

Ácido úrico sérico e sua associação com hipertensão, nefropatia precoce e doença renal crônica em pacientes diabéticos tipo 2

Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients

Autores

Mohamed Fouad¹

Hoda Fathy²

Amal Zidan²

¹ Department of Nephrology, Zagazig University Hospital, Zagazig, Egypt.

² Departments of Clinical Pathology, Zagazig University Hospital, Zagazig, Egypt.

Data de submissão: 11/04/2016.

Data de aprovação: 09/08/2016.

Correspondência para:

Mohamed Fouad.
Nephrology department, Zagazig University Hospital, Zagazig, Egypt.
El Gamaah St, Zagazig city, Egypt.
Zip Code: 44519
E-mail: dr.m.fouad@hotmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20160065

RESUMO

Introdução: A detecção precoce da nefropatia diabética (ND) é importante. O ácido úrico sérico (AUS) tem um papel ainda desconhecido no desenvolvimento de ND.

Objetivo: Estudar a relação entre AUS e hipertensão, nefropatia precoce e progressão da doença renal crônica (DRC) no *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2). **Métodos:** O estudo contou com 986 participantes, de acordo com a presença e a duração do diabetes, os pacientes foram classificados em três grupos. O Grupo I incluiu 250 participantes saudáveis. O Grupo II incluiu 352 pacientes com início de diabetes < 5 anos. O Grupo III incluiu 384 pacientes com o aparecimento de diabetes > 5 anos. Todos os participantes foram submetidos a exame clínico completo, medidas antropométricas, exames laboratoriais - incluindo hemoglobina glicosilada (HbA1C), bem como a razão entre triglicérides e lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-C), AUS, razão creatinina/albumina (RCA) urinária, e taxa estimada de filtração glomerular (eTFG). **Resultados:** A razão AUS, PA, HbA1c, TG/HDL-C e RCA foi significativamente maior no grupo III do que no grupo I, II e em II do que I. A eTFG foi significativamente menor no grupo III do que nos grupos I, II e no II do que no I ($p < 0,001$). Idade, IMC, PA, HbA1c, razão TG/HDL-C, RCA, foram positivamente correlacionados com AUS, enquanto que a TFG esteve negativamente correlacionada. O AUS a níveis > 6,1 mg/dl, > 6,2 mg/dl e > 6,5 mg/dl apresentou maior sensibilidade e especificidade para identificar hipertensão, nefropatia precoce e declínio da eTFG, respectivamente. **Conclusão:** Mesmo elevados níveis de AUS, foi associado ao risco de hipertensão, nefropatia precoce e declínio da eTFG. Além disso, o nível de AUS pode identificar o início da hipertensão, nefropatia precoce e progressão da DRC em DM2.

Palavras-chave: ácido úrico; *diabetes mellitus* tipo 2; hipertensão; nefropatias diabéticas.

ABSTRACT

Introduction: Early detection diabetic nephropathy (DN) is important. Whether serum uric acid (SUA) has a role in the development of DN is not known. **Objective:** To study the relationship between SUA and hypertension, early nephropathy and progression of chronic kidney disease (CKD) in type 2 *diabetes mellitus* (T2DM). **Methods:** The total number of the study was 986 participants, according to presence and duration of diabetes were classified into three groups. Group I; including 250 healthy participants. Group II; including 352 with onset of diabetes < 5 years. Group III; including 384, with the onset of diabetes > 5 years. All participants were submitted to complete clinical examination, anthropometric measurements, laboratory investigations, including glycosylated hemoglobin (HbA1C), as well triglycerides to high-density lipoprotein ratios (TG/HDL-C), SUA, urinary albumin/creatinine ratio (ACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR). **Results:** SUA, BP, HbA1c, TG/HDL-C ratio, and ACR levels were significantly higher in group III than group I, II and in II than I. eGFR significantly lower in group III than group I, II and in II than I ($p < 0.001$). Age, BMI, BP, HbA1c, TG/HDL-C, ACR, were positively correlated with SUA, while GFR negatively correlated. SUA at level of > 6.1 mg/dl, > 6.2 mg/dl and > 6.5 mg/dl had a greater sensitivity and specificity for identifying hypertension, early nephropathy and decline eGFR respectively. **Conclusion:** Even high normal SUA level, was associated with the risk of hypertension, early nephropathy and decline of eGFR. Moreover SUA level may identify the onset of hypertension, early nephropathy and progression of CKD in T2DM.

Keywords: *diabetes mellitus*, type 2; diabetic nephropathies; hypertension; uric acid.

INTRODUÇÃO

A prevalência de *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) tem aumentado significativamente em todo o mundo, o que resultou em um aumento do fardo sobre os indivíduos e sobre os sistemas de saúde.¹ A nefropatia diabética (ND) é uma complicação comum do diabetes e seu sinal clínico mais precoce é uma discreta elevação na excreção urinária de albumina - microalbuminúria (MA). Acredita-se que tal extravasamento progrida inexoravelmente para proteinúria bruta, que destrói néfrons e causa doença renal terminal (DRT).²

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública em todo o mundo, com prevalência crescente, desfechos ruins e elevados custos de tratamento.³ A detecção precoce da DRC é crucial para prevenir sua progressão e, assim, potencialmente melhorar seu desfecho.⁴

O ácido úrico (AU) é o produto final do metabolismo da purina em seres humanos, e cerca de 70% do AU é eliminado pelos rins.⁵ Vários estudos prospectivos documentaram que o nível elevado de ácido úrico no soro (AUS) está associado ao desenvolvimento de DM2,⁶ hipertensão⁷, doença cardiovascular⁸ e fatores de risco da síndrome metabólica (SM).⁹ O AU tem vários efeitos relatados pelos quais pode causar ND, incluindo: disfunção endotelial¹⁰, aumento da atividade do sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA)¹¹ e indução de cascatas inflamatórias¹², além da ativação de citocinas profibróticas¹³, todas as quais têm demonstrado contribuir para a progressão da doença microvascular e, assim, Lesão renal na ND.

Apesar dos avanços que tivemos na compreensão dos fatores que contribuem para a evolução e progressão da doença renal diabética, a fisiopatologia da nefropatia diabética é complexa e ainda não está completamente elucidada.¹⁴ Além disso, a MA pode não ser tão sensível e específica para prever a ND, como sugerido anteriormente.¹⁵ Assim, realizamos este estudo para investigar a relação entre AUS e hipertensão, nefropatia precoce e progressão da DRC em pacientes com DM2.

PACIENTES E MÉTODOS

FORMATAÇÃO DO ESTUDO E POPULAÇÃO

Foi realizado um estudo caso-controle entre pacientes com DM2 atendidos no Hospital Universitário Zagazig entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2016. O estudo

foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional local e conformado para com a Declaração de Helsinque. O objetivo do estudo foi explicado, obtendo-se consentimento informado.

As informações demográficas foram coletadas. O número de inscritos foi de 986 participantes, sendo 484 do sexo masculino e 502 do sexo feminino, com idade média de $49,8 \pm 10,6$ anos.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes com DM2 atendidos no ambulatório do hospital da Universidade Zagazig para tratamento e com idade atual ≥ 18 anos. Os pacientes que tiveram outras doenças crônicas inflamatórias, autoimunes ou malignas, pacientes com diabetes tipo 1, diabetes indeterminado, pacientes com outras causas de DRC foram excluídos, assim como aqueles pacientes que receberam medicação para hiperuricemia ou drogas conhecidas por influenciar ambos os níveis de ácido úrico ou a excreção urinária de albumina. Entretanto, os pacientes hipertensos não foram excluídos se não houvesse evidência de um papel causal da hipertensão na proteinúria.

De acordo com a presença e a duração do diabetes, as populações estudadas foram classificadas em três grupos. Grupo I: Grupo Controle, selecionado a partir de 250 indivíduos saudáveis com idade, gênero e IMC, comparáveis a outros participantes. Grupo II: incluiu 352 pacientes diabéticos tipo 2, com início de diabetes inferior a 5 anos. O Grupo III: incluiu 384 diabéticos tipo 2, com início de diabetes há mais de 5 anos. Entre os pacientes diabéticos, 486 estavam em uso de hipoglicemiantes orais, e os restantes 250 em terapia insulínica.

EXAME FÍSICO E MEDIDAS

Todos os participantes deste estudo foram submetidos a exame físico completo e medidas antropométricas. Altura (a altura foi medida usando estadiômetros calibrados com os indivíduos em pé e descalços, com os pés juntos e olhando para frente). Peso (a balança foi calibrada diariamente). Circunferência da cintura (CC): medida abaixo da margem costal ao nível do umbigo). Índice de massa corporal (IMC) = PC/h^2 kg/m), pacientes com $IMC \geq 30$ foram considerados obesos.¹⁶ O exame de fundo de olho foi realizado para confirmar a retinopatia diabética em participantes com proteinúria evidente para confirmar o diagnóstico de ND. A pressão arterial foi

medida com um esfigmomanômetro de mercúrio no braço direito com o paciente em posição sentada após um descanso de 5 min. A hipertensão foi definida como uma pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou uma pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg e/ou o uso atual de medicação anti-hipertensiva.

EXAMES LABORATORIAIS

O sangue venoso foi colhido pela manhã após um jejum noturno. Todos os participantes foram submetidos a exames rotineiros, incluindo CrS, HbA1C, perfil lipídico, incluindo HDL-C, lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol total (CT) e TG além da razão TG/HDL-C. E, por fim, o AUS foi medido pelo método enzimático uricase/peroxidase. A hiperuricemia foi definida como o nível de AUS em 7,0mg/dl.¹⁷ A síndrome metabólica (SM) foi definida pela presença de pelo menos três dos seguintes: HDL-C < 40 mg/L para homens ou 50 mg/dl para mulheres; glicemia de jejum > 100 mg/dl; nível de TG em jejum superior a 150 mg/dl, PA $\geq 130/85$ mmHg, CC ≥ 102 cm para homens ou ≥ 88 cm para mulheres.¹⁸

Todos os participantes foram instruídos sobre como obter uma amostra da primeira urina da manhã, fresca e limpa para excluir a proteinúria ortostática. As amostras de urina foram examinadas em termos da Razão Creatinina/Albumina (RCA) urinária. A nefropatia precoce foi definida por RCA na urina ≥ 30 mg/g, e a nefropatia evidente foi definida como a RCA urinária ≥ 300 mg/g. A albuminúria foi medida por imunoturbidimetria. Todos os casos positivos foram reexaminados após três meses para confirmar o diagnóstico.

A TFG foi estimado pela fórmula da equação CKD-EPI, como se segue: Fórmula CKD-EPI = $141 \times \min(\text{CrS}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{CrS}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Idade}} \times 1,018$ [se feminino] $\times 1,159$ [se negro].¹⁹ DRC foi definida de acordo com as diretrizes KDIGO para avaliação e manejo da DRC por taxa de filtração glomerular (G1-5): G1 Normal ou alta ≥ 90 mas com sedimento urinário ativo, G2 discretamente reduzido 60-89, G3a discretamente a moderadamente reduzido 45 - 59, G3b moderadamente a severamente reduzido 30 - 44, G4 severamente reduzido 15 - 29 e G5 Insuficiência renal < 15 , bem como albuminúria (A1-3) A1 normal a ligeiramente aumentado < 30 mg/g < 3 mg/mmol, A2 moderadamente aumentado 30 - 300 mg/g 3-30 mg/mmol e A3 severamente aumentado > 300 mg/g > 30 mg/mmol.⁴

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão (DP). A análise de variância foi feita por ANOVA e a análise post hoc com testes de LSD para comparar as diferenças entre os grupos. Os dados de CrS e RCA foram expressos como mediana devido à distribuição dispersa, e analisados pelo teste de Kruskal/Wallis. Os dados qualitativos foram expressos sob a forma de números e percentagens e a comparação entre os dados foi realizada utilizando-se o teste Qui-quadrado. A correlação entre as variáveis foi calculada utilizando-se os testes de correlação de Pearson e Spearman. Os valores preditivos foram avaliados pela área sob a curva/a curva característica do operador receptor (AUC/ROC). A AUC/ROC foi utilizada para se determinar a capacidade discriminatória do fator de risco na detecção de DRC. O critério de significância estatística foi fixado em $p < 0,05$. Todos os cálculos foram realizados utilizando-se um pacote estatístico padrão (SPSS versão 19, Inc., Chicago, EUA).

RESULTADOS

DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

O número estudado foi de 986 participantes, com idade média de $47,9 \pm 11,8$ anos, o sexo masculino foi representado por 484 (49%) participantes e o sexo feminino por 502 (51%) participantes do total do estudo. Idade, gênero, tabagismo e IMC não diferiram entre os 3 grupos estudados. O AUS foi significativamente maior nos pacientes diabéticos do que no grupo controle saudável, enquanto os níveis de AUS foram significativamente maiores em pacientes diabéticos com mais de 5 anos de duração do que naqueles com menor duração do diabetes. Da mesma forma, as PAs sistólica, diastólica, média, a duração do diabetes, HbA1C, TG, TC, LDL, TG/HDL-C, CrS e RCA foram significativamente maiores no grupo III do que nos grupos I, II; da mesma forma maior no Grupo II do que no Grupo I. Por último, a eTFG foi significativamente menor no grupo III do que nos grupos I, II; igualmente inferior no grupo II do que no grupo I (Tabela 1).

PREVALÊNCIA E SIGNIFICADO DO AUS

Na coorte de pacientes diabéticos tipo 2, a prevalência global de hiperuricemia foi de 32%, e o valor médio do AUS foi significativamente maior entre hipertensos, obesos, aqueles com controle glicêmico deficiente,

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DO ESTUDO

Variável	Controle 250	Diabéticos < 5 anos 352	Diabético > 5 anos 384	p
Idade (anos)	48,5 ± 10,13	49,72 ± 11,07	50,38 ± 11,38	NS
Gênero:				NS
Masculino %	122 49%	175 49,7%	187 49%	
Feminino %	128 51%	177 50,2%	197 51%	
Tabagismo:	63 25%	95 27%	92 24%	NS
IMC: (Kg/m ²)	30,5 ± 9,48	31,28 ± 6,45	31,95 ± 7,89	NS
PA sistólica (mm Hg)	119,59 ± 11,46	126,88 ± 14,95 ^a	141 ± 18,72 ^{ab}	< 0,001
PA diastólica (mm Hg)	74,31 ± 9,54	78,75 ± 5,04 ^a	84,88 ± 9,19 ^{ab}	< 0,001
PAM (mm Hg)	92,95 ± 8,62	94,59 ± 8,6 ^a	104,22 ± 10,97 ^{ab}	< 0,001
Duração do diabetes: (y)		4,01 ± 0,88	11 ± 5,31	< 0,001
HbA1 _c	5,12 ± 0,54	7,72 ± 1,44 ^a	8,83 ± 1,99 ^{ab}	< 0,001
T.G mg/dL	100,5 ± 40,5	155,5 ± 60,5 ^a	182,4 ± 78,6 ^{ab}	< 0,001
Colesterol mg/dL	189,5 ± 32,9	201,3 ± 45,9 ^a	210,1 ± 49,6 ^{ab}	< 0,001
LDL mg/dL	104,7 ± 25,7	113,6 ± 31,4 ^a	122,2 ± 38,8 ^{ab}	< 0,001
HDL mg/dL	50,6 ± 5,9	45,1 ± 6,3 ^a	39,5 ± 7,1 ^{ab}	< 0,001
Razão TG/HDL-C	1,91 ± 1,2	3,44 ± 0,98 ^a	4,15 ± 1,8 ^{ab}	< 0,001
CrS: (mg/dl)	0,90 ± 0,17	1,1 ± 0,21 ^a	2,04 ± 1,44 ^{ab}	< 0,001
Razão Creat.Alb (mg/gm)	6,55 ± 3,93	36,06 ± 57,89 ^a	940,52 ± 2007,71 ^{ab}	< 0,001
eTFG: (ml/min/m ²)	105,34 ± 18,8	82,31 ± 16,9 ^a	56,37 ± 20,4 ^{ab}	< 0,001
Ácido úrico: (mg/dl)	4,61 ± 1,8	5,26 ± 1 ^a	7,40 ± 1,32 ^{ab}	< 0,001

^a diferença significativa em comparação com o grupo controle. ^{ab} diferença significativa em comparação com o Grupo II.

altas razões de TG/HDL-C e pacientes com RCA ≥ 300 mg/g, seguido de RCA ≥ 30 mg/g. Entretanto, não houve diferença significativa no nível de AUS em relação ao gênero e à linha de tratamento (Tabela 2).

CORRELAÇÃO DO AUS COM PARÂMETROS DO ESTUDO

Embora a idade, gênero, duração do diabetes, IMC, CC, PA média, HbA1c, CT, HDL-C, LDL, TG, TG/HDL-C, CrS, RCA e TFG foram avaliados em associação com o AUS, somente a idade ($r = 0,30$; $p = 0,05$), duração do diabetes ($r = 0,47$; $p = 0,001$), IMC ($r = 0,42$; $p = 0,001$) $p = 0,01$), HbA1c ($r = 0,4$; $p = 0,001$), CT ($r = 0,31$; $p = 0,05$), HDL-C ($r = 0,36$; $p = 0,01$), LDL ($r = 0,33$; $p = 0,001$), TG ($r = 0,45$; $p = 0,001$), TG/HDL-C ($r = 0,59$; $p = 0,001$) $0,001$), foram positivamente correlacionados com AUS, enquanto que o HDL ($r = 0,36$; $p = 0,01$) e a eTFG ($r = -0,65$; $p = 0,001$) foram negativamente correlacionados com AUS. Assim, o AUS esteve significativamente associado a todos os componentes da SM (Tabela 3).

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DO AU

Na coorte de pacientes diabéticos tipo 2, o AUS em nível > 6,1, > 6,2 e > 6,5 apresentou maior

sensibilidade 86,8%, 81,25%, 65,4% e especificidade 82,8%, 85,94%, 77,1% para identificação de hipertensão arterial, nefropatia precoce e reduzida TFG, respectivamente (Tabela 4).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM AUS ACIMA E ABAIXO DE 6.2 MG/DL.

A idade média, a duração do diabetes, a PA, o IMC, a HbA1c, a razão TG/HDL-C e a CrS foram significativamente maiores nos pacientes com AUS > 6,2 mg/dl. Da mesma forma, a prevalência de hipertensão, RCA ≥ 30 mg/g e RCA ≥ 300 mg/g foi significativamente maior entre pacientes com AUS > 6,2 mg/dl. Além disso, os pacientes com AUS > 6,2 mg/dl apresentaram menor eTFG (Tabela 5).

DISCUSSÃO

A detecção precoce da ND tem um papel fundamental na prevenção da DRT.²⁰ Existem dados conflitantes sobre o papel do AUS em pacientes com DM2; O presente estudo teve como objetivo avaliar a relação entre AUS e hipertensão, taxa de excreção de albumina e DRC em uma coorte de pacientes com DM2.

TABELA 2 DIFERENÇA COMPARATIVA ENTRE NÍVEIS DE AUS

Variável num.	Ácido úrico M ± SD	p
Gênero		
Masculino 362	6,5 ± 1,58	NS
Feminino 374	6,3 ± 1,41	
PA		
Normotensos 455	6,13 ± 0,82	< 0,001
Hipertensos 281	6,81 ± 1,42	
IMC		
< 30 485	5,76 ± 0,72	< 0,001
≥ 30 251	6,91 ± 1,25	
HbA1 _c		
< 7,0%	5,1 ± 1,09	< 0,001
≥ 7,0%	6,95 ± 1,28	
Razão TG/HDL		
< 4	5,3 ± 0,93	< 0,001
≥ 4	7,2 ± 1,4	
Tratamento		
Insulina 250	6,2 ± 1,7	NS
Hipoglicêmico oral 486	6,4 ± 1,66	
RCA		
< 30 253	4,97 ± 0,97	
≥ 30 mg/g 276	6,11 ± 0,75	< 0,001
≥ 300 mg/g 207	7,51 ± 1,3	

TABELA 3 CORRELAÇÕES DO AUS COM OUTROS PARÂMETROS DO ESTUDO

Variável	R	p
Idade	0,30	0,05
Gênero	0,14	NS
Duração do diabetes	0,47	< 0,001
IMC	0,42	< 0,001
CC	0,44	< 0,001
PA Média	0,35	0,01
HbA1 _c	0,40	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	0,31	0,05
HDL-C (mg/dl)	-0,36	0,01
LDL-C (mg/dl)	0,33	0,05
Triglicérides (mg/dl)	0,45	< 0,001
Razão TG/HDL-C	0,59	< 0,001
RCA (mg/gm)	0,51	< 0,001
CrS (mg/dl)	0,6	< 0,001
eTFG (ml/min/m ²)	-0,65	< 0,001

A hiperuricemia é geralmente definida como um nível de AUS de 7,0 mg/dl e de ≥ 6 mg/dl nas mulheres.¹⁷ No presente estudo, demonstramos que

apenas 32% dos diabéticos eram hiperuricêmicos, mas em contraste com os indivíduos saudáveis do grupo controle o AUS estava mais elevado nos doentes com DM2 com início de diabetes inferior a 5 anos e continuou a aumentar com a progressão da doença e a apresentação clínica da ND. Além disso, observamos também uma correlação positiva entre AUS e HbA1C. Nossos achados foram consistentes com outros relatos que relacionam não apenas uma associação positiva entre níveis elevados de AUS e diabetes²¹, mas também com ND.²²

Ao contrário dos nossos resultados, outros estudos descobriram que níveis mais elevados de AUS estavam inversamente associados a *diabetes mellitus*.²³ A explicação para tais resultados contraditórios é a hiperinsulinemia/resistência à insulina, que é característica fundamental do DM2.²⁴ Tem sido proposto que concentrações plasmáticas elevadas de insulina podem diminuir o clearance de ácido úrico urinário em indivíduos com resistência à insulina.²⁵ Contrariamente, a hipouricemia pode ser consequência da hiperfiltração glomerular, tipicamente definida por uma TFG entre 125 mL/min e 140 mL/min/1,73m²,

TABELA 4 VALIDADE DO AUS EM PREVER HIPERTENSÃO, NEFROPATIA PRECOCE E TFG PREJUDICADA

Ponto de corte	Parâmetro	AUC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Precisão
> 6,1 mg/dl	Hipertensão	0,90	86,8	82,8	76,7	90,6	84,4
> 6,2 mg/dl	Nefropatia precoce	0,94	81,25	85,94	74,3	90,2	84,4
> 6,5 mg/dl	TFG prejudicada	0,93	80,4	84,1	71,5	89,7	82,5

TABELA 5 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM AUS ACIMA E ABAIXO DE 6.2 MG/DL

Variável	Ácido Úrico ≤ 6,2 402	Ácido Úrico > 6,2 334	p
Idade (anos)	47,23 ± 11,35	53,34 ± 10,47	< 0,001
Gênero %			
Masculino	193 48%	169 50,5%	NS
Feminino	209 52%	165 49,5%	
Duração do diabetes (anos):	6,63 ± 3,82	11,97 ± 5,55	< 0,001
Tabagismo %			
Não	71,4%	75,9%	NS
Sim	28,6%	24,1%	
HPT %			
Não	74,3%	37,9%	0,003
Sim	25,7%	62,1%	
Pressão arterial			
Sistólica	127,43 ± 16,19	141,79 ± 17,73	< 0,001
Diastólica	78,43 ± 5,22	85,9 ± 8,85	< 0,001
Média	102,93 ± 9,81	113,84 ± 12,08	< 0,001
IMC	28,9 ± 6,04	32,5 ± 7,2	< 0,001
HBA1 _c	7,82 ± 1,72	8,81 ± 1,81	< 0,001
Razão TG/HDL-C	2,72 ± 1,1	3,35 ± 1,4	< 0,001
RCA ≥ 30 mg/g	37,1%	93,1%	< 0,001
RCA ≥ 300 mg/g	22,9%	82,8	< 0,03
CrS (mg/dl)	1,17 ± 0,29	2,04 ± 1,53	< 0,001
TFG: (ml/min/m ²)	86,46 ± 18,3	50,17 ± 22,6	< 0,001

conseqüentemente aumentando a depuração renal de urato,²⁶ enquanto que a média da TFG de nossos pacientes esteve muito menor.

Inesperadamente, não conseguimos encontrar uma correlação entre os níveis de AUS e gênero; Entretanto, a possível razão que pode explicar esses resultados conflitantes, é a média de idade das mulheres, que foi significativamente maior, com a maioria delas acima de 50 anos, além disso a maioria delas estavam na menopausa. Uma vez que mulheres na menopausa têm níveis mais elevados de AUS do que mulheres na pré-menopausa.²⁷ O estrogênio é conhecido por promover a excreção de ácido úrico, de modo a reduzir a prevalência de hiperuricemia em mulheres pré-menopáusicas.²⁸

No presente estudo, encontramos um nível mais alto de AUS entre os pacientes hipertensos. Os níveis de AUS foram associados ao risco de hipertensão e, além disso AUS de 6.1 mg/dl identifica o início da hipertensão em DM2. Nossos achados foram consistentes com aqueles de outros estudos que relataram que maiores concentrações de AU estavam independentemente associadas à maior probabilidade de desenvolver hipertensão.²⁹ Os mecanismos potenciais por trás da ligação entre a hiperuricemia e o desenvolvimento da hipertensão incluem o óxido nítrico e as vias RAAS. O AU pode levar à disfunção das células endoteliais via óxido nítrico sintase e estimular a proliferação das células do músculo liso vascular.¹⁰ Além disso, o AU também pode estimular diretamente o RAAS.¹¹

A hiperuricemia tem ganhado atenção, uma vez que foi relatado que ela desempenha um papel importante no desenvolvimento da SM. Sugeriu-se que a razão sérica TG/HDL-C pode servir como um marcador simples e facilmente acessível para o diagnóstico de SM e resistência à insulina.³⁰ No presente estudo, encontramos AUS negativamente correlacionado com HDL-C e positivamente correlacionado a outros componentes da SM tais como, IMC, CC, PA, HbA1C, TG, TG/HDL-C. Além disso, pacientes diabéticos com nível de AUS > 6,2 mg/dl têm maior IMC, PA, TG/HDL-C. Assim, o aumento da concentração de AUS pode ser um fator de risco adicional para a SM. Os mecanismos subjacentes podem explicar a associação entre AUS e SM, incluindo os efeitos deletérios do AU sobre a função endotelial¹⁰, metabolismo oxidativo³¹ e o estado inflamatório sistêmico.³² Nossos achados foram consistentes com outros relatos sobre a ligação entre AU e SM.³³

O AU é produzido pela xantina oxidoreductase. A atividade da oxidoreductase também contribui para a formação de células de espuma e inflamação, e acredita-se que a ativação de macrófagos esteja envolvida na patogênese da ND.³⁴ A MA é um marcador de disfunção endotelial e está associada a um risco aumentado de morbidade cardiovascular em pacientes com diabetes.³⁵ No presente estudo, foram avaliadas as relações entre concentração de AU e grau de excreção urinária de albumina. Demonstramos não apenas um nível mais elevado de AUS em doentes com RCA ≥ 30 mg/g, mas também uma correlação positiva entre RCA ≥ 30 mg/g, e a um nível de corte de > 6,2 mg/dl identificando o aparecimento de nefropatia precoce em Diabéticos tipo 2. Além disso, o nível de AUS continua a aumentar com a progressão de pacientes com nefropatia diabética evidente com RCA ≥ 300 mg/g, e ainda positivamente correlacionado com RCA ≥ 300 mg/g. Em geral, estes resultados parecem compatíveis com outros estudos que relataram que a concentração de AUS estava associada à microalbuminúria (MA) e ao aumento da progressão para nefropatia em doentes com DM2.³⁶ Os níveis de AUS, mesmo dentro da faixa de normalidade > 6,3 mg/dl, podem predizer o aparecimento de nefropatia.³⁷

A nefropatia evidente resultou em um aumento do risco de declínio da função renal em DM2. O papel do AU em doentes com DM2 ainda não foi bem estudado, particularmente em associação à diminuição da função renal. No presente estudo, demonstramos

que níveis mais elevados de AUS estavam associados a declínios na eTFG e identificam o início da progressão rápida da DRC, além de um nível de corte > 6.5 mg/dl poder estar associado à progressão da DRC em doentes com DM2. Os resultados foram consistentes com os achados anteriores, que registraram que a hiperuricemia parecia ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de DRC incidente, em vez de associada à nefropatia evidente,³⁷ e até mesmo em pacientes com DM2 e normoalbuminúria.³⁸

Coletivamente, no presente estudo, descobrimos que os pacientes com DM2 com AU $\leq 6,2$ mg/dl eram mais jovens, recentemente diabéticos, com melhor controle glicêmico, normotensos, menor IMC, TG/HDL-C comparativamente ideais, menor prevalência de nefropatia precoce e explícita e TFG Preservada. Os dados atuais são importantes, destacando-se a necessidade de manter o AUS $\leq 6,2$ mg/dl.

CONCLUSÃO

Mesmo o alto nível normal de AUS foi associado ao risco de hipertensão, SM, nefropatia precoce e declínio da eTFG. Além disso, o nível de AUS pode identificar e estar associado ao início da hipertensão, nefropatia precoce, uma progressão da nefropatia e da DRC em DM2. Medir os níveis de AUS rotineiramente pode ajudar a identificar pacientes de alto risco, bem como grande atenção para manter o AUS $\leq 6,2$ mg/dl. São necessários mais estudos para avaliar o impacto da redução dos níveis de AUS nas complicações diabéticas.

Conflito de interesses. Nenhum conflito de interesse foi declarado pelos autores.

AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer ao pessoal da patologia clínica e da divisão de Nefrologia do Hospital Universitário Zagazig.

REFERÊNCIAS

1. Eggers PW. Incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:241-5.
2. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-33. PMID: 10511612 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199910073411506>
3. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet* 2013;382:158-69. PMID: 23727165 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
5. Cirillo P, Sato W, Reungjui S, Heinig M, Gersch M, Sautin Y, et al. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S165-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080909>
6. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1737-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0288>
7. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303. PMID: 17190877 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6>
8. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1716-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0625>
9. Ciarla S, Struglia M, Giorgini P, Striuli R, Necozone S, Properzi G, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2014;120:119-22. PMID: 24914748 DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13813455.2014.924145>
10. Zharikov S, Krotova K, Hu H, Baylis C, Johnson RJ, Block ER, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C1183-90. PMID: 18784379 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00075.2008>
11. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7. PMID: 11997315 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>
12. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;282:F991-7. PMID: 11997315 DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00283.2001>
13. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:435-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000105142>
14. Parving HH, Mauer M, Ritz E. Diabetic nephropathy. In: Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1777-818.
15. Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL, Zawacki CM, Herman WH. Does Microalbuminuria Predict Diabetic Nephropathy? *Diabetes Care* 2001;24:1560-6.
16. World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2016 [Internet][cited 2016 Sep 27]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>
17. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:539-50.
18. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52. PMID: 16157765 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12. PMID: 19414839 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
20. Zelmanovitz T, Gerchmann F, Balthazar AP, Thomazelli FC, Matos JD, Canani LH. Diabetic nephropathy. *Diabetol Metab Syndr* 2009;1:10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-1-10>
21. Kramer CK, Von Mühlen D, Jassal SK, Barrett Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2009;32:1272-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0275>
22. Bonakdaran S, Hami M, Shakeri MT. Hyperuricemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Iran J Kidney Dis* 2011;5:21-4.
23. Bandaru P, Shankar A. Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol* 2011;2011:604715. PMID: 22114591 DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/604715>
24. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid—a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987;30:713-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00296994>
25. Quiñones-Galvan A, Ferranini E. Renal effects of insulin in man. *J Nephrol* 1997;10:188-91.
26. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 1990;10:115-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000168065>
27. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R116. doi: 10.1186/ar2519 DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2519>
28. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet*. 1999;354:650. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)92381-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)92381-4)
29. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident hypertension. *Arch Intern Med* 2009;169:155-62. PMID: 19171812 DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.521>
30. Bagby SP. Obesity-Initiated Metabolic Syndrome and the Kidney: A Recipe for Chronic Kidney Disease? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2775-91.
31. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006>
32. Baldwin W, McRae S, Marek G, Wymer D, Pannu V, Baylis C, et al. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011;60:1258-69. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0916>
33. Chen D, Zhang H, Gao Y, Lu Z, Yao Z, Jiang Y, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome: Results from Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey in China. *Clin Chim Acta* 2015;446:226-30. PMID: 25913163 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.019>
34. Kushiyaama A, Okubo H, Sakoda H, Kikuchi T, Fujishiro M, Sato H, et al. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:291-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.234559>
35. Redon J, Pascual JM. Development of microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:171-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-006-0015-x>
36. Fukui M, Tanaka M, Shiraiishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008;57:625-9. PMID: 18442624 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2007.12.005>
37. Tanaka K, Hara S, Hattori M, Sakai K, Onishi Y, Yoshida Y, et al. Role of elevated serum uric acid levels at the onset of overt nephropathy in the risk for renal function decline in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2015;6:98-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12243>
38. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al.; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1921-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03140315>