

Estatinas e microalbuminúria

Statins and microalbuminuria

Patrícia Dias*, **José Manuel Silva****, **Nuno Silva***, **M.B. Alexandrino*****, **J.J. Alves de Moura§**

Resumo

A microalbuminúria é, actualmente, considerada um indicador de risco cardiovascular, ocorrendo frequentemente associada a outros factores de risco aterosclerótico e podendo representar o marcador renal do aumento generalizado da permeabilidade endotelial que acompanha o processo aterogénico. Segundo alguns estudos, a prevalência da microalbuminúria na população geral varia entre 3,8 e 14,6%, verificando-se prevalências mais elevadas nos diabéticos e ou hipertensos.

Evidências histopatológicas e experimentais sugerem que a dislipidemia pode iniciar e contribuir para a progressão da nefropatia, sendo os mecanismos implicados semelhantes aos envolvidos na aterosclerose; por outro lado, a perda urinária de albumina pode levar a elevação dos níveis plasmáticos das lipoproteínas

A terapêutica hipolipemiante com estatinas demonstrou reduzir o risco cardiovascular e, também, melhorar a função endotelial. Estudos em animais e in vitro demonstraram efeitos benéficos destes fármacos em vários modelos de nefropatia, incluindo reduções da excreção urinária de proteínas. Alguns estudos realizados em doentes com excreção anormal de proteínas na urina apoiam a hipótese de que os efeitos renoprotectores também ocorram em humanos, continuando, ainda em aberto, no entanto, o campo para investigação nesta área, particularmente sobre o efeito das estatinas na redução da microalbuminúria.

*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Graduado de Medicina Interna e Professor Auxiliar de Medicina Interna

***Chefe de Serviço de Medicina Interna

§Professor da Faculdade de Medicina e Director do Serviço de Medicina II

Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 06/08/2003

Palavras chave: *microalbuminúria, estatinas, dislipidemia, nefropatia*

Abstract

Microalbuminuria is at present considered an indicator of cardiovascular risk, often occurring associated with other cardiovascular risk factors and might be the renal marker for an increased endothelial permeability that accompanies the atherogenic process. According to some studies, the prevalence of microalbuminuria in the general population ranges from 3.8 to 14.6%, being higher in diabetic and/or hypertensive individuals.

Histopathological and experimental evidence suggest that dyslipidaemia can initiate and contribute to the progression of nephropathy, with mechanisms similar to those involved in atherosclerosis; on the other hand, urinary albumin loss may lead to a rise in lipoprotein plasmatic levels.

Lipid lowering therapy with statins has been shown to reduce cardiovascular risk and also to improve endothelial function. Animal and in vitro experiments have demonstrated beneficial effects of these drugs in several models of nephropathy, including reductions in urinary protein excretion. Some studies conducted in patients with abnormal excretion of urinary protein support the hypothesis that reno-protective effects also occur in humans; however, the field is still open for investigation in this area, particularly the effect of statins in the reduction of microalbuminuria

Key words: *microalbuminuria, statins, dyslipidaemia, nephropathy*

Introdução

O termo *microalbuminúria* indica uma taxa de excreção urinária de albumina de 30 a 300mg/dia. A microalbuminúria correlaciona-se com a dislipidemia, a aterosclerose e o risco de eventos cardiovasculares, e está associada a disfunção endotelial, glomerular e generalizada¹. A relação com a hiperlipidemia e a demonstração, nos últimos anos, dos efeitos pleotrópicos das estatinas a nível da melhoria da função endotelial levam a crer que estes fármacos possam ter um papel na redução da excreção urinária de albumina. As explicações possíveis para a associação da microalbuminúria com a doença cardiovascular, os lípidos séricos e a disfunção endotelial, e os resultados de alguns estudos sobre o efeito das estatinas na variação da albuminúria são objecto desta revisão.

Correlações clínico-patológicas da microalbuminúria

A microalbuminúria é um marcador de risco estabelecido para a progressão da nefropatia na diabetes mellitus e associa-se a mortalidade cardiovascular aumentada, não só em diabéticos,^{1,2} mas também em indivíduos não diabéticos,^{3,4} acompanhando-se de um perfil de risco mais desfavorável.^{5,6}

Na diabetes mellitus, a microalbuminúria representa uma fase precoce da lesão renal, sendo preditiva de proteinúria clínica e podendo mesmo representar, em indivíduos pré-diabéticos, a par de características como a insulinoresistência, a hipertensão arterial e a dislipidemia, um marcador de risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2.^{7,8} Num estudo em 891 não diabéticos, realizado na Finlândia, foi avaliada a relação entre a presença de microalbuminúria e a incidência de novos casos de diabetes mellitus tipo 2 ao longo de um *follow-up* médio de 3,5 anos, tendo-se concluído que a microalbuminúria foi preditiva do desenvolvimento da doença (risco relativo (RR) de 1,76).⁷

Um estudo realizado na população do *Insulin Resistance Atherosclerosis Study* (IRAS), incluindo diabéticos tipo 2 e não diabéticos, demonstrou associação entre a microalbuminúria e o aumento da espessura da íntima-média carotídea, significativa no grupo dos não diabéticos (não atingiu significância estatística nos diabéticos),⁹ o que parece reflectir a relação entre a microalbuminúria e a aterosclerose numa fase precoce do processo aterogénico, e não apenas com a doença vascular sintomática.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento de microalbuminúria não estão ainda bem elucidados e a sequência temporal da sua associação com a aterosclerose é objecto de discussão. Na doença aterosclerótica há aumento do efluxo transvascular de albumina, que se correlaciona com a passagem transendotelial de lipoproteínas de baixa densidade (LDL).^{5,10} A excreção urinária aumentada de albumina pode reflectir apenas aumento da permeabilidade capilar a nível glomerular e representar um marcador de lesão vascular aterosclerótica generalizada,^{11,12} ocorrendo, portanto, numa fase precoce da aterogénese. Alternativamente, poderia desenvolver-se numa fase mais tardia deste processo, devido a alterações hemodinâmicas intrarrenais ou isquemia renal por aterosclerose das artérias renais.⁵

Actualmente, considera-se que a microalbuminúria é um marcador de disfunção endotelial generalizada,¹³ o que é apoiado pela demonstração de níveis elevados de marcadores de lesão e disfunção endotelial, como o factor de von Willebrand,¹⁴ o activador do plasminogénio tecidual e moléculas de adesão como o VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) e a selectina-E solúvel,¹⁵ e pela demonstração de um compromisso da vasodilatação dependente do endotélio¹⁶ em indivíduos microalbuminúricos, pelo menos nos diabéticos. Foi também demonstrada, em diabéticos tipo 2,

uma associação entre o aumento da excreção urinária de albumina e um estado de inflamação crónica, com níveis mais elevados de proteína C-reativa e fibrinogénio.¹⁵

A microalbuminúria pode sinalizar, portanto, a presença de um meio favorável à aterogénese, porque se associa a vários outros factores de risco para a aterosclerose (pelo que constitui um *indicador* de risco) e também porque poderá representar lesão vascular endotelial, precoce e generalizada; a microalbuminúria pode ainda constituir, por si só, factor de risco independente para doença aterosclerótica ou pode admitir-se a existência de um terceiro factor, relacionado com ambas as situações, como a insulinoresistência.^{8,9} Em indivíduos não diabéticos com hipertensão arterial essencial a presença de microalbuminúria associa-se a valores tensionais mais elevados, maiores níveis de colesterol total e níveis mais baixos de colesterol HDL.^{11,17}

A monitorização da progressão de um marcador de risco pode ser mais informativa que a mera demonstração da sua presença. Num estudo em 58 diabéticos tipo 2, microalbuminúricos, com o objectivo de avaliar o significado prognóstico da taxa de progressão da microalbuminúria em relação à mortalidade cardiovascular e nefropatia,¹⁸ verificou-se, num *follow-up* médio de sete anos e por cada aumento de 1mg/mmol no *ratio* albumina-creatinina/ano, um risco relativo de 2,32 para mortalidade coronária (p=0,06) e de 1,79 para progressão para macroalbuminúria (p<0,01). Conclui-se que a taxa de progressão da albuminúria é um factor preditivo forte, independente, da mortalidade cardiovascular e do declínio da função renal. A progressão da microalbuminúria pode, assim, representar a progressão de doença vascular generalizada, sendo possível, também, que a melhoria na função endotelial, através de intervenções farmacológicas com inibidores do sistema renina-angiotensina II e hipolipemiantes (particularmente estatinas), possa ser indirectamente avaliada através da monitorização de diminuições na excreção urinária de albumina.¹²

Prevalência da microalbuminúria

Dados sobre a prevalência da microalbuminúria na população geral e a sua associação com factores de risco cardiovasculares são ainda limitados, uma vez que a maior parte dos estudos publicados são realizados em populações de diabéticos ou hipertensos ou em indivíduos com doença cardiovascular clínica. Além disso, a prevalência da microalbuminúria é afectada por variáveis, como o sexo, a idade, a raça ou grupo étnico, a presença ou não de diabetes mellitus e ou hipertensão¹⁹ e, obviamente, também pelas técnicas utilizadas para a colheita de urina, a determinação e a expressão dos resultados – amostras temporizadas, colheitas matinais, *ratio* albumina/creatinina (RAC) ou concentração de albumina em amostras não temporizadas, urina das 24 horas²⁰ — e pelos valores de *cut-off* usados. Nos estudos epidemiológicos da população geral, a microalbuminúria é geralmente definida como a excreção urinária de

Quadro I – Estudos de prevalência da microalbuminúria

Autor e ano	População	N	Método / definição	Prevalência
Haffner 1990 ²³	San Antonio Heart Study (EUA) não diabéticos; 25-64A	316	[alb]≥30mg/l amostra n/ temp.	13%
Winocour 1992 ²⁴	Reino Unido 25-70A	447	[alb]>20μg/ml Amostra n/ temp.	6,3%
Metcalf 1993 ²⁵	Nova Zelândia(trabalhadores de empresas: Maoris, Índios Pacífico, Europeus;40-78A)	5467	30<[alb]<299mg/L Amostra n/ temp.	DM: 20,6-24,1% Intol ^o .Glc.- 16,1% não DM:-4,0% Total- 5%
Pontremoli 1997 ¹¹	Norte Itália HTA essencial não tratada; não diabéticos; 18-72A	787	RAC (3x) 1,5-20mg/mmol amostra n/ temp.	6,7%
Mykkanen 1998 ⁸	EUA (The Insulin Resistance Atherosclerosis Study) não diabéticos; 40-69A 32% hipertensos	982	RAC≥2mg/mmol amostra n/ temp.	14,6%
Cirillo 1998 ²²	Itália (Gubbio Population Study) não diabéticos; 45-64A	1567	20-200μg/min. amostra temporizada	3,8%
Tomura 1999 ²⁶	Japão 27-86A	731	30<[alb]<299μg/ml amostra n/ temp.	13,2% HTA-26,2%; não HTA 6,5% DM-50%; não DM-11,3%
Bonet 2000 ²⁷	Espanha (área mediterrânica) 40-70A	399	urina 24h(3x) ≥30mg/24h(≥2x)	9,3%(IC 95:6,61-12,6) HTA-21%
Gerstein 2001 ³	Europa, América Norte, América Sul (estudo HOPE) >55A, com DCV ou DM + 1 factor de risco	9043	RAC≥2mg/mmol amostra n/ temp.	DM- 32,6% não DM- 14,8%
Hillege 2001 ⁴	Holanda (Groningen); estudo PREVEND 28-75A	40619	20<[alb]<200mg/l amostra n/ temp.	7,2%(IC 95:6,9-7,4) DM- 16,4% HTA-11,5% n/DM, n/HTA-6,6%
Jones 2002 ²⁸	EUA (NHANES III) ≥6A	21137	30<RAC<299mg/g amostra n/ temp.	7,8%+/-0,27 DM- 28,8%+/-2,14 HTA- 16%+/-0,76 n/DM, n/HTA- 5.1%+/-0,25

[alb] – concentração urinária de albumina; DM – diabetes mellitus; HTA – hipertensão arterial; DCV – doença cardiovascular; RAC – relação albumina/creatinina urinárias/ temp. – não temporizada; IC - intervalo de confiança

albumina entre 30 a 300 mg/24 h ou 20 a 200 g/min^{5,CAPutl} ou, alternativamente, como um RAC de 30 a 300 mg/g⁵ ou uma concentração de albumina urinária de 20 a 300 mg/L^{20,21}, embora estas definições possam ser enviesadas por variações na creatinúria e no fluxo urinário e ser significativamente influenciadas pelo sexo e índice de massa corporal²².

No *Quadro I* apresentam-se alguns estudos realizados, entre 1990 e 2002, sobre a prevalência da microalbuminúria na população geral ou em populações seleccionadas^{3,4,8,11,22-28}. Os métodos de determinação da microalbuminúria e de expressão dos resultados variam e, em alguns estudos, foram excluídos doentes diabéticos ou alguns escalões etários. Um dos estudos foi realizado apenas em doentes com doença coronária ou equivalente³. Tendo estas

limitações em mente, verificaram-se valores de prevalência da microalbuminúria entre 3,8%²² e 14,6%,⁸ sendo, como seria de esperar, mais elevados nos subgrupos dos diabéticos e ou hipertensos: nos diabéticos as prevalências variam de 16,4%⁴ a 50%²⁶; nos hipertensos, de 11,5%⁴ a 26,2%²⁶. Nos estudos europeus^{4,11,22,24,27}, as prevalências reportadas para a população geral variam entre 3,8%²² e 9,3%²⁷.

Dislipidemia e rim

Dados histopatológicos, epidemiológicos e evidências experimentais sugerem que a dislipidemia pode iniciar a lesão glomerular e contribuir para a progressão da doença renal já estabelecida²⁹. Foi demonstrada evidência morfológica de envolvimento de anomalias lipídicas na lesão glomerular humana; um estudo de biopsias renais de doentes

com vários tipos de glomerulopatia demonstrou receptores das LDL e receptores *scavenger* nas membranas das células mesangiais e epiteliais, bem como depósitos de apoproteínas (apo) B e E dentro das células e na matriz mesangial.³⁰ Vários estudos demonstraram também relação entre as lipoproteínas plasmáticas e a disfunção renal; uma análise das lipoproteínas plasmáticas em diabéticos tipo 2 microalbuminúricos encontrou associação positiva entre a concentração urinária de albumina, entre zero e 100mg/L, e a concentração plasmática de lipoproteínas contendo apo B.³¹ Uma outra análise, realizada numa subpopulação do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*), com o objectivo de determinar a associação entre lípidos plasmáticos e a perda de função renal, concluiu que os níveis de triglicéridos e colesterol HDL, mas não de colesterol LDL, foram preditivos de risco aumentado de disfunção renal.³² As lipoproteínas potencialmente aterogénicas, como as LDL, estão associadas com alterações fisiopatológicas renais que resultam em lesão glomerular e intersticial progressiva e, finalmente, numa redução da função renal.³³ Num estudo do perfil lipoproteico de doentes diabéticos tipo 2³⁴ verificou-se que os diabéticos com microalbuminúria tinham partículas de LDL mais pequenas que os normoalbuminúricos, parecendo indicar que as LDL pequenas e densas estão envolvidas no desenvolvimento de nefropatia numa fase mais precoce. Um estudo observacional prospectivo realizado em Israel, em 574 diabéticos tipo 2, inicialmente normoalbuminúricos, com um *follow-up* médio de 7,8 anos, mostrou associação entre os níveis de colesterol total e o risco de desenvolver microalbuminúria (RR de 20,59 (IC a 95%: 12,67 - 33,45), isto para valores basais de colesterol total iguais ou superiores a 5,25mmol/L (203mg/dl)).³⁵

Os mecanismos que implicam a hipercolesterolemia na progressão da doença glomerular são semelhantes aos envolvidos na aterosclerose. De facto, a via final comum da maioria das glomerulopatias é a glomerulosclerose, um processo comparável à aterosclerose.^{36,37} As semelhanças histológicas incluem infiltrado monocitário, macrófagos ricos em lípidos (*foam cells*), presença histoquímica de colesterol e ésteres de colesterol, proliferação de células contrácteis (células mesangiais glomerulares ou células musculares lisas vasculares), expansão da matriz extracelular e fibrose.^{37,38}

Outra explicação possível para a associação entre a microalbuminúria e a dislipidemia é que a perda urinária de proteínas pode causar elevação dos níveis séricos das lipoproteínas, incluindo elevações do colesterol LDL, da apo B e da lipoproteína (a), e aumento da densidade das LDL, como ocorre nos estados nefróticos.³¹

Estatinas, nefropatia e microalbuminúria

Nos últimos anos, vários estudos demonstraram efeitos benéficos dos inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A, ou estatinas, em diferentes modelos de

nefropatia: melhoria da função renal e minoração das lesões histológicas em ratos nefróticos, com lovastatina;³⁹ redução da proteinúria e da glomerulosclerose num modelo de nefropatia diabética experimental, com atorvastatina, associada a diminuição da expressão renal do gene do TGF-1 (*transforming growth factor-1*, uma citocina pró-esclerótica) e a menor acumulação glomerular e tubulointersticial de macrófagos;⁴⁰ melhoria da lesão renal induzida pela angiotensina II, com cerivastatina, verificando-se redução da inflamação e da proliferação celular, da creatinina e da albuminúria.⁴¹ Os efeitos renoprotectores das estatinas, observados nestes modelos animais, foram também investigados em estudos *in vitro* que sugerem que estes fármacos podem influenciar importantes vias intercelulares envolvidas nas respostas inflamatória e fibrogénica e interferir na interacção de citocinas inflamatórias e na proliferação celular.³⁸

Múltiplos mecanismos têm sido propostos para esta acção das estatinas sobre a proteinúria e a função renal: redução de substâncias produzidas na cadeia do mevalonato, como os isoprenoides, que induzem factores nucleares de transcrição, estão envolvidos na replicação do ácido desoxirribonucleico e são responsáveis por estímulos proliferativos e apoptose e melhoria das respostas vasculares hemodinâmicas por efeito directo ou indirecto sobre o óxido nítrico derivado do endotélio,³⁸ diminuição da acumulação de macrófagos, que constituem uma fonte *major* de citocinas proliferativas pró-escleróticas, e diminuição da expressão do gene da MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), que parece ter papel importante na nefrotoxicidade induzida por lípidos.⁴⁰

A possibilidade de os efeitos benéficos das estatinas observados em modelos animais também ocorrerem em humanos é apoiada pela revisão de alguns estudos efectuados com estes fármacos em doentes com excreção urinária anormal de albumina ou proteínas. O papel renoprotector das estatinas ainda é, no entanto, controverso, tendo em conta os efeitos nulos ou muito pequenos sobre a excreção urinária de albumina/proteínas, pelo menos em períodos curtos (semanas a meses), obtidos nos estudos até agora realizados. Até à data, de facto, não foram ainda publicados grandes estudos sobre os efeitos da terapêutica hipolipemiante, particularmente com estatinas, sobre a nefropatia e, especificamente, sobre a microalbuminúria.

Utilizámos a *Medline* para localizar ensaios clínicos publicados sobre o efeito das estatinas na excreção renal de proteínas ou albumina; usámos as palavras-chave estatinas, microalbuminúria, proteinúria, rim, nefropatia e dislipidemia. Foram ainda revistas as bibliografias dos artigos obtidos para localizar outros estudos. De 1991 a 2002 foram encontrados 13 ensaios clínicos em que foi utilizada uma estatina com o objectivo de investigar variações na excreção urinária de proteínas ou albumina.⁴²⁻⁵⁴

Um resumo das características dos estudos referidos, in-

Quadro II A – Características dos estudos

Estudo	Doença	Nº doentes	Desenho	Tratamento (mg/dia)	Tempo	Parâmetro avaliado (critério)
Shoji 1991 ⁴²	DM 2	12	NC, aberto	Pravastatina 10-20	3 meses	Albuminúria
Hommel 1992 ⁴³	DM 1 (CT>5,5mmol/L)	26	R,C,DC	Simvastatina 10-20	3 meses	Proteinúria (alb ^a >300mg/24h)
Nielsen 1993 ⁴⁴	DM 2 (CT>5,5mmol/l; TA<160/95mmHg)	18	R,C,DC	Simvastatina 10-20	9 meses	Microalbuminúria (20-200µg/min)
Thomas 1993 ⁴⁵	SN/proteinúria (CT>6,5mmol/L)	30	R,C,DC	Simvastatina 10-40	6 meses	Proteinúria (>1g/24h)
Lam 1995 ⁴⁶	DM 2 (5,2<CT<7,8mmol/L)	34	R,C,single blind	Lovastatina 20	24 meses	Proteinúria (>150mg/24h)
Zhang 1995 ⁴⁷	DM 1	20	R,aberto,crossover	Pravastatina 20	3 meses	Microalbuminúria (20-200µg/min)
Rayner 1996 ⁴⁸	GN/SN (CT>6,1mmol/L)	17	C,aberto	Simvastatina 10-40	24 meses	Proteinúria (>3,5g/24h)
Tonolo 1997 ⁴⁹	DM 2 (CT>6,2mmol/L; Normotensos)	19	R,C,DC,crossover	Simvastatina 20	12 meses	Microalbuminúria (30-150mg/24h)
Buemi 1999 ⁵⁰	GN(CT<6,73mmol/L; normotensos)	21	R,C	Fluvastatina 40	6 meses	Proteinúria e albuminúria
Velussi 1999 ⁵¹	DM 2 - 3 grupos A: d. coronária B: hipercolest. familiar C: alts. ECG	155	aberto, NC	Atorvastatina 10-20	9 meses	Microalbuminúria (>30µg/min)
Fried 2000 ⁵²	DM 1 (100<LDL<160mg/dl)	39	R,C,DC	Simvastatina 10-20	≤ 24 meses	Microalbuminúria (<200µg/min)
Diercks 2000 ⁵³ # PREVEND IT)	n/HTA (TA<160/100) CT<8,0mmol/dl ou <5,0 se EAM prévio)	864	R,C,DC,2x2	Pravastatina 40 / fosinopril	previsão: 4-5 anos	Microalbuminúria (15-300mg/d) (endpoint 2 ^a)
Nakamura 2001 ⁵⁴	DM 2 (normotensos, dislipidémicos)	60	R,C,DC	Cerivastatina 0,15	6 meses	Microalbuminúria (20-200µg/min)

#a decorrer; DM – diabetes mellitus; GN – glomerulonefrite; SN – síndrome nefrótica; CT – colesterol total; EAM – enfarte agudo do miocárdio; R, C, DC – randomizado, controlado, duplamente cego; NC – não controlado/ - não

cluindo características dos participantes, desenho, parâmetros avaliados e resultados é apresentado nos *Quadro IIA e IIB*.

A maioria (nove) são realizados em populações de diabéticos, tipo 1^{43,47,52} ou tipo 2.^{42,44,46,49,51,54}

Em apenas sete dos estudos foi avaliada a microalbuminúria,^{44,47,49,51-54} todos em diabéticos, excepto num em que é avaliada a variação na microalbuminúria como *endpoint* secundário numa população não hipertensa e não hipercolesterolemica.⁵³ Noutros foi avaliada a proteinúria e/ou albuminúria em doentes com nefropatia diabética ou com glomerulonefrite / síndrome nefrótica.^{42,43,45,46,48,50}

As estatinas mais representadas nestes ensaios foram a pravastatina, em doses de 10 a 40mg/dia,^{42,47,53} e a simvastatina, 10 a 40mg/dia,^{43-45,48,49,52} embora as outras estatinas também tenham sido usadas, nomeadamente a lovastatina, 20mg/dia,⁴⁶ a fluvastatina, 40mg/dia,⁵⁰ a atorvastatina, 10 a 20mg/dia⁵¹ e a cerivastatina, 0,15mg/dia.⁵⁴

A relação entre participantes do sexo masculino e feminino em cada estudo variou de 25%:75% a 80%:20%. A idade média variou de 32 a 65 anos.

Os métodos para determinação da albuminúria/proteinúria variaram desde as amostras temporizadas (em 24 horas ou não) às não temporizadas, com determinação da concentração urinária de albumina ou proteínas ou do *ratio* albumina (proteínas) / creatinina.

A duração dos estudos foi de três a 24 meses. O *PREVEND IT*,⁵³ ainda a decorrer, tem duração prevista de quatro a cinco anos.

Cinco destes estudos reportaram reduções estatisticamente significativas da proteinúria ou microalbuminúria,^{42,49-51,54} três são estudos com diabéticos tipo 2 microalbuminúricos, com estatinas diferentes (simvastatina, 20mg/dia, 12 meses;⁴⁹ atorvastatina, 10 a 20mg/dia, nove meses⁵¹ e cerivastatina, 0,15mg/dia, seis meses⁵⁴), um é um estudo em doentes com glomerulonefrite tratados durante seis meses com

continua na página 107

Quadro II B – Características dos estudos (continuação) e resultados

Estudo	Método	Resultado		Significância
		Tratamento	Placebo	
Shoji 1991	RAC (mg/g)	49±14 → 20±9*		Redução ES, p<0,005
Hommel 1992	urina 24h(2x) (mg/24h)	698(x/:1,68) → 531(x/:1,60) [§]	755(x/:1,72) → 610(x/:1,66) [§]	NES
Nielsen 1993	colheita temp. (µg/min)	18,4(x/:1,3) → 16,2(x/:1,2) [§]	33,1(x/:1,3) → 42,7(x/:1,3) [§]	NES
Thomas 1993	urina 24h (g/24h)	5,92(3,49)* → +0,2	4,40(2,68)* → -0,5	NES
Lam 1995	urina 24h (g/24h)	0,81±0,17*	1,14±0,3*	↑ em ambos diferença NES
Zhang 1995	urina 24h (µg/min)	54±64 → 49±66* (análise combinada dos 2 grupos)	65±37 → 54±64*	NES
Rayner 1996	RPC (g/mmol)	0,52(0,09) → 0,13(0,04)*	0,68(0,12)* → (ND)	Redução NES
Tonolo 1997	urina24h(3x) (mg/24h)	T ₁ : 73(36-104) → 48 (17-88) ^{&}	Pbo ₁ : 70(36-98) → 81(41-94) ^{&}	redução média 25+/-9,5%, ES, p<0,02
		T ₂ : 81(41-94) → 46 (22-68) ^{&}	Pbo ₂ : 48(17-88) → 60(21-100) ^{&}	redução média 25+/-10%, ES, p<0,05
Buemi 1999	urina 24h (mg/24h)	296(220-550) → 173(145-279) ^{&}	293(253-500) → 385(295-650) ^{&}	Redução ES, p<0,05
Velussi 1999	colheita n/temp. (mg/L)	A: 72±14 → 57±12* B: 64±17 → 48±18* C: 58±18 → 44±9*		Redução ESP<0,01
Fried 2000	colheita temp/RAC (µg/min)	7,4(4,8-13,2) ^{&} → +0,004 µg/min/mês	10,2(5,2-45,8) ^{&} → +0,029µg/min/mês	NES p=0,143
Diercks# 2000	colheita n/temp./urina24h(2x)	27,38(19,71-48,61) ^{&}		#
Nakamura 2001	urina 24h (µg/min)	98(36-170) → 36(14-80) [§]	94(32-180) → 92(28-180) [§]	Redução ES, p<0,01

#a decorrer; RAC - *ratio* albumina/creatinina urinária; RPC - *ratio* proteína/creatinina urinária; ES - estatisticamente significativo; NES - não estatisticamente significativo; ND - não disponível; n/ - não; temp.- temporizada

*média±DP; [§]média geométrica(x/:antilogEP); [&]mediana(25-75); [§]mediana(amplitude)

fluvastatina, 40mg/dia⁵⁰ e o outro é um pequeno estudo aberto, não controlado, em doentes com nefropatia diabética.⁴² Em todos os outros foram obtidos resultados não estatisticamente significativos. No entanto, a maioria dos ensaios controlados foram demasiado pequenos para permitir tirar conclusões definitivas. Numa meta-análise, publicada em 2001, sobre o efeito da terapêutica hipolipemiente na progressão da doença renal,⁵⁵ em que foram analisados 13 estudos avaliando o efeito de fármacos hipolipemiantes (estatinas, fibrato — gemfibrozil e probucol) sobre a função renal (taxa de filtração glomerular), e ou proteinúria ou albuminúria, parece haver tendência para redução na excreção urinária de proteínas com a terapêutica hipolipemiente, havendo, no entanto, grande heterogeneidade nos resultados dos ensaios, considerados isoladamente, pelo que os resultados da meta-análise devem ser interpretados com cuidado; parece haver, ainda, uma possível correlação da duração do estudo com a variação na proteinúria.

Conclusões

Actualmente, considera-se que a microalbuminúria é, não só, um marcador de lesão glomerular, como um indicador

de disfunção endotelial generalizada e, portanto, um marcador de risco cardiovascular e factor preditivo de maior risco de eventos cardiovasculares.

Vários estudos têm demonstrado inter-relações entre microalbuminúria e dislipidemia, sendo provável que, para além da indução de alterações subtis no perfil lipoproteico pela perda de pequenas quantidades de albumina na urina, a hiperlipidemia cause lesão renal, provavelmente através de mecanismos análogos aos da aterogénese, resultando em aumento da excreção urinária de albumina.⁵⁶

Evidências experimentais e vários ensaios clínicos sugerem que a terapêutica hipolipemiente, nomeadamente com estatinas, durante tempo suficiente, pode reduzir a excreção urinária de albumina.

Os grandes estudos de prevenção com estatinas mostraram que a intervenção com estes fármacos hipolipemiantes reduz significativamente o risco de doença cardiovascular.⁵⁷ Alguns trabalhos sugerem que os efeitos benéficos não se devem apenas à redução dos níveis de colesterol total e colesterol LDL, mas que as estatinas melhoram a disfunção endotelial.^{58,59} A possibilidade de a melhoria na função endotelial, conseguida através da intervenção terapêutica com

estatinas, poder ser indirectamente avaliada através da monitorização de reduções na excreção urinária de albumina tem implicações terapêuticas importantes.

Continua em aberto o campo para investigação nesta área, nomeadamente para avaliar de forma mais definitiva o efeito das estatinas sobre a microalbuminúria.

Bibliografia

- Deedwania PC. Hypertension and Diabetes. New therapeutic options. *Arch Intern Med* 2000;160:1585-1594.
- Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin dependent diabetes mellitus: a systemic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-1418.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-426.
- Hillege HL, Janssen WM, Bak A et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001;249:519-526.
- Jensen JS. Microalbuminuria and the risk of atherosclerosis. Clinical epidemiological and physiological investigations. *Danish Med Bull* 2000;47(2):63-78.
- Brown WW, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4)Supl 1:S8-S13.
- Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M. Microalbuminuria precedes the development of NIDDM. *Diabetes* 1994;43:552-557.
- Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht L, Robbins D, Gabriel M, Haffner S. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1998;47:793-800.
- Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary D, Howard G, Robbins D, Haffner S. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The The Insulin Resistance Atherosclerosis Study(IRAS). *Stroke* 1997;28(9):1710-1716.
- Feldt-Rasmussen B. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diab Metab (Paris)* 2000;26:64-66.
- Pontremoli R, Antonella S, Maura R et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. *Hypertension* 1997;30(5):1135-1143.
- Keane WF. Metabolic Pathogenesis of Cardiorenal Disease. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1372-1375.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219-226.
- Stehouwer C, Andreas Fischer HR, van Kuijk A, Polak B, Donker A. Endothelial dysfunction precedes the development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44:561-564.
- Stehouwer C, Gall M, Twisk J, Knudsen E, Emeis J, Parving H. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 2002;51:1157-1165.
- Zenere B, Arcaro G, Saggiani F, Rossi L, Muggeo M, Lechi A. Noninvasive detection of functional alterations of the arterial wall in IDDM patients with and without microalbuminuria. *Diabetes Care* 1995;18(7):975-982.
- Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3(2):99-102.
- Spoelstra-de Man A, Brouwer C, Stehouwer C, Smulders Y. Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001;24:2097-2101.
- Metcalf P, Scragg R. Epidemiology of microalbuminuria in the general population. *J Diabetes Complications* 1994;8:157-163.
- Vestbo E, Damsgaard EM, Froland A, Mogensen CE. Urinary albumin excretion in a population based cohort. *Diabetic Medicine* 1995;12:488-493.
- Sawicki PT, Heinemann L, Berger M. Comparison of methods for determination of microalbuminuria in diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1989;6:412-415.
- Cirillo M, Senigalliesi L, Laurenzi M. Microalbuminuria in nondiabetic adults: relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998;158:1933-1939.
- Haffner SM, Stern MP, Gruber MK, Hazuda HP, Mitchel BD, Patterson JK. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990;10(5):727-731.
- Winocour PH, Harland JO, Millar JP, Laker MF, Alberti KG. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis* 1992;93(1-2):71-81.
- Metcalf PA, Baker JR, Scragg R, Dryson E, Scott A, Wild C. Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hypoerglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993;16(11):1485-1493.
- Tomura S, Kawada K, Saito K et al. Prevalence of microalbuminuria and relationship to the risk of cardiovascular disease in the Japanese population. *Am J Nephrol* 1999;CAPut':13-20.
- Bonet J, Vila J, Alsina MJ, Ancochea L, Romero R. Prevalencia de microalbuminuria en la población general de un área mediterránea española y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2001;116:573-574.
- Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002;39(3):445-459.
- Wanner C. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(5):92-96.
- Takemura T, Yoshioka K, Aya N et al. Apolipoproteins and lipoprotein receptors in glomeruli in human kidney diseases. *Kidney Int* 1993;43:918-927.
- Hegele RA, Harris SB, Zinman B, Hanley A, Connelly P. Increased plasma apolipoprotein B-containing lipoproteins associated with increased urinary albumin within the microalbuminuria range in type 2 diabetes. *Clinical Biochemistry* 1999;32(2):143-148.
- Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag M. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int* 2000;58:293-301.
- Yukawa S, Mune M, Yamada Y, Otani H, Kishino M, Tone Y. Ongoing clinical trials of lipid reduction therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1999;56(71):S141-S143.
- Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Atherogenic lipoproteins and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2002;16:29-34.
- Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1998;158:998-1004.
- Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:195-201.
- Diamond JR. Analogous pathobiological mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int* 1991;39(31):S29-S34.
- Oda H, Keane WF. Recent advances in statins and the kidney. *Kidney Int* 1999;56(71):S2-S5.
- Harris K, Purkerson M, Yates J, Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1990;15(1):16-23.
- Jandeleit-Dahm K, Cao Z, Cox A, Kelly D, Gilbert R, Cooper M. Role of hyperlipidemia in progressive renal disease: focus on diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;56(71):S31-S36.
- Park JK, Muller DN, Mervaala E et al. Cerivastatin prevents angioten-

- sinII-induced renal injury independent of blood pressure- and cholesterol-lowering effects. *Kidney Int* 2000;58:1420-1430.
42. Shoji T, Nishizawa Y, Toyokawa A, Kawagishi T, Okuno Y, Morii H. Decreased albuminuria by pravastatin in hyperlipidemic diabetics. *Nephron* 1991;59:664-665.
 43. Hommel E, Andersen P, Gall MA et al. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992;35:447-451.
 44. Nielsen S, Schmitz O, Moller N et al. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non insulin dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia* 1993;36:1079-1086.
 45. Thomas M, Harris K, Ramaswamy C et al. Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. *Kidney Int* 1993;44:1124-1129.
 46. Lam K, Cheng I, Janus E, Pang R. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1995;38:604-609.
 47. Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L, De Leeuw I. Effects of pravastatin on lipid levels, in vitro oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;29:189-194.
 48. Rayner BL, Byrne, MJ, van Zyl Smit R. A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996;46:219-224.
 49. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P et al. Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. *Diabetes Care* 1997;20:1891-1895.
 50. Buemi M, Allegra A, Corica F et al. Effect of fluvastatin on proteinuria in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:427-431.
 51. Velussi M, Cernigoi, Tortul C, Merni M. Atorvastatin for the management of type 2 diabetic patients with dyslipidemia. A mid-term (9 months) treatment experience. *Diab Nutr Metab* 1999;407-412.
 52. Fried L, Forrest K, Ellis D, Chang Y, Silvers N, Orchard T. Lipid modulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Effect on microvascular outcomes. *J Diabetes Complications* 2001;15:113-119.
 53. Diercks G, Janssen W, van Boven A et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial [PREVEND IT]). *Am J Cardiol* 2000;86:635-638.
 54. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H. 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;21:449-454.
 55. Fried L, Orchard T, Kasiske B. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59:260-269.
 56. Campese V, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* 1999;56(71):S10-S13.
 57. LaRosa J, He J, Vupputri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-2346.
 58. Amerongen G, Vermeer M, Nègre-Aminou P, Lankelma J, Emeis J, Hinsbergh V. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000;102:2803-2809.
 59. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001;104:376-379.