



Risco metabólico: Hemoglobina glicada & Microalbuminúria

* André Avelino Steffens

* Felipe da Silva Paulitsch

* Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Cardiologista da Universidade Federal de Pelotas; Chefe do Serviço de Cardiologia da Santa Casa de Pelotas.

** Doutor em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da USP; Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina da FURG; Médico Assistente do Hospital de Cardiologia da Santa Casa do Rio Grande, Rio Grande/RS.

Endereço para contato:

Rua Anchieta, 3220 – Centro- Pelotas/ RS CEP 96.015-420

INTRODUÇÃO

Desordens glicometabólicas e disfunção renal são processos fisiopatológicos frequentemente envolvidos em pacientes com patologias cardiovasculares. Sua análise rotineira em indivíduos assintomáticos tem sido discutida como marcador inicial de risco para doença coronária.

Hemoglobina glicada A disglucemia, ou a hipersecreção insulínica pelo pâncreas e sua resistência periférica vem apresentando taxas crescentes de incidência na população em geral, e estão associados a um aumento no risco cardiovascular global dos indivíduos expostos, aproximando-se de uma pandemia. Historicamente, a glicemia de jejum é o método bioquímico padrão para o diagnóstico de diabetes melitus (DM), porém nos últimos consensos internacionais e nacional de DM a hemoglobina glicada (HbA1C) também foi incluída como método aceito para este propósito. Essa alteração reflete a preocupação com o estado de desordem glicometabólica crônica em pacientes com glicemia de jejum normal. Estas desordens, refletidas pela elevação da HbA1c, agregam risco cardiovascular e mortalidade mesmo em não diabéticos.

Utilidade da hemoglobina glicada em não diabéticos sem doença coronariana diagnosticada.

Glicemia, pressão arterial, perfil lipídico, doença arterial periférica ou carotídea, tabagismo, obesidade, idade, sexo e história familiar são os fatores tradicionais investigados em avaliações cardiológicas. Associados a estes, a homocisteína, proteína C reativa ultra-sensível, espessura médio-intimal carotídea e índice tornozelo-braquial acrescentam informação e podem reclassificar o risco cardiovascular. E embora não seja recente a associação da hemoglobina glicada a eventos cardiovascularesⁱ, há renovado interesse da literatura, uma vez que seus níveis elevados podem implicar em maior número de desfechos desfavoráveis mesmo na ausência de diabetes. Isso pode ser explicado, em parte, pelas características da HbA1c que reflete a média glicêmica dos últimos 2 a 3 meses, incluindo os picos pós-prandiais com menor variabilidade entre os indivíduosⁱⁱ. Nesse contexto, a HbA1c seria um marcador de doença macrovascular mais fiel que a glicemia de jejum especialmente em normoglicêmicos.

Em nossa revisão bibliográfica, o artigo mais recente e com maior número de participantes foi sub-análise de um estudoⁱⁱⁱ epidemiológico que incluiu 11.092 indivíduos entre 1990 e 1992, todos sem história de DM ou doença cardiovascular que demonstraram uma forte associação entre níveis de HbA1c aferidos

na 2ª consulta, incidência de desfechos cardiovasculares e novo diagnóstico de DM. Os níveis de HbA1c < 5,0%, 5,0% a < 5,5%, 5,5% a <6,0%, 6,0% a 6,5%, e maior ou igual a 6,5% ajustadas após análise multivariada mostraram taxa de incidência para o diagnóstico de DM de 0,52 (0,40-0,69), 1,0 (referência), 1,86 (1,67-2,08), 4,48 (3,92-5,13), 16,46 (14,22-19,08), respectivamente. Com relação ao desenvolvimento de doença coronariana nesta mesma população, os níveis de HbA1c de 5,5% a <6,0%, 6,0% a 6,5%, e maior ou igual a 6,5%, foram associados com 23%, 78%, e 95% de risco agregado em comparação com aqueles com HbA1c de 5,0% a 5,5%. As chances de eventos foram similares para acidente vascular cerebral (AVC). Essa linearidade dos dados são consistentes com relação contínua de risco cardiovascular em DM e não-DM, embora a HbA1c pareça exercer um papel mais importante no risco de não-DM. Outro dado importante deste estudo foi que a morte por qualquer causa apresentou associação com a HbA1c em curva J. Alguns aspectos limitaram este artigo, como a correlação insatisfatória da HbA1c com a glicemia de jejum, poucos dados sobre subgrupos especiais (mulheres grávidas, não-hispânicos afrodescendentes, idosos), risco de superestimar o marcador em pacientes portadores de anemia ferropriva ou entre aqueles predispostos à uma rápida glicosilação, etilistas e pacientes com doença renal em estágio avançado^{iv}.

Independente das críticas ao método bioquímico de dosagem ou a outros fatores externos que possam influenciar a HbA1c, em geral seus níveis séricos elevados estão mais frequentemente presentes em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM) que a própria história de DM ou de outros fatores de risco clássicos, como mostra uma análise estatística de razão de chances de um estudo^v caso-controle. Entre os 15.780 pacientes, a média de HbA1c no grupo com IAM foi 6,15% contra 5,85% do controle. Após o ajuste para sexo, idade e outros nove fatores de risco incluindo o DM, mostrou-se que cada incremento de 1% na HbA1c correspondeu de forma independente a um aumento na 19% nas taxas de IAM.

Os níveis elevados de HbA1c aparentemente também estão associadas a progressão da disfunção renal^{vi} e retinopatia. O mesmo não ocorre com a perda de função cognitiva^{vii} em não DM. Apesar disto, os marcadores de disfunção endotelial e ateromatose como placas carotídeas são 5,8 vezes mais frequentes em indivíduos com HbA1c > 6,4% comparados àqueles com HbA1c <5,0%^{viii,ix}. A associação da HbA1c com outros fatores de risco como hipertensão aumenta a prevalência dessas placas carotídeas^x. Além disso, estudos de base populacional^{xi} que incluem escores para identificar pacientes de risco com intuito de prescrever polipílulas ou iniciar modificações no estilo de vida aumentam a sensibilidade isolada do escore de 91,7% para 97,6% quando

associado à HbA1c. Combina-se a esses achados vários outros estudos^{xii,xiii,xiv,xv} que documentam o maior risco cardiovascular em pacientes com hemoglobina glicada e valores normais de glicemia de jejum.

Um outro cenário que foge um pouco do contexto do paciente ambulatorial assintomático, mas que não deixa de ser pertinente comentarmos nesse artigo, é a associação da hemoglobina glicada com piores desfechos no IAM. A disglucemia nesses casos implica pior prognóstico tanto em DM como não DM. A correlação entre hiperglicemia e aumento do risco de morte e complicações cardiovasculares durante o IAM é bem estabelecida^{xvi}, ainda que seja desconhecido se o mecanismo da hiperglicemia é apenas um marcador de gravidade ou o biomediador dos desfechos desfavoráveis. Um estudo^{xvii} de coorte recentemente publicado incluindo 4.176 pacientes sem DM e com IAM com supradesnivelamento do segmento ST, aferiu glicemia e HbA1c na admissão demonstrando que, apesar dos dois marcadores se correlacionarem com pior prognóstico, eles identificaram subgrupos com diferentes características de base. A HbA1c foi mais frequente no grupo com doença cardiovascular prévia, perfil cardiovascular desfavorável e maior mortalidade no seguimento de 3,3 anos, enquanto a glicemia se correlacionou com a extensão do IAM e instabilidade hemodinâmica sem, no entretanto, prever mortalidade a longo prazo.

Expectativa e condutas frente às alterações da hemoglobina glicada

A hemoglobina glicada pode ser aplicada e utilizada como marcador de risco cardiovascular tanto em pacientes com IAM bem estabelecido como em pacientes assintomáticos, especialmente no subgrupo livre de DM (ou glicemia de jejum normal). Mas, frente a um paciente com HbA1c alterada, qual deverá ser a nossa próxima conduta?

Diferentemente de um paciente hipertenso ou hipercolesterolêmico onde prescrevendo medicamentos anti-hipertensivos ou estatinas estaremos proporcionando redução da morbi-mortalidade cardiovascular, prescrever hipoglicemiantes no paciente disglucêmico é controverso. O bom controle glicêmico dos DM está associado a uma redução da progressão microvascular, como a retinopatia DM. Acrescenta-se a isso as recomendações do diagnóstico do DM estarem relacionadas à glicemia de jejum e hemoglobina glicada com a microangiopatia, habitualmente a retinopatia, sendo que é a doença macrovascular a grande responsável pelas complicações mais graves e morte associada ao DM.

Ensaio clínico recente tem demonstrado que pacientes DM e de alto risco cardiovascular submetidos a estratégias agressivas de controle glicêmico, atingindo uma efetiva

redução da HbA1c possivelmente reduzam as taxas de IAM não fatal sem, no entanto, reduzir mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa^{xxiii}. Até o momento, o único medicamento que reduz eventos relacionados à doença macrovascular é a Metformina^{xx}, comprovada no contexto do DM já diagnosticado, em pacientes de relativo baixo risco e com terapia iniciada precocemente. As outras classes de medicamentos (insulinas, glitazonas, sulfoniluréias, incretinas, inibidores da DPP-4) entram no conjunto de medicamentos que podem causar efeitos deletérios devido à hipoglicemia, insuficiência cardíaca e edema, ou não foram ainda devidamente estudados quanto à segurança cardiovascular e/ou oncológica.

Portanto, a menos que estudos mais atuais demonstrem o contrário, a HbA1c pode ser utilizada como marcador adicional para reclassificar o risco cardiovascular em pacientes assintomáticos com glicemia de jejum normal. No entanto, essa alteração desse marcador não implica em mudança no manejo atual dos fatores de risco.

Microalbuminúria

A síndrome metabólica associa-se ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (CV), diabetes melito (DM), e possivelmente a insuficiência renal (IR), sendo o risco correlacionado ao número de componentes, os quais tem associação direta com a prevalência de microalbuminúria^{xx}. A prevalência de microalbuminúria em populações de hipertensos e diabéticos varia de 10 a 40%, mas em indivíduos aparentemente saudáveis também é frequente (5-7%), de acordo com vários grandes estudos de coorte^{xxi}. Menos que 3% da população “saudável” tem valores de excreção urinária de albumina maiores que 15µmg/min^{xxii}. A proteinúria é o principal marcador de lesão renal, assim como da progressão do declínio da função renal^{xxiii}, levando a um quadro de doença renal crônica.

A doença renal crônica (DRC) é definida como um dano renal ou diminuição da função renal por três ou mais meses, e é um problema de saúde pública mundial que afeta cerca de 10% da população adulta no mundo ocidental^{xxiv}. Richard Bright, em 1817, descreveu a proteinúria na detecção de pacientes com insuficiência renal. No final dos anos sessenta do século passado o aumento da excreção urinária de albumina foi melhor observada em pacientes diabéticos. Em 1981, o termo microalbuminúria foi usado pela primeira vez para descrever a excreção urinária de albumina, não detectado pelo método padrão de vareta. O termo não se refere a “pequenas moléculas de albumina”, mas níveis superiores aos normais de albumina na urina.

Os indivíduos adultos excretam na urina menos de 150 mg de proteína por dia. A parede glomerular capilar tem alta permeabilidade à água, pequenos solutos e proteínas de baixo peso molecular (<40.000 Da e raio <30 Å), e muito baixa permeabilidade às proteínas plasmáticas do tamanho de albumina (~ 65000 Da) ou maiores. A composição normal da urina é de cerca de 40% de albumina, 10% de imunoglobulina G, 5% de cadeias leves e 42% de outras proteínas de baixo molecular. Entre os mecanismos de excreção anormal de proteína (> 150 mg/24 horas), destaca-se o aumento da filtração glomerular, inadequada reabsorção tubular e aumento da secreção tubular^{xxv}.

A excreção de albumina na urina é altamente variável, de quantidades não detectáveis a miligramas, podendo chegar até mesmo a gramas de albumina, sendo a microalbuminúria é definida como níveis baixos de excreção urinária de albumina de 30 a 300 mg/24h. Embora se deva reconhecer a necessidade de uma definir pontos de corte, devemos lembrar que a albuminúria é uma variável contínua.

A albumina é a proteína mais abundante no plasma. Tem funções como carrear hormônios, metabólitos, drogas, vitaminas, íons, e manutenção da pressão oncótica e volume de sangue, entre outras. O diâmetro e a carga da proteína determinam a quantidade de proteína filtrada. Por muitos anos pensava-se que a quantidade de albumina filtrada era baixa e que a reabsorção tubular de albumina não tinha relevância clínica. Dados mais recentes elucidam que o mecanismo de regulação da absorção tubular de albumina é muito importante e que o desarranjo da reabsorção tubular determina o grau de albuminúria, uma vez que não há secreção de albumina no aparelho tubular renal^{xxvi}.

No túbulo proximal, a albumina é reabsorvida por endocitose mediada por um receptor. Vários receptores de albumina foram identificados. O excesso de albumina no lúmen tubular devido ao aumento da filtração através da parede capilar glomerular leva à indução da inflamação e intersticial fibrose^{xxvii}. Portanto, a microalbuminúria é um marcador, mas também é fator patogênico na progressão da doença renal. A relação entre microalbuminúria e doenças cardiovasculares ainda é pouco compreendida, mas está claro que ela é um potente e independente indicador de risco CV, sendo um marcador de dano vascular endotelial generalizado. Este dano pode ser desencadeado por pequeno estímulo inflamatório^{xxviii} e estar associado a hiperatividade do SRAA, o que determina a liberação destes marcadores.

Alguns pacientes desenvolvem nefropatia diabética a parte dos fatores de risco, sugerindo que fatores genéticos possam estar envolvidos^{xxix}, porém ainda não foi identificado algum gene responsável, colaborando com a visão de polimorfismo gênico destes distúrbios.

Medida da microalbuminúria

A excreção de albumina pode aumentar após exercício, refeições ou outras atividades^{xxx}, que devem ser levadas em conta na análise de seu resultado. As técnicas de medição urinária de albumina também variam, mas utilizam um anticorpo que forma um complexo com a albumina para ser detectado. Este anticorpo é ativado contra albumina sérica, e é aplicado na detecção de albumina no soro e urina. Isso pressupõe que a antigenicidade de albumina na urina é semelhante à albumina sérica. Outras técnicas para medir urinária de albumina revelaram que existem moléculas de albumina urinária que não são detectados pelas técnicas de anticorpos padrão^{xxxi}.

Na prática clínica, o método mais comum de medida da microalbuminúria é a imunoturbidimetria, que baseia-se na formação de um complexo antígeno-anticorpo específico para albumina humana^{xxxi}. Como há um ritmo circadiano da excreção urinária de albumina, a medida de 24 horas da excreção urinária de albumina é o "padrão ouro" para avaliar albuminúria. Infelizmente, a coleta de urina durante 24 horas é demorada e inconveniente, e sujeito a erro devido à vários fatores, como o tempo impreciso e coletas incompletas.

A determinação da albuminúria em amostra isolada é a mais fácil de ser realizada na prática clínica e fornece informação bastante confiável. Tem sido demonstrado que este método tem uma sensibilidade de 90% na determinação da microalbuminúria comparada ao método de avaliação que utiliza a urina de 24 horas, mesmo após ajustes para idade e sexo. A melhor avaliação é obtida quando a determinação é feita na primeira urina da manhã, evitando-se as variações diurnas que ocorrem com a atividade física. A ocorrência de microalbuminúria é pouco provável se, em uma amostra isolada de urina, a concentração de albumina for menor que 20 a 30 mg/dl. Valores maiores, principalmente aqueles logo acima destes limites, podem representar resultados falso-positivos e devem ser confirmados repetindo-se as determinações. O problema de se medir apenas a concentração urinária de albumina é que podemos ter um número grande de resultados falso-positivos ou falso-negativos, uma vez que a concentração de albumina na urina é influenciada pelo volume urinário. Isto pode ser minimizado repetindo-se as determinações das quantidades de albumina na primeira urina da manhã^{xxxi}.

O melhor método é a cromatografia líquida de alta performance, mais sensível e específica que o radioensaio. Porém, aceita-se que o diagnóstico de microalbuminúria seja produzido apenas em amostra isolada de urina, seja a matinal ou casual^{xxxi}.

Prevalência e incidência de microalbuminúria

Os principais fatores de risco para microalbuminúria são hipertensão, dislipidemia, tabagismo, e hiperglicemia, em indivíduos diabéticos ou não. A microalbuminúria é altamente prevalente em diversos estados patológicos, sendo o modelo clássico indivíduos diabéticos. Parving et al^{xxxv} mostraram que 40% dos pacientes diabéticos sem doença renal conhecida, tinham microalbuminúria, taxa superior aos 20% encontrados em um grande estudo populacional^{xxxvi}.

O estudo EURODIAB^{xxxvii} avaliou a incidência de microalbuminúria em 7,3 anos de seguimento em diabéticos tipo I, sendo 12,6% enquanto que o UKPDS mostrou incidência de 2% ao ano, em diabéticos tipo II. Além da alta prevalência, a transição de normo para microalbuminúria é freqüente apesar de tratamento adequado, nas taxas de 2 a 2,5% ao ano^{xxxviii, xxxix}.

Em 1974, Parving et al^{xl} demonstraram a presença de microalbuminúria em pacientes com hipertensão essencial não tratada. Outros estudos confirmaram a prevalência de 8-11,5% de microalbuminúria em indivíduos com hipertensão^{xli, xlii}. O estudo LIFE^{xliii}, que incluiu pacientes hipertensos já com sinais de hipertrofia ventricular esquerda mostrou prevalência de 23% de microalbuminúria.

Dados do estudo PREVENT mostram que a incidência de um indivíduo passar de normoalbuminúrico a microalbuminúrico é de 8% em 4 anos, o que é curiosamente próximo ao de diabéticos tratados. Os indivíduos passaram de níveis normais-altos para microalbuminúria com maior frequência^{xliv}.

Microalbuminúria e risco cardiovascular

Em 1984 já foi descrita a importância da microalbuminúria como fator de risco CV em pacientes com diabetes^{xlv}, sendo este risco preditivo para diabéticos tipos 1 e 2. Apesar de dados do estudo de Framingham, também de 1984, mostrarem que a proteinúria é um marcador de risco CV importante na população em geral^{xlvi}, quase 20 anos passaram para a microalbuminúria ser adicionada à lista de importantes fatores/marcadores de risco CV^{xlvii, xlviii}.

Albumina urinária marca o risco contínuo, sem limite inferior^{xlix}, e apenas pequenos aumentos em seus níveis, mesmo ainda dentro da faixa normal, podem ser relacionados a aumento do risco CV^l. Este risco foi independente de outros marcadores na população de hipertensos em geral^{li}, com HVE^{lii}, ou de alto risco^{liii}, onde a microalbuminúria estava associada e agrupados com outros conhecidos fatores de risco CV (idade, hipertensão, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda, síndrome metabólica sobrepeso, entre outros). Estes outros fatores poderiam explicar o risco aumentado, mas a sua correção, apesar de *post-*

hoc, mostrou que indivíduos "saudáveis" ainda mantêm esta relação.

Em outra análise de dados do Framingham foi demonstrado que em indivíduos normotensos, sem diabetes e com função renal normal, a microalbuminúria continua a ser um forte preditor para risco CV^{lv}. Além disso, ela é um marcador sensível para a detecção de aparecimento de outros fatores de risco como hipertensão e diabetes. Os indivíduos com microalbuminúria tem risco quatro vezes maior de desenvolver diabetes quando comparados aos com baixos níveis de albumina, mesmo após correção da glicemia^{lv}, e o dobro de risco para hipertensão^{lv}.

Redução Microalbuminúria e Proteção CV

A microalbuminúria parece refletir um estado de disfunção vascular, em indivíduos suscetíveis. Altos níveis de albuminúria podem ser encontrados em crianças, e refletem uma variação fisiológica na função endotelial, mas que pode ser associada a risco renal e CV em idade mais avançada. As estratégias de intervenção que visam reparar esta função vascular podem ser muito úteis na prevenção secundária e primária. Níveis de excreção de albumina pode representar o marcador fundamental para o sucesso destas terapias.

Várias estratégias estão disponíveis para redução da microalbuminúria. Além do conhecido efeito dos agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, as estatinas parecem contribuir para este efeito^{lvii,lviii,lix}. O estudo PREVEND-IT avaliou o resultado da diminuição da microalbuminúria em indivíduos "saudáveis", sendo excluídos outros fatores de risco CV, e observou que a redução da albuminúria com o inibidor da enzima conversora de angiotensina fosinopril tende a ser cardioprotetora^{lx}.

Não há dúvida de que a triagem de microalbuminúria é de grande valor em diabéticos, sendo razoável também em indivíduos com obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica e ou hipertensão^{lxi,lxii}.

Até este momento não temos dados suficientes para indicar rastreamento na população geral. Nos indivíduos do estudo PREVEND, aqueles com na faixa mais normal/alta de pressão arterial ou glicose estão em maior risco de desenvolverem microalbuminúria, isto é, a microalbuminúria pode preceder a hipertensão manifesta ou diabetes^{lx}.

Alguns estudos observacionais mostraram que a redução da albuminúria prediz melhores resultados cardiovasculares e renais, e que esta previsão poderia ser dissociada das alterações da pressão arterial. Infelizmente não existem suficientes ensaios clínicos randomizados para apoiar esta opinião, que colocaria albuminúria como alvo terapêutico independente.

Em relação ao tratamento da microalbuminúria, vários estudos mostraram que a redução da albuminúria por enzima conversora de angiotensina (ECA) ou um bloqueador dos receptores da angiotensina II (ARB) estão associados a um melhor resultado renal e CV^{lviii,lix,lxv,lxvi}.

Qualquer grau começando abaixo do ponto de corte da microalbuminúria, é fator de risco independente para eventos cardiovasculares, hospitalização por insuficiência cardíaca e morte por todas as causas, em ampla variedade de coortes^{lxvii}.

Uma recente meta-análise de 21 estudos mostrou que a microalbuminúria está independentemente associada com uma maior risco de doença CV e morte por todas as causas^{lxviii}. Se há associação com redução da TFG, o risco é particularmente elevado^{lxix}.

Embora não seja definida a idade do início de risco para doença coronária em indivíduos assintomáticos, sabe-se que os fatores que elevam o risco e as disfunções subclínicas podem ser detectados precocemente em adolescentes e adultos jovens. A doença coronária ainda é a principal causa de morte para homens e mulheres nos Estados Unidos, e na maioria dos países ocidentais^{lxx}, de tal importância que estima-se que se fossem eliminadas, a expectativa de vida atual aumentaria em quase 7 anos^{lxxi}. Como a doença cardíaca coronária tem um longo período de latência assintomática, proporciona oportunidades para o início de intervenções preventivas.

Muitos fatores de risco têm sido propostas como preditores de doença coronária^{lxxii,lxxiii}, e novos fatores/marcadores são freqüentemente identificados e avaliados como possíveis adições de estratégias de avaliação de risco padrão. Progressivamente, os custos crescentes dos cuidados médicos têm aumentado o interesse em documentar os efeitos econômicos de novos testes e terapias. Deve-se estimar as consequências econômicas de uma decisão de pedir um novo teste. O objetivo final é determinar se a realização do teste fornece um valor suficiente para justificar seu uso, porém esta avaliação não é sempre realizada.

Os pacientes considerados de baixo risco para eventos clínicos não são susceptíveis de obter benefícios substanciais a partir de intervenções farmacêuticas e, portanto, poderia ser melhor gerenciados com modificações de estilo de vida. Por outro lado, os pacientes considerados de alto risco para eventos são mais susceptíveis de serem beneficiados de intervenções farmacológicas e, portanto, são os candidatos apropriados para modificação de fatores de risco. Entre os pacientes de risco intermediário, mais testes podem ser indicados para refinar os riscos e avaliar a necessidade de tratamento, e são foco de maior atenção neste contexto. Em recente publicação,

foram definidas as recomendações para o teste de microalbuminúria para determinar o risco cardiovascular, com nível de evidência B, sendo classe II a para adultos assintomáticos com hipertensão ou diabetes, e classe II b para adultos assintomáticos de risco intermediário, sem hipertensão ou diabetes^{boiv}.

Conclusão

Na avaliação da doença coronariana em pacientes assintomáticos, a proteinúria deve ser dosada rotineiramente em hipertensos e diabéticos. No mesmo sentido, porém com menor grau de recomendação e evidências, tanto a proteinúria quanto a hemoglobina glicada podem ser dosadas em não diabéticos para reclassificar o risco cardiovascular. Uma vez identificada a proteinúria, medicamentos nefroprotetores devem ser prescritos. Por outro lado, não existe recomendação na literatura do uso de medicamentos para redução do risco cardiovascular residual em pacientes com alteração da hemoglobina glicada e glicemia de jejum normal.

Referências

1. Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, et al. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med.* 2004;164:757-61.
2. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med.* 2007;167:1545-51.
3. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 2010;362:800-11.
4. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. Lippi G, Mattiuzzi C, Targher G. *N Engl J Med.* 2010;362:2030-1.
5. Gerstein HC, Islam S, Anand S, Almahmeed W, Damasceno A, Dans A, Lang CC, Luna MA, McQueen M, Rangarajan S, Rosengren A, Wang X, Yusuf S. Dysglycaemia and the risk of acute myocardial infarction in multiple ethnic groups: an analysis of 15,780 patients from the INTERHEART study. *Diabetologia.* 2010;53:2509-17.
6. Selvin E, Ning Y, Steffes MW, Bash LD, Klein R, Wong TY, Astor BC, Sharrett AR, Brancati FL, Coresh J. Glycated hemoglobin and the risk of kidney disease and retinopathy in adults with and without diabetes. *Diabetes.* 2011;60:298-305.
7. Christman AL, Matsushita K, Gottesman RF, Mosley T, Alonso A, Coresh J, Hill-Briggs F, Sharrett AR, Selvin E. Glycated haemoglobin and cognitive decline: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2011;54:1645-52.
8. Jørgensen L, Jenssen T, Joakimsen O, Heuch I, Ingebretsen OC, Jacobsen BK. Glycated hemoglobin level is strongly related to the prevalence of carotid artery plaques with high echogenicity in nondiabetic individuals: the Tromsø study. *Circulation.* 2004;110:466-70.
9. Huang Y, Bi Y, Wang W, Xu M, Xu Y, Li M, Wang T, Chen Y, Li X, Ning G. Glycated hemoglobin A1c, fasting plasma glucose, and two-hour postchallenge plasma glucose levels in relation to carotid intima-media thickness in chinese with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1461-5.
10. Zhu W, Sun T, Shi H, Li J, Zhu J, Qi W, Luo X, Li Y. Combined effects of glycated hemoglobin A1c and blood pressure on carotid artery atherosclerosis in nondiabetic patients. *Clin Cardiol.* 2010;33:542-7.
11. Lauritzen T, Sandbaek A, Skriver MV, Borch-Johnsen K. HbA1c and cardiovascular risk score identify people who may benefit from preventive interventions: a 7 year follow-up of a high-risk screening programme for diabetes in primary care (ADDITION), Denmark. *Diabetologia.* 2011;54:1318-26.
12. Levitan EB, Liu S, Stampfer MJ, et al. HbA1c measured in stored erythrocytes and mortality rate among middle-aged and older women. *Diabetologia.* 2008;51:267-75.
13. Brewer N, Wright CS, Travier N, et al. A New Zealand linkage study examining the associations between A1C concentration and mortality. *Diabetes Care.* 2008;31:1144-9.
14. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care.* 2002;25:1845-50.
15. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;141:413-20.
16. Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-lowering targets for patients with cardiovascular disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2010;122:2736-44.
17. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, Dambrink JH, Bilo HJ, Zijlstra F, van 't Hof AW. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2011;124:704-11.

-
18. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:351-7.
19. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565-76.
20. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L et al. Renal manifestations in the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S81-S85.
21. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: A 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:466-73
22. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004;110:32-5.
23. Lambers Heerspink HJ, Brinkman JW, Bakker SJL, Gansevoort RT, de Zeeuw D. Update on microalbuminuria as a biomarker in renal and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:631-6.
24. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
25. D'Amico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int*. 2003;63:809-25
26. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int*. 2006; 69:440-9.
27. Pollock CA, Poronnik Ph. Albumin transport and processing by the proximal tubule: physiology and pathophysiology. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2007;16:359-64.
28. Volpe M. Microalbuminuria Screening in Patients With Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. *Int J Clin Prat*;2008;62:97-108.
29. Canani LH, Gerchman F, Gross JL et al. Familial Clustering of Diabetic Nephropathy in Brazilian Type 2 Diabetic Patients *Diabetes*.1999;48:909-13.
30. Kashif W, Siddiqi N, Dincer AP, et al. Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Cleve Clin J Med*. 2003;70:535-47.
31. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improve Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089-100.
32. Sisenando HA, Vieira HWCC, Costa FFS et AL.. Microalbuminúria e clearance de creatinina: importância do diagnóstico precoce na prevenção da disfunção renal em pacientes com diabetes mellitus tipo1. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2011;8,14 – 21.
33. Zanella MT. Microalbuminúria: fator de risco cardiovascular e renal subestimado na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:313-21.
34. Viana LV. Microalbuminuria: aspectos do diagnóstico, manejo e medida da concentração da albumina urinária como fator de risco para nefropatia, eventos cardiovasculares e mortalidade em pacientes com diabetes melito. Dissertação de mestrado. 2008, Ufrgs.
35. Parving H-H, Lewis JB, Ravid M et al. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int*. 2006;69:2057-63.
36. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: Results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:792-8.
37. Chaturvedi N, Bandinelli S, Mangili R et al. EURODIAB prospective complications study group. Microalbuminuria in type 1 diabetes: rates, risk factors and glycemic threshold. *Kidney Int*. 2001;60:219-27.
38. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
39. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP et al. Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators; Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
40. Parving HH, Mogensen CE, Jensen HA et al. Increased urinary albumin-excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet*. 1974;1:1190-2.
41. Atkins RC: The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005;67:S14-S18.
42. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA e3t al. PREVEND Study Group: Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent

indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med.* 2001;249:519–26.

43. Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The LIFE study. Losartan Intervention for Endpoint Reduction. *Am Heart J.* 2002;43:319–26.

44. Brantsma AH, Attobari J, Bakker SJ et al. What causes progression and regression of urinary albumin excretion in the general population? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:324A.

45. Mogensen CE: Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med.* 1984;310:356–0.

46. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. *Am Heart J.* 1984;108:1347–52.

47. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;99: 1992–97.

48. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R et al. European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Population Study: Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol.* 2004;33:189–98.

49. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group: Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in the general population. *Circulation.* 2002;106:1777–82.

50. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation.* 2004;110:32–35.

51. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Arterial hypertension, micro-albuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension.* 2000;35:898–903.

52. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *Ann Intern Med.* 2003;139:901–6.

53. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B et al. HOPE Study Investigators: Albuminuria and risk of cardiovascular

events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–6.

54. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112:969–75.

55. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:331–5.

56. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. PREVEND Study Group: Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:2525–30

57. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi Pet al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care.* 1997;20:1891–5.

58. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K et al. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol.* 2001;21:449–54

59. Gambaro G, Kinalska I, Oksa A et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients: The Di.N.A.S. randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1615–25.

60. Asselbergs FW, Diercks GFH, Hillege H te al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators: Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110:2809–16.

61. Halbesma N, Kuiken D-S, Brantsma AH, et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2582-90.

62. Brantsma AH, Attobari J, Bakker SJL et al. What predicts progression and regression of urinary albumin excretion in the nondiabetic population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:637-45.

63. Ruggenenti P, Fassi A, Paravanova Ilieva A, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351:1941-51.

64. Vibertis G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2002;106:672-8.

-
65. Kunz R, Friedrich Ch, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148:30-48.
66. de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Amer J Kidney Dis.* 2008;51:713-6.
67. Roger VL, Go SA, Lloyd-Jones DM Heart Disease and Stroke Statistics—2012 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e12- e230
68. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 2073–2081.
69. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303:423– 429.
70. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J.* 139:2000;272–81.
71. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009;119:e21–181.
72. Haapanene-Niemi N, Vuovi I, Pasanen M, et al. Public health burden of coronary disease risk factors among middle-aged and elderly men. *Prev Med.* 2009;4:343–8.
73. Vinereau D. Risk factors for atherosclerotic disease: present and future. *Herz.* 2006;31 Suppl 3:5–24.
74. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010; 122: 2748- 2764.