

# Os Níveis Séricos de Ácido Úrico estão Associados a Fatores de Risco Cardiometabólico em Adultos Jovens e de Meia-Idade Saudáveis

*Serum Uric Acid Levels are Associated with Cardiometabolic Risk Factors in Healthy Young and Middle-Aged Adults*

Thaís da Silva Ferreira,<sup>1,2</sup> Julia Freitas Rodrigues Fernandes,<sup>2</sup> Luciene da Silva Araújo,<sup>2</sup> Lívia de Paula Nogueira,<sup>2</sup> Priscila Mansur Leal,<sup>2</sup> Vanessa Parada Antunes,<sup>2</sup> Maria de Lourdes Guimarães Rodrigues,<sup>2</sup> Debora Cristina Torres Valença,<sup>2</sup> Sergio Emanuel Kaiser,<sup>2</sup> Márcia Regina Simas Torres Klein<sup>2</sup>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO),<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ - Brasil

## Resumo

**Fundamento:** Estudos observacionais têm destacado uma associação entre níveis de ácido úrico sérico (AUS) e fatores de risco cardiovascular. Apesar do crescente conjunto de evidências, vários estudos foram realizados em indivíduos mais velhos ou em portadores de doenças passíveis de influenciar os níveis de AUS e marcadores de risco cardiometabólico.

**Objetivo:** Avaliar a relação do AUS com adiposidade corporal, perfil metabólico, estresse oxidativo, biomarcadores de inflamação, pressão arterial e função endotelial em adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

**Métodos:** 149 adultos, brasileiros, com idades entre 20 e 55 anos, de ambos os sexos, foram submetidos a avaliação de adiposidade corporal, AUS, glicose e insulina de jejum, perfil lipídico, malondialdeído (MDA), proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), adiponectina, pressão arterial e função endotelial. A função endotelial foi avaliada pelo índice de hiperemia reativa (RHI) derivado do método de tonometria arterial periférica. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com os níveis de AUS: grupo de controle (GC; n = 130; homens  $\leq 7$  mg/dL, mulheres  $\leq 6$  mg/dL) e grupo de hiperuricemia (GH; n = 19; homens  $> 7$  mg/dL, mulheres  $> 6$  mg/dL). Valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Após ajuste para fatores de confundimento, os participantes do GH comparados aos do GC apresentaram índice de massa corporal (IMC) mais alto: 34,15 (33,36-37,19) vs. 31,80 (26,26-34,42) kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,008$ , MDA mais alto: 4,67(4,03-5,30) vs. 3,53(3,10-4,07) ng/mL,  $p < 0,0001$  e RHI mais baixo:  $1,68 \pm 0,30$  vs.  $2,05 \pm 0,46$ ,  $p = 0,03$ . Na análise de correlação ajustada para fatores de confundimento, o AUS se associou positivamente ( $p < 0,05$ ) com IMC, circunferência da cintura, LDL colesterol, triglicérides e MDA, e se associou negativamente ( $p < 0,05$ ) com HDL colesterol, adiponectina e RHI.

**Conclusões:** Este estudo sugere que, em adultos jovens e de meia-idade saudáveis, níveis mais altos de AUS estão associados a maior adiposidade corporal, fenótipo inflamatório e de lipídios desfavorável, maior estresse oxidativo e função endotelial comprometida. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):833-840)

**Palavras-chave:** Ácido Úrico/metabolismo; Obesidade; Estresse Oxidativo; Inflamação; Endotélio/disfunção; Adultos.

## Abstract

**Background:** Observational studies have highlighted an association between serum uric acid (SUA) levels and cardiovascular risk factors. Despite the growing body of evidences, several studies were conducted in older individuals or in carriers of diseases susceptible to affect SUA levels and cardiometabolic risk markers.

**Objective:** To evaluate the relationship of SUA with body adiposity, metabolic profile, oxidative stress, inflammatory biomarkers, blood pressure and endothelial function in healthy young and middle-aged adults.

**Methods:** 149 Brazilian adults aged 20-55 years, both sexes, underwent evaluation of body adiposity, SUA, fasting glucose and insulin, lipid profile, malondialdehyde (MDA), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), adiponectin, blood pressure and endothelial function. Endothelial function was assessed by the reactive hyperemia index (RHI) derived from peripheral arterial tonometry method. Participants were allocated in two groups according to SUA levels: control group (CG; n = 130; men  $\leq 7$  mg/dL, women  $\leq 6$  mg/dL) and hyperuricemia group (HG; n = 19; men  $> 7$  mg/dL, women  $> 6$  mg/dL). A P-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** After adjustment for confounders, participants in HG compared with those in CG displayed higher body mass index (BMI): 34.15(33.36-37.19) vs. 31.80(26.26-34.42) kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0.008$ , higher MDA: 4.67(4.03-5.30) vs. 3.53(3.10-4.07) ng/mL,  $p < 0.0001$  and lower RHI ( $1.68 \pm 0.30$  vs.  $2.05 \pm 0.46$ ,  $p = 0.03$ ). In correlation analysis adjusted for confounders, SUA was positively associated ( $p < 0.05$ ) with BMI, waist circumference, LDL-cholesterol, triglycerides and MDA, and negatively associated ( $p < 0.05$ ) with HDL-cholesterol, adiponectin and RHI.

**Conclusions:** This study suggests that in healthy young and middle-aged adults higher SUA levels are associated with higher body adiposity, unfavorable lipid and inflammatory phenotype, higher oxidative stress and impaired endothelial function. (Arq Bras Cardiol. 2018; 111(6):833-840)

**Keywords:** Uric Acid/metabolism; Oxidative Stress; Inflammation; Endothelium/ dysfunction; Adults.

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

Correspondência: Thaís da Silva Ferreira •

Avenida Pasteur, 296 Prédio da Escola de Nutrição, Departamento de Nutrição Aplicada. CEP 22290-240, Urca, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: [thais.ferreira@unirio.br](mailto:thais.ferreira@unirio.br)

Artigo recebido em 11/05/2018, revisado em 19/06/2018, aceito em 02/07/2018

DOI: 10.5935/abc.20180197

### Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortes no mundo. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral, juntos, responderam por 15 milhões de mortes em 2015.<sup>1</sup> Assim, é importante identificar marcadores precoces e economicamente viáveis de risco de DCV.

Ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas endógenas e dietéticas.<sup>2</sup> Em diversos estudos observacionais transversais e longitudinais, níveis elevados de ácido úrico sérico (AUS) se associaram a um risco aumentado de eventos cardiovasculares e de mortalidade por DCV, bem como a fatores de risco cardiovascular, tais como hipertensão, obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e dislipidemia.<sup>3</sup> A concentração aumentada de AUS também se associou positivamente a marcadores intermediários de risco cardiovascular: função endotelial comprometida, espessamento médio-intimal da carótida e rigidez aórtica.<sup>4-11</sup>

Vale ressaltar que a maioria dos estudos direcionados à avaliação da relação do AUS com a função vascular e/ou com marcadores cardiometabólicos foi conduzida em mulheres na pós-menopausa, indivíduos mais velhos e/ou em indivíduos com comprometimento renal ou fatores de risco para DCV (ex. hipertensão e diabetes).<sup>3,5-11</sup> Assim, os participantes incluídos em diversos estudos anteriores eram mais passíveis de serem afetados por um status cardiocirculatório e/ou metabólico comprometido que poderia representar um fator de confundimento na associação entre o AUS e os fatores de risco cardiometabólico.

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação do AUS com adiposidade corporal, perfil metabólico, biomarcadores de inflamação, estresse oxidativo, pressão arterial e função endotelial em uma amostra de adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

### Métodos

O presente estudo transversal foi conduzido na Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX), localizada no Hospital Universitário Pedro Ernesto, na Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Participantes em potencial foram recrutados na sala de espera dos Departamentos de Ortopedia, Cirurgia Plástica e Ginecologia. O critério de inclusão consistiu em apresentar idade entre 18 e 55 anos.

Os critérios de exclusão foram tabagismo; uso de suplementos alimentares; uso de medicações capazes de interferir no peso corporal, perfil metabólico e pressão arterial; uso de agentes bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos; mudanças recentes (nos últimos 6 meses) no peso corporal ( $> 3$  kg), na ingestão alimentar e na intensidade ou frequência de exercícios físicos; diagnóstico de *diabetes mellitus*, hipertensão, dislipidemia (com tratamento por drogas) e doença renal; histórico clínico de disfunção da tireóide, angina de peito, doença vascular periférica, neuropatia periférica, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, doença

pulmonar crônica, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral; e deformidade dos dedos que poderia impedir o uso adequado dos sensores necessários para avaliar a função endotelial. A participação de mulheres grávidas ou lactantes não foi permitida neste estudo.

Indivíduos que atenderam aos critérios de elegibilidade e concordaram em fazer parte do estudo foram agendados para chegarem ao Laboratório do CLINEX entre 8:00 e 10:00 da manhã, após um período de jejum de 12h e abstinência de álcool por 3 dias. Durante o jejum, eles foram submetidos a avaliação clínica, nutricional, laboratorial e da função endotelial.

### Avaliação nutricional

Foi utilizado um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo (QFA) para avaliar a ingestão dietética de proteínas, carboidratos, lipídios, colesterol, fibras e cálcio ao longo dos últimos 6 meses. Esse QFA contendo 80 itens e porções usuais foi desenvolvido para a população brasileira, baseado em alimentos de consumo habitual.<sup>12</sup> O consumo de álcool foi considerado quando a frequência relatada era igual ou acima de 1 vez por semana.

A estatura foi medida por um estadiômetro com precisão de  $\pm 0,5$  cm e o peso corporal foi obtido usando uma balança graduada com precisão de  $\pm 0,1$  kg (Filizola S.A., São Paulo, SP, Brasil) após os participantes, sem sapatos e usando roupas leves, terem esvaziado a bexiga. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado utilizando a equação-padrão ( $\text{kg/m}^2$ ). A circunferência da cintura (CC) foi avaliada com o paciente em pé, no ponto médio entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca durante a expiração. A circunferência do quadril foi medida no maior diâmetro da região glútea com a fita métrica paralela ao chão. A razão cintura-quadril foi determinada dividindo a CC (cm) pela circunferência do quadril (cm). A razão cintura-estatura foi obtida dividindo a CC (cm) pela estatura (cm). As medidas antropométricas foram aferidas duas vezes e os valores médios foram usados nas análises.

### Parâmetros laboratoriais

Alíquotas de plasma e soro foram armazenadas a  $-80^\circ\text{C}$  conforme adequado, para as determinações laboratoriais. Os parâmetros laboratoriais incluíram níveis circulantes em jejum de ácido úrico, glicose, insulina, uréia, perfil lipídico, proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us), adiponectina e malondialdeído (MDA).

A concentração de AUS foi determinada pelo método colorimétrico enzimático e a uréia e a creatinina pelo método cinético. A glicose plasmática em jejum foi medida pelo método da hexoquinase. Os níveis de insulina plasmática em jejum foram determinados pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) usando o kit específico disponível comercialmente (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, EUA). A resistência à insulina foi avaliada pelo índice do método da homeostase glicêmica de resistência à insulina (HOMA-IR), calculado como  $\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose plasmática em jejum } (\text{mmol/L})/22,5$ .<sup>13</sup>

O colesterol total e os triglicérides (TG) foram avaliados pelo método enzimático (colesterol oxidase-peroxidase e glicerol-fosfato oxidase-peroxidase, respectivamente). O colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) foi determinado por método direto. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi estimado pela fórmula de Friedewald.<sup>14</sup>

Os níveis circulantes de PCR-us e adiponectina foram escolhidos como marcadores do estado inflamatório e suas concentrações séricas determinadas respectivamente por turbidimetria (BioSystems, Barcelona, Espanha) e ELISA (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, EUA). Os níveis séricos de MDA, utilizados para avaliar o estresse oxidativo, foram determinados pelo método ELISA utilizando um kit comercial (USCN Life Science Inc., Missouri, EUA).

### Pressão arterial e frequência cardíaca

A pressão arterial e a frequência cardíaca foram avaliadas após um período de repouso de 10 minutos utilizando um esfigmomanômetro automático calibrado: OMRON® Modelo HEM-742INT (Omron Healthcare, Lake Forest, IL, EUA). A primeira leitura foi descartada e utilizou-se a média de 3 aferições consecutivas no braço não dominante com o intervalo de 3 minutos. Foi utilizado manguito adequado e os pacientes foram instruídos a permanecerem sentados, com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, com dorso recostado na cadeira e relaxado e o braço à altura do coração, livre de roupas, apoiado com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo levemente flexionado.

### Função endotelial

A função endotelial foi avaliada pelo método de tonometria de artéria periférica (PAT), utilizando o Endo-PAT 2000®, um aparelho com pletismografia digital (Itamar Medical, Cesarea, Israel). Esse é um método não-invasivo que oferece a possibilidade de uma avaliação rápida e fácil da função vascular no qual os dados são analisados independentemente do examinador. Alterações no volume arterial detectadas pela PAT têm apresentado boa correlação com a avaliação da dilatação fluxo-mediada.<sup>15</sup>

As medições foram realizadas por biosensores colocados em ambos os dedos indicadores. Foi realizada uma avaliação de 5 minutos como linha de base. Sequencialmente, o fluxo arterial foi ocluído por um manguito aplicado ao braço não-dominante, e inflado até 60 mmHg acima da pressão arterial sistólica, mas nunca abaixo de 200 mmHg. O manguito foi rapidamente desinflado após um período de oclusão de 5 minutos, para permitir hiperemia reativa. Os 5 minutos subsequentes também foram registrados. O outro braço serviu como controle e a diferença entre os dois braços foi usada pelo software Endo-PAT 2000® para calcular automaticamente o índice de hiperemia reativa (RHI).

### Métodos estatísticos

Os participantes foram estratificados em dois grupos, de acordo com seus níveis de AUS: grupo controle e grupo hiperuricemia. O grupo controle foi formado por homens e mulheres que apresentavam  $AUS \leq 7$  e  $\leq 6$  mg/dL,

respectivamente, enquanto o grupo hiperuricemia consistiu de homens e mulheres com  $AUS > 7$  e  $> 6$  mg/dL, respectivamente.

Valores médios e desvios-padrão foram usados para sumarizar variáveis contínuas com distribuição normal, enquanto mediana e intervalo interquartil foram usados para sumarizar variáveis com distribuição não-normal. A normalidade foi testada através do teste Shapiro-Wilk. As diferenças entre grupos foram analisadas utilizando teste T de Student não pareado ou teste de Mann-Whitney, conforme apropriado. Foi usada regressão múltipla para realizar ajustes para fatores de confundimento, incluindo idade, gênero e IMC. Variáveis categóricas foram expressas como porcentagem e comparadas por teste  $\chi^2$ .

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson, ou de Spearman, para analisar o grau de associação de AUS com os índices antropométricos, variáveis laboratoriais, pressão arterial e função endotelial entre todos os participantes. Também foram usadas correlações parciais controladas para diversos fatores de confusão, incluindo parâmetros de adiposidade corporal.

As análises estatísticas foram realizadas através do STATA, em sua versão 12.0 (STATA Corp., College Station, TX, EUA) e valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O tamanho da amostra foi determinado por conveniência.

## Resultados

Foi incluído um total de 149 voluntários na análise estatística. A média da idade foi de  $35,02 \pm 9,57$  anos, IMC médio de  $31,17 \pm 5,87$  kg/m<sup>2</sup> e níveis médios de AUS foram de  $4,67 \pm 1,41$  mg/dL. Os participantes do grupo controle ( $n = 130$ ) e do grupo hiperuricemia ( $n = 19$ ) eram comparáveis em idade, gênero, ingestão de álcool, atividade física, etnia e níveis séricos de uréia e creatinina (Tabela 1).

A ingestão alimentar de energia e carboidratos foi significativamente mais alta no grupo hiperuricemia do que no grupo controle, enquanto a ingestão de ácidos graxos monoinsaturados foi significativamente mais baixa. Entretanto, após ajustes para idade, sexo e IMC essas diferenças deixaram de ser significativas (Tabela 2).

Indivíduos do grupo hiperuricemia exibiram IMC significativamente mais alto, comparados aos do grupo controle, mesmo após o ajuste para idade e sexo, consideradas variáveis passíveis de interferir nesses parâmetros (Tabela 3)

A análise comparativa de variáveis bioquímicas entre o grupo hiperuricemia e o grupo controle indicou níveis séricos semelhantes de glicose, insulina, HOMA-IR, colesterol total, LDL colesterol, TG e PCR-us. O HDL colesterol foi maior no grupo controle somente antes dos ajustes para idade, sexo e IMC (Tabela 4). Comparados com indivíduos no grupo controle, indivíduos no grupo hiperuricemia ainda exibiam níveis significativamente mais baixos de MDA, após os ajustes para possíveis fatores de confusão (idade, sexo e IMC) (Tabela 4).

A avaliação da função endotelial revelou valores significativamente mais baixos de RHI no grupo hiperuricemia do que no grupo controle, mesmo após os ajustes para fatores de confusão. Os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica foram similares em ambos os grupos do estudo (Tabela 4).

**Tabela 1 – Comparação das características dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia**

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p
Sexo masculino, n (%)	19 (14%)	6 (32%)	0,06
Consumo de álcool, n (%)	44 (34%)	9 (47%)	0,30
Atividade física, n (%)	19 (14%)	2 (13%)	0,93
Etnia não-branca, n (%)	83 (64%)	14 (74%)	0,40
Idade (anos)	34,00 (27,00 – 42,50)	31,00 (27,00 – 43,00)	0,93
Ácido úrico sérico (mg/dL)	4,32 ± 1,09	7,18 ± 0,67	< 0,001
Uréia sérica (mg/dL)	29,31 ± 17,02	29,73 ± 8,28	0,84
Creatinina sérica (mg/dL)	0,80 ± 0,17	0,83 ± 0,16	0,56

Valores como média ± desvio-padrão para distribuição normal ou como mediana (intervalo interquartil) para distribuição não-normal ou valores absolutos (%). p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia.

**Tabela 2 – Comparação do consumo alimentar dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia**

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*
Energia (kcal/dia)	1647,5 (1250,3 – 2099,0)	2212,2 (1543,4 – 2934,4)	0,02	0,77
Proteína (g/dia)	75,7 (63,5 – 93,9)	77,6 (67,1 – 112,8)	0,73	0,80
Carboidratos (g/dia)	196,0 (143,2 – 266,9)	296,2 (202,5 – 412,0)	0,01	0,49
Lípides (g/dia)	60,3 (44,0 – 78,9)	75,9 (47,9 – 106,1)	0,23	0,71
Ácidos graxos saturados (g/dia)	24,4 (18,4 – 31,0)	25,6 (14,9 – 29,5)	0,84	0,12
Ácidos graxos poliinsaturados (g/dia)	7,1 (5,4 – 9,6)	8,8 (6,4 – 12,2)	0,15	0,75
Ácidos graxos monoinsaturados (g/dia)	11,1 (7,5 – 15,7)	7,0 (4,2 – 9,9)	0,01	0,12
Colesterol (mg/dia)	286,7 (207,1 – 425,0)	231,6 (152,8 – 417,7)	0,18	0,12
Fibras (g/dia)	19,3 (14,9 – 25,4)	18,3 (12,7 – 19,6)	0,54	0,78
Cálcio (mg/dia)	706,6 (541,0 – 959,5)	773,1 (642,8 – 952,5)	0,46	0,55

Valores como mediana (intervalo interquartil). p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia. p\*: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal.

**Tabela 3 – Comparação dos parâmetros antropométricos dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia**

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*	p**
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	31,80 (26,26 – 34,42)	34,15 (33,36 – 37,19)	0,006	0,003	0,008
Homens	32,30 (30,60 – 34,61)	36,53 (33,50 – 37,19)	0,03	0,04	-
Mulheres	31,68 (24,17 – 34,10)	33,90 (33,36 – 36,13)	0,04	0,05	-
Circunferência da cintura (cm)	98,75 (85,60 – 106,00)	105,60 (99,00 – 112,00)	0,05	0,03	0,12
Homens	106,00 (102,50 – 114,50)	112,25 (106,00 – 113,00)	0,19	0,18	-
Mulheres	97,00 (82,50 – 103,50)	99,50 (96,50 – 106,00)	0,26	0,38	-
Razão cintura-quadril	0,89 (0,81 – 0,94)	0,89 (0,82 – 0,93)	0,76	0,70	0,69
Homens	0,95 (0,93 – 0,96)	0,92 (0,89 – 0,95)	0,10	0,27	-
Mulheres	0,86 (0,79 – 0,92)	0,87 (0,82 – 0,93)	0,96	0,68	-
Razão cintura-estatura	0,61 (0,55 – 0,65)	0,63 (0,59 – 0,66)	0,12	0,08	0,13
Homens	0,62 (0,59 – 0,65)	0,64 (0,61 – 0,66)	0,46	0,36	-
Mulheres	0,60 (0,52 – 0,63)	0,63 (0,59 – 0,66)	0,22	0,32	-

Valores como mediana (intervalo interquartil). p: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia. p\*: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade. p\*\*: Grupo controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade e sexo.

**Tabela 4 – Comparação das variáveis laboratoriais, índice de hiperemia reativa e pressão arterial dos participantes, de acordo com diagnóstico de hiperuricemia**

	Grupo controle (n = 130)	Grupo hiperuricemia (n = 19)	p	p*
<b>Variáveis Metabólicas</b>				
Glicose (mg/dL)	86,00 (79,50 – 93,00)	87,00 (81,00 – 101,00)	0,51	0,78
Insulina (µU/mL)	12,28 (8,84 – 16,95)	12,70 (9,80 – 18,96)	0,41	0,59
HOMA-IR	2,61 (1,85 – 3,64)	2,68 (2,15 – 3,70)	0,41	0,39
Colesterol total (mg/dL)	191,35 ± 40,55	194,47 ± 30,97	0,75	0,63
HDL colesterol (mg/dL)	52,00 (43,00 – 59,00)	43,00 (39,00 – 51,00)	0,01	0,17
LDL colesterol (mg/dL)	112,00 (89,00 – 140,00)	122,00 (96,00 – 145,00)	0,41	0,47
Triglicérides (mg/dL)	98,50 (68,00 – 142,00)	132,00 (108,00 – 142,00)	0,15	0,45
<b>Perfil Inflamatório</b>				
PCR-us (mg/L)	0,37 (0,19 – 0,65)	0,45 (0,33 – 0,63)	0,24	0,70
Adiponectina (mg/mL)	5,65 (4,27 – 8,37)	4,02 (3,26 – 5,53)	0,04	0,11
<b>Estresse Oxidativo</b>				
Malondialdeído (ng/mL)	3,53 (3,10 – 4,07)	4,67 (4,03 – 5,30)	0,0004	< 0,0001
<b>Função Endotelial</b>				
Índice de hiperemia reativa	2,05 ± 0,46	1,68 ± 0,30	0,005	0,03
<b>Pressão Arterial</b>				
PA sistólica (mmHg)	119,67 (104,00 – 127,00)	121,30 (109,30 – 132,30)	0,23	0,46
PA diastólica (mmHg)	76,76 ± 11,57	78,81 ± 8,63	0,46	0,28
Frequência cardíaca (bpm)	74,00 (69,00 – 80,17)	69,00 (64,33 – 76,33)	0,10	0,16

Valores como média ± desvio-padrão para distribuição normal ou como mediana (intervalo interquartil) para distribuição não-normal. HOMA-IR, método da homeostase glicêmica de resistência à insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível; PA: pressão arterial. P: Grupo de controle versus Grupo hiperuricemia. P\*: Grupo de controle versus Grupo hiperuricemia, após ajuste para idade, sexo e índice de massa corporal.

Levando em consideração dados de todos os participantes (n = 149), as análises de correlação do AUS com variáveis laboratoriais, pressão arterial e função endotelial revelou algumas associações significativas (Tabela 5). O AUS se associou diretamente com IMC, CC, glicose, colesterol total, LDL colesterol, TG, MDA, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Ele apresentou correlação inversa com HDL colesterol, adiponectina e RHI. Após ajustes para idade e sexo, a associação do AUS com IMC e CC permaneceu significativa. As associações positivas de AUS com triglicérides e MDA, e associações negativas com HDL colesterol, adiponectina e RHI também permaneceram significativas após ajustes para idade, sexo e IMC (Tabela 5).

## Discussão

No presente estudo realizado com adultos jovens e de meia-idade saudáveis, indivíduos com hiperuricemia, quando comparados àqueles sem esta condição, apresentaram maior adiposidade corporal total, maior estresse oxidativo e pior função endotelial, mesmo após os ajustes para potenciais fatores de confundimento. Na análise de correlação, após ajustes para fatores de confundimento, os níveis de AUS se associaram positivamente à adiposidade corporal, MDA, TG e LDL colesterol; e se correlacionaram negativamente com HDL colesterol, adiponectina e RHI.

Estudos transversais anteriores também observaram associação direta entre o AUS e parâmetros de adiposidade corporal total e/ou central em indivíduos apresentando características diferentes, como mulheres obesas no pós-menopausa,<sup>16</sup> pacientes com diabetes tipo 2<sup>17,18</sup> e indivíduos com idades de 18 a 70 anos sem diabetes tipo 1 ou 2.<sup>3</sup> De forma similar, estudos epidemiológicos longitudinais realizados na população geral, observaram associação entre níveis mais altos de AUS e risco aumentado de sobrepeso/obesidade.<sup>19</sup>

Os mecanismos responsáveis pela relação entre AUS elevado e maior adiposidade corporal ainda não são completamente conhecidos. Uma possível explicação envolve o consumo de frutose. O consumo excessivo de frutose (via sacarose adicionada ou xarope de milho rico em frutose) permanece como uma das causas alimentares da hiperuricemia.<sup>20</sup> Há evidências de que a frutose causa depleção de ATP intracelular, turnover de nucleotídeos e geração de ácido úrico. A geração de ácido úrico induzida por frutose causa estresse oxidativo mitocondrial que pode, por sua vez, favorecer o acúmulo de gordura.<sup>21,22</sup> Estudos experimentais também sugerem que o consumo de frutose pode facilitar o desenvolvimento de sobrepeso/obesidade através de outros mecanismos, tais como alteração na saciedade e aumento do consumo de alimentos.<sup>20,22</sup> Em contrapartida, há estudos que indicam que o tecido adiposo possui abundante atividade xantina oxidoreductase (semelhantemente ao fígado) e pode gerar e secretar ácido úrico: uma propriedade que é intensificada na obesidade.<sup>23</sup>

**Tabela 5 – Correlações entre níveis séricos de ácido úrico e variáveis bioquímicas, índice de hiperemia reativa e pressão arterial (n = 149)**

	Correlação		Correlação parcial*	
	r	p	r	p
<b>Parâmetros Antropométricos</b>				
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	0,39	< 0,0001	0,30	0,0003
Circunferência da cintura (cm)	0,43	< 0,0001	0,26	0,001
<b>Variáveis Metabólicas</b>				
Glicose (mg/dL)	0,21	0,01	0,25	0,08
Insulina (μU/mL)	0,01	0,94	0,03	0,82
HOMA-IR	0,07	0,62	0,07	0,64
Colesterol total (mg/dL)	0,22	0,01	0,14	0,10
HDL colesterol (mg/dL)	-0,42	< 0,0001	-0,28	0,0007
LDL colesterol (mg/dL)	0,29	0,0003	0,19	0,02
Triglicérides (mg/dL)	0,35	< 0,0001	0,21	0,01
<b>Perfil Inflamatório</b>				
PCR-us (mg/L)	0,11	0,23	0,16	0,10
Adiponectina (mg/mL)	-0,40	0,0005	-0,25	0,03
<b>Estresse Oxidativo</b>				
Malondialdeído (ng/mL)	0,28	0,04	0,31	0,03
<b>Função Endotelial</b>				
Índice de hiperemia reativa	-0,27	0,01	-0,25	0,02
<b>Pressão Arterial</b>				
PA sistólica (mmHg)	0,32	0,0001	0,16	0,06
PA diastólica (mmHg)	0,24	0,003	0,16	0,11

HOMA-IR, método da homeostase glicêmica de resistência à insulina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-us: proteína C-reativa ultra-sensível; PA: pressão arterial. \* Após o ajuste para idade e sexo (para as correlações parciais com índice de massa corporal e circunferência da cintura) ou após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal (para as outras variáveis).

Neste estudo foi observada associação direta entre o AUS e o estresse oxidativo avaliado por níveis séricos de MDA. Este achado está de acordo com a hipótese sugerida por alguns autores, de que a relação do AUS com disfunções vasculares e metabólicas é, pelo menos, parcialmente mediada por alterações no estresse oxidativo.<sup>21,24</sup> Vale mencionar que a associação de ácido úrico com estresse oxidativo é complexa e pode ser paradoxal.<sup>25</sup> O ácido úrico tem a habilidade de induzir estresse oxidativo intracelular e mitocondrial, porém é um importante antioxidante presente no plasma humano<sup>25</sup> onde pode ser responsável por, cerca de dois terços da capacidade antioxidante total através da quelatação de metais e remoção de espécies reativas de oxigênio.<sup>20</sup> Entretanto, há provas de que sob condições isquêmicas e quando o AUS está acima dos níveis normais, o ácido úrico se torna pró-oxidante.<sup>24-26</sup> A xantina oxidase, que é uma das duas isoformas interconvertíveis da xantina-oxirredutase, usa oxigênio molecular como um aceptor de elétrons, gerando ânion superóxido e outras espécies reativas de oxigênio como subprodutos, assim elevando o estresse oxidativo que pode, em última análise, contribuir para as DCV.<sup>24,27</sup>

Alguns estudos, à semelhança da presente investigação, observaram que os níveis de AUS estavam relacionados positivamente com TG<sup>3,16,28</sup> e negativamente com HDL

colesterol.<sup>3,18,28</sup> Os mecanismos subjacentes à relação entre AUS e TG ainda são desconhecidos,<sup>29</sup> mas há algumas explicações possíveis. De acordo com uma delas, o ácido úrico pode induzir a lipogênese no fígado e pode bloquear a oxidação de ácidos graxos.<sup>30,31</sup> Outros investigadores sugerem que a síntese hepática de ácidos graxos é associada à síntese “de novo” de purina, com subsequente aceleração na produção de ácido úrico.<sup>32</sup>

No presente estudo a hiperuricemia foi associada a níveis mais baixos de adiponectina sérica. Entre os poucos estudos que avaliaram essa associação, um conduzido por Park et al.,<sup>33</sup> recrutou 841 mulheres na pós-menopausa, com idades a partir de 50 anos e descobriu uma relação inversa, que não foi reproduzida numa análise transversal do Tromsø Study.<sup>34</sup> Apesar de os níveis séricos de PCR-us não terem se associado significativamente com AUS, eles foram maiores em indivíduos que apresentaram hiperuricemia. Uma associação positiva entre SUA e PCR foi notada em alguns estudos realizados com octagenários,<sup>35</sup> em mulheres pós-menopausa,<sup>10</sup> em diabéticos do tipo 2,<sup>36</sup> em pessoas mais velhas<sup>37</sup> e em crianças obesas pré-puberes.<sup>38</sup> A função endotelial comprometida observada em indivíduos com níveis mais altos de AUS no presente estudo também foi observada em estudos anteriores.<sup>4-6,9,11</sup>

Entretanto, conforme mencionado anteriormente, a maior parte deles avaliou indivíduos mais velhos e mais doentes, em contraste com o presente estudo, em que foram recrutados adultos jovens e de meia-idade saudáveis.

De acordo com Johnson et al.,<sup>39</sup> o ácido úrico pode ser absorvido por adipócitos, onde induz estresse oxidativo, gera mediadores inflamatórios e inibe a síntese de adiponectina.<sup>39</sup> O aumento potencial de estresse oxidativo induzido por AUS também pode favorecer resposta inflamatória e disfunção endotelial através da redução da biodisponibilidade de óxido nítrico.<sup>29</sup> Há evidências de que o AUS também pode diminuir a produção de óxido nítrico através de outros mecanismos.<sup>38</sup>

O presente estudo se destaca pela a cuidadosa seleção de participantes, excluindo indivíduos com características que poderiam influenciar os níveis de AUS, bem como influenciar os marcadores metabólicos e vasculares ora avaliados. Por exemplo, foram excluídos(as) mulheres na pós-menopausa e idosos, pacientes em uso de qualquer tipo de medicamentos (incluindo diuréticos) e aqueles com hipertensão, diabetes ou doença renal crônica.<sup>40</sup> Não está claro se o AUS aumentado é um agente causador ou simplesmente um marcador de DCV. O presente estudo agrega a informação de que mesmo em adultos jovens e de meia-idade saudáveis o AUS associa-se diretamente com o estresse oxidativo e com alterações metabólicas e vasculares capazes de aumentar o risco de DCV. Como limitação do estudo, salienta-se o desenho transversal, onde o achado de associação não implica necessariamente relação de causalidade.

## Conclusões

Os resultados obtidos nesse estudo sugerem que em adultos jovens e de meia-idade saudáveis, níveis séricos mais altos de ácido úrico estão associados à adiposidade corporal, a um perfil lipídico desfavorável, estresse oxidativo, inflamação e função endotelial comprometida.

## Referências

1. World Health Organization. Top 10 causes of death. Global Health Observatory 2017. [Accessed: 2018 Jan 10]. Available from: <http://www.who.int/gho01/15/2018>.
2. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;23;375(9711):318-28.
3. Ciarla S, Struglia M, Giorgini P, Striuli R, Necozone S, Properzi G, et al. Serum uric acid levels and metabolic syndrome. *Arch Physiol Biochem* 2014;120(3):119-22.
4. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, et al. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276-82.
5. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol* 2005;96(11):1576-8.
6. 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.
7. Chen Y, Xu B, Sun W, Sun J, Wang T, Xu Y, et al. Impact of the serum uric acid level on subclinical atherosclerosis in middle-aged and elderly chinese. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(8):823-32.
8. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. longitudinal association between serum uric acid and arterial stiffness: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2017;69(2):228-35.
9. Huang X, Cai X, Zheng W, Shen Y, Xie L. Relationship between uric acid and endothelial function in hypertensive patients with metabolic syndrome. *J Clin Exp Cardiol*. 2016;7:416.
10. Prasad M, Matteson EL, Herrmann J, Gulati R, Rihal CS, Lerman LO, et al. Uric acid is associated with inflammation, coronary microvascular dysfunction, and adverse outcomes in postmenopausal women. *Hypertension*. 2017;69(2):236-42.
11. Altuntas A, Goksu SS, Kidir V, Aydin ZD, Sezer MT. Uric acid levels are inversely correlated with endothelial function in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(7):14105-13.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Kaiser SE, Klein MRST; Obtenção de dados: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Rodrigues MLG, Valença DCT; Análise e interpretação dos dados e Redação do manuscrito: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Nogueira LP, Leal PM, Antunes VP, Rodrigues MLG, Valença DCT, Kaiser SE, Klein MRST; Análise estatística: Kaiser SE, Klein MRST; Obtenção de financiamento: Klein MRST; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ferreira TS, Fernandes JFR, Araújo LS, Kaiser SE, Klein MRST.

## Potencial conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a nenhuma tese ou dissertação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro sob o número de protocolo 2798-CEP/HUPE-CAAE: 0243.0.228.000-10 e 1152-CEP/HUPE - CAAE: 0039.0.228.000-08. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

12. Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutr Res.* 1998;18(10):1649–59.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
14. Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of low density lipoprotein cholesterol in plasma. without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
15. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertens.* 2013;31(10):1984–90.
16. Grygiel-Górniak B, Mosor M, Marcinkowska J, Przysławski J, Nowak J. Uric acid and obesity-related phenotypes in postmenopausal women. *Mol Cell Biochem.* 2018;443(1):111–9.
17. Chen MY, Zhao CC, Li TT, Zhu Y, Yu TP, Bao YQ, et al. Serum uric acid levels are associated with obesity but not cardio-cerebrovascular events in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2017; 7: 40009.
18. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, Sabico S, Alokail MS. serum uric acid to creatinine ratio and risk of metabolic syndrome in saudi type 2 diabetic patients. *Sci Rep.* 2017;21;7(1):12104.
19. Zheng R, Chen C, Yang T, Chen Q, Lu R, Mao Y. serum uric acid levels and the risk of obesity: a longitudinal population-based epidemiological study. *Clin Lab.* 2017;1;63(10):1581–7.
20. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci.* 2016;13(1):25–38.
21. Caliceti C, Calabria D, Roda A, Cicero AFG. Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients.* 2017;9(4):395.
22. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017;9(9):981.
23. Tsushima Y, Nishizawa H, Tochino Y, Nakatsuji H, Sekimoto R, Nagao H, et al. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity. *J Biol Chem.* 2013; 20;288(38):27138–49.
24. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729–41.
25. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2008; 392(1-2):1–7.
26. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol.* 2014;2014:852954.
27. Kelley EE, Khoo NKH, Hundley NJ, Malik UZ, Freeman BA, Tarpey MM. Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radic Biol Med* 2010;48(4):493–8.
28. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;6(1):85.
29. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: a review. *J Adv Res.* 2017;8(5):537–48.
30. Lanasma MA, Cicerchi C, Garcia G, Li N, Roncal-Jimenez CA, Rivard CJ, Hunter B, et al. Counteracting Roles of AMP Deaminase and AMP Kinase in the Development of Fatty Liver. *PLoS One.* 2012;7(11):e48801.
31. Lanasma MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J Biol Chem.* 2012;287(48):40732–44.
32. de Oliveira EP, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4:12.
33. Park JS, Kang S, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC. Relationships between serum uric acid, adiponectin and arterial stiffness in postmenopausal women. *Maturitas.* 2012;73(4):344–8.
34. Solbu MD, Norvik JV, Storhaug HM, Eriksen BO, Melsom T, Eggen AE, et al. The association between adiponectin, serum uric acid and urinary markers of renal damage in the general population: cross-sectional data from the Tromsø Study. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):623–34.
35. Malik R, Aneni EC, Shahrar S, Freitas WM, Ali SS, Veledar E, et al. Elevated serum uric acid is associated with vascular inflammation but not coronary artery calcification in the healthy octogenarians: the Brazilian study on healthy aging. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(2):359–62.
36. Li ZY, Liu B, Ji Y, Zhuang XJ, Shen YD, Tian HR, et al. Association between serum uric acid levels and high sensitive C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Natl Med J China.* 2017;97(28):2181–5.
37. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1174–81.
38. Valle M, Martos R, Cañete MD, Valle R, van Donkelaar EL, Bermudo F, et al. Association of serum uric acid levels to inflammation biomarkers and endothelial dysfunction in obese prepubertal children. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(6):441–7.
39. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiq M, Sundaram S, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307–15.
40. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016; 213:4–7.

