

Expertos Invitados

● LA SULFONILUREA COMBINADA CON INSULINA MEJORA EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2



Columnista Experto de SIIC
Dra. Carole A. Cull

University Research Lecturer. Specialization field: Medical statistician

Introducción

El enfoque tradicional de manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ha sido el de un proceso lento, progresivo, que se inicia con cambios en el estilo de vida, continúa con agentes orales y finalmente pasa a la administración de insulina. Este enfoque está cuestionado (1) desde de la publicación de los resultados del *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), que demostró que la política de control intensivo de la glucemia con sulfonilurea, insulina o metformina en pacientes con sobrepeso, iniciado inmediatamente después del diagnóstico, reduce sustancialmente el riesgo de complicaciones diabéticas (2). Los resultados del UKPDS apoyan un enfoque más acelerado del control de la glucemia en la diabetes tipo 2, con monoterapia al principio, y utilización precoz de politerapia para lograr un valor de HbA_{1c} inferior al 7%, que es el recomendado actualmente (3). De todos modos, persiste la preocupación acerca del aumento de las tasas de hipoglucemia y del peso en pacientes que usan estos regímenes de tratamiento más intensivos.

En 15 de los 23 centros participantes del UKPDS se mantuvo a los pacientes con la monoterapia asignada por tanto tiempo como fuera posible, para poder evaluar si alguna de ellas puede prevenir o retardar la aparición de enfermedad microvascular. A pesar del uso precoz de monoterapia oral o insulínica, se notó hiperglucemia progresiva en todos los grupos de pacientes (2). En 8 de los 23 centros se usó un protocolo modificado con el agregado de insulina basal cuando con dosis máximas de sulfonilurea no se podía mantener la glucemia de ayunas (GA) < 6 mmol/l. Los resultados de este subestudio demostraron que el agregado precoz de insulina puede mejorar significativamente el control de la glucemia, sin promover mayor hipoglucemia o ganancia de peso (4). En esta revisión se resumen los resultados de dicho subestudio (estudio 2) y se discute el papel de la politerapia con las preparaciones actualmente disponibles.

Métodos y resultados

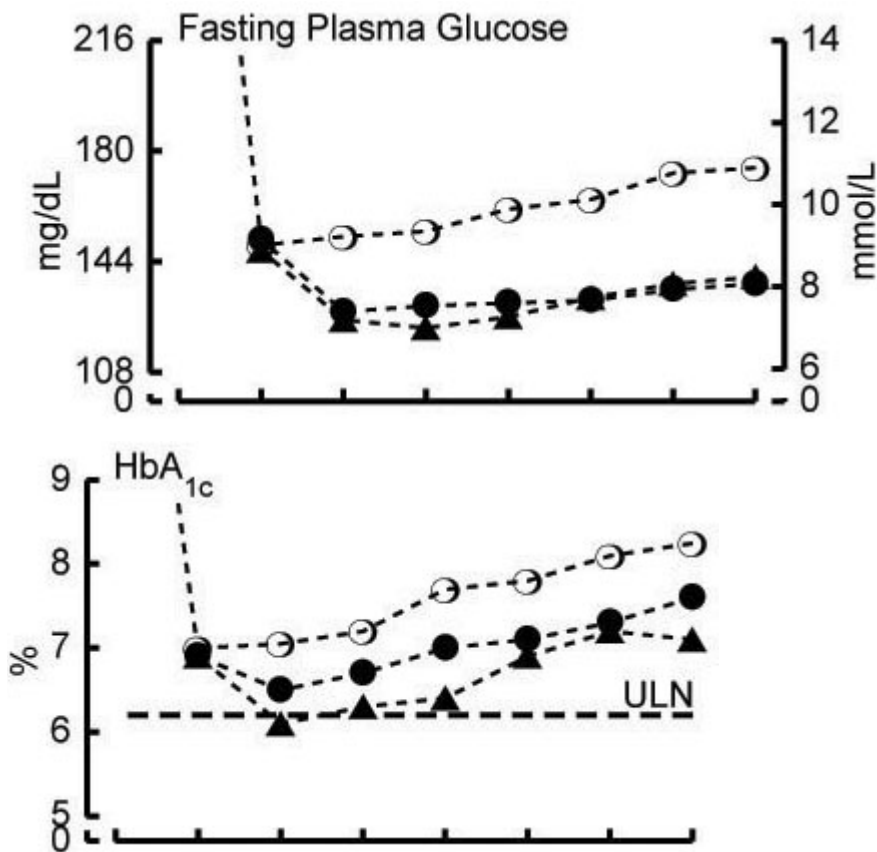
Los pacientes del estudio 2, derivados a 8 hospitales del Reino Unido entre abril de 1987 y marzo de 1991 con diagnóstico reciente de diabetes tipo 2 (GA > 6 mmol/l en dos ocasiones), no tenían características diferentes de los del resto del estudio. Los criterios de exclusión y los detalles del protocolo (5) junto con los métodos de reclutamiento y ensayos clínicos y bioquímicos ya han sido descritos (2,6). En el estudio 2 se incluyeron 826 pacientes. De ellos, 242 (29%) fueron aleatoriamente asignados a un tratamiento convencional de control de la glucemia, comenzando con dieta, mientras que 584 (71%) recibieron tratamiento de control intensivo de la glucemia. De estos últimos, 245 (30%) fueron tratados con insulina basal sola (I), mientras que 339 (41%) recibieron una sulfonilurea con agregado precoz de insulina (S & 177; I): 169 (20%) recibió clorpropamida, y 170 (21%) glipizida.

El objetivo del tratamiento convencional de control de la glucemia era lograr la mejor GA posible sólo con dieta, pero cuando la GA aumentaba a >15.0 mmol/l o había síntomas de hiperglucemia,

los pacientes eran secundariamente aleatorizados a tratamiento farmacológico con clorpropamida (28%), glipizida (28%) o insulina (44%) en dosis suficientes como para aliviar los síntomas y mantener una GA 6.0 mmol/l. Además se adicionaba insulina soluble humana si los niveles de glucemia preprandial permanecían >7 mmol/l.

El 59% de los 826 pacientes eran hombres, 79% de raza blanca, 5% afrocaribeños y 16% indoasiáticos. La edad promedio al momento del diagnóstico era 52 años (desviación estándar [DE] = 9). Al momento de la aleatorización la GA promedio era de 8.3 (rango intercuartil [RIC], 7.2-10.1) mmol/l, peso promedio 81 kg (DE = 17), índice de masa corporal 28.8 (DE = 5.8), y presión arterial 132 (DE = 20) mm Hg y 81 (DE = 10) mm Hg. Durante el estudio, hubo aumento sostenido en la proporción de pacientes a los que el tratamiento con sulfonilurea resultaba insuficiente, y 53% de ellos requirieron tratamiento adicional con insulina además de la insulina basal (22% de los que recibían clorpropamida y 16% de los que recibían glipizida), al igual que los que recibían insulina sola (21%, P = 0.18).

Tanto los pacientes del grupo S & 177; I como los del I mantuvieron niveles de GA significativamente por debajo del grupo de tratamiento convencional (figura 1).



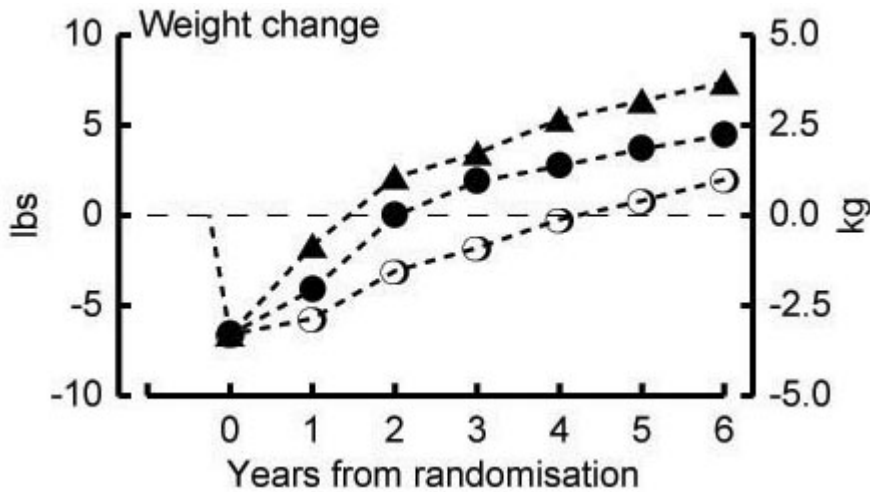


Figura 1. Fasting plasma glucosa: glucemia en ayunas
 ULN: límite superior de normalidad
 Weight change: modificación en el peso
 Years from randomisation: años a partir de la aleatorización.

La HbA_{1c} promedio a lo largo de los seis años fue significativamente inferior para el grupo S &177; I (6.6% [6.0-7.6]) que para los que recibieron solamente insulina (7.1% [6.2-8.01]; P = 0.0066). La proporción de pacientes con HbA_{1c} vs. 35%; P = 0.011). Las dosis promedio (RIC) de insulina a los seis años era inferior en el grupo S &177; I (0.24 U/kg [0.16-0.40]) que en el grupo I (0.31 U/kg [0.24- 0.40]; P = 0.0049). No hubo diferencias entre clorpropamida y glipizida. Mientras que la ganancia de peso fue mayor en los grupos de control intensivo en comparación con el de tratamiento convencional, no hubo diferencias estadísticamente significativas al ajustar según las diferencias en el peso inicial. Los episodios más importantes de hiperglucemia ocurrieron con menos frecuencia en el grupo S &177; I (1.6% por año) comparado con el grupo I (3.2% por año; P = 0.0033).

Discusión

La politerapia con agentes con diferente acción farmacológica se está volviendo cada vez más común (7) (1). En numerosos ensayos clínicos se ha comentado la combinación de insulina con una sulfonilurea (8) (9) (10), con reducción de HbA_{1c} en la mayoría, pero no en todos los estudios (11). Estas combinaciones han sido revisadas por Buse y sujetas a metaanálisis por Johnson (12). La reducción en HbA_{1c} ha sido generalmente lograda con una dosis inferior de insulina, menos hipoglucemia y menor ganancia de peso que cuando se usa insulina sola. El estudio 2 del UKPDS coincide con ellos, pero adicionalmente contiene dos características especiales: la insulina se usó al principio de la resistencia a la sulfonilurea, y el estudio duró seis años.

No sería de esperar que la combinación de sulfonilurea e insulina, ambas productoras de aumento de los niveles de insulina, logren mejor control de la glucemia que la insulina sola en dosis mayores. Sin embargo, como una modifica la glucemia de ayunas y la otra la prandial, la mejora en el control nocturno y la reducción de la toxicidad de la glucosa pueden permitir que las sulfonilureas actúen en forma más efectiva durante la ingesta de alimentos (13). La reducción de la hipoglucemia coincide con el hecho de que la sulfonilurea permite la normal regulación negativa de la insulina endógena cuando cae la glucemia. Esta separación de los requerimientos de insulina basal de los prandiales es fácil de enseñar y permite que el inicio de la terapia insulínica sea simple y segura (DeWitt & Dugdale 2003). En el estudio 2 del UKPDS no se vieron diferencias en la ganancia de peso al usar la politerapia comparada con insulina sola y otros estudios demostraron menor ganancia de peso (14). Se notó menor ganancia de peso con insulina glargine que con insulina basal NPH (8). Es posible que la insulina glargina brinde mejor cobertura basal con menor riesgo de hipoglucemia (15). La falta de ganancia de peso, el uso de nuevos dispositivos para las inyecciones y la menor tasa de hipoglucemia con la insulina glargina puede hacer que los pacientes acepten más fácilmente la terapia con insulina.

Los resultados del estudio 2 del UKPDS muestran los beneficios de la combinación de sulfonilurea

con insulina, mientras que otros estudios evidencian resultados similares con el tratamiento con metformina e insulina (16). Nosotros apoyamos la necesidad de agregar insulina en forma precoz, tan pronto como el tratamiento oral sea inadecuado, con el fin de lograr los objetivos. El tiempo que se deberá continuar administrando sulfonilurea una vez que se empezó el tratamiento con insulina dependerá principalmente de que del aporte endógeno de insulina sea adecuado. La función de las células beta no fue formalmente evaluada en el UKPDS, pero la incapacidad de mantener un control glucémico preprandial adecuado puede ser un buen indicador de que la secreción endógena de insulina no es adecuada y que la sulfonilurea no es más efectiva.

Una vez que se ha establecido qué valor de HbA_{1c} es adecuado para el paciente, se iniciarán cambios en el estilo de vida y tratamiento con monoterapia oral si este valor es excedido, y no se deberá esperar a que haya un aumento en los síntomas o que aparezcan complicaciones. Se debe considerar la politerapia con insulina en forma precoz en el proceso, antes de pasar al tratamiento con insulina sola.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 2002;347:1342-1349.
2. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
3. Standards of Medical Care for patients with Diabetes Mellitus: ADA Position statement. *Diabetes Care* 2002;25(supplement 1):33-49.
4. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002;25:330-336.
5. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-890.
6. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study XI: Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabetic Medicine* 1994;11:534-544.
7. Buse J. Combining insulin and oral agents. *American Journal of Medicine* 2000;108 (6A):23S-32S.
8. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
9. Yki-Jarvinen H, Ryysey L, Nikkila K. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:389-396.
10. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
11. Stehouwer AU, DeVries MHA, Lumeij JH. Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA_{1c} and hypoglycaemia rate - a randomised trial. *Diabetes-Metabolism research and reviews* 2003;19:148-152.
12. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomised placebo-controlled trials. *Archives of Internal Medicine* 1996;156:259-264.
13. Riddle MC. Timely Addition of Insulin to Oral Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:395-396.
14. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1992;327:1426-1433.
15. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes - A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2003;138:952-959.
16. Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 1999;131:182-188.

CONTRIBUIÇÃO DA PREDISPOSIÇÃO À HIPERTENSÃO ARTERIAL PARA A SUSCETIBILIDADE À NEFROPATIA DIABÉTICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. José Butori Lopes de Faria

Professor-associado, disciplina de Nefrologia Departamento de Clínica Médica Universidade de Campinas (UNICAMP)

A nefropatia diabética (ND) é a primeira causa de insuficiência renal crônica (IRC) em diversos países da Europa e nos Estados Unidos da América do Norte.^{1,2} Além disso, a frequência da ND como causa de IRC está em ascensão ao contrário de outras doenças renais como as glomerulonefrites, cuja frequência está estável ou em declínio.¹ A situação é tão preocupante que se espera nas próximas décadas uma verdadeira epidemia de IRC por ND.³ Também no Brasil a ND é importante causa de IRC contribuindo com cerca de 20% dos pacientes admitidos para diálise ou transplante renal.⁴ Neste último país, assim como em grande parte dos países em desenvolvimento, estima-se um grande incremento no número de pacientes com IRC por ND uma vez que nestes países a frequência de diabetes mellitus (DM) tipo 2, principal responsável pelos novos casos de IRC por ND, deve sofrer aumento de cerca de 200% até o ano de 2025.⁵ O custo social e econômico desta doença é enorme principalmente pelo fato de que a presença da ND traz consigo um aumento de até 100 vezes na mortalidade de causa cardiovascular.⁶

A ND acomete cerca de 35% dos pacientes portadores de DM, tipo 1 ou 2.⁶ As razões pelas quais alguns indivíduos são acometidos pela doença renal e outros são poupados não são totalmente claras. Dois grandes estudos recentes, um em pacientes com DM tipo 1 (DCCT, Diabetes Control Clinical Trial)⁷ e outro em pacientes com DM tipo 2 (UKPDS, United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁸ demonstraram que o controle glicêmico rígido reduz em até 50% o desenvolvimento e a progressão da ND, entretanto alguns indivíduos com bom controle glicêmico desenvolveram ND enquanto outros com mau controle foram poupados da doença renal. Essas observações sugerem que a hiperglicemia é o fator necessário mas não suficiente para o desenvolvimento da ND e que outros fatores são necessários para o surgimento dessa complicação crônica do DM. Observações epidemiológicas em pacientes com DM tipo 1 corroboram esta última hipótese. Se a hiperglicemia fosse o único fator responsável pelo desenvolvimento da ND seria esperado que quanto mais tempo o indivíduo vivesse com DM maior a chance de desenvolver ND, mas isso não ocorre. Em pacientes com DM tipo 1 a ND praticamente não ocorre durante os 5 primeiros anos de duração do DM, a partir daí a sua incidência aumenta rapidamente, atingindo o pico com 15 a 17 anos de duração do DM, e então começa a cair, de tal forma que a chance de desenvolvimento da ND em um indivíduo com DM tipo 1 por mais de 30 anos é relativamente pequena.⁶ Isso sugere que existam indivíduos suscetíveis à ND e que uma vez esgotados esses indivíduos os pacientes remanescentes são relativamente resistentes à ND. Predisposição herdada para nefropatia diabética é fortemente sugerida por estudos que demonstram que esta complicação do DM ocorre com maior frequência em determinadas famílias.⁹⁻¹¹ A chance de um indivíduo diabético apresentar nefropatia aumenta em 4 a 5 vezes se ele tiver um irmão com nefropatia diabética.⁹ Por outro lado, filhos de pais diabéticos com proteinúria apresentam risco de desenvolver nefropatia 3 vezes superior aos filhos de pais com normoalbuminúria.¹⁰ Entretanto, estes estudos não descartam a possibilidade de que fatores ambientais comuns aos irmãos possam contribuir para suscetibilidade ou proteção à ND, além disso não sugerem possíveis mecanismos envolvidos na suscetibilidade à ND.

Várias linhas de evidências sugerem que a predisposição à hipertensão arterial (HA) poderia aumentar o risco de lesão renal em pacientes com DM. A frequência de HA e os níveis tensionais são maiores em pais de pacientes diabéticos com nefropatia que em pais de indivíduos sem evidências de doença renal.^{12,13} Além disso, tem sido reportado que pacientes diabéticos com nefropatia apresentam aumento do contratransporte de sódio e lítio (CT Na⁺/Li⁺) em hemácias quando comparados a indivíduos sem nefropatia.^{13,14} O aumento da atividade deste transporte celular de cátions tem sido associado à predisposição à HA essencial e cerca de 80% da sua

variabilidade interindividual é explicada por influência genética.^{15,16} Estudos prospectivos confirmam que em pacientes diabéticos a elevação do CT Na^+/Li^+ aumenta significativamente o risco de desenvolvimento da ND.¹⁷ Embora essas observações sugiram fortemente que a predisposição à HA possa participar na suscetibilidade à ND não apontam quais seriam os possíveis mecanismos envolvidos. A investigação desses mecanismos requer o estudo de indivíduos com predisposição à HA mas ainda normotensos, premissa quase impossível ser atingida em humanos.

Com o objetivo de compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na suscetibilidade à ND e predisposição à HA nosso grupo tem estudado ratos espontaneamente hipertensos (SHR) com DM induzido por estreptozotocina. É sabido que estes animais quando tornados diabéticos com estreptozotocina apresentam lesões renais mais intensas que os seus controles geneticamente normotensos, ratos Wistar Kyoto (WKY).¹⁸ Os ratos SHR, extensivamente estudados como modelo de HA essencial em humanos, apresentam período de normotensão, 4 primeiras semanas de vida, seguida do desenvolvimento de hipertensão em 100% dos animais.¹⁹ Portanto, durante as 4 primeiras semanas estes animais apresentam a genética da hipertensão sem a presença do fenótipo, hipertensão, constituindo interessante modelo para o estudo do efeito de fatores herdados associados à HA. Tem sido descrito que animais SHR com 4 semanas, ainda normotensos, apresentam menor expressão de RNA mensageiro para fibronectina, acompanhada de redução da proteína, em glomérulos isolados e células mesangiais em cultura, que os seus controles geneticamente normotensos, ratos WKY.²⁰ Estas alterações em um componente da matriz extracelular, implicada na glomerulosclerose diabética, estava acompanhada de maior capacidade de proliferação das células mesangiais em cultura dos ratos SHR.²⁰ Recentemente, confirmamos e extendemos esta última observação demonstrando que, 'in vivo', os ratos SHR com 4 semanas de idade portanto, pré-hipertensão, apresentam aumento da replicação celular renal.²¹ Além disso, observamos que esta alteração na replicação de células renais não estava limitada ao glomérulo mas estendia-se para região túbulo-intersticial. Essa última observação é importante uma vez que células tubulares em cultura expostas a altas concentrações de glicose apresentam aumento na produção de componentes da matriz extracelular.²² Em relação a isso, recentemente, demonstramos que ratos SHR tornados diabéticos com 4 semanas de idade apresentam, após 20 dias de duração do DM, aumento na expressão glomerular de fibronectina, um componente da matriz extracelular que está elevado na glomerulosclerose diabética (figuras 1 e 2).²³ Essa alteração em um componente da matriz extracelular não foi observada nos ratos diabéticos geneticamente normotensos, WKY. Essas observações sugerem que a interação entre predisposição à hipertensão arterial e suscetibilidade a ND possa residir em alterações herdadas na replicação celular e mecanismos que determinam aumento da matriz extracelular. Interessante salientar que o aumento na expressão renal de fibronectina e albuminúria puderam ser totalmente revertidos quando o desenvolvimento da hipertensão arterial nos ratos SHR foi evitado através do emprego de drogas anti-hipertensivas, apesar da manutenção de níveis elevados de glicemia (figuras 3 e 4).^{24,25} Esses efeitos foram obtidos independentemente da classe de drogas anti-hipertensivas empregadas, inibidores da enzima de conversão da angiotensina I, antagonistas de receptores AT1 da angiotensina II, bloqueadores de canais de cálcio ou um drogas anti-hipertensivas clássicas como: hidroclorotiazida, reserpina e hidralazina.^{24,25} Essas últimas observações sugerem que o tratamento anti-hipertensivo precoce é uma manobra adequada na prevenção da nefropatia diabética em indivíduos com predisposição à hipertensão arterial.

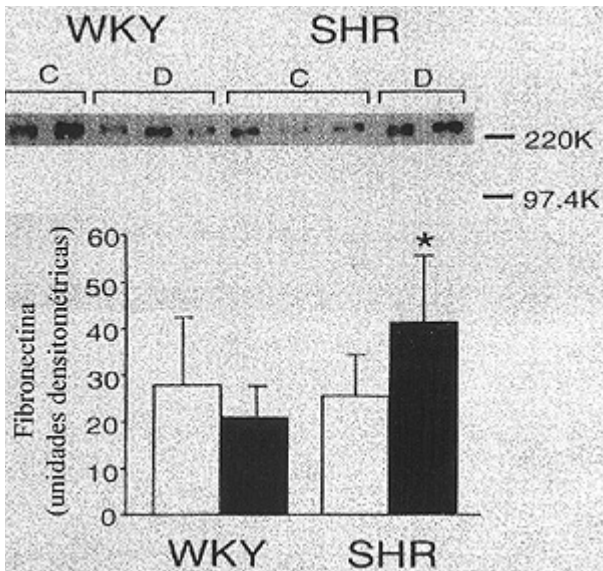


Figura 1. Fibronectina em rim de ratos Wistar Kyoto (WKY) e espontaneamente hipertensos (SHR). (Acima) Detecção imunológica (Western blot) de fibronectina em córtex renal. É apresentado um experimento no qual 20 µg de lisado do córtex renal de ratos (c, controle e D, diabético) foram submetidos à eletroforese e as bandas imunoreativas detectadas com anticorpo anti-fibronectina. (Abaixo) Resumo das análises densitométricas da fibronectina em rins de ratos WKY e SHR controles (?) e diabéticos (?). *p < 0.05 comparado com todos os outros grupos. Os resultados são apresentados como médias ± erro padrão. Dados obtidos da referência 23 com modificações.

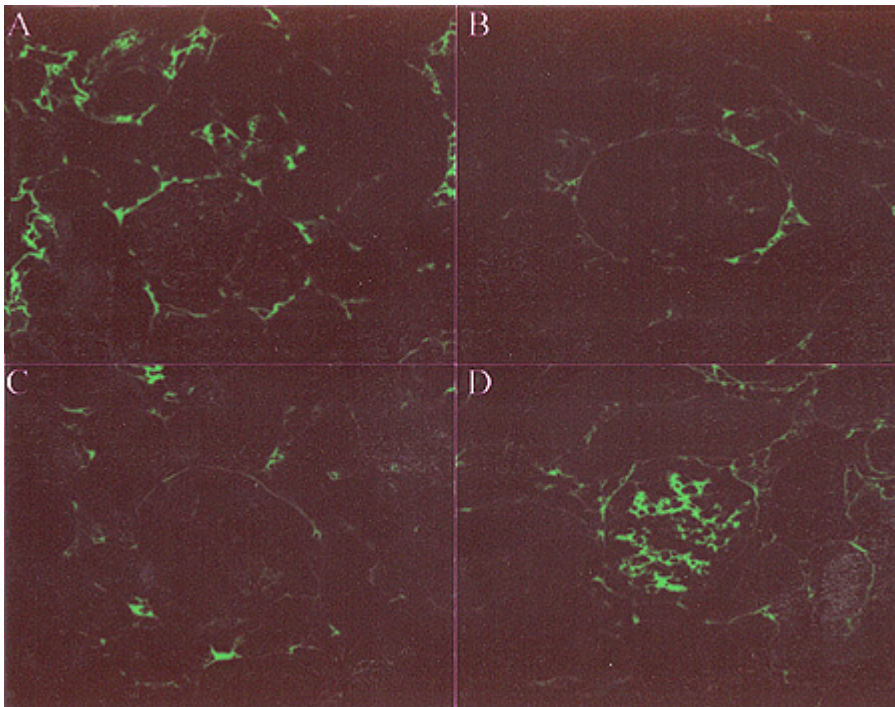


Figura 2. Fotomicrografia fluorescente obtida com microscopia confocal de imunoreatividade para fibronectina em glomérulo de rato WKY controle (A) e diabético (B) e SHR controle (C) e diabético (D). Barra = 50 µm. Dados obtidos da referência 23 com modificações.

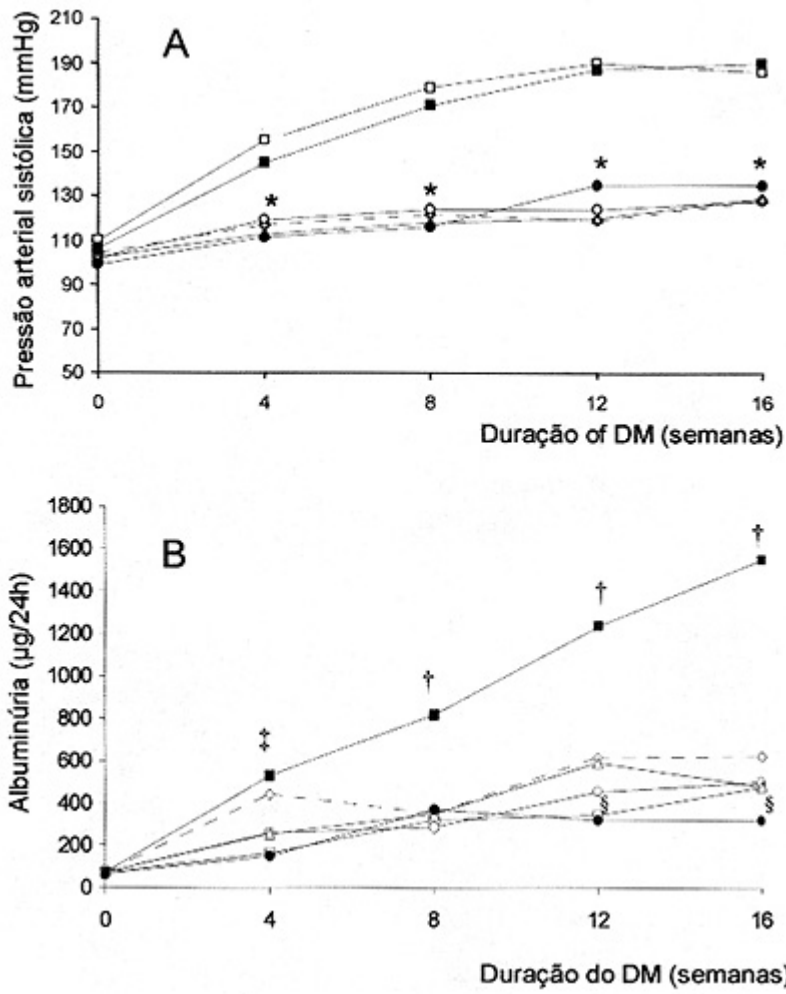


Figura 3. Média da pressão arterial sistólica (mm Hg, A) e excreção urinária de albumina ($\mu\text{g}/24\text{h}$, B) durante período de observação de 16 semanas em ratos SHR controles (? , n = 12), SHR diabéticos (DM) (? , n = 11), DM tratados com Losartan (? , n = 10), DM tratados com Captopril (? , n = 10), DM tratados com esquema tríptico (hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina) (? , n = 10), e controles normotensos, Wistar Kyoto (WKY) (? , n = 7). * p

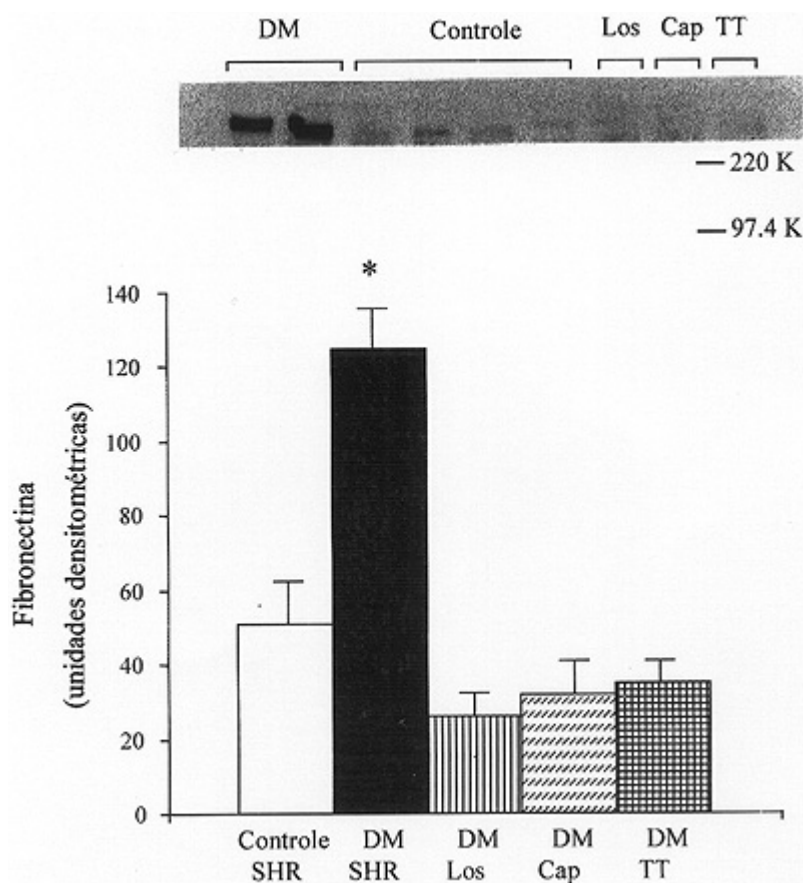


Figura 4. Fibronectina em rim de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). (A) Detecção imunológica (Western blot) para fibronectina em 90 µg de proteína extraída de córtex renal de ratos individuais (DM = SHR DM, Controle = SHR controle, Los = DM + losartan, Cap = DM + captopril, TT (DM + terapia triplíce (hidroclorotiazida, hidralazina e reserpina). (B) Análises densitométricas de fibronectina em rins de ratos SHR controles (n = 12), SHR DM (n= 10), DM + losartan (DM + Los) (n = 9), DM + Captopril (DM + Cap) (n = 8), e DM + triplíce (DM + TT) (n = 10). * p

A hipertrofia renal e glomerular é um fenômeno frequente e envolvido na patogênese da ND, tanto em humanos como em modelos experimentais.^{26,27} Tem sido sugerido que essa hipertrofia se deve aos efeitos da hiperglicemia no ciclo celular promovendo aumento de inibidores da replicação celular, chamados inibidores de Cdk ("cyclin- dependent kinase"), e desvio do ciclo celular da replicação para hipertrofia.^{26,28} Recentemente, investigamos se a genética da hipertensão arterial modificava a resposta induzida pela hiperglicemia na replicação de células renais e reguladores do ciclo celular. Neste último estudo, demonstramos que a indução do DM em ratos SHR, antes do desenvolvimento da hipertensão arterial, promovia maior hipertrofia renal (tabela 1), redução na replicação de células renais (figuras 5 e 6) e aumento de um inibidor do ciclo celular o p27^{Kip1} (figuras 7).²⁹ A expressão glomerular de um outro inibidor do ciclo celular o p21^{Cip1} assim como o número de células em apoptose eram semelhantes nos ratos SHR e WKY diabéticos.²⁹ Essas alterações que têm sido implicadas na patogênese da nefropatia diabética^{26,28,30,31} não estavam presentes nos ratos geneticamente normotensos (WKY) diabéticos. Portanto, é possível que essas anormalidades possam estar envolvidas nos mecanismos responsáveis pela maior suscetibilidade à nefropatia em indivíduos diabéticos com predisposição à hipertensão arterial.

[Tabela1](#)

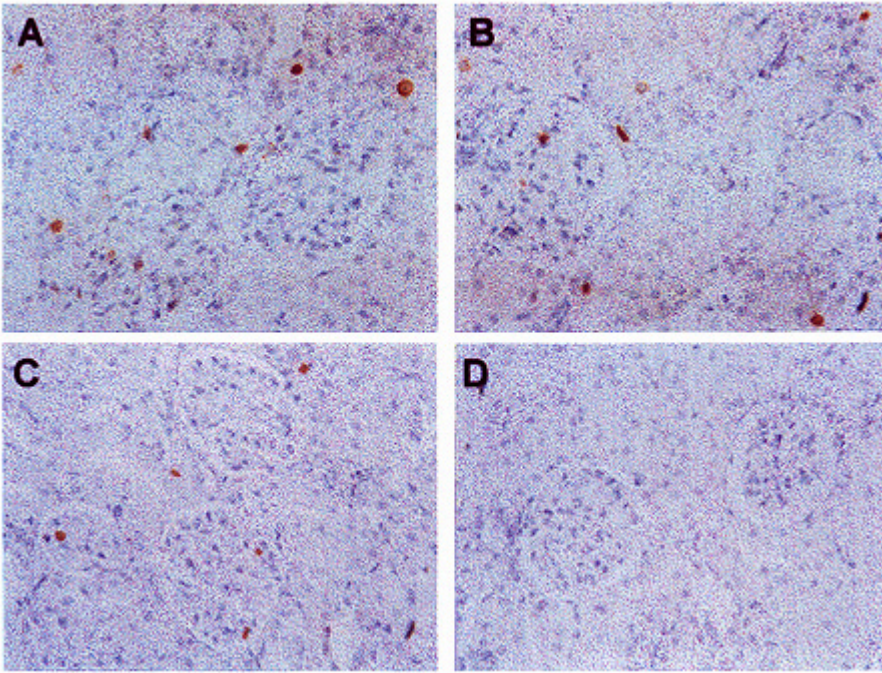


Figura 5. Identificação por imunohistoquímica das células positivas para BrdU (pontos acastanhados) em cortes histológicos de rim. Não houve diferença no número de células em replicação entre os ratos WKY controles (A) e diabéticos (B) e SHR controles (C), entretanto o número de células em replicação foi significativamente reduzido nos ratos SHR diabéticos (D). Aumento de 400 x, contracorado com hematoxilina. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

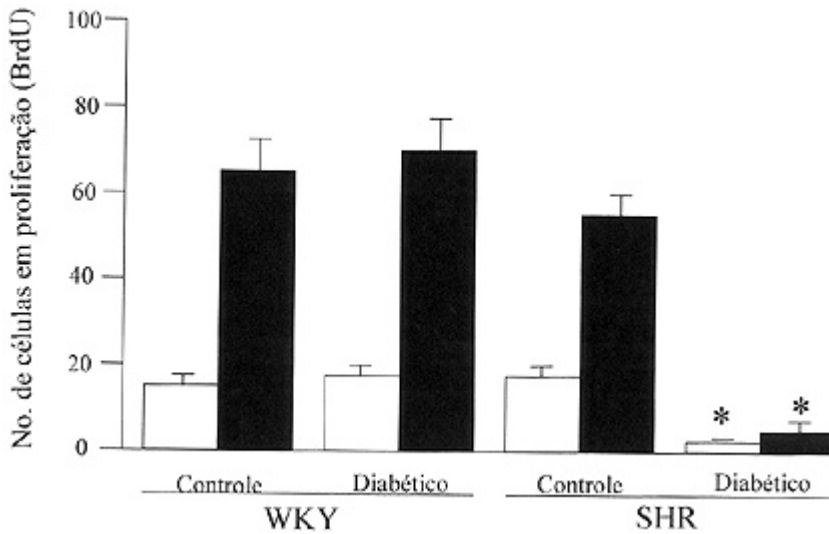


Figura 6. Número de células em proliferação determinadas por coloração com BrdU (bromodeoxiuridina) em glomérulo (?) e região túbulo-intersticial (?) em ratos WKY e SHR controles e diabéticos. As células positivas foram contadas em 50 glomérulos ou em 50 campos de 0,02 mm² na região túbulo-intersticial. * p = 0,0002 vs. outros grupos. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

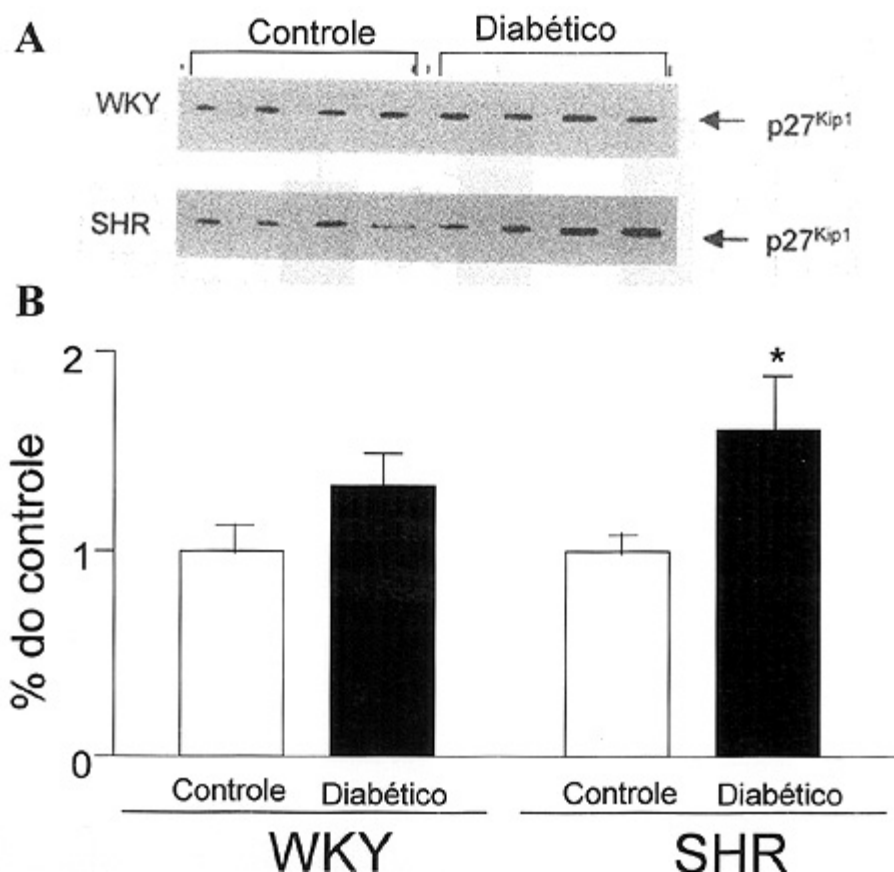


Figura 7. Expressão glomerular de p27Kip1 de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e controles geneticamente normotensos (WKY) controles e diabéticos. (A) Western blot para p27Kip1. (B) Representação gráfica da densitometria das bandas imunoreativas. * $p < 0,05$ vs. SHR controle. Dados obtidos da referência 29 com modificações.

Em conjunto nossos resultados corroboram a hipótese de que a predisposição à hipertensão arterial participa da suscetibilidade à nefropatia diabética. Além disso, sugerem possíveis mecanismos celulares e moleculares envolvidos nesse processo. Esses mecanismos poderão orientar a identificação precoce dos 35% de indivíduos diabéticos que irão desenvolver nefropatia diabética assim como possibilitar a intervenção precoce nestes indivíduos. Entre as várias alternativas, uma poderia ser a prevenção do desenvolvimento da hipertensão arterial.

Agradecimentos

Os trabalhos apresentados foram realizados com suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

BIBLIOGRAFÍA

1. US Renal Data System (USRDS) 2001: Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
2. Raine AEG: Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 1993; 36:1099-1104.
3. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P: Slowing the progression of chronic renal failure: Economic benefits and patients' perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729.
4. Lopes de Faria JB, Bittencourt ZZLC, Ribeiro Alves MAVF: Prevalência da nefropatia diabética em pacientes adultos com insuficiência renal crônica terminal. *Rev Ass Med Bras* 1995; 41:353-356.

5. World Health Organization. The World Health Report 1997.
6. Borch-Johnsen K, Andersen PK, Deckert T: The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985; 28: 590-596.
7. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
9. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J: Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320:1161- 1165.
10. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC: Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438-443.
11. Canani LH, Gerchman F, Gross JL: Increased familial history of arterial hypertension, coronary heart disease, and renal disease in Brazilian type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998; 21:1545-1550.
12. Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ: Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1987; 295:515-517.
13. Krolewski AS, Canessa M, Warran JH, Laffel LMB, Christlieb AR, Knowler WC, Rand LI: Predisposition to hypertension and susceptibility to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318:140-145.
14. Lopes de Faria JB, Friedman R, Tariq T, Viberti GC: Prevalence of raised sodium-lithium countertransport activity in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41: 877-882.
15. Canessa M, Adragna N, Solomon H, Connolly TM, Tosteson BS, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cell of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980; 302:772-776.
16. Hasstedt SJ, Wu LL, Ash KO, Kuida H, Williams RR: Hypertension and sodium-lithium countertransport in Utah pedigrees: evidences for major-locus inheritance. *Am J Hum Genet* 1988; 43:14-22.
17. Monciotti CG, Semplicini A, Morocutti A, Maioli M, Cipollina MR, Barzon I, Palaro C, Brocco E, Trevisan M, Fioretto P, Crepaldi G, Nosadini R: Elevated sodium-lithium countertransport activity in erythrocytes is predictive of the development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetologia* 1997; 40:654-661.
18. Cooper ME, Allen TJ, O'Brien RC, Macnullan PA, Clarke B, Jerums G, Doyle AE: Effects of genetic hypertension on diabetic nephropathy in the rat: functional and structural characteristics. *J Hypertens* 1988; 6:1009-1016.
19. Okamoto K, Tabei R, Fukushima M, Nosaka S, Yamori Y, Ichijima K, Haebara H, Matsumoto M, Maruyama T, Suzuki Y, Tamegai IM: Further observations of the development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J* 1966; 30:703-716.
20. Lopes de Faria JB, Zoukhri D, Lorenzi M: Mesangial cells abnormalities in spontaneously hypertensive rats before the onset of hypertension. *Kidney Int* 1997; 52:387-392.
21. Lopes de Faria JB, Silveira LA: Increased renal cell proliferation in spontaneously hypertensive rats before the onset of hypertension. *Nephron* 2002; 91:170-172.
22. Jones SC, Saunders HJ, Qi W, Pollock CA: Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tubulointerstitial cells. *Diabetologia* 1999; 42:1113-1119.
23. Righetti AE, Boer-Lima PA, Lopes de Faria JB: The presence of genetic hypertension stimulates early renal accumulation of fibronectin in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44:2088-2091.
24. Pavan MV, Ghini B, Castro M, Lopes de Faria JB: Prevention of hypertension attenuates albuminuria and renal expression of fibronectin in diabetic spontaneously hypertensive rats. *Am J Nephrol* 2003; 23:422-428.
25. Lehfeld L, Ghini B, Silveira LA, Lopes de Faria JB: Early blood pressure normalization independent of the class of antihypertensive agent prevents augmented renal fibronectin and albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* (in press).
26. Al-Douahji M, Brugarolas J, Brown PAJ, Stehman-Breen CO, Alpers CE, Shankland SJ: The cyclin kinase inhibitor p21WAF1/CIP1 is required for glomerular hypertrophy in experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:1691-1699.
27. Mogensen CE, Andersen MJF, Denmark A: Increased kidney size and glomerular filtration rate in early juvenile diabetes. *Diabetes* 1973; 22:706-712.
28. Wolf G, Schroeder R, Thaiss F, Ziyadeh FN, Helmchen U, Stahl RAK: Glomerular expression of p27Kip1 in diabetic db/db mouse: role of hyperglycemia. *Kidney Int* 1998; 53:869-879.
29. Silveira LA, Bacchi CE, Pinto GA, Lopes de Faria JB: The genetics of hypertension modifies response in renal cell replication induced by experimental diabetes. *Diabetes* 2002; 51:1529-1534.
30. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, Iglesias-de la Cruz MC, Hong SW, Isono M, Chen S, McGowan TA, Sharma K: Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antibody in db/db diabetic mice. *PNAS* 2000; 97:8015-8020.
31. Awazu M, Omori S, Ishikura K, Hida M, Fujita H: The lack of cyclin kinase inhibitor p27Kip1 ameliorates progression of diabetic nephropathy: *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:699-708.