

Distribución por Género del Ácido Úrico Sérico y Factores de Riesgo Cardiovascular: Estudio Poblacional

Sérgio Lamego Rodrigues¹, Marcelo Perim Baldo¹, Daniel Pires Capingana¹, Pedro Magalhães¹, Eduardo Miranda Dantas¹, Maria del Carmen Bisi Molina², Luciane Bresciani Salaroli², Renato Lírio Morelato^{1,3}, José Geraldo Mill¹

Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo¹; Departamento de Saúde Coletiva - Universidade Federal do Espírito Santo²; Departamento de Clínica Médica - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)³, Vitória, ES - Brasil

Resumen

Fundamento: No existen datos relativos a la epidemiología de la hiperuricemia en los estudios brasileiros de base poblacional.

Objetivo: Investigar la distribución del ácido úrico sérico y su relación con las variables demográficas y cardiovasculares.

Métodos: Estudiamos 1.346 individuos. La hiperuricemia se definió como $\geq 6,8$ y $\geq 5,4$ mg/dL para hombres y mujeres, respectivamente. El síndrome metabólico (SM) fue definido utilizando los criterios NCEP ATP III.

Resultados: La prevalencia de hiperuricemia fue de un 13,2%. La asociación del ácido úrico sérico (AUS), con los factores de riesgo cardiovasculares fue específica para el género: en las mujeres, mayores niveles de AUS estuvieron asociados con un IMC elevado, incluso después de los ajustes para la presión arterial sistólica (PAS) y edad. En los hombres, la relación del AUS con el colesterol HDL fue mediada por el IMC, mientras que en las mujeres, el AUS demostró ser parecido y dependiente del IMC, independientemente de los niveles de glucosa y de la presencia de hipertensión. En los hombres, los triglicéridos, la circunferencia abdominal (CA) y la PAS, explicaron el 11%, 4% y el 1% de la variabilidad del AUS, respectivamente. En las mujeres, la circunferencia abdominal y los triglicéridos explicaron el 9% y el 1% de la variabilidad de AUS, respectivamente. En comparación con el primer cuartil, los hombres y las mujeres, en el cuarto cuartil, tenían 3,29 y 4,18 veces más aumento de riesgo de SM, respectivamente. Las mujeres tenían una prevalencia casi tres veces mayor de diabetes mellitus. Los hombres normotensos con MS tenían mayores niveles de AUS, independiente del IMC.

Conclusiones: Nuestros resultados parecen justificar la necesidad de una evaluación con base en el género, respecto de la asociación del AUS con los factores de riesgo cardiovasculares, que demostraron ser más acentuados en las mujeres. La SM estuvo positivamente asociada con el AUS elevado, independientemente del género. La obesidad abdominal y la hipertrigliceridemia fueron los principales factores asociados con la hiperuricemia incluso en los individuos normotensos, lo que puede añadirle un riesgo mayor a la hipertensión. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):13-21)

Palabras Clave: Ácido úrico, factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, estudios poblacionales, epidemiología, Brasil.

Introducción

La asociación entre el Ácido Úrico Sérico (AUS) y las enfermedades Cardiovasculares (CV) como la hipertensión¹, el Síndrome Metabólico (SM)² y las enfermedades coronarias y vasculares cerebrales^{3,4} han sido relatadas en diversos estudios epidemiológicos. Sin embargo, el AUS no ha sido considerado como un factor de riesgo cardiovascular independiente, sino solamente un factor adicional asociado a las enfermedades CV, por la presencia de otras condiciones, como la obesidad, dislipidemia, hipertensión, uso de diuréticos o resistencia a la insulina⁵. Así, la hiperuricemia ha sido extensamente considerada como un hallazgo sin significado específico, a no ser que se complique por gota o cálculo renal⁶. Sin embargo, reciente publicación añadido más indicaciones

sobre una posible asociación entre el AUS y las enfermedades cardiovasculares, como la hiperuricemia asociada con el aumento de la mortalidad y del infarto del miocardio en individuos con insuficiencia renal, incluso después del ajuste para la función renal y factores de riesgo para SM⁷. Además, el AUS fue identificado como un marcador de riesgo independiente para el inicio de la diabetes en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda⁸.

Sin diferenciarse mucho de varios otros países en desarrollo, Brasil está enfrentando un creciente brote de obesidad y disturbios metabólicos⁹. Importantes estudios epidemiológicos han mostrado que el AUS es a menudo elevado en individuos con SM y que su prevalencia aumenta de acuerdo con los niveles de AUS^{10,11}. Sin embargo, como ya fue relatado recientemente¹², existen pocos datos sobre AUS en Brasil y hasta el presente momento, ninguno de ellos ha relatado la prevalencia y las características epidemiológicas de la hiperuricemia en estudios que reflejen la población general brasileña con grupos étnicos, ingestión de alimentos y los

Correspondencia: Sérgio Lamego Rodrigues •

Centro de Investigação Cardiovascular - UFES – Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – 29042-755 – Vitória, ES, Brasil

E-mail: slamego@cardiol.br; sergiolamegor@gmail.com

Artículo recibido el 17/05/11, revisado recibido el 05/07/11; aceptado el 28/07/11.

hábitos de actividad física diversos. Por tanto, investigamos en una amplia muestra de base poblacional, la distribución de AUS y su relación con el género, etnia, clase social, actividad física, SM y factores de riesgo cardiovasculares. Además, buscamos los mejores puntos de cohorte de AUS asociados con la SM utilizando el análisis de la curva ROC (*receiver-operating characteristics*).

Métodos

Proyecto del estudio y selección de la muestra

Un estudio transversal y de base poblacional fue realizado para determinar la prevalencia y la gravedad de los factores de riesgo cardiovasculares en la población urbana de Vitória (ES), Brasil. Los datos fueron recolectados de acuerdo con las orientaciones generales del Proyecto MONICA-OMS¹³. Una muestra de 1661 individuos fue seleccionada entre la población elegible (25-64 años), usando un procedimiento de randomización doméstica. Los individuos se presentaron en el Hospital Universitário para someterse a los exámenes clínicos y laborales. La descripción del proyecto y de la muestra del presente estudio la tenderemos relatada más adelante¹⁴. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética institucional y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. Los individuos en tratamiento con medicamentos para bajar el nivel lipídico sérico, ácido úrico o presión arterial (incluyendo diuréticos), o con creatinina sérica > 1,2 mg/dL quedaron excluidos de ese análisis, restando una muestra final de 1346 individuos (645 hombres).

Mediciones

La presión arterial se midió durante el período de la mañana (entre las 7:00 y las 9:00) en los individuos que estaban en ayunas en la posición sentada, usando un esfigmomanómetro de mercurio estándar en el brazo izquierdo después de un período de 5-10 min de descanso. La primera y la quinta fases de los ruidos de Korotkoff fueron utilizadas para indicar la presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Los valores promedios de la presión arterial sistólica y diastólica fueron calculados a partir de dos medidas realizadas por dos profesionales independientes capacitados para tal función, con un intervalo mínimo de 10 min entre las dos lecturas. La presión arterial fue definida de acuerdo con el VI *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*¹⁵. Los participantes fueron considerados hipertensos en presencia de presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg. Para el análisis bioquímico, muestras de sangre se recolectaron inmediatamente después de las medidas de presión arterial para determinar la glucosa, creatinina, triglicéridos, ácido úrico, colesterol total y colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL) utilizando kits comerciales validados.

Los parámetros antropométricos fueron obtenidos por técnicos capacitados usando métodos estándar. El peso corporal fue medido en una báscula calibrada con precisión de 0,1 kg. La altura se obtuvo con un estadiómetro de pared con la aproximación de 0,5 cm. El Índice de Masa Corporal (IMC) fue calculado como peso (kg) para la

altura al cuadrado (m^2). La Circunferencia Abdominal (CA), se midió en el punto medio entre el margen de la costilla inferior y la cresta ilíaca con el paciente de pie y en el punto máximo de la espiración normal. El historial de tabaquismo fue considerado presente si el individuo era fumador en la actualidad. Los individuos fueron considerados físicamente activos se practicasen actividad física moderada por lo menos por 30 minutos ≥ 3 veces por semana. De acuerdo con los criterios NECP ATP III¹⁶, la SM fue definida en presencia de tres de los cinco criterios diagnósticos siguientes: CA ≥ 102 cm en los hombres y ≥ 88 cm para las mujeres; diabetes mellitus tipo II o glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL; colesterol HDL ≤ 40 mg/dL en hombres y ≤ 50 mg/dL en mujeres; triglicéridos ≥ 150 mg/dL; presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg. La diabetes se definió en presencia del historial positivo o glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL. La glucemia en ayunas alterada fue definida como glucemia en ayunas variando de 110 mg/dL a 125,9 mg/dL.

Los individuos se clasificaron en cinco clases socioeconómicas, con base en los datos sobre el nivel de escolaridad del cabeza de familia y el tipo y la cantidad de equipos domésticos que tiene en el hogar¹⁷. La clasificación morfológica de subgrupo étnico estuvo fundamentada en la pigmentación del fenotipo abdominal, color del pelo, tipo y conformación de la nariz y de los labios, e historial familiar, conforme a lo determinado y acordado por dos médicos examinadores. Y aunque en la población brasileña los criterios morfológicos no estén fuertemente relacionados con la ascendencia, esa clasificación fue validada y usada anteriormente en otros estudios^{18,19}.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 18,0 (Chicago, IL, EUA). Los datos fueron descritos como promedio \pm desviación estándar para las variables continuas. Se usaron proporciones para expresar variables dicotómicas. La adecuación general para la distribución normal fue evaluada por el test de Kolmogorov-Smirnov. El test t de Student o el análisis de variancia (con test de Tukey *post hoc*) fue utilizado para evaluar las diferencias entre dos o más de dos promedios, respectivamente. Los coeficientes de correlación de Pearson se obtuvieron para las variables antropométricas, biológicas y metabólicas y para los niveles de AUS. Los Modelos de la Regresión Lineal Múltiple *stepwise* y de la Regresión General Lineal Univariados fueron utilizados para ajustar las variables de confusión. El IMC y los triglicéridos fueron analizados después de la transformación logarítmica. La previsibilidad del AUS para identificar la SM fue identificada por los análisis de la curva ROC²⁰. Las diferencias de las áreas bajo la curva ROC se compararon usando un método previamente descrito²¹. Los puntos de cohorte ideales fueron registrados como las medidas que representan la mayor sensibilidad y especificidad concomitante²².

Una sub-muestra sana de 294 individuos con presión arterial < 140/90 mmHg, creatinina sérica < 1,2 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, colesterol < 200 mg/dL, glucosa < 100 mg/dl y IMC < 27,5 kg/m² fue usada para generar puntos de cohorte y definir la hiperuricemia (concentración de AUS

$\geq 95^{\circ}$ percentil de la curva de distribución normal). Los valores de un 95% de AUS fueron 6,8 mg/dL (en hombres) y 5,4 mg/dL (en mujeres). Enseguida, la muestra total fue dividida en cuartiles (Q) de AUS de la siguiente forma: hombres: 1° C (< 4,5 mg/dL), 2° C (4,5-5,19 mg/dL), 3° C (5,2-6,1 mg/dL) y 4° C (> 6,1 mg/dL); mujeres: 1° C (< 3,2 mg/dL), 2° C (3,2-3,89 mg/dL), 3° C (3,9-4,7 mg/dL) y 4° C (> 4,7 mg/dL).

Los procedimientos de regresión logística fueron usados para examinar el riesgo del síndrome metabólico. Los procedimientos de regresión logística univariada y multivariada se usaron para calcular la Razón de Chances (RC) del AUS asociado con la SM. Intervalos de confianza también se relataron para cada RC. Las co-variables incluidas en el modelo fueron: edad, tabaquismo y actividad física. La significancia estadística fue estipulada en $P < 0,05$ para proporciones y promedios, salvo si hubiese una indicación contraria.

Resultados

Utilizando puntos de cohorte derivados internamente para altos niveles de AUS (6,8 mg/dL para hombres y 5,4 mg/dL para mujeres), la prevalencia global de la hiperuricemia fue de 13,2% (IC95% 11,4%-15,0%), más elevada en los hombres (16,0%-IC95% 14,0%-18,0%) que en las mujeres (10,7%-IC95% 9,0%-12,0%). El AUS fue similar entre grupos de clase social y raza o etnia (34% en los blancos, 50% en los mulatos y un 8,3% en los negros), en individuos activos y sedentarios (a pesar de la alta prevalencia de individuos sedentarios, cerca de un 75%) y en los fumadores y no fumadores, independientemente del sexo. Sin embargo, la asociación del AUS con el IMC después del ajuste para la edad y la presión arterial sistólica fue para el género específico: en los hombres, el AUS fue mayor en los individuos con sobrepeso y obesidad cuando se le comparó con el grupo de peso normal (pero sin diferencia entre las categorías de sobrepeso, obesidad), mientras que en las mujeres, el AUS significativamente más elevado estuvo positivamente asociado con los grupos que tenían un aumento del IMC (Tabla 1).

El AUS fue significativamente mayor en los hombres (p entre paréntesis, tabla 2), en comparación con las mujeres. En todos los participantes, después del ajuste para el sexo, el AUS estuvo significativamente asociado con el aumento del número de componentes de SM, obesidad abdominal, colesterol HDL bajo, glucemia en ayunas alterada, triglicéridos elevados, y presencia de SM e hipertensión. Sin embargo, la estratificación de los individuos de acuerdo con el género reveló un estándar de asociación del AUS con el colesterol HDL bajo, la glucemia en ayunas alterada y la presencia de hipertensión fue específica para el género: exclusivamente en hombres, la relación del AUS con el colesterol HDL bajo no fue independiente, sino intermediada por el IMC, mientras que en las mujeres, la asociación de la glucemia en ayunas alterada e hipertensión con AUS fue intermediada por el IMC, o sea, la glucemia en ayunas y la hipertensión no estuvieron independientemente asociados con el AUS. Por otro lado, la SM estuvo significativamente asociada con un mayor AUS en ambos sexos, incluso después de los ajustes para la edad y el IMC, mostrando una asociación independiente con el AUS (tabla 2).

Las mujeres con hiperuricemia, en comparación con aquellas que no tenían esa condición, tuvieron un aumento

elevado en la prevalencia de la hipertensión (casi dos veces en comparación a 1,52 veces en los hombres), y SM (2,2 veces en comparación a 1,6 vez en los hombres). Al contrario de los hombres, que no indicaron ninguna diferencia en la prevalencia de DM, y las mujeres con hiperuricemia tuvieron una prevalencia casi tres veces mayor de DM.

La tabla 3 resume los coeficientes de correlación de Pearson entre el AUS y los factores de riesgo CV, estratificados por sexo. Todas las variables presentaron una correlación significativa con el AUS, con excepción de la glucosa en ambos sexos y la edad en los hombres. Es bueno remarcar, que la circunferencia abdominal en ambos sexos y los triglicéridos en los hombres, obtuvieron las más elevadas correlaciones con AUS. Hubo una asociación positiva del AUS con el aumento del número de componentes de la SM, ajustado para la edad. El AUS promedio aumentó en los hombres y en las mujeres respectivamente, de $4,8 \pm 1,2$ mg/dL y $3,6 \pm 0,8$ mg/dL en individuos con ningún componente de SM para $5,8 \pm 1,4$ mg/dL y $4,4 \pm 1,0$ mg/dL en individuos con tres componentes y para $6,1 \pm 1,4$ mg/dL y $5,2 \pm 1,3$ mg/dL en aquellos que presentaban el espectro del síndrome (tabla 1).

La relación entre AUS y SM también queda clara por el hecho de que la razón de prevalencia de SM en los individuos con y sin hiperuricemia fueron 1,88 (IC95% 1,32-2,65) y 2,71 (IC95% 1,78-4,12) para hombres y mujeres, respectivamente. Además, la figura 1 muestra el aumento sucesivo en la prevalencia de la SM con los cuartiles de AUS. Podemos notar un ligero aumento de la prevalencia de SM a lo largo de los cuartiles de AUS en las mujeres, pero ese mismo aumento no parece ocurrir en los hombres. Además, investigamos el riesgo relativo de SM, de acuerdo con los cuartiles de AUS ajustados para la edad, el tabaquismo y la actividad física en los hombres y las mujeres, respectivamente. Los resultados aparecen en la tabla 4. En comparación con el primer cuartil, hombres y mujeres en los mayores cuartiles de AUS tenían 3,29 y 4,18 veces más aumento de riesgo de SM, respectivamente. Vale destacar el componente lineal en lo riesgo de contraer SM con relación a las concentraciones elevadas de AUS, independientemente del género.

Además, exploramos la asociación de AUS y SM en los individuos con presión arterial normal (PA < 130/85 mmHg), estratificada por sexo. La figura 2 indica que en esos 723 individuos normotensos estratificados por sexo, después de ajustes para la edad y el IMC, el AUS presentó un aumento significativamente mayor solamente en los hombres con SM, en comparación con sus contrapartes sin el síndrome.

Factores asociados con el aumento de AUS también fueron investigados por el análisis de regresión multivariada *stepwise*, estratificada por sexo. En los hombres, triglicéridos ($\beta = 0,23$, $p < 0,001$), circunferencia abdominal ($\beta = 0,21$, $p < 0,001$) y presión arterial sistólica ($\beta = 0,11$, $p = 0,004$) explicaron el 11%, 4% y el 1% de la variabilidad de lo AUS, respectivamente. En las mujeres, la circunferencia abdominal ($\beta = 0,26$, $p < 0,001$) y los triglicéridos ($\beta = 0,09$, $p < 0,02$) explicaron el 9% y el 1% de la variabilidad de lo AUS, respectivamente. La edad fue excluida del modelo en ambos sexos. De hecho, la prevalencia de hiperuricemia no se alteró con relación a las categorías de edad. Pero en las mujeres, y no en los hombres, el AUS estuvo significativamente más alto con una edad por

encima de 54 (25-54 años: $5,22 \pm 1,14$ mg/dL y $3,92 \pm 1,19$ mg/dL; 55-65 años: $5,45 \pm 1,37$ mg/dl y $4,36 \pm 1,11$ mg/dl, en hombres y mujeres, respectivamente). La tabla 5 muestra las áreas bajo las curvas ROC (AURC) y los puntos de cohorte óptimos (de acuerdo con la mayor sensibilidad y especificidad) de AUS asociados a la SM. Los mejores puntos de cohorte fueron de 5,3 mg/dL para hombres y 4,0 mg/dL para mujeres, que estarían en el 75º percentil de la curva de distribución de AUS de la sub-muestra sana normal.

Discusión

Según nuestros conocimientos, esta es la primera publicación sobre la prevalencia de hiperuricemia y asociación del AUS con factores de riesgo demográficos, hemodinámicos y metabólicos en un estudio brasileño de base poblacional. Nos concentramos en nuestros análisis específicamente sobre los efectos del sexo sobre esa relación. Aunque hayamos verificado que los hombres tienen un mayor AUS en todas las variables analizadas (todos los participantes

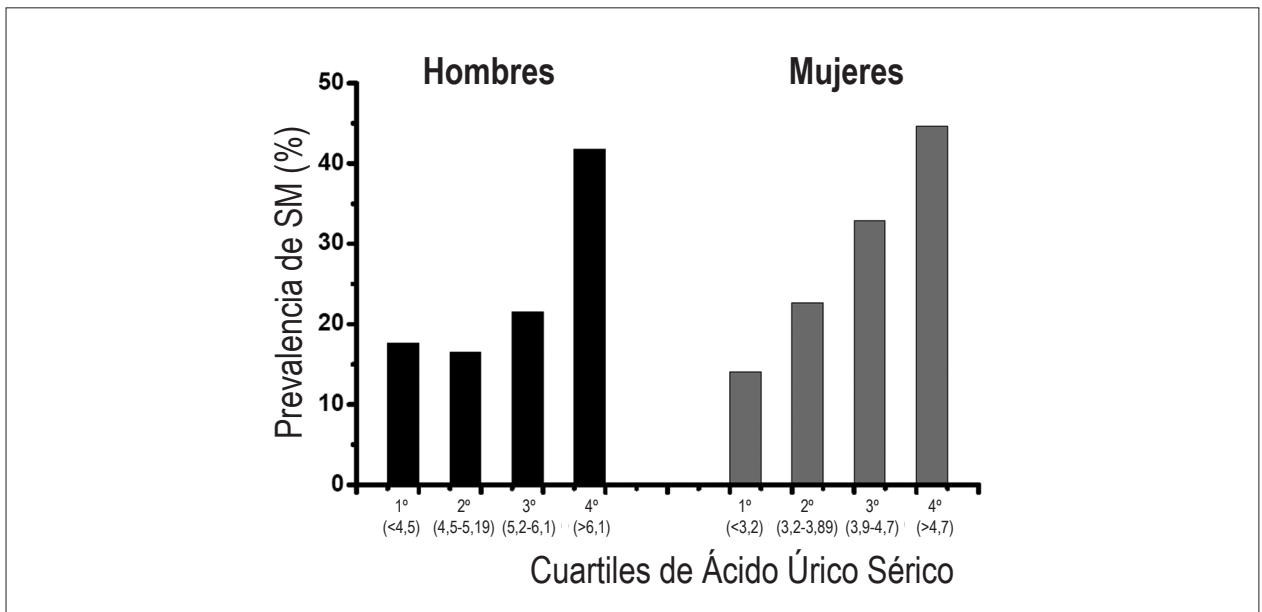


Figura 1 – Prevalencia del síndrome metabólico y cuartiles de ácido úrico sérico por sexo.

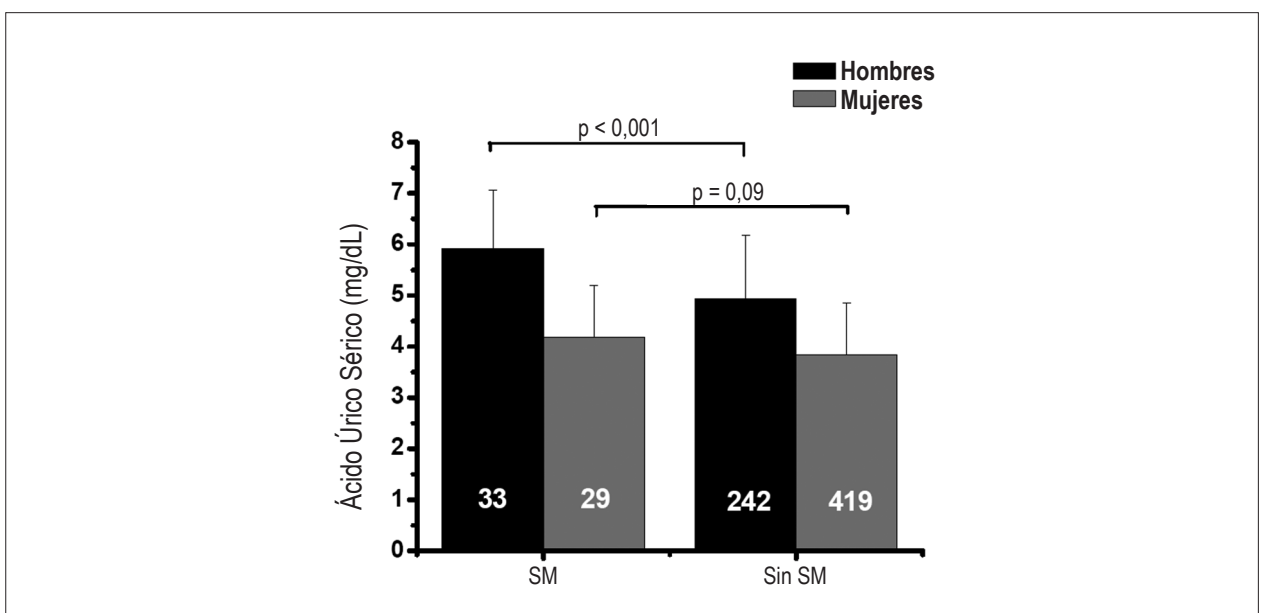


Figura 2 – Niveles séricos de ácido úrico en individuos normotensos (PA < 130/85 mmHg) con y sin el síndrome metabólico estratificado por sexo. Los datos aparecen como promedio \pm DE.

con *p* para el sexo entre paréntesis, tabla 1), notamos diferencias específicas después de la estratificación de sexo. Exclusivamente en hombres, la relación del AUS con colesterol HDL alto o bajo fue mediada por el IMC. Por otro lado, en las mujeres exclusivamente, la asociación de la glucemia en ayunas alterada y la hipertensión con AUS dependía del IMC (tabla 2). Sobre el IMC, un índice de adiposidad general, incluso después de los ajustes para la edad y la presión arterial sistólica, las mujeres tuvieron una asociación más fuerte y positiva del AUS con grupos de IMC elevado, a diferencia de los hombres que tenían niveles de AUS similares en individuos con sobrepeso y obesos (tabla 1).

Observamos asociaciones significativamente positivas del AUS con los factores de riesgo investigados y una

mayor prevalencia de SM e hipertensión en los individuos hiperuricémicos, especialmente en las mujeres. Vale destacar el aumento de la prevalencia (casi tres veces mayor) de diabetes mellitus exclusivamente en las mujeres con hiperuricemia, en comparación con las que tenían niveles normales de AUS. Lo más importante fue la detección del aumento de AUS exclusivamente en los hombres normotensos con SM, que fue independiente de la edad y del IMC, y al contrario de las mujeres, que tenían el IMC como un mediador de los niveles de AUS (figura 2).

El análisis de la muestra como un todo mostró que los triglicéridos en los hombres y la circunferencia abdominal (medida sustituta para la grasa visceral), en ambos sexos, fueron identificados como los principales factores asociados a la

Tabla 1 – Ácido úrico sérico con relación a las características demográficas y antropométricas por sexo

	Hombres = 645			Mujeres = 701			p por sexo
	n (prevalencia)	Promedio ± DE	Mediana (IC 95%)	n (prevalencia)	Promedio ± DE	Mediana ± IC 95%	
Actividad física							
No	462 (73)	5,43 ± 1,41	5,20(5,30 - 5,56)	533 (76,9)	4,00 ± 1,10	3,90(3,90 - 4,09)	<0,001
Si	170 (27)	5,25 ± 1,25	5,15(5,06 - 5,44)	160 (23,1)	3,97 ± 1,07	3,90(3,79 - 4,14)	<0,001
p		0,13			0,74		
Etnia							
Blancos	220 (34,1)	5,40 ± 1,43	5,30(5,21 - 5,59)	239 (34)	3,88 ± 1,05	3,80(3,75 - 4,02)	<0,001
Negros	59 (9,3)	5,15 ± 1,26	5,10(4,81 - 5,49)	53 (7,5)	4,21 ± 1,32	4,00(3,84 - 4,57)	<0,001
Mulatos	327 (50,6)	5,41 ± 1,79	5,20(5,30 - 5,60)	348 (49,6)	4,03 ± 1,08	3,90(3,91 - 4,14)	<0,001
p		0,50			0,20		
Clase social							
A	65 (10)	5,37 ± 1,13	5,45(5,07 - 5,66)	74 (11,6)	3,84 ± 1,02	3,70(3,59 - 4,10)	<0,001
B	173 (26,8)	5,34 ± 1,35	5,20(5,13 - 5,55)	193 (27,5)	3,98 ± 1,08	3,90(3,82 - 4,14)	<0,001
C	198 (30,7)	5,42 ± 1,38	5,20(5,22 - 5,62)	220 (31,4)	4,00 ± 1,14	3,85(3,84 - 4,16)	<0,001
D+E	208 (32,2)	5,43 ± 1,43	5,20(5,23 - 5,63)	213 (30,4)	4,03 ± 1,08	4,00(3,88 - 4,19)	<0,001
p		0,71			0,19		
Tabaquismo							
Si	177 (27,5)	5,48 ± 1,27	5,20(5,29 - 5,68)	144 (20,5)	4,15 ± 1,11	3,95(3,96 - 4,34)	<0,001
No	467 (72,5)	5,37 ± 1,40	5,20(5,23 - 5,50)	556 (79,5)	3,95 ± 1,09	3,90(3,85 - 4,04)	<0,001
p		0,25			0,08		
IMC							
< 25	287 (45,5)	5,07 ± 1,20	5,0(4,91 - 5,22)	357 (53,1)	3,76 ± 1,02	3,51(3,65 - 3,87)	<0,001
25-29,9	256 (40,6)	5,67 ± 1,31 ^a	5,4(5,51 - 5,83)	207 (30,2)	4,08 ± 1,06 ^a	3,95(3,94 - 4,23)	<0,001
≥ 30	87 (13,8)	5,64 ± 1,33 ^a	4,4(5,35 - 5,92)	121 (17,6)	4,55 ± 1,07 ^{a,b}	4,35(4,36 - 4,74)	<0,001
p		< 0,001			< 0,001		

Dados presentados como promedios ± DE; mediana (IC 95%); IMC - índice de masa corporal. Valor de *p* valor en cada variable que representa la diferencia entre las categorías. El valor de *p* en la última columna representa las diferencias entre los sexos (*p* para sexo). El ácido úrico sérico con relación a los subgrupos de IMC fue analizado después de los ajustes para la edad y la presión arterial sistólica promedio. ^a Significativamente diferente con relación a < 25; ^b Significativamente diferente con relación a 25-29,9.

hiperuricemia. Así, ha sido relatado que la hipertrigliceridemia es la mayor anomalía de la SM y hay evidencias de que la asociación entre la concentración de AUS y la resistencia a la insulina puede ser mediada por la elevación de los triglicéridos²³. Aunque el mecanismo por el cual el exceso de grasa corporal conlleva al aumento de AUS todavía no esté totalmente

elucidado, además del aumento de la producción endógena de ácido úrico, evidencias muestran que la grasa visceral acumulada conduce a un aumento en los ácidos grasos libres y el factor-alfa de necrosis tumoral (TNF- α), junto con una disminución en la concentración de adiponectina, que conlleva, a su vez, a una reducción de la excreción renal del ácido úrico²⁴.

Tabla 2 – Características del género asociadas a los niveles séricos de ácido úrico

	Todos los participantes*			Hombres			Mujeres		
	n	Promedio, mg/dL (IC de 95%)	Valor de p (p para sexo)	n	Promedio, mg/dL (IC 95%)	p	n	Promedio, mg/dL (IC 95%)	p
Factor de riesgo de SM			<0,001			<0,001			<0,001
0	165	4,2(4,0 - 4,4)	(<0,001)	74	4,8(4,5 - 5,1)		91	3,6(3,4 - 3,9)	
1	444	4,4(4,3 - 4,5)		186	5,1(4,9 - 5,3)		258	3,8(3,6 - 3,9)	
2	377	4,8(4,6 - 4,9)		190	5,4(5,2 - 5,6)		187	4,1(3,9 - 4,2)	
3	224	5,1(5,0 - 5,3)		127	5,8(5,6 - 6,1)		97	4,4(4,2 - 4,6)	
4	102	5,2(4,9 - 5,4)		51	5,9(5,5 - 6,3)		51	4,4(4,1 - 4,7)	
5	32	5,6(5,2 - 6,0)		16	6,1(5,4 - 6,7)		16	5,2(4,6 - 5,7)	
CA			<0,001			<0,001			<0,001
Normal	1077	4,6(4,5 - 4,7)	(<0,001)	575	5,3(5,2 - 5,4)		502	3,9(3,8 - 3,9)	
Elevada	256	5,2(5,1 - 5,4)		65	6,0(5,7 - 6,3)		191	4,4(4,3 - 4,6)	
HDL			<0,001			0,29			0,005
Bajo	692	5,4(5,3 - 5,5)	(<0,001)	291	5,4(5,3 - 5,6)		401	4,1(4,0 - 4,2)	
Alto	614	4,0(3,9 - 4,1)		327	5,3(5,2 - 5,4)		288	3,9(3,7 - 4,0)	
Glucemia (mg/dL)						0,04			0,58
< 110	1111	4,6(4,6 - 4,7)		503	5,3(5,2 - 5,5)		600	4,0(3,9 - 4,1)	
110–126	162	5,1(4,9 - 5,2)		99	5,7(5,4 - 6,0)		60	4,1(3,9 - 4,4)	
≥ 126	64	4,9(4,6 - 5,2)		34	5,3(4,8 - 5,7)		30	4,0(3,6 - 4,4)	
Triglicéridos						<0,001			<0,001
< 150	976	4,5(4,4 - 4,6)		404	5,1(5,0 - 5,3)		564	3,9(3,8 - 4,0)	
> 150	367	5,2(5,1 - 5,4)		236	5,8(5,7 - 6,0)		128	4,3(4,1 - 4,5)	
SM			<0,001			<0,001			0,002
Sí	358	5,2(5,1 - 5,3)	(<0,001)	194	5,7(5,5 - 5,9)		164	4,3(4,1 - 4,5)	
No	986	4,5(4,4 - 4,6)		450	5,3(5,1 - 5,4)		536	3,9(3,8 - 4,0)	
Hipertensión			<0,001			<0,001			0,13
Sí	415	5,0(4,9 - 5,1)	(<0,001)	263	5,7(5,5 - 5,9)		149	4,1(4,0 - 4,3)	
No	927	4,6(4,5 - 4,6)		381	5,2(5,1 - 5,3)		543	4,0(3,9 - 4,1)	

Los datos aparecen como promedio \pm DE e IC 95%. SM - síndrome metabólico; CA - circunferencia abdominal; HDLc - lipoproteína de alta densidad. * Todos los participantes tuvieron sus variables analizadas por ANOVA bifactorial teniendo el género como un segundo factor y el valor de p para el factor sexo entre paréntesis.

Tabla 3 – Coeficientes de correlación de Pearson entre el AUS y los factores de riesgo estratificados por sexo

	Hombres (n = 645)		Mujeres (n = 701)	
	r	p	r	p
Edad	0,06	0,14	0,1	<0,001
IMC	0,26	<0,001	0,3	<0,001
CA	0,31	<0,001	0,31	<0,001
PAS	0,2	<0,001	0,16	<0,001
PAD	0,2	<0,001	0,15	<0,001
HDL	-0,09	0,03	-0,13	<0,001
Trig	0,33	<0,001	0,2	<0,001
Glucosa	0,01	0,73	0,06	0,09

IMC - índice de masa corporal; CA - circunferencia abdominal; PAS - presión arterial sistólica; PAD - presión arterial diastólica; HDL - lipoproteína de alta densidad; Trig - triglicéridos.

En general, la prevalencia de hiperuricemia alcanzó el umbral del 13,2%. Vale mencionar que investigamos individuos que no se encontraban en tratamiento de medicamentos que interfieren con el metabolismo del ácido úrico y sin insuficiencia renal aparente. Además, el punto de cohorte fue definido internamente (sub-muestra sana), como el 95º percentil específico de sexo (6,8 mg/dL y 5,4 mg/dL para hombres y mujeres, respectivamente), que es 0,2 mg/dL y 0,6 mg/dL menor en hombres y mujeres,

respectivamente, en comparación con los puntos de cohorte en uso²⁵.

Detectado que el AUS aumentaba de acuerdo con el número de componentes de SM, incluso cuando fue ajustado para la edad, y que la razón de chances para SM aumentaba con los cuartiles de AUS, independientemente del sexo. Además de eso, encontramos 5,3 mg/dL en hombres y 4,0 mg/dL en mujeres, como los mejores puntos de cohorte de AUS asociados con la SM por el análisis de la curva ROC con sensibilidades y especificidades de cerca de un 62%.

En general, nuestros datos están a tono con varios estudios transversales de diferentes poblaciones que establecieron una asociación entre AUS y SM^{2,26}, y con un estudio brasileño que incluyó 352 individuos del sexo masculino, blancos, de clase social alta²⁷ y un estudio observacional que evaluó a 756 individuos (369 hombres) de una muestra de conveniencia¹².

Tomados en su conjunto, nuestro estudio sugiere que, en razón del sexo, la hiperuricemia puede ser un componente del cuadro clínico de SM o posiblemente, un factor de riesgo independiente. A pesar de la presencia de la concentración generalmente más baja del AUS en las mujeres cuando se les compara con los hombres, el sexo femenino mostró una asociación más pronunciada del IMC con mayores niveles de AUS además de una relación más próxima con la SM, diabetes mellitus e hipertensión. Sin embargo, puede ser que estudios sin estratificación por género ignoren las posibles diferencias específicas de género con relación al AUS y factores de riesgo cardiometabólico. Por tanto, los resultados de nuestro estudio parecen justificar la necesidad de una evaluación con base

Tabla 4 – Razón de chances (RC) e intervalo de confianza de 95% para el riesgo de síndrome metabólico de acuerdo con los cuartiles de ácido úrico estratificados por sexo, ajustado para la edad, tabaquismo y actividad física

Hombres			Mujeres		
Ácido úrico (mg/dL)	RC (razón de chances)	IC de 95%	Ácido úrico (mg/dL)	RC (razón de chances)	IC de 95%
1º C (< 4,5)	1,00	—	1º Q (< 3,2)	1,00	—
2º C (4,5 - 5,19)	0,85	0,35 - 2,05	2º Q (3,2 - 3,89)	1,66	1,03 - 2,68
3º C (5,2 - 6,1)	1,29	0,58 - 2,90	3º Q (3,9 - 4,7)	2,91	1,78 - 4,74
4º C (> 6,1)	3,29	1,53 - 7,07	4º Q (> 4,7)	4,18	2,28 - 7,65
p para tendencia		< 0,001			< 0,001

C - se refiere al cuartil.

Tabla 5 – Áreas sob as curvas ROC (AURC), pontos de corte, sensibilidade e especificidade dos níveis séricos de ácido úrico em relação à habilidade de identificar a síndrome metabólica

	AURC	CI 95%	Punto de cohorte	Sensibilidad	Especificidad
Hombres					
AUS	0,652	0,606 - 0,699	5,3	0,64	0,61
Mujeres					
AUS	0,665	0,618 - 0,712	4,0	0,61	0,62

AUS - ácido úrico sérico; AURC - áreas bajo las curvas ROC.

en el género al investigar la asociación de los niveles de AUS con los factores de riesgo cardiovascular.

La hiperuricemia puede resultar tanto de la síntesis del ácido úrico elevada o de la excreción del ácido úrico reducida, o incluso de una combinación de ambos factores. La excreción del ácido úrico reducida está relatada en los pacientes con SM²⁸ y parece reflejar las alteraciones en la excreción de ácido úrico renal, secundaria a la reabsorción aumentada de sodio tubular proximal mediada por la hiperinsulinemia²⁹. A su vez, se relata que la hipertensión media la relación directa entre SM y el aumento de los niveles de AUS³⁰. De hecho, fueron identificadas la presión arterial más elevada que 130/85 mmHg en cerca de un 85% de los individuos con SM. Así, el aumento de la presión arterial representa claramente el principal factor de riesgo asociado con SM nuestra población. La inflamación crónica y la disfunción endotelial, como se observa en los pacientes con elevación de AUS, pueden tener una participación en los mecanismos a través de los cuales esta sustancia puede afectar la estructura y la función renal³¹ conllevando a la génesis de la hipertensión, principalmente en los individuos jóvenes³². Por otro lado, también se ha discutido si el ácido úrico es una sustancia aumentada por el organismo para combatir el aumento del estrés oxidativo asociado a la resistencia a la insulina, inflamación y otros factores de riesgo que normalmente se acumulan con concentraciones elevadas de AUS³³, representando así solamente un mecanismo de defensa.

La interpretación de esa investigación tiene algunas limitaciones. En primer lugar, los datos se restringieron a un estudio transversal en una población con un 36% de blancos, 53% de mulatos y un 9% de negros, debiendo ser generalizados a otras poblaciones con cautela. En segundo lugar, ningún nivel sérico de insulina se midió como índice para la resistencia a la insulina. Ya que se cree que la resistencia a la insulina desempeña un papel importante en el síndrome metabólico, la inclusión de esa variable en el análisis estadístico habría sido importante. En tercer lugar, no había informaciones sobre la ingestión de alcohol. Sin embargo, como ya fue mencionado anteriormente, no encontramos diferencias en los niveles de AUS estratificados por sexo sobre tabaquismo, clase social o raza y etnia (teniendo en cuenta que otros estudios ya encontraron mayores niveles de AUS en individuos negros del sexo masculino, parcialmente relacionados con la ingestión de alcohol)³⁴, lo que puede haber reducido la importancia del alcohol en nuestro análisis, o sea, si el alcohol fue consumido, la cantidad no parece causar impacto en los niveles de AUS en nuestra muestra. Otra posible deficiencia de nuestro estudio es como se esperaba, el pequeño número de individuos

normotensos que no están bajo medicación con diagnóstico de SM. Sin embargo, todavía estamos investigando a 723 individuos con presión arterial <130/85 mmHg y descubrimos que hubo un aumento gradual en los niveles de AUS con relación al número de componentes simultáneos de SM en ambos sexos. Nuestros hallazgos están a tono con los datos recientemente publicados en que se verificó que cerca de un 73% de los individuos hiperuricémicos tenían más de un componente de la SM³⁵. Además de eso, identificamos que hombres y mujeres con niveles de AUS por encima de 6,1 mg/dL y 4,7 mg/dL, tenían riesgo entre tres y cuatro veces mayor, respectivamente de tener SM.

Por tanto, una vez que la hiperuricemia es potencialmente un factor modificable, la dosis del AUS, que es barata y se encuentra con facilidad, podrá suministrar una investigación coste-beneficio que permita la identificación de individuos con AUS elevado, lo que a su vez puede beneficiarse de una propedéutica completa para los factores de riesgo asociados con la SM. Es bueno destacar que en cuanto a los individuos normotensos, la detección de altos niveles de AUS puede ser un alerta y un aviso para incrementar medidas preventivas y así evitar la hipertensión. Aunque nuestro estudio no permita establecer relaciones causales, bajo la luz de las evidencias más recientes^{7,8} nuestros datos pueden sugerir un posible papel del AUS en la fisiopatología cardiovascular. Las estrategias para mejorar la concientización de las personas sobre la necesidad de modificar urgentemente los hábitos alimentarios y evitar el sedentarismo son necesarias principalmente si nos concentramos en la búsqueda de medidas abdominales "sanas" y apropiadamente individualizadas^{36,37}.

Agradecimientos

Este trabajo contó con la financiación de las becas del CNPq y Fapes (PRONEX, n. 35884886).

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

CNPq y FAPES financiaron el presente estudio.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966;275(9):457-64.
2. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens.* 2006;19(10):1055-62.
3. Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Sex differences in uric acid and risk factors for coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2001;87(12):1411-4.
4. Lehto S, Niskanen L, Rönnemaa T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke.* 1998;29(3):635-9.

5. Burnier M, Brunner HR. Is hyperuricemia a predictor of cardiovascular risk? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1999;8:167-72.
6. Duffy WB, Sennekjian HO, Knight TF, Weinman EJ. Management of asymptomatic hyperuricemia. *JAMA*. 1981;246(19):2215-6.
7. Brodov Y, Chouraqi P, Goldenberg I, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Serum uric acid for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2009;114(4):300-5.
8. Wiik BP, Larstorp AC, Høieggren A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, et al. Serum uric acid is associated with new-onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE Study. *Am J Hypertens*. 2010;23(8):845-51.
9. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *Int J Cardiol*. 2008;129(2):259-65.
10. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AE, Brancati FL, Heiss G. A metabolic syndrome in whites and African-Americans. The atherosclerosis risk in communities' baselines study. *Diabetes Care*. 1996;19(5):414-8.
11. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69(8):928-33.
12. Barbosa MC, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães ME, Campana EM, Fonseca FL, et al. Association between uric acid and cardiovascular risk variables in a non-hospitalized population. *Arq Bras Cardiol*. 2011;96(3):212-8.
13. Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele 'dosage' is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension*. 2003;41(1):25-30.
14. Molina MC, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG. [Hypertension and salt intake in an urban population]. *Rev Saude Publica*. 2003;37(6):743-50.
15. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2413-46.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2000: microdados. Rio de Janeiro: Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2001.
18. Krieger H, Morton NE, Mi MP, Azevedo E, Freire-Maia A, Yasuda N. Racial admixture in north-eastern Brazil. *Ann Hum Genet*. 1965;29(2):113-25.
19. Carvalho-Silva DR, Santos FR, Rocha J, Pena SD. The phylogeography of Brazilian Y-chromosome lineages. *Am J Hum Genet*. 2001;68(1):281-6.
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic curve. *Radiology*. 1982;143(1):29-36.
21. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med*. 1978;8(4):283-98.
22. Altman DG, Gardner M. Diagnostics tests. In: Altman DG, Machin D, Trevor NB, Gardner S. (eds.). *Statistics with confidence: confidence intervals and statistics guidelines*. 2nd ed. London: John Wiley & Sons; 2000. p. 105-19.
23. Giacomello A, Di Sciascio N, Quarantino CP. Relation between serum triglyceride level, serum urate concentration, and fractional urate excretion. *Metabolism*. 1997;46(9):1085-9.
24. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):499-516.
25. 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*. 2000;283(18):2404-10.
26. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5):442-7.
27. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol*. 2005;95(7):865-8.
28. López-Suárez A, Elvira-Gonzalez J, Bascunana-Quirell A, Rosal-Obrador J, Michán-Doña A, Escribano-Serrano J, et al. [Serum urate levels and urinary uric acid excretion in subjects with metabolic syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(9):321-4.
29. Strazzullo P, Barbato A, Galletti F, Barba G, Siani A, Iacone R, et al. Abnormalities of renal sodium handling in the metabolic syndrome: results of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens*. 2006;24(8):1633-9.
30. Lin KC, Tsao HM, Chen CH, Chou P. Hypertension was the major risk factor leading to development of cardiovascular diseases among men with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2004;31(6):1152-8.
31. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, Sesti G, Perticone F. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1466-71.
32. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension*. 2003;42(3):247-52.
33. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Cosmotock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148(1):131-9.
34. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health*. 2004 Mar 25;4:9.
35. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism*. 2006;55(10):1293-301.
36. Rodrigues SL, Baldo MP, Sá Cunha R, Angelo LC, Pereira AC, Krieger JE, et al. Anthropometric measures of increased central and overall adiposity in association with echocardiographic left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*. 2010;33(1):83-7.
37. Rodrigues SL, Baldo MP, Mill JG. Association of waist-stature ratio with hypertension and metabolic syndrome: population-based study. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(2):186-91.