

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE DIABETES *MELLITUS* E
HIPERURICEMIA NO DESENVOLVIMENTO DA NEFROPATIA**

Ana Claudia de Oliveira Kitizabolo

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-
Bioquímica da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof. Dr Ana Paula de Melo Loureiro.

São Paulo
2020

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviatura	1
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	4
1.1. Diabetes <i>Mellitus</i>	4
1.2. Memória metabólica	7
1.3. A nefropatia diabética	9
1.4. Hiperuricemia	13
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	16
3.1. Critérios de inclusão	18
3.2. Criterios de exclusão	18
4. RESULTADOS	18
4.1. As mitocôndrias e o estresse oxidativo	19
4.2. Produtos finais de glicação avançada	22
4.3. Os mecanismos epigenéticos	24
4.3.1. Alterações em histonas	24
4.3.2. Outros componentes epigenéticos	28
4.4. A relação do ácido úrico com a DM	29
4.5. Memória metabólica	31
5. DISCUSSÃO	31
6. CONCLUSÃO	33
7. BIBLIOGRAFIA	34

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	American Diabetes Association
AGE	Advanced Glycation End-products
AU	Ácido úrico
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
DRC	Doença Renal Crônica
DRD	Doença Renal Diabética
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications</i>
EROS	Espécies reativas de oxigênio
FADH2	Flavin adenine dinucleotide
HU	Hiperuricemia
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
MODY	<i>Maturity - Onset Diabetes os the Young</i>
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
ND	Nefropatia diabética
NF-kB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RAGE	<i>Receptor for Advanced Glycation End-products</i>
RNA	Ribonucleic acid

SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TFG-β	Transforming growth factor beta

RESUMO

KITIZABOLO, A. C. O. **AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS E HIPERURICEMIA NO DESENVOLVIMENTO DA NEFROPATIA.** 2020. no. f. 52. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: [Diabetes *Mellitus*, Hiperuricemia, Nefropatia, Memória metabólica]

INTRODUÇÃO: No mundo, aproximadamente 1,7 milhão de pessoas morrem de doenças renais. A Nefropatia Diabética é uma complicação da Diabetes *Mellitus* que é apontada como uma das principais causas da Doença Renal Crônica. Condições como hiperglicemia e hiperuricemia têm sido apontadas como fatores que levam ao desenvolvimento da ND. Assim, é interessante entender como hiperglicemia e HU se relacionam no desenvolvimento das complicações renais, assim a prevenção pode ser mais eficaz e novos tratamentos podem ser desenvolvidos. **OBJETIVO:** Entender a relação entre a hiperuricemia e a diabetes mellitus no desenvolvimento da nefropatia diabética. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi realizada revisão bibliográfica de publicações atuais por meio de acesso a periódicos indexados em bases de dados eletrônicas que trouxessem evidências sobre a relação ou não entre DM, HU e ND. **RESULTADOS:** Os achados bibliográficos indicam que tanto a hiperglicemia quanto a HU afetam a estrutura renal e há indícios de que ambos causam o desenvolvimento de uma memória metabólica que leva ao desenvolvimento da ND. **CONCLUSÃO:** A relação entre hiperglicemia e HU é bastante estreita. A glicose e o ácido úrico apresentam vias metabólicas comuns e atuam no desenvolvimento de fatores que levam à ND. Entender essa relação ajuda na prevenção da ND e no desenvolvimento de novas terapias. Tudo isso tem um impacto na saúde pública, já que são milhões de pessoas que precisam de tratamento de doença renal crônica.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 1,7 milhão de pessoas morrem por ano em todo o mundo devido a doenças renais, sendo que o aumento dessas doenças é mais observado nos países em desenvolvimento (ALUYCKX; TONELLI; STANIFER, 2018). O Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica realizado em 2017 apontou que, dentre as causas primárias da doença renal crônica (DRC), a diabetes mellitus (DM) foi responsável por 31% dos casos (THOMÉ; SESSO; LOPES; LUGON; MARTINS, 2019).

A nefropatia diabética (ND) é a principal causa da doença renal crônica (DRC) (MACIEL; VASCONCELOS; ANDRADE, 2019) e é definida como uma complicação microvascular, sendo responsável por 30-47% dos casos de insuficiência renal terminal (SHARMA; BHATTACHARYA; KALIA; TIWARI, 2017) e pode ser definida e diagnosticada pelo aumento da excreção urinária de albumina na ausência de outras doenças renais (ALVES; LIMA; OLIVEIRA, 2011).

O efeito a longo prazo do controle da glicemia sobre as complicações da DM, incluindo a ND, é atribuído ao desenvolvimento de uma memória metabólica (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017). *Oliveira et al* (2017) apontaram o possível papel da hiperuricemia após o controle glicêmico como um fator envolvido na persistência das alterações bioquímicas envolvidas no desenvolvimento da ND.

1.1. Diabetes Mellitus

A DM é uma doença crônica que acomete, de acordo com a OMS, cerca de 422 milhões de pessoas em todo o mundo. Nos países desenvolvidos tem-se observado que o aumento da prevalência de diabéticos associa-se ao envelhecimento da população (SBD, 2019). Quanto ao Brasil, de acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), em 2019 o país apresentava cerca de 16,8 milhões de pessoas com diabetes. Ainda de acordo com a IDF, no ano de 2017 o Brasil era o quinto país em número de diabéticos não diagnosticados.

A DM pode ser classificada em diferentes tipos, usualmente denominados tipo 1, tipo 2 ou gestacional (ADA, 2020).

A DM tipo 1 (DM1), também conhecida como “insulino-dependente” ou “diabetes juvenil”, representa 5-10% dos casos e pode ter origem idiopática ou ser uma doença autoimune, em que observa-se a destruição das células β -pancreáticas (ADA, 2020).

A DM tipo 2 (DM2) acomete 90-95% dos diabéticos e atinge indivíduos com deficiência na produção de insulina e/ou que apresentam resistência periférica à insulina (ADA, 2020). Portanto, a DM2 é caracterizada por uma menor resposta metabólica das células alvo frente a alterações nas concentrações de insulina circulante (ABREU, FONSECA, SANTOS, 2011). A DM2 pode ser retardada ou evitada por modificações do estilo de vida, que incluem dieta adequada e prática de exercícios físicos (SBD, 2019).

A DM gestacional (DMG) corresponde à intolerância à glicose durante a gravidez e pode ou não permanecer após o parto (FERREIRA et al., 2011). A gravidez é uma condição diabetogênica, uma vez que a placenta sintetiza hormônios hiperglicemiantes e enzimas que degradam a insulina. Ademais, outros fatores de risco para o desenvolvimento da DMG são a idade materna avançada, o sobrepeso da gestante, histórico familiar de diabetes, síndrome de ovários policísticos, entre outros (SBD, 2019).

Há ainda subtipos de DM, como *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY), que corresponde a pelo menos 1% de todos os casos de DM. A MODY é uma forma de diabetes monogênica (KLEINBERGER; POLLIN, 2015), que está associada a defeitos na função das células β -pancreáticas (SBD, 2019). A MODY acomete indivíduos com menos de 25 anos de idade, não obesos, e ocorre por defeito na secreção de insulina devido a uma herança autossômica dominante, no qual não necessariamente o indivíduo necessitará da aplicação de insulina (SBD, 2019).

Outro subtipo de diabetes relacionado a defeitos genéticos em células β -pancreáticas é a neonatal, que é diagnosticada em crianças com seis meses de idade (KLEINBERGER; POLLIN, 2015) e pode ser uma condição transitória ou que permanece por toda a vida (SBD, 2019).

O Quadro 1 traz algumas causas conhecidas que levam ao desenvolvimento de DM.

Quadro 1. Causas de Diabetes

Defeitos genéticos na função da célula β	MODY 1 (defeitos no gene HNF4A) MODY 2 (defeitos no gene GCK) MODY 3 (defeitos no gene HNF1A) MODY 4 (defeitos no gene IPF1) MODY 5 (defeitos no gene HNF1B) MODY 6 (defeitos no gene NEUROD1) Diabetes neonatal transitório Diabetes neonatal permanente DM mitocondrial Outras
Defeitos genéticos na ação da insulina	Resistência à insulina do tipo A Leprechaunismo Síndrome de Rabson-Mendenhall DM lipotrófico Outras
Doenças do pâncreas exócrino	Pancreatite Pancreatectomia ou trauma Neoplasia Fibrose cística Pancreatopatia fibrocalculosa Outras
Endocrinopatias	Acromegalia Síndrome de Cushing Glucagonoma Feocromocitoma Somatostatina Aldosteronoma Outras
Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos	Determinadas toxinas Pentamidina Ácido nicotínico Glicocorticóides Hormônio tireoidiano Diazóxido Agonistas β adrenérgicos Tiazídicos Interferon α Outras
Infecções	Rubéola congênita Citomegalovírus Outras
Formas incomuns de DM autoimune	Síndrome de Stiff-Man Anticorpos antirreceptores de insulina Outras
Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM	Síndrome de Down Síndrome de Klinefelter Síndrome de Turner Síndrome de Wolfram Ataxia de Friedreich Coreia de Huntington Síndrome de Laurence-Moon-Biedl Distrofia miotônica Síndrome de Prader-Willi Outras

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020, para que uma pessoa possa ser diagnosticada com diabetes, esta deve apresentar:

- Glicemia em jejum maior ou igual a 126 mg/dL;
- Glicemia 2 horas após sobrecarga com 75 mg de glicose deve estar acima ou igual a 200 mg/dL;
- Glicose medida ao acaso superior a 200 mg/mL;
- Hemoglobina glicada igual ou superior a 6,5%.

A DM, quando não tratada, está relacionada a uma série de complicações de curto e longo prazo. A curto prazo pode-se observar cetoacidose, coma hiperosmolar não cetótico (estado de hiperglicemia hiperosmolar) e, a longo prazo, observam-se complicações sistêmicas relacionadas a micro e macrovasculatura. São complicações microvasculares a retinopatia, microangiopatia, neuropatia e nefropatia (ALHASSAN, 2019).

O tratamento da DM1 consiste na tríade composta por insulinoterapia, alimentação adequada e exercícios físicos, sendo importante o monitoramento da glicemia (SBD, 2019). Quanto ao DM2, geralmente é prescrito um medicamento antidiabético oral cuja escolha baseia-se em critérios como os mecanismos de resistência insulínica (RI), falência progressiva de células β -pancreáticas, e presença de outros fatores metabólicos como disglucemia, dislipidemia e inflamação vascular (SBD, 2019).

1.2. A memória metabólica

Estudos epidemiológicos prospectivos descritos abaixo sugerem que um controle precoce e intensivo da hiperglicemia reduz o risco de complicações do diabetes (TESTA et al., 2017). O *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), iniciado em 1983, destacou a importância de um controle intensivo da glicemia (manutenção da hemoglobina glicada inferior a 7%) desde o início da DM para a prevenção de complicações vasculares. Avaliações subsequentes no estudo *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) demonstraram que o controle glicêmico intensivo instituído precocemente oferecia maior proteção a longo prazo contra diferentes complicações vasculares do diabetes, em comparação ao controle intensivo tardio precedido por um período de controle não intensivo (POP-BUSUI et al., 2010).

No entanto, tem-se verificado que indivíduos diabéticos, mesmo após a normoglicemia estabelecida pelo controle glicêmico, podem desenvolver as complicações relacionadas à doença (CERIELLO; IHNAT; THORPE, 2009). O desenvolvimento das complicações em indivíduos diabéticos sob adequado controle da glicemia tem sido explicado pela ocorrência de uma “memória metabólica” estabelecida no período de hiperglicemia e que não é rapidamente desfeita com a instituição do controle glicêmico (LUNA; GUARNER; FARIÁS; HERNÁNDEZ-PACHECO; MARTÍNEZ, 2016). A “memória metabólica” é identificada como um fenômeno em que a exposição prévia à hiperglicemia resulta em efeitos deletérios duradouros à vasculatura (ZHONG; LIAO; CHEN; LIU; FENG; ZENG; ZHANG, 2015).

Atuais estudos apresentam evidências de que o desenvolvimento de complicações da DM se deve à ocorrência de estresse oxidativo, glicação não enzimática de proteínas, alterações epigenéticas, inflamação crônica (VENUGOPAL, 2016), ativação do sistema renina-angiotensina e hiperfiltração glomerular (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017). Os produtos finais de glicação e as alterações epigenéticas são considerados importantes integrantes do mecanismo da memória metabólica, pois alguns produtos finais de glicação podem se acumular ao longo do tempo e as alterações epigenéticas podem ser persistentes em gerações celulares subsequentes (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017). Os genes associados à doença renal diabética são regulados não apenas pelas vias clássicas de sinalização, mas também por mecanismos epigenéticos, incluindo modificações de histonas, metilação do DNA, e RNAs não codificadores (KATO; NATARAJAN, 2019).

Dentre as investigações do que poderia favorecer o desenvolvimento de complicações renais em indivíduos diabéticos tratados, Oliveira *et al.* (2017) consideram o papel da hiperuricemia e de alterações bioquímicas como fatores participantes da memória metabólica.

1.3. A nefropatia diabética

A nefropatia diabética (ND) é a complicação microvascular mais prevalente em diabéticos e é uma das principais causas de morte decorrente de falência renal, quando comparada a outras doenças renais (SHARMA et al., 2017). Acomete tanto pacientes com DM1 quanto DM2 (REDDY; ZHANG; NATARAJAN, 2014).

Os fatores de risco da ND podem conceitualmente ser classificados como aqueles de suscetibilidade (idade, sexo, etnia e histórico familiar), fatores de iniciação (hiperglicemia) e fatores de progressão (hipertensão, fatores alimentares e obesidade) (Taal, 2015).

De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), o rastreamento da doença renal diabética (DRD) deve ser iniciado logo ao diagnóstico do DM nos pacientes com DM2, e após cinco anos do início no DM1 baseando-se na medida da albuminúria e na estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG). Os valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico da doença renal do diabetes encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de albuminúria utilizados para o diagnóstico de DRD.

Amostra casual de urina	Valores
Concentração de albumina	≥ 14mg/L
Índice albumina-creatinina	≥ 30 mg/g
Amostra de urina de 24 horas	≥ 30 mg/24 horas

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 – 2020.

A ND compromete especificamente os glomérulos renais devido ao aumento da membrana basal glomerular, do espessamento da membrana basal tubular e da esclerose mesangial difusa (FERREIRA et al., 2011). Em 1/4 dos pacientes diabéticos que apresentam nefropatia, é observado o aumento da excreção urinária de albumina e, em aproximadamente 1/5, observa-se a redução isolada da TFG (BOER, 2011). A TFG, juntamente com a elevada excreção urinária de albumina são utilizadas para classificar os estágios da doença renal crônica

(DRC). A Tabela 2 traz essa classificação, que é importante para o acompanhamento da progressão da doença.

Tabela 2. Doença renal do diabetes e estágios de classificação da DRC de acordo com a TFG e a excreção urinária de albumina.

Estágios	Descrição	TFG (mL/min/1,73 m²)
1	TFG normal ou EUA elevada	≥ 90
2	TFG levemente reduzida e EUA elevada	60 a 89
3A	Moderada redução da TFG	45 a 59
3B	Redução marcante da TFG	30 a 44
4	Redução grave da TFG	15 a 29
5	Insuficiência renal	< 15

Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 – 2020. Adaptado.
TFG: Taxa de filtração glomerular.
EUA: Excreção urinária de albumina.

Alterações metabólicas, como hiperaminoacidemia, hiperperfusão e hiperglicemia modificam a hemodinâmica renal e promovem inflamação e fibrose do tecido renal (ALICIC; ROONEY; TUTTLE, 2017).

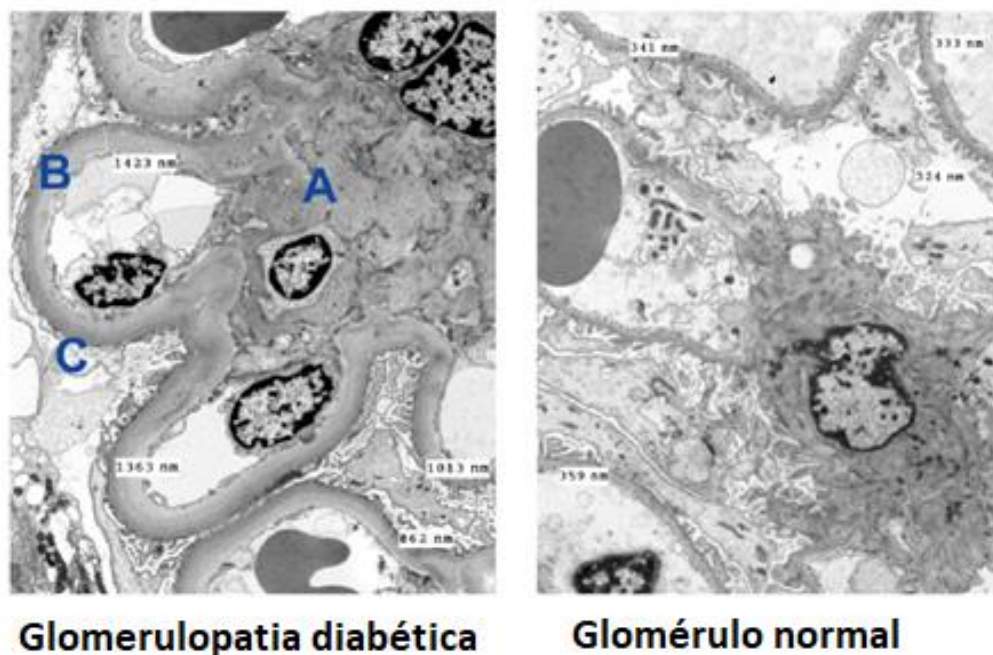
Em pacientes com DM1, a TFG, albuminúria e a hipertensão arterial estão fortemente correlacionadas com a expansão mesangial e um pouco menos associadas à largura da membrana basal glomerular. No DM2, hipertensão arterial sistêmica e a obesidade também contribuem para a hiperfiltração glomerular devido à pressão arterial sistêmica de alta transmissão e ao aumento glomerular (ALICIC; ROONEY; TUTTLE, 2017).

Posteriormente às alterações da filtração glomerular, há a reabsorção aumentada de glicose no túbulo proximal pelo cotransportador de sódio-glicose, o que promove uma diminuição de entrada de solutos no túbulo distal, principalmente cloreto de sódio na mácula densa (HEERSPINK; PERKINS; FITCHETT; HUSAIN; CHERNEY, 2016). Como resultado da diminuição da retroalimentação tubuloglomerular, há dilatação da arteríola aferente na tentativa de aumentar a perfusão glomerular, o que provoca um aumento da produção local de angiotensina II e consequente vasoconstrição da arteríola eferente. Assim, ocorre um aumento

da pressão intraglomerular e uma hiperfiltração glomerular (TONNEJCK; MUSKIET; SMITS; VAN BOMMEL; HEERSPINK; VAN RAALTE; JOLES, 2017).

Na Figura 1, observamos as alterações nos glomérulos de um paciente com ND. Ao comparar os glomérulos de um paciente com glomerulopatia diabética com o de uma pessoa sem a patologia, nota-se que na região indicada por “A” ocorre a expansão mesangial consequente da esclerose mesangial difusa; em “B” verifica-se o espessamento da membrana; e, em “C”, tem-se a alteração epitelial decorrente da perda dos podócitos.

Figura 1 – Imagem obtida por microscopia eletrônica das mudanças na doença renal diabética.



Fonte: ALICIC, Radica Z.; ROONEY, Michele T.; TUTTLE, Katherine R.. Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology*, [s.l.], v. 12, n. 12, p.2032-2045, 18 maio 2017. American Society of Nephrology (ASN).

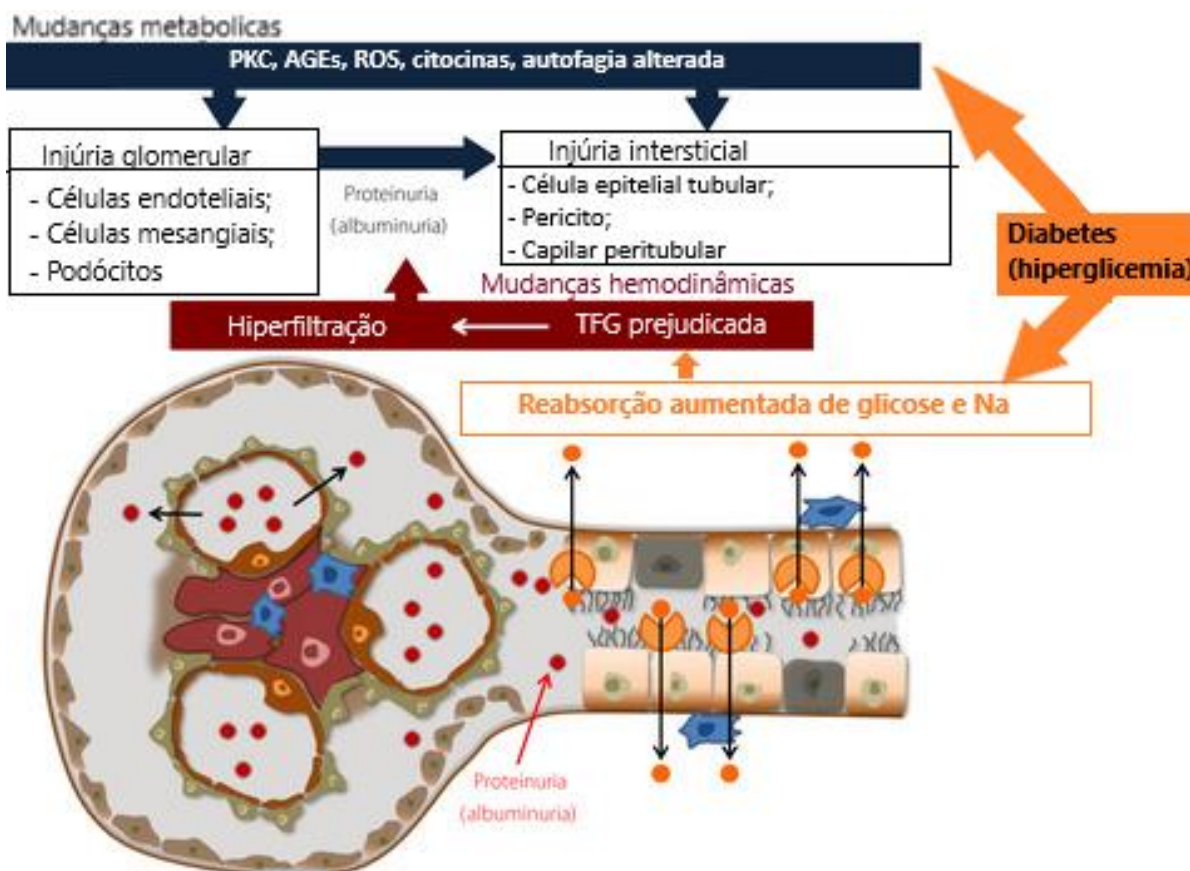
Uma das consequências da hiperglicemia é o aumento da concentração de glicose nas células mesangiais renais e glicação das proteínas da matriz, que por sua vez leva ao aumento da produção da matriz e apoptose das células mesangiais (AHMED; PASHA; THAKUR, 2017). Somando-se a isso, é comum o aumento da expressão de fatores de crescimento, quimiocinas inflamatórias e citocinas envolvidas na disfunção endotelial, crescimento celular, infiltração de macrófagos,

fibrose, inflamação e disfunção orgânica (REDDY; ZHANG; NATARAJAN, 2014). Na ND é observado que as concentrações de TGF- β pró-fibrótico são aumentadas na maioria das células renais, o que medeia a hipertrofia glomerular, o acúmulo de matriz extracelular e apoptose de podócitos, levando à doença (KANWAR et al., 2011).

Dessa forma, ocorrem alterações glomerulares que incluem perda de fenestrações endoteliais, expansão da matriz mesangial e perda de podócitos. A mesangiólise segmentar é relacionada ao desenvolvimento de nódulos de Kimmelstiel-Wilson e microaneurismas. Os depósitos de proteínas plasmáticas levam à formação de lesões exsudativas, o que resulta em comprometimento luminal. Além desses, também ocorrem depósitos subepiteliais na cápsula de Bowman (lesão de gota capsular) e nos túbulos proximais renais. Nos estágios posteriores, há alterações intersticiais e os glomérulos coalescem em segmentos resultando em esclerose (ALICIC; ROONEY; TUTTLE, 2017).

A Figura 2 traz resumidamente as alterações causadas pela hiperglicemia. Verificam-se as consequências das mudanças metabólicas e das mudanças hemodinâmicas.

Figura 2 – Alterações renais consequentes da doença renal diabética.



Fonte: Diabetic kidney disease: its current trends and future therapeutic perspectives. (KOYA, 2019) – Adaptado.

1.4. Hiperuricemia

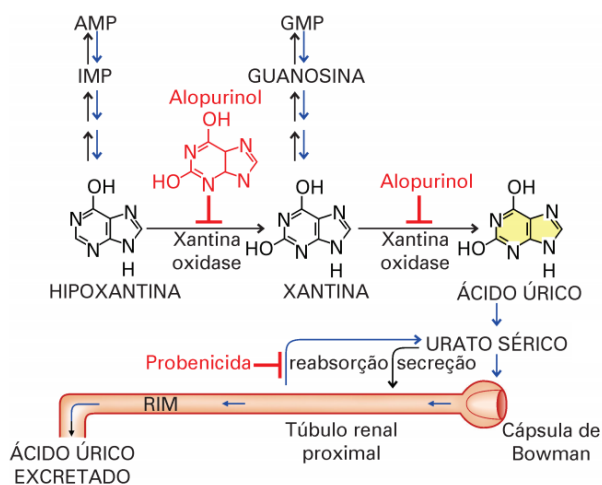
O produto final do metabolismo de purinas em humanos, resultado da atividade enzimática da xantina oxidase, é o ácido úrico (AU) (QIU et al., 2013; MAIUOLO et al., 2016). Aproximadamente dois terços do AU sérico endógeno resulta de uma dieta rica em purinas, encontradas principalmente em cogumelos, castanhas, leguminosas (feijão, lentilha e ervilhas), verduras (couve-flor, brócolis, acelga) e cereais (aveia). O metabolismo da frutose também gera AU (GUL; ZAGER, 2018).

A maior porcentagem do AU é excretada pelos rins (aproximadamente 70%) e o restante é excretado pela via biliar e intestinal (SCHLESINGER, 2005). Quando em valores dentro dos limites fisiológicos, o AU tem ação antioxidante (MIRANDA

et al., 2015). Entretanto, quando em excesso, o AU tem propriedades pró-oxidantes (AHMED, PASHA, THAKUR, 2017).

O excesso de AU é conhecido como hiperuricemia (HU), e é o resultado de anormalidades no metabolismo e na excreção do ácido úrico pelos rins (LIU et al., 2015). A HU é definida pela concentração sérica de AU superior a 7 mg/dL em homens e 6 mg/dL em mulheres (LAL et al., 2009).

Figura 3 – Formação de ácido úrico a partir do catabolismo das purinas.



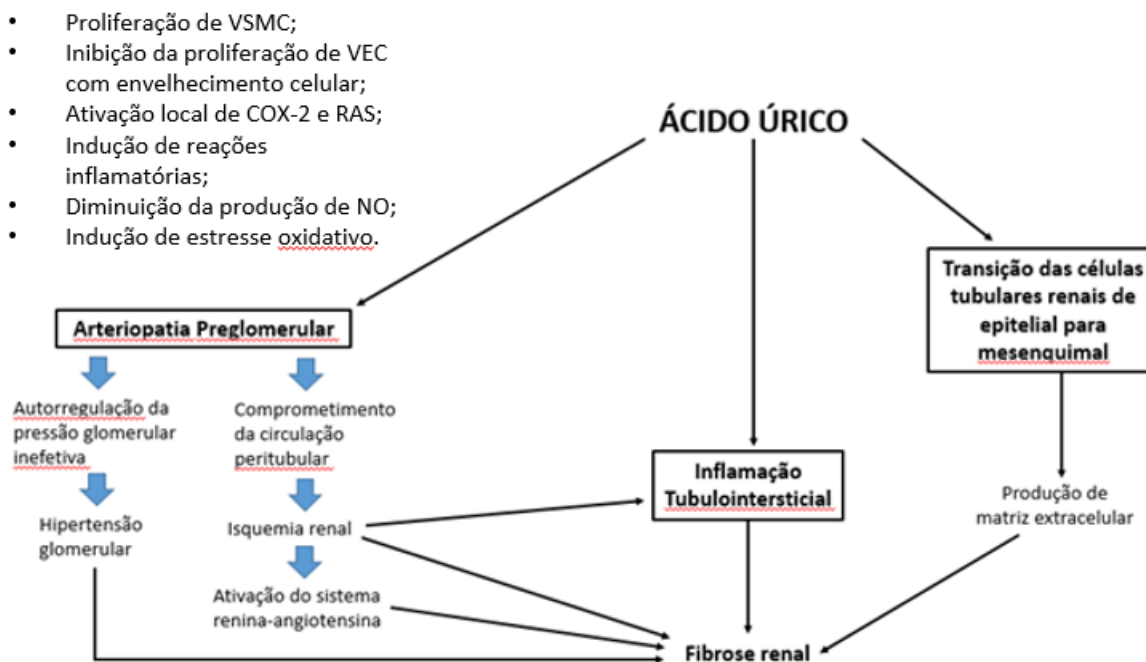
Fonte: <https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5041708/course/section/5906854/S19%20-%20Gota.pdf> – Adaptado.

O aumento da incidência da HU no mundo a cada ano tem sido relacionado a fatores como dieta, falta de atividade física, hereditariedade, dentre outros (FILIPPATOS et al., 2011). Indivíduos obesos têm maior produção de AU e menor excreção renal (TSUSHIMA et al., 2013). As concentrações elevadas de AU sérico são um fator de risco potencial para o desenvolvimento de resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares (QIU et al., 2013).

A excreção diminuída do AU é observada em 90% dos indivíduos com HU e, além disso, foram encontrados urocristais em pacientes com doença renal crônica (RAMIREZ; BARGMAN, 2017). A HU é prevalente em pacientes com doença renal crônica (LATIF et al., 2017), havendo a necessidade de se avaliar se é somente uma consequência da função renal alterada ou se existe um papel no desenvolvimento da doença (NASHAR; FRIED, 2012).

A Figura 4 traz os possíveis mecanismos renais que são induzidos pelo AU, e que têm sido apontados como causas que levam ao desenvolvimento da doença renal crônica.

Figura 4. Possíveis mecanismos renais induzidos pelo ácido úrico relacionados como causas do desenvolvimento da doença renal crônica.



Fonte: MENDE, Christian. Management of Chronic Kidney Disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. *Advances In Therapy*, [s.l.], v. 32, n. 12, p. 1177-1191, dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0272-7>.

Estudos *in vitro* indicam que a HU prejudica o crescimento do endotélio basal e vascular, pois o AU leva à produção excessiva de óxido nítrico. Isso reflete na indução de cascatas inflamatórias por meio da expressão de quimiocinas, que atraem monócitos, aumentam a síntese de proteína quimioatrativa-1 e ciclooxigenase-2. Em estudos com animais, verificou-se que o AU tem efeitos na disfunção endotelial, no estresse oxidativo, na função vascular, na proliferação de células musculares lisas, na inflamação, na ativação de fosfolipase A2 e no aumento de TGF- α e TGF- β 1 (GUL; ZAGER, 2018).

2. OBJETIVO

O objetivo desta revisão bibliográfica é reunir dados que permitam avaliar a existência de uma relação entre DM, HU e memória metabólica no desenvolvimento da nefropatia diabética.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada revisão bibliográfica de publicações atuais por meio de acesso a periódicos indexados em bases de dados eletrônicas que trouxessem evidências sobre a relação ou não entre DM, HU, ND e memória metabólica.

As bases eletrônicas utilizadas para as pesquisas e as Revistas utilizadas encontram-se no Quadro 2.

Quadro 2. Bases eletrônicas utilizadas para as pesquisas e as revistas pesquisadas.

BASE ELETRÔNICA UTILIZADA	REVISTA
ABCS	Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde (ABCS)
Acta Med Port	Acta Médica Portuguesa (Revista Científica da Ordem dos Médicos de Portugal)
American Diabetes Association (ADA)	American Diabetes Association
American Heart Association (AHA) Journals	American Heart Association (Journal: <i>Circulation</i>)
American Medical Association (AMA)	Journal of American Medical Association (JAMA)
American Society of Nephrology (ASN)	Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology
	Journal Of The American Society Of Nephrology
Annual Reviews	Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease
BioMed Research International	BioMed Research International
BMC	BMC Medical Genomics
EJPMR	European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research
Elsevier	Life Sciences Journal
	Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia
	International Journal Of Cardiology
	Advances In Chronic Kidney Disease
	Journal Of Advanced Research
	Diabetes Research And Clinical Practice
	Brenner and Rector's The Kidney, 2-Volume Set, 10th Edition

Endocrine Society	The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism
IAIM	International Archives of Integrated Medicine (IAIM)
IDF	International Diabetes Federation
JDI	Journal Of Diabetes Investigation
Karger	Kidney And Blood Pressure Research
Kidney International	Kidney International (Official Journal of the International Society of nephrology)
National Kidney Foundation	Journal Of Renal Nutrition
Nature	Nature Reviews
	Scientific Reports
NCBI	European Cardiology Review
	Genome Research
	Epigenetics
	Nutrients
	Journal Of Biological Chemistry
	Renal Failure
Nepal Journals Online	Asian Journal of Medical Sciences
Oxford Academic	European Heart Journal
	American Journal Of Epidemiology
	Nephrology Dialysis Transplantation
	Endocrinology
PJMS	Pakistan Journal Of Medical Sciences
Plos One	Public Library of Science (PLoS)
Researchgate.com	ARS Medica Tomitana
	Current Pharmaceutical Design
	Journal Of Diabetes Research
	Physiological Reviews
SBD	DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020
SciELO	Revista Paulista de Pediatria
	Brazilian Journal Of Nephrology
Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)	Revista Brasileira de Clínica Médica
Springer	Current Diabetes Reports
	Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders
	Advances In Therapy
	Bmc Public Health
	Diabetologia
	Bioscience Reports
WHO	Bulletin Of The World Health Organization

A pesquisa de artigos foi realizada entre abril de 2019 e abril de 2020. Os artigos foram selecionados utilizando-se como palavras chave: Diabetes Mellitus, nefropatia, hiperuricemia e memória metabólica e seus termos correspondentes na língua inglesa. A avaliação foi realizada qualitativamente de acordo com as evidências apresentadas nos respectivos estudos.

3.1. Critérios de inclusão

Os artigos incluídos foram os mais recentes, que trouxeram não apenas alguma relação entre HU e DM no desenvolvimento de nefropatia, mas também aqueles que permitiram entender melhor essas condições metabólicas, a relação entre elas e suas influências na memória metabólica.

3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos publicados há mais de dez anos, sem atualizações sobre DM, HU, ND e memória metabólica ou que não continham evidências estabelecidas sobre a existência ou não de relação entre esses fatores.

4. RESULTADOS

Em 1993, o *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) sugeriu que o controle intensivo da glicemia pelos diabéticos retardaria a progressão das complicações da DM. Para o estudo de coorte foram recrutados 1441 pacientes com DM1, que foram submetidos de forma randomizada ao tratamento insulínico convencional ou intensivo. Estes foram acompanhados durante 6,5 anos e, após este tempo, foi verificado que a terapia intensiva havia reduzido significativamente a incidência de retinopatia diabética, nefropatia e neuropatia (POP-BUSHI et al, 2010).

Após o término deste estudo, os participantes foram estimulados a adotar o controle intensivo da glicemia e foram observados pela *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC), que os avaliou quanto aos benefícios a longo prazo quanto ao desenvolvimento de complicações microvasculares ao adotarem esta prática de tratamento (POP-BUSHI et al, 2010).

Entretanto, alguns estudos epidemiológicos recentes indicam que os efeitos da exposição à hiperglicemia continuam em alguns diabéticos mesmo após estabelecerem a normoglicemia (glicemia em jejum <100 mg/dL; glicemia pós-prandial com sobrecarga de 75 mg de glicose <140 mg/dL e HbA1c <5,7%), e que estes desenvolvem as complicações relacionadas à doença (VENUGOPAL, 2016). Diante desses casos, tem-se sugerido a hipótese de que há o desenvolvimento de uma memória metabólica, resultante dos períodos em que o organismo é exposto à hiperglicemia (OLIVEIRA et. al., 2017).

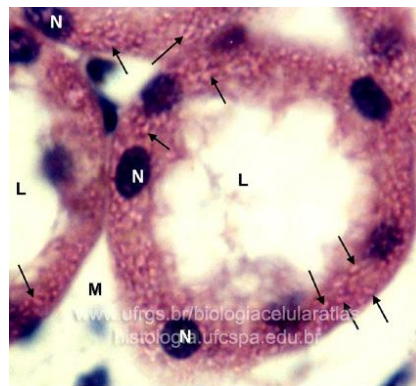
Os mecanismos da memória metabólica no desenvolvimento da doença renal diabética incluem: estresse oxidativo, geração de produtos de glicação avançada, metilação do ácido desoxirribonucleico (DNA), modificações de histonas, e RNAs não codificantes, incluindo micro RNAs (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017).

A hiperglicemia também ativa a via de hexosamina, a via do polioliol (VENUGOPAL, 2016) e a proteína quinase C (PKC), aumentando os níveis de NADPH oxidase (VORONOVA et al., 2017), induz a ativação de TGF β , reduz a produção de NO \bullet nas células musculares lisas e induz a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), aumentando a permeabilidade dessas células (PITOCCO et al. 2013).

4.1. As mitocôndrias e o estresse oxidativo

As células renais possuem uma grande quantidade de mitocôndrias (Amorim et al, 2019). Na Figura 5 podemos observar como essas organelas são numerosas (indicadas pelas setas) nas células renais. Há evidências que demonstram que as espécies reativas de oxigênio (EROs) mitocondriais estão envolvidas nas complicações da DM (PITOCCO et. al, 2013) e, inclusive, afirma-se que esse evento é o primeiro e principal na ativação de todas as outras vias envolvidas na patogênese de complicações diabéticas (CERIELLO; IHNAT; THORPE, 2009).

Figura 5 – Imagem histológica microscópica das células renais.



Fonte: Atlas Digital de Biologia Celular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

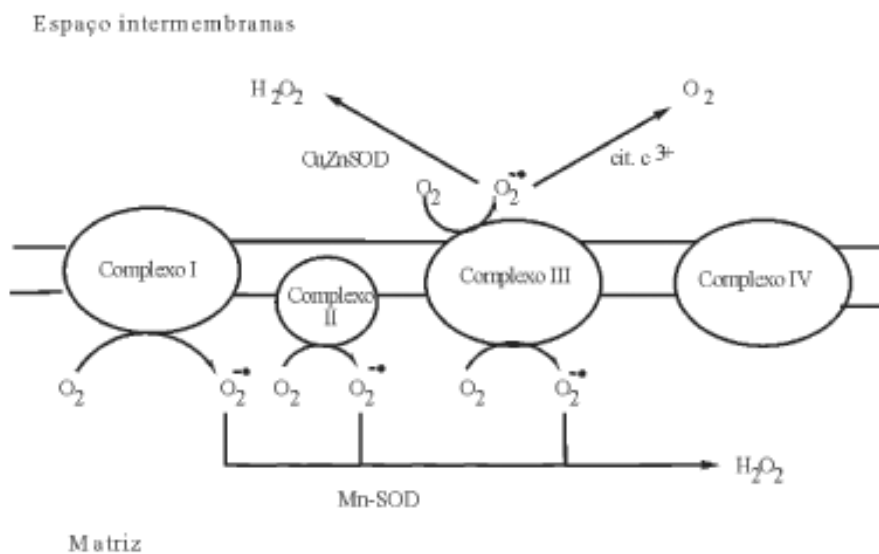
Durante a hiperglicemia, tanto a glicólise como o ciclo de Krebs e a cadeia de transporte de elétrons são superativadas. No caso da glicólise e do ciclo de Krebs superativados, a glicemia elevada resulta em produção exacerbada do dinucleotídeo flavina adenina reduzido (FADH_2) e de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (NADH), compostos que superalimentam a cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias, que é uma fonte de geração de EROs (AMORIM et al., 2019).

As EROs são subprodutos do metabolismo normal das células, resultantes da redução parcial da molécula de oxigênio na cadeia de transporte de elétrons, de atividades enzimáticas envolvidas na oxidação de substratos endógenos e exógenos, de ciclos de oxidação e redução de moléculas (ciclos redox), do processo inflamatório. São importantes na sinalização celular e homeostase, porém em quantidades aumentadas são prejudiciais para as células (MANIGRASSO et al., 2014).

A Figura 6 traz esquematicamente a formação de EROs na cadeia de transporte de elétrons. Na condição de hiperglicemia, as células renais têm suas mitocôndrias hiperpolarizadas, resultando no aumento da produção de adenosina trifosfato (ATP) e liberação do radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) dos complexos I e III. O radical superóxido sofre dismutação para o peróxido de hidrogênio, que pode ser reduzido para o radical hidroxila ($\cdot\text{OH}$) extremamente reativo. O radical superóxido também pode reagir com NO^{\cdot} e gerar peroxinitrito (ONOO^-), que ao se decompor

para radicais muito reativos, incluindo $\cdot\text{OH}$ e $\text{NO}_2\cdot$, pode mediar lesões nas células renais (AMORIM et al, 2019).

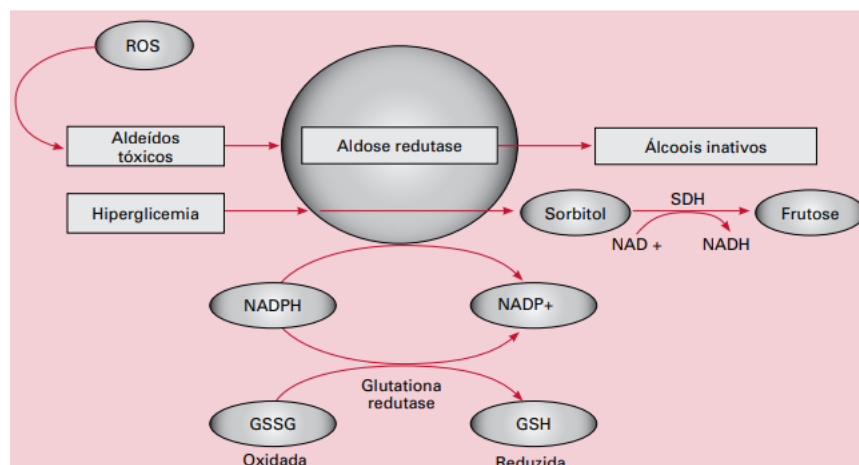
Figura 6 – Formação de EROs na cadeia de transporte de elétrons.



Fonte: CERQUEIRA, Fernanda Menezes; MEDEIROS, Marisa Helena Gennari de; AUGUSTO, Ohara. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 441-449, abr. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422007000200036>.

Além disso, a hiperglicemia também ativa a via de hexosamina e polioli, que levam a um aumento na produção de EROs (VENUGOPAL, 2016). A ativação da via do polioli leva a um maior consumo de NADPH. O aumento do consumo de NADPH nessa via pode levar à diminuição da atividade da glutatona redutase, com consequente depleção de GSH, diminuição da atividade de glutatona peroxidase e aumento da disponibilidade de EROs, como H_2O_2 (PITOCCO et al., 2013), como se pode observar na Figura 7.

Figura 7 – Via dos polióis.



Fonte: REIS, Janice Sepúlveda et al. Estresse oxidativo: revisão da sinalização metabólica no diabetes tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 52, n. 7, p. 1096-1105, out. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302008000700005>.

A produção excessiva e o acúmulo de EROs influenciam outros fatores relacionados ao desenvolvimento de problemas renais nos diabéticos, como por exemplo, indução da expressão de fatores de crescimento e de citocinas pró-inflamatórias (VENUGOPAL, 2016) e alterações no DNA (AMORIM et al, 2019). O estresse oxidativo persistente após a normalização da glicose é considerado um fator da memória metabólica (KATO; NATARAJAN, 2019).

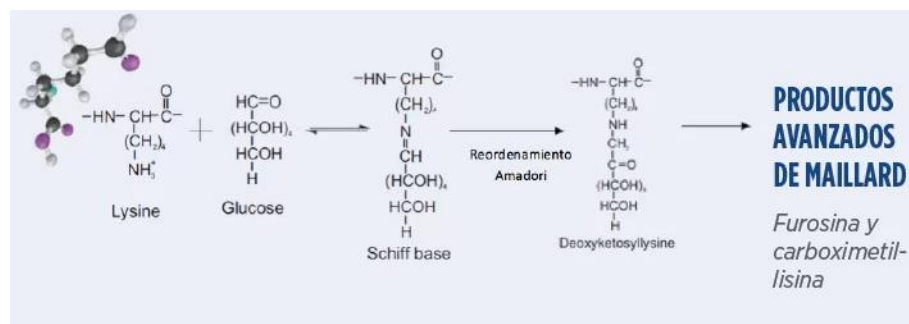
4.2. Produtos finais de glicação avançada

Os produtos finais de glicação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycation End-products*) formam um grupo heterogêneo de compostos gerados pela glicação não enzimática de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (MANIGRASSO et al., 2014). Eles são o resultado de uma série de complexas reações bioquímicas, que incluem a formação de produtos de Amadori, gliceraldeído-3-fosfato e metilglioxal (MANIGRASSO et al., 2014).

A produção de AGEs ocorre tanto endogenamente quanto exogenamente. Como fonte exógena, temos os AGEs que resultam da reação de Maillard, na qual um açúcar redutor como a glicose, ou compostos produzidos a partir da autooxidação e de produtos de degradação deste açúcar, reagem não enzimaticamente com o grupo amino de proteínas para produzir uma base de Schiff, levando à formação de

produtos de Amadori, que por meio de reações irreversíveis de desidratação e condensação, geram os AGEs (RHEE; KIM, 2018). A Figura 9 traz um exemplo de reação de Maillard, que pode ocorrer durante o processamento de alimentos (BARBOSA et al., 2016).

Figura 8 – Exemplo de reação de Maillard.



Fonte: <https://avicultura.info/pt-br/nir-medir-lisina-reativa/> - adaptado.

Endogenamente, os AGEs são produzidos nas condições de estresse oxidativo e hiperglicemia (RHEE; KIM, 2018) em todos os tecidos e fluidos corporais (BARBOSA et al., 2016). A formação de AGEs em pacientes com diabetes ocorre como consequência de concentrações cronicamente elevadas de glicose no sangue. Na condição de hiperglicemia, os AGEs são ativamente produzidos e se acumulam no sangue circulante e em vários tecidos, resultando em complicações vasculares no diabetes (RHEE; KIM, 2018). No DM, o rim é o principal local de depuração de AGEs e a disfunção renal resulta no acúmulo desses produtos (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017). Vlassara et al. em 1994 demonstraram que em ratos os AGEs causam lesão renal direta, que induzem a albuminúria, a esclerose glomerular, o alargamento da membrana basal e a expansão da matriz mesangial.

Manigrasso et al. (2014) levantaram a hipótese de que a ativação dos receptores de produtos finais de glicação avançada (RAGEs, do inglês *Receptor for AGEs*) é mediada pelas concentrações de glicemia e que, quando acontece a interação dos AGEs com os RAGEs, há o estímulo da produção de EROs. Os autores ainda afirmam que uma vez que acontece essa interação com a regulação positiva das células inflamatórias por moléculas de adesão e quimiocina, há o

recrutamento de células inflamatórias para a parede do vaso e, como consequência, há o aumento da permeabilidade vascular e disfunção endotelial. A interação AGE-RAGE ao induzir a produção de EROs, influencia a ativação de NF-kB (PITOCCO et al., 2013).

4.3. Os mecanismos epigenéticos

A epigenética define padrões na expressão gênica, transferidos para gerações celulares subsequentes, sem que haja alterações na sequência do DNA (HIRAKAWA; TANAKA, NANGAKU, 2017). Dentre os integrantes da maquinaria epigenética, podemos citar os RNAs não-codificantes (ZHENG; CHENG; ZHANG; XIAO, 2017), a metilação do DNA (MAGHBOOLI et al., 2014) e as modificações pós-traducionais de histonas (SUN et al., 2017), que atuam em sinergismo (ARAÚJO, 2012). O DNA mitocondrial também passa pelos processos de metilação e desmetilação, o que influencia a expressão gênica das proteínas da cadeia respiratória (VORONOVA et al., 2017).

As alterações epigenéticas, portanto, afetam a estrutura da cromatina (ZHENG et al. 2017). Estas alterações têm sido associadas aos fenótipos clínicos da doença renal diabética, como a taxa de filtração glomerular, a albuminúria e a morfologia renal modificada (KATO; NATARAJAN, 2019). Como essas alterações epigenéticas têm efeitos a longo prazo, é provável que desempenhem um papel crítico na memória metabólica (HIRAKAWA; TANAKA, NANGAKU, 2017).

Além disso, Vigorelli et al. (2019) afirmam que os mecanismos epigenéticos contribuem para a autopropagação das alterações dos genes envolvidos na função das células progenitoras, com implicações diretas na homeostase e no reparo tecidual no DM.

4.3.1. Alterações em histonas

As histonas são proteínas compostas por aminoácidos básicos (lisina e arginina) que se ligam facilmente ao DNA, que apresenta carga negativa (TONNA; EL-OSTA; COOPER; TIKELLIS, 2010). Em eucariotos, as histonas, juntamente com o DNA, formam as unidades estruturais dos cromossomos denominados

nucleossomos, em que cada um desses é composto por 147 pares de base de DNA. A distribuição dos nucleossomos não é aleatória e depende de fatores regulatórios (ARAÚJO, 2012).

Diante da importância das histonas, a teoria do código das histonas supõe que as modificações químicas nas histonas são eventos importantes na ativação ou supressão da transcrição gênica (TONNA et al. 2010), pois modulam a estrutura e função da cromatina (PRAKASH; FOURNIER, 2017). Prakash e Fournier (2017), coletando e combinando evidências de vários estudos, sugerem que alterações nas histonas afetam tanto a sua funcionalidade quanto a compactação da cromatina. Assim, as modificações pós-traducionais, principalmente nas caudas das histonas, levam ao relaxamento da cromatina ou alteram a sua compactação, o que afeta a regulação da expressão gênica (TONNA et al. 2010). A Tabela 3 traz as principais modificações covalentes pós-traducionais nas caudas das histonas e as respectivas funções que são conseqüentemente alteradas.

Tabela 3. Modificações pós-traducionais em caudas das histonas.

Modificação	Resíduo modificado	Funções reguladoras
Acetilação	Resíduos de lisina	Transcrição, reparação, replicação, condensação
Metilação	Resíduos de lisina (mono- ou di-metilação)	Transcrição e reparação
Metilação	Resíduos de arginina (mono- ou di-metilação)	Transcrição
Fosforilação	Resíduos de serina e tirosina	Transcrição, reparação e condensação
Ubiquitinação	Resíduos de lisina	Transcrição e reparação

Fonte: TONNA, Stephen; EL-OSTA, Assam; COOPER, Mark E.; TIKELLIS, Chris. Metabolic memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. **Nature Reviews Nephrology**, [s.l.], v. 6, n. 6, p. 332-341, 27 abr. 2010. Springer Science and Business Media LLC.

Comparações entre perfis de modificações pós-traducionais de histonas de células vasculares cultivadas sob hiperglicemia ou normoglicemia, e comparações entre linfócitos de pessoas com e sem diabetes têm descrito diferenças

significativas e que podem estar relacionadas às complicações da DM (CHEN et al., 2016). Um fator indutor da metilação das caudas das histonas é a hiperglicemia (TONNA et al., 2010).

Sun et al. (2010), por meio de estudos pré-clínicos em camundongos, obtiveram achados que indicam que as modificações pós-traducionais de histonas induziram genes pró-fibróticos Pai 1 e p21 em células mesangiais em resposta a TGF β ou a hiperglicemia. Pirola et al. (2011) observaram a hiperacetilação da histona H3K9/K14 em condição de hiperglicemia. Os estudos também têm demonstrado que estas alterações permanecem por anos, mesmo após atingir-se a normoglicemia (CHEN et al. 2016).

4.3.2. Metilação do DNA

A metilação do DNA em regiões promotoras de genes pode reprimir a expressão gênica por meio de vários mecanismos como o recrutamento de repressores transcricionais e por impedimento da ligação do fator de transcrição (JONES, 2012). A metilação ocorre principalmente em citosinas de dinucleotídeos CpG e, geralmente, a metilação do DNA na região promotora resulta em repressão da expressão gênica (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017). Os dinucleotídeos CpG são, geralmente, agrupados em aglomerados nas regiões reguladoras 5' de muitos genes, sendo chamados de ilhas CpG (ZHENG et al., 2017).

Todo este processo de metilação do DNA é mediado pelas DNA metiltransferases DNMT1, DNMT2 e alguns membros da família DNMT3. As metiltransferases transferem um grupo metil da S-adenosil metionina para o carbono 5 da citosina, levando à formação de 5-metilcitosina (ZHENG et al., 2017). DNMT3a e DNMT3b medeiam os novos padrões de metilação do DNA, enquanto a DNMT1 participa da manutenção do padrão de metilação das cadeias de DNA (KATO; NATARAJAN, 2019). A metilação do DNA é uma das modificações epigenéticas mais estáveis (ZHENG et al. 2017). O Quadro 3 traz resumidamente alguns estudos sobre a metilação do DNA em condições de hiperglicemia.

Quadro 3 – Alterações observadas em metilação do DNA em condições de hiperglicemia.

Tipo de estudo	Alteração na metilação do DNA	Referência
Comparação entre pacientes com DM1, com ND vs. sem ND.	Verificou-se metilação diferenciada do DNA correlacionada com a idade do paciente e sexo. Identificaram-se 19 locais potenciais de CpG associados à ND.	Bell et al., 2010
Cultura de células endoteliais humanas.	Hipermetilação em regiões próximas aos locais de início de transcrição do DNA em células vasculares primárias submetidas à hiperglicemia.	Pirola et al., 2011
Pacientes com DM2 com ND vs pacientes DM2 sem ND.	Hipermetilação do promotor de Let-7a-3 aumentada em pacientes com ND.	Peng et al., 2015
Pacientes diabéticos com ND vs diabéticos sem ND	Metilação diferenciada em 187 genes entre os dois grupos estudados, dos quais 21 são suspeitos de estarem relacionados ao desenvolvimento da ND.	Sapienza et al., 2011
Comparação entre pacientes com controle intensivo vs. Convencional	Verificaram-se as variações na metilação do DNA, apoiando que o mecanismo epigenético contribui para a memória metabólica.	Chen et al., 2017

Como observado no Quadro 3, muitos foram os achados relacionados à metilação do DNA e o desenvolvimento das complicações da DM, como a ND. Nota-se também que os estudos apontam as alterações tanto em pacientes com DM1 quanto em pacientes com DM2.

Acredita-se que as alterações da metilação do DNA podem ser herdadas durante o processo da divisão celular, contribuindo para a memória metabólica. Modelos experimentais em peixes-zebra com hiperglicemia, em fibroblastos derivados de diabéticos, e em retinas de ratos diabéticos com baixo controle glicêmico demonstram que a metilação de DNA é herdada (CHEN et al. 2016). Além disso, as alterações epigenéticas na região promotora de genes de RAGEs

implicaram interação cruzada entre epigenética e AGEs, que são dois fatores candidatos relacionados à memória metabólica (HIRAKAWA; TANAKA; NANGAKU, 2017).

El-Osta et al. (2008), em um estudo *in vitro*, submeteram células de linhagem primária de aorta bovina a um ambiente hiperglicêmico (30 mmol/L) por 16 horas. A hiperglicemia transitória induziu alterações epigenéticas de longa duração no promotor da subunidade 65 do fator nuclear NF- κ B, aumentando a expressão do gene p65. Foi verificado que tanto a alteração epigenética quanto a expressão gênica persistiram por pelo menos 6 dias após o estabelecimento da normoglicemia. Também foi observado que a ativação do NF- κ B levou a um aumento da síntese da proteína quimioatrativa 1 e da expressão da molécula de adesão vascular 1 em monócitos, fatores que estão envolvidos na disfunção da pressão arterial.

Vigorelli et al. (2019) indicam que a hiperglicemia pode ser “memorizada” pelas células-tronco por meio das alterações epigenéticas. O estudo verificou que células tronco CD34+, envolvidas na homeostase vascular e neovascularização de tecidos em isquemia, “memorizam” o estresse metabólico por meio de alterações epigenéticas que resultam na autoperpetuação de alterações na expressão gênica. As células-filhas, portanto, podem herdar essas modificações moleculares, cujas repercussões funcionais implicam diretamente na homeostase e reparação tecidual no DM.

4.3.3. Outros componentes epigenéticos

Além das alterações em DNA e em histonas, há outros fatores epigenéticos que podem ser alterados, como os RNAs não codificantes (ncRNAs), especificamente os micro RNAs (miRNAs). Os ncRNAs regulam a expressão gênica e a função de proteínas, além de mediar alterações fenotípicas entre as gerações (PASCHON; ALCARAZ; KIHARA, 2014). Prattichizzo et al. (2016) analisaram evidências sobre as alterações em miRNAs, focando na capacidade de os miRNAs modularem a função endotelial, inflamação e senescência celular em pacientes com DM2.

Os miRNAs são um grupo de pequenos RNAs que estão envolvidos na regulação da expressão de genes (Peng et al., 2015). Os miRNAs estão envolvidos nos processos de desenvolvimento embrionário, proliferação celular e apoptose, mas têm como principais funções estabelecer e manter o estado diferenciado dos diversos tipos celulares de um organismo (SCHOOFF, 2011). Acredita-se que alguns miRNAs estejam envolvidos no desenvolvimento da nefropatia diabética (Peng et al., 2015).

A glicose ativa a PKC (VORONOVA et al., 2017), o que aumenta a ativação de TGF β , fator que aumenta a expressão de miR-192, um miRNA que tem um importante papel na fibrose renal e na patogênese da ND. Especula-se também o papel dos miRNAs na regulação de outros fatores da doença renal, como a apoptose de podócitos, o acúmulo de matriz extracelular e a hipertrofia tubular e glomerular (KATO; NATARAJAN, 2019).

4.4. Relação do Ácido Úrico com a DM

A DM e a HU têm uma estreita relação (GUL; ZAGER, 2018). Baseando-se nisso, diversos estudos buscam compreender como um fator influencia o outro. Há estudos que relacionam especificamente a HU com a DM2. Krishnan et al. em 2012, por meio de um estudo prospectivo durante quinze anos, relataram que a HU em jovens adultos aumenta em 1,87 vezes a chance de desenvolvimento de DM2. Em estudo realizado em Portugal por Abreu et al. em 2011, constatou-se uma relação positiva entre a HU e a resistência insulínica na população portuguesa independentemente da idade, do consumo de tabaco, de álcool, das concentrações de creatinina e do índice de massa corpórea (IMC).

Gul e Zager (2018) afirmam que existem evidências substanciais que associem as altas concentrações séricas de AU e o risco de doença renal em diabéticos. Alguns estudos demonstraram a relação dose-resposta entre o AU sérico e o declínio precoce da função renal em pacientes com DM1 (HOVIND et al., 2011). Jia et al. (2013) identificaram que ilhotas pancreáticas de camundongos tratados com AU eram menores e sintetizavam menos insulina quando comparadas às de camundongos controle. Verificou-se também que o aumento de AU ativou a via de sinalização de NF-kB nas células β pancreáticas, causando aumento na

síntese de óxido nítrico, resultando em maior apoptose destas células e na redução da secreção de insulina. Isso evidencia que há a necessidade de ensaios clínicos com medicamentos que reduzem o AU para avaliar a sua relação causal com o desenvolvimento e progressão da ND (HOVIND et al., 2011).

Leung et al. (2016) sugerem que o AU em excesso desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da ND por causar inflamação e disfunção endotelial. Em estudos com camundongos em situação de AU elevado, o estresse oxidativo causou apoptose de células dos túbulos renais (YANG et al., 2019). Em modelos experimentais utilizando-se ratos, observou-se que a HU induz lesões renais como arteriopatía aferente, glomerulose e fibrose túbulo-intersticial (TSAI et al., 2017). Sabe-se que o aumento de AU causa maior expressão da *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) e a sua liberação por células endoteliais para o meio extracelular. O HMGB1 é uma citocina inflamatória que, quando se liga ao receptor de produtos finais de glicação avançada, induz estresse oxidativo e resposta inflamatória, o que leva à disfunção endotelial (CAI et al., 2017).

O AU elevado tem sido associado ao desenvolvimento de doenças renais (HOVIND; ROSSING; JOHNSON; PARVING, 2011). Ahmed, Pasha, Thakur (2017) sugerem estudos para avaliar o uso de inibidores de xantina oxidase (enzima do processo de metabolização de purinas para AU) em pacientes DM2 na prevenção da ND, já que se tem observado que é mais comum estes pacientes com HU progredirem para o estágio final de doença renal. Oliveira et al. (2017) identificaram que há uma diminuição do *clearance* renal de AU em ratos diabéticos, o que persistiu mesmo após o controle intensivo da glicemia por 12 semanas.

Sugere-se também que as concentrações elevadas de AU tem efeito na estrutura e função das mitocôndrias, como consequência do estresse oxidativo nas células epiteliais do túbulo renal (CRISTÓBAL-GARCÍA et al., 2015). Com o estresse oxidativo, ocorre a peroxidação lipídica da membrana mitocondrial, o que resulta na redução da fluidez da membrana e inchaço mitocondrial. Assim, ocorre a perda da permeabilidade seletiva, disfunção mitocondrial e apoptose (YANG et al., 2019).

Aslan et al. (2019) verificaram a influência do pH nos valores de AU na urina. Na DM a urina é acidificada, podendo causar uricosúria (presença de AU na urina), o que pode contribuir para a ND.

Pilemann-lyberg, Lindhardt, Persson, Andersen e Rossing (2018) observaram que o aumento de AU no sangue estava fracamente associado a um rápido declínio na TFG em uma população de pacientes diabéticos tipo 1 com nefropatia evidente. Posteriormente, em estudo de coorte transversal realizado com 676 pacientes caucasianos com DM1 do grupo *Steno Diabetes Center Copenhagen* não encontrou associação entre os níveis de AU e progressão de doença renal, nem outras complicações decorrentes de DM após realizados ajustes para outros fatores de risco. Desse modo, os autores afirmaram que não há associação entre AU e nefropatia, ou qualquer outra complicação em DM1. Entretanto, os pacientes participantes do estudo foram acompanhados por apenas dois anos (entre 2009 e 2011).

Como verificado, há indícios de relação entre a HU e a DM no desenvolvimento da ND, bem como relação entre a HU e o desenvolvimento da DM. Verificou-se que o AU tem grande influência no desenvolvimento de DM2 por estar relacionado à resistência insulínica. Hovind et al. (2011), em seus estudos, descreve que a HU induz fatores que influenciam o desenvolvimento de lesões renais e a integridade de células β pancreáticas.

4.5. Memória metabólica

Como supracitado, vários são os mecanismos relacionados à hiperglicemia envolvidos no desenvolvimento da ND, e há evidências que sugerem uma relação entre a HU e a DM. Como observado, tanto a HU quanto a DM levam a alterações funcionais nas mitocôndrias resultantes do estresse oxidativo. Venugopal (2016), em Revisão Bibliográfica, afirma que a memória metabólica estabelecida no início da DM não pode ser revertida com um bom controle glicêmico nos estágios posteriores da doença.

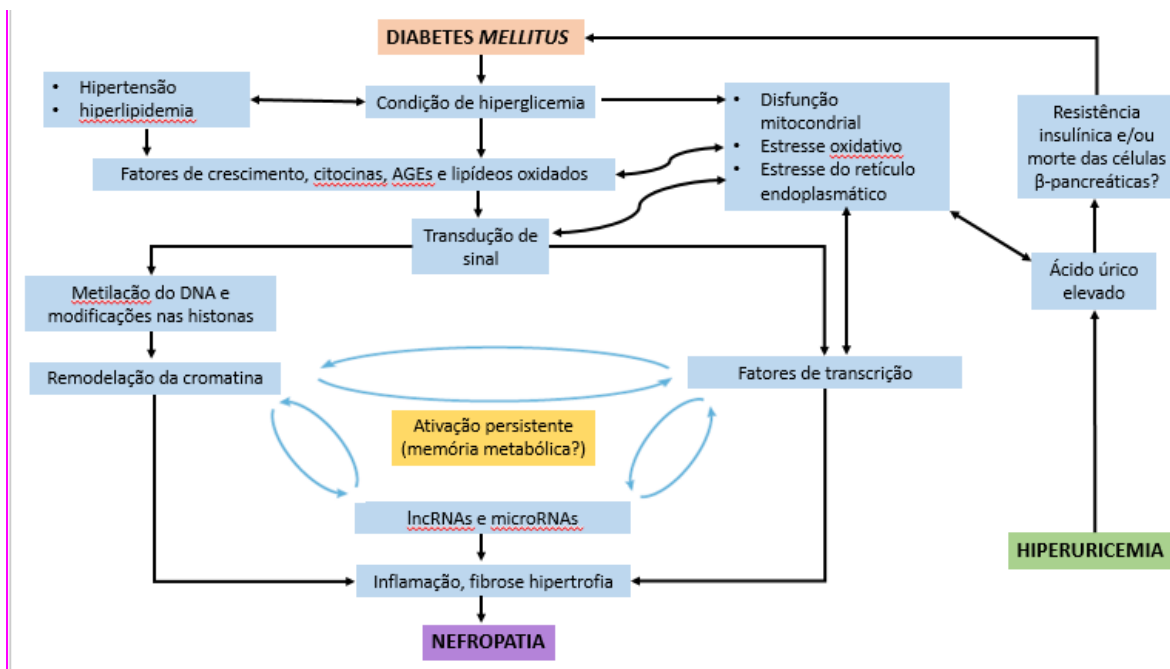
Tem-se demonstrado que a glicotoxicidade induz algumas alterações mitocondriais ou vasculares irreversíveis, que levam a complicações evidentes a

longo prazo, pois causam ativação duradoura de alterações epigenéticas na região promotora dos principais mediadores inflamatórios. Isto foi verificado em estudos envolvendo camundongos (TIKOO et al., 2016). Oliveira et al. (2017), em estudo com ratos submetidos a períodos diferentes de hiperglicemia, observaram que, naqueles submetidos a um longo período de hiperglicemia (12 semanas), alterações metabólicas (incluindo o *clearance* de AU) e de vias relacionadas à indução de fibrose renal não foram revertidas nas 12 semanas posteriores de controle glicêmico.

Como observado anteriormente, é provável que a memória metabólica ocorra como consequência de alterações funcionais nas mitocôndrias, que são mantidas por longo prazo com suporte de mecanismos epigenéticos. Soma-se a isso o fato de que as alterações no DNA mitocondrial que ocorrem durante a hiperglicemia modificam o funcionamento da cadeia respiratória, levando a um processo mais acelerado de produção de EROs. Assim forma-se um ciclo retroalimentado no qual há *feedback* positivo entre as modificações no DNA e o estresse oxidativo (VORONOVA et al., 2017). Sabe-se, ademais, que a HU interfere no funcionamento adequado das mitocôndrias, o que permite sugerir a possibilidade da HU atuar no processo de memória metabólica.

Estes mecanismos envolvendo a HU em estado de hiperglicemia e sua relação com a função mitocondrial são demonstrados na Figura 9, em que se observa a interação destes com fatores epigenéticos e, sugestivamente, levam à memória metabólica.

Figura 9 – Resumo dos mecanismos envolvidos na ND, correlacionando-se a hiperglicemia e a HU.



Fonte: KATO, Mitsuo; NATARAJAN, Rama. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. **Nature Reviews: NEPHROGENETICS**, City Of Hope, v. 15, p.327-345, jun. 2019. – Adaptado.

Portanto, são diversos os fatores que influenciam a ND e nota-se como todos eles estão interligados.

5. DISCUSSÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema mundial de saúde e tem-se observado um aumento crescente de sua prevalência, cujos custos de tratamento são altos (FOUAD; FATHY; ZIDAN, 2016). Tanto a DM como a HU são consideradas causas da DRC. A ND acomete, aproximadamente, entre 10 a 40% dos diabéticos e é a principal causa da DRC em pacientes que iniciam hemodiálise, assim é a segunda complicação diabética de maior custo (MACIEL; VASCONCELOS; ANDRADE, 2019).

Desse modo, é importante identificar os fatores de risco, pois assim pode-se estabelecer estratégias que previnam a ND. Os estudos impactam na qualidade de vida de pacientes, porque há a possibilidade do desenvolvimento de novas

terapias, que têm ação em alvos moleculares envolvidos na ND e, possivelmente, na memória metabólica, como a síntese de produtos finais de glicação, a geração de EROs, dentre outros fatores (YANG et al., 2019).

Quanto ao estudo de DM1 no qual se observou uma redução na secreção de insulina sob desafio de glicose nas ilhotas de camundongos tratadas com ácido úrico, os efeitos deletérios do ácido úrico nas células β pancreáticas foram atenuados por benzbromarona, um inibidor dos transportadores de ácido úrico, inibidor da NOS L-NMMA e Bay 11-7082, um inibidor da NF-kB (JIA et al., 2013).

Quanto ao estresse oxidativo, deve-se estabelecer melhor a relação entre as concentrações de glicose e o estresse oxidativo, o que implica desenvolver mais estudos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, pois é interessante entender se há diferença entre pacientes que apresentam picos glicêmicos e aqueles que apresentam uma glicemia alta, mas constante (VORONOVA et al., 2017).

É importante ressaltar que o tratamento para a prevenção de DM2 influencia no desenvolvimento de HU, já que são fatores que se influenciam e que são relacionados à obesidade. Assim, a prática de exercícios físicos bem como a alimentação fazem parte da prevenção às complicações dessas alterações metabólicas. Assim, nota-se que a prevenção e o tratamento vão além da terapia medicamentosa. Sendo que a prevenção e o tratamento precoce da DM e da HU também causam impacto nos custos com Saúde Pública, já que são milhões de pessoas que estão em tratamento por problemas renais (SBD, 2020).

Outro ponto importante é que os estudos que evidenciam a relação da epigenética com o desenvolvimento da memória metabólica e consequente ND possibilitam o uso de biomarcadores epigenéticos que auxiliariam na precoce detecção da ND, bem como na sua prevenção (KATO; NATARAJAN 2019).

6. CONCLUSÃO

Nesta Revisão, verificou-se que há indícios da relação entre a DM e a HU e de que ambos fatores influenciam no desenvolvimento de uma memória metabólica, que se inicia pelos eventos mitocondriais causados tanto pela

hiperglicemia quanto pela hiperuricemia que aumentam a síntese de EROs e que são propagadas por influenciarem nos eventos epigenéticos que são transmitidos para as posteriores gerações celulares através da divisão celular.

7. BIBLIOGRAFIA

ABREU, Estela; FONSECA, Maria João; SANTOS, Ana Cristina. Hipereucemia e a resistência à insulina, **Acta Med Port.** 2011; 24(S2): 565-574.

ADA, AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (Org.). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. **Diabetes Care**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.14-31, 20 dez. 2019. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-s002>.

AHMED, Suhail Bin; PASHA, Ather Akhtar; THAKUR, Yogita Singh. The association of Hyperuricemia with progressive Diabetic Nephropathy in patients with Type II Diabetes mellitus. **International Archives Of Integrated Medicine**, Telangana, v. 4, n. 11, p.269-274, 04 nov. 2017.

AHOLA, Aila J.; SANDHOLM, Niina; FORSBLOM, Carol; HARJUTSALO, Valma; DAHLSTRÖM, Emma; GROOP, Per-henrik. The serum uric acid concentration is not causally linked to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. **Kidney International**, [s.l.], v. 91, n. 5, p.1178-1185, maio 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.025>.

ALI, Nurshad et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 11, p.1-12, 1 nov. 2018. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0206850>.

ALICIC, Radica Z.; ROONEY, Michele T.; TUTTLE, Katherine R.. Diabetic Kidney Disease. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 12, n. 12, p.2032-2045, 18 maio 2017. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.11491116>.

ALHASSAN, Adamu Jibrine. COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS: AN INSIGHT IN TO BIOCHEMICAL BASIS. **European Journal Of Pharmaceutical And Medical Research**, Sokoto, v. 2, n. 6, p.114-120, 15 jan. 2019.

AMORIM, Rayne Gomes; GUEDES, Glaucévane da Silva; VASCONCELOS, Sandra Mary de Lima; SANTOS, Juliana Célia de Farias. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. : Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 5, n. 111, p. 577-587, fev. 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20190077>.

A LUYCKX, Valerie; TONELLI, Marcello; STANIFER, John W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bulletin Of The World Health Organization**, [s.l.], v. 96, n. 6, p.414-422, 20 abr. 2018. WHO Press. <http://dx.doi.org/10.2471/blt.17.206441>.

ALVES, Cláudia Maria Pereira; LIMA, Carla Santos; OLIVEIRA, Fábio iJosé LIma. Nefropatia diabética: avaliação dos fatores de risco para seu desenvolvimento. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, Maceió, p.97-100, mar. 2011. Bimestral.

ARAÚJO, Érica Sara Souza de. **Estabilidade do controle epigenético em células humanas normais e transformadas**. 2012. 34 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia/genética, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

ASLAN, Gamze; AFSAR, Baris; SAG, Alan a.; CAMKIRAN, Volkan; ERDEN, Nihan; YILMAZ, Sezen; SIRIOPOL, Dimitrie; INCIR, Said; YOU, Zhiying; GARCIA, Miguel I. The Effect of Urine pH and Urinary Uric Acid Levels on the Development of Contrast Nephropathy. **Kidney And Blood Pressure Research**, [s.l.], v. 45, n. 1, p.131-141, 20 dez. 2019. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000504547>.

BARBOSA, Júnia H. Porto; SOUZA, Isis T.; SANTANA, Antônio E. G.; GOULART, Marília O. F.. DETERMINATION OF ADVANCED GLYCATION (AGEs) AND LIPOXIDATION (ALEs) END PRODUCTS IN FOODS AND BIOLOGICAL SYSTEMS: advances, challenges and perspectives. : ADVANCES, CHALLENGES AND PERSPECTIVES. **Química Nova**, [s.l.], p. 608-620, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20160048>.

BELL, Christopher G; TESCHENDORFF, Andrew e; RAKYAN, Vardhman K; MAXWELL, Alexander P; BECK, Stephan; A SAVAGE, David. Genome-wide DNA methylation analysis for diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus. **Bmc Medical Genomics**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.1-11, 5 ago. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-8794-3-33>.

BOER, Ian H. de. Temporal Trends in the Prevalence of Diabetic Kidney Disease in the United States. **Jama**, [s.l.], v. 305, n. 24, p.2532-2539, 22 jun. 2011. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.861>.

CAI, Wei et al. Uric Acid Induces Endothelial Dysfunction by Activating the HMGB1/RAGE Signaling Pathway. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2017, p.1-11, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4391920>.

CERIELLO, Antonio; IHNAT, Michael A.; THORPE, Jessica E.. The “Metabolic Memory”: Is More Than Just Tight Glucose Control Necessary to Prevent Diabetic Complications?. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v.

94, n. 2, p.410-415, 1 fev. 2009. The Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1824>.

CERQUEIRA, Fernanda Menezes; MEDEIROS, Marisa Helena Gennari de; AUGUSTO, Ohara. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. : controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 441-449, abr. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422007000200036>.

CHEN, Zhuo; MIAO, Feng; PATERSON, Andrew D.; LACHIN, John M.; ZHANG, Lingxiao; SCHONES, Dustin E.; WU, Xiwei; WANG, Jinhui; TOMPKINS, Joshua D.; GENUTH, Saul. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 113, n. 21, p. 3002-3011, 9 maio 2016. Proceedings of the National Academy of Sciences.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1603712113>.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 329, n. 14, p. 977-986, 30 set. 1993. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199309303291401>.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018, 2017-2018, São Paulo. **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2017-2018**. São Paulo: Clannad, 2017. 383 p.

DUSTING, Gregory J; SELEMIDIS, Stavros; JIANG, Fan. Mechanisms for suppressing NADPH oxidase in the vascular wall. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [s.l.], v. 100, n. 1, p. 97-103, mar. 2005. FapUNIFESP (SciELO).
<http://dx.doi.org/10.1590/s0074-02762005000900016>.

EL-OSTA, Assam; BRASACCHIO, Daniella; YAO, Dachun; POCAI, Alessandro; JONES, Peter L.; ROEDER, Robert G.; COOPER, Mark E.; BROWNLEE, Michael. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. **Journal Of Experimental Medicine**, [s.l.], v. 205, n. 10, p. 2409-2417, 22 set. 2008. Rockefeller University Press. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20081188>.

FERREIRA, Leandro Tadeu et al. Diabetes melito: hiperglicemia crônica e suas complicações. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.182-188, 20 dez. 2011. NEPAS. <http://dx.doi.org/10.7322/abcs.v36i3.59>.

FILIPPATOS, G. S. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.712-720, 3 jan. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq473>.

FOUAD, Mohamed; FATHY, Hoda; ZIDAN, Amal. Serum uric acid and its association with hypertension, early nephropathy and chronic kidney disease in type 2 diabetic patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 38, n. 4, p. 403-410, 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20160065>.

GUL, Ambreen; ZAGER, Philip. Does Altered Uric Acid Metabolism Contribute to Diabetic Kidney Disease Pathophysiology? **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 18, n. 4, p. 1-9, 1 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-018-0985-5>.

HEERSPINK, Hidde J.I.; PERKINS, Bruce A.; FITCHETT, David H.; HUSAIN, Mansoor; CHERNEY, David Z. I. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus. **Circulation**, [s.l.], v. 134, n. 10, p.752-772, 6 set. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.116.021887>.

HIRAKAWA, Yosuke; TANAKA, Tetsuhiro; NANGAKU, Masaomi. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. **Journal Of Diabetes Investigation**, [s.l.], v. 8, n. 3, p.261-271, 13 mar. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12624>.

HOVIND, Peter et al. Serum Uric Acid as a New Player in the Development of Diabetic Nephropathy. **Journal Of Renal Nutrition**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.124-127, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jrn.2010.10.024>.

International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas , 8th Ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation 2017.

JIA, Lu et al. Hyperuricemia Causes Pancreatic β -Cell Death and Dysfunction through NF- κ B Signaling Pathway. **Plos One**, [s.l.], v. 8, n. 10, p.1-12, 25 out. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0078284>.

JONES, Peter A.. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. : islands, start sites, gene bodies and beyond. **Nature Reviews Genetics**, [s.l.], v. 13, n. 7, p. 484-492, 29 maio 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg3230>.

JOHNSON, Richard J.; PEREZ-POZO, Santos E.; SAUTIN, Yuri Y.; MANITIUS, Jacek; SANCHEZ-LOZADA, Laura Gabriela; FEIG, Daniel I.; SHAFIU, Mohamed; SEGAL, Mark; GLASSOCK, Richard J.; SHIMADA, Michiko. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes?. : Could Excessive Fructose Intake and Uric Acid Cause Type 2 Diabetes?. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 30, n. 1, p. 96-116, 16 jan. 2009. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2008-0033>.

KANWAR, Yashpal S. et al. A Glimpse of Various Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. **Annual Review Of Pathology: Mechanisms of Disease**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.395-423, 28 fev. 2011. Annual Reviews. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150>.

KATO, Mitsuo; NATARAJAN, Rama. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. **Nature Reviews: NEPHROGENETICS**, City Of Hope, v. 15, p.327-345, jun. 2019.

KLEINBERGER, Jeffrey W.; POLLIN, Toni I.. Undiagnosed MODY: time for action. : Time for Action. **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 15, n. 12, p. 110-121, 12 out. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-015-0681-7>.

KOYA, Daisuke. Diabetic kidney disease: its current trends and future therapeutic perspectives. : Its current trends and future therapeutic perspectives. **Journal Of Diabetes Investigation**, [s.l.], v. 10, n. 5, p. 1174-1176, 22 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.13121>.

KRISHNAN, E. et al. Hyperuricemia in Young Adults and Risk of Insulin Resistance, Prediabetes, and Diabetes: A 15-Year Follow-up Study. **American Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 176, n. 2, p.108-116, 2 jul. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kws002>.

LAL, Sapna Smith et al. Hyperuricemia, high serum urea and hypoproteinemia are the risk factor for diabetes. **Asian Journal Of Medical Sciences**. Allahabad, p. 33-34. set. 2009.

LATIF, Hina et al. Correlation between Serum Uric Acid Level and Microalbuminuria in Type-2 Diabetic Nephropathy. **Pakistan Journal Of Medical Sciences**, [s.l.], v.

33, n. 6, p.1371-1375, 15 nov. 2017. Pakistan Journal of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.336.13224>.

LEUNG, Wilson Kc et al. Diabetic nephropathy and endothelial dysfunction: Current and future therapies, and emerging of vascular imaging for preclinical renal-kinetic study. **Life Sciences**, [s.l.], v. 166, p.121-130, dez. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.10.015>.

LIU, Rui et al. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2015, p.1-12, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/762820>.

LUNA, Pastor; GUARNER, Verónica; FARÍAS, José M.; HERNÁNDEZ-PACHECO, Guadalupe; MARTÍNEZ, Martín. Importance of Metabolic Memory in the Development of Vascular Complications in Diabetic Patients. **Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia**, [s.l.], v. 30, n. 5, p.1369-1378, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.008>.

MACIEL, Raysa Oliveira; VASCONCELOS, Marília Rabelo Sant Anna; ANDRADE, Claudia Roberta. Nefropatia diabética - incidência e fatores de risco associados. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s.l.], v. 2, n. 4, p. 3808-3823, 2019. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv2n4-142>.

MAGHBOOLI, Zhila; LARIJANI, Bagher; EMAMGHOLIPOUR, Solaleh; AMINI, Manochehr; KESHTKAR, Abbasali; PASALAR, Parvin. Aberrant DNA methylation patterns in diabetic nephropathy. **Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.69-77, 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2251-6581-13-69>.

MAIUOLO, Jessica et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. **International Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 213, p.8-14, jun. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>.

MANIGRASSO, Michaele B.; JURANEK, Judyta; RAMASAMY, Ravichandran; SCHMIDT, Ann Marie. Unlocking the biology of RAGE in diabetic microvascular complications. **Trends In Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 25, n. 1, p. 15-22, jan. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.08.002>.

MENDE, Christian. Management of Chronic Kidney Disease: the relationship between serum uric acid and development of nephropathy. : The Relationship Between Serum Uric Acid and Development of Nephropathy. **Advances In Therapy**, [s.l.], v. 32, n. 12, p. 1177-1191, dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0272-7>.

MIRANDA, Josiane Aparecida de et al. O papel do ácido úrico na resistência insulínica em crianças e adolescentes com obesidade. **Revista Paulista de Pediatria**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.431-436, dez. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.009>.

MONICA, Tudorache; LOREDANA, Hanzu-pazara; DANIELA, Duşa; CARMEN, Ciufu; NICOLAE, Ceamitru; ILEANA, Ion. The Influence of Glicated Hemoglobine on Whole Blood Viscosity in Patients with Diabetic Nephropathy. **Ars Medica Tomitana**, [s.l.], v. 24, n. 2, p.96-100, 1 maio 2018. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.2478/arsm-2018-0018>.

MUIESAN, Maria Lorenza et al. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. **European Cardiology Review**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.54-59, 2016. Radcliffe Group Ltd. <http://dx.doi.org/10.15420/ecr.2016:4:2>.

NASHAR, Khaled; FRIED, Linda F.. Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor?. **Advances In Chronic Kidney Disease**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.386-391, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2012.05.004>.

OLIVEIRA, Antonio Anax F. de et al. Sustained kidney biochemical derangement in treated experimental diabetes: a clue to metabolic memory. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-15, 12 jan. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep40544>.

PASCHON, Vera; ALCARAZ, Ana C.; KIHARA, Alexandre H.. FORMAÇÃO DA MEMÓRIA ESTÁ ASSOCIADA COM MECANISMOS EPIGENÉTICOS QUE SÃO PASSADOS DE GERAÇÃO PARA GERAÇÃO (CÉREBRO LAMARKIANO). **Nanocell News**, [s.l.], v. 1, n. 11, p. 1-4, 13 maio 2014. Instituto Nanocell. <http://dx.doi.org/10.15729/nanocellnews.2014.05.13.001>.

PRATTICHIZZO, F. et al. Extracellular microRNAs and endothelial hyperglycaemic memory: a therapeutic opportunity?. : a therapeutic opportunity?. **Diabetes, Obesity And Metabolism**, [s.l.], v. 18, n. 9, p. 855-867, 22 jun. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12688>.

PENG, Rui; LIU, Handeng; PENG, Huimin; ZHOU, Ji; ZHA, He; CHEN, Xin; ZHANG, Luyu; SUN, Yan; YIN, Pin; WEN, Li. Promoter hypermethylation of let-7a-3 is relevant to its down-expression in diabetic nephropathy by targeting UHRF1. **Gene**, [s.l.], v. 570, n. 1, p. 57-63, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.073>.

PILEMANN-LYBERG, Sascha; HANSEN, Tine Willum; PERSSON, Frederik; THEILADE, Simone; AHLUWALIA, Tarunveer Singh; FRYSTYK, Jan; ROSSING, Peter. Uric acid is not associated with diabetic nephropathy and other complications in type 1 diabetes. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.659-

666, 11 abr. 2018. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfy076>.

PIROLA, L.; BALCERCZYK, A.; TOTHILL, R. W.; HAVIV, I.; KASPI, A.; LUNKE, S.; ZIEMANN, M.; KARAGIANNIS, T.; TONNA, S.; KOWALCZYK, A.. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells. **Genome Research**, [s.l.], v. 21, n. 10, p.1601-1615, 2 set. 2011. Cold Spring Harbor Laboratory. <http://dx.doi.org/10.1101/gr.116095.110>.

PITOCCO, Dario; TESAURO, Manfredi; ALESSANDRO, Rizzi; GHIRLANDA, Giovanni; CARDILLO, Carmine. Oxidative Stress in Diabetes: implications for vascular and other complications. : Implications for Vascular and Other Complications. **International Journal Of Molecular Sciences**, [s.l.], v. 14, n. 11, p. 21525-21550, 30 out. 2013. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms141121525>.

POP-BUSUI, Rodica; HERMAN, William H.; FELDMAN, Eva L.; LOW, Phillip A.; MARTIN, Catherine L.; CLEARY, Patricia A.; WABERSKI, Barbara H.; LACHIN, John M.; ALBERS, James W.. DCCT and EDIC Studies in Type 1 Diabetes: Lessons for Diabetic Neuropathy Regarding Metabolic Memory and Natural History. **Current Diabetes Reports**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.276-282, 13 maio 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-010-0120-8>.

PRAKASH, Kirti; FOURNIER, David. Histone Code and Higher-Order Chromatin Folding: a hypothesis. : A Hypothesis. **Genomics And Computational Biology**, [s.l.], v. 3, n. 2, p. 41, 31 jan. 2017. Kernel Press UG (haftungsbeschränkt). <http://dx.doi.org/10.18547/gcb.2017.vol3.iss2.e41>.

QIU, Ling et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors in healthy adults from Northern and Northeastern Chinese provinces. **Bmc Public Health**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.1-9, 17 jul. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-664>.

RAMIREZ, Maria Erika G.; BARGMAN, Joanne M.. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: a new target in an old enemy :: a review. : A new target in an old enemy – A review. **Journal Of Advanced Research**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 551-554, set. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2017.04.006>.

REDDY, Marpadga A.; ZHANG, Erli; NATARAJAN, Rama. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory. **Diabetologia**, [s.l.], v. 58, n. 3, p.443-455, 7 dez. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-014-3462-y>.

RHEE, Sang Youl; KIM, Young Seol. The Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Vascular Complications. **Diabetes & Metabolism Journal**, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 188, 2018. Korean Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2017.0105>.

SAPIENZA, Carmen; LEE, Jean; POWELL, Jasmine; ERINLE, Oluwatoyin; YAFAI, Faahud; REICHERT, James; SIRAJ, Elias S.; MADAIU, Michael. DNA methylation profiling identifies epigenetic differences between diabetes patients with ESRD and diabetes patients without nephropathy. **Epigenetics**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.20-28, jan. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.4161/epi.6.1.13362>.

SCHLESINGER, Naomi. Dietary Factors and Hyperuricaemia. **Current Pharmaceutical Design**, [s.l.], v. 11, n. 32, p.4133-4138, 1 dez. 2005. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/138161205774913273>.

SHARMA, Dilip et al. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 128, p.91-108, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.04.010>.

SCHOOOF, Cláudia Regina Gasque. **Análise da função dos microRNAs na regulação de DNMT3B/dnmt3b e MECP2/Mecp2**. 2011. 58 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Biologia(genética), Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

SOULIS, T.; THALLAS, V.; YOUSSEF, S.; GILBERT, R. E.; MCWILLIAM, B. G.; COOPER, M. E.; MURRAY-MCINTOSH, R. P.. Advanced glycation end products and their receptors co-localise in rat organs susceptible to diabetic microvascular injury. **Diabetologia**, [s.l.], v. 40, n. 6, p. 619-628, 30 maio 1997. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050725>.

SUN, Guangdong; REDDY, Marpadga A.; YUAN, Hang; LANTING, Linda; KATO, Mitsuo; NATARAJAN, Rama. Epigenetic Histone Methylation Modulates Fibrotic Gene Expression. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 21, n. 12, p. 2069-2080, 7 out. 2010. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2010060633>.

SUN, Jing; WANG, Yangwei; CUI, Wenpeng; LOU, Yan; SUN, Guangdong; ZHANG, Dongmei; MIAO, Lining. Role of Epigenetic Histone Modifications in Diabetic Kidney Disease Involving Renal Fibrosis. **Journal Of Diabetes Research**, [s.l.], v. 2017, p.1-11, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/7242384>.

TaalMW: Risk factors and chronic kidney disease. In: Brenner and Rector's The Kidney, 10th Ed., edited by Skorecki K, Amsterdam, Elsevier, 2015, pp 669–692.e7

TAPPY, Luc; Lê, Kim-anne. Metabolic Effects of Fructose and the Worldwide Increase in Obesity. **Physiological Reviews**, [s.l.], v. 90, n. 1, p. 23-46, jan. 2010. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00019.2009>.

TESTA, Roberto et al. The “Metabolic Memory” Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. **Nutrients**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.437-446, 28 abr. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu9050437>.

TIKOO, Kulbhushan; SHARMA, Ekta; AMARA, Venkateswara Rao; PAMULAPATI, Himani; DHAWALE, Vaibhav Shrirang. Metformin Improves Metabolic Memory in High Fat Diet (HFD)-induced Renal Dysfunction. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 291, n. 42, p.21848-21856, 22 ago. 2016. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.c116.732990>.

THOMÉ, Fernando Saldanha et al. Brazilian chronic dialysis survey 2017. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.208-214, jun. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>.

TSAI, Ching-wei et al. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.1-16, 20 jan. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170393>.

TONNA, Stephen; EL-OSTA, Assam; COOPER, Mark E.; TIKELLIS, Chris. Metabolic memory and diabetic nephropathy: potential role for epigenetic mechanisms. : potential role for epigenetic mechanisms. **Nature Reviews Nephrology**, [s.l.], v. 6, n. 6, p. 332-341, 27 abr. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2010.55>.

TONNEIJCK, Lennart; MUSKIET, Marcel H.a.; SMITS, Mark M.; VAN BOMMEL, Erik J.; HEERSPINK, Hiddo J.I.; VAN RAALTE, Daniël H.; JOLLES, Jaap A.. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 28, n. 4, p.1023-1039, 31 jan. 2017. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2016060666>.

TSUSHIMA, Yu et al. Uric Acid Secretion from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. **Journal Of Biological Chemistry**, [s.l.], v. 288, n. 38, p.27138-27149, 2 ago. 2013. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m113.485094>.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). **Biologia Celular**: atlas digital. Atlas Digital. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/biologiacelularatlas/org6.htm>. Acesso em: 12 maio 2020.

VENUGOPAL, Subhashree. Hyperglycemic memory and its long term effects in diabetes. **Biomedical Research 2016**, Tamilnadu, p.354-361, abr. 2016.

VIGORELLI, Vera et al. Abnormal DNA Methylation Induced by Hyperglycemia Reduces CXCR4 Gene Expression in CD34+Stem Cells. **Journal Of The American Heart Association**, [s.l.], v. 8, n. 9, p. 1-24, 7 maio 2019. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.118.010012>.

VLASSARA, H. et al. Advanced glycation end products induce glomerular sclerosis and albuminuria in normal rats. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 91, n. 24, p. 11704-11708, 22 nov. 1994. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.91.24.11704>.

VORONOVA, Veronika et al. Interpretation of metabolic memory phenomenon using a physiological systems model: What drives oxidative stress following glucose normalization?. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 2, p.1-16, 8 fev. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171781>.

YANG, Lijuan et al. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy. **Renal Failure**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.616-622, 1 jan. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/0886022x.2019.1633350>.

ZHENG, Jia; CHENG, Jing; ZHANG, Qian; XIAO, Xinhua. Novel insights into DNA methylation and its critical implications in diabetic vascular complications. **Bioscience Reports**, [s.l.], v. 37, n. 2, p.1-14, 15 mar. 2017. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20160611>.

ZHONG, Xueyu; LIAO, Yunfei; CHEN, Lulu; LIU, Geng; FENG, Yong; ZENG, Tianshu; ZHANG, Jingjing. The MicroRNAs in the Pathogenesis of Metabolic Memory. **Endocrinology**, [s.l.], v. 156, n. 9, p.3157-3168, set. 2015. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2015-1063>.

Luca Claudio Q. Edizinho

Data e assinatura do aluno(a)

Ana Paula de Melo Loureiro

Data e assinatura do orientador(a)