

## Distribuição por Gênero de Ácido Úrico Sérico e Fatores de Risco Cardiovascular: Estudo Populacional

*Gender Distribution of Serum Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors: Population Based Study*

Sérgio Lamego Rodrigues<sup>1</sup>, Marcelo Perim Baldo<sup>1</sup>, Daniel Pires Capingana<sup>1</sup>, Pedro Magalhães<sup>1</sup>, Eduardo Miranda Dantas<sup>1</sup>, Maria del Carmen Bisi Molina<sup>2</sup>, Luciane Bresciani Salaroli<sup>2</sup>, Renato Lírio Morelato<sup>1,3</sup>, José Geraldo Mill<sup>1</sup>  
Departamento de Ciências Fisiológicas - Universidade Federal do Espírito Santo<sup>1</sup>; Departamento de Saúde Coletiva - Universidade Federal do Espírito Santo<sup>2</sup>; Departamento de Clínica Médica - Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)<sup>3</sup>, Vitória, ES - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** Não há dados relativos à epidemiologia da hiperuricemia em estudos brasileiros de base populacional.

**Objetivo:** Investigar a distribuição de ácido úrico sérico e sua relação com variáveis demográficas e cardiovasculares.

**Métodos:** Estudamos 1.346 indivíduos. A hiperuricemia foi definida como  $\geq 6,8$  e  $\geq 5,4$  mg/dL para homens e mulheres, respectivamente. A síndrome metabólica (SM) foi definida utilizando-se os critérios NCEP ATP III.

**Resultados:** A prevalência de hiperuricemia foi de 13,2%. A associação de ácido úrico sérico (AUS) com fatores de risco cardiovasculares foi específica para o gênero: em mulheres, maiores níveis de AUS estiveram associados com IMC elevado, mesmo após ajustes para pressão arterial sistólica (PAS) e idade. Em homens, a relação do AUS com o colesterol HDL foi mediada pelo IMC, enquanto em mulheres, o AUS mostrou-se semelhante e mediada pelo IMC, independentemente dos níveis glicose e presença de hipertensão. Nos homens, os triglicerídeos, a circunferência abdominal (CA) e a PAS explicaram 11%, 4% e 1% da variabilidade do AUS, respectivamente. Nas mulheres, a circunferência abdominal e os triglicerídeos explicaram 9% e 1% da variabilidade de AUS, respectivamente. Em comparação com o primeiro quartil, homens e mulheres no quarto quartil apresentavam 3,29 e 4,18 vezes mais risco de aumento de SM, respectivamente. As mulheres apresentaram uma prevalência quase três vezes maior de diabetes melito. Homens normotensos com MS apresentaram maiores níveis de AUS, independente do IMC.

**Conclusão:** Nossos resultados parecem justificar a necessidade de uma avaliação baseada no gênero em relação à associação do AUS com fatores de risco cardiovasculares, que se mostraram mais acentuados em mulheres. A SM esteve positivamente associada com AUS elevado, independentemente do gênero. A obesidade abdominal e a hipertrigliceridemia foram os principais fatores associados com a hiperuricemia mesmo em indivíduos normotensos, o que pode adicionar maior risco para a hipertensão. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):13-21)

**Palavras-chave:** Ácido úrico, fatores de risco, doenças cardiovasculares, estudos populacionais, epidemiologia, Brasil

### Abstract

**Background:** There is no data concerning the epidemiology of hyperuricemia in Brazilian population-based studies.

**Objective:** To investigate the distribution of serum uric acid and its relationship with demographics and cardiovascular variables.

**Methods:** We studied 1,346 individuals. Hyperuricemia was defined as  $\geq 6.8$  and  $\geq 5.4$  mg/dL for men and women, respectively. Metabolic syndrome (MS) was defined with NCEP ATP III criteria.

**Results:** The prevalence of hyperuricemia was 13.2%. The association of serum uric acid (SUA) with cardiovascular risk factors was gender-specific: in women, higher SUA was associated with increasing BMI, even after adjustments for age and systolic blood pressure (SBP). In men, the relationship of SUA with HDLc was mediated by BMI, whereas in women, SUA was similar and dependent on BMI, regardless of glucose levels and presence of hypertension. In men, triglycerides, waist circumference (WC) and SBP explained 11%, 4% and 1% of SUA variability, respectively. In women, WC and triglycerides explained 9% and 1% of SUA variability, respectively. Compared to the first quartile, men and women in the fourth quartile had a 3.29 fold and 4.18 fold increase of MS risk, respectively. Women had almost three fold higher prevalence of diabetes mellitus. Normotensive men with MS presented higher SUA, regardless of BMI.

**Conclusion:** Our results seem to justify the need for gender-based evaluation regarding the association of SUA with cardiovascular risk factors, which was more pronounced in women. MS was positively associated with increasing SUA, regardless of gender. Abdominal obesity and hypertriglyceridemia were the main factors associated with hyperuricemia even in normotensive individuals, which may add a higher risk for hypertension. (Arq Bras Cardiol 2012;98(1):13-21)

**Keywords:** Uric acid; risk factors; cardiovascular diseases; population studies; epidemiology; Brazil.

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

Correspondência: Sergio 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

Artigo recebido em 17/05/11, revisado recebido em 05/07/11; aceito em 28/07/11.

## Introdução

A associação entre Ácido Úrico Sérico (AUS) e doenças Cardiovasculares (CV) como hipertensão<sup>1</sup>, Síndrome Metabólica (SM)<sup>2</sup> e doenças coronarianas e vasculares cerebrais<sup>3,4</sup> tem sido relatada em diversos estudos epidemiológicos. No entanto, o AUS não tem sido considerado um fator de risco cardiovascular independente, mas apenas um fator adicional associado com doenças CV, pela presença de outras condições, como obesidade, dislipidemia, hipertensão, uso de diuréticos ou resistência à insulina<sup>5</sup>. Assim, a hiperuricemia tem sido amplamente considerada um achado sem significado específico, a menos se complicada por gota ou cálculo renal<sup>6</sup>. No entanto, publicação recente acrescentou mais indicações de uma possível associação entre o AUS e doenças cardiovasculares, como hiperuricemia associada com aumento da mortalidade e infarto do miocárdio em indivíduos com insuficiência renal, mesmo após o ajuste para função renal e fatores de risco para SM<sup>7</sup>. Além disso, O AUS foi identificado como um marcador de risco independente para o diagnóstico inicial de diabetes em pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda<sup>8</sup>.

Não diferentemente de muitos outros países em desenvolvimento, o Brasil está enfrentando uma crescente incidência de obesidade e distúrbios metabólicos<sup>9</sup>. Importantes estudos epidemiológicos têm mostrado que o AUS é frequentemente alto em indivíduos com SM e que sua prevalência aumenta de acordo com os níveis de AUS<sup>10,11</sup>. No entanto, como relatado recentemente<sup>12</sup>, há poucos dados sobre AUS no Brasil e, até agora, nenhum dado foi relatado sobre a prevalência e características epidemiológicas da hiperuricemia em estudos que refletem a população geral brasileira com grupos étnicos, ingestão de alimentos e hábitos de atividade física diversos. Portanto, procuramos investigar em uma ampla amostra de base populacional, a distribuição de AUS e sua relação com gênero, etnia, classe social, atividade física, SM e fatores de risco cardiovasculares. Além disso, buscamos os melhores pontos de corte de AUS associados com a SM utilizando a análise da curva ROC (*receiver-operating characteristics*).

## Métodos

### Desenho do estudo e seleção da amostra

Um estudo transversal e de base populacional foi realizado para determinar a prevalência e a gravidade dos fatores de risco cardiovasculares na população urbana de Vitória (ES), Brasil. Os dados foram coletados de acordo com as orientações gerais do Projeto MONICA-OMS<sup>13</sup>. Uma amostra de 1.661 indivíduos foi selecionada entre a população elegível (25 a 64 anos) usando um procedimento de randomização doméstica. Os indivíduos compareceram ao Hospital Universitário a fim de se submeter a exames clínicos e laboratoriais. A descrição do desenho e amostragem do presente estudo encontra-se mais adiante<sup>14</sup>. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética institucional e todos os participantes deram seu consentimento informado por escrito. Indivíduos em uso de medicamentos para baixar o nível lipídico sérico, ácido úrico ou pressão arterial (incluindo diuréticos) ou com creatinina sérica >1,2

mg/dL foram excluídos dessa análise, restando uma amostra final de 1.346 indivíduos (645 homens).

### Medições

A pressão arterial foi medida durante o período da manhã (7h00 – 9h00) em indivíduos em jejum na posição sentada, usando um esfigmomanômetro de mercúrio padrão no braço esquerdo após um período de 5 a 10 min de descanso. A primeira e a quinta fases dos ruídos de Korotkoff foram utilizadas para indicar pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Os valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica foram calculados a partir de duas medidas realizadas por dois profissionais independentes treinados para tal, com um intervalo mínimo de 10 min entre as duas leituras. A pressão arterial foi definida de acordo com o VI Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure<sup>15</sup>. Os participantes foram considerados hipertensos na presença de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg. Para a análise bioquímica, amostras de sangue foram coletadas logo após medidas de pressão arterial para determinar glicose, creatinina, triglicérides, ácido úrico, colesterol total e colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL) utilizando kits comerciais validados.

Parâmetros antropométricos foram obtidos por técnicos treinados usando métodos-padrão. O peso corporal foi medido em uma balança calibrada com precisão de 0,1 kg. A altura foi obtida com um estadiômetro de parede com a aproximação de 0,5 cm. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado como peso (kg) para a altura ao quadrado ( $m^2$ ). A Circunferência Abdominal (CA) foi medida no ponto médio entre a margem da costela inferior e a crista ilíaca com o participante de pé e no ponto máximo da expiração normal. Histórico de tabagismo foi considerado presente se o indivíduo era fumante atual. Os indivíduos foram considerados fisicamente ativos se praticassem atividade física moderada por pelo menos 30 minutos  $\geq 3$  vezes por semana. De acordo com os critérios NECP ATP III<sup>16</sup>, a SM foi definida na presença de três dos cinco seguintes critérios diagnósticos: CA  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm para mulheres; diabetes melito tipo II ou Glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL; colesterol HDL  $\leq 40$  mg/dL em homens e  $\leq 50$  mg/dL em mulheres; triglicérides  $\geq 150$  mg/dL; pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ou pressão arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg. O diabetes foi definido na presença de histórico positivo ou glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL. Glicemia de jejum alterada foi definida como glicemia de jejum variando de 110 mg/dL a 125,9 mg/dL.

Os indivíduos foram classificados em cinco classes socioeconômicas, com base em dados sobre o nível de escolaridade do chefe da família e o tipo e quantidade de equipamentos domésticos disponíveis em casa<sup>17</sup>. A classificação morfológica de subgrupo étnico baseou-se em pigmentação do fenótipo abdominal, cor do cabelo, tipo e conformação do nariz e lábios e histórico familiar, conforme determinado e acordado por dois médicos examinadores. Muito embora na população brasileira os critérios morfológicos não sejam fortemente relacionados à ascendência, essa classificação foi validada e usada anteriormente em outros estudos<sup>18,19</sup>.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada usando o pacote estatístico SPSS 18,0 (Chicago, IL, EUA). Os dados foram descritos como média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas. Foram utilizadas proporções para expressar variáveis dicotômicas. A adequação geral para distribuição normal foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste *t* de Student ou a análise de variância (com teste de Tukey *post hoc*) foi utilizado para avaliar as diferenças entre duas ou mais de duas médias, respectivamente. Coeficientes de correlação de Pearson foram obtidos para variáveis antropométricas, biológicas e metabólicas e níveis de AUS. Modelos de Regressão Linear Múltipla *stepwise* e Regressão Geral Linear Univariado foram utilizados para ajustar as variáveis de confusão. IMC e triglicérides foram analisados após a transformação logarítmica. A previsibilidade do AUS para identificar a SM foi identificada pelas análises da curva ROC<sup>20</sup>. As diferenças das áreas sob a curva ROC foram comparadas usando um método previamente descrito<sup>21</sup>. Pontos de corte ideais foram registrados como as medidas que representam a maior sensibilidade e especificidade concomitante<sup>22</sup>.

Uma subamostra saudável de 294 indivíduos com pressão arterial < 140/90 mmHg, creatinina sérica < 1,2 mg/dL, triglicérides < 150 mg/dL, colesterol < 200 mg/dL, glicose < 100 mg/dL e IMC < 27,5 kg/m<sup>2</sup> foi usada para gerar pontos de corte para definir hiperuricemia (concentração de AUS  $\geq$  95º percentil da curva de distribuição normal). Os valores de 95% de AUS foram 6,8 mg/dL (em homens) e 5,4 mg/dL (em mulheres). Em seguida, a amostra total foi dividida em quartis (Q) de AUS da seguinte forma: homens: 1º Q (< 4,5 mg/dL), 2º Q (4,5-5,19 mg/dL), 3º Q (5,2-6,1 mg/dL) e 4º Q (> 6,1 mg/dL); mulheres: 1º Q (< 3,2 mg/dL), 2º Q (3,2-3,89 mg/dL), 3º Q (3,9-4,7 mg/dL) e 4º Q (> 4,7 mg/dL).

Procedimentos de regressão logística foram usados para examinar o risco de síndrome metabólica. Procedimentos de regressão logística univariada e multivariada foram empregados para calcular a Razão de Chances (RC) do AUS associado com a SM. Intervalos de confiança também foram relatados para cada RC. As covariáveis incluídas no modelo foram: idade, tabagismo e atividade física. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$  para proporções e médias, salvo indicação em contrário.

### Resultados

Utilizando pontos de corte derivados internamente para altos níveis de AUS (6,8 mg/dL para homens e 5,4 mg/dL para mulheres), a prevalência global da hiperuricemia foi de 13,2% (IC95% 11,4%-15,0%), maior nos homens (16,0%-IC95% 14,0% -18,0%) do que nas mulheres (10,7%-IC95% 9,0%-12,0%). O AUS mostrou-se similar entre grupos de classe social e raça-etnia (34% nos brancos, 50% nos mulatos e 8,3% nos negros), em indivíduos ativos e sedentários (apesar da alta prevalência de indivíduos sedentários, cerca de 75%), e em fumantes e não fumantes, independentemente do sexo. No entanto, a associação do AUS com o IMC após ajuste para idade e

pressão arterial sistólica foi específico para o gênero: nos homens, o AUS apresentou-se maior em indivíduos com sobrepeso e obesidade quando comparado com o grupo de peso normal (mas sem diferença entre as categorias de sobrepeso, obesidade), enquanto nas mulheres, o AUS significativamente maior apresentou-se positivamente associado com os grupos que apresentaram aumento do IMC (tab. 1).

O AUS mostrou-se significativamente maior nos homens ( $p$  entre parênteses, tab. 2), em comparação com as mulheres. Em todos os participantes, após ajuste para sexo, o AUS mostrou-se significativamente associado com aumento do número de componentes de SM, obesidade abdominal, colesterol HDL baixo, glicemia de jejum alterada, triglicérides elevados, e presença de SM e hipertensão. No entanto, a estratificação dos indivíduos de acordo com o gênero revelou que o padrão de associação do AUS com o colesterol HDL baixo, glicemia de jejum alterada e a presença de hipertensão foi específica para o gênero: exclusivamente em homens, a relação do AUS com colesterol HDL baixo não foi independente, mas mediada pelo IMC, enquanto nas mulheres, a associação de glicemia de jejum alterada e hipertensão com AUS foi mediada pelo IMC, ou seja, a glicemia de jejum e a hipertensão não estiveram independentemente associados com o AUS. Por outro lado, a SM esteve significativamente associada com maior AUS em ambos os sexos, mesmo após ajustes para idade e IMC, mostrando uma associação independente com o AUS (tab. 2).

Mulheres com hiperuricemia, em comparação com aquelas sem essa condição, apresentaram maior incremento na prevalência de hipertensão (quase duas vezes em comparação a 1,52 vezes em homens) e SM (2,2 vezes em comparação a 1,6 vez em homens). Ao contrário dos homens, que não mostraram nenhuma diferença na prevalência de DM, as mulheres com hiperuricemia apresentaram prevalência quase três vezes maior de DM.

A tabela 3 resume os coeficientes de correlação de Pearson entre o AUS e fatores de risco CV, estratificados por sexo. Todas as variáveis apresentaram correlação significativa com o AUS, com exceção da glicose em ambos os sexos e idade nos homens. Vale ressaltar que a circunferência abdominal em ambos os sexos e triglicérides nos homens apresentaram as maiores correlações com AUS. Houve uma associação positiva do AUS com o aumento do número de componentes da SM, ajustado para idade. O AUS médio aumentou em homens e mulheres, respectivamente, de 4,8  $\pm$  1,2 mg/dL e 3,6  $\pm$  0,8 mg/dL em indivíduos com nenhum componente de SM para 5,8  $\pm$  1,4 mg/dL e 4,4  $\pm$  1,0 mg/dL em indivíduos com três componentes e para 6,1  $\pm$  1,4 mg/dL e 5,2  $\pm$  1,3 mg/dL naqueles que apresentavam o espectro da síndrome (tab. 1).

A relação entre AUS e SM também é ilustrada pelo fato de que a razão de prevalência de SM em indivíduos com e sem hiperuricemia foram 1,88 (IC95% 1,32-2,65) e 2,71 (IC95% 1,78-4,12) para homens e mulheres, respectivamente. Além disso, a figura 1 mostra o aumento sucessivo na prevalência da SM com os quartis de AUS. Podemos notar um ligeiro aumento da prevalência de SM

ao longo dos quartis de AUS em mulheres, mas o mesmo parece não ocorrer em homens. Além disso, investigamos o risco relativo de SM, de acordo com os quartis de AUS ajustados para idade, tabagismo e atividade física em homens e mulheres, respectivamente. Os resultados são mostrados na tabela 4. Em comparação com o primeiro quartil, homens e mulheres nos maiores quartis de AUS apresentavam 3,29 e 4,18 vezes mais de aumento de risco de SM, respectivamente. Vale notar o componente linear

no risco de ter SM em relação às concentrações elevadas de AUS, independentemente de gênero.

Além disso, nós exploramos a associação de AUS e SM em indivíduos com pressão arterial normal ( $PA < 130/85$  mmHg), estratificada por sexo. A figura 2 mostra que nestes 723 indivíduos normotensos estratificados por sexo, após ajustes para idade e IMC, o AUS apresentou-se significativamente maior apenas em homens com SM, em comparação com suas contrapartes sem a síndrome.

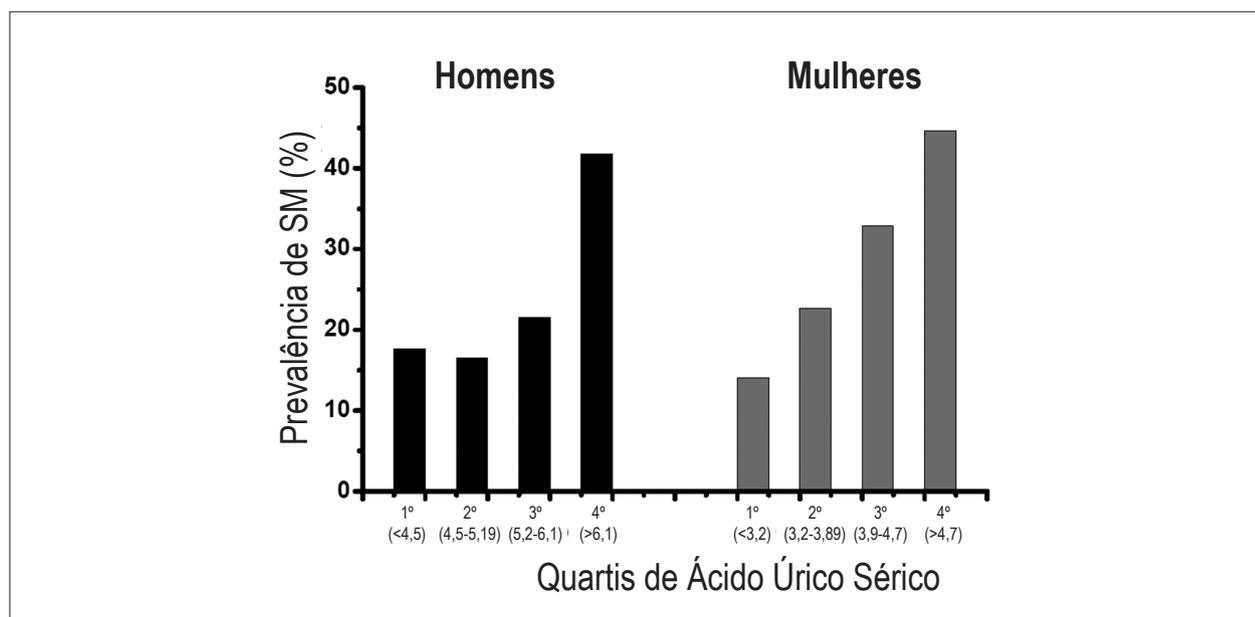


Fig. 1 – Prevalência de síndrome metabólica e quartis de ácido úrico sérico por sexo.

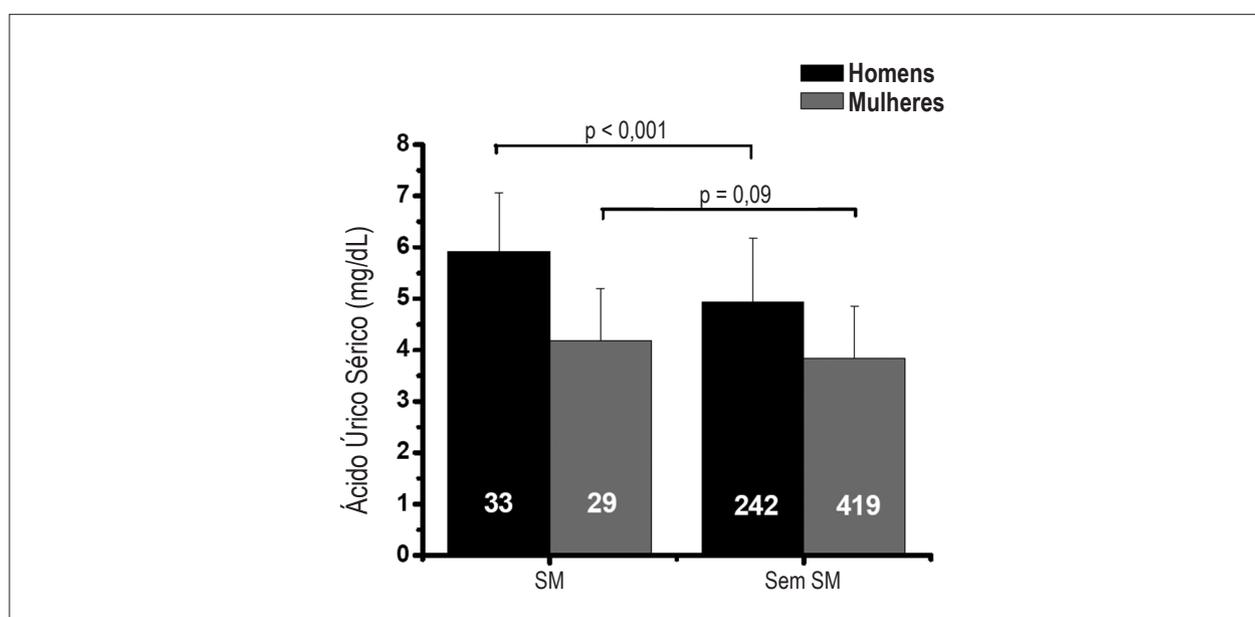


Fig. 2 – Níveis séricos de ácido úrico em indivíduos normotensos ( $PA < 130/85$  mmHg) com e sem síndrome metabólica estratificada por sexo. Os dados são apresentados como média  $\pm$  DP.

Fatores associados com aumento de AUS foram investigadas pela análise de regressão multivariada *stepwise*, estratificada por sexo. Nos homens, triglicérides ( $\beta = 0,23$ ,  $p < 0,001$ ), circunferência abdominal ( $\beta = 0,21$ ,  $p < 0,001$ ) e pressão arterial sistólica ( $\beta = 0,11$ ,  $p = 0,004$ ) explicaram 11%, 4% e 1% da variabilidade do AUS, respectivamente. Nas mulheres, a circunferência abdominal ( $\beta = 0,26$ ,  $p < 0,001$ ) e triglicérides ( $\beta = 0,09$ ,  $p < 0,02$ ) explicaram 9% e 1% da variabilidade do AUS, respectivamente. A idade foi excluída do modelo em ambos os sexos. De fato, a prevalência de hiperuricemia não se alterou em relação às categorias de idade. No entanto, em mulheres, mas não em homens, o AUS apresentou-se significativamente maior com idade acima de 54 (25 a 54 anos:  $5,22 \pm 1,14$  mg/dL e  $3,92 \pm 1,19$  mg/dL; 55 a 65 anos:  $5,45 \pm 1,37$  mg/dL e  $4,36 \pm$

$1,11$  mg/dL, em homens e mulheres, respectivamente). A tabela 5 mostra as áreas sob as curvas ROC (AURC) e os pontos de corte ótimos (de acordo com a maior sensibilidade e especificidade) de AUS associados à SM. Os melhores pontos de corte foram de 5,3 mg/dL para homens e 4,0 mg/dL para mulheres, que estariam no 75º percentil da curva de distribuição de AUS da subamostra saudável normal.

## Discussão

Segundo o nosso conhecimento, essa é a primeira publicação sobre a prevalência de hiperuricemia e associação do AUS com fatores de risco demográficos, hemodinâmicos e metabólicos em um estudo brasileiro de base populacional. Focamos nossas análises especificamente sobre os efeitos do

**Tabela 1 – Ácido úrico sérico em relação às características demográficas e antropométricas, por sexo**

	Homens= 645			Mulheres= 701			p por sexo
	n (prevalência)	Média $\pm$ DP	Mediana (IC 95%)	n (prevalência)	Média $\pm$ DP	Mediana $\pm$ IC 95%	
<b>Atividade física</b>							
Não	462 (73)	5,43 $\pm$ 1,41	5,20 (5,30 - 5,56)	533 (76,9)	4,00 $\pm$ 1,10	3,90 (3,90 - 4,09)	<0,001
Sim	170 (27)	5,25 $\pm$ 1,25	5,15 (5,06 - 5,44)	160 (23,1)	3,97 $\pm$ 1,07	3,90 (3,79 - 4,14)	<0,001
p		0,13			0,74		
<b>Etnia</b>							
Brancos	220 (34,1)	5,40 $\pm$ 1,43	5,30 (5,21 - 5,59)	239 (34)	3,88 $\pm$ 1,05	3,80 (3,75 - 4,02)	<0,001
Negros	59 (9,3)	5,15 $\pm$ 1,26	5,10 (4,81 - 5,49)	53 (7,5)	4,21 $\pm$ 1,32	4,00 (3,84 - 4,57)	<0,001
Mulatos	327 (50,6)	5,41 $\pm$ 1,79	5,20 (5,30 - 5,60)	348 (49,6)	4,03 $\pm$ 1,08	3,90 (3,91 - 4,14)	<0,001
p		0,50			0,20		
<b>Classe social</b>							
A	65 (10)	5,37 $\pm$ 1,13	5,45 (5,07 - 5,66)	74 (11,6)	3,84 $\pm$ 1,02	3,70 (3,59 - 4,10)	<0,001
B	173 (26,8)	5,34 $\pm$ 1,35	5,20 (5,13 - 5,55)	193 (27,5)	3,98 $\pm$ 1,08	3,90 (3,82 - 4,14)	<0,001
C	198 (30,7)	5,42 $\pm$ 1,38	5,20 (5,22 - 5,62)	220 (31,4)	4,00 $\pm$ 1,14	3,85 (3,84 - 4,16)	<0,001
D+E	208 (32,2)	5,43 $\pm$ 1,43	5,20 (5,23 - 5,63)	213 (30,4)	4,03 $\pm$ 1,08	4,00 (3,88 - 4,19)	<0,001
p		0,71			0,19		
<b>Tabagismo</b>							
Sim	177 (27,5)	5,48 $\pm$ 1,27	5,20 (5,29 - 5,68)	144 (20,5)	4,15 $\pm$ 1,11	3,95 (3,96 - 4,34)	<0,001
Não	467 (72,5)	5,37 $\pm$ 1,40	5,20 (5,23 - 5,50)	556 (79,5)	3,95 $\pm$ 1,09	3,90 (3,85 - 4,04)	<0,001
p		0,25			0,08		
<b>IMC</b>							
< 25	287 (45,5)	5,07 $\pm$ 1,20	5,0 (4,91 - 5,22)	357 (53,1)	3,76 $\pm$ 1,02	3,51 (3,65 - 3,87)	<0,001
25 a 29,9	256 (40,6)	5,67 $\pm$ 1,31 <sup>a</sup>	5,4 (5,51 - 5,83)	207 (30,2)	4,08 $\pm$ 1,06 <sup>a</sup>	3,95 (3,94 - 4,23)	<0,001
$\geq$ 30	87 (13,8)	5,64 $\pm$ 1,33 <sup>a</sup>	4,4 (5,35 - 5,92)	121 (17,6)	4,55 $\pm$ 1,07 <sup>a,b</sup>	4,35 (4,36 - 4,74)	<0,001
p		< 0,001			< 0,001		

Dados apresentados como médias  $\pm$  DP, mediana (IC 95%). IMC - índice de massa corporal. Valor de p valor em cada variável representa a diferença entre as categorias. O valor de p na última coluna representa diferenças entre os sexos (p para sexo). O ácido úrico sérico em relação aos subgrupos de IMC foi analisado após ajustes para idade e pressão arterial sistólica média; <sup>a</sup>Significativamente diferente em relação a < 25; <sup>b</sup>Significativamente diferente em relação a 25-29,9.

sexo sobre essa relação. Embora tenhamos verificado que os homens apresentaram maior AUS em todas as variáveis analisadas (todos os participantes, com p para o sexo entre parênteses, tab. 1), notamos diferenças específicas após estratificação de gênero. Exclusivamente em homens, a relação do AUS com colesterol HDL alto ou baixo foi mediada pelo IMC. Por outro lado, em mulheres exclusivamente, a associação

da glicemia de jejum alterada e hipertensão com AUS era dependente do IMC (tab. 2). Sobre o IMC, um índice de adiposidade geral, mesmo após ajustes para idade e pressão arterial sistólica, as mulheres apresentaram uma associação mais pronunciada e positiva do AUS com grupos de IMC elevado, e diferentemente dos homens, que apresentaram níveis de AUS semelhantes em indivíduos com sobrepeso e obesos (tab. 1).

Tabela 2 – Características de gênero associadas a níveis séricos de ácido úrico

	Todos os participantes*			Homens			Mulheres		
	n	Média, mg/dL (IC de 95%)	Valor de p (p para sexo)	n	Média, mg/dL (IC 95%)	p	n	Média, mg/dL (IC 95%)	p
<b>Fator de risco de SM</b>			<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)	
<b>CA</b>			<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)	
<b>HDL</b>			<0,001			0,29			0,005
Baixo	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)	
<b>Glicemia (mg/dL)</b>						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)	
<b>Triglicédeos</b>						<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)	
<b>SM</b>			<0,001			<0,001			0,002
Sim	358	5,2 (5,1 - 5,3)	(<0,001)	194	5,7 (5,5 - 5,9)		164	4,3 (4,1 - 4,5)	
Não	986	4,5 (4,4 - 4,6)		450	5,3 (5,1 - 5,4)		536	3,9 (3,8 - 4,0)	
<b>Hipertensão</b>			<0,001			<0,001			0,13
Sim	415	5,0 (4,9 - 5,1)	(<0,001)	263	5,7 (5,5 - 5,9)		149	4,1 (4,0 - 4,3)	
Não	927	4,6 (4,5 - 4,6)		381	5,2 (5,1 - 5,3)		543	4,0 (3,9 - 4,1)	

Os dados são apresentados como média ± DP e IC 95%. SM - síndrome metabólica; CA - circunferência abdominal; HDLc - lipoproteína de alta densidade. \* Todos os participantes tiveram as variáveis analisadas por ANOVA bifatorial tendo o gênero como um segundo fator e valor de p para o fator sexo entre parênteses.

**Tabela 3 – Coeficientes de correlação de Pearson entre o AUS e fatores de risco, estratificados por sexo**

	Homens (n = 645)		Mulheres (n = 701)	
	r	p	r	p
Idade	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
Glicose	0,01	0,73	0,06	0,09

IMC - índice de massa corporal; CA - circunferência abdominal; PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica; HDL - lipoproteína de alta densidade; Trig - triglicerídeos.

Observamos associações significativamente positivas do AUS com os fatores de risco investigados e à maior prevalência de SM e hipertensão em indivíduos hiperuricêmicos, especialmente nas mulheres. Vale notar o aumento da prevalência (quase três vezes maior) de diabetes melito exclusivamente em mulheres com hiperuricemia, em comparação com aquelas com níveis normais de AUS. Mais importante foi a detecção do aumento de AUS exclusivamente em homens normotensos com SM, que foi independente da

idade e IMC, e ao contrário das mulheres, que apresentaram IMC como o mediador dos níveis de AUS (fig. 2).

Análises da amostra como um todo mostraram que os triglicerídeos nos homens e circunferência abdominal (medida substituta para a gordura visceral) em ambos os sexos foram identificados como os principais fatores associados à hiperuricemia. Assim, tem sido relatado que a hipertrigliceridemia é a maior anormalidade da SM e há evidências de que a associação entre a concentração de AUS e a resistência a insulina pode ser mediada pela elevação de triglicerídeos<sup>23</sup>. Embora o mecanismo pelo qual o excesso de gordura corporal leva ao aumento de AUS ainda não esteja totalmente elucidado, além do aumento da produção endógena de ácido úrico, evidências mostram que a gordura visceral acumulada conduz a um aumento em ácidos graxos livres e fator-alfa de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), junto com uma diminuição na concentração de adiponectina, que leva, por sua vez, a uma redução da excreção renal de ácido úrico<sup>24</sup>.

No geral, a prevalência de hiperuricemia foi de 13,2%. Vale mencionar que investigamos indivíduos que não se encontravam em uso de medicamentos que interferem com o metabolismo do ácido úrico e sem insuficiência renal aparente. Além disso, o ponto de corte foi definido internamente (subamostra saudável) como o 95º percentil específico de sexo (6,8 mg/dL e 5,4 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente), que é 0,2 mg/dL e 0,6 mg/dL menor em homens e mulheres, respectivamente, em comparação aos pontos de corte em uso<sup>25</sup>.

**Tabela 4 – Razão de chances (RC) e intervalo de confiança de 95% para o risco de síndrome metabólica de acordo com quartis de ácido úrico estratificados por sexo, ajustado para idade, tabagismo e atividade física**

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

Q - refere-se a quartil.

**Tabela 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%	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade
<b>Homens</b>					
AUS	0,652	0,606 - 0,699	5,3	0,64	0,61
<b>Mulheres</b>					
AUS	0,665	0,618 - 0,712	4,0	0,61	0,62

AUS - ácido úrico sérico; AURC - áreas sob as curvas ROC.

Detectamos que o AUS aumentava de acordo com o número de componentes de SM, mesmo quando ajustado para idade, e que a razão de chances para SM aumentava com os quartis de AUS, independentemente do sexo. Além disso, encontramos 5,3 mg/dL em homens e 4,0 mg/dL em mulheres, como os melhores pontos de corte de AUS associados com SM pela análise da curva ROC com sensibilidades e especificidades em torno de 62%.

Em geral, nossos dados concordam com vários estudos transversais de diferentes populações que estabeleceram uma associação entre AUS e SM<sup>2,26</sup>, e com um estudo brasileiro que incluiu 352 indivíduos do sexo masculino, brancos, de classe social alta<sup>27</sup> e um estudo observacional que avaliou 756 indivíduos (369 homens) de uma amostra de conveniência<sup>12</sup>.

Tomados em conjunto, nosso estudo sugere que em razão do sexo, a hiperuricemia pode ser um componente do quadro clínico de SM ou, possivelmente, um fator de risco independente. Apesar da presença da concentração geralmente mais baixa do AUS em mulheres, quando comparadas aos homens, o sexo feminino mostrou uma associação mais pronunciada do IMC com maiores níveis de AUS além de uma relação mais próxima com a SM, diabetes melito e hipertensão. No entanto, pode ser que estudos sem estratificação por gênero negligenciem possíveis diferenças específicas de gênero em relação ao AUS e fatores de risco cardiometabólico. Portanto, os resultados do nosso estudo parecem justificar a necessidade de avaliação com base no gênero ao investigar a associação dos níveis de AUS com fatores de risco cardiovascular.

A hiperuricemia pode resultar tanto da síntese de ácido úrico elevada ou excreção de ácido úrico reduzida, ou de uma combinação de ambos os fatores. A excreção de ácido úrico reduzida é relatada em pacientes com SM<sup>28</sup> e parece refletir alterações na excreção de ácido úrico renal, secundária à reabsorção aumentada de sódio no túbulo proximal mediada por hiperinsulinemia<sup>29</sup>. Por sua vez, relata-se que a hipertensão media a relação direta entre SM e aumento dos níveis de AUS<sup>30</sup>. De fato, foram identificadas pressão arterial mais elevada que 130/85 mmHg em cerca de 85% dos indivíduos com SM. Assim, o aumento da pressão arterial representa claramente o principal fator de risco associado com SM na nossa população. Inflamação crônica e disfunção endotelial, como observado em pacientes com elevação de AUS, podem ter participação nos mecanismos através dos quais esta substância pode afetar a estrutura e a função renal<sup>31</sup> levando à gênese da hipertensão, principalmente em indivíduos jovens<sup>32</sup>. Por outro lado, tem sido questionado se o ácido úrico é uma substância aumentada pelo organismo para combater o aumento do estresse oxidativo associado com a resistência a insulina, inflamação e outros fatores de risco que normalmente se acumulam com concentrações elevadas de AUS<sup>33</sup>, representando assim apenas um mecanismo de defesa.

A interpretação dessa investigação tem algumas limitações. Em primeiro lugar, os dados foram restritos a um estudo transversal em uma população com 36% de brancos, 53% de mulatos e 9% de negros, devendo ser generalizados para outras populações com cautela. Em segundo lugar, nenhum nível sérico de insulina foi medido como índice para a resistência a insulina. Como se acredita que a resistência

a insulina desempenha um papel importante na síndrome metabólica, a inclusão dessa variável na análise estatística teria sido importante. Em terceiro lugar, não havia informações sobre a ingestão de álcool. No entanto, como mencionado anteriormente, não encontramos diferenças nos níveis de AUS estratificados por sexo em relação ao tabagismo, classe social ou raça-etnia (tendo em vista que outros estudos já encontraram maiores níveis de AUS em indivíduos negros do sexo masculino, parcialmente relacionados com a ingestão de álcool)<sup>34</sup>, o que pode ter reduzido a importância do álcool em nossa análise, isto é, se o álcool foi consumido, a quantidade não parece causar impacto nos níveis de AUS em nossa amostra. Outra possível deficiência do nosso estudo é, como esperado, o pequeno número de indivíduos normotensos que não estão sob medicação com diagnóstico de SM. No entanto, nós ainda investigamos 723 indivíduos com pressão arterial <130/85 mmHg e descobrimos que houve um aumento gradual nos níveis de AUS em relação ao número de componentes simultâneos de SM em ambos os sexos. Nossos achados estão em linha com os dados recentemente relatados em que se verificou que cerca de 73% dos indivíduos hiperuricêmicos tinha mais de um componente da SM<sup>35</sup>. Além disso, identificamos que homens e mulheres com níveis de AUS acima de 6,1 mg/dL e 4,7 mg/dL, tinha risco três e quatro vezes maior, respectivamente, de ter SM.

Portanto, uma vez que a hiperuricemia é potencialmente um fator modificável, a dosagem do AUS, que é barata e facilmente disponível, poderá fornecer uma investigação custo-benefício que permite a identificação de indivíduos com AUS elevado, o que por sua vez, pode se beneficiar de uma propedêutica completa para os fatores de risco associados com a SM. Vale notar que quanto a indivíduos normotensos, a detecção de altos níveis de AUS pode ser um alerta e um aviso para incrementar medidas preventivas para evitar a hipertensão. Embora o nosso estudo não permita estabelecer relações causais, sob a luz das evidências mais recentes<sup>7,8</sup> nossos dados podem sugerir um possível papel do AUS na fisiopatologia cardiovascular. Estratégias para melhorar a conscientização das pessoas sobre a necessidade de modificar urgentemente hábitos alimentares e evitar o sedentarismo são necessárias, principalmente com foco na busca de medidas abdominais “saudável” e apropriadamente individualizadas<sup>36,37</sup>.

### Agradecimentos

Este trabalho foi financiado com bolsas do CNPq e Fapes (PRONEX, n. 35884886).

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pelo CNPq e FAPES.

### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

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, Boykov 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, Høiegggen 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, Escibano-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.