e/ou consideradas de relevância biológica para a explicação da variabilidade do índice N/D da PAD foram selecionadas para o modelo. Foram elas: VLE, FG, duração do DM, log EUA e o componente de BF durante o sono. O VLE e o componente de BF durante o sono permaneceram na equação final e sua

contribuição sobre a variabilidade observada no índice N/D da PAD foi de 25%. O aumento do R^2 para cada etapa do modelo de regressão está expresso na tabela 6.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES DM TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

	Mergulhadores (n = 22)	Não Mergulhadores (n = 12)	Controles (n = 15)
Idade (anos)	34,1 ± 6,7 (22 - 47)	33,8 ± 8,2 (22 - 51)	31,5 ± 5,5 (22 - 42)
Sexo (feminino/masculino)	11/11	5/7	7/8
Cor da pele (preto/branco)	1/21	1/11	2/15
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 2,6 (18,4 - 28,7)	24,4 ± 4,0 (18,2 - 30,0)	23,4 ± 6,5 (20,0 - 27,5)
Fumantes	4	3	3
Holter realizado em dias de trabalho	18	6	10
História familiar de HAS	9	4	8
Duração do DM (anos)	8,2 ± 4,3 (1 - 16)	6,7 ± 5,4 (2 - 17)	-
Dose de insulina (U/kg/dia)	0,68 ± 0,18 (0,4 - 1,1)	0,75 ± 0,36 (0,4 - 1,5)	-
Retinopatia não proliferativa	5	1	-
Neuropatia periférica	4	0	-

IMC = índice de massa corporal, HAS = hipertensão arterial sistêmica

Dados expressos como a média ± DP (variação) ou número de indivíduos com a característica analisada

Todos os valores de p foram não significantes (ANOVA, teste t de Student, qui-quadrado e teste Exato de Fisher; p > 0,05)

TABELA 2- CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DOS PACIENTES DM TIPO 1

	Mergulhadores (n = 22)	Não Mergulhadores (n = 12)
FG (ml/min/1,73m ²)	124,7 ± 23,0 (94,4 - 180,2)	148,8 ± 24,9 ^a (100,4 - 171,8)
VLE (l/1,73 m ²)	20,2 ± 3,0 (14,6 - 26,8)	22,7 ± 3,8 ^b (17,2 - 30,9)
Sódio urinário (mEq/h)	7,8 ± 2,9 (3,6 - 14,1)	9,5 ± 2,7 (5,6 - 14,3)
EUA (µg/min)	4,9 (0,1 - 16,5)	6,8 (0,3 - 15,9)
HbA _{1c} (%)	8,6 ± 2,0 (5,0 - 13,0)	8,8 ± 1,6 (5,6 - 11,6)
Frutosamina (mmol/l)	3,5 ± 0,6 (2,4 - 4,8)	3,7 ± 0,9 (2,2 - 5,9)
Colesterol (mg/dl)	169,3 ± 34,1 (116 - 256)	167,5 ± 31,8 (116 - 235)
HDL (mg/dl)	48,8 ± 12,0 (29 - 75)	50,7 ± 14,9 (28 - 87)
Triglicerídeos (mg/dl)	82,8 ± 47,3 (19 - 207)	81,5 ± 42,9 (29 - 198)
Creatinina (mg/dl)	1,0 ± 0,1 (0,6 - 1,2)	0,9 ± 0,2 (0,6 - 1,2)

FG = filtração glomerular, VLE = volume do líquido extracelular, EUA = excreção urinária de albumina

Dados expressos como média ± DP, exceto para EUA [mediana (variação)]

^a p = 0,01, ^b p = 0,048 (teste t de Student)

**TABELA 3 - VALORES PRESSÓRICOS DOS PACIENTES DM TIPO 1
E GRUPO CONTROLE**

	Mergulhadores (n = 22)	Não Mergulhadores (n = 12)	Controles (n = 15)
PAS - 24h (mmHg)	112,5 ± 10,0	116,3 ± 11,0	112,6 ± 8,5
PAD - 24h (mmHg)	75,0 ± 6,0	75,8 ± 6,2	72,7 ± 5,6
PAS - dia (mmHg)	118,1 ± 10,2	118,7 ± 13,1	117,9 ± 9,8
PAD - dia (mmHg)	78,4 ± 5,9	77,1 ± 6,5	75,3 ± 5,7
PAS - noite (mmHg)	94,8 ± 12,3	108,3 ± 8,4	98,8 ± 7,8 ^a
PAD - noite (mmHg)	66,0 ± 5,9	73,7 ± 6,6	66,4 ± 4,9 ^b
Índice N/D PAS (%)	80,5 ± 9,4	91,8 ± 7,3	84,2 ± 7,2 ^c
Índice N/D PAD (%)	84,1 ± 3,7	95,7 ± 6,2	88,3 ± 5,7 ^d

PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica,
N/D = noite/dia

Dados expressos como média ± DP

a = ANOVA, p < 0,03; SNK, p < 0,05 (não mergulhadores vs. mergulhadores e controles)

b = ANOVA, p = 0,001; SNK, p < 0,05 (não mergulhadores vs. mergulhadores e controles)

c = ANOVA, p = 0,002; SNK, p < 0,05 (não mergulhadores vs. mergulhadores e controles)

d = ANOVA, p = 0,001; SNK, p < 0,05 (não mergulhadores vs. mergulhadores e controles)

TABELA 4 - VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA - ANÁLISES NO DOMÍNIO DO TEMPO E NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (ANÁLISE ESPECTRAL) DOS PACIENTES DM TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

	Mergulhadores (n = 22)	Não Mergulhadores (n = 12)	Controles (n = 15)
RRMED (ms)	764,24 ± 92,45	746,93 ± 94,15	775,57 ± 125,08
SDNN (ms)	141,03 ± 32,70	143,25 ± 35,80	133,79 ± 49,40
PNN50 (%)	9,50 ± 7,60	10,28 ± 8,58	12,59 ± 12,29
RMSSD (ms)	19,89 ± 6,29	20,38 ± 8,58	22,00 ± 9,86
SDANNI (ms)	133,21 ± 31,16	135,90 ± 38,43	121,68 ± 46,87
SDNNI (ms)	58,61 ± 12,97	57,67 ± 16,00	61,98 ± 17,51
Potência espectral total dormindo (UN)	0,84 ± 0,20	0,86 ± 0,18	0,85 ± 0,12
BF dormindo (UN)	0,18 ± 0,10	0,28 ± 0,13	0,25 ± 0,10 ^a
AF dormindo (UN)	0,47 ± 0,12	0,34 ± 0,11	0,39 ± 0,15
Índice BF/AF dormindo	0,53 ± 0,46	0,96 ± 0,57	0,85 ± 0,67 ^b

RRMED, SDNN, PNN50, RMSSD, SDANNI e SDNN - ver texto, pg. 26.

BF = baixa frequência, AF = alta frequência, UN = unidades normalizadas

Dados expressos como média ± DP

^a ANOVA : p = 0,03; SNK < 0,05 (mergulhadores vs não mergulhadores)

^b ANOVA : p = 0,03; SNK < 0,05 (mergulhadores vs não mergulhadores e controles)

TABELA 5 - VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA - ANÁLISE NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA (ANÁLISE ESPECTRAL) NAS FASES 0, 1 E 2 DO TESTE DO ORTOSTATISMO INVOLUNTÁRIO DOS PACIENTES DM TIPO 1 E GRUPO CONTROLE

	Fase 0	Fase 1	Fase 2
Mergulhadores (n = 22)			
BF (UN)	0,28 ± 0,12	0,41 ± 0,13	0,37 ± 0,17 ^a
AF (UN)	0,14 ± 0,09	0,08 ± 0,05	0,07 ± 0,05 ^b
Não Mergulhadores (n = 12)			
BF (UN)	0,41 ± 0,11	0,30 ± 0,14	0,39 ± 0,14
AF (UN)	0,14 ± 0,07	0,07 ± 0,05	0,08 ± 0,08 ^c
Controles (n = 15)			
BF (UN)	0,29 ± 0,16	0,39 ± 0,20	0,45 ± 0,20
AF (UN)	0,19 ± 0,12	0,08 ± 0,08	0,09 ± 0,08 ^d

Fase 0 = últimos 256 s do repouso, Fase 1 = primeiros 256 s após o ortostatismo e Fase 2 = últimos 256 s do ortostatismo

BF = baixa frequência, AF = alta frequência, UN = unidades normalizadas

Dados expressos como média ± DP

^a p = 0,001 (ANOVA para medidas repetidas)

^b p < 0,0001 (ANOVA para medidas repetidas)

^c p = 0,003 (ANOVA para medidas repetidas)

^d p = 0,008 (ANOVA para medidas repetidas)

TABELA 6 - ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA
COM O ÍNDICE NOITE/DIA DA PRESSÃO ARTERIAL
DIASTÓLICA COMO VARIÁVEL DEPENDENTE

Variáveis Independentes	R ²	F	p
VLE	0,18	6,9	0,01
VLE + Componente de BF durante o sono	0,25	5,3	0,01

VLE = volume do líquido extracelular, BF = baixa frequência

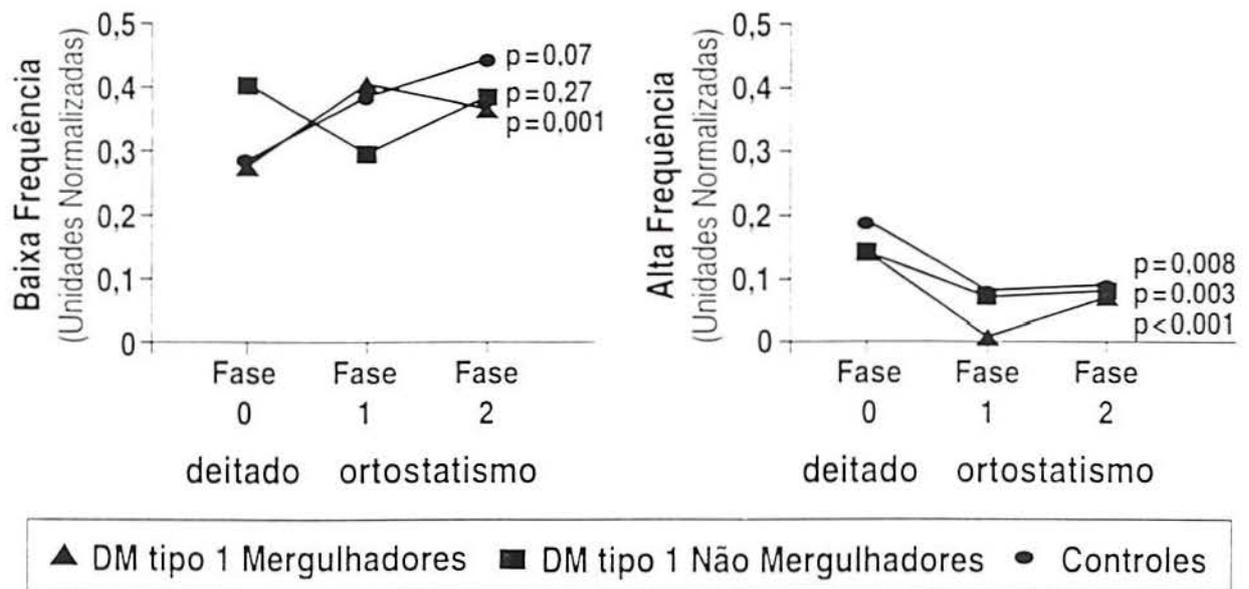


Figura 1 - Teste do ortostatismo involuntário (tilt table test) nos pacientes DM tipo 1 e grupo controle

DISCUSSÃO

Neste estudo, os pacientes DM tipo 1 não mergulhadores apresentaram um predomínio da atividade do sistema nervoso simpático, representado pelo aumento do componente de BF assim como do índice BF/AF durante o sono, quando comparados ao grupo de pacientes DM tipo 1 mergulhadores. O fato de não ter sido encontrada diferença quando o componente de BF dos pacientes não mergulhadores foi comparado ao grupo controle, pode se dever à presença de 40% de indivíduos não mergulhadores no grupo controle (6/15). No entanto, ainda não está esclarecido o significado da ausência do descenso noturno em indivíduos normais.

A ausência do aumento da atividade simpática durante o teste do ortostatismo involuntário nos pacientes diabéticos não mergulhadores, indica que estes pacientes já possuíam um tônus simpático basal aumentado, o que os impediu de ter uma resposta normal ao estímulo. Isto é confirmado pela demonstração de um componente de BF maior neste grupo de pacientes durante a fase prévia ao ortostatismo (análise espectral realizada nos últimos 256 s de repouso antes do estímulo gravitacional = fase 0). Por outro lado, a resposta parassimpática foi normal nos pacientes

diabéticos não mergulhadores, já que o tônus vagal foi suprimido de forma adequada durante o teste.

O fato de não ter sido observada qualquer diferença nos índices de VFC no domínio do tempo quando os três grupos foram comparados, também sugere que, nesta fase da doença, considerando-se o tempo de duração do DM do grupo analisado, o sistema nervoso parassimpático ainda esteja intacto. Dos seis índices avaliados, dois deles representam exclusivamente o sistema vagal (RMSSD e PNN50), sendo que os outros quatro são índices inespecíficos ou mistos (simpático e parassimpático).

Um aumento relativo da atividade simpática durante o sono já foi descrito em pacientes diabéticos que não apresentaram uma diminuição da PA durante a noite ⁵¹. Neste estudo, entretanto, os autores analisaram pacientes com DM tipo 1 e tipo 2 de uma forma conjunta, com diferentes graus de envolvimento renal e incluíram na análise pacientes com NA. Além disso, o período considerado diurno e noturno foi o mesmo para todos os pacientes (8-22 h e 22-8 h, respectivamente), o que poderia ter elevado de uma forma não verdadeira os valores encontrados durante a noite, já que, em média, os indivíduos não costumam dormir mais do que 8 horas durante a noite. Outros autores ¹¹⁶ demonstraram uma diminuição dos componentes tanto de BF quanto de AF em pacientes DM tipo I. Entretanto, a presença de NA não foi excluída, a análise espectral não foi

realizada durante o período de sono e os pacientes apresentavam uma maior duração do DM (18 anos) quando comparados aos pacientes do presente estudo.

A FG foi mais elevada no grupo de pacientes com menor descenso da PAD. Além disso, o VLE foi maior neste grupo de pacientes. O aumento do VLE em pacientes DM tipo 1 já havia sido observado anteriormente em pacientes com DM tipo 1 normoalbuminúricos⁸⁹ e com ND⁸⁸. Neste último grupo, o aumento do VLE foi considerado responsável pela ausência do descenso noturno da PA. Níveis diminuídos de aldosterona e de arginina-vasopressina, provavelmente secundários a uma tendência a expansão do VLE, foram demonstrados em pacientes com DM tipo 1 microalbuminúricos e com ausência do descenso noturno da PA⁶⁹. Uma resistência à ação do peptídeo natriurético atrial também foi observada em pacientes DM tipo 1 normoalbuminúricos, o que poderia estar relacionado a uma expansão do VLE antes do desenvolvimento de HAS e de microalbuminúria⁸⁷.

No presente estudo, o aumento do tônus simpático demonstrado nos pacientes com DM tipo 1 normotensos, mas que já apresentam alterações da homeostase pressórica (não mergulhadores), poderia ser um dos mecanismos responsáveis pelo aumento do VLE encontrado neste grupo de pacientes. Estudos experimentais demonstraram que a atividade simpática ao nível do rim teria um papel importante na patogênese da

HAS, tanto por efeito direto, quanto via sistema renina-angiotensina-aldosterona. Existe uma grande inervação adrenérgica renal. O sistema nervoso simpático influencia a secreção de renina via receptores beta-adrenérgicos e controla a hemodinâmica renal via receptores alfa-adrenérgicos. Um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento da HAS é o aumento do VLE decorrente da hiperatividade do sistema nervoso simpático renal. A retenção de sódio encontrada em pacientes hipertensos pode se dever a um aumento da reabsorção de sódio e água e a um aumento da secreção de renina e formação de angiotensina II ^{117,118}. De fato, descrevemos anteriormente um aumento nos níveis da atividade da renina plasmática em um grupo de pacientes diabéticos semelhante ao descrito no presente trabalho ⁸⁹. O sistema nervoso simpático renal controla o fluxo plasmático renal e a FG. Assim, a hiperatividade simpática aumentaria a resistência da arteríola eferente favorecendo um aumento da pressão hidrostática capilar e um conseqüente aumento da FG. Desta maneira, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático explicaria as alterações hemodinâmicas encontradas: o aumento do VLE, o aumento da FG e a ausência do descenso noturno da PA.

Evidências recentes tem demonstrado que o desenvolvimento da ND está relacionado a uma predisposição genética e a fatores ambientais como o grau de controle metabólico ^{119,120,121,122}. Estudos realizados em nosso Serviço ^{123,124} sugerem que a predisposição para a ND possa estar

ligada a predisposição para HAS. Pode-se supor que a hiperatividade simpática encontrada nestes pacientes não mergulhadores não represente uma disfunção autônoma secundária ao DM, mas sim um desequilíbrio funcional do SNA determinado geneticamente. Estudos utilizando técnicas de biologia molecular, estão em andamento para testar esta hipótese.

O critério por nós adotado para definição de "não mergulhador", levando em consideração a diminuição da PAD noturna, baseou-se em nossos achados ¹¹⁰ em que, pacientes DM tipo 1 hiperfiltrantes, apresentaram um índice N/D da PAD significativamente maior do que pacientes DM tipo 1 normofiltrantes e indivíduos normais. De fato, a escolha dos valores de PAD para a classificação dos pacientes em mergulhadores ou não mergulhadores parece ser relevante. Já foi demonstrado em pacientes não diabéticos com diferentes graus de HAS que, aqueles com uma menor diferença entre a PAD diurna e a noturna, apresentavam um maior envolvimento de órgãos-alvo ⁹⁷. Como esperado, em nossos resultados, as medidas noturnas da PAD foram maiores no grupo de pacientes não mergulhadores quando comparados aos mergulhadores. O fato da média noturna e do índice N/D da PAS também terem sido mais elevados no grupo de pacientes não mergulhadores, demonstra que foi adequado o critério por nós utilizado para a divisão dos pacientes em mergulhadores e não mergulhadores no presente estudo.

CONCLUSÕES

Pacientes com DM tipo 1 não mergulhadores apresentam, durante o período do sono, uma maior atividade do sistema nervoso simpático. Isto é demonstrado pela observação de um componente de baixa frequência (atividade predominantemente simpática) mais elevado.

Pacientes com DM tipo 1 não mergulhadores não apresentam resposta do componente de baixa frequência quando submetidos ao teste do ortostatismo involuntário.

Em pacientes com DM tipo 1 que não apresentam descenso noturno da PAD, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático e o aumento do VLE estão associados de forma independente e positiva a anormalidades da homeostase pressórica.

COMENTÁRIOS FINAIS

A associação de hiperfiltração glomerular e anormalidades da homeostase pressórica em pacientes diabéticos tipo 1 normoalbuminúricos normotensos é um achado original que pode ter conotações patogênicas e preventivas em relação à ND. Estas alterações representam um estado de alteração hemodinâmica generalizada e a sua associação poderia identificar um grupo de pacientes de risco para o desenvolvimento da ND e, portanto, poderiam ser consideradas marcadores precoces da ND. No entanto, é necessário que sejam conduzidos estudos prospectivos, para confirmar esta hipótese.

Estas alterações hemodinâmicas estão associadas a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático. A hiperatividade simpática poderia levar a um aumento da reabsorção de sódio pelos túbulos renais com conseqüente aumento do VLE e alterações da hemodinâmica renal. O aumento do VLE contribuiria para as alterações de padrão pressórico observadas na PA. É possível que a hiperatividade simpática seja o componente hereditário relacionado ao desenvolvimento da ND.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL: The Wisconsin epidemiology study of diabetic retinopathy: proteinuria and retinopathy in a population of diabetic persons diagnosed prior to 30 years of age. In: Diabetic Renal-Retinal Syndrome. Friedman EA, L'Esperance Eds, vol. 3. New York, Grune and Stratton, 1986, p. 245-264

2. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 28: 590-596,1985

3. Caramori MLA: Fatores de risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética e alterações pressóricas em pacientes com diabete melito tipo 1 normoalbuminúricos e normotensos: estudo com 8 anos de acompanhamento. Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Dezembro de 1997.

4.Kamenetzky SA, Bennett PH, Dippe SE, Miller M, Le Compte PM: A clinical and histologic study of diabetic nephropathy in the Pima indians. Diabetes 23: 61-68,1974

5. West KM, Erdreich LJ, Stober JA: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 29: 501-508, 1980

6. Miki E, Kuzuya T, Idé T, Nakao K: Frequency, degree, and progression with time of proteinuria in diabetic patients. *Lancet* 29: 922-924, 1972

7. 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: 530-536, 1989

8. Deckert T, Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK: Course of diabetic nephropathy. Factors related to development. *Acta Endocrinol (suppl)* 242: 14-15, 1981

9. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T: Diabetic nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. An epidemiological study. *Diabetologia* 25: 496-501, 1983

10. Nelson RG, Pettitt DJ, Carraher MJ, Baird HR, Knowler WC: Effect of proteinuria on mortality in NIDDM. *Diabetes* 37: 1499-1504, 1988

11. Eggers PW: Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 318: 223-229, 1988

12. Messent JWC, Elliott TG, Hill RD, Jarret J, Keen H, Viberti JC:

Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: a twenty-three year follow-up study. *Kidney Int* 41: 836-839,1992

13.Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 311: 89-93,1984

14.Mogensen CE: Early glomerular hyperfiltration in insulin-dependent diabetics and late nephropathy. *Scand J Clin Lab Invest* 46: 201-206,1986

15.Rudberg S, Persson B, Dahlquist G: Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy - an 8-year prospective study. *Kidney Int* 41: 822-828,1992

16.Chiarelli F, Verrotti A, Morgese G: Glomerular hyperfiltration increases the risk of developing microalbuminuria in diabetic children. *Pediatr Nephrol* 9: 154-158, 1995

17.Lervang H-H, Jensen S, Brochner-Mortensen J, Ditzel J: Early glomerular hyperfiltration and the development of late nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 31: 723-729,1988

18.Lervang H-H, Jensen S, Brochner-Mortensen B, Ditzel J.:Does increased glomerular filtration rate or disturbed tubular function early in the course of childhood type 1 diabetes predict the development of nephropathy? *Diabetic Medicine* 9: 635-640,1992

19. Jones SL, Wiseman MJ, Viberti GC: Glomerular hyperfiltration as a risk factor for diabetic nephropathy: five-year report of a prospective study. *Diabetologia* 34: 59-60, 1991

20. Azevedo MJ, Gross JL: Follow-up of glomerular filtration rate in normoalbuminuric Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 34: 611, 1991

21. Boggetti E, Meschi F, Bonfanti R, Gianolli L, Chiumello G: Decrease of glomerular hyperfiltration in short-term diabetic adolescents without microalbuminuria. *Diabetes Care* 16: 120-124, 1993

22. 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: 171-174, 1996

23. Epstein M, Sowers JR: Diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension* 19: 403-418, 1992

24. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 295: 515-517, 1987

25. Barzilay J, Warram JH, Bak M, Laffel LMB, Canessa M, Krolewski AS: Predisposition to hypertension: Risk factor for nephropathy and

hypertension in IDDM. *Kidney Int* 41: 723-730,1992

26.Mogensen CE: Glomerular hyperfiltration in human diabetes. *Diabetes Care* 17: 770-775,1994

27.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

28.Manhnensmith RL, Aronson PS: The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathological processes. *Circulation Research* 56: 773-788,1985

29.Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 302: 772-776,1980

30.Adragna NC, Canessa ML, Salomon H, Slater E, Tosteson DC: Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-potassium cotransport in patients with essential hypertension. *Hypertension* 4: 795-804,1982

31.Dadone MM, Hasstedt SJ, Hunt SC, Smith JB, Ash KO, Williams RR: Genetic analysis of sodium-lithium countertransport in ten hypertension-prone kindreds. *Am J Med* 17: 565-577,1984

32.Krolewsky AS, Canessa M, Warram JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rano LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 140-145,1988

33.Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC: Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 318: 146-150, 1988

34.Walker JD, Tariq T, Viberti GC: Sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy and their parents. *Br Med J* 301: 635-638,1990

35.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

36.Lopes de Faria, JB, Friedman R, Tariq T, Viberti GC: Prevalence of raised erythrocyte sodium-lithium countertransport activity in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 41: 877-882,1992

37.Carr S, M Banya J, Thomas T, Keavey P, Taylor R, Alberti KJMM, Wilkinson R: Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-

dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med* 322: 500-505, 1990

38.Jensen JS, Mathiesen ER, Norgaard K, Hommel E, Boch-Johnsen K, Funder J, Brahm K, Parving H-H, Deckert T: Increased blood pressure and erythrocyte sodium-lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 33: 619-624, 1990

39.Doria A, Warram JH, Krolewski AS: Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I converting enzyme gene. *Diabetes* 43: 690-695, 1994

40.Marre M, Bernadet P, Gallois Y, Savagner F, Guyene T-T, Hallab M, Cambien F, Passa P, Alhenc-Gelas F: Relationships between Angiotensin I converting enzyme gene polymorphism, plasma levels, and diabetic retinal and renal complications. *Diabetes* 43:384-88, 1994

41.Shimomura H, Spiro RG: Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. *Diabetes* 36: 374-81, 1987

42.Perloff D, Sokolow M, Cowan R: The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 249: 2792-2798, 1983

43. Mann S, Millair-Craig MW, Raftery EB: Superiority of 24-hour measurement of blood pressure over clinic values in determining prognosis in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 7: 279-281,1985
44. Perloff D, Sokolow M: Ambulatory blood pressure measurements, prognostic implications. *Arch Mal Coeur Vaiss* 84: 21-27,1991
45. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 24: 793-801,1994
46. Hansen WH: Ambulatory blood pressure in insulin-dependent diabetes: The relation to stages of diabetic kidney disease. *J Diab Compl* 10: 331-351,1996
47. Schwan A, Erikson G: Effect on sleep - but not on blood pressure - of nocturnal non-invasive blood pressure monitoring. *J Hypertens* 10: 189-194,1992
48. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* ii:397,1988
49. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini G, Porcellatti C: Circadian blood pressure changes and left ventricular

hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81: 528-536,1990

50.Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB: Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assessment of autonomic function. *Diabetic Med* 6: 579-585,1989

51.Spallone V, Bernardi L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Pratino P, Menzinger G: Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 42: 1745-1752, 1993

52.Hansen KW, Pedersen MM, Marshall SM, Christiansen JS, Mogensen CE: Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35: 1074-1079,1992

53.Hansen KW, Christensen CK, Andersen PH, Mau Pedersen M, Christiansen JS, Mogensen CE: Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 41: 847-854,1992

54.Torffit O, Agardh C-D: Day and night variations in ambulatory blood pressure in type 1 diabetes mellitus with nephropathy and autonomic neuropathy. *J Intern Med* 233: 131-137,1993

55.Nielsen FS, Rossing P, Bang LE, Svendsen TL, Gall M-A, Smidt UM, Parving H-H: On the mechanisms of blunted nocturnal decline in arterial

blood pressure in NIDDM patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 44: 783-789,1995

56.Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S: Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. *Diabetes Care* 14: 707-711,1991

57.Rossing P, Hommel E, Smidt UM, Parving H-H: Impact of arterial blood pressure and albuminuria on the progression of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 42: 715-719,1993

58.Wiseman MJ, Redmond D, Houdef, Mackintosh D, Jarret RJ, Kenn H: Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 26: 401-405, 1984

59.Benhamou PY, Halimi S, De Gaudemaris R, Boizel R, Pitiot M, Siche JP, Bachelot I, Mallion JM: Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 15: 1614-1619,1992

60.Lurbe A, Redón J, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batle DC: Altered blood pressure during sleep in normotensive subjects with type 1 diabetes. *Hypertension* 21: 227-235,1993

61.Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE: Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. *Diabetes* 43: 1248-1253, 1994

62.Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom: Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *British Medical Journal* 306: 1235-1239, 1993

63.Mathiensen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T: The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabetic Medicine* 12: 482-487,1995

64.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: 1035-1041, 1992

65.Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE: Diurnal blood pressure variations in normoalbuminuric type 1 diabetic patients. *Journal of Internal Medicine* 234: 175-180, 1993

66.Rynkiewicz A, Furmanski J, Narkiewicz K, Semetkowska E, Bieniaszewski L, Horoszek-Maziarz S, Krupa-Wojciechowska B: Influence of duration of Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus on 24-h

ambulatory blood pressure and heart rate profile. *Diabetologia* 36: 577-580,1993

67.Gilbert R, Phillips P, Clarke C, Jerums G: Day-night blood pressure variation in normotensive, normoalbuminuric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 17: 824-827,1994

68.Madácsy L, Yasar A, Tulassay T, Korner A, Kelemen J, Hóbor M, Miltényi M: Relative nocturnal hypertension in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 83: 414-417,1994

69.Hansen KW, Sorensen PD, Christensen EB, Pedersen JS, Christiansen JS, Mogensen CE: Night blood pressure: relation to organ lesions in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 12: 42-45,1995

70.Hansen KW, Poulsen PL, Christiansen JS, Mogensen CE: Determinants of 24-h blood pressure in IDDM patients. *Diabetes Care*:18: 529-535,1995

71.Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF: Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* I: 183-186,1981

72.Malpas SC, Maling TJB: Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 39: 1177-1181

73.Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H, Spuler M, Gries FA: Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 15: 908-911,1992

74.Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W: Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep, and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 65: 239-244,1991

75.Ewing DJ, Borseley DQ, Bellavere F, Clarke BF: Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia* 21:18-24,1981

76.Ewing DJ, Neilson JMM, Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52: 396-402,1984

77.Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84: 482-492,1991

78.Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A: Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in

ambulant subjects. *Circulation* 81: 537-547,1990

79. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Soldá P, Calciati A, Ferrari MR, Vandea I, Finardi G, Fratino P: Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 86: 1443-1452,1992

80. Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE: Association of 24-h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 41: 812-817,1992

81. Molgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE: Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? *Diabetologia* 37: 788-796,1994

82. Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ, McClure BG, Mitchell RH, Imam SZ: Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia* 35: 452-455,1992

83. Akincy A, Celiker A, Baykal E, Teziç T: Heart rate variability in diabetic children: sensitivity of the time- and frequency-domain methods. *Pediatr Cardiol* 14:140-146,1993

84. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G: Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care* 17: 578-584, 1994

85. Beretta-Piccoli C, Weidmann P: Body-sodium-blood volume state in nonazotemic diabetes mellitus. *Min Electrolyte Metab* 7: 36-37, 1982

86. Brochner-Mortensen J: Glomerular filtration rate and extracellular fluid volume during normoglycemia and moderate hyperglycemia in diabetes. *Scand J Clin Lab Invest* 32: 311-316, 1973

87. Fioretto P, Sambataro M, Cipollina MR, Giorato C, Carraro A, Opocher G, Sacerdoti D, Brocco E, Morocutti A, Mantero F, Gatta A, Nosadini R: Role of atrial natriuretic peptide in the pathogenesis of sodium retention in IDDM with and without glomerular hyperfiltration. *Diabetes* 41: 936-945, 1992

88. Mulec H, Blohme G, Kullenberg K, Nyberg G, Bjorck S: Latent overhydration and nocturnal hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 38: 216-220, 1995

89. Azevedo MJ, Ramos OL, Gross JL: Renin-aldosterone axis in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients with

glomerular hyperfiltration. *Diabetes Research and Clinical Practice* 27: 205-210,1995

90.Peters A, Gromeier S, Kohlmann R, Look D, Kerner W: Nocturnal blood pressure elevation is related to adrenomedullary hyperactivity, but not to hyperinsulinemia, in nonobese normoalbuminuric type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 507-512,1996

91.Yip JW, Jones SL, Wieman MJ, Hill C, Viberti GC: Glomerular hiperfiltration in the prediction of nephropathy in IDDM. A 10-year follow-up study. *Diabetes* 45: 1729-1733,1996

92.Wiegmann TB, Herron KG, Chonko AM, Macdougall ML, Moore WV: Recognition of hypertension and abnormal blood pressure burden with ambulatory blood pressure recordings in type I Diabetes mellitus. *Diabetes* 39: 1556-1560, 1990

93. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DG, Gardner MJ: More Informative Abstracts Revisited. *Ann Int Med* 113: 69-76,1990

94. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, World Health Org., 1985 (Tech. Rep. Ser., n° 727)

95.Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL: Is endogenous cretinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J*

Med Biol Res 21: 941-944,1988

96.Ewing DJ, Clarke BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J 285: 916-918,1982

97.Gross JL, Azevedo MJ, Friedman T, 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

98.Brochner - Mortensen J: The extracellular fluid volume in normal man determined as the distribution volume of ⁵¹Cr-EDTA. Scand J Clin Invest 42: 261-264,1982

99.Trinder P: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a noncarcinogenic chromogen. J Clin Path 22: 158-161,1969

100.Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. N Engl J Med 284: 353-357,1971

101.Johnson RN, Metcelf 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

102.Fabiny DL, Ertingshausen G: Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the Centrifichem. Clin Chem 17:

696,1971

103.Shaffer R, Velapoldi RA, Paule RC, Mandel J. Bower Jr GN, Copeland BE, Rodgerson DO, White JC: A multilaboratory-evaluated reference method for the determination of serum sodium. Clin Chem 27: 1824-1828,1981

104.Burstein M, Scholnik HR, Morfin R: Rapid method for the isolation of lipoprotein from human serum by precipitation with polyanion. J Lipid Res 11: 583-595,1970

105.Mc Gowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B: A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. Clin Chem 29: 538-542,1983

106.Jones RH, Molitoris BA: A statistical method for determining the breakpoint of two lines. Anal Biochem 141: 287-290,1984

107.Parving H-H, Noer I, Deckert T, Evrin E, Nielsen SL, Syngsoe J, Mogensen CE, Rorth M, Svends Paa, Trap Jensen J, Lassen NA: The effect of metabolic regulation on microvascular permeability to small and large molecules in short-term juvenile diabetics. Diabetologia 12: 161-166,1976

108. Silveiro S, Friedman R, Gross JL: Glomerular hyperfiltration in NIDDM patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 16: 115-119, 1993

109. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC: Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 152: 1855-1860, 1992

110. Pecis M, Azevedo MJ, Gross JL: Glomerular hyperfiltration is associated with blood pressure abnormalities in normotensive normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetes Care* 20: 1329-1333, 1997

111. Mancia G, Paleari F, Parati G: Early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy: present and future approaches. *Diabetologia* 40: 482-484, 1997

112. Ewing DJ, Hume L, Campbell IW, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF: Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 49:809-814, 1980

113. Kay SM, Marple SL: Spectrum analysis - a modern perspective. *Proc IEEE* 69: 1380-1419, 1981

114. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-H153, 1985

115. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 67: 199-204,1991

116. Poulsen PL, Ebbelkjær E, Hansen KW, Mogensen CE: 24-h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 40: 718-725,1997

117. Cusi D, Biancho G. The kidney in the pathogenesis of hypertension. *Semin Nephrol* 11:523-529,1991

118. Dibona GF: Role of the renal nerves in hypertension. *Semin Nephrol* 11: 503-511,1991

119. 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: 1161-1165,1989.

120. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, Mathiesen ER, Jensen JS, Deckert T: Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 42: 719-722,1992

121.Quinn M, Angelico MC, Warram JH, Krolewski AS: Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. Diabetologia 30: 940-945,1996

122.Faronatto PP, Maioli M, Tonolo G: Clustering of albumin excretion rate abnormalities in Caucasians patients with NIDDM patients. Diabetologia 40: 816-823,1997

123.Canani LH, Gershman F, Gross JL .Familial clustering of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with a heterogeneous genetic background. Submetido

124.Canani LH, Gershman F, Gross JL. Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease and renal disease in non-insulin dependent diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy. Submetido.