

RECOMENDAÇÕES ATUAIS PARA A DETECÇÃO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

GUIDELINES FOR THE DETECTION OF DIABETIC NEPHROPATHY

Sandra Pinho Silveiro^{1,2}, Ariana Aguiar Soares², Themis Zelmanovitz^{1,2}, Mirela Jobim de Azevedo^{1,2}

RESUMO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica grave do diabetes melito (DM); é a principal causa de insuficiência renal terminal. A ND é classificada em 3 estágios conforme a excreção urinária de albumina (EUA): normoalbuminúria (EUA <17 mg/l), microalbuminúria (EUA 17-174 mg/l) e macroalbuminúria (>174 mg/l). Da fase de microalbuminúria pode ocorrer regressão para normoalbuminúria (30% casos) ou progressão para a macroalbuminúria, quando ocorre maior risco de evolução para a doença renal crônica (DRC) terminal. O diagnóstico da ND é realizado através da medida da albumina na urina e pela avaliação da taxa de filtração glomerular (TFG). Recomenda-se a medida da albumina em amostra isolada de urina (primeira da manhã ou amostra casual), podendo-se medir o índice albumina-creatinina ou a concentração de albumina. Valores elevados de albuminúria devem ser confirmados em pelo menos 2 de 3 coletas de urina, em um intervalo de 3 a 6 meses. Na impossibilidade da medida da albuminúria, a medida de proteínas totais (proteinúria ≥ 430 mg/l em amostra ou >500 mg/24 h), pode ser utilizada para diagnóstico de fases mais avançadas de ND. Em pacientes com DM tipo 2 o rastreamento deve iniciar ao diagnóstico de DM, e nos pacientes com DM tipo 1 deve ser após os 10 anos de idade; logo após o início da puberdade; ou quando a duração do DM for >5 anos. Se negativo repetir anualmente; e, se positivo, recomenda-se a monitoração mais frequente da albumina urinária. A estimativa da TFG é realizada através de fórmulas que empregam a creatinina sérica, ajustadas para idade, gênero e etnia. São recomendadas as equações do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI). Deve ser levado em conta que, em pacientes com DM, essas equações tendem a subestimar a TFG. A ND deve ser identificada o mais precocemente possível e para isto tanto os profissionais de saúde como os pacientes com DM devem ser enfaticamente conscientizados.

Palavras-chave: Nefropatia diabética; microalbuminúria; macroalbuminúria; MDRD; CKD-EPI

ABSTRACT

Diabetic nephropathy (DN) is an important chronic complication of diabetes mellitus (DM) and is the leading cause of end-stage renal disease. DN is classified into stages according to the urinary albumin excretion (UAE): normoalbuminuria (UAE <17 mg/l), microalbuminuria (UAE 17-174 mg/l), and macroalbuminuria (UAE >174 mg/l). From microalbuminuria there might be regression to normoalbuminuria (30% cases) or progression to macroalbuminuria, in which case there is higher risk of progression to advanced chronic kidney disease (CKD). DN has a high cardiovascular morbidity and mortality rate that is possibly more significant than the progression to terminal CKD. DN diagnosis is established by the measurement of albumin in the urine and assessment of glomerular filtration rate (GFR). The measurement of albumin in an isolated urine sample (first morning urine or random sample) is recommended, with the possibility of measuring albumin-creatinine ratio or albumin concentration. High levels of albuminuria should be confirmed by at least 2 out of 3 urine samples within a time interval of 3 to 6 months. If albuminuria cannot be measured, total protein level (proteinuria ≥ 430 mg/l in a sample or > 500 mg/24 h) can be used to diagnose advanced stages of DN. In patients with type 2 DM, screening should start upon diagnosis of DM, and in patients with type 1 DM, it should be started after the patient turns 10 years old; soon after the onset of puberty; or when the duration of DM is >5 years. In case of negative results, screening should be repeated annually and, if the result is positive, more frequent monitoring of urinary albumin is recommended. GFR estimation is calculated using formulas that employ serum creatinine adjusted for age, gender, and ethnicity. *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) study and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration) equations are the recommended. In patients with DM, this equation shows a tendency to underestimate GFR. In conclusion, DN should be identified as early as possible and with that purpose both health professionals and patients with DM should be educated on that issue.

Keywords: Diabetic nephropathy; microalbuminuria; macroalbuminuria; MDRD; CKD-EPI

Rev HCPA 2010;30(4):419-425

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica microvascular do diabetes melito (DM) que pode acometer até 40% dos indivíduos (1-4). É atualmente a principal causa de insuficiência renal terminal, tanto em países desenvolvidos como em países emergentes, sendo responsável por até 50% dos casos (5). Em es-

tudo epidemiológico expressivo, observou-se que o diagnóstico de DM estava presente em 20% dos pacientes com doença renal crônica (DRC) incipiente e em 36% dos pacientes com DRC estágio 4-5 - taxa de filtração glomerular (TFG) abaixo de 30 ml/min/1,73 m² (6). Além disso, tem sido descrito um aumento de cinco a sete vezes na proporção de pacientes com DM que iniciam tratamento dialítico nos últimos 20

1. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA.

2. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Contato: Sandra Pinho Silveiro. E-mail: sandrasilveiro@terra.com.br (Porto Alegre, RS, Brasil).

anos (7,8). Isto significa que aproximadamente 30% das despesas médicas com a diálise (aproximadamente 1,1 trilhões de dólares no mundo) nesta última década estarão relacionadas à ND (9).

De acordo com valores crescentes de excreção urinária de albumina (EUA), a ND é classificada em fases: normoalbuminúria, microalbuminúria (ou nefropatia incipiente) e macroalbuminúria (nefropatia clínica ou estabelecida ou proteinúria clínica) (quadro 1) (4). A prevalência global da microalbuminúria, em diferentes etnias, tem sido em torno de 40% (10). Considera-se que a progressão dessa fase não é inexorável, podendo ocorrer regressão para a normoalbuminúria em cerca de 30% dos casos (11,12). Já aqueles pacientes que progredem da fase de micro- para a macroalbuminúria, apresentam maior risco de evolução para a DRC terminal (13,14). No entanto, atualmente já são várias as evidências de que a instituição de medidas terapêuticas em fases precoces da ND pode reduzir a progressão para a DRC terminal (15). Também naqueles indivíduos ainda sem ND, o controle glicêmico, pressórico e, possivelmente, o controle lipídico estão associados a uma menor incidência da ND (16-18).

O diagnóstico da ND é realizado através da medida da albumina na urina, um indicador específico e sensível para a DRC do DM e pela avaliação da TFG (3,4,19). A inclusão da medida da TFG na avaliação da ND deve-se à observação de que cerca de 25% dos pacientes com DM tipo 2 podem ter níveis normais de EUA e apresentarem redução da TFG (20-22), sendo importante, portanto, a avaliação dos 2 parâmetros, EUA e TFG. Além do potencial de evolução da ND para a DRC terminal, a presença de TFG diminuída e albuminúria causadas por ND são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares (CV) e morte (23). Nestes pacientes, a maior morbimortalidade CV possivelmente seja mais significativa do que a evolução para DRC terminal. No estudo UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*) foi observado que naqueles pacientes com microalbuminúria, a razão morte: DRC era próxima de 2:1 (24). Também em levantamento recente em uma população americana de pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, que apresentavam a tríade DM, DRC e insuficiência cardíaca, o risco de morte foi cinco vezes maior que o de progressão para DRC terminal (6). Ao final de dois anos, a ocorrência de morte foi de 38,6%, enquanto somente 6,8% dos pacientes evoluíram para DRC terminal. Portanto, estas peculiaridades tornam a detecção precoce de albuminúria e de redução da TFG essenciais, no sentido de reduzir a progressão para condições clínicas mais avançadas.

Um aspecto a ressaltar é também a observada desinformação dos pacientes quanto ao

risco da DRC no DM e quanto ao seu próprio estado de função renal. Pesquisas populacionais têm registrado proporções tão baixas quanto a de que apenas 9,4% dos pacientes com DRC sabem da sua condição renal (25). Portanto, a necessidade de conscientização, tantos dos profissionais da saúde quanto dos pacientes com DM sobre a importância do rastreamento e abordagem agressiva da ND, se torna de suma importância.

Têm sido descritos uma série de outros marcadores de lesão renal, classificados como marcadores de disfunção glomerular (transferrina, colágeno tipo IV, fibronectina) e de disfunção tubular (proteína ligadora do retinol, β 2-microglobulina, etc), representando dois processos distintos de comprometimento renal na ND (26). É possível que estes elementos possam ser detectáveis em um estágio mais inicial desta doença, propiciando um diagnóstico mais precoce. Além disso, novas técnicas têm sido estudadas para a detecção ainda mais precoce da ND, como o perfil proteômico, que identifica proteínas urinárias associadas com o desenvolvimento da doença renal antes mesmo de esta tornar-se clinicamente evidente ou de ser diagnosticada pela EUA (27). No entanto, como são marcadores ainda em estudo, mantém-se a recomendação das diretrizes atuais de rastreamento, diagnóstico e monitoração da ND através das medidas da albumina urinária e da TFG que aqui serão abordadas (19).

AVALIAÇÃO DA EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA

A medida da albuminúria em amostra isolada de urina é o procedimento recomendado para avaliação da EUA (3,28,29). Na amostra de urina isolada, primeira da manhã (3-5) ou amostra casual (4,19), pode-se medir o índice albumina-creatinina (3-5,30) ou apenas a concentração de albumina (31,32). A vantagem da utilização apenas da concentração da albumina é um menor custo sem perda de acurácia diagnóstica quando comparado com ao índice albumina-creatinina (32). No entanto, em pacientes com macroalbuminúria e diminuição da TFG o índice albumina-creatinina parece ser mais acurado do que a medida isolada de concentração urinária de albumina (28). Deve ser lembrado que a medida da albumina urinária pode estar aumentada na presença de menstruação, febre, mau controle glicêmico ou pressórico, insuficiência cardíaca descompensada, maior atividade física nas últimas 24h, entre outros fatores, e idealmente deve ser medida na ausência dessas condições (33). Já a presença de bacteriúria, não relacionada a sintomas urinários, não afeta de forma significativa os valores de albuminúria (34). Valores elevados de EUA devem ser confirmados

em pelo menos 2 de 3 coletas de urina, em um intervalo de 3 a 6 meses (3-5,19,30).

A medida da EUA em urina de 24 h (com ou sem tempo marcado) tem sido considerada o critério de referência para o diagnóstico de ND. Porém, os pontos de corte atualmente utilizados para definição de micro- e macroalbuminúria são originados de estudos de coorte da década de 80 com pequeno número de pacientes e com variado tempo de seguimento (4). A praticidade, aliada à acurácia diagnóstica das medidas de albumina em amostra isolada de urina fizeram com que a coleta de 24 h passasse a ser pouco utilizada na prática clínica. Ainda, evidências têm demonstrado que valores de EUA ainda dentro da faixa dos valores de referência adotados já podem representar risco de progressão para ND (1), estando associados à pressão arterial mais elevada (35). A albuminúria representa possivelmente um *continuum* de risco (36). No Quadro 1 estão descritos os valores de EUA utilizados para o diagnóstico de ND em suas diferentes fases. Deve ser ressaltado que os valores atualmente adotados não são definitivos.

Na impossibilidade da medida da EUA, a medida de proteínas totais, seja em amostra isolada (proteinúria ≥ 430 mg/l) (37) ou em urina de 24 h (>500 mg/24 h) (4), pode ser também utilizada para o diagnóstico de fases mais avançadas de ND, a nefropatia clínica. Também a presença de proteínas ao exame qualitativo de urina sugere a presença de nefropatia clínica, pois em geral sua presença corresponde a um valor de proteínas totais >500 mg/24 h (37). O conceito de síndrome nefrótica dentro do contexto de ND foi recentemente reafirmado como a presença de proteinúria de 24 h $>3,5$ g/dia ou EUA $>2,2$ g/dia (ou índice proteína:creatinina em amostra de 3,5 g de proteína/g e índice albumina:creatinina de 2,2 g albumina/g) acompanhadas de hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e edema periférico (38). Esses pontos de corte são capazes de predizer aumento de mortalidade e progressão da ND (38).

Em pacientes com DM tipo 2, o rastrea-

mento para a ND deve iniciar quando é feito o diagnóstico de DM (4,19), já que cerca de 7% dos pacientes já pode ser microalbuminúrico nesta ocasião (24). O rastreamento de pacientes com DM tipo 1 deve ser realizado nas seguintes situações: após os 10 anos de idade (19); logo após o início da puberdade (4,39); quando o paciente tiver DM por mais de 5 anos (4,19); em pacientes com mau controle glicêmico, lipídico e valores elevados de PA (40). Se o rastreamento for negativo, deve ser repetido anualmente (4,19).

Na presença de ND, recomenda-se a monitoração mais frequente da medida de albumina urinária, especialmente avaliando a resposta às medidas terapêuticas e a progressão da doença. Alguns estudos têm demonstrado que a presença da microalbuminúria está associada a maior dificuldade na resposta ao tratamento anti-hipertensivo (41). Além disso, nos pacientes que atingem a pressão arterial alvo, a magnitude e probabilidade de progressão da ND estão relacionadas à intensidade de redução da albumina urinária resultante das medidas terapêuticas (42). Quanto ao prognóstico CV, também tem sido sugerido que a modificação de 30% ou mais na albuminúria é preditiva de mortalidade e eventos CV (43,44).

Em conclusão, o rastreamento da ND deve ser realizado com uma amostra de urina isolada, podendo ser utilizada a amostra casual. Recomenda-se considerar a medida da concentração de albumina – tendo como ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria o valor de 17 mg/l - ou a medida do índice albumina:creatinina - ponto de corte para o diagnóstico de microalbuminúria o valor de 30 mg/g. Valores de EUA alterados devem ser sempre confirmados em uma segunda amostra de urina. O rastreamento em pacientes com DM tipo 2 deve ocorrer por ocasião do diagnóstico de DM e no DM tipo 1 a partir dos 10 anos de idade, e com mais de 5 anos de diagnóstico. Após rastreamento negativo, o rastreamento da ND deve ser repetido anualmente.

Quadro 1 - Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de nefropatia diabética de acordo com os estágios da nefropatia diabética.

Amostra de urina	Normoalbuminúria	Microalbuminúria	Macroalbuminúria
casual: concentração	< 17 mg/l	17 a 173 mg/l	≥ 174 mg/l
1 ^a da manhã - índice albumina/creatinina	< 30 mg/g	30 a 299 mg/g	≥ 300 mg/g
Tempo marcado	< 20 μ g/min	20 a 199 μ g/min	≥ 200 μ g/min
24-h	< 30 mg	30 a 299 mg	≥ 300 mg

Adaptado das referências 3,4,19,31,32,45

AVALIAÇÃO DA TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A TFG é o melhor índice de avaliação da função renal para o diagnóstico, estadiamento e avaliação de resposta ao tratamento da DRC (45,46). A avaliação mais acurada da TFG é realizada através da depuração de substâncias exógenas, que são filtradas pelo glomérulo, sem sofrer reabsorção ou secreção tubular, nem metabolização ou eliminação extra-renal. Como exemplos temos a medida da TFG através da inulina, ioexol, ^{125}I -ioitalamato e ^{51}Cr -EDTA. No entanto, esses métodos não são úteis na prática clínica, pois são métodos laboriosos e de custo elevado (47).

A creatinina sérica é ainda o método mais utilizado na rotina para estimar a função renal, mas seu uso de forma isolada não é recomendado, pois sua medida é influenciada pela massa muscular decorrente de idade, gênero e etnia (quadro 2) (47). Na prática clínica atual, a TFG é estimada através de fórmulas que empregam a creatinina sérica, preferencialmente a creatinina calibrada (informação disponível nos kits), e são ajustadas para idade, gênero e etnia. A equação de Cockcroft-Gault, apesar de amplamente utilizada para estimar a TFG, é pouco acurada, pois tende a superestimar a TFG.

Quadro 2 - Fatores que influenciam a concentração de creatinina sérica.

Aumento da concentração de creatinina sérica	Redução da concentração de creatinina sérica
Produção de creatinina aumentada: - gênero masculino, hipertrofia de massa muscular	Redução na produção de creatinina: - idade avançada, cirrose, doenças neuromusculares, amputação de membros, má nutrição
Interferência analítica: - hiperglicemia, cetose - medicamentos como cimetidina e trimetoprim	Interferência analítica: - hiperbilirrubinemia (Método de Jaffe)

Adaptado da referência 47.

Uma das equações mais utilizadas para estimar a TFG tem sido a do estudo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) (quadro 3) (49), sendo posteriormente adaptada para o uso com valores de creatinina sérica calibrados. Entretanto, seu desempenho parece ser limitado, pois essa equação tende a subestimar a TFG quando esta é superior a 60 ml/min/1,73 m². A equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) foi recentemente desenvolvida e parece ter melhor acurácia (50,51). Entretanto, seu desempenho parece insatisfatório em pacientes com DM, ainda com tendência a subestimar a TFG (52). Calculadoras estão disponíveis *online* para determinar a TFG com essas equações: http://www.kidney.org/professionals/kls/gfr_calculator.cfm. Em pacientes com DM, a estimativa da TFG deve ser realizada junto com a medida da EUA por ocasião do rastreamento da ND e após pelo menos anualmente.

A medida da depuração de creatinina endógena em urina de 24 h não deve ser utilizada como estimativa da TFG, pois além de ser afe-

tada pela coleta inadequada de urina, a creatinina sofre secreção tubular, podendo como consequência superestimar a TFG, especialmente em pacientes com DM (48,52).

Os valores de referência da TFG para indivíduos adultos são: 116±11 ml/min/1,73 m² para indivíduos de 20 a 40 anos e 105±17 ml/min/1,73 m² para indivíduos de 41 a 60 anos (53).

No paciente com DM, a classificação dos estágios da DRC é a mesma utilizada para pacientes com outras etiologias e baseia-se nos valores de TFG (45,46). Recentemente, a classificação foi atualizada com base em uma meta-análise que incluiu 45 estudos de coorte com um total de 1.555.332 participantes e avaliou o valor preditivo da TFG e da albuminúria para desfechos renais e mortalidade (54). Com base nesses resultados, a nova proposta inclui os valores de TFG da classificação original, incluindo mais um estágio de faixa de TFG e acrescenta as já definidas categorias de albuminúria. Além disto, passa a enfatizar a descrição do diagnóstico clínico relacionado à etiologia da DRC. O Qua-

dro 4 descreve as faixas de TFG na proposta da nova classificação. Lembrar, portanto, que na avaliação da DRC do paciente com DM é necessário sempre considerar a categoria de albuminúria (normo-, micro- ou macroalbuminúria) bem como o diagnóstico clínico. Essas informações permitem diferentes combinações considerando a TFG e o valor da albuminúria dos pacientes.

Em conclusão, a avaliação da TFG deve ser estimada em todo paciente com DM por ocasião da realização do rastreamento para ND. Após, independente da presença de ND, a TFG deve ser estimada pelo menos anualmente. Recomenda-se a realização da estimativa da TFG com o uso da equação CKD-EPI através de calculadoras disponíveis *on line*.

Quadro 3 - Equações recomendadas para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) em adultos.

1. Equação de Cockcroft-Gault CG = (140 – idade) x peso/(72 x Cr) x 0,85 (fem)
2. Equação MDRD original TFG = 186 x (Cr)^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x 1,212 (negro americano) x 0,742 (fem)
3. Equação MDRD re-expressa para creatinina rastreável TFG = 175 x (Cr_{padronizada ID-MS})^{-1,154} x (idade)^{-0,203} x 1,212 (negro americano) x 0,742 (fem)
4. Equação CKD-EPI GFR = 141 x min(Cr/k, 1)^α x max(Cr/k, 1)^{-1,209} x 0,993^{idade} x 1,018 (fem) x 1,159 (negro americano) *

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; Cr: creatinina sérica; fem: sexo feminino; idade em anos; peso em quilogramas; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

*k é 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; α é -0,329 para mulheres e -0,411 para homens; min indica o mínimo para cr/k ou 1, e max indica o máximo para cr/k ou 1. Adaptado da referência 47.

Quadro 4 - Faixas de taxa de filtração glomerular (TFG) para classificação de doença renal crônica.

	TFG (ml/min/1,73 m ²)
Estágio 1	≥90
Estágio 2	60-89
Estágio 3A	45-59
Estágio 3B	30-44
Estágio 4	15-29
Estágio 5	<15

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a prevalência, o potencial de evolução para DRC terminal, desenvolvimento de DCV e aumento de mortalidade, a ND é uma complicação do DM que deve ser identificada o mais precocemente possível. Enquanto novos marcadores para a detecção da ND são estudados e validados, o rastreamento, diagnóstico e acompanhamento da ND devem ser realizados através da medida de albumina urinária em

amostra de urina e da estimativa da TFG com equações em todos pacientes com DM. Uma proporção significativa dos pacientes com ND apresentam perda de função renal sem aumento da albuminúria. Finalmente, tanto os profissionais de saúde como os próprios pacientes com DM devem ser enfaticamente conscientizados da necessidade da detecção precoce desta complicação.

REFERÊNCIAS

1. Murussi M, Campagnolo N, Beck MO, Gross JL, Silveiro SP. High-normal levels of albuminuria predict the development of micro- and macroalbuminuria and increased mortality in Brazilian Type 2 diabetic patients: an 8-year follow-up study. *Diabet Med.* 2007;24:1136-42.
2. Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, et al. Prevalence of micro and macroangiopathic chronic complications and their risk factors in the care of out patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50:263-7.
3. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and

- chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49 (Suppl 2):S12-S154.
4. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28:164-76.
 5. Boddana P, Caskey F, Casulab A, Ansell D. UK Renal Registry 11 Annual Report (December 2008): Chapter 14 UK Renal Registry and International Comparisons. *Nephron Clin Pract.* 2009; 111(Suppl 1):c269-c276.
 6. U.S. Renal Data System, USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2008.
 7. McDonald S, Excell L, Livingston B (eds). Appendix II. In: *ANZDATA Registry Report 2008*. Adelaide: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2008; 1-97.
 8. Yamagata K, Iseki K, Nitta K, et al. Chronic kidney disease perspectives in Japan and the importance of urinalysis screening. *Clin. Exp. Nephrol.* 2008;12:1-8.
 9. Lysaght M. Maintenance dialysis population dynamics: Current trends and long term implications. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13:S37-40.
 10. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: A global perspective. *Kidney Int.* 2006;69(11):2057-63.
 11. Newman, DJ, Mattock, MB, Dawnay, AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 2005;9(30).
 12. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:2285-93.
 13. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314:783-8.
 14. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996;156:286-9.
 15. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-8.
 16. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359(15):1577-89.
 17. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-91.
 18. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T et al. The combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes; new results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care.* 2009;32:2068-74.
 19. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
 20. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani CK. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care.* 2007;30:1998-2000.
 21. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G: Non albuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:195-200.
 22. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H ET. al. High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1161-7.
 23. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20(8):1813-21.
 24. Adler, AI, Stevens, RJ, Manley, SE, Bilous, RW, Cull C, Holman R on behalf of the UKPDS GROUP: Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63:225-32.
 25. Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA et al. Diabetes mellitus and CKD awareness: The Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis.* 2009;53(4 Suppl 4): S11-21.
 26. Matheson A, Willcox MD, Flanagan J, Walsh BJ. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010 Mar;26(3):150-71.
 27. Mischak H, Rossing P. Proteomic biomarkers in diabetic nephropathy—reality or future promise? *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2843-5.
 28. Heerspink HJL, Gansevoort RT, Brenner BM, et al. Comparison of different measures of urinary protein excretion for prediction of renal events. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:1355-60.
 29. Wendland AE, Azevedo MJ, Gross JL, Camargo JL. Avaliação de diferentes métodos imunoturbidimétricos para determinação de albumina urinária: impacto na classificação dos estágios da nefropatia diabética. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43:393-8.
 30. Lugon JR. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. *Ethn Dis.* 2009; 19 (Suppl 1): S1-7-9.

31. Miller WG, Bruns DE, Hortin GL, Sandberg S, Aakre KM. Current Issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clinical Chemistry* 2009; 55:24-38.
32. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, Azevedo MJ. Evaluation of tests of microalbuminuria screening for patients with diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2402-7.
33. Mogensen CE, Vestbo E, Poulsen PL, et al. Microalbuminuria and potential confounders. A review and some observation on variability of urinary albumin excretion. *Diabetes Care* 1995;18:572-81.
34. Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, et al. Does bacteriuria interfere with albuminuria measurements of patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1193-6.
35. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Pinotti AF, Gross JL. Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2005; 8:1724-9.
36. Leitão CB, Canani LH, Bolson PB, Molon MP, Silveiro SP, Gross JL. What values should be used to diagnose microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:322-6.
37. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, Azevedo MJ: Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1998; 21:1076-9.
38. Stoycheff N, Stevens LA, Schmid C, et al. Nephrotic syndrome in diabetic kidney disease: an evaluation and update of the definition. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:840-9.
39. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors of the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ* 2004;328:1105-8.
40. Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study: Oxford Regional Prospective Study Group. *Diabetes Care*. 1999;22:495-502.
41. Duka I, Bakris G. Influence of microalbuminuria in achieving blood pressure goals. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(5):457-63.
42. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(5):1540-6.
43. Yuyun MF, Dinneen SF, Edwards OM, et al. Absolute level and rate of change of albuminuria over 1 year independently predict mortality and cardiovascular events in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 2003;20(4):277-82.
44. So WY, Kong AP, Ma RC, et al. Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006; 29(9):2046-52.
45. Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(2):169-80.
46. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
47. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, Ritter L, Camargo JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47:1023-32.
48. Friedman R, Azevedo MJ, Gross JL. Is endogenous creatinine clearance still a reliable index of glomerular filtration rate in diabetic patients? *Braz J Med Biol Res*. 1988; 21:941-4.
49. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2749-57.
50. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
51. Soares AA, Eyff TF, Campani RB, et al. Performance of the CKD-EPI and the MDRD study equations in healthy South Brazilians. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:1162-3.
52. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, et al. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. *Diabetic Medicine*. 2011;28:90-5.
53. Gross JL, Friedman R, Azevedo MJ, Silveiro SP, Pecis M: Effect of age and sex on glomerular filtration rate measured by ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:129-34.
54. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas ME, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2010 Dec 8. [Epub ahead of print].

Recebido: 09/10/2010

Aceito: 10/11/2010