

Alterações Metabólicas

Marcelo Batista e Cássio José de Oliveira Rodrigues

O perfil lipídico completo deve ser avaliado periodicamente em portadores de DRC.

Nível de evidência I

Grau de recomendação A

Pacientes portadores de Doença Renal Crônica apresentam um perfil lipídico tipicamente trombogênico, com elevações dos níveis de triglicérides e reduções do HDL-colesterol. As alterações do metabolismo lipídico na DRC podem ser observadas em fases iniciais do declínio da função renal (TFG < 60 ml/min). O tipo e a severidade da dislipidemia nesta população depende da doença de base e a ocorrência de doença coronariana frequentemente se dá com níveis normais de LDL-colesterol. Alterações preponderantes do perfil lipídico na DRC são concentrações plasmáticas elevadas de triglicérides e níveis reduzidos de HDL-colesterol, em especial nas suas formas maiores (HDL₂). Os níveis de VLDL e IDL-colesterol, mas não necessariamente de LDL-colesterol, estão elevados e se acompanham por concomitante elevação das concentrações da apolipoproteína C-III e apolipoproteína E nestas frações lipoproteicas (1-3). A composição do LDL é anormal, apresentando aumento no seu conteúdo de triglicérides. Similarmente, ocorre um acúmulo dos remanescentes de lipoproteínas (RLP) no plasma dos pacientes com DRC. Partículas altamente aterogênicas, os RLP são produtos da degradação parcial do VLDL-colesterol pela lipase lipoproteica e, em menor extensão, pela lipase hepática, enzimas que apresentam disfunção em pacientes com DRC. Os remanescentes de quilomicrons e de VLDL, incluindo o IDL-colesterol, resultantes desta disfunção enzimática, são ricas em colesterol e depletadas em triglicérides, realçando sua característica aterogênica. A dosagem do VLDL-colesterol plasmático, embora não muito acurada, é o marcador mais disponível e de menor custo para a avaliação dos RLP (4-5). Outras alterações do perfil lipídico têm sido estudadas em pacientes com DRC. Vários estudos demonstraram uma associação positiva entre Lp(a) e doença cardiovascular nesta população (6-8), embora este dado não seja uniforme na literatura (9).

Pacientes portadores de DRC devem ser considerados como de alto risco para doença cardiovascular, ou seja, apresentam risco equivalente a indivíduos com Insuficiência Coronariana conhecida.

Nível de Evidência: I

Grau de Recomendação: A

A relação entre dislipidemia e doença cardiovascular na população geral está bem estabelecida, sendo independente do sexo, idade, história de tabagismo e presença de hipertensão arterial ou diabetes mellitus (10-13). As recomendações do “Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults “(III NCEP) determinam a estratificação do risco individual a fim de estabelecer objetivos relacionados aos valores ideais da cada fração lipoproteica. Indivíduos com Insuficiência Coronariana conhecida apresentam um risco estimado de evento coronariano acima de 20% em 10 anos, sendo classificados como de maior risco, com objetivos mais rígidos quanto ao controle da dislipidemia. Indivíduos que apresentam risco estimado comparável, mesmo não sendo portadores de Insuficiência Coronariana, devem ser conduzidos de forma semelhante (10). Existem evidências suficientes de uma alta morbi-mortalidade cardiovascular em indivíduos com DRC (14), o que permite estimar um risco de evento coronariano acima de 20% em 10 anos, merecendo, portanto, classificação como de alto risco.

Na ausência de dados específicos obtidos em estudos de populações de portadores de DRC, é razoável seguir as determinações do III NCEP para estabelecer metas e estratégias terapêuticas de correção das anormalidades lipídicas encontradas nos pacientes com DRC.

Nível de evidência III

Grau de recomendação B

Não existem estudos controlados randomizados com larga amostra populacional que comprovem redução

na incidência da doença cardiovascular com o tratamento da dislipidemia em pacientes com DRC. O papel da desnutrição e inflamação modulando o metabolismo lipídico, em particular nos pacientes com DRC, dificulta traçar um paralelo entre o impacto do tratamento da dislipidemia e a redução da morbi-mortalidade cardiovascular (15-20). De fato, resultado da desnutrição e da reação inflamatória sistêmica, níveis reduzidos de colesterol observados nos pacientes com DRC se associam com maior mortalidade cardiovascular (21). Níveis reduzidos de colesterol estão associados a marcadores inflamatórios, como PCR, IL-6 e TNF (22).

O III NCEP (23) determina que indivíduos com níveis de triglicérides maiores ou iguais a 500mg/dl devem ser tratados visando inicialmente à correção deste distúrbio, em razão do risco de pancreatite, além da maior predisposição para eventos coronarianos. Indivíduos com hipertrigliceridemia devem ser tratados com modificações do estilo de vida (24, 25) (dieta, abstinência alcoólica, tratamento de hiperglicemia, atividade física) e caso não haja redução dos níveis até abaixo de 150mg/dl, a utilização de drogas hipolipemiantes se faz necessária.

Os principais agentes redutores de triglicérides são os fibratos e o ácido nicotínico, capazes de obter reduções em torno de 20 a 40% em relação aos valores iniciais. O alto índice de efeitos colaterais com o ácido nicotínico faz com que o fibrato seja a medicação eleita inicialmente. Na DRC, a metabolização/ eliminação dos fibratos estão retardados havendo maior risco de miopatia, o que é um limitante na sua utilização. Dentro desta classe, o Genfibrozil está relacionado a menor ocorrência de lesão muscular podendo ser alternativa na DRC. Independentemente do agente utilizado, a monitorização criteriosa de enzimas musculares (CPK) se faz imperiosa, em especial quando da associação entre fibratos e estatinas nesta população.

Em concordância com o III NCEP, a adequação dos valores de LDL-colesterol é alvo primário da terapêutica naqueles nos quais os valores de triglicérides não estão elevados de maneira aberrante. Uma vez considerado portadores de DRC como equivalente isquêmico, ou seja, risco de evento coronariano acima de 20% em 10 anos, o LDL-colesterol alvo deve ser de 100mg/dl ou menos.

Diversos estudos na população geral demonstram o benefício do tratamento com estatinas na redução da morbi-mortalidade cardiovascular (23). Apenas quatro estudos controlados randomizados analisaram o efeito do tratamento com estatinas em pacientes com DRC (26-29). O III NCEP recomenda o uso de estatinas para indivíduos com LDL maior ou igual a 130mg/dl ou que não tenham obtido o LDL alvo < que 100mg/dl com modificações de hábitos após três meses de intervenção. Nestas circunstâncias, o risco de miopatia também é potencializado (30).

Dados de população geral demonstram um provável efeito benéfico das estatinas, independente da redução dos níveis lipídicos (31, 32), relacionado a uma provável ação pleiotrópica (33). Este efeito deve ser extrapolado para população de pacientes portadores de DRC.

Não existem evidências de relação entre níveis aumentados de triglicérides e morbi-mortalidade cardiovascular em portadores de DRC, no entanto, evidências extrapoladas da população geral permitem assumir esta provável associação (34, 35). Pacientes com DRC e hipertrigliceridemia que apresentam LDL dentro do nível ideal, devem ser conduzidos no sentido de obter valores de colesterol não HDL (ou seja, VLDL + LDL) abaixo de 130mg/dl. As estatinas proporcionam redução dos níveis de triglicérides da ordem de 7 a 20% e provavelmente deve ser a escolha inicial, considerando o risco potencial do uso de fibratos, embora não haja dados suficientes para definir a conduta ideal. O efeito das medicações sobre o HDL é discreto e não há indicações até o momento, para tratamento visando correção dos níveis de HDL.

O tratamento das alterações lipídicas, principalmente através do uso de estatinas, em indivíduos com DRC pode retardar a evolução da doença renal.

Nível de evidência II

Grau de recomendação B

Poucos estudos avaliaram o papel do tratamento hipolipemiante em relação à progressão da doença renal crônica, na maioria das vezes analisando pequeno número de indivíduos e por curto período de tempo. Na sua maioria, os estudos analisaram o impacto do tratamento das estatinas sobre a progressão da DRC e sobre a proteinúria. Os resultados são conflitantes embora tendam a demonstrar ao menos um impacto na redução da proteinúria destes pacientes (36-38). Estes resultados, no entanto, não são uniformes (39-41). Uma recente meta-análise, incluindo 498 pacientes com alteração no ritmo de filtração glomerular ou com proteinúria (52% diabéticos), mostrou uma redução leve no ritmo de queda da função renal (42) com uso das estatinas. Recentemente, estudo randomizado placebo-controlado enfatiza benefício do uso de pravastatina no retardo da queda da TFG. Este retardo na queda da TFG parece preponderar nos pacientes com DRC e proteinúria (43).

Em pacientes renais crônicos a administração de insulina e hipoglicemiante oral deverá ser feita com cautela devido ao risco de hipoglicemia.

Nível de evidência II
Grau de recomendação A

A DRC está associada a um estado de resistência à insulina. Em fases avançadas de disfunção renal há redução da degradação da insulina. A uremia induz a uma série de alterações no metabolismo da glicose. Existe inicialmente uma tendência a hiperglicemia ou normoglicemia mantida às custas de níveis aumentados de insulina (44, 45).

Diversos fatores levam a um estado de insensibilidade tissular à insulina, dentre eles o aumento da gliconeogênese hepática, a redução da captação de glicose pelas células musculares esqueléticas e a deficiência da síntese intracelular de glicogênio. À medida que a disfunção renal progride, ocorre redução da degradação da insulina, causada pela perda de massa renal, conjugada à redução do metabolismo hepático de insulina induzido por toxinas urêmicas. Em fases avançadas de disfunção renal pode haver uma redução na síntese pancreática de insulina, impedindo o aumento que seria esperado em resposta ao estado de resistência tissular (46, 47).

Diversos fatores estão associados com o estado de resistência à insulina induzido pela disfunção renal. Dois estudos controlados demonstraram que o uso de calcitriol endovenoso tende a melhorar a sensibilidade à insulina, independentemente dos níveis de PTH (48, 49). O próprio PTH e outras possíveis toxinas têm sido associados às alterações no metabolismo de carboidratos induzidas pela uremia (50). A diálise também tem efeito benéfico, com melhora da sensibilidade à insulina (47), que também é obtida com um programa de exercício aeróbicos (51).

A maioria dos indivíduos não diabéticos não desenvolve hiperglicemia, a não ser que haja predisposição à doença (44). No entanto, a hiperinsulinemia contribui para a elevação dos níveis de triglicérides e para alterações na fibrinólise (52). Em fases avançadas de DRC, com a redução da depuração de insulina, haverá menor necessidade de insulina ou hipoglicemiantes (53) e maior risco na ocorrência de hipoglicemia (54).

Não existem estudos clínicos controlados randomizados avaliando desfecho das alterações no metabolismo dos carboidratos em portadores de DRC ou norteando condutas no sentido de reduzir consequências destas alterações. É possível que o estado de resistência à insulina tenha algum efeito sobre sua alta morbi-mortalidade cardiovascular.

Em portadores de DRC, os níveis de ácido úrico devem ser tratados sempre que apresentarem uma manifestação clínica.

Nível de evidência III
Grau de recomendação B

A deposição de cristais de ácido úrico no interstício medular leva a uma resposta inflamatória secundária, favorecendo a fibrose intersticial (55). Níveis elevados de ácido úrico tem sido associados a uma série de alterações metabólicas e a elevada morbi-mortalidade cardiovascular, no entanto, uma relação causal não foi estabelecida (56, 57, 58). Uma relação independente entre os níveis de ácido úrico e aumento da mortalidade cardiovascular foi encontrado. É possível, no entanto que a hiperuricemia seja apenas um marcador de outros fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia (59, 60). Não existem estudos analisando um possível papel da hiperuricemia como fator de risco cardiovascular na DRC.

Uma desordem autossômica dominante composta por gota e/ou hiperuricemia e disfunção renal foi descrita (61) porém a hiperuricemia parece mais consequência que causa da disfunção renal.

O acompanhamento de indivíduos com hiperuricemia assintomáticos ou mesmo com gota demonstrou tendência ao desenvolvimento de disfunção renal crônica (62). De forma semelhante, a correção da hiperuricemia com o uso de Allopurinol não parece ter benefício no sentido de retardar a progressão para DRC terminal (63). Portanto, não há indicação de seu uso com este objetivo.

REFERÊNCIAS

1. Lindner A, Charra B, Sherrard D, Schriber BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. **New Engl J Med** 1994; 290:697-701.
2. Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism in renal failure. **Am J Kidney Dis** 1993;21:573-592.
3. Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH. Increased lipoprotein remnant formation in chronic renal failure. **N Eng J Med** 1982; 307:329-33.
4. Cleeman JI, Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, Hunninghake DB, Illingworth R, Luepker RV, McBride P, Mckanney JM, Pasternak RC, Stone NJ, Horn LV. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001; 285(19):2486-97.

5. Mowri HO, Ptsch W, Smith LC, Gotto AM, Patsch JR. Different reactivities of high density lipoprotein2 subfractions with hepatic lipase. **J Lipid Res** 1992; 33:1269-1279.
6. Zimmermann J; Herrlinger S; Pruy A; Metzger T; Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. **Kidney Int** 55(2):648, 1999.
7. Kronenberg F; Neyer U; Lhotta K; Trenkwalder E; Auinger M; Pribasnig A; Meisl T; Konig P; Dieplinger H: The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. **J Am Soc Nephrol** 10(5):1027, 1999
8. Cressman MD; Heyka RJ; Paganini EP; O'Neil J; Skibinski CI; Hoff HF: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. **CDRCulation** 86(2):475, 1992
9. Webb AT; Brown EA: Prevalence of symptomatic arterial disease and risk factors for its development in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Perit Dial Int** 13 Suppl 2:S406, 1993
10. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 285: 2486, 2001.
11. LaRosa JC; He J; Vupputuri S: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. **JAMA** 282(24):2340, 1999.
12. Sacks FM; Tonkin AM; Shepherd J; Braunwald E; Cobbe S; Hawkins CM; Keech A; Packard C; Simes J; Byington R; Furberg CD: Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. **CDRCulation** 102(16):1893, 2000.
13. Pyorala K; Pedersen TR; Kjekshus J; Faergeman O; Olsson AG; Thorgeirsson G: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Diabetes Care** 20(4):614, 1997.
14. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003.
15. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, Teehan BP, Levey AS: Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. **Kidney Int.** 58 (1): 353, 2000.
16. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasnig A, Meisl T, Konig P, Dieplinger H: The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. **J Am Soc Nephrol.** 10 (5): 1027, 1999.
17. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP, O'Neil J, Skibinski CI, Hoff HF: Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. **CDRCulation** 86 (2): 475, 1992.
18. Stack AG, Bloembergen WE: A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. **Am J Kidney Dis.** 38 (5): 992, 2001.
19. Degoulet P, Legrain M, Reach I, Aime F, Devries C, Rojas P, Jacobs C: Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. **Nephron.** 31(2):103, 1982.
20. Iseki K, Uehara H, Nishime K, Tokuyama K, Yoshihara K, Kinjo K, Shiohira Y, Fukiyama K: Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. **Am J Kidney Dis.** 28(4):541, 1996.
21. Iseki K; Yamazato M; Tozawa M; Takishita S: Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. **Kidney Int** 61(5):1887, 2002.
22. Bologa RM; Levine DM; Parker TS; Cheigh JS; Serur D; Stenzel KH; Rubin AL: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis** 32(1):107, 1998.
23. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 285: 2486, 2001.
24. Goldberg AP; Geltman EM; Hagberg JM; Gavin JR 3rd; Delmez JA; Carney RM; Naumowicz A; Oldfield MH; Harter HR: Therapeutic benefits of exercise training for hemodialysis patients. **Kidney Int Suppl** 16:S303, 1983.
25. Deligiannis A; Kouidi E; Tassoulas E; Gigis P; Tourkantonis A; Coats A: Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. **Int J Cardiol** 70(3):253, 1999.
26. Saltissi D, Morgan C, Rigby RJ, Westhuyzen J: Safety and efficacy of simvastatin in hypercholesterolemic patients undergoing chronic renal dialysis. **Am J Kidney Dis** 39(2):283, 2002.
27. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB: Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis** 39(6):1213, 2002.
28. Van den Akker JM, Bredie SJ, Diepenveen SH, van Tits LJ, Stalenhoef AF, van Leusen R: Atorvastatin and simvastatin in patients on hemodialysis: effects on lipoproteins, C-reactive protein and in vivo oxidized LDL. **J Nephrol.** 16 (2): 238, 2003..
29. Harris KP, Wheeler DC, Chong CC; Atorvastatin in CAPD Study Investigators. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. **Kidney Int.** 61(4):1469, 2002.
30. Pasternak, RC, Smith, SC Jr, Bairey-Merz, CN, et al: ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. **Stroke** 33: 2337, 2002.
31. Ridker PM; Rifai N; Clearfield M; Downs JR; Weis SE; Miles JS; Gotto AM Jr: Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. **N Engl J Med** 344(26):1959, 2001.
32. Albert MA; Danielson E; Rifai N; Ridker PM: Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. **JAMA** 286(1):64, 2001.
33. Munford, RS: Statins and the acute-phase response. **N Engl J Med** 344:2016, 2001.
34. Assmann G; Schulte H; Funke H; von Eckardstein A: The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. **Eur Heart J** 19 Suppl M:M8, 1998.

35. Austin MA; Hokanson JE; Edwards KL: Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol** 81(4A):7B, 1998.
36. Olbricht CJ: Cholesterol in progressive renal disease (Abstract). **Nephrology** 3: S39, 1997.
37. Rayner BL, Byrne MJ, van Zyl Smit R: A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatin and diet, versus diet alone. **Clin Nephrol** 46: 219, 1996.
38. Thomas ME, Harris KP, Ramaswamy C, Hattersley JM, Wheeler DC, Varghese Z, Williams JD, Walls J, Moorhead JF: Simvastatin therapy for hypercholesterolemic patients with nephrotic syndrome or significant proteinuria. **Kidney Int** 44: 1124, 1993.
39. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Puddu L, Secchi G, Calvia P, Atzeni MM, Melis MG, maioli M: Reduction of albumin excretion rate in normotensive microalbuminuric type 2 diabetic patients during long-term simvastatin treatment. **Diabetes Care** 20: 1891, 1997.
40. Nielsen S, Schmitz O, Moller N, Porksen N, Klausen IC, Alberti KG, Mogensen CE: Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. **Diabetologia** 36: 1079, 1993.
41. Smulders YM, van Eeden AE, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J: can reduction in hypertriglyceridaemia slow progression of microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus? **Eur J Clin Invest** 27: 997, 1002.
42. Fried L, Orchard T, Kasiske B: The effect of lipid reduction on renal failure progression: a meta-analysis (Abstract). **J Am Soc Nephrol** 10: 73A, 1999.
43. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC: Effect of Pravastatin on Loss of Renal Function in People with Moderate Chronic Renal Insufficiency and Cardiovascular Disease. **J Am Soc Nephrol** 14: 1605, 2003.
44. Mak, RH, DeFronzo, RA: Glucose and insulin metabolism in uremia. **Nephron** 61: 377, 1992.
45. Alvestrand, A. Carbohydrate and insulin metabolism in renal failure: **Kidney Int** 52(Suppl 62): S48, 1997.
46. Rabkin, R, Simon, NM, Steiner, S, et al: Effects of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. **N Engl J Med** 282: 182., 1970.
47. DeFronzo, RA, Tobin, JD, Rowe, JW, et al: Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to insulin and tissue sensitivity to insulin. **J Clin Invest** 62: 425, 1978.
48. Kautzky-Willer A; Pacini G; Barnas U; Ludvik B; Strelci C; Graf H; Prager R: Intravenous calcitriol normalizes insulin sensitivity in uremic patients. **Kidney Int** 47(1):200, 1995.
49. Lin SH; Lin YF; Lu KC; Diang LK; Chyr SH; Liao WK; Shieh SD: Effects of intravenous calcitriol on lipid profiles and glucose tolerance in uremic patients with secondary hyperparathyroidism (abstract). **Clin Sci (Colch)** 87(5):533, 1994.
50. Perna AF; Fadda GZ; Zhou XJ; Massry SG: Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. **Am J Physiol** 259(2 Pt 2):F210, 1990.
51. Goldberg AP; Geltman EM; Gavin JR 3d; Carney RM; Hagberg JM; Delmez JA; Naumovich A; Oldfield MH; Harter HR: Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. **Nephron** 42 (4): 311, 1986.
52. Hong SY; Yang DH: Insulin levels and fibrinolytic activity in patients with end-stage renal disease. **Nephron** 68(3):329, 1994.
53. Weinrauch LA; Healy RW; Leland OS Jr; Goldstein HH; Libertino JA; Takacs FJ; Bradley RF; Gleason RE; D'Elia JA: Decreased insulin requirement in acute renal failure in diabetic nephropathy. **Arch Intern Med** 138(3):399, 1978.
54. Arem R: Hypoglycemia associated with renal failure. **Endocrinol Metab Clin North Am** 18(1):103, 1989..
55. Johnson RJ; Kivlighn SD; Kim YG; Suga S; Fogo AB: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. **Am J Kidney Dis** 33(2):225, 1999.
56. Freedman DS; Williamson DF; Gunter EW; Byers T: Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. **Am J Epidemiol** 141(7):637, 1995.
57. Brand FN; McGee DL; Kannel WB; Stokes J 3d; Castelli WP: Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. **Am J Epidemiol** 121(1):11, 1985.
58. Fang J; Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA** 283(18):2404, 2000.
59. Culleton BF; Larson MG; Kannel WB; Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. **Ann Intern Med** 131(1):7, 1999.
60. Wannamethee SG; Shaper AG; Whincup PH: Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. **Heart** 78(2):147, 1997.
61. Puig JG; Miranda ME; Mateos FA; Picazo ML; Jimenez ML; Calvin TS; Gil AA: Hereditary nephropathy associated with hyperuricemia and gout. **Arch Intern Med** 153(3):357, 1993.
62. Berger L, Yu TF: Renal function in gout IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. **Am J Med** 59: 605, 1979.
63. Emmerson BT. Gout and renal disease. In: **Gout, hyperuricaemia and other crystal-associated arthropathies**, 1st ed., edited by Smith CJ, Holers VM, New York, Marcel Dekker, pp 241-250, 1999