


## Zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG) como biomarcador precoce de nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Zinc alpha 2 glycoprotein as an early biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

### Autores

Mohamed Elsheikh<sup>1</sup>

Khaled A Elhefnawy<sup>1</sup> 

George Emad<sup>1</sup>

Mabrouk Ismail<sup>1</sup>

Maher Borai<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Zagazig University, Egypt.

<sup>2</sup> Faculty of Medicine, Clinical Pathology Department, Zagazig University, Egypt.

### RESUMO

**Introdução:** Embora a microalbuminúria continue sendo o padrão ouro para a detecção precoce da nefropatia diabética (ND), ela não é um preditor suficientemente preciso do risco de ND. Assim, novos biomarcadores para prever mais precocemente o risco de ND e possivelmente evitar a ocorrência de doença renal terminal estão sendo investigados. **Objetivo:** Investigar a zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG) como marcador precoce de ND em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Métodos:** Os 88 indivíduos incluídos foram divididos em quatro grupos: grupo controle (Grupo I), composto por voluntários saudáveis normais; e três grupos de pacientes com DM2 assim divididos: grupo normoalbuminúria (Grupo II), subdivididos em TFG normal e TFG > 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grupo microalbuminúria (Grupo III) e grupo macroalbuminúria (Grupo IV). Todos foram submetidos a urinalise e exames para determinar glicemia, HbA1c, função hepática, creatinina sérica, ácido úrico, perfil lipídico, cálculo da TFG, relação albumina/creatinina (RAC) e dosagem urinária e sérica de ZAG. **Resultados:** Os níveis séricos e urinários de ZAG foram mais elevados nos pacientes com DM2 em comparação aos controles. Foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados em relação aos níveis séricos e urinários de ZAG. Os níveis urinários de ZAG foram positivamente correlacionados com a RAC. Ambos os níveis de ZAG foram negativamente correlacionados com TFG. Os níveis urinários de ZAG no subgrupo com TFG > 120 mL/min/1,73m<sup>2</sup> foram maiores do que no subgrupo com TFG normal. **Conclusão:** Constatamos que a ZAG sérica e urinária pode ser um útil biomarcador precoce para detecção de ND em pacientes com DM2, sendo detectável mais precocemente que microalbuminúria.

**Palavras-chave:** Nefropatias Diabéticas; Biomarcadores.

### ABSTRACT

**Introduction:** Although microalbuminuria remains the gold standard for early detection of diabetic nephropathy (DN), it is not a sufficiently accurate predictor of DN risk. Thus, new biomarkers that would help to predict DN risk earlier and possibly prevent the occurrence of end-stage kidney disease are being investigated. **Objective:** To investigate the role of zinc-alpha-2-glycoprotein (ZAG) as an early marker of DN in type 2 diabetic (T2DM) patients. **Methods:** 88 persons were included and classified into 4 groups: Control group (group I), composed of normal healthy volunteers, and three patient groups with type 2 diabetes mellitus divided into: normo-albuminuria group (group II), subdivided into normal eGFR subgroup and increased eGFR subgroup > 120 mL/min/1.73m<sup>2</sup>), microalbuminuria group (group III), and macroalbuminuria group (group IV). All subjects were submitted to urine analysis, blood glucose levels, HbA1c, liver function tests, serum creatinine, uric acid, lipid profile and calculation of eGFR, urinary albumin creatinine ratio (UACR), and measurement of urinary and serum ZAG. **Results:** The levels of serum and urine ZAG were higher in patients with T2DM compared to control subjects and a statistically significant difference among studied groups regarding serum and urinary ZAG was found. Urine ZAG levels were positively correlated with UACR. Both ZAG levels were negatively correlated with eGFR. Urine ZAG levels in the eGFR > 120 mL/min/1.73m<sup>2</sup> subgroup were higher than that in the normal eGFR subgroup. **Conclusion:** These findings suggest that urine and serum ZAG might be useful as early biomarkers for detection of DN in T2DM patients, detectable earlier than microalbuminuria.

**Keywords:** Diabetic Nephropathies; Biomarkers.

Data de submissão: 01/10/2018.

Data de aprovação: 11/01/2019.

### Correspondência para:

Khaled A Elhefnawy.

E-mail: kelhefnawy@gmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0200



## INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética está associada a mortalidade e morbidade em pacientes com diabetes mellitus.<sup>1</sup> A avaliação da microalbuminúria é o método mais comumente utilizado para detectar sinais precoces de nefropatia diabética.<sup>2</sup> Contudo, há relatos de ocorrência de anormalidades patológicas anteriormente ao surgimento da microalbuminúria.<sup>3</sup> Em casos crônicos de nefropatia diabética, a função renal se correlaciona melhor com o grau de lesão tubulointersticial do que com lesões glomerulares, sugerindo que biomarcadores tubulares devem ser pesquisados para identificar pacientes com nefropatia diabética.<sup>4</sup> O interesse em torno da identificação de outros biomarcadores que possam fornecer meios sensíveis e rápidos para detectar a progressão da nefropatia diabética tem crescido. Neste sentido, biomarcadores que refletem danos tubulares têm sido estudados por muitos pesquisadores.<sup>5,6</sup>

A zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG) é uma proteína de interesse em função de sua capacidade de desempenhar uma série de importantes funções no corpo humano, incluindo fertilização e mobilização de lipídios. Sua organização estrutural e características de enovelamento são semelhantes às da molécula MHC classe I encontrada nas células apresentadoras de antígenos. Portanto, a ZAG pode ter um papel na resposta imune. A função da ZAG em condições fisiológicas e cancerígenas permanece pouco clara. No entanto, a ZAG tem sido considerada como um biomarcador tumoral para vários carcinomas. Há várias funções não relacionadas atribuídas à ZAG, como atividade da RNase, regulação da produção de melanina, inibição da proliferação tumoral e transporte de subprodutos nefríticos<sup>7</sup>.

A ZAG está presente em vários epitélios e é secretada em um grande número de fluidos corporais.<sup>8</sup> Elevação dos níveis urinários de ZAG foi observada em pacientes com diabetes, o que a torna um biomarcador para a análise específica e precisa da nefropatia diabética.<sup>9</sup> Exames por imunistoquímica mostram que a ZAG é expressa principalmente nos túbulos renais humanos.<sup>10</sup>

Nossa hipótese é que as concentrações séricas e urinárias de ZAG se elevem mais precocemente que a microalbuminúria na nefropatia diabética. Este estudo teve como objetivo determinar o papel da ZAG no diagnóstico precoce da nefropatia diabética, estimando as concentrações urinárias e séricas de ZAG em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a partir dos níveis de albuminúria.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### DELINEAMENTO DO ESTUDO:

O presente estudo de caso-controle foi realizado nos departamentos de Medicina Interna e Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de Zagazig, de dezembro de 2017 a agosto de 2018.

### PARTICIPANTES E GRUPOS:

Um total de 88 pessoas foram incluídas após a obtenção de consentimento informado. Os participantes foram divididos em quatro grupos principais. O grupo controle (Grupo I) incluiu voluntários saudáveis normais (n = 22). Os três grupos restantes incluíram pacientes com DM2 divididos em função da relação albumina/creatinina (RAC) urinária da seguinte forma: grupo normoalbuminúria (Grupo II) (RAC < 30 mg/g, n = 22, subdividido segundo a TFG em dois subgrupos: TFG normal e TFG aumentada > 120mL/min/1,73m<sup>2</sup>); grupo ND com microalbuminúria (Grupo III, RAC de 30 a 300 mg/g, n = 22); e ND com macroalbuminúria (Grupo IV, RAC > 300 mg/g, n = 22). Todos os grupos foram pareados por idade, sexo e índice de massa corporal.

### CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Pacientes com doenças hepáticas, insuficiência cardíaca, distúrbios da tireoide, doenças autoimunes, condições inflamatórias e sepsis, malignidade, insuficiência renal de origem conhecida, infecções do trato urinário, histórico de insuficiência renal rapidamente progressiva, qualquer tipo de glomerulonefrite e indivíduos com rins policísticos foram excluídos do estudo.

## EXAME FÍSICO E AVALIAÇÕES:

Todos os participantes foram submetidos a (i) avaliação do histórico clínico e exame clínico completo baseado nos prontuários dos pacientes; (ii) investigações de rotina segundo os métodos aplicados nos laboratórios de patologia clínica dos hospitais da Universidade de Zagazig, incluindo urinálise, hemograma completo, glicemia de jejum e glicemia plasmática aleatória, HbA1c, testes de função hepática, creatinina sérica, ureia, ácido úrico, perfil lipídico e cálculo da TFG. A equação do MDRD foi utilizada para estimar a TFG ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ):  $175 \times (\text{SCr})^{-1,154} \times (\text{Idade})^{-0,203} \times (0,742 \text{ se mulher})^{11}$ . A albumina urinária foi dividida por 100 para converter  $\text{mg}/\text{dL}$  para  $\text{g}/\text{L}$ . Então, o valor de albumina urinária foi dividido pelo valor da creatinina urinária para calcular a relação albumina creatinina (RAC) ( $\text{mg}/\text{g}$ ) (albumina urinária  $\text{mg}/\text{L}$ )  $\times 100 /$  creatinina urinária ( $\text{mg}/\text{dL}$ ). A RAC foi descrita em ( $\text{mg}$  albumina/ $\text{g}$  creatinina)<sup>12</sup>. (iii) Investigações específicas incluíram a medição de ZAG urinária e sérica pelo kit ELISA ZAGp1 humano (Zinco-alfa2-glicoproteína) (Spanbiotec, Guandong, China). (iv) Outras investigações incluíram eletrocardiograma e ultrassonografia abdominal.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram inseridos e analisados estatisticamente no programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 18.0. Os dados qualitativos foram apresentados como frequências e percentuais relativos. O teste do qui-quadrado foi utilizado para calcular as diferenças entre as variáveis qualitativas. Os dados quantitativos foram apresentados como média  $\pm$  DP (desvio padrão). O teste T para amostras independentes foi utilizado para comparar as diferenças entre as variáveis quantitativas em dois grupos com dados de distribuição normal. O teste F de análise da variância foi utilizado para comparar as diferenças entre variáveis quantitativas em mais de dois grupos com dados de distribuição normal. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as diferenças entre variáveis quantitativas em mais de dois grupos com dados que não seguem distribuições normais. O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para calcular as correlações entre as variáveis quantitativas. A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi utilizada para identificar os melhores valores de corte de Vnn-1 com sensibilidade e especificidade máximas para a predição

da patologia. A precisão foi medida pela área sob a curva ROC. Valores de  $p > 0,05$  indicaram resultados não significativos;  $< 0,05$  indicaram resultados significativos; e  $< 0,01$  indicaram resultados altamente significativos.

## RESULTADOS

Nossos resultados mostraram que não houve diferença significativa entre os grupos em relação a idade, peso ou sexo. Foi observada diferença significativa em relação ao tempo de diabetes mellitus (Tabela 1). Houve diferenças significativas entre os grupos quanto aos valores de glicemia de jejum, glicemia plasmática aleatória, HbA1C, creatinina sérica, TFG, relação albumina/creatinina urinária, albumina sérica e proteínas plasmáticas totais (Tabela 2). Diferenças significativas entre os grupos foram observadas nos níveis urinários e séricos de ZAG e na TFG estimada (Tabela 3). A Tabela 3 mostra o número e o percentual de indivíduos em função da TFG estimada em todos os grupos. Houve correlação positiva significativa entre ZAG urinária e sérica e tempo com DM, RAC e entre as variáveis em questão. Uma correlação significativa negativa foi identificada entre ZAG urinária e sérica e albumina sérica, proteínas plasmáticas totais e TFG (Tabela 4). Houve aumento significativo na ZAG sérica e urinária dos pacientes com TFG  $> 120 \text{ mL}/\text{min}$  em relação aos indivíduos normoalbuminúricos com TFG normal (90 a  $120 \text{ mL}/\text{min}$ ) no Grupo II (Tabela 5). A acurácia da ZAG urinária foi de 95,5% e a da ZAG sérica 90,9%. Considerando ambas, a acurácia foi de 95,5% (Tabela 6 e Figura 1).

## DISCUSSÃO

A microalbuminúria é considerada a manifestação clínica mais precoce da ND.<sup>3</sup> A ND afeta todos os componentes celulares dos glomérulos e do interstício tubular renal.<sup>4</sup> Dado que o dano glomerular geralmente resulta em proteinúria, muitos estudos foram realizados sobre o dano glomerular em pacientes com DM2.<sup>13</sup> Contudo, alguns pacientes com diabetes podem sofrer quedas na TFG e progredir para doença renal terminal sem apresentar albuminúria significativa.<sup>14</sup> Alguns pacientes com microalbuminúria apresentam alterações renais patológicas avançadas, para as quais o tratamento é menos eficaz em comparação com os indivíduos com doença em estágio inicial.<sup>13,14</sup> A correlação entre albuminúria e TFG revelou-se fraca, e a albumina urinária não apresenta sensibilidade

**TABELA 1** COMPARAÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS RELATIVAS AOS GRUPOS DO ESTUDO

Variável	Grupo I (n = 22)		Grupo II (n = 22)		Grupo III (n = 22)		Grupo IV (n = 22)		F	p
Idade (anos) Média ± DP	51 ± 6,62		51 ± 6,91		51 ± 6,29		51 ± 5,76		0,01	0,99
Peso (Kg): Média ± DP	80,36 ± 7,65		79,59 ± 9,42		81,18 ± 9,12		80,95 ± 6,59		0,16	0,92
Tempo de DM (anos) Média ± DP	-----		4,59 ± 0,95		7,91 ± 0,97		12,68 ± 2,82		111,62	< 0,001
Variável	No	%	No	%	No	%	No	%	χ <sup>2</sup>	p
Sexo										
Masculino	13	59,1	11	50	12	54,5	13	59,1	0,51	0,92
Feminino	9	40,9	11	50	10	45,5	9	40,9		

p-valor < 0,05 denota significância estatística. DM: diabetes mellitus, DP: desvio padrão.

**TABELA 2** COMPARAÇÃO DAS DIFERENTES VARIÁVEIS RELATIVAS AOS GRUPOS DO ESTUDO

Variável	Grupo I (n = 22)	Grupo II (n = 22)	Grupo III (n = 22)	Grupo IV (n = 22)	F	p
Glicemia de jejum: (mg/dl) Média ± DP	79,89 ± 13,51	131,36 ± 56,65	141,82 ± 73,37	150,89 ± 94,83	6,354	0,001
Glicemia plasmática aleatória: (mg/dl) Média ± DP	92,07 ± 8,23	160,93 ± 93,86	194,64 ± 98,85	180,14 ± 66,26	10,02	< 0,001
HbA1c: (%) Média ± DP	5,19 ± 0,335	7,77 ± 1,74	8,64 ± 1,49	8,49 ± 1,18	18,428	< 0,001
Ácido úrico: (mg/dl) Média ± DP	5,28 ± 1,09	4,63 ± 1,03	4,71 ± 1,07	4,97 ± 1,17	1,59	0,2
Creatinina sérica: (mg/dL) Média ± DP	0,882 ± 0,136	1,13 ± 0,533	3,48 ± 1,16	5,45 ± 2,91	45,749	< 0,001
TFG: (mL/min) Média ± DP	108,73 ± 7,11	124,09 ± 11,23	98,86 ± 3,85	82,36 ± 4,87	125,43	< 0,001
RAC: (mg/g) Média ± DP	20,4 ± 5,11	20,72 ± 5,37	77,74 ± 28,93	383,55 ± 61,59	569,05	< 0,001
Albumina: (g/dL) Média ± DP	4,53 ± 0,66	4,15 ± 0,54	4,19 ± 0,58	3,31 ± 0,08	22,06	< 0,001
Proteínas totais: (g/dL) Média ± DP	7,26 ± 0,55	7,12 ± 0,52	7,21 ± 0,54	6,39 ± 0,09	16,85	< 0,001

HbA1C: hemoglobina glicosilada, TFG: taxa de filtração glomerular estimada RAC: relação albumina/creatinina, p-valor < 0,05 denota significância estatística

**TABELA 3** COMPARAÇÃO DOS VALORES DE TFG E ZAG URINÁRIA E SÉRICA DOS GRUPOS DO ESTUDO

Variável	Grupo I (n = 22)		Grupo II (n = 22)		Grupo III (n = 22)		Grupo IV (n = 22)		F	p
ZAG urinária: (mg/g) Média ± DP	26,91 ± 2,41		36,86 ± 3,76		46,09 ± 2,31		56,73 ± 2,62		444,93	< 0,001
ZAG sérica: (mg/l) Média ± DP	20,27 ± 1,52		24,55 ± 1,68		32,23 ± 2,11		40,82 ± 1,89		545,43	< 0,001
TFG:	No	%	No	%	No	%	No	%	χ <sup>2</sup>	p
< 90	0	0	0	0	0	0	19	86,4	119,7	< 0,001
90 - 120	22	100	8	36,4	22	100	3	13,6		
> 120	0	0	14	63,6	0	0	0	0		

ZAG: zinco-alfa2-glicoproteína, TFG: taxa de filtração glomerular estimada, p-valor < 0,05 denota significância estatística.

**TABELA 4** CORRELAÇÃO ENTRE ZAG URINÁRIA E SÉRICA E DIFERENTES VARIÁVEIS ENTRE OS TRÊS GRUPOS DE PACIENTES

Variável	ZAG urinária (n = 66)		ZAG sérica (n = 66)	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,06	0,63	0,002	0,98
Peso	0,13	0,31	0,07	0,56
Tempo de DM (anos)	0,88	< 0,001	0,86	< 0,001
Albumina (g/dL)	-0,51	< 0,001	-0,52	< 0,001
Proteínas totais (g/dL)	-0,49	< 0,001	-0,47	< 0,001
Glicemia de jejum: (mg/dL)	0,04	0,74	0,03	0,84
Glicemia plasmática aleatória: (mg/dL)	-0,02	0,9	-0,02	0,99
HbA1c: (%)	-0,08	0,51	-0,02	0,86
TFG: (mL/min)	-0,78	< 0,001	-0,87	< 0,001
Ácido úrico: (mg/dL)	0,16	0,2	0,12	0,34
Creatinina:(mg/dL)	0,15	0,23	0,08	0,46
RAC: (mg/g)	0,86	< 0,001	0,89	< 0,001
ZAG urinária: (mg/g)	---	---	0,93	< 0,001
ZAG sérica: (mg/L)	0,93	<0,001	---	---

DM: diabetes mellitus, HbA1C: hemoglobina glicosilada, TFG: taxa de filtração glomerular estimada, RAC: relação albumina/creatinina, ZAG: zinco-alfa2-glicoproteína, p-valor < 0,05 denota significância estatística.

**TABELA 5** RELAÇÃO ENTRE ZAG URINÁRIA E SÉRICA E TFG NOS GRUPOS II E IV

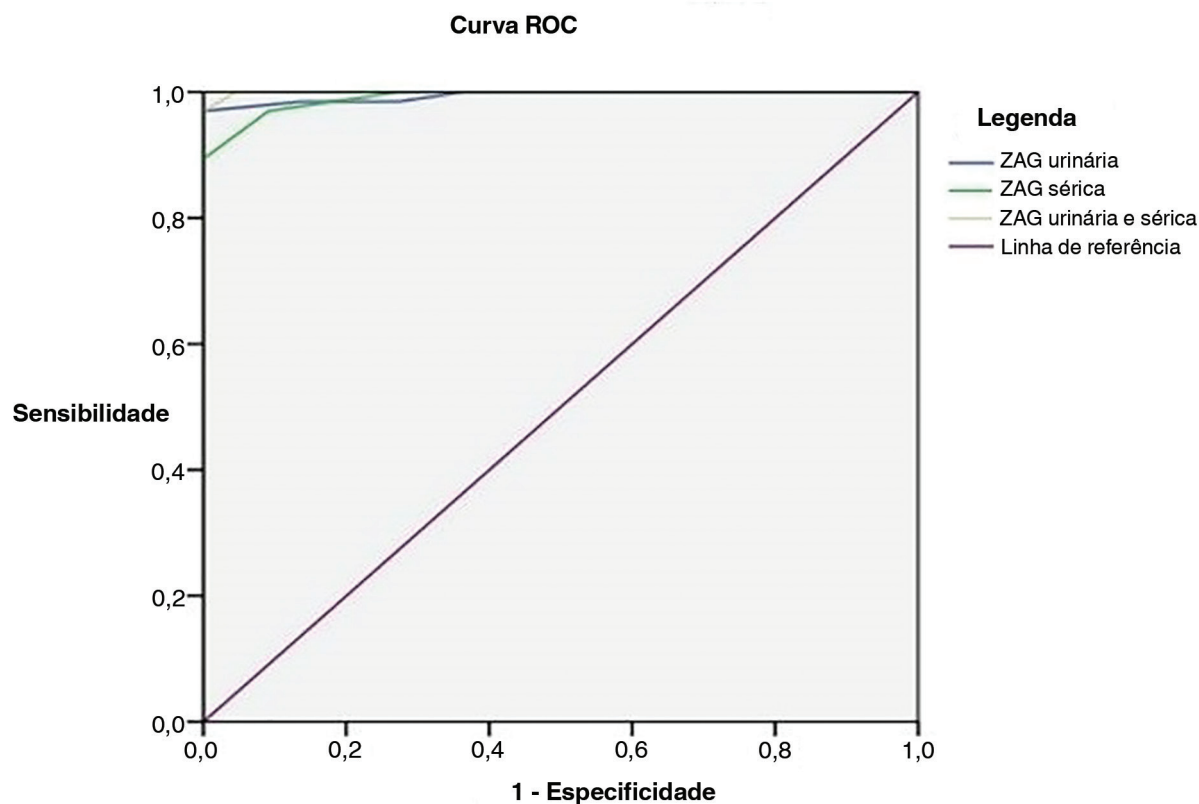
Variável	Grupo II		t	p
	TFG 90 - 120 (n = 8)	TFG > 120 (n = 14)		
ZAG urinária: (mg/g) Média ± DP	32,63 ± 2,77	39,29 ± 1,14	7,99	< 0,001
ZAG sérica: (mg/L) Média ± DP	24,38 ± 1,51	26,44 ± 1,82	2,71	0,01
Variável	Grupo IV		t	p
	TFG <90 (n = 19)	TFG 90 - 120 (n = 3)		
ZAG urinária: (mg/g) Média ± DP	56,63 ± 2,69	57,33 ± 2,52	0,42	0,78
ZAG sérica: (mg/L) Média ± DP	40,37 ± 1,61	41,67 ± 0,58	1,36	0,19

ZAG: zinco-alfa2-glicoproteína, p-valor <0,05 denota significância estatística.

**TABELA 6** VALIDADE DA ZAG URINÁRIA E SÉRICA NA PREDIÇÃO DE ALBUMINÚRIA

Variável	Corte	AUC	Sens.	Espec.	VPP	VPN	Acurácia	p-valor
ZAG urinária	≥ 28,5	0,99	98,5	86,4	95,6	95	95,5	< 0,001
ZAG sérica	≥ 22,5	0,99	97	72,7	91,4	88,9	90,9	< 0,001
Ambas	—	0,99	97	90,9	96,9	90,9	95,5	< 0,001

ZAG: zinco-alfa2-glicoproteína, VPN: valor preditivo negativo, VPP: valor preditivo positivo, p-valor < 0,05 denota significância estatística.

**Figura 1.** Curva ROC para validade da ZAG urinária e sérica na predição da albuminúria.

ou especificidade para detectar estágios precoces de ND.<sup>14</sup>

Vários estudos foram realizados sobre biomarcadores tubulares utilizados para prever dano renal em pacientes com nefropatia diabética precoce, como a lipocalina associada à gelatinase neutrofílica, a molécula-1 de lesão renal e a proteína ligante de ácido graxo do fígado.<sup>7</sup>

Nosso estudo teve como objetivo investigar o papel da ZAG no diagnóstico precoce da ND por meio da estimativa das concentrações urinárias e séricas de ZAG em pacientes com DM2 a partir de seus níveis de albuminúria.

Uma vez que nossos grupos foram pareados em relação a idade, peso corporal e sexo, o efeito desses fatores sobre os níveis urinários e séricos de ZAG foi excluído. Foi identificada uma diferença significativa em relação ao tempo de DM2, como também observado em outros estudos que relataram diferença significativa entre indivíduos com normoalbuminúria e microalbuminúria no tocante ao tempo de diabetes mellitus.<sup>15-17</sup>

Os resultados de glicemia de jejum, glicemia plasmática aleatória, HbA1C, creatinina sérica, TFG,

razão albumina/creatinina na urina, albumina sérica e proteínas plasmáticas totais apresentaram acordo em relação a outro estudo, em que foi documentada diferença significativa entre dois grupos de indivíduos diabéticos no tocante aos parâmetros citados.<sup>18</sup> Outro estudo descreveu que a progressão da nefropatia diabética foi acompanhada por declínio da TFG e aumento da excreção urinária de albumina.<sup>19</sup> Constatamos que a albumina sérica do Grupo IV encontrava-se estatisticamente reduzida em relação à dos outros grupos, o que está de acordo com outro estudo que relatou que a albumina sérica estava significativamente mais baixa no grupo de pacientes com ND e macroalbuminúria<sup>20</sup>.

A equação do MDRD revelou a existência de uma diferença significativa na TFG estimada para os grupos controle e normoalbuminúria. Esse mesmo achado foi relatado em outros estudos<sup>21-23</sup>. Tal fato pode ser explicado pela patogênese da nefropatia diabética, uma vez que há hiperfiltração no estágio 1 devido a um desequilíbrio na resistência arteriolar aferente e eferente, resultando em aumento da pressão hidrostática glomerular e hiperfiltração. A ativação do sistema renina-angiotensina (SRA) eleva



os níveis de angiotensina II, resultando em vasoconstrição arteriolar eferente e produção de moléculas pró-inflamatórias e pró-fibróticas por meio de vários mecanismos.<sup>24</sup>

Em relação à TFG, outros estudos também relataram diferença significativa entre pacientes de controle e normoalbuminúricos (subgrupo com TFG elevada), com valores mais baixos no grupo com normoalbuminúria.<sup>25,26</sup> Por outro lado, nosso estudo identificou diferenças significativas em relação à TFG calculada pela equação do MDRD entre os grupos controle e indivíduos com microalbuminúria, o que está de acordo com outro estudo que relatou que a albuminúria é o fator de risco mais preponderante para o rápido declínio anual da TFG.<sup>27</sup>

Em nosso estudo, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos estudados tanto para os níveis urinários como séricos de ZAG. A elevação da ZAG urinária nos grupos diabéticos resulta da particular suscetibilidade dos túbulos proximais renais à lesão associada ao diabetes, uma vez que são submetidos à exposição prolongada a vários distúrbios metabólicos e hemodinâmicos.<sup>28</sup> Em casos prolongados de ND, a função renal correlaciona-se melhor com o grau de lesão tubulointerstitial do que com o grau de lesão glomerular.<sup>29</sup>

Uma vez que a ZAG é expressa principalmente nos túbulos contorcidos e retos proximais,<sup>10</sup> as alterações nas concentrações urinárias de ZAG observadas em nosso estudo podem ser indicativas do dano tubular presente nos estágios precoces da nefropatia diabética que precedem aqueles que resultam em microalbuminúria.

Outro estudo relatou que a concentração urinária de ZAG foi mais elevada que a concentração sérica, especialmente em pacientes com DM2, o que sugere que a elevação das concentrações urinárias de ZAG se deve principalmente ao aumento da secreção de ZAG pelas células epiteliais tubulares.<sup>30</sup> Outros estudos demonstraram que os níveis urinários de ZAG elevaram-se progressivamente em pacientes diabéticos com normoalbuminúria, micro e macroalbuminúria, indicando a existência de uma relação positiva com progressão da nefropatia diabética.<sup>31</sup>

Outros estudos indicaram que a detecção de ZAG em amostras de urina negativas para albumina precedeu a detecção de albumina em pacientes com DM2 do Sul da Ásia, sugerindo que a ZAG pode ser um novo biomarcador urinário precoce para o rastreamento da ND não-albuminúrica.<sup>32</sup>

Nosso estudo identificou correlações positivas significativas entre ZAG urinária e sérica e tempo de DM, RAC e entre as variáveis em questão. Foi constatada uma correlação negativa significativa entre ZAG e albumina urinária e sérica, proteínas plasmáticas totais e TFG, contrariamente a outro estudo que descreveu uma relação inversa entre os níveis de ZAG e proteínas plasmáticas.<sup>33</sup>

Constatamos que as concentrações urinárias de ZAG estavam significativamente aumentadas nos pacientes com DM2 e TFG mais elevada em comparação com os pacientes com DM2 e TFG normal.

A concentração sérica de ZAG apresentou correlação positiva com a TFG, mas não com os níveis de glicose, peso corporal ou creatinina sérica, o que está de acordo com outro estudo.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO

A forte associação positiva entre concentração urinária de ZAG e RAC, e o aparecimento mais precoce de ZAG na urina em comparação com albuminúria, sugerem que a ZAG pode ser um biomarcador útil para o diagnóstico precoce da ND em pacientes com DM2.

Estudos prospectivos em larga escala são necessários para compreender de forma abrangente o possível papel fisiopatológico da ZAG na ND e determinar a relação de causa e efeito entre as concentrações séricas e urinárias de ZAG e a ND.

## AGRADECIMENTOS

Os autores estendem seus agradecimentos a todos os participantes do estudo, colegas e funcionários do departamento.

## REFERÊNCIAS

1. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am* 2013;97:1-18.
2. Mora-Fernández C, Domínguez-Pimentel V, de Fuentes MM, Górriz JL, Martínez-Castelao A, Navarro-González JF. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics. *J Physiol* 2014;592:3997-4012.
3. Fioretto P, Mauer M. Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007;27:195-207.
4. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:177-86.
5. Tramonti G, Kanwar YS. Review and discussion of tubular biomarkers in the diagnosis and management of diabetic nephropathy. *Endocrine* 2013;43:494-503.
6. Matheson A, Willcox MD, Flanagan J, Walsh BJ. Urinary biomarkers involved in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:150-71.
7. Hassan MI, Waheed A, Yadav S, Singh TP, Ahmad F. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein. *Mol Cancer Res* 2008;6:892-906. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2195

8. Poortmans JR, Schmid K. The level of Zn-alpha 2-glycoprotein in normal human body fluids and kidney extract. *J Lab Clin Med* 1968;71:807-11.
9. Varghese SA, Powell TB, Budisavljevic MN, Oates JC, Raymond JR, Almeida JS, et al. Urine biomarkers predict the cause of glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:913-22.
10. Tada T, Ohkubo I, Niwa M, Sasaki M, Tateyama H, Eimoto T. Immunohistochemical localization of Zn-alpha 2-glycoprotein in normal human tissues. *J Histochem Cytochem* 1991;39:1221-6.
11. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
12. Cambiaso CL, Collet-Cassart D, Lievens M. Immunoassay of low concentrations of albumin in urine by latex particle counting. *Clin Chem* 1988;34:416-8.
13. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2012;38:291-7.
14. Fu WJ, Li BL, Wang SB, Chen ML, Deng RT, Ye CQ, et al. Changes of the tubular markers in type 2 diabetes mellitus with glomerular hyperfiltration. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95:105-9.
15. Kundu D, Roy A, Mandal T, Bandyopadhyay U, Ghosh E, Ray D. Relation of microalbuminuria to glycosylated hemoglobin and duration of type 2 diabetes. *Niger J Clin Pract* 2013;16:216-20.
16. Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, El-Lebedy D, Thabet EH. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2013;6:7-13.
17. Al-Agha AE, Ocheltree A, Hakeem A. Occurrence of microalbuminuria among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24:1180-8.
18. Chae HW, Shin JI, Kwon AR, Kim HS, Kim DH. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients. *J Korean Med Sci* 2012;27:784-7.
19. Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Song SH, Kim SS, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2011;26:258-63.
20. Viswanathan V, Snehalatha C, Kumutha R, Jayaraman M. Serum albumin levels in different stages of type 2 diabetic nephropathy. *Indian J Nephrol* 2004;14:89-92.
21. Murussi M, Gross JL, Silveiro SP. Glomerular filtration rate changes in normoalbuminuric and microalbuminuric Type 2 diabetic patients and normal individuals A 10-year follow-up. *J Diabetes Complications* 2006;20:210-5.
22. Tidman M, Sjöström P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:154-60.
23. Gunzler D, Bleyer AJ, Thomas RL, O'Brien A, Russell GB, Sattar A, et al. Diabetic nephropathy in a sibling and albuminuria predict early GFR decline: a prospective cohort study. *BMC Nephrol* 2013;14:124.
24. Huang W, Gallois Y, Bouby N, Bruneval P, Heudes D, Belair MF, et al. Genetically increased angiotensin I-converting enzyme level and renal complications in the diabetic mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:13330-4.
25. Lu WN, Li H, Zheng FP, Huang H, Ruan Y. Renal insufficiency and its associated factors in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2010;49:24-7.
26. Dwyer JP, Parving HH, Hunsicker LG, Ravid M, Remuzzi G, Lewis JB. Renal Dysfunction in the Presence of Normoalbuminuria in Type 2 Diabetes: Results from the DEMAND Study. *Cardiorenal Med* 2012;2:1-10.
27. Lorenzo V, Saracho R, Zamora J, Rufino M, Torres A. Similar renal decline in diabetic and non-diabetic patients with comparable levels of albuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:835-41.
28. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:177-86.
29. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012;74:351-75.
30. Wang Y, Li YM, Zhang S, Zhao JY, Liu CY. Adipokine zinc-alpha-2-glycoprotein as a novel urinary biomarker presents earlier than microalbuminuria in diabetic nephropathy. *J Int Med Res* 2016;44:278-86.
31. Rao PV, Lu X, Standley M, Pattee P, Neelima G, Girish G, et al. Proteomic identification of urinary biomarkers of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2007;30:629-37.
32. Jain S, Rajput A, Kumar Y, Uppuluri N, Arvind AS, Tatu U. Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder. *J Assoc Physicians India* 2005;53:513-20.
33. Pelletier CC, Koppe L, Alix PM, Kalbacher E, Croze ML, Hadj-Aissa A, et al. The relationship between renal function and plasma concentration of the cachectic factor zinc-alpha2-glycoprotein (ZAG) in adult patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2014;9:e103475.



**ERRATA**

No artigo “Zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG) como biomarcador precoce de nefropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”, com o DOI <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0200>, publicado no Brazilian Journal of Nephrology, ahead of print Epub Mar 18, 2019:

Onde estava escrito:

Khaled A Elhefnawy<sup>1</sup>

George Emad<sup>1</sup>

Mabrouk Ismail<sup>1</sup>

Maher Borai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Zagazig University, Egypt.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Clinical Pathology Department, Zagazig University, Egypt.

Leia-se:

Mohamed Elsheikh<sup>1</sup>

Khaled A Elhefnawy<sup>1</sup>

George Emad<sup>1</sup>

Mabrouk Ismail<sup>1</sup>

Maher Borai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Zagazig University, Egypt.

<sup>2</sup>Faculty of Medicine, Clinical Pathology Department, Zagazig University, Egypt.