

## Arquivos Brasileiros de Cardiologia



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Fonte: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2014000100008&lng=en&nr=m=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000100008&lng=en&nr=m=iso&tlng=en). Acesso em: 21 jul. 2020.

### REFERÊNCIA

MOURA, Rafaela do Socorro Souza e Silva et al. Cistatina C, PCR, log TG/HDLc e síndrome metabólica estão relacionados a microalbuminúria na hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 102, n. 1, p. 54-59, jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.5935/abc.20130210>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2014000100008&lng=en&nr=m=iso&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000100008&lng=en&nr=m=iso&tlng=en). Acesso em: 21 jul. 2020.

## Cistatina C, PCR, Log TG/HDLc e Síndrome Metabólica estão Relacionados a Microalbuminúria na Hipertensão

*Cystatin C, CRP, Log TG/HDLc and Metabolic Syndrome are Associated with Microalbuminuria in Hypertension*

Rafaela do Socorro Souza e Silva Moura<sup>1</sup>, Daniel França Vasconcelos<sup>2</sup>, Eduardo Freitas<sup>3</sup>, Flavio José Dutra de Moura<sup>4</sup>, Tânia Torres Rosa<sup>4</sup>, Joel Paulo Russomano Veiga<sup>4</sup>

Pós-Graduação em Ciências Médicas<sup>1</sup>, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; Área de Cardiologia<sup>2</sup>, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília; Departamento de Estatística<sup>3</sup>, Universidade de Brasília; Área de Clínica Médica, Nefrologia<sup>4</sup>, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, DF - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, a microalbuminúria é um marcador de lesão endotelial e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular.

**Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi determinar os fatores que influenciam a ocorrência de microalbuminúria em pacientes hipertensos com creatinina sérica menor que 1,5 mg/dL.

**Métodos:** Foram incluídos no estudo 133 pacientes brasileiros atendidos em um ambulatório multidisciplinar para hipertensos. Pacientes com creatinina sérica maior do que 1,5 mg/dL e aqueles com diabetes *mellitus* foram excluídos do estudo. A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida. O índice de massa corporal (IMC) e a taxa de filtração glomerular estimada pela fórmula CKD-EPI foram calculados. Em um estudo transversal, creatinina, cistatina C, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos, proteína C-reativa (PCR) e glicose foram mensurados em amostra de sangue. A microalbuminúria foi determinada na urina colhida em 24 horas. Os hipertensos foram classificados pela presença de um ou mais critérios para síndrome metabólica.

**Resultados:** Em análise de regressão múltipla, os níveis séricos de cistatina C, PCR, o índice aterogênico log TG/HDLc e a presença de três ou mais critérios para síndrome metabólica foram positivamente correlacionados com a microalbuminúria ( $r^2: 0,277$ ;  $p < 0,05$ ). Conclusão: Cistatina C, PCR, log TG/HDLc e presença de três ou mais critérios para síndrome metabólica, independentemente da creatinina sérica, foram associados com a microalbuminúria, um marcador precoce de lesão renal e de risco cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial essencial. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):54-59)

**Palavras-chave:** Cistatina C; Síndrome X Metabólica; Hipertensão; Albuminúria; Nefropatias.

### Abstract

**Background:** In patients with systemic hypertension, microalbuminuria is a marker of endothelial damage and is associated with an increased risk for cardiovascular disease.

**Objective:** To determine the factors that may lead to the occurrence of microalbuminuria in hypertensive patients with serum creatinine lower than 1.5 mg/dL.

**Methods:** This cross-sectional study included 133 Brazilians with essential hypertension followed up at a hypertension outpatient clinic. Those with serum creatinine higher than 1.5 mg/dL, as well as those with diabetes mellitus, were excluded. Systolic and diastolic blood pressures were measured, and body mass index (BMI) and GFR estimated by using the CKD-EPI formula were calculated. The serum levels of the following were assessed: CysC, creatinine, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP) and fasting glucose. Microalbuminuria was determined in 24-hour urine. Hypertensive patients were classified according to the presence of one or more criteria for metabolic syndrome.

**Results:** In a multiple regression analysis, the serum levels of CysC and CRP, the atherogenic index log TG/HDLc and the presence of three or more criteria for metabolic syndrome were positively correlated with microalbuminuria ( $r^2: 0.277$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** CysC, CRP, log TG/HDLc, and the presence of three or more criteria for metabolic syndrome, regardless of serum creatinine, were associated with microalbuminuria, an early marker of kidney damage and cardiovascular risk in patients with essential hypertension. (Arq Bras Cardiol. 2014; 102(1):54-59)

**Keywords:** Metabolic Syndrome X; Hypertension; Albuminuria; Kidney Diseases.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Joel Paulo Russomano Veiga •

Clínica Médica, Nefrologia, Faculdade de Medicina, Campus Universitário, Asa Norte. CEP 70910-900, Brasília, DF - Brasil

E-mail: joelprv@unb.br; dfrancav@uol.com.br

Artigo recebido em 15/02/13; revisado em 24/06/13; aceito em 22/07/13.

DOI: 10.5935/abc.20130210

## Introdução

A estratificação de risco cardiovascular e a detecção precoce de lesão de órgão alvo são essenciais para orientar o tratamento de indivíduos hipertensos. O envolvimento renal na doença hipertensiva é um fator de risco independente e não tradicional para eventos cardiovasculares adversos, podendo sua presença resultar em maior morbimortalidade.

Níveis elevados de microalbuminúria são um indicador precoce de lesão renal. Em indivíduos diabéticos, a dosagem de microalbuminúria é usada para a triagem de nefropatia diabética precoce. Em indivíduos hipertensos, no entanto, seu uso não é prática clínica rotineira, embora seja recomendado por algumas diretrizes<sup>1</sup>. Microalbuminúria prediz proteinúria e mortalidade cardiovascular, mas o procedimento de coleta pode ser complicado para alguns pacientes. Os valores de microalbuminúria podem ser influenciados por fatores externos, como dieta, postura e enfermidade aguda<sup>2</sup>.

Sugeriu-se que a cistatina C (CysC) seja um marcador simples e precoce de lesão renal. Trata-se de uma proteína básica de 13 kD, membro da superfamília cistatina dos inibidores endógenos de cisteína proteinase, produzida por células nucleadas a uma velocidade constante<sup>3</sup>. Pesquisa anterior sugeriu que a CysC seja uma alternativa à creatinina para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG), especialmente para detectar disfunção renal precoce<sup>4-7</sup>. Relatos recentes sugeriram que a CysC possa prever o risco de morte e eventos cardiovasculares independentemente da função renal<sup>8-10</sup>.

A proteína C-reativa (PCR) é um fator de risco cardiovascular clássico, associado com microalbuminúria em indivíduos hipertensos, sugerindo o envolvimento de inflamação e disfunção endotelial na lesão vascular e renal<sup>11,12</sup>.

O índice aterogênico do plasma e preditivo de intolerância à insulina [logaritmo da razão entre os níveis plasmáticos de triglicerídeos e HDL-colesterol (HDLc) – log TG/HDLc] acha-se altamente associado ao fenótipo B do LDL-colesterol (LDLc), a níveis elevados de apoproteína B e a partículas pequenas e densas de LDLc. Acha-se ainda associado com a ocorrência de eventos cardiovasculares<sup>13,14</sup>. Poderia ser um índice útil para identificar indivíduos hipertensos com risco de dislipidemia e síndrome metabólica.

Este é um estudo transversal de brasileiros com hipertensão essencial e creatinina sérica abaixo de 1,5 mg/dL. Seu objetivo foi avaliar as possíveis correlações de microalbuminúria com CysC sérica, creatinina, PCR, log TG/HDLc, índice de massa corporal (IMC) e a presença de três ou mais critérios para síndrome metabólica, sabendo ser a microalbuminúria um marcador precoce de lesão renal e fator de risco para indivíduos hipertensos.

## Métodos

Este estudo avaliou adultos com hipertensão essencial, que foram recrutados no ambulatório de hipertensão do Hospital da Universidade de Brasília de maio de 2008 a setembro de 2009. Os pacientes incluídos no estudo tinham hipertensão estágio 1 ou 2, tendo sido encaminhados para uma clínica de hipertensão para confirmar o diagnóstico. Após a confirmação, todos os hipertensos foram tratados de acordo com as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>15</sup>. Pacientes fumantes, com diabetes *mellitus*,

hipertensão secundária e creatinina  $\geq 1,5$  mg/dL foram excluídos do estudo. Dos 162 indivíduos convidados a participar do estudo, 16 foram excluídos por apresentarem creatinina sérica acima de 1,5 mg/dL. Outros sete tinham glicemia de jejum maior do que 100 mg/dL, tendo também sido excluídos. Seis indivíduos não retornaram para exame clínico e não completaram a investigação clínica. Portanto, 133 pacientes (56 homens) foram incluídos neste estudo, tendo sido entrevistados e submetidos a exame clínico. A pressão arterial foi medida com o paciente sentado e usando-se um esfigmomanômetro de mercúrio, como recomendado pelas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial<sup>15</sup>. Peso (kg) e altura (m) foram medidos em uma balança automática (Filizola<sup>®</sup>), e a circunferência abdominal (cm), com uma fita métrica. O IMC foi calculado. A superfície corporal ( $m^2$ ) foi calculada de acordo com o método de DuBois e DuBois<sup>16</sup>. Os indivíduos foram classificados de acordo com a presença ou ausência de três ou mais critérios para síndrome metabólica como definido pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose<sup>17</sup>.

Amostras individuais de sangue foram coletadas pela manhã após um jejum de pelo menos 12 horas. As medidas de creatinina, glicose, colesterol total, HDLc e triglicerídeos foram feitas em um analisador automático (Architect c 800). A CysC foi quantificada em um nefelômetro BN II (Dade Behring Inc.) por ensaio imunonefelométrico ultrasensível com partículas de látex (N látex Cistatina C). A PCR foi medida por ensaio de alta sensibilidade.

Microalbuminúria foi determinada através de imunoturbidimetria (Malb Urin-Pack Bayer<sup>®</sup>). Calculou-se o índice aterogênico do plasma<sup>18</sup>. Elevação da glicose sérica foi definida como glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL, e a concentração sérica de HDLc foi considerada alta quando  $> 40$  mg/dL em homens e  $> 50$  mg/dL em mulheres.

Hipertrigliceridemia foi caracterizada como concentração sérica de TG  $\geq 150$  mg/dL<sup>17</sup>.

A equação CKD-EPI foi usada para estimar a TFG<sup>19</sup>. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da universidade, tendo todos os pacientes fornecido consentimento livre informado. O estudo seguiu a Declaração de Helsinky.

## Análise Estatística

Os valores são expressos em medianas (intervalo interquartil). A relação entre microalbuminúria e as variáveis clínicas e laboratoriais (idade, sexo, IMC, PCR, CysC, log TG/HDLc, presença ou ausência de três ou mais critérios para síndrome metabólica, e creatinina) foi estudada. A maioria das variáveis não apresentou uma distribuição Gaussiana, tendo sido usado um coeficiente de correlação por postos do teste não paramétrico de Spearman ( $r_s$ ). Análise de regressão linear múltipla foi usada para avaliar quais variáveis clínicas e laboratoriais tinham um efeito independente na microalbuminúria. O logaritmo de microalbuminúria foi o desfecho dependente, e idade, sexo, IMC, PCR, CysC, log TG/HDLc, síndrome metabólica, EPI-CKD e creatinina foram incluídos como dados contínuos ou dicotômicos. Os restantes foram distribuídos normalmente quando o desfecho dependente - concentração urinária de albumina - foi submetido a transformação logarítmica (log<sub>e</sub>). Usou-se inflação para verificar a multicolinearidade entre as

variáveis, sendo que EPI-CKD apresentou multicolinearidade com idade e CysC, tendo sido excluído do modelo. Realizou-se eliminação manual 'backward', sendo as variáveis não significativas ( $p \geq 0,05$ ) excluídas da análise.

O programa SAS (versão 9.2) foi usado na análise estatística. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

As características demográficas e laboratoriais dos indivíduos hipertensos estudados são apresentadas na Tabela 1.

De acordo com a classificação de hipertensão, 18 pacientes tinham hipertensão estágio 2 e 115 tinham estágio 1. Noventa pacientes apresentavam altos níveis séricos de triglicérides ( $> 150$  mg/dL) e 83 indivíduos tinham baixos níveis de HDLc ( $< 40$  mg/dL para homens ou  $< 50$  mg/dL para mulheres). Cinquenta indivíduos apresentaram três ou mais critérios para síndrome metabólica. Microalbuminúria acima de 30 mg/dia foi observada em 31 indivíduos hipertensos (23,3%). Os valores de pressão arterial sistólica e diastólica não mostraram associação com microalbuminúria ( $p > 0,05$ ), que, no entanto, correlacionou-se positivamente com PCR ( $r_s = 0,293$ ;  $p = 0,0008$ ), log TG/HDLc ( $r_s = 0,343$ ;  $p = 0,0001$ ) e CysC ( $r_s = 0,191$ ;  $p = 0,036$ ), mas não com creatinina ( $r_s = 0,141$ ;  $p = 0,11$ ), idade ( $r_s = 0,172$ ;  $p = 0,052$ ) e IMC ( $r_s = 0,037$ ;  $p = 0,671$ ) (Tabela 2).

**Tabela 1 - Dados demográficos e bioquímicos de pacientes hipertensos (n = 133)**

Variáveis	Mediana (intervalo interquartil)
Idade (anos)	53 (59,25 – 45,75)
Sexo (M / F)	56/77
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,08 (31,83 – 25,77)
Circunferência abdominal (cm)	96,50 (102,00 – 88,50)
PAS (mmHg)	140 (150 - 130)
PAD (mmHg)	90 (97 - 80)
Cistatina c (mg/L)	0,89 (1,20 – 0,75)
Creatinina (mg/dL)	0,80 (1,00 – 0,70)
CKD-EPI (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	88,00 (102,25 – 73,75)
CT (mg/dL)	209,00 (234,00 – 186,00)
TG (mg/dL)	178,00 (251,25 – 135,00)
HDLc (mg/dL)	42,00 (48,00-36,00)
Malb (mg/24h)	8,60 (32,45-4,00)
Síndrome metabólica (ausência/presença)	83/50
PCR (mg/dL)	0,39 (0,70-0,30)

IMC: índice de massa corporal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CKD-EPI (sigla em inglês para Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): estimativa da taxa de filtração glomerular; CT: colesterol total; TG: triglicérides; HDLc (sigla em inglês para High Density Lipoprotein Cholesterol): HDL-colesterol; Malb: microalbuminúria; PCR: proteína C-reativa.

A variável dependente microalbuminúria pode ser prevista pela combinação dos seguintes fatores preditivos: CysC; PCR; log TG/HDLc; e três ou mais componentes de síndrome metabólica após ajuste para sexo e idade (Tabela 3).

## Discussão

A hipertensão tem alta prevalência no mundo, afetando cerca de um bilhão de pessoas. Acredita-se que a identificação e o tratamento dos fatores de risco associados com doenças cardiovasculares e a detecção precoce de lesão de órgão alvo afetem diretamente o prognóstico<sup>20</sup>. A lesão renal pode ser detectada por uma redução na TFG e/ou proteinúria. Estudos anteriores mostram que a CysC é capaz de detectar lesão renal leve e moderada<sup>4-7</sup>, e foi realizada pesquisa para avaliar se CysC também pode ser considerada fator de risco cardiovascular independente da função renal<sup>8-10</sup>.

Realizamos um estudo transversal com 133 pacientes com hipertensão essencial para avaliar se a PCR, o log TG / HDLc, os critérios para síndrome metabólica, e a CysC estão correlacionados com microalbuminúria, uma expressão precoce de lesão renal. Como o mecanismo de lesão renal é diferente entre pacientes com hipertensão e aqueles com diabetes, apenas pacientes com hipertensão essencial, mas sem diabetes mellitus, foram estudados. Pacientes com creatinina sérica igual ou superior a 1,5 mg/dL foram excluídos deste estudo, pois nosso objetivo foi avaliar lesão renal precoce.

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentaram creatinina dentro dos valores de referência (abaixo de 1,5 mg/dL), mas 16 pacientes (12,0%) tinham CKD-EPI  $< 60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, e 43 pacientes (36,7%) apresentavam CysC acima de 0,95mg/L. Isso mostra que apenas a medida de creatinina sérica isolada não foi eficiente para detectar todos os casos de disfunção renal. Em indivíduos com hipertensão, mas sem complicações cardiovasculares, a prevalência de disfunção renal moderada a grave é fortemente influenciada pelo método usado para estimar a TFG<sup>21</sup>. Pesquisas sugerem que a CysC seja melhor do que a creatinina para diagnosticar lesão renal crônica leve e moderada<sup>4-7,22,23</sup>. Além disso, uma metanálise anterior sugeriu que a CysC tenha maior correlação com TFG do que a creatinina<sup>24</sup>. Ainda, a CysC pode prever eventos cardiovasculares adversos independentemente de seu papel como marcador de função renal.

A microalbuminúria foi considerada marcador de lesão endotelial e associada com maior prevalência de diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, disfunção renal, e com maior risco para doenças cardiovasculares<sup>25-27</sup>. O presente estudo identificou uma correlação positiva de microalbuminúria com PCR, CysC, log TG/HDLc e três ou mais componentes da síndrome metabólica após ajuste para sexo e idade. Não houve associação entre creatinina e microalbuminúria. Tais resultados indicam que PCR, CysC, log TG/HDLc e a presença de componentes da síndrome metabólica explicam em parte a microalbuminúria, estando relacionados com lesão renal em pacientes com hipertensão essencial e creatinina sérica inferior a 1,5 mg/dL. Estudos populacionais relevantes incluindo uma grande amostra mostraram que a obesidade central é um fator de risco independente para albuminúria, devendo ser considerada no contexto de síndrome metabólica ou resistência à

**Tabela 2 - Associação de microalbuminúria com variáveis clínicas e laboratoriais em hipertensos usando análise de correlação de postos de Spearman**

Variáveis	Coefficiente de Spearman ( $r_s$ )	valor de p
Idade	-0,172	0,052
Creatinina	0,141	0,110
IMC	0,037	0,671
Cistatina C	0,191	0,036
PCR	0,293	0,0008
Log TG/HDLc	0,343	0,0001

IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C-reativa; Log TG/HDLc: logaritmo da relação triglicerídeos/HDL-colesterol.

**Tabela 3 - Análise de regressão múltipla da associação de microalbuminúria com cistatina C, PCR, log TG/HDLc, síndrome metabólica, sexo e idade em hipertensos**

Variáveis	Coefficientes não padronizados*		Coefficientes padronizados*		
	B	Erro padrão	Beta	T	valor de p
Constante	1,130	0,900		1,26	0,210
Cistatina C	0,656	0,309	0,176	2,12	0,036
PCR	0,511	0,246	0,175	2,07	0,040
Log TG/HDLc	0,985	0,473	0,173	2,08	0,039
Feminino	-0,183	0,249	-0,060	-0,74	0,463
Idade	-0,011	0,014	-0,070	-0,84	0,405
Presença de SM	1,056	0,252	0,341	4,19	< 0,001

\*Variável dependente: log microalbuminúria estatística  $F = 7,22$ ,  $p < 0,001$  e  $r^2 = 0,277$ ; PCR: proteína C-reativa; Log TG/HDLc: logaritmo da relação triglicerídeos/HDL-colesterol; SM: síndrome metabólica.

insulina<sup>28-30</sup>. Analisamos o log TG/HDLc, que se acha altamente associado ao fenótipo B do LDLc, a níveis elevados de apoproteína B e a partículas pequenas e densas de LDLc, além de a eventos cardiovasculares<sup>13,14,31</sup>. A expressão 'log TG/HDLc' é chamada de 'índice aterogênico do plasma' por muitos autores, estando associada com hiperinsulinemia e síndrome metabólica. Tal índice correlacionou-se com microalbuminúria. Considerando-se a associação observada entre os componentes da síndrome metabólica e microalbuminúria, as duas são complementares, pois indicam a influência da síndrome metabólica no começo da microalbuminúria em pacientes hipertensos sem diabetes *mellitus*. Os níveis de insulina não foram medidos, mas 50 indivíduos de nossa amostra de hipertensos atenderam a pelo menos três dos critérios para síndrome metabólica, exceto hiperglicemia, embora glicemia de jejum anormal seja um dos critérios para caracterizar aquela síndrome.

Níveis altos de triglicerídeos e baixos de HDLc foram associados com síndrome metabólica; e hiperinsulinemia pode contribuir para dislipidemia ao aumentar a síntese de VLDL pelo fígado<sup>32</sup>, resultando em concentrações elevadas de triglicerídeos. Concentrações baixas de HDLc podem indicar um aumento do catabolismo de apoA1 visto em indivíduos com altos níveis de insulina<sup>33</sup>. Assim, microalbuminúria acha-se associada com síndrome

metabólica, e os mecanismos que podem associar hiperinsulinemia com maior excreção urinária de albumina são o aumento na pressão capilar glomerular, a maior permeabilidade da barreira de filtração devido à avançada glicosilação de produtos finais, e a disfunção endotelial<sup>34</sup>.

Por outro lado, nossos resultados mostraram que a CysC acha-se altamente associada com microalbuminúria.

A CysC já foi descrita como sendo associada a excreção urinária de proteína, índice de massa ventricular esquerda e espessura intima-média carotídea. Pode vir a se tornar um marcador sensível de disfunção renal precoce<sup>5,35</sup>.

A CysC deve ser um preditor de microalbuminúria nos estágios iniciais de hipertensão, podendo, portanto, predizer eventos cardiovasculares além de seu uso como marcador de função renal<sup>36</sup>. Além disso, a CysC apresentou uma correlação positiva com o número de critérios de síndrome metabólica em pacientes com dislipidemia, a despeito dos níveis de creatinina e modificação da dieta na doença renal (MDRD)<sup>37</sup>. Além disso, Vigil e cols.<sup>38</sup> mostraram que a CysC estava associada com síndrome metabólica na população hipertensa, concluindo que a medida da concentração de CysC em pacientes hipertensos pode ser útil para avaliação do perfil de risco cardiovascular.



No presente estudo, a microalbuminúria também apresentou correlação positiva com a PCR, que é um marcador de inflamação sistêmica de baixo grau, estando com frequência elevada na população geral e naquela com hipertensão essencial. Também pode predizer risco cardiovascular<sup>11,12,39,40</sup>.

## Conclusão

As variáveis independentes PCR, CysC, log TG/HDLc e o número de critérios para síndrome metabólica, mas não a creatinina, acham-se correlacionadas com microalbuminúria em pacientes com hipertensão essencial. Assim, CysC, junto com os marcadores de risco mais tradicionais, parece detectar lesão renal precoce melhor do que creatinina, e parece ser um marcador de risco cardiovascular e de disfunção renal precoce em brasileiros com hipertensão essencial. Entre as limitações deste estudo citam-se: seu desenho transversal, o pequeno tamanho da amostra e a inclusão de apenas um ambulatório de hipertensão. Entretanto, os resultados deste estudo indicam que a CysC é um marcador de disfunção renal precoce em hipertensos devido à presença de microalbuminúria. No entanto, a medida rotineira de CysC em hipertensos ainda é rara devido ao seu alto custo. Logo, estudos prospectivos adicionais fazem-se necessários para uma melhor avaliação da associação entre CysC e eventos cardiovasculares nessa população altamente miscigenada.

## Referências

1. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(5):1004-10.
2. Reuben DB, Wachtel TJ, Brown PC, Driscoll JL. Transient proteinuria in emergency medical admissions. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1031-3.
3. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). *Clin Chem.* 1997;43(6 Pt 1):1016-22.
4. Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1):79-83.
5. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, et al. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2003;26(11):895-9.
6. Ozer BA, Dursun B, Baykal A, Gultekin M, Suleymanlar G. Can cystatin C be a better marker for the early detection of renal damage in primary hypertensive patients? *Ren Fail.* 2005;27(3):247-53. Erratum in *Ren Fail.* 2005;27(6):807
7. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1855-62.
8. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):237-46.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a Carolina G. V. Cunha por sua ajuda quanto ao idioma inglês, e a Gláucia Boff e Roberio Antônio Araújo por sua colaboração com os exames laboratoriais.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Moura RSSS, Vasconcelos DF, Moura FJD, Rosa TT, Veiga JPR; Obtenção de dados: Moura RSSS; Análise e interpretação dos dados: Moura RSSS, Vasconcelos DF, Freitas E, Moura FJD, Rosa TT, Veiga JPR; Análise estatística: Freitas E; Redação do manuscrito: Moura RSSS, Vasconcelos DF, Moura FJD, Rosa TT, Veiga JPR; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Moura RSSS, Vasconcelos DF, Freitas E, Moura FJD, Rosa TT, Veiga JPR.

## Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

## Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Rafaela do Socorro Souza e Silva Moura em Ciências Médicas.

9. Djoussé L, Kurth T, Gaziano JM. Cystatin C and risk of heart failure in the Physicians' Health Study (PHS). *Am Heart J.* 2008;155(1):82-6.
10. Monteiro Junior Fd, Ferreira PA, Nunes JA, Cunha Junior CP, Brito RL, et al. Correlation between serum cystatin C and markers of subclinical atherosclerosis in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(4):899-906.
11. Kshirsagar AV, Bombardieri AS, Bang H, Gerber LM, Vupputuri S, Shoham DA, et al. Association of C-reactive protein and microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol.* 2008;101(3):401-6.
12. Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, Thomopoulos C, Tsiachris D, Stefanadi E, et al. ADMA, C-reactive protein, and albuminúria in untreated essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(6):1050-9.
13. Dobiášová M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem.* 2001;34(7):583-8.
14. Hanak V, Munoz J, Teague J, Stanley A, Bittner V. Accuracy of the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio for prediction of the low-density lipoprotein phenotype B. *Am J Cardiol.* 2004;94(2):219-22.
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):e24-e79
16. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11.

17. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afíune Neto A, Souza AD, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(supl 1):1-18.
18. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation.* 1983;67(4):730-4.
19. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011;155(6):408.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-72. Erratum in: *JAMA.* 2003;290(2):197.
21. Cerasola G, Mulé G, Cottone S, Nardi E, Cusimano P. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction in Hypertension (REDHY) study. *J Nephrol.* 2008;21(3): 368-73.
22. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 1994;40(10):1921-6.
23. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int.* 1995;47(1):312-8.
24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):221-6.
25. Pruijm MT, Madeleine G, Riesen WF, Burnier M, Bovet P. Prevalence of microalbuminuria in the general population of Seychelles and strong association with diabetes and hypertension independent of renal markers. *J Hypertens.* 2008;26(5):871-7.
26. Choi HS, Ryu SH, Lee KB. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(2):c85-93.
27. De Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2100-5.
28. Liese AD, Hense HW, Döring A, Stieber J, Keil U. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95. *J Hum Hypertens.* 2001;15(11):799-804.
29. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM, de Zeeuw D, Gans RO, de Jong PE; PREVENT Study Group. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):733-41.
30. Lin CC, Liu CS, Li TC, Chen CC, Li CI, Lin WY. Microalbuminuria and the metabolic syndrome and its components in the Chinese population. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(10):783-90.
31. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting tryglicerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96(8):2520-5.
32. Tobey TA, Greenfield M, Kraemer F, Reven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism.* 1981;30(2):165-71.
33. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Human HDL cholesterol levels are determined by apoA-1 fractional catabolic rate, which correlates inversely with estimates of HDL particle size. Effects of gender, hepatic and lipoprotein lipases, triglyceride and insulin levels, and body fat distribution. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(5):707-20.
34. Forsblom CM, Eriksson JG, Ekstrand AV, Teppo AM, Takisnen MR, Groop LC. Insulin resistance and abnormal albumin excretion in non-diabetic first-degree relatives of patients with NIDDM. *Diabetologia.* 1995;38(3):363-9.
35. Rodilla E, Costa JA, Pérez Lahiguera F, González C, Miralles A, Pascual JM. [Cystatin C and other cardiovascular markers in hypertension]. *Med Clin (Barc).* 2008;130(1):1-5.
36. Mena C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):185-90.
37. Servais A, Giral P, Bernard M, Bruckert E, Deray G, Isnard Bagnis C. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? *Am J Med.* 2008;121(5):426-32.
38. Vigil L, Lopez M, Condes E, Varela M, Lorence D, Garcia-Carretero R, et al. Cystatin C is associated with the metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors in a hypertensive population. *J Am Soc Hypertens.* 2009;3(3):201-9.
39. Pedrinelli R, Dell'Omo G, Di Bello V, Pellegrini G, Pucci L, Del Prato S, et al. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(12):2414-9.
40. Perticone F, Maio R, Tripepi G, Sciacqua A, Mallamaci F, Zoccali C. Microalbuminuria, endothelial dysfunction and inflammation in primary hypertension. *J Nephrol.* 2007;20 Suppl 12:S56-62.