

Hiperuricemia como potencial fator de risco para diabetes tipo 2 e nefropatia diabética

Hyperuricemia as a potential risk factor for type 2 diabetes and diabetic nephropathy

Autores

Pratik Shah¹
 Petter Bjornstad²
 Richard J Johnson¹

¹ Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado, Denver, CO, USA.

² Division of Pediatric Endocrinology, Children's Hospital, University of Colorado, Denver, CO, USA.

O ácido úrico sérico tem recentemente sido considerado um biomarcador em potencial, independentemente prevenindo o desenvolvimento de hipertensão, *diabetes mellitus* e doença renal crônica.¹⁻³

Também foi relatado que o ácido úrico sérico elevado prediz o desenvolvimento de nefropatia no diabetes tipo 1.⁴⁻⁷ No entanto, pouco se sabe sobre o papel do ácido úrico sérico na predição de nefropatia no diabetes tipo 2.

Neste número da *Brazilian Journal of Nephrology*, Fouad *et al.*⁸ realizaram um estudo caso-controle em adultos egípcios, com e sem diabetes tipo 2, comparados por idade, gênero e índice de massa corporal (IMC). O estudo incluiu 986 participantes; 250 controles não-diabéticos; 352 com diabetes tipo 2 por menos de 5 anos e 384 com diabetes tipo 2 por mais de 5 anos.

Os participantes dos três grupos eram igualmente obesos, com IMC médio entre 30 e 32 kg/m². A observação mais importante foi que o ácido úrico sérico apresentou um aumento gradual entre os grupos e, globalmente, 32% dos indivíduos com diabetes tipo 2 exibiram hiperuricemia (definida como ácido úrico sérico > 7,0 mg/dl). Além disso, o aumento do ácido úrico sérico correlacionou-se com piora da hipertensão, da albuminúria e da função renal.

O artigo é interessante por várias razões. Em primeiro lugar, alguns estudos sobre *diabetes mellitus* relataram que o ácido úrico sérico é menor do que o observado em indivíduos não diabéticos, o que tem sido atribuído ao aumento da TFG (hiperfiltração) e ao baixo

controle glicêmico (HbA1c elevado).^{9,10} No entanto, Bo *et al.*¹¹, observaram que os indivíduos com diabetes tipo 2 e com doença renal tendiam a ter níveis séricos mais elevados de ácido úrico.

No estudo de Fouad *et al.*⁸ o ácido úrico sérico esteve mais alto em indivíduos com diabetes tipo 2, com os níveis mais altos de ácido úrico sérico observados naqueles com controle glicêmico deficiente. Uma possível explicação fornecida pelos autores foi que seus pacientes já tinham doença renal com queda da eTFG, motivo pelo qual a hiperfiltração - que é comumente observada no início da doença renal diabética, não foi observada.

Isto pode correlacionar-se ao facto de que indivíduos com diabetes tipo 2 muitas vezes têm outras comorbidades, incluindo hipertensão e/ou doença vascular, que podem levar ao desenvolvimento precoce de doença renal, o que é normalmente observado durante os primeiros anos de diabetes tipo 1. Também é possível que outros fatores de risco possam estar desempenhando um papel importante na causa da doença renal precoce nessa população. Um fator de risco proposto recentemente é o estresse por calor e a desidratação, que podem ser mais comuns entre os indivíduos que vivem em ambientes quentes.¹²

Existem algumas limitações do estudo que valem a pena mencionar. Em primeiro lugar, não está claro se o ácido úrico sérico elevado em indivíduos com diabetes tipo 2 refletiria uma pior função renal neste grupo. Teria sido interessante determinar se o ácido úrico sérico esteve elevado independentemente da eTFG em indivíduos com diabetes tipo 2.

Data de submissão: 06/09/2016.
 Data de aprovação: 10/09/2016.

Correspondência para:

Richard J Johnson.
 University of Colorado
 Anschutz Medical
 Campus, Aurora, CO, 80045,
 USA.
 E-mail: richard.johnson@
 ucdenver.edu

DOI: 10.5935/0101-2800.20160061

Em segundo lugar, o estudo foi transversal e, portanto, não é possível determinar a causalidade, isto é, se o ácido úrico sérico elevado mediou o desenvolvimento da nefropatia. No entanto, a observação de que a hiperuricemia era comum em indivíduos com diabetes tipo 2 em comparação com os indivíduos não-diabéticos do grupo controle, com níveis semelhantes de obesidade, é fascinante, como é o aumento gradual do ácido úrico sérico com a duração da diabetes.

Temos muito mais a aprender sobre o papel do ácido úrico no *diabetes mellitus* e na doença renal diabética. Alguns estudos preliminares sugerem que a redução do ácido úrico sérico pode melhorar a resistência à insulina em indivíduos com insuficiência cardíaca ou síndrome metabólica.^{13,14} Outros pequenos estudos sugerem que a redução do ácido úrico sérico pode melhorar a nefropatia diabética.¹⁵

É também interessante que o potencial benéfico da redução do ácido úrico sérico pode ocorrer primariamente em indivíduos usando agentes que bloqueiam o sistema renina-angiotensina. Por exemplo, um estudo egípcio relatou acentuada exacerbação da doença renal não-diabética quando os agentes de redução do ácido úrico sérico foram interrompidos, mas apenas nos que não tomaram inibidores da ECA.¹⁶ Atualmente há um grande ensaio clínico em andamento na América do Norte para determinar se a redução do ácido úrico sérico seria capaz de interromper ou retardar o desenvolvimento da nefropatia em indivíduos com diabetes tipo 1.¹⁷

Parece importante desenvolver um estudo semelhante em indivíduos com diabetes tipo 2. No entanto, dadas as potenciais toxicidades do alopurinol, não recomendamos redução rotineira do ácido úrico sérico em pacientes com diabetes tipo 2, mas reservá-los tal tratamento para aqueles com gota, litíase de ácido úrico ou com hiperuricemia grave (ácido úrico sérico > 9,0 mg/dl).

REFERÊNCIAS

- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:102-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20344>
- Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;15:122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>
- Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8:e56864. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>
- Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care* 2010;33:1337-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-0227>
- Jalal DI, Rivard CJ, Johnson RJ, Maahs DM, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid levels predict the development of albuminuria over 6 years in patients with type 1 diabetes: findings from the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1865-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfp740>
- Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58:1668-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0014>
- Bjornstad P, Roncal C, Milagres T, Pyle L, Lanasa MA, Bishop FK, et al. Hyperfiltration and uricosuria in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2016;31:787-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3299-8>
- Fouad M. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. *J Bras Nefrol* 2016;38:403-10
- Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, Yip PM, Perkins BA, Cherney DZ. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015;308:F77-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00555.2014>
- Bjornstad P, Paul Wadwa R, Sirota JC, Snell-Bergeon JK, McFann K, Rewers M, et al. Serum uric acid and hypertension in adults: a paradoxical relationship in type 1 diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:283-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jch.12305>
- Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:318-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00812.x>
- Glaser J, Lemery J, Rajagopalan B, Diaz HF, García-Trabanino R, Taduri G, et al. Climate Change and the Emergent Epidemic of CKD from Heat Stress in Rural Communities: The Case for Heat Stress Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1472-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13841215>
- Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010;3:73-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604>
- Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereik A, et al. Lowering Uric Acid With Allopurinol Improves Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Asymptomatic Hyperuricemia. *J Investig Med* 2015;63:924-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/JIM.0000000000000242>
- Momeni A, Shahidi S, Seirafian S, Taheri S, Kheiri S. Effect of allopurinol in decreasing proteinuria in type 2 diabetic patients. *Iran J Kidney Dis* 2010;4:128-32.
- 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>
- Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D, et al.; PERL Consortium. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the preventing early renal function loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep* 2013;13:550-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-013-0381-0>