

## Ácido Úrico como marcador pronóstico de Proteinuria en 24 horas en pacientes diabéticos

Daniel A. Bracho, Karen Bolívar, Yulexzy Briceño, Melissa Capodacqua, Neydú Romero, Giuseppina Bracchitta de Bracho

### Resumen

Desde el desarrollo de la Diabetes Mellitus (DM) hasta la aparición de nefropatía transcurren varios años, siendo la albuminuria la primera evidencia de la misma. El Ácido Úrico (AU) parece ser importante en la génesis de nefropatía diabética. **Objetivo:** Determinar la relación entre niveles séricos de AU y valores de proteinuria en 24 horas en pacientes diabéticos que acudieron a las consultas de Diabetes y Nefrología. **Métodos:** Estudio de campo, transversal y correlacional. Se determinaron niveles séricos de glicemia, creatinina y AU, además de proteinuria en 24 horas en 94 pacientes, que fueron divididos en 2 grupos:  $\leq 5$  años y  $> 5$  años de diagnóstico de la DM. **Resultados:** La edad promedio fue 62,4 + 12,9 años. Predominó el género femenino (69,1%). La DM tipo 2 representó 97,1%. Las complicaciones crónicas más frecuentes fueron las Cardiovasculares (45,7%) y la Nefropatía (30,9%). El valor promedio de Glicemia en ayunas fue 138,1 + 58,5 mg/dl, Creatinina 1,15 + 0,84 mg/dl, AU 4,9 + 1,8 mg/dl. La mediana de Proteinuria en 24 horas fue 112,1 mg/24 horas / Varianza ( $\sigma$ ) 697872 (mg/24 horas)<sup>2</sup>. 37, 2% presentó Enfermedad Renal Crónica estadio 2. Se encontró HTA en 72,7% de pacientes con AU elevado. El AU mostró correlación positiva con proteinuria en 24 horas mayor a 150 mg/dl. 4,75 mg/dl funcionó como punto de

corte del AU, con 69% de sensibilidad y 69,23% de especificidad. Valores superiores a éste tradujeron 5 veces más riesgo de proteinuria  $> 150$  mg/dl. **Conclusión:** El AU resultó ser un fuerte indicador pronóstico para la aparición de proteinuria.

**Palabras clave:** Ácido Úrico; Proteinuria en 24 horas; Diabetes Mellitus; Nefropatía Diabética.

### Uric Acid as a Prognostic marker of Proteinuria in Diabetic and renal Patients

Daniel A. Bracho, Karen Bolívar, Yulexzy Briceño, Melissa Capodacqua, Neydú Romero, Giuseppina Bracchitta de Bracho

#### Abstract

**Background:** It often takes several years since the development of Diabetes Mellitus (DM) until the onset of nephropathy, and usually albuminuria is the first clinical evidence of kidney damage. Uric Acid (UA) seems to play an important role in diabetic nephropathy. **Objective:** To determine the relationship between serum UA and 24-hours Proteinuria in diabetic patients treated on the Diabetes and Nephrology outpatient consultations. **Methods:** A descriptive cross-sectional correlational study was conducted on 94 patients. Fasting plasma glucose, serum creatinine and UA were determined, as well as 24-hour Proteinuria. Patients were classified into 2 groups:  $\leq 5$  years and  $> 5$  years since the diagnosis of DM. **Results:** The mean age was 62, 4 + 12, 9 years. The majority of patients were females (69, 1%). DM2 accounted for 97,1% of all Diabetes types. Cardiovascular diseases (45,7%) and Nephropathy (30,9%) were the most common chronic complications. Fasting plasma glucose mean was 138,1 +

\* Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Estado Carabobo, Venezuela

58,5 mg/dl, Creatinine 1,15 + 0,84 mg/dl, UA 4,9+1,8 mg/dl. 24-hours Proteinuria median was 112,1mg/24horas / Variance ( $\sigma$ ) 697872 (mg/24-hours) 2. 37,2% showed stage 2 Chronic Kidney Disease. Arterial hypertension was found on 72,7% of the sample with increased UA levels. UA displayed a positive association with 24-hour Proteinuria > 150 mg/24 h. 4,75 mg/dl was found as the cut-off point, with sensitivity of 69% and specificity of 69,23%. Subjects with Serum UA above 4,75 mg/dl had a 5 times higher risk of proteinuria > 150 mg/dl. **Conclusion:** UA was a strong prognosis marker for the onset of proteinuria in diabetic patients.

**Key words:** Uric Acid; 24-hours Proteinuria; Diabetes Mellitus; Diabetic Nephropathy.

### Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico de etiología multifactorial, caracterizado por hiperglucemia crónica debida a una resistencia periférica a la insulina, disfunción secretora de esta hormona, o ambas condiciones, lo cual produce alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, y en un plazo variable, lesiones vasculares de diverso tipo<sup>(1,2)</sup>.

Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF), 415 millones de personas en el mundo se vieron afectadas por dicha enfermedad en 2015. Para 2040, esta cifra habrá aumentado hasta alcanzar los 642 millones de diabéticos<sup>(3)</sup>. Específicamente, de los 415 millones de adultos que viven con diabetes, se afirma que 29,6 millones de individuos residen en la región de América del Sur y Central, observándose una prevalencia de 9,4%. Particularmente en Venezuela, la población de diabéticos se estimó en 2.133.400 pacientes, siendo éste el tercer país con mayor número de personas que padecen de la patología en la región<sup>(4)</sup>.

Ahora bien, durante el 2015, 5 millones de personas fallecieron por diabetes, lo que equivale a una muerte cada 6 segundos<sup>(5)</sup>. Efectivamente, la diabetes y sus complicaciones se encuentran entre las principales causas de muerte prematura en la mayoría de los países, y a pesar de que, según datos

de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM ocupó la octava posición como causa de defunción mundial para el periodo 2000-2012, en Venezuela, durante el 2011, tal trastorno fue identificado como la cuarta causa principal de fallecimientos<sup>(6,7,8)</sup>.

Tomando en cuenta estas alarmantes cifras de morbimortalidad, se han propuesto diversas acciones para prevenir el inicio y retrasar la progresión de las complicaciones crónicas de esta enfermedad, las cuales, indudablemente, ponen en riesgo la vida del individuo<sup>(9)</sup>. Aunque existe una afectación universal del organismo, tales complicaciones se dividen en dos grupos: **1)** las que afectan los grandes vasos (macroangiopatía diabética); **2)** las que comprometen los pequeños vasos (microangiopatía diabética), entre las que se incluye la nefropatía, pudiendo alcanzar ésta el estadio de Enfermedad Renal Crónica (ERC) que precise hemodiálisis<sup>(10)</sup>.

Inicialmente sólo hay cambios funcionales renales, pero la primera evidencia clínica de nefropatía es la presencia de cantidades elevadas de albúmina en orina, fenómeno que representa, a su vez, una clave para el diagnóstico de la Nefropatía Diabética (ND). Tal albuminuria habitualmente aparece luego de los 5 primeros años de evolución de la DM, y de no realizarse una intervención adecuada, su magnitud aumenta continuamente, lo que se relaciona con una disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG)<sup>(11)</sup>.

Conforme aumenta el estadio de la ND, es posible evidenciar la retención en el organismo de diversas sustancias y metabolitos que son excretados, en circunstancias normales, a través del riñón. Entre ellos se halla el Ácido Úrico (AU), el cual es un producto enzimático final en el metabolismo de las purinas, sintetizado principalmente en el hígado e intestinos, aunque también en tejidos periféricos como el músculo, endotelio y riñones<sup>(13)</sup>.

En vista de que la mayor parte del AU sérico es eliminado del organismo por vía renal, es fácil entender que los niveles de dicha sustancia aumentan a medida que progresa la severidad de la ERC y decrece la TFG. No obstante, algunas investigaciones

---

## ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE PROTEINURIA EN 24 HORAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

reportan que en pacientes diabéticos, aun sin compromiso renal manifiesto, se han evidenciado niveles elevados de AU, lo cual se atribuye a un aumento crónico del estrés oxidativo, característico de la enfermedad<sup>(14)</sup>. Entonces, la combinación de sobreproducción y disminución en la excreción de AU favorecería el incremento de la concentración de dicho metabolito, lo que podría jugar un papel fundamental en la génesis de complicaciones propias de la enfermedad.

El Objetivo General del presente estudio consistió en determinar la relación existente entre los niveles séricos de Ácido Úrico y los valores de proteinuria en 24 horas en los pacientes diabéticos que acudieron a las Consultas de Diabetes Mellitus y Nefrología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” durante el período Agosto – Diciembre 2016.

En cuanto a los objetivos específicos, se planteó describir las características clínico – epidemiológicas del grupo en estudio; conocer la depuración de Creatinina en los pacientes estudiados; identificar el estadio de Enfermedad Renal Crónica en el cual se encuentran los pacientes de la muestra; comparar los niveles séricos de Ácido Úrico con otros factores de riesgo tales como sobrepeso u obesidad, Hipertensión Arterial, circunferencia abdominal y relacionar los niveles séricos de Ácido Úrico con la severidad de proteinuria en 24 horas en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de la enfermedad, y en aquellos con más de 5 años de diagnóstico de la misma.

En base a lo antes indicado, múltiples estudios han demostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de ERC no relacionada con el depósito de cristales de urato en el intersticio medular<sup>(15)</sup>. Así, Edwards en 2008 demostró que la hiperuricemia crónica estimula el Sistema Renina Angiotensina e inhibe la liberación de óxido nítrico endotelial, contribuyendo a la vasoconstricción renal y al aumento de la presión arterial. Igualmente, concluyó que el aumento del AU se correlaciona con muchos factores de riesgo cardiovascular como son la DM, la hipertensión arterial y el Síndrome Metabólico<sup>(16)</sup>.

Posteriormente, en 2010, Sook Kim et al determinaron, en un total de 504 pacientes coreanos portadores de DM tipo 2, que valores séricos elevados de AU tenían relación con un riesgo aumentado de albuminuria, luego de hacer ajustes por edad, género. Conjuntamente, sugirieron que los niveles AU representaron un predictor de síndrome metabólico y albuminuria en los pacientes que conformaron la muestra<sup>(17)</sup>.

Zoppini et al en 2012, tras un seguimiento de 1449 pacientes diabéticos tipo 2 durante 5 años, concluyeron que la hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollar ERC, definida como una disminución de la TFG por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o la aparición de albuminuria en niveles superiores de 300 mg/24h, independientemente de la edad, sexo, Índice de Masa Corporal, HbA1C y duración de la diabetes<sup>(18)</sup>.

En comparación, para el 2010, Contreras y cols, en Los Teques, Venezuela, llevaron a cabo una investigación en pacientes diabéticos tipo 2 en la cual determinaron los niveles séricos de AU, evidenciando hiperuricemia en estos pacientes, condición posiblemente atribuible a un aumento crónico del estrés oxidativo. Además determinaron que los valores elevados de AU son útiles como indicadores precoces de disfunción endotelial<sup>(14)</sup>.

### Métodos

Se realizó un estudio de campo, transversal y correlacional<sup>(19)</sup>. La población estuvo conformada por los pacientes que acudieron a las consultas de Diabetes y Nefrología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” en el período comprendido entre Agosto y Diciembre de 2016. Asimismo, se hizo uso del muestreo intencional no probabilístico, quedando la muestra constituida por 94 individuos mayores de 18 años, portadores de Diabetes Mellitus tipo 1 o 2, de ambos géneros, que consintieron participar en la investigación. Por su parte, se excluyeron a todos aquellos que padecían de artritis gotosa o recibían tratamiento con uricosúricos. Además, los pacientes que conformaron el estudio se dividieron en dos grupos: aquellos con menos de 5 años de diagnóstico de DM, y aquellos con más de 5 años.

De igual manera, se explicó verbalmente a los integrantes de la muestra el objetivo de la investigación y los procedimientos a realizar, y se les proporcionó un consentimiento informado, el cual fue debidamente leído, aprobado y firmado por cada uno de ellos, así como por un testigo y por el investigador. Para la recolección de la información se utilizó una ficha que contuvo datos del paciente, de la patología, examen físico y resultados de laboratorio.

Al momento de acudir a la consulta los sujetos en estudio fueron pesados y tallados para obtener el Índice de Masa Corporal (IMC), y clasificarlos como: Bajo Peso (IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>); Normal (IMC: 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>); Sobrepeso (IMC: 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup>); Obesidad I (IMC: 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup>); Obesidad II (IMC: 35,0 – 39,9 kg/m<sup>2</sup>); Obesidad III (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>)<sup>(21)</sup>. De la misma forma, se midió la circunferencia abdominal tomando como referencia el punto medio entre el sexto arco costal y la cresta iliaca anterosuperior. Se consideró ≤88 cm para las mujeres, y ≤102 cm para los hombres como valores normales.

Para la toma de la presión arterial se utilizó un tensiómetro aneroide y se consideraron normales los valores indicados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como meta de control metabólico en pacientes diabéticos (≤140/90 mmHg)<sup>(22)</sup>.

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre de 5 cc, la cual fue procesada por medio de método colorimétrico en un equipo Metrolab 2300 Plus de Wiener. Dicha muestra permitió determinar los niveles séricos de Glicemia en ayunas (Parámetro de control metabólico en pacientes diabéticos según ADA: ≤130 mg/dl), Creatinina (Valores normales: ≤1,2 mg/dl) y Ácido Úrico (≤6,8 mg/dl). Igualmente, se le indicó a cada individuo la recolección de orina durante 24 horas para procesar Depuración de Creatinina (Valores normales 90-140 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y Proteinuria en 24 horas (Valores normales: ≤ 150 mg/24 horas).

Para las técnicas de procesamiento, análisis estadístico y presentación de los resultados se conformó una base de datos en el programa Microsoft

Excel 2013, procesándose con el paquete estadístico PAST versión 3.06. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se expresaron en medidas de tendencia central y de dispersión como media y desviación estándar, mientras que aquellas de distribución no normal fueron expresadas con mediana y varianza. En cuanto al análisis bivariado se emplearon pruebas no paramétricas como el Coeficiente Chi cuadrado o Rho de Spearman. Por su parte, se utilizó la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar el área bajo la curva y punto de corte de Ácido Úrico como predictor de la presencia de proteinuria >150mg/24horas, así como nivel sensibilidad, y especificidad. Además, se hizo uso de la medida Odds Ratio (OR) para el diagnóstico de proteinuria de acuerdo a distintos niveles de ácido úrico. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

### Resultados

De los 94 pacientes que conformaron la muestra de este estudio, se registró una edad promedio de 62,4 ± 12,9 años, siendo la edad mínima de 20 años y la máxima de 87 años. Predominó el género femenino con 69,1% (n 65) sobre el género masculino con 30,9% (n 29) (p > 0,05). Según el tiempo de diagnóstico de la Diabetes Mellitus los pacientes fueron clasificados en 2 categorías posibles: ≤5años y >5años, con valores promedio de edad sin diferencias entre los subgrupos (58,5 ± 12,3 y 63,7 ± 12,9 respectivamente) (p > 0,05). En cuanto a los años de diagnóstico de la enfermedad, el 25,5% (n 24) de la muestra tenía ≤5años, mientras que 74,5% (n 70) tenía >5años.

Por su parte, se apreció que la Diabetes Mellitus tipo 2 predominó con 95,7% (n 90), y entre los tratamientos de uso regular destacó la insulina con 54,3% (n 51), seguido de hipoglicemiantes orales con 40,4% (n 38). Entre las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus, las cardiovasculares destacaron como la complicación macrovascular más frecuente, con 45,7% (n 43). De las complicaciones microvasculares, la nefropatía fue la más usual, hallándose en 30,9% (n 29). No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos ≤5años o >5 años (p >0,05) en cuanto a las complicaciones crónicas en general, a excep-

## ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE PROTEINURIA EN 24 HORAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

ción de la retinopatía que fue mayor en el grupo con más tiempo de diagnóstico de la patología (>5 años): 32,9% (n 23) vs 4,2% (n 1) (p <0,05).

En lo que respecta a los niveles de tensión arterial sistólica, diastólica y medidas antropométricas (peso, talla, IMC y circunferencia abdominal), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos (p >0,05). Sin embargo, y considerando los criterios diagnósticos de la ADA para síndrome metabólico (femenino >88 cm y masculino >102cm) la circunferencia abdominal resultó alterada en el género femenino con 97,1 ± 14,2 cm; no así en el género masculino con 92 ± 15,6cm.

En relación a los estudios paraclínicos, los niveles promedio de Glicemia en ayunas fueron 138,1±58,5mg/dl, Creatinina 1,15 ± 0,84mg/dl, Ácido Úrico 4,9 ± 1,8mg/dl, Proteinuria (mediana) 112,1mg/24horas / Varianza ( $\sigma$ ) 697872 (mg/ 24 horas)<sup>2</sup> y Depuración de Creatinina 75,7 ± 37,05ml/min/1,72m<sup>2</sup>, sin diferencia estadísticamente significativa de los valores promedio entre los subgrupos según el tiempo de diagnóstico de la enfermedad. (p > 0,05), a excepción de la Depuración de Creatinina que presentó un nivel promedio menor en el grupo >5 años (70,5 ± 35,2 vs 90,8 ± 38,8 respectivamente) (p 0,0200) **Tabla 1**.

Un análisis más detallado de la depuración de creatinina reveló que el 37,2% (n 35) de los pacientes presentó niveles comprendidos entre 89 y 60 ml/min/1,72m<sup>2</sup>, lo cual los clasifica en el estadio 2 de la ERC. 30,9% (n 29) se encontró en el estadio 1 ( $\geq$ 90 ml/min/1,72m<sup>2</sup>) y 19,1% (n 18) en el estadio 3 (59-30 ml/min/1,72m<sup>2</sup>), sin diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los estadios según el tiempo de diagnóstico de la diabetes (p 0,1240) **Tabla 2**.

Se clasificaron las variables dependientes (Ácido Úrico y Proteinuria en 24 horas) según valor normal o alterado ( $\leq$ 6,8 o >6,8mg/dl y  $\leq$ 150 o >150mg/24 horas, respectivamente), y se encontró entre los factores de riesgo asociados más frecuentemente la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) (Presión arterial  $\geq$ 140/90mmHg) en 42,6% (n 40), seguida por sobrepeso en 39,4% (n 37) y

**Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes diabéticos que acudieron a las consultas de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Agosto-Noviembre 2016.**

	Años de diagnóstico de la Diabetes Mellitus			P
	$\leq$ 5años	> 5años	Todos	
<b>Edad (años)</b>	58,5 ± 12,3	63,7 ± 12,9	62,4 ± 12,9	0,089
Femenino	57,8 ± 13,6	63,08 ± 14,4	61,8 ± 14,3	0,5255
Masculino	59,9 ± 9,8	65,04 ± 8,34	63,62 ± 8,9	
<b>Sexo (%)</b>				
Femenino	66,7% (16)	70%(49)	69,1% (65)	
Masculino	33,3% (8)	30%(21)	30,9% (29)	0,474
<b>Tipo de DM (%)</b>				
DM tipo 1	8,3% (2)	2,9% (2)	4,3% (4)	0,2699
DM tipo 2	91,7% (22)	97,1% (68)	95,7% (90)	
<b>Tratamiento (%)</b>				
Insulina	41,7% (10)	58,6% (41)	54,3% (51)	
HGO	58,3% (14)	54,3% (24)	40,4% (38)	0,0744
Insulina + HGO	0% (0)	7,1% (5)	5,3% (5)	
<b>CCDM (%)</b>				
Cardiovasculares	50% (12)	44,3% (31)	45,7% (43)	0,4014
Vasculares Periféricas	16,7% (4)	20% (14)	19,1% (18)	0,4906
Cerebrovasculares	4,2% (1)	5,7% (4)	5,3% (5)	0,6212
Nefropatía	16,7% (4)	35,7% (25)	30,9% (29)	0,065
Retinopatía	4,2% (1)	32,9% (23)	25,5% (24)	<b>0,003</b>
Neuropatías	16,7% (4)	14,3% (10)	14,9% (14)	0,5044
<b>Antropometría y TA</b>				
Peso (Kg)	70,95 ± 13,8	68,06 ± 13,1	68,8 ± 13,3	0,361
Talla (m)	1,62 ± 0,1	1,58 ± 0,08	1,59 ± 0,09	0,1046
IMC (kg/m2)	26,84 ± 4,7	27,02 ± 5,43	26,97 ± 5,2	0,8838
TAS (mmHg)	133,83 ± 15,9	135,2 ± 19,5	134,84 ± 18,6	0,7607
TAD (mmHg)	83,3 ± 64,85	80,5 ± 11,7	81,2 ± 11,3	0,2888
Circunferencia abdominal (cm)	91,3 ± 14,2	91,97 ± 14,76	91,8 ± 14,5	0,8455
Femenino	90,12 ± 15,2	92,2 ± 13,9	91,7 ± 14,2	0,929
Masculino	93,6 ± 12,5	91,4 ± 16,9	92 ± 15,6	
<b>Paraclínicos</b>				
Glicemia (mg/dl)	145,3 ± 64,9	135,7 ± 56,5	138,1 ± 58,5	0,492
Creatinina (mg/dl)	1,19 ± 1,29	1,13 ± 0,64	1,15 ± 0,84	0,7955
Ácido Úrico (mg/dl)	4,4 ± 1,32	5,07 ± 1,91	4,9 ± 1,8	0,134
Proteinuria (mg/24horas)	110,8	113,5	112,1	0,9677
(Md/ $\sigma$ )	708990	704262	697872	
Dep. Creatinina (ml/min/1,72m2)	90,8 ± 38,8	70,5 ± 35,2	75,7 ± 37,05	<b>0,02</b>
<b>Total</b>	<b>25,5% (24)</b>	<b>74,5% (70)</b>	<b>100% (94)</b>	

**Tabla 2. Estadio de la Enfermedad Renal Crónica según el tiempo de diagnóstico de la enfermedad en pacientes que acudieron a las consultas de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Agosto-Diciembre 2016.**

	Años de diagnóstico de la Diabetes Mellitus			P
	≤ 5 años	> 5 años	Todos	
<b>Depuración de Creatinina (ml/min/1,72m<sup>2</sup>)</b>				
≥90	45,8% (11)	25,7% (18)	30,9% (29)	
89 - 60	41,7% (10)	35,7% (25)	37,2% (35)	
59 - 30	8,3% (2)	22,9% (16)	19,1% (18)	0,124
29 - 15	0% (0)	11,4% (8)	8,5% (8)	
<15	4,2% (1)	4,3% (3)	4,3% (4)	
<b>Total</b>	<b>25,5% (24)</b>	<b>74,5% (70)</b>	<b>100% (94)</b>	

obesidad en 21,3% (n 20), sin diferencia estadísticamente significativa entre el tiempo promedio de diagnóstico de la enfermedad (tanto para Ácido Úrico como para Proteinuria) y la presencia de factores de riesgo (p >0,05), a excepción de la HAS que predominó en el grupo con Ácido Úrico alterado (>6,8mg/dl) con 72,7% (n 8) vs 38,6% (n 32). Se demostró hiperglicemia en 41,5% (n 39), siendo mayor la presencia de la misma en pacientes con Ácido Úrico >6,8mg/dl y proteinuria >150mg/24horas (p < 0,05). Igualmente, existió proteinuria >150mg/24horas en el 100% (n 11) de los pacientes con Ácido Úrico alterado (>6,8mg/dl). Además, se comprobó proteinuria >150mg/24 horas en 21,7% (n 18) de los pacientes con Ácido Úrico por debajo del límite normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p < 0,0001) **Tabla 3.**

Un análisis correlacional entre las medidas antropométricas y cifras de tensión arterial no mostró asociación con la presencia de Proteinuria ≤150mg/dl o >150mg/24horas (p >0,05). Sin embargo, se evidenció una asociación inversa entre Depuración de Creatinina y Proteinuria >150mg/24hora (Rho Spearman: 0,329/p<0,0010), mientras que Creatinina y Glicemia tuvieron una asociación positiva con la misma (Rho Spearman 0,201 y 0,236 respectivamente / p < 0,05). No obstante, fue el Ácido Úrico el que mostró una mayor

**Tabla 3. Distribución de factores de riesgo (HAS, sobrepeso – obesidad y circunferencia abdominal) e hiperglicemia según los niveles de Ácido Úrico y Proteinuria en 24 horas en pacientes que acudieron a la consulta de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera". Agosto – Diciembre 2016.**

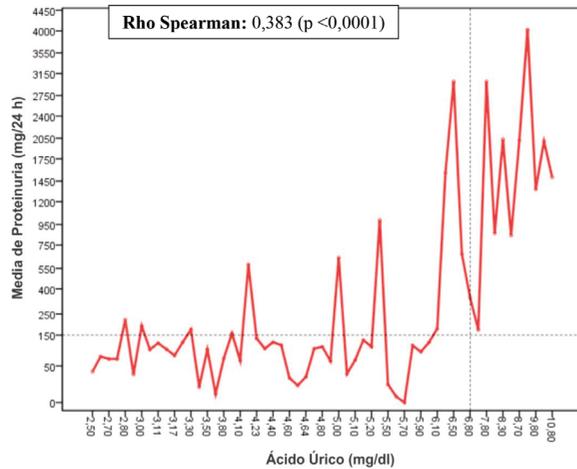
	Ácido Úrico			P
	≤ 6,8mg/dl	>6,8 mg/dl	Todos	
<b>Diagnóstico DM (años)</b>	12,3 ± 8,4	14,2± 7,8	12,5 ± 8,3	0,479
<b>Hipertensión Arterial (%)</b>				
TA ≥140/90mmHg	38,6% (32)	72,7%(8)	42,6% (40)	<b>0,0344</b>
<b>IMC (kg/m2) (%)</b>				
Sobrepeso (25 – 29,9)	39,8% (33)	36,4% (4)	39,4% (37)	0,8755
Obesidad (≥30)	20,5% (17)	27,3% (3)	21,3% (20)	
<b>Hiperglicemia (%)</b>				
> 130 mg/dl	34,9% (29)	90,9% (10)	41,5% (39)	<b>0,001</b>
<b>Circunferencia abdominal (%)</b>				
Alterada (≥88cm y ≥102cm)	55,4% (46)	54,5% (6)	55,3% (52)	0,6022
<b>Proteinuria (%)</b>				
> 150mg/dl	21,7% (18)	100% (11)	30,9% (29)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Total</b>	<b>88,3% (83)</b>	<b>11,7% (11)</b>	<b>100% (94)</b>	
	Proteinuria			P
	≤ 150mg/dl	>150 mg/dl	Todos	
<b>Diagnóstico DM (años)</b>	13,3 ± 8,8	10,8 ± 7,13	12,5 ± 8,3	0,186
<b>Hipertensión Arterial (%)</b>				
TA ≥140/90mmHg	38,5% (25)	51,7%(15)	42,6% (40)	0,1655
<b>IMC (kg/m2) (%)</b>				
Sobrepeso (25 – 29,9)	38,5% (25)	41,4% (12)	39,4% (37)	0,795
Obesidad (≥30)	20% (13)	24,1% (7)	21,3% (20)	
<b>Hiperglicemia (%)</b>				
> 130 mg/dl	32,3% (21)	62,1% (18)	41,5% (39)	<b>0,007</b>
<b>Circunferencia abdominal (%)</b>				
Alterada (≥88cm y ≥102cm)	58,5% (38)	48,3% (14)	55,3% (52)	0,244
<b>Hiperuricemia (%)</b>				
> 6,8mg/dl	0% (0)	37,9% (11)	11,7% (11)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Total</b>	<b>69,1% (65)</b>	<b>38,9% (29)</b>	<b>100% (94)</b>	

correlación con la Proteinuria (Rho Spearman 0,383 / p < 0,0001). **Gráfico 1.**

El área bajo la curva ROC arrojó un valor de 0,776 (p < 0,0001). El Ácido Úrico resultó ser un fuerte indicador presuntivo de proteinuria > 150mg /24horas, siendo 4,75mg/dl el valor predictivo positivo (punto de corte) para la aparición de

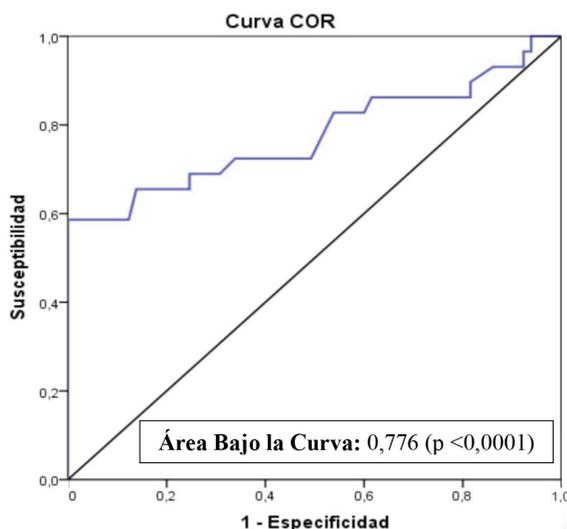
## ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE PROTEINURIA EN 24 HORAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

**Gráfico 1. Correlación entre Ácido Úrico y Proteinuria en pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” Agosto – Diciembre 2016.**



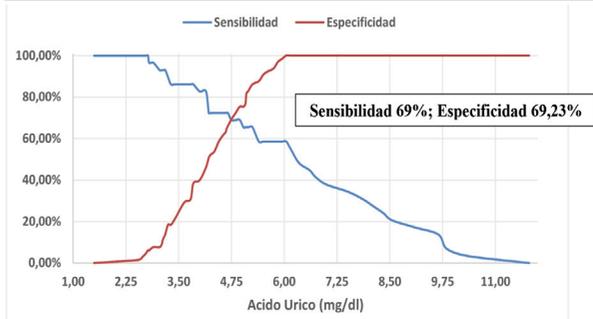
proteinuria  $\geq 150$ mg/24horas en la muestra analizada, con una sensibilidad de 69% y una especificidad de 69,23%. **Gráfico 2.**

**Gráfico 2. Área bajo la curva ROC para niveles de Ácido Úrico como predictor de Proteinuria en pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Agosto – Diciembre 2016.**



De igual forma, se encontró que los pacientes con valores de Ácido Úrico mayores o iguales al punto de corte tienen 5 veces más riesgo (OR 4,6 / 1,8 – 11,7) de presentar Proteinuria  $> 150$ mg/24horas que aquellos con Ácido Úrico  $< 4,75$ mg/dl. **Gráfico 3.**

**Gráfico 3. Punto de corte final (cut – off point) de Ácido Úrico como predictor de Proteinuria en pacientes diabéticos que acudieron a la consulta de Diabetes y Nefrología. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Agosto – Diciembre 2016.**



### Discusión

Se observó que el promedio de la misma fue de  $62,4 \pm 12,9$  años. Estos datos concuerdan con el comportamiento descrito por otros estudios, en los cuales se reporta que la prevalencia de la DM aumenta con la edad<sup>(23)</sup>. Del mismo modo, el género predominante fue el femenino, al igual que lo encontrado por Fouad, Fathy y Zidan<sup>(24)</sup>.

Por su parte, la DM tipo 2 fue la más frecuente, lo que coincide con lo establecido por Gandhi y Wareham<sup>(25)</sup>, así como por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), refiriendo que dicho tipo de diabetes representa entre el 90 y 95% de todos los casos. En relación a lo anterior, y aunque la literatura expresa que los hipoglicemiantes orales son el tratamiento de elección para la DM tipo 2<sup>(26)</sup>, en este estudio se evidenció que la insulina fue el fármaco más utilizado. Esto puede deberse a que la mayoría de los pacientes evaluados (n 70) pertenecieron al grupo con más de 5 años de diagnóstico de la enfermedad, y debido a la propia historia natural de la patología y disfunción consecuente de las células  $\beta$  pancreáticas, se requiere la insulina

para asegurar el adecuado control metabólico y glucémico de los individuos.

En cuanto a las complicaciones crónicas de la DM, resaltaron, como parte de las macroangiopáticas, aquellas de tipo cardiovascular, hecho que se corresponde con lo mencionado por Ramos y cols<sup>(27)</sup>. En contraste, la nefropatía fue la complicación microangiopática más prevalente. Sin embargo, esto difiere de lo publicado en la literatura consultada, en la cual se plantea que la neuropatía suele mostrar predominio<sup>(28)</sup>.

Si bien la obesidad, en asociación con el sedentarismo, son factores de riesgo modificables fundamentales para el tratamiento de la DM, la mayoría de los individuos estudiados presentaron un IMC aumentado, clasificándose en la categoría de sobrepeso. Esto último se asemeja a resultados comunicados por diversos estudios epidemiológicos, y que hablan de la constante relación entre IMC alterado, otros hallazgos propios del síndrome metabólico, y diabetes<sup>(14,29)</sup>.

En otro marco de ideas, y a pesar de que teóricamente se sostiene que el daño renal en pacientes diabéticos inicia luego de 10 años de evolución, o al menos 5 años en pacientes con DM tipo 1<sup>(26)</sup>, los resultados antes presentados permiten evidenciar proteinuria superior a lo considerado normal en pacientes que formaron parte del grupo con menos de 5 años de diagnóstico de la patología. Este hallazgo puede deberse a un pobre control metabólico durante las etapas iniciales de la enfermedad, lo que conduce a un daño renal precoz, o al hecho de que formar parte del grupo con menos de 5 años de diagnóstico no se traduce, necesariamente, en una evolución de sólo 5 años de la DM. De hecho, en muchos casos el diagnóstico de esta condición se hace luego de varios años de evolución de disglucemia, durante los cuales comienzan a instaurarse las complicaciones crónicas. Por lo tanto, esto sustenta la relevancia de un diagnóstico precoz y oportuno, factores que indudablemente juegan un rol primordial en el pronóstico del paciente.

Los valores de Depuración de Creatinina entre 89 y 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> fueron los más frecuentes

(37,2%), lo cual permite catalogar a los pacientes en la etapa 2 de la ERC. Estos resultados son equivalentes a los reportados en otros estudios<sup>(30)</sup>. Es importante recalcar que al comparar la Depuración de Creatinina en pacientes con menos de 5 años de diagnóstico de DM, y aquellos con más de 5 años, pudo apreciarse una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,020$ ) entre dichos valores, poniendo de manifiesto la progresión de la ND, y la correlación negativa que existe entre Depuración de Creatinina y años de evolución de la DM.

En lo referente al AU sérico, el promedio mostrado por los pacientes integrantes de la muestra fue de  $4,9 \pm 1,8$  mg/dl, lo que entra en claro contraste con lo comunicado por Contreras y cols, quienes reportaron hiperuricemia en pacientes diabéticos<sup>(14)</sup>. Esta discrepancia puede corresponderse a características propias de los individuos estudiados, particularmente al estadio de la ERC encontrado con mayor frecuencia, el cual permitiría la depuración de productos metabólicos y evitaría el desarrollo de hiperuricemia franca, al menos en esta etapa.

Igualmente, el 90,9% de los pacientes que presentaron  $AU \geq 6,8$  mg/dl tenían valores de glucemia en ayunas superiores a 130 mg/dl. Este patrón de comportamiento hace pensar en desbalances generalizados del metabolismo en los pacientes estudiados, lo que entra en concordancia con estudios recientes que incriminan al AU en un número de condiciones crónicas, incluyendo hipertensión arterial, síndrome metabólico, y precisamente estados hiperglucémicos y diabetes. Asimismo, se ha citado que el AU podría ser el factor de riesgo remediable más importante en enfermedades metabólicas y cardiovasculares<sup>(31)</sup>.

En relación a lo antes expuesto, 72,7% de los individuos con  $AU \geq 6,8$  mg/dl resultaron ser hipertensos, estableciéndose además una diferencia estadísticamente significativa en relación a los pacientes con AU dentro de valores normales ( $p=0,0344$ ). Lo previamente mencionado corrobora la conocida condición del AU como factor de riesgo para el surgimiento de trastornos cardiovasculares<sup>(32)</sup>, y concuerda con la hipótesis planteada

## ÁCIDO ÚRICO COMO MARCADOR PRONÓSTICO DE PROTEINURIA EN 24 HORAS EN PACIENTES DIABÉTICOS

por Rafieian-Kopaei y cols referente a la fuerte asociación positiva entre AU y niveles de presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en pacientes diabéticos<sup>(33)</sup>.

Adicionalmente, llama la atención que el 100% de los pacientes con AU  $\geq$  6,8 mg/dl manifestaron proteinuria  $>$ 150 mg/24 horas. Efectivamente, fue posible demostrar una asociación positiva entre AU y la propia proteinuria, aún más fuerte que la hallada para la creatinina sérica, compuesto comúnmente empleado en la práctica clínica diaria para estimar la función renal y su posible deterioro. Lo anterior hablaría de la importante capacidad del AU como herramienta predictiva de proteinuria en pacientes diabéticos, lo cual es análogo a lo expresado por Behradmanesh y cols<sup>(34)</sup>.

En esta investigación, 4,75mg/dl de AU representó el punto de corte hallado para la aparición de proteinuria  $\geq$ 150mg/24horas, con una sensibilidad de 69% y una especificidad de 69,23%. De hecho, los pacientes con valores de AU mayores o iguales al punto de corte tuvieron 5 veces más riesgo de presentar Proteinuria  $>$  150mg/24horas que aquellos con AU  $<$  4,75mg/dl.

La importancia de lo antes establecido estriba en resaltar el rol esencial del AU en el desarrollo y progresión de la ND, pronosticando que el incremento de sus valores séricos conlleva alteraciones paralelas en la magnitud de la proteinuria, y por lo tanto, estadios crecientes de daño renal. Así, investigaciones recientes sugieren que el AU en los diabéticos posee un papel patogénico en la instauración de la ND, pudiendo agravar un compromiso renal ya existente, e inclusive generar ERC en individuos sin daño renal previo<sup>(13,18)</sup>.

### Conclusión

Fue posible determinar que existe una correlación positiva entre los niveles séricos de AU y proteinuria en 24 horas. Así, y aunque el promedio de AU hallado estuvo dentro de los valores considerados normales, fue posible determinar que 4,75 mg/dl representó un fuerte indicador pronóstico de proteinuria, y los individuos con valores superiores a dicho punto tuvieron 5 veces más riesgo de pre-

sentar proteinuria mayor a 150 mg/24 horas, en relación a aquellos con AU menor a dicho valor.

Por otra parte, y tomando en cuenta que a partir de 4,75 mg/dl de AU el riesgo de proteinuria se halla significativamente elevado, es razonable proponer que el valor de 6,8 mg/dl, considerado normal para el resto de la población, no puede ser empleado en pacientes diabéticos. De esta manera, y si no se establece una meta adecuada para el control del AU en individuos con DM, el desarrollo y posterior progresión de la ND pudiera ser favorecido. Además, y una vez determinada la concentración de AU que funciona como marcador predictivo del riesgo de proteinuria y daño renal temprano, vale la pena fomentar el uso de una prueba de relativa sencillez, accesibilidad y bajo costo que puede hablar, indirectamente, de la salud renal de los pacientes diabéticos, y permitir la toma de decisiones que modifiquen la evolución de su enfermedad.

### Referencias

1. Tebar F, Ferrer M. Concepto, clasificación y diagnóstico de la Diabetes Mellitus. En: Tebar-Escobar: La Diabetes Mellitus en la práctica clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009: p.1-10.
2. Definición, Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. En Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Venezuela 2003:p. 25-27
3. IDF Diabetes Atlas. 7 Ed. 2015. [En línea]. [Citado 04 Ene 2016]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
4. IDF Diabetes Atlas. 7 Ed. 2015 [En línea]. [Citado 04 Ene 2016].Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
5. Diabetes by Country. IDF Diabetes Atlas 7 Ed. 2015. [En línea]. [Citado 05 Ene 2016]. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>.
6. Las 10 principales causas de defunción en el mundo, 2000-2012. 2014. [En línea]. [Citado 04 Ene 2016] Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
7. Venezuela. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011. Gobierno Bolivariano de Venezuela. Caracas, Venezuela: MPPPS; 2014. [En línea] [Citado 05 Jul 2016] Disponible en: <https://www.bvs.gov.ve/anuario/Anuario2011.pdf>.
8. 10 datos sobre la Diabetes. Organización Mundial de la Salud. OMS; 2014. [En línea] [Citado 05 Ene 2017]. Disponible en: <https://www.who.int/features/factfiles/diabetes/es>.
9. Standards of Medical Care in Diabetes 2015. Diabetes Care. Vol 38, Suppl 1. January 2015. [En línea] [Citado 04 Ene 2016] Disponible en [http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement\\_1/S17](http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S17).
10. Iglesias R, Barutell L, Artola S, Serrano R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association /ADA 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus.[en línea]. 2014. [Citado 04 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.bvs.hn/Honduras/UICFCM/Diabetes/ADA.2014.esp.pdf>.
11. Corrales, J. Nefropatía diabética: Clínica y tratamiento. En Tebar:

- La Diabetes Mellitus en la práctica clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009:p.239-246
12. Nefropatía Diabética. En Consenso Nacional de Diabetes tipo 2. Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Venezuela 2003
  13. Goicoechea, M. Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica. Rev Española Nefrol. [en línea].2012[citado 04 Ene 2016] Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com>.
  14. Contreras, F; Lares, M; Magaldi, L; Velasco, M. Ácido Úrico: Diabetes e Hipertensión. Diabetes International. [en línea] .2010 [citado 04 Ene 2016]; II (4). Disponible en: <https://www.diabetesinternational.com>.
  15. Kerkalainen P, Sarlund H, Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. Metabolism. [en línea]. 2000 [citado 10/01/2016]; 49:1247-54Disponible en: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com).
  16. Edwards N. The role of hyperuricemia in kidney and cardiovascular disease. Cleve Clin J Med. [en línea]. 2008[citado 11 Ene 2016] 75 (5): S13-S16. 11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822470>.
  17. Sook Kim E, Sang H, Woo C, Jun D, Ah J, Hwan S et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. [en línea]. 2011 [citado 11 Ene 2016]; 25 (5): 309 – 313. Disponible en: [http://www.jdcjournal.com/article/S1056-8727\(10\)00100-5/abstract](http://www.jdcjournal.com/article/S1056-8727(10)00100-5/abstract).
  18. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterussi C, Pichiri I et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Diabetes Care. [en línea]. 2012 [citado 04 Ene 2016]; 35:99-104. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22028277>.
  19. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5a Ed. México: Mc Graw Hill. 2010.
  20. Arias F. El Proyecto de Investigación. Guía para su elaboración. Caracas, Venezuela: Episteme. Oriol Ediciones. 2006
  21. Organización Mundial de la Salud. OMS; [en línea]. 2014. [citado 05 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/es/>.
  22. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Sec. 8. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. Diabetes Care . [en línea]. 2016. [citado 06 Ene 2016]; 39 (Suppl. 1): S60-S71.
  23. Cordero A, Pinto R. Diabetes mellitus 1 y 2. Estudio epidemiológico del primer año de servicio de Consulta Externa del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca. Evid Med Invest Salud. [en línea]. 2014 [citado 30 Ene 2016]; 7 (1): 10-18. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/evidencia/eo-2014/eo141c.pdf>.
  24. Fouad M, Fathy H, Zidan A. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. J Bras Nefrol. [En línea]. 2016 [citado 28 Ene 2016]; 38(4): 403-410. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-28002016000400403](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-28002016000400403).
  25. Gandhi N, Wareham N. Epidemiology of diabetes. Medicine. [en línea]. 2014 [citado 28 Ene 2016]; 42 (12): 698-702. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303914002710>.
  26. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. Sec. 8. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care [en línea]. 2017. [citado 28 Ene 2017]; 40 (1): S64-S74.
  27. Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamani M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de Diabetes Mellitus en Hospitalaria Notificante del Perú, 2012. Rev Peru Med Exp Salud Publica. [En línea]. 2014 [citado 28 Ene 2017]; 31(1):9-15. Disponible en: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342014000100002](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342014000100002).
  28. Valero K, Marante D, Torres M, Ramirez G, Cortez R, Carlini R. Complicaciones microvasculares de la diabetes. Rev. Venez. Endocrinol. Metab. [en línea]. 2012. [citado 29 Ene 2017]; 10:111-128. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/rvdm/v10s1/art14.pdf>.
  29. Mariño A, Miguel P, Ochoa M, Cruz J, Cruz Y, Rivas M. Caracterización Clínica Antropométrica y de Laboratorio de mujeres con Diabetes Mellitus tipo 2. Rev Med Electrón. [en línea]. 2012 [citado 29 Ene 2017]; 34 (1): 57-67. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242012000100006&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1684-18242012000100006&script=sci_arttext&tlng=en).
  30. Chowta N, Chowta M. Association of serum uric acid level with estimated glomerular filtration rate in diabetic patients. Arch Med Health Sci. [en línea]. 2014 [citado 03 Feb 2017]; 2 (1): 145-149. Disponible en: [http://www.amhsjournal.org/temp/ArchMedHealthSci22145-5961296\\_163332.pdf](http://www.amhsjournal.org/temp/ArchMedHealthSci22145-5961296_163332.pdf).
  31. Kambay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard Ch, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. Eur. J. Intern. Med. [en línea]. 2016 [citado 03 Feb 2017]; 29:3-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620515004239>.
  32. Font J, Rodríguez C, Ortega C, Montenegro P, Gómez J. Ácido úrico y síndrome metabólico en una población masculina de pilotos de líneas aéreas. Med. Secur. Trab. [en línea].2012[citado 03 Feb 2017]; 58 (226): 49-58. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0465-546X2012000100006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0465-546X2012000100006).
  33. Rafieian-Kopaei M, Behradmanesh S, Kheiri S, Nasri H. Association of Serum Uric Acid With Level of Blood Pressure in Type 2 Diabetic Patients. Iran J Kidney Dis. [en línea]. 2014[citado 05 Feb 2017]; 8 (2): 152-154. Disponible en: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/1346/649>.
  34. Behradmanesh S, Karami M, Baradaran A, Nasri H. Association of serum uric acid with proteinuria in type 2 diabetic patients. J Res Med Sci. [en línea]. 2013[citado 05 Feb 2017]; 18(1): 44-46. Disponible en: <http://jrms.mui.ac.ir/index.php/jrms/article/view/8895>.