

Hipouricemia renal en la diabetes mellitus infanto-juvenil

T. Durá Travé*, M. Moya Benavent*, J. Casero Ariza**

Resumen. Se comparan la uricemia, la eliminación urinaria de ácido úrico, la carga de filtración del ácido úrico (CFu) y la fracción de excreción porcentual de ácido úrico (FEu), entre un grupo de jóvenes diabéticos sin microalbuminuria (n=17), entre 5,5 y 16,8 años de edad, y un grupo control (n=22). La uricemia del grupo control era superior ($p<0,05$) a la del grupo diabético ($3,6\pm 0,6$ vs. $2,9\pm 0,7$ mg/dl); mientras que la eliminación urinaria de ácido úrico era superior ($p<0,05$) en el grupo diabético respecto al grupo control ($17,6\pm 4,8$ vs. $13,6\pm 5,1$ mg/kg/d). La CFu no difería entre ambos grupos ($2,5\pm 1,0$ vs. $2,4\pm 0,7$ mg/min/1,73m²); siendo la FEu en el grupo diabético superior ($p<0,05$) respecto al grupo control ($20,9\pm 11,9$ vs. $11,4\pm 4,8\%$). No se ha encontrado correlación entre la uricemia y uricosuria con la insulinoterapia (U/kg/d), el control metabólico y el tiempo de evolución. Estos resultados sugieren que los jóvenes diabéticos parecen presentar -ya desde las primeras etapas de su enfermedad- una hipouricemia renal, cuyo mecanismo patogénico se debería a un defecto estructural y/o funcional del túbulo renal.

An Esp Pediatr 1996;44:425-428.

Palabras clave: Carga de filtración de ácido úrico; Diabetes mellitus insulino-dependiente. Fracción de excreción porcentual de ácido úrico; Hiperuricosuria; Hipouricemia.

RENAL HYPOURICEMIA IN YOUNG INSULIN-DEPENDENT DIABETICS

Abstract. Objective: To evaluate renal tubular function in young insulin dependent diabetics. **Patients and methods:** Plasma uric acid levels, renal urate excretion, uric acid tubular load and uric acid fractional excretion were compared between a group of young diabetics without microalbuminuria (n= 27), between 5.5 and 16.8 years of age, and a control group (n = 22). **Results:** The plasma uric acid levels was lower in the diabetic group than in the control group (2.9 ± 0.7 vs 3.6 ± 0.6 mg/dl). The renal excretion of urate was higher in the diabetic group than in the control group (17.6 ± 4.8 vs 13.6 ± 5.1 mg/kg/d). The uric acid tubular load was similar in both groups (2.5 ± 1.0 vs 2.4 ± 0.7 mg/min/1.73 m²). The uric acid fractional excretion was higher in the diabetic group than in the control group (20.9 ± 11.9 vs $11.4 \pm 4.8\%$). No correlation between plasma uric acid level and renal urate excretion with insulin therapy (U/kg/d), metabolic control or the time of evolution was found. **Conclusions:** These results suggest that, in young diabetics, there is a renal hypouricemia due to tubular defects.

Key words: Uric acid tubular load. Insulin-dependent diabetes mellitus. Uric acid fractional excretion. Hyperuricosuria. Hypouricemia.

*Servicio de Pediatría. **Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de San Juan. Facultad de Medicina. Universidad de Alicante. San Juan de Alicante.

Correspondencia: T. Durá Orense, 7-5º Dcha. 03003 Alicante.

Recibido: Febrero 1995

Aceptado: Septiembre 1995

Introducción

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas y su eliminación es, fundamentalmente, renal⁽¹⁾. La excreción renal de ácido úrico es compleja, caracterizándose por una reabsorción en los primeros segmentos del túbulo proximal (reabsorción presecretora), posterior secreción tubular y una segunda reabsorción en los últimos segmentos del túbulo proximal (reabsorción postsecretora); requiriendo, por tanto, de una integridad estructural y/o funcional del túbulo renal^(2,3).

En la historia natural de la nefropatía diabética existe una fase silente en la que se pueden llegar a detectar alteraciones glomerulares estructurales y/o funcionales (microalbuminuria, hiperfiltración glomerular e hipertensión arterial), cuya detección precoz conviene realizar dadas sus connotaciones pronósticas⁽⁴⁻⁶⁾ y la posibilidad de su normalización con un estricto control metabólico⁽⁷⁾. También se han descrito, desde etapas muy precoces de la enfermedad, trastornos de la función tubular renal (mayor eliminación urinaria de N-Acetil-B-D-glucosaminidasa y beta-2-microglobulina), en relación con el control metabólico y/o evolución de la enfermedad, que se han interpretado como marcadores precoces de lesión renal⁽⁸⁻¹⁰⁾. Por tanto, la homeostasis y/o excreción renal del ácido úrico en los pacientes diabéticos, como ya han apuntado algunos autores^(11,12), podría estar condicionada por el grado de integridad estructural y/o funcional del túbulo renal.

El objetivo del presente trabajo consiste en estudiar la excreción renal de ácido úrico en un grupo de jóvenes diabéticos, analizándose su repercusión en la homeostasis del ácido úrico y su relación con el control metabólico de la enfermedad, valorando su posible aplicación clínica en la detección precoz de lesión tubular y/o nefropatía silente.

Material y métodos

A un grupo de 17 jóvenes diabéticos, entre 5,5 y 16,8 años de edad, en tratamiento convencional con dos inyecciones diarias de insulina, tras un ayuno de 12 horas se les practicó una extracción sanguínea para la determinación sérica de glucosa (mg/dl), HbA_{1c} (%), creatinina (mg/dl) y ácido úrico (mg/dl). A la totalidad del grupo se les recogió orina de 24 horas para la cuantificación del filtrado glomerular (GFR), excreción de albúmina en orina (EAO) y eliminación urinaria de ácido úrico. Se ha calculado la carga de filtración de ácido úrico (CFu), con la fórmula:

Tabla I Características clínicas (X±DE) del grupo diabético y del grupo control

	Diabéticos (n=17)	Controles (n=22)
Edad (años)	10,8±2,3	10,2±2,3
Evolución (años)	4,7±3,2	-
Talla (SDS)	+0,09±1,1	-0,23±1,4
IMC (%)	98,2±12,4	98,3±21,8
Insulina (U/kg/d)	0,81±0,3	-
Tensión arterial (mmHg):		
Sistólica (TS)	96,3±8,5	103,4±13,6
Diastólica (TD)	57±6,5	62,7±8,5

$$CFu \text{ (mg/min/1,73m}^2\text{)} = \frac{\text{uricemia (mg/ml)}}{\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)}}$$

así como la fracción de excreción porcentual de ácido úrico (FEu), con la fórmula:

$$FEu \text{ (%) = } \frac{Uo/Up}{Cro/Crp} \times 100$$

(Uo=ácido úrico en orina. Up=ácido úrico plasmático. Cro=creatinina urinaria. Crp=creatinina plasmática).

A un grupo de 22 niños sanos (grupo control), entre 5,54 y 14,8 años de edad, se les cuantificó -en idénticas condiciones que al grupo diabético- las mismas determinaciones en sangre (glucosa, HbA_{1c}, creatinina y ácido úrico) y orina (GFR, EAO, ácido úrico, CFu y FEu).

La determinación bioquímica en sangre y orina se realizó mediante el autoanalizador Synchron CX5 (Beckman). La HbA_{1c} se determinó con reactivos Boehringer-Mannheim (V.N.: < 8%). La EAO se cuantificó por nefelometría (Away Protein System-Beckman), considerándose microalbuminuria cuando la EAO superaba los 12 µg/min^(13,14), siendo su detección motivo de exclusión. El GFR se obtuvo mediante el aclaramiento endógeno de creatinina.

El estudio estadístico se ha realizado con el programa SIGMA PLUS (Horus Hardware 1987), mediante las pruebas de la t de Student y el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

Resultados

En la **tabla I** se exponen los resultados de los parámetros clínicos estudiados tanto en el grupo diabético como en el grupo control, no apreciándose diferencias significativas.

En la **tabla II** se exponen y comparan los resultados analíticos entre el grupo diabético y el grupo control. Tanto la glucemia (206,6±98,3 vs. 89±9,3 mg/dl) como la HbA_{1c} (9,2±1,5 vs. 6,1±1%) del grupo diabético eran significativamente superiores (p<0,05) a las del grupo control; mientras que la uricemia del grupo control era significativamente superior (p>0,05) a la del

Tabla II Estudio comparativo de los resultados analíticos evaluados entre el grupo diabético y el grupo control

	Diabéticos (n=17)	Controles (n=22)	(p)
Glucemia (mg/dl)	206,6±98,33	89,0±9,3	<0,001
HbA _{1c}	9,2±1,5	6,1±1,0	<0,01
Uricemia (mg/dl)	2,9±0,7	3,6±0,6	<0,01
Diuresis (ml/d)	1.034,1±223,6	931,4±269,3	N.S.
GFR (ml/min/1,73m ²)	115,6±30,8	109,8±14,1	N.S.
Uricosuria:			
(mg/d)	628,3±234,2	378,6±152,8	<0,001
(mg/kg/d)	17,6±4,8	13,6±5,1	<0,05
(mg/1,73m ² /d)	903,1±268,4	639,2±236,2	<0,01
CFu (mg/min/1,73m ²)	2,5±1,0	2,4±0,7	N.S.
FEu (%)	20,9±11,9	11,4±4,8	<0,01
EAO (µg/min)	2,8±2,8	3,3±1,8	N.S.

CFu (carga de filtración de ácido úrico)
FEu (fracción de excreción porcentual de ácido úrico)
EAO (excreción de albúmina en orina)

grupo diabético (3,6±0,6 vs. 2,9±0,7 mg/dl). La excreción urinaria de ácido úrico (17,6±4,8 vs. 13,6±5,1 mg/kg/d) era significativamente superior (p<0,05) en el grupo diabético respecto al grupo control. La diuresis (1.034,1±223,6 vs. 931,4±269,3 ml/día), la carga tubular de ácido úrico (2,5±1 vs. 2,4±0,7 mg/min/1,73m²), el aclaramiento endógeno de creatinina (115,6±30,8 vs. 109,8±14,1 ml/min/1,73m²) y la excreción de albúmina en orina (2,8±2,8 vs. 3,3±1,8) no diferían entre ambos grupos. No obstante, la fracción de excreción porcentual de ácido úrico (20,9±11,9 vs. 11,4±4,8%) era significativamente superior (p<0,01) en el grupo diabético respecto al grupo control.

En el grupo control existía una correlación positiva (p<0,05) entre la uricosuria con el GFR (r=0,506) y diuresis (r=0,436); no existiendo correlación de la uricemia con GFR, diuresis y uricosuria.

En el grupo diabético no existía correlación entre la uricosuria, GFR y diuresis; así como entre la uricemia con GFR, diuresis y uricosuria. Tampoco existía correlación entre HbA_{1c}, tiempo de evolución y dosis de insulina con la uricemia, GFR, diuresis y uricosuria.

Discusión

La hipouricemia debido a un incremento significativo de la excreción urinaria de uratos, o hipouricemia renal, es una patología poco frecuente. No obstante, se han descrito defectos primarios en la reabsorción y/o secreción tubular de uratos^(15,16), defectos hereditarios, como en el síndrome de Fanconi y la enfermedad de Wilson^(17,18), y defectos secundarios a otros procesos, tales como en el linfoma de Hodgkin o en el síndrome de secreción inadecuada de ADH^(19,20).

Sin embargo, en el adulto diabético, la hipouricemia renal es un hallazgo bastante común^(11,12,21), habiéndose interpretado la hipouricemia persistente en la diabetes mellitus tipo I y tipo II como un signo de alteración funcional del túbulo proximal renal⁽²²⁾, a la cual junto con un mal control metabólico, hipertensión arterial y obesidad se le ha llegado a atribuir un alto valor predictivo de lesión renal progresiva^(23,24). En la diabetes infantojuvenil, aunque apenas existen referencias, también se ha llegado a describir hipouricemia e hiperuricosuria⁽²⁵⁾.

Según los resultados obtenidos, los jóvenes diabéticos parecen presentar ya desde las primeras etapas de su enfermedad, y a pesar de un aceptable control metabólico, una hipouricemia renal. Dado que la carga tubular de ácido úrico no difiere entre los grupos estudiados, mientras que la excreción porcentual de uratos en el grupo diabético es significativamente superior respecto a los individuos sanos de la misma edad o grupo control, cabe pensar que la hiperuricosuria en el diabético estaría relacionada directamente con un defecto estructural y/o funcional del túbulo proximal, sin lesión glomerular, ya que ninguno de los jóvenes pacientes presentaba microalbuminuria^(26,27). No se ha encontrado relación alguna entre la hipouricemia renal y el tiempo de evolución y/o control metabólico de la enfermedad, a pesar de que la hiperglucemia mantenida está considerada como un elemento imprescindible en la historia natural de la nefropatía diabética^(7,28).

Los datos publicados acerca de los mecanismos patogénicos de la hipouricemia renal diabética son controvertidos. Mientras que para algunos autores sería una consecuencia directa de la hiperfiltración glomerular, descrita en una fase precoz de la enfermedad^(22,25,29); para otros, en cambio, el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico en el diabético sería debido a un defecto estructural y/o funcional del túbulo proximal renal. De hecho, las pruebas de supresión combinada con pirazina-mida-probenecid ponen de manifiesto un comportamiento renal anómalo en la homeostasis del ácido úrico, bien por hipersecreción tubular⁽³⁰⁾, bien por reabsorción tubular defectuosa de uratos⁽³¹⁾.

Obviamente, los resultados del presente trabajo, con esa falta de correlación entre la uricosuria, GFR y diuresis en el paciente diabético -en contraposición con lo que sucede en los individuos sanos-, junto a una fracción de excreción porcentual de uratos significativamente superior en el grupo diabético respecto al grupo control, a pesar de tener ambos grupos una carga tubular similar, sugieren como mecanismo patogénico de la hipouricemia renal la existencia de un defecto estructural y/o funcional tubular. La localización cronológica de la hipouricemia renal en la historia natural de la nefropatía diabética sería muy precoz, ya que ésta parece preceder a la microalbuminuria y, por tanto, a las lesiones estructurales y/o funcionales del glomérulo renal, que suelen aparecer en etapas más tardías de la enfermedad.

En suma, la hipouricemia renal en la diabetes infantojuvenil es un hecho contrastado, y cuya detección podría llegar a tener una aplicación clínica, más o menos inmediata, en relación

con la detección precoz de lesión tubular y/o nefropatía diabética silente.

Bibliografía

- Prieto JC. Metabolismo de purinas y pirimidinas. En: Herrera E. ed. Bioquímica. Biología molecular y bioquímica fisiológica. Madrid. Interamericana-McGraw Hill. 1991: 899-922.
- Rieselbach RE, Steele TH. Influences of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Am J Med* 1974;**56**:665-675.
- Levinson DJ, Sorensen LB. Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects. Evidence for 4-component-system. *Ann Rheum Dis* 1980;**39**:173-179.
- Mogensen CE y Christiansen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1984;**34**:89-93.
- Wohluter C y Krivitzky A. Hypertension and diabetes mellitus in early nephropathy. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989;**82**:1195-1198.
- Osterby R, Parving HH, Hommel E, Jorgensen HE, Lokkegaard H. Glomerular structure and function diabetic nephropathy. Early advanced stages. *Diabetes* 1990;**39**:1057- 1063.
- The diabetes control and complication trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977-986.
- Walton C, Bodansky HJ, Wales JR. y cols. Tubular dysfunction and microalbuminuria in insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1988;**63**:244-249.
- Jung K., Pergande C, Morris RW y cols. Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetes mellitus: relation to microalbuminuria, retinopathy and glycaemic control. *Diabetes Metab* 1988;**14**:653-658.
- Ratzmann KP, Schimke E, Jung K, Pergande M. Further evidence for tubular dysfunction in insulin dependent diabetes. *J Diabetes Complications* 1989;**3**:167-171.
- Shichiri M, Iwamoto H y Shiigat T. Diabetic renal hypouricemia. *Arch Intern Med* 1987;**147**:225-228.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Wolf E, Taylor R, Ram P, King H. Plasma uric acid level and its association with diabetes mellitus and some biologic parameters in a biracial population of Fiji. *Am J Epidemiol* 1988;**127**:321-336.
- Potau N, Gussinyé M, Albisu M. y cols. Microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. *Avances Diabetología* 1989;**2**:153-158.
- Ireland JT y Grenfell A. Nefropatía diabética. En: Beseer GM, ed. Diabetes Clínica. Barcelona. Ancora S.A., 1990;**25**:1:25.18
- Smetana SS, Bar-Khayim Y. Hypouricemia due to renal tubular defect. A study with the probenecid-pyrazinamide test. *Arch Intern Med* 1985;**145**:1200-1203.
- Dumont I, Decaux G. Hypouricemia related to hypersecretional tubulopathy. *Nephron* 1983;**34**:256-259.
- Wilson DM, Goldstrin NP. Renal urate excretion in patients with Wilson's disease. *Kidney Intern* 1973;**4**:331-336.
- Messel AD, Diamond HS. Hypouricemia in the Fanconi's Syndrome. *Am J Med Sci* 1977;**273**:109-115.
- Muñoz A, Barbado AJ, Peña JM, Redondo C, Arnalich F, García-Puig J. et al. Hipouricemia paraneoplásica en el linfoma de Hodgkin por defecto de la reabsorción tubular postsecretora de ácido úrico. *Med Clin (Barc)* 1981;**76**:307-310.
- Decaux G, Dumont I, Waterlot Y, Hanson B. Mechanism of hypou-

- ricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Nephron* 1985;**39**:164-168.
- 21 Arije A, Akinsola W, Ladipo GO. Renal function in adult Nigerian diabetics. *Trop Geogr Med* 1988;**40**:334-337.
- 22 Schichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 1990;**10**:115-122.
- 23 Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet PZ, Linnane AW. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in diabetic subjects and entire population of Nauru. *Diabetes* 1989;**38**:1602-1610.
- 24 Romero R. ¿Existen factores de riesgo renal en la diabetes mellitus?. *Hipertensión* 1994;**11**:49-52.
- 25 Sánchez M, Ruiz-Jarabo C, Asensio J, González L, de la Torre N, Nieto JA. Hipouricemia en niños con diabetes insulino-dependiente. *Av Diabetol* 1992;**5**:143-148.
- 26 Osterby R, Parving HH, Hommel E, Jorgensen HE, Lokkegaard H. Glomerular structure and function in diabetic nephropathy. Early to advanced stages. *Diabetes* 1990;**39**:1057-1063.
- 27 González-Sicilia L, Lafuente M, Muñoz JA, Martínez A, Fernandez J, Espí F. Evidencia del manejo renal anormal de ácido úrico en pacientes diabéticos insulino-dependientes. *Rev Clin Esp* 1990;**186**:159-162.
- 28 Diabetes control and complication trial research group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;**125**:177-188.
- 29 Dura T, Moya M, Casero J. Hiperfiltración glomerular, microalbuminuria e hipercalcemia en niños con diabetes mellitus. *Endocrinología* 1992;**39**:118-122.
- 30 González-Sicilia L, Cegarra M, Lafuente M, Fernández J, Martínez A, Macías JF. Analysis of glomerular and tubular handling of uric acid on young decompensated patients with insulin-dependent diabetes. *Endocrinología* 1994;**41**:240-243.
- 31 Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatidis K. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia. *Nephron* 1991;**59**:21-26.