

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
MESTRADO EM NUTRIÇÃO

COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM
PORTADORES DE OBESIDADE MÓRBIDA, SEGUNDO
DIFERENTES NÍVEIS DE URICEMIA

ANA ADÉLIA CAVALCANTE HORDONHO

MACEIÓ
2009

ANA ADÉLIA CAVALCANTE HORDONHO

**COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA EM
PORTADORES DE OBESIDADE MÓRBIDA, SEGUNDO
DIFERENTES NÍVEIS DE URICEMIA**

Orientador: Prof. Dr. Haroldo da Silva Ferreira

Co-orientador: Profa. Dra. Maria Eliete Pinheiro

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de
Alagoas como requisito parcial à obtenção
do título de Mestre em Nutrição.

MACEIÓ

2009

DEDICO

A minha amada filha **Mariana**, o maior e mais nobre presente que Deus me deu.

À **Helena e Reinaldo**, meus adoráveis pais, que sempre me ensinaram com seus exemplos a ser uma pessoa de bem.

Aos meus irmãos **Rosa e Carlinhos** aos quais quero tanto bem, pelo respeito e carinho que a mim sempre dedicaram.

AGRADECIMENTOS

À Deus que me proporcionou esta oportunidade e como sempre está ao meu lado. Foi à Ele que recorri todas às vezes quando achei que conseguiria ou não. À Ele, o meu muito obrigado.

Ao Prof. Dr. Haroldo Ferreira pela consideração e despreendimento ao me acolher na hora em que mais precisei. Agradeço por sua imensa disponibilidade e por sua honrosa orientação.

Ao Prof. Dr. Cyro Rêgo por sua boa vontade na condução desse trabalho.

Às Profas. Dras. Suzana Lima e Terezinha, que, mesmo sem o envolvimento direto nesse trabalho, se fizeram presente me apoiando.

À Nutricionista Catherine Frazão e ao Dr. Antônio de Pádua pelo fornecimento dos dados para realização desse trabalho.

À Dra. Maria Eliete Pinheiro por sua contribuição na realização desse trabalho

À coordenação do curso de Nutrição do CESMAC, pelo apoio e acima de tudo pelo incentivo.

Às colegas de trabalho Monica Lopes, Tatiana Santos e Fabiana Moura pela força, apoio e boa vontade ao se disponibilizarem em me ajudar.

À nutricionista Regina Coeli por sua boa vontade em me auxiliar no tratamento estatístico, assim como ao professor Sílvio Chagas, estatístico do Departamento de Matemática da UFAL, por sua valiosa contribuição na construção desse trabalho.

A Todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Não é apenas o crítico que tem importância, nem o homem que mostra como o homem forte tropeçou ou onde o autor de boas ações poderia ter feito melhor. O crédito pertence ao homem que está na arena, cujo rosto está manchado de poeira, suor e sangue; que se esforça corajosamente, que erra e se levanta uma vez após outra; que conhece os grandes entusiasmos, as grandes devoções e se esgota numa causa digna; que na melhor hipótese, conhece no fim o triunfo da grande realização; e que, na pior, pelo menos falha enquanto ousa demais, de modo que seu lugar jamais será entre as almas frias e tímidas que não conhecem vitória nem derrota.

Teddy Rossevelt

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

	Página
Figura 1	Estrutura química do ácido úrico..... 17
Tabela 1	Designação dos grupos de estudo segundo quartis da distribuição do ácido úrico plasmático de pacientes de uma clínica particular de Maceió (Alagoas), portadores de obesidade mórbida..... 30
Tabela 2	Componentes da síndrome metabólica segundo quartis de uricemia em pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas..... 34
Tabela 3	Correlação entre os componentes e alguns fatores de risco da síndrome metabólica com os níveis séricos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas..... 35
Tabela 4	Análise de regressão múltipla de fatores associados aos níveis plasmáticos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas..... 36

LISTA DE ABREVIATURAS

AMP	- Ácido adalínico
AGL	- Ácido graxo de cadeia livre
ATP	- Adenosina trifosfato
DM 2	- Diabetes mellitus tipo 2
GMP	- Ácido guanilínico
HDL-col	- Lipoproteínas de alta densidade
HOMA-s	- <i>Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance</i>
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IMC	- Índice de Massa Corporal
IMP	- Ácido inosínico
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade (Low density lipoprotein)
NHANES	- National Health and Nutrition Epidemiologic Study
OMS	- Organização Mundial da Saúde
ORs	- Odds ratio
RI	- Resistência à insulina
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
SM	- Síndrome metabólica
SMART	- Manifestações secundárias da doença arterial
TG	- Triglicerídeos
TNFα	- Fator de necrose tumoral
VLDL	- Lipoproteína de muito baixa densidade (Very low density lipoprotein)

RESUMO

Apesar do ácido úrico ter caráter antioxidante, em níveis séricos aumentados, tem sido associado em diversos estudos a diversas condições patológicas, particularmente, à obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, dislipidemias, hiperinsulinemia e à resistência insulina, esta apontada como sendo a alteração primária da síndrome metabólica. Todavia, esses estudos não foram realizados em amostras constituídas especificamente por grandes obesos, sendo que a hiperuricemia é um achado comum na obesidade. O objetivo deste trabalho foi responder à seguinte pergunta: o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos correlaciona-se à resistência à insulina e aos demais componentes da síndrome metabólica? Foram estudados 167 homens e mulheres (20 a 71 anos) portadores de obesidade mórbida a partir da análise de seus respectivos prontuários numa clínica particular de Maceió (Alagoas). Os indivíduos foram categorizados em quatro grupos segundo os quartis de ácido úrico plasmático. Os pacientes do 4º quartil tinham valores de IMC, triglicérides, insulina, creatinina, HOMA% e HOMA-s maiores ($p < 0,05$) que os observados entre os pacientes do 1º quartil. As variáveis que se correlacionaram positivamente e de forma significativa com os níveis de ácido úrico (correlação de Spearman) foram a circunferência da cintura, creatinina, IMC, insulina, HOMA%, HOMA-s e os triglicérides. A análise de regressão linear múltipla indicou que as variáveis que se correlacionaram de forma independente e significativa ao nível plasmático de ácido úrico foram o HOMA-s, a circunferência da cintura, a creatinina e ser do sexo masculino. Concluiu-se que o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos associa-se de forma positiva e independente, dentre outros fatores, à resistência à insulina e à circunferência da cintura, podendo constituir-se, portanto, num possível fator de risco para a síndrome metabólica.

Palavras-chave: Obesidade mórbida, Hiperuricemia, Diabetes melitus, Dislipidemia

ABSTRACT

Although uric acid has a character antioxidant, when in increased serum levels, has been associated in several studies with various pathological conditions, particularly with obesity, cardiovascular disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperinsulinemia and insulin resistance, this being identified as the primary change of the metabolic syndrome. However, these studies were not performed on samples formed specifically for morbid obeses, where hyperuricemia is a common finding in obesity. This study was undertaken to answer the question: serum uric acid in morbid obeses is associated with insulin resistance and other components of metabolic syndrome? Hundred and sixty-seven subjects with morbid obesity (49 men and 119 women, 20 to 71 years) were allocated into 4 groups according to their quartile distribution of serum uric acid. All data were obtained from their respective records in a private clinic in Maceió (Alagoas). Patients in quartile 4 had values of BMI, triglycerides, insulin, creatinine, HOMA% and HOMA-s ($p < 0.05$) higher than those observed among patients in the 1st quartile. The variables that correlated positively and significantly with the levels of uric acid (the Spearman correlation) were waist circumference, creatinine, BMI, insulin, HOMA%, HOMA-s and triglycerides. The multiple linear regression analysis adjusted for age indicated that the variables that associated independently and significantly to the plasma level of uric acid were the HOMA-s, waist circumference, creatinine and be male. It was concluded that the plasma uric acid in morbid obeses is independently associated with, among other factors, insulin resistance and waist circumference, and it is therefore a possible risk factor for metabolic syndrome.

Keywords: Morbid obesity, Hyperuricemia, Diabetes mellitus, Dyslipidemia

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
RESUMO	
ABSTRACT.....	
1 INTRODUÇÃO.....	12
1.2 Problematização.....	13
1.2 Problema.....	14
1.2 Hipóteses.....	14
1.2 Objetivos.....	15
<i>1.2 Objetivo geral.....</i>	15
<i>1.2 Objetivos Específicos.....</i>	15
1.2 Justificativa.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Síntese de ácido úrico.....	17
2.2 Eliminação do ácido úrico.....	18
2.3 Funções do ácido úrico.....	19
2.4 Níveis elevados de ácido úrico.....	19
2.5 Ácido úrico e função antioxidante.....	20
2.6 Doença renal induzida pelo ácido úrico.....	21
2.7 Ácido úrico e triglicérides.....	21
2.8 Doenças cardiovasculares e ácido úrico.....	22
2.9 Ácido úrico e síndrome metabólica.....	23
2.10 Ácido úrico e diabetes mellitus tipo 2.....	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	27

3.1 Casuística.....	28
3.2 Critérios de inclusão.....	28
3.3 Critérios de exclusão.....	28
3.4 Variáveis de estudo.....	29
3.5 Aspectos éticos.....	29
3.6 Desenho do estudo e análise estatística.....	29
4 RESULTADOS.....	32
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	46
7 REFERÊNCIAS.....	49
APÊNDICE A: Artigo de resultados.....	61
APÊNDICE B: Matriz de correlação.....	88

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Problematização

O ácido úrico (2,6,8-triidroxipurina) é um metabólito proveniente do catabolismo das purinas. Em condições normais, dois terços da produção de ácido úrico são excretados pelos rins, sendo o restante submetido a urocolise bacteriana e eliminado através do trato intestinal (SORENSEN, 1963). Sua concentração plasmática é dependente da capacidade metabólica de síntese e de degradação deste metabólito e, conseqüentemente, seu excesso (hiperuricemia), está relacionado à uma superprodução e/ou menor excreção. A hiperuricemia permanente raramente é causada pelo excesso de purinas na dieta (WINGAARDEN & KELLEY, 1983) e parece ter uma origem multifatorial, que reúne fatores genéticos e não-genéticos (WINGAARDEN & KELLEY, 1983; COPEMAN, 1964).

O diagnóstico de hiperuricemia baseia-se na distribuição estatística dos níveis plasmáticos de urato na população, sendo estabelecido quando os níveis de urato circulantes excedem, respectivamente, 7mg/dL no homem e 6mg/dL na mulher, quando medidos pelo método enzimático da urease (BECKER, 2001; TERKELTAUB, 2004). A hiperuricemia está presente em 5 a 30% da população geral (JANITZIA *et al.*, 2004), sendo observada em 25% dos hipertensos na ausência de tratamento (TYKARSKY, 1991; CNON *et al.*, 1996) e até em 75% em portadores de hipertensão maligna ou associada a função renal reduzida (BULPIU, 1975; CNON *et al.*, 1996).

O ácido úrico plasmático pode ser influenciado por vários fatores fisiológicos como o sexo, sendo maior nos homens que em mulheres, aumentando após a menor pausa e podendo variar a depender da classe social do indivíduo, posto que tende a se correlacionar positivamente com o nível socioeconômico dos indivíduos (MOTTA, 2003). Valores aumentados estão relacionados à obesidade, resistência à insulina,

dislipidemia, síndrome metabólica e problemas isquêmicos (FACCHINI *et al.*, 1991; TOMITA *et al.*, 1998; CHU *et al.*, 2000; FANG & ALDERMAN, 2000; MARTIN-GONZALES *et al.*, 2000). Além disso, os cristais de urato são considerados como pró-inflamatórios, podendo ativar o complemento pela via clássica ou alternativa. Estimulam os neutrófilos a liberar proteases e oxidantes, ativam macrófagos, as plaquetas e a cascata de coagulação (JOHNSON *et al.*, 1999). A hiperuricemia é considerada, também, um componente da síndrome metabólica que expressa resistência à insulina (SUNG *et al.*, 2004; SAGGIANI *et al.*, 1996).

São poucos os estudos que têm investigado o comportamento do ácido úrico plasmático em amostras constituídas especificamente por indivíduos com obesidade mórbida e, em especial, a relação da uricemia com a resistência à insulina e demais componentes da síndrome metabólica.

1.2 Problema

Diante dessas considerações, esse estudo foi desenhado visando responder à seguinte pergunta: o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos associa-se à resistência à insulina e aos demais componentes da síndrome metabólica?

1.3 Hipóteses

1.3.1 Hipótese nula

Não existe associação entre a uricemia de obesos mórbidos e a resistência à insulina e demais componentes da síndrome metabólica.

1.3.2 Hipótese Alternativa

A resistência à insulina e demais componentes da síndrome metabólica apresentam associação com os níveis plasmáticos de ácido úrico em obesos mórbidos.

1.4 Justificativa

A realização do presente estudo contribuirá para uma melhor compreensão do envolvimento do ácido úrico na síndrome metabólica e, conseqüentemente, nas doenças cardiovasculares, principal causa de mortalidade na população brasileira (COELHO *et al.*, 2005). A partir dos resultados obtidos, poder-se-á priorizar intervenções mais eficazes no sentido da prevenção e controle desses agravos à saúde da população.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo geral

Investigar a associação entre os níveis séricos de ácido úrico com a resistência à insulina e outros fatores associados à síndrome metabólica em pacientes de uma clínica particular do município de Maceió (Alagoas), portadores de obesidade mórbida.

1.5.2 Objetivos específicos

- Verificar a existência, direção e magnitude da associação entre o ácido úrico e as variáveis antropométricas relacionadas à síndrome metabólica.
- Verificar a existência, direção e magnitude da associação entre o ácido úrico e as variáveis bioquímicas relacionadas à síndrome metabólica.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

O ácido úrico é o produto final do metabolismo dos nucleotídeos das purinas. É produzido principalmente no fígado (MOTTA, 2003) estando distribuído no fluido extracelular como um ácido orgânico fraco com uma dissociação de 5,5. Em pH menor que 5,5 a maioria do ácido úrico permanece em forma não dissociada, a qual por sua baixa solubilidade é conduzida para cristalização (RIESE & SAKHAE, 1992), portanto ele é pH-dependente. Além desta dependência com o pH sua solubilidade depende de outros cátions como o íon sódio e o íon potássio (WINCON *et al.*, 1972). Elevadas concentrações de íon potássio aumentam a solubilidade do urato, enquanto elevadas concentrações de íon sódio a diminuem. Deste modo, a sua forma não dissociada depende da variação das propriedades físico-químicas do urato (SAKHAE *et al.*, 1983).

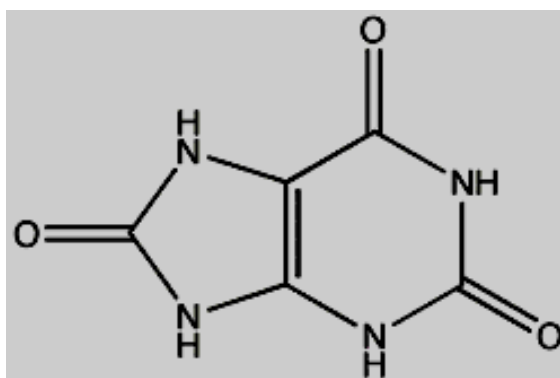


Figura 1 - Estrutura Química do Ácido Úrico

2.1 Síntese do ácido úrico

Ele é produzido no fígado a partir da degradação de purinas ingeridas através da alimentação ou sintetizadas de forma endógena. Uma significativa quantidade de precursores de uratos provém da dieta alimentar. No processo de formação de uratos está envolvida a quebra dos nucleotídeos de purinas, o ácido inosínico (IMP), o ácido guanilínico (GMP) e o ácido adenílico (AMP) (FRAXINO & RIELLA, 2003). Ele é

sintetizado durante o catabolismo dos ácidos nucleicos que promove a degradação das purinas, especialmente as de origem animal (PEIXOTO *et al.*, 2001) por ação das enzimas xantina desidrogenase ou xantina oxidase (FESSEL, 1980; FREEDMAN *et al.*, 1995; CULLETON *et al.*, 1999; FANG & ALDERMAN, 2000). Essas enzimas catalizam a transformação da hipoxantina em xantina gerando então o ácido úrico. O ácido úrico é formado pela oxidação irreversível da purina de três fontes: 1. Síntese de novo (síntese endógena de purinas); 2. Dieta (purinas dietéticas); 3. Catabolismo tecidual. O urato proveniente da síntese de novo e o do catabolismo tecidual são responsáveis pela produção aproximada de 400mg/dia de ácido úrico somando-se a outros 400mg, advindos da dieta, promovendo uma produção diária de aproximadamente 800mg/dia (RIESE & SAKHAE, 1992).

A formação diária de ácido úrico depende não só da quantidade de purinas pré-formadas ingeridas na dieta, mas principalmente da velocidade de formação da síntese endógena de purinas pelo organismo (RIESE & SAKHAE, 1992).

2.2 Eliminação de ácido úrico

O urato é livremente filtrado pelo glomérulo, reabsorvido e secretado no túbulo proximal, podendo sofrer reabsorção na porção mais distal do néfron portanto ele é duplamente reabsorvido. Após este processo 5-10% da carga filtrada é encontrada na urina final (RIESE & SAKHAE, 1992). Diariamente são excretados pelos rins aproximadamente 70% de urato, em torno de 450mg, sendo o restante eliminado pelo intestino, valor próximo de 200mg (FRAXINO & RIELLA, 2003; SCHLESINGER, 2005). Um indivíduo tem excreção renal diminuída quando excreta menos de 250 a 300mg em 24 horas com dieta livre de purina (CORBELLO, 2005). O manuseio renal do ácido úrico pode ser determinado pela interferência de hormônios, andrógenos, estrógenos e/ou

progestágenos que influenciam na excreção de uratos (PINHEIRO *et al.*, 1986). Caracteristicamente todos os animais ureolíticos lançam mão da excreção deste metabólito para eliminar grandes quantidades de nitrogênio sem ter que dispor de grandes perdas de eletrólitos e água, aspecto este bastante vantajoso, exceto para o homem, graças à insolubilidade deste ácido (SADI, 1987).

O *clearance* de ácido úrico para uma função renal normal, varia de 4ml/min a 14ml/min, portanto a diminuição progressiva da função renal compromete de maneira significativa a sua excreção (EMMERSON, 1996).

2.3 Funções do ácido úrico

No homem ele tem as funções de servir como metabólito para excreção de nitrogênio (SCHOR & PINHEIRO, 1995) além de ser conferida a ele a capacidade de atuar como antioxidante (PUIG & STRAZZULLO, 2007).

2.4 Níveis elevados de ácido úrico

A hiperuricemia está presente em 5 a 30% da população geral (JANITZIA, 2004) sendo definida como concentração plasmática de ácido úrico maior que 7,0 mg/dl nos homens e 6,0 mg/dl nas mulheres quando medidos pelo método enzimático da uréase (BECKER, 2001; TERKELTAUB, 2004). É encontrada em 25% dos hipertensos na ausência de tratamento e até 75% em hipertensão maligna ou associada a função renal reduzida (CNON *et al.*, 1996; TYKARSKY, 1991).

Ela ocorre devido à produção aumentada e à excreção renal reduzida de ácido úrico (MADURO *et al.*, 2003), sendo a maior parte dos casos (80 a 90%) causada pela baixa excreção de urato nos rins. A hiperuricemia recebe influência genética e apresenta como fatores ambientais mais importantes a ingestão habitual de bebidas alcoólicas e a

obesidade (YANAMOTO *et al.*, 2005), assim como o consumo de dietas hiperproteicas e hipercalóricas (CORBELLO, 2005).

A obesidade promove aumento na produção de urato assim como decréscimo na sua excreção (FORMIGUERA & CANTÓN, 2004) e a resistência à insulina em obesos induz ao decréscimo na depuração de ácido úrico urinário ocasionando hiperuricemia (YANAMOTO *et al.*, 2005).

Há um predomínio do aumento do ácido úrico em homens adultos, no entanto após a menor pausa, o predomínio no aumento para os homens desaparece e em ambos os sexos, a uricemia passa a aumentar com a idade (FANG & ALDERMAN, 1980). A insuficiência renal e o uso de medicamentos diuréticos que diminuam a excreção renal de urato também contribuem para a hiperuricemia (ROTT & AGUDELLO, 2004).

2.5 Ácido úrico e função antioxidante

O ácido úrico no processo inicial da aterosclerose exerce uma forte capacidade antioxidante do plasma. No entanto, após instalação da aterosclerose seus níveis séricos aumentados (> 6,0 mg/dL em mulheres e > 6,5 e 7,0 mg/dL em homens) este previamente antioxidante passa a ser paradoxalmente um pró-oxidante (NAGHAVI *et al.*, 2002).

Para Puig e Strazzullo (2007), na população com baixo risco cardiovascular o ácido úrico é considerado um fraco preditor de doença cardiovascular. No entanto ele é um significativo e independente preditor de doença cardiovascular, naqueles de alto ou muito alto risco cardiovascular.

Ainda para Puig e Strazzullo (2007), o ácido úrico parece prejudicar a função endotelial por diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico por mecanismos moleculares. Obesos não complicados, hipertensos e resistentes à insulina, com aumento nos níveis séricos de ácido úrico evoluem com prejuízo na excreção renal em condições de isquemia local e o aumento na produção de ácido úrico ocorre em paralelo com o aumento

também da *reactives oxygens species*, as espécies reativas de oxigênio (ROS). A atividade antioxidante é vencida pelos efeitos pró inflamatórios/oxidantes devido ao acúmulo de ROS.

2.6 Doença renal induzida pelo ácido úrico

As principais lesões renais decorrentes do aumento do ácido úrico observadas em ratos são as mesmas encontradas na nefropatia por gota, como a fibrose intersticial, a glomeruloesclerose e a doença arteriolar, exceto pela ausência dos cristais intrarenais de urato (MAZZALI *et al.*, 2001; KANG *et al.*, 2002). Mais recentemente, alguns estudos epidemiológicos têm sugerido ser o ácido úrico um fator causal de doença renal crônica (TOMITA *et al.*, 2000; KINJO, 2004), no entanto a ele não tem sido conferido um fator de progressão da doença após estabelecimento da mesma (HUNSICKER *et al.*, 1997).

2.7 Ácido úrico e triglicérides

Wingarden e Kelley (1976) verificou nos indivíduos com hipertrigliceridemia uma elevação nos níveis séricos de ácido úrico. Rathmann *et al.*, (1998) fez esta mesma observação, ao encontrar razão de chances (*odds ratios*) significativamente superiores para hiperuricemia nos indivíduos dos maiores tercís de triglicérides, independentemente de raça e sexos. Resultados semelhantes foram observados Reaven & Zavaroni (1993). Modan *et al.*, (1987) referiu que o ácido úrico elevado era uma expressão da resistência à insulina nas situações de hipertrigliceridemia, descrevendo-o como uma face da insulino resistência. No entanto, Yki-Järvinen (1994) questiona se a elevação do ácido úrico seria conseqüência da insulino resistência ou da hipertrigliceridemia. Para esse autor, a hipertrigliceridemia não estaria relacionada com a hiperuricemia, sendo a mesma reflexo da insulino resistência promovendo inabilidade da insulina para suprimir a secreção de VLDL (very low density lipoprotein). Ao contrário do exposto por Yki-Järvinen (1994),

outros autores (BODE *et al.*, 1973; FALLER & FOX, 1982; PUIG & FOX, 1984), relacionaram a ocorrência da hipertrigliceridemia à maior produção de purinas provenientes do metabolismo do etanol, do acetato e da frutose induzindo ao aumento nos níveis séricos de ácido úrico.

2.8 Doenças cardiovasculares e ácido úrico

O papel do ácido úrico como fator de risco independente para doença cardiovascular permanece como foco de discussão permanente e a questão principal ainda não respondida é, se níveis séricos aumentados de ácido úrico constituem-se num fator causal de doença cardiovascular ou se ele é apenas um mero marcador deste evento. Gertler *et al.* (1951), num estudo sistemático cross-sectional de pacientes hospitalizados suportou a noção de que pacientes com doenças cardíacas tendem a ter hiperuricemia. Desde então, uma variedade de estudos clínicos e epidemiológicos têm tentado definir a associação entre ácido úrico e doenças cardiovasculares e quais os mecanismos envolvidos nesta associação.

Os estudos epidemiológicos mais importantes, que trataram o ácido úrico como fator de risco cardiovascular, são: *O National Health and Nutrition Epidemiologic Study* (NHANES I 1971-1992) e o *Framingham Heart Stud* (1999) . No estudo de NHANES I, o ácido úrico foi identificado como fator de risco independente, estando associado à mortalidade cardiovascular em brancos e negros em ambos os sexos. Já os principais resultados do estudo de *Framingham* (1999) demonstraram que não houve associação causal entre ácido úrico e mortalidade cardiovascular e que eventual associação provavelmente é resultado do envolvimento do ácido úrico com outros fatores de risco cardiovascular.

Assim como sugerido no estudo de *Framingham* (1999) uma das dificuldades no estabelecimento do papel do ácido úrico nas doenças cardiovasculares é a sua associação com fatores de risco já estabelecidos e embora alguns estudos tenham apontado o ácido úrico como fator de risco independente, após controle de múltiplas variáveis (NISKANEN *et al.*, 2004; FANG & ALDERMAN, 1992; ALDERMAN *et al.*, 1999; NISKANEN *et al.*, 2006), outros trabalhos não controlaram outros fatores de risco já conhecidos (FEIG *et al.*, 2008).

Johnson *et al.*, em 1999, propuseram que uma injúria microvascular renal resultaria em hipertensão arterial cuja origem seria a hiperuricemia e experimentos e experiências clínicas recentes apontam a possibilidade de que níveis séricos elevados de ácido úrico podem levar a hipertensão (FEIG *et al.*, 2008). Níveis séricos elevados de ácido úrico vêm sendo observados em aproximadamente 90% dos adolescentes com hipertensão essencial recém diagnosticada, proporção bem superior à observada naqueles com hipertensão secundária. A redução nos valores séricos de ácido úrico com o uso de inibidores da xantina oxidase promoveu diminuição na pressão arterial nesses adolescentes com hipertensão essencial (FEIG & JOHNSON, 2003).

A hiperuricemia é fortemente associada às doenças cardiovasculares, a exemplo da doença cardiovascular coronariana (NISKANEN *et al.*, 2004) especialmente naqueles com alto risco para doença cardíaca e em mulheres (BAKER *et al.*, 2005). No entanto, nestas condições o papel real do ácido úrico ainda está indefinido.

2.9 Ácido úrico e síndrome metabólica

As evidências quanto ao papel do ácido úrico na síndrome metabólica (SM) vêm aumentando e essas evidências apontam para o papel da hiperinsulinemia, posto que a insulina reduz a excreção urinária de ácido úrico (CAPPUCCIO *et al.*, 1993; ZAVARONI

et al., 1993). Nos modelos de estudos em animais onde foi promovida a redução nos níveis séricos de ácido úrico é que têm evidenciado a ligação entre ácido úrico e síndrome metabólica, pois essa redução tem mostrado ser capaz de reverter ou prevenir características da síndrome metabólica (NAKAGAWA *et al.*, 2006; REUNGJUI *et al.*, 2007; SÁNCHEZ-LOZADA *et al.*, 2008).

2.10 Ácido úrico e diabetes mellitus tipo 2

Apesar dos mecanismos que explicam a associação do diabetes mellitus com níveis elevados de ácido úrico não estarem claramente estabelecidos e, mais ainda, se ele é preditor do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), ele tem sido apontado como sendo um fator de risco para o desenvolvimento dessa enfermidade (CHIA-YEN DAÍ *et al.*, 2008). Este autor ao investigar a associação entre valores séricos de ácido úrico e risco para desenvolver DM 2, mostrou que indivíduos com valores maiores de ácido úrico tem maior risco de desenvolver DM2 e que 25% dos casos de DM podem ser atribuídos aos altos valores de ácido úrico. Embora Chya-Yen Daí *et al.*, (2008) tenha feito essa observação, níveis de ácido úrico estão positivamente associados com níveis de glicose sérica em indivíduos saudáveis (MODAN *et al.*, 1987; FACCHINI *et al.*, 1991), no entanto, esta associação não é consistente entre indivíduos diabéticos e não saudáveis, como também um baixo valor de ácido úrico tem sido reportado nos estados de hiperglicemia (NAN *et al.*, 2006).

Já em 1980 dois estudos mostraram esta associação do ácido úrico com o DM 2 (BRAND *et al.*, 1985; HERMAN & GOLDBURT, 1982). Todavia, essa associação não foi ajustada para nenhum fator de confundimento. Chia-Yen Daí *et al.*, (2008), refere que esse debate acerca do papel do ácido úrico no desenvolvimento do DM 2 se deve em parte por considerar que a hiperuricemia vem sendo considerada uma conseqüência da

insulino resistência ao invés de seu precursor. Ainda nesse contexto, o ácido úrico tem sido associado com a produção do fator de necrose tumoral (TNF α) e com o stress oxidativo (BUTLER *et al.*, 2000), que são ambos relacionados com o aparecimento do DM 2. Estes dados têm sugerido que níveis elevados de ácido úrico são precursores de DM 2, como sendo este evento outra complicação da elevação de seus níveis séricos.

No entanto, é difícil saber de fato a implicação da hiperuricemia nas diversas situações patológicas (diabetes, hipertensão, SM, doença coronariana), inclusive, se ela é um fator de risco independente para essas situações patológicas ou se ela é apenas um fator de confundimento por estar associada a outras variáveis, consideradas preditoras importantes, como foi revelado no estudo de Framingham realizado por Brand *et al.* (1985), onde os resultados da sua relação com a doença coronariana não persistiram após análise multivariada. Segundo Brand *et al.* (1985), a hiperuricemia *per se* quando não associada com nenhum dos outros fatores de risco avaliados em seu estudo, pode ser benigna, mas que ela requer cuidado naquelas pessoas que apresentam simultaneamente hiperuricemia, hipertensão arterial e diabetes mellitus, anormalidade lipídicas e obesidade.

MATERIAL E MÉTODOS

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram obtidos dados de 167 indivíduos, sendo 49 homens e 118 mulheres, com idades entre 21 a 71 anos, a partir dos prontuários do arquivo de uma clínica particular localizada na cidade de Maceió (Alagoas), especializada em cirurgia bariátrica. Portanto, trata-se de um estudo baseado em dados secundários. Todos eram obesos mórbidos candidatos à cirurgia de gastroplastia, em fase pré-operatória.

3.2 Critérios de Inclusão

Foram considerados na seleção da amostra um total de 452 indivíduos, a partir da análise de seus respectivos prontuários. O período relativo aos dados inseridos nesses prontuários foi de janeiro até março de 2008, data prevista para o encerramento da coleta de dados dessa investigação.

Foram incluídos na amostra apenas os pacientes com idades acima de 21 anos, com dados sobre pressão arterial, que não estivessem fazendo uso de drogas que interferissem no metabolismo do ácido úrico, os que tinham exames de determinação do ácido úrico, dos componentes da síndrome metabólica, segundo os critérios do IDF (*International Diabetes Federation, 2005*), os dados para cálculo da resistência à insulina, do exame de creatinina (para cálculo da função renal) e do colesterol total e frações (para caracterização da dislipidemia). As especificações dessas variáveis se encontram mais adiante no item 3.4.2 (variáveis bioquímicas).

Com relação à antropometria, em todos os prontuários constavam os dados necessários à elaboração dos indicadores necessários ao presente estudo, especificados no item 3.4.1 (variáveis antropométricas).

3.3 Critérios de exclusão

Existiam 452 prontuários cadastros na clínica no período de coleta dos dados. Foram excluídos das análises os prontuários de pacientes que faziam uso de diuréticos uricosúricos (n=16), antidiabéticos orais ou insulina (n=14), agentes redutores de lípidos (n=25) e/ou agentes hipouricêmicos (n=33), além, obviamente, aqueles que não atendiam aos critérios de inclusão acima especificados. Foram, assim, excluídos 16 prontuários de indivíduos que não eram obesos mórbidos, 42 que não constavam dados de insulina sérica, 13 sem dados de triglicérides, 11 sem glicemia, 15 sem dados de HDL-c, 20 sem níveis séricos de ácido úrico, 19 que não constavam informações sobre níveis de pressão arterial, além de 30 prontuários pertencentes a pacientes menores de 21 anos.

3.4 Variáveis de estudo

3.4.1 *Variáveis antropométricas*

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizado como indicador da obesidade utilizando a classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde), cujas preconizações também são adotadas pelo Consenso Latino Americano de Obesidade e pelo Ministério da Saúde. Foram considerados obesos mórbidos aqueles com IMC igual ou superior a 40Kg/m² ou igual ou superior a 35,0 Kg/m² com presença de comorbidades.

3.4.2 *Variáveis bioquímicas*

A concentração plasmática de ácido úrico $\geq 7,0$ e $\geq 6,0$ mg/dL foi adotada para caracterizar hiperuricemia em homens e mulheres, respectivamente (SCHOR & PINHEIRO, 1995).

Os valores de creatinina foram considerados para cálculo da função renal (filtração glomerular) estimada através do Clearance de Creatinina de acordo com a equação proposta por Cockcroft e Gault (1976):

$$\text{Clearance de Creatinina} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso}}{\text{creatinina sérica} \times 72}$$

Valores de 110 a 120 mL/min/1,73m² de superfície corporal foram assumidos como indicativos de normalidade funcional dos rins.

Os componentes da síndrome metabólica considerados foram os do IDF (2005), que inclui circunferência da cintura (valores de referência: < 80 cm para mulher e < 94cm para homens), colesterol HDL (\leq 40mg/dL para homens e \leq 50mg/dL para mulheres), triglicerídeos (\geq 150mg/dL), pressão arterial (\geq 135 x \geq 85mmHg) e glicemia de jejum (\geq 100 mg/dL).

A função secretora das células β e a resistência insulínica foram estimadas por meio dos índices HOMA % β e HOMA-S, respectivamente, mediante inserção dos dados de glicemia e insulina de jejum nas equações propostas por Mathews *et al.* (1985).

$$\text{HOMA \%}\beta = \frac{20 \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL})}{\text{Glicose (mmol/L)} - 3.5}$$

$$\text{HOMA s} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicose (mmol/L)}}{22.5}$$

Os valores de referência para o colesterol total (CT) e LDL (*Low density lipoprotein*) foram os referidos na I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2004).

3.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (processo n.º 23065.015500/2007-71).

3.2 Desenho do estudo e análise estatística

Para comparar o comportamento das variáveis bioquímicas e antropométricas segundo a uricemia dos pacientes, formaram-se quatro grupos, definidos pelos quartis da distribuição do ácido úrico plasmático desses pacientes. A Tabela 1 apresenta a designação dos grupos assim estabelecidos e os respectivos pontos de corte. O objetivo do desenho foi propiciar comparações entre os indivíduos com níveis menos elevados de ácido úrico (Grupo 1 ou 1º quartil) com aqueles com níveis mais elevados (Grupo 4 ou 4º quartil).

Tabela 1 – Designação dos grupos de estudo segundo quartis da distribuição do ácido úrico plasmático de pacientes de uma clínica particular de Maceió (Alagoas), portadores de obesidade mórbida.

Grupo	Pontos de corte	n (%)
Grupo 1 ou 1º quartil	$\leq 4,20$	43 (25,7)
Grupo 2 ou 2º quartil	4,21 – 5,10	39 (23,4)
Grupo 3 ou 3º quartil	5,11 – 6,19	42 (25,1)
Grupo 4 ou 4º quartil	$\geq 6,20$	43 (25,7)
Total	-	167 (100,0)

Os dados foram processados com auxílio do software SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para verificar a homogeneidade das variâncias usou-se o teste de Levene e, para investigar a normalidade da distribuição dos resíduos, o teste de Kolmogorov-Smirnov. Verificou-se que as variáveis de estudo não atendiam aos pressupostos paramétricos. Assim, para investigar se as médias obtidas para cada uma das variáveis em cada quartil diferiam entre si, usou-se o teste de análise múltipla de Kruskal-

Wallis. Quando houve diferença significativa ($p < 0,05$), aplicou-se o Teste U de Mann-Whitney. Para verificar a correlação dos fatores de risco estudados com o nível sérico de ácido úrico, expresso como variável contínua, usou-se o teste de Spearman.

Considerando o fato de que as variáveis estudadas, em sua maioria, interagem mutuamente e, ainda a possibilidade da existência de fatores de confundimento, procedeu-se a uma análise de regressão linear multivariada buscando-se identificar as variáveis independentemente associadas à uricemia. Para prevenir o problema da multicolinearidade, excluiu-se do modelo aquelas variáveis que tenham se correlacionado fortemente ($\geq 0,7$) com uma outra que, julgada mais importante no modelo, foi mantida na análise. Assim, foram excluídas as variáveis, massa corporal e Índice de Massa Corporal (por se correlacionar com circunferência da cintura), colesterol (com LDLc) e HOMA β , insulina e glicemia (mantendo-se HOMA-s). Haja vista que houve correlação positiva estatisticamente significativa entre a idade e a uricemia, a análise multivariada foi ajustada para essa variável.

Em todas as situações, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Foram estudados 167 indivíduos, sendo 49 (29,3%) do sexo masculino e 118 (70,7%) do sexo feminino. A faixa etária variou de 21 a 71 anos ($34,6 \pm 10,8$). A prevalência de hiperuricemia foi de 21,6% (n=36), sendo que a maioria dos casos (n=32) encontravam-se, obviamente, no Grupo 4 e os demais (n=4) no Grupo 3.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das variáveis bioquímicas e antropométricas segundo os diferentes quartis. Os pacientes do 4º quartil tinham valores de IMC, triglicérides, insulina, creatinina, HOMA% e HOMA-s significativamente maiores ($p < 0,05$) que os observados entre os pacientes do 1º quartil. É importante ressaltar, todavia, que todos os pacientes tinham níveis séricos de creatinina e função renal (clearance de creatinina) dentro dos limites considerados normais. A Tabela 3 descreve os resultados relativos à correlação entre as variáveis independentes (componentes e fatores associados à síndrome metabólica) e o nível plasmático de ácido úrico. As variáveis que se correlacionaram positivamente e de forma significativa ($p < 0,05$) foram a circunferência da cintura, a creatinina, o IMC, a insulina, o HOMA%, o HOMA-s e os triglicérides. A idade também apresentou correlação significativa e, por isso, foi controlada na análise multivariada, cujos resultados, são apresentados na Tabela 4. Verifica-se que as variáveis que se correlacionaram de forma independente ($p < 0,05$) ao nível plasmático de ácido úrico foram o HOMA-s, a circunferência da cintura, a creatinina e ser do sexo masculino.

Tabela 2- Componentes e fatores associados à síndrome metabólica segundo quartis de uricemia em pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	1º Quartil (n=43) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	2º Quartil (n=39) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	3º Quartil (n=42) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	4º Quartil (n=43) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	Total (n=167) Média ± dp [p 25, 50 e 75]
Ácido úrico* (mg/dL)	3,5±0,6 ^a [3,0-3,7-3,9]	4,8±0,2 ^b [4,7-4,8-4,9]	5,6±0,3 ^c [5,3-5,6-5,8]	7,3±0,9 ^d [6,5-7,0-7,9]	5,3±1,5 [4,20-5,10-6,20]
IMC* (Kg/m ²)	41,42±4,4 ^a [39,3-41,6-45,2]	41,9±4,7 [39,2-40,8-45,1]	42,80±4,3 [40,4-42,1-44,9]	44,8±5,5 ^b [40,6-43,5-47,6]	42,8±4,9 [40,0-41,7- 45,0]
Glicose (mg/dL)	98,3±37,6 [81,0-91,8-100,0]	93,9±31,9 [81,0-87,0-93,0]	94,6±39,1 [77,0-85,0-93,0]	94,9±20,7 [81,3-91,5-99,3]	95,5±32,8 [80,0-88,0-96,0]
Colesterol (mg/dL)	204,8±46,2 [168,5-201,0-235,0]	212,9±47,6 [181,0-216,0-243,0]	194,0±35,9 [171,0-199,0-219,5]	214,0±43,2 [184,5-219,0-239,0]	206,4±43,7 [175,0-207,0-233,0]
LDLc (mg/dL)	127,5±34,0 [101,4-118,2-151,3]	137,2±42,83 [111,2-136,8-158,0]	124,5±32,6 [100,0-129,6-147,5]	129,6±37,9 [104,8-126,5-155,1]	129,6±36,9 [102,0-127,0-151,0]
HDL (mg/dL)	45,2±9,7 [39,0-43,0-48,5]	46,2±9,9 [39,0-44,0-45,0]	43,2±7,9 [37,5-41,0-47,5]	44,6±9,4 [39,0-42,0-53,0]	44,8±9,2 [39,0-43,0-51,0]
Triglicerídeos* (mg/dL)	149,0±87,8 ^a [82,5-129,0-183,5]	164,3±71,1 [121,0-146,0-186,0]	150,2±69,3 ^a [103,6-139,0-188,5]	190,7±89,8 ^b [123,3-180,5-225,3]	163,6±81,4 [104,0-150,0-196,0]
Insulina* (μU/ml)	14,6±7,9 ^a [9,45-12,6-15,9]	15,8 ±10,2 [8,10-13,2-21,8]	15,2±8,4 [8,65-13,8-17,65]	20,3±9,4 ^b [13,03-18,55-25,85]	16,5±9,2 [9,8 - 14,3 - 20,7]
Uréia (mg/dL)	28,1±7,1 [23,0-28,0-31,0]	25,5±7,3 [22,0-25,0-29,0]	26,6±5,3 [22,0-28,0-30,0]	26,5±5,2 [23,0-27,0-30,8]	26,7±6,2 [22,0-26,0-31,0]
Creatinina* (mg/dL)	0,66±0,14 ^a [0,56-0,63-080]	0,75±0,16 [0,60-0,80-0,90]	0,75±0,16 [0,60-0,74-0,87]	0,81±0,16 ^b [0,69-0,80-0,90]	0,74±0,17 [0,60-0,74-0,87]
HOMA%* HOMA %*	19,5±2,1 ^a [18,0-18,9-19,7]	19,5±1,7 [18,1-19,2-20,0]	19,6±1,8 [18,1-19,1-20,1]	20,3±1,6 ^b [19,2-20,2-21,4]	19,8±1,8 [18,3-19,4-20,7]
HOMA -s* HOMA -s*	3,37±1,70 ^a [2,08-3,24-4,15]	4,04±4,02 [1,88-2,67-4,91]	3,58± 2,35 [1,82-2,78-4,82]	4,99±3,14 ^b [2,79-4,15-6,61]	4,0±2,9 [2,02-3,24-4,95]

* Indica que houve diferença estatisticamente significativa (p<0,05) entre as médias dos diferentes quartis (Teste de Kruskal-Wallis); ^{a, b, c, d} letras diferentes indicam que os respectivos grupos diferiram (p<0,05) entre si (Teste U de Mann-Whitney).

Tabela 3 – Correlação entre as variáveis independentes (componentes e fatores associados à síndrome metabólica) com os níveis séricos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	R de Spearman	Valor-p
Circunferência da cintura	0,465**	0,000
Massa corporal	0,440**	0,000
Estatura	0,388**	0,000
Creatinina	0,322**	0,000
Índice de Massa Corporal	0,253**	0,001
Insulina	0,247**	0,001
HOMA	0,244**	0,002
HOMA_r	0,195*	0,011
Triglicerídeos	0,182*	0,018
Resistência à insulina	0,116	0,137
Síndrome metabólica	0,094	0,229
Colesterol	0,074	0,339
Hipertensão arterial	0,072	0,356
Glicose	0,055	0,477
Pressão sistólica	0,045	0,562
LDLc	0,027	0,732
Uréia	0,026	0,747
HDLc	-0,053	0,500
Idade	-0,160*	0,038
Sexo	-0,499**	0,000

* A correlação é significativa ao nível de 0,05.

** A correlação é significativa ao nível de 0,01.

Tabela 4 – Análise de regressão linear múltipla¹ envolvendo as variáveis independentes (componentes ou fatores associados à síndrome metabólica) e os níveis plasmáticos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	Coefficiente angular padronizado (β)	Sig. (p)
HOMA-s ^a	0,316	0,000 *
Circunferência da cintura	0,348	0,000 *
Creatinina	0,218	0,001 *
Sexo (1 = masculino; 2 = feminino)	- 0,217	0,003 *
LDLc	0,040	0,490 ^{ns}
Síndrome metabólica ^b	0,039	0,628 ^{ns}
HDLc	0,030	0,637 ^{ns}
Triglicerídeos	- 0,028	0,688 ^{ns}
Uréia	0,023	0,705 ^{ns}
Pressão arterial sistólica	0,000	0,999 ^{ns}

¹ controlado por idade.

* Correlação estatisticamente significativa; ^{ns} não significativa.

^a HOMA-s segundo Pozan (2003).

^b De acordo com a classificação do *International Diabetes Federation* (2005).

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Este estudo buscou investigar se havia correlação entre os níveis séricos de ácido úrico com a resistência à insulina e com os componentes da síndrome metabólica em pacientes portadores de obesidade mórbida. Em adição, foi investigada a correlação entre o índice de secreção de insulina (HOMA β %), dos valores de LDL e colesterol total e dos níveis séricos de uréia e creatinina com os de ácido úrico. Os resultados mostraram, quando a população foi dividida em quartis baseados na concentração de ácido úrico, que no 4º quartil, os valores de IMC, de insulina, creatinina, triglicérides, HOMA β % e do marcador de resistência à insulina (HOMA-s) eram maiores que os observados nos valores dos pacientes do quartil 1. Foi observada correlação do ácido úrico com a circunferência da cintura, com o IMC, com a insulina, a creatinina sérica, com os triglicérides (TG), com o HOMA β % e com a resistência à insulina representada pelo HOMA-s. Após análise multivariada, as variáveis que se mantiveram associadas de forma independente ao nível plasmático de ácido úrico foram o HOMA-s, a circunferência da cintura, a creatinina e ser do sexo masculino.

De fato obesos frequentemente têm hiperuricemia (MATSUURA *et al.*, 1998) e alguns estudos epidemiológicos e clínicos têm confirmado a correlação positiva entre níveis séricos de ácido úrico e peso corporal (KRIZEK, 1966; HOLLISTER *et al.*, 1967) e com o IMC (LOENEM *et al.*, 1990; MODAN *et al.*, 1987; CAPPuccio *et al.*, 1993). Matsuura *et al.*, (1998), ao estudar o efeito da gordura visceral no metabolismo do ácido úrico em 36 homens obesos com IMC médio de 34Kg/m², observaram maior frequência de níveis séricos aumentados de ácido úrico naqueles com deposição de gordura subcutânea e visceral em relação àqueles não obesos. Os resultados de Matsuura *et al.* (1998), mostraram maior associação entre níveis séricos elevados de ácido úrico e gordura subcutânea e visceral. No entanto, eles observaram maior associação entre níveis séricos

elevados de ácido úrico com menor excreção urinária de 24 horas de ácido úrico no grupo de hiperuricêmicos com gordura subcutânea observando ainda que no grupo de deposição de gordura visceral a associação era por aumento na produção do ácido úrico. Portanto, de acordo com estas evidências, o mecanismo da hiperuricemia em obesos parece ser afetado por diferenças na distribuição de gordura corporal, embora os mecanismos pelos quais isso ocorre ainda não estão esclarecidos.

Os resultados deste estudo confirmam a associação entre níveis séricos de ácido úrico com a insulina, com a resistência à insulina (RI) representada pelo HOMA-s, com os triglicérides e com o IMC conforme também foi observado por Modan *et al.*, (1987). Nesse estudo essa associação permaneceu após ajuste para idade para os fatores HOMA-s, a circunferência da cintura e creatinina. Em um estudo transversal em obesos, Facchini *et al.*, (1991) também encontrou uma direta relação entre níveis séricos de ácido úrico e insulina e essa relação persistiu quando ajustada para sexo, idade, níveis de triglicérides e obesidade visceral. Modan *et al.* (1987), encontrou uma associação positiva entre ácido úrico e insulina que foi mantida após ajustes para idade, IMC, glicose, pressão arterial e triglicérides, o que o levou a concluir que o ácido úrico é um ponto marcante da hiperinsulinemia. Ao explorar a relação entre ácido úrico e insulino resistência, Lin *et al.* (2007), mostrou que a hiperuricemia foi associada ao HOMA-s e aos demais componentes da síndrome metabólica, exceto a glicemia. No entanto, a interrelação entre o ácido úrico e a síndrome metabólica não se manteve após análise multivariada. Um estudo anterior, (VUORINEM-MARKOLLA *et al.*, 1994), ao estudar 37 pacientes não diabéticos, revelou que a hiperuricemia foi um importante marcador da resistência à insulina quando mensurada pelo uso do clamp euglicêmico. Alguns trabalhos (FOLSOM *et al.*, 1989; ZAVARONI *et al.*, 1994), trazem resultados conflituosos que indicam incerteza se a associação do ácido úrico é com a hiperinsulinemia ou com a obesidade. No entanto,

apesar destes questionamentos, a associação dos níveis séricos de ácido úrico com a insulina e com a RI neste estudo leva a pressupor o papel da insulina na patogênese da hiperuricemia associada com o estado de insulino resistência.

Embora não tenha sido investigada a alteração na excreção urinária de ácido úrico neste estudo, a correlação observada do ácido úrico sérico com a insulina e com o marcador da resistência à insulina representada pelo HOMA-s, revela que é possível que a elevação nos níveis séricos de ácido úrico provenha da ligação entre a diminuição na ação da insulina com conseqüente aumento nos seus níveis séricos e do declínio do clearance urinário do ácido úrico diminuindo sua excreção como foi demonstrado por Facchini e Reaven (1991). Eles observaram que a insulino resistência foi inversamente relacionada com o clearance urinário de ácido úrico e este, foi inversamente relacionado com a concentração sérica deste metabólito. Eles obtiveram estas respostas ao promover uma sobrecarga oral de 75 gramas de glicose em voluntários presumivelmente sadios e observaram que esses achados persistiram quando diferenças na creatinina sérica foram controladas. Estes resultados então nos permitem comentar que diferenças na habilidade da resposta insulino-mediada pela sobrecarga oral de 75g de glicose promove um aumento na concentração sérica de ácido úrico na população sadia e esta ação é mediada por mudanças no manejo renal de ácido úrico. Já Ferrannini *et al.* (1995), observou que a hiperinsulinemia não alterou a concentração sérica de ácido úrico, o que ele acredita ter sido por conta de um número pequeno de sua amostra, mas causou um significativo decréscimo na sua excreção urinária.

O mecanismo que explica o manejo renal de ácido úrico não está totalmente entendido, mas Capuccio *et al.*, (1993), explica que a diminuição da excreção urinária de ácido úrico é devido o aumento na sua reabsorção tubular, sendo este evento mediado pela insulina. Para ele a insulina estimularia a troca entre sódio e hidrogênio por promover

aumento no pH intracelular de células tubulares facilitando a reabsorção ativa de bicarbonato, cloreto e anions orgânicos como o urato. Neste sentido, o mecanismo fundamental seria a estimulação do intercambiador sódio e hidrogênio por insulina.

A associação observada do ácido úrico com a insulina e a resistência à insulina revela que o ácido úrico está associado ao fenômeno reconhecido como sendo o evento primário ou crucial da síndrome metabólica como reconhecido por Matos-Godoy (2005), a chamada resistência à insulina, que tem sido a hipótese mais unanimemente aceita para explicar a fisiopatologia desta síndrome. Ainda com relação ao ácido úrico e a RI, para Saggiani *et al.*, (1996) e Sung *et al.*, (2004), a hiperuricemia é o componente da síndrome metabólica que expressa resistência à insulina. Portanto, os resultados deste estudo parecem ratificar o elo entre hiperuricemia, hiperinsulinemia e RI conforme descrito por esses autores.

Neste estudo os níveis séricos de ácido úrico se associaram ao aumento nos níveis séricos de triglicérides como encontrado por outros autores a exemplo do estudo de Wyngaarden e Kelley (1976), onde ele observou uma inclinação para um aumento do ácido úrico sérico nos indivíduos com hipertrigliceridemia. Reaven e Zavaroni (1993), ao estudar sessenta indivíduos com hiperuricemia assintomática, observaram que aqueles com aumento nos níveis séricos de ácido úrico, tinham níveis também aumentados de triglicérides. Rathmann *et al.*(1998), observou que os níveis de triglicérides foram maiores nos indivíduos com hiperuricemia e que aqueles com maiores tercis de TG mostraram ORs significantes para hiperuricemia em todas as raças (negros e brancos) e sexo.

Para Fox *et al.* (1985) e Modan *et al.* (1987) a hipertrigliceridemia também está associada com o nível sérico elevado de ácido úrico. Ainda segundo Modan, na condição de hipertrigliceridemia, o aumento do ácido úrico é uma expressão da RI. Vuorinen-Markolla *et al.*, (1994), encontrou correlação positiva entre concentração de ácido úrico e

ambos, triglicerídeos e resistência à insulina, independente da idade e do índice de massa corporal. A hipertrigliceridemia foi descrita como sendo a anormalidade inicial no distúrbio do metabolismo dos lipídeos e mostrou ser associada com insulino resistência e hiperinsulinemia compensatória e o aumento na concentração plasmática dos triglicérides em indivíduos insulino resistentes é um bom exemplo da complexa relação entre insulino resistência, hiperinsulinemia e os diferentes tecidos insulino resistentes no desenvolvimento das anormalidades da SM (REAVEN *et al.*, 1967; OLEFSKY *et al.*, 1974).

A dislipidemia talvez seja o achado metabólico mais característico da SM, posto que a anormalidade lipídica mais observada nesta condição é o aumento dos triglicérides, aliado a uma diminuição dos níveis de HDL-col (TAMBASCIA & GELONEZE, 2005). Em indivíduos obesos, o aumento nos níveis séricos de triglicérides, se deve ao fato do tecido adiposo oferecer resistência à ação da insulina, além de liberar grande número de citocinas, fatores de complemento e um número significativo de peptídeos ativos, liberando ácidos graxos de cadeia livre (AGL) (AHIMA & FLIER, 2000). Eles compreendem a cadeia lateral dos triglicerídeos e quando elevados por longo tempo apresentam ação direta na sinalização da insulina em nível hepático e muscular, diminuindo assim a incorporação da glicose pelo músculo, aumentando a neoglicogênese e acentuando o fornecimento de glicose pelo fígado. Este excesso de AGL no fígado e músculo promove acúmulo de Acetil-CoA que estimula as enzimas com atividade serina-quinase, cuja atividade fosforilativa contrapõe-se à ação mediada pelo receptor de insulina que é a atividade tirosina-quinase (ZICK, 2001). Isto promove uma deposição ectópica de triglicérides, que associada à obesidade intra-abdominal passa a ser lesivo ao organismo. A hipertrigliceridemia é um excelente reflexo da condição de insulino resistência (MODAN

et al., 1987) e este é um dos importantes critérios para diagnóstico da síndrome metabólica (ECKEL *et al.*, 2005).

Yki-Järvinen (1994), ao estudar 37 indivíduos não diabéticos, ele observou que o ácido úrico, após análise de regressão múltipla, foi inversamente correlacionado com a sensibilidade à insulina e positivamente correlacionado com os triglicérides, independente da idade, do sexo e da obesidade. Este mesmo autor concluiu que a hiperuricemia é na verdade um componente inato da SM e que pode também ser usado como um simples marcador de RI, confirmando os achados de Modan *et al.* (1987), que descreveu o ácido como sendo a outra face da RI. No entanto, apesar de suas observações quanto à relação do ácido úrico com a RI, Yki-Järvinen (1994), questionou se o aumento do ácido úrico podia ser devido a RI ou se foi uma consequência da hipertrigliceridemia. Para esclarecer esta questão, ele observou o efeito agudo da elevação dos TG tanto quanto dos AGL e da insulina na concentração sérica de ácido úrico. Neste sentido ele considerou que a hipertrigliceridemia é no mínimo parte da consequência do aumento na produção de VLDL (very low density lipoprotein) que é um reflexo da lipólise acentuada e da RI e que a nível hepático, a RI promove também aumento na produção de VLDL possivelmente porque a RI prejudica a habilidade da insulina para suprimir a secreção de VLDL, não a relacionando com a hiperuricemia. No entanto, conforme referido por outros autores (FALLER & FOX, 1982; PUIG & FOX, 1984; BODE *et al.*, 1973), não seria o aumento nas concentrações de AGL, o mecanismo fisiopatológico da hipertrigliceridemia, e sim a maior produção de purinas pelo aumento no turnover de ATP explicando a habilidade do etanol (FALLER & FOX, 1982), do acetato (PUIG & FOX, 1984) e da frutose induzindo portanto a hiperuricemia (BODE *et al.*, 1973).

Embora os níveis séricos de ácido úrico sejam associados com a obesidade (HERMAN & GOLDBURT 1982; HERMAN *et al.*, 1976) e com várias dislipidemias

(WALLACE *et al.*, 1986), os resultados do presente estudo não mostraram associação do ácido úrico com os níveis de HDL e com o colesterol total. No estudo de Nhanes I (FREEDMAN *et al.*, 1995), foi encontrada apenas uma fraca associação entre níveis séricos de ácido úrico e colesterol total.

Existem algumas limitações na interpretação dos resultados do presente estudo. Os dados são provenientes de um estudo de corte transversal e dessa maneira, o não acompanhamento longitudinal desses resultados não permitem avaliar a relação causal entre concentração sérica de ácido úrico com a resistência à insulina e com as demais variáveis do estudo. Ademais, hábitos dietéticos, incluído ingestão alcoólica, podem afetar os níveis de ácido úrico, mas não foram possíveis de serem avaliados no presente estudo e não permitiram analisar sua relação com a uricemia. Há que se considerar ainda que os resultados de exames bioquímicos são provenientes de laboratórios diferentes. Apesar das limitações do estudo, os seus resultados são observações clinicamente relevantes e estão de acordo com trabalhos anteriores que demonstraram associação entre ácido úrico com as demais variáveis investigadas. Em conclusão, o presente estudo mostrou que, numa população amostral de obesos caracteristicamente mórbidos, composta de homens e mulheres, a hiperuricemia apresentou-se associada independentemente com o marcador da RI (HOMA-s), com a circunferência da cintura, a creatinina, sendo a RI uma anormalidade metabólica e hemodinâmica, comumente presentes em indivíduos com SM e dessa forma o aumento nos valores de ácido úrico pode ser um provável marcador de insulino resistência. Neste sentido, a associação do ácido úrico com a resistência à insulina faz supor que o ácido úrico pode ser um provável marcador simples e barato de resistência à insulina, como foi sugerido por Taskinen (1993) e Cigolini *et al.*, (1995) e que essa associação é importante posto que a resistência à insulina tem sido sugerida como o elo entre o diabetes

mellitus tipo 2 (TAMBASCIA & GELONEZE, 2005) e as doenças cardiovasculares (GERTLER *et al.*, (1951).

Em que se pese a relação do aumento do ácido úrico com várias situações mórbidas a exemplo da obesidade (MATSUURA *et al.*, 1998), com os fatores genéticos (FERNS *et al.*, 1988) hereditários (HAVLIK *et al.*, 1977), os fatores ambientais como a dieta (FOX *et al.*, 1985) e a ingestão de álcool (DYER *et al.*, 1990; LEE *et al.*, 1995), mais estudos são necessários para melhor elucidar a efetiva e real relação do ácido úrico com resistência insulina e os demais componentes da SM, visto que ambos podem sofrer alterações nas situações acima descritas. Em particular, estudos adicionais são requeridos para melhor elucidar a natureza causal da relação entre ácido úrico os demais componentes da síndrome metabólica buscando responder se existe associação de fato com fatores genéticos, ambientais ou nutricionais.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Considerando que:

- a) os pacientes com os maiores níveis de ácido úrico plasmático (4º quartil) tinham valores de IMC, triglicerídeos, insulina, HOMA β % e HOMA-s maiores que os observados entre os pacientes com níveis menos elevados (1º quartil);
- b) na análise bivariada, a circunferência da cintura, a creatinina, o IMC, a insulina, o HOMA β %, o HOMA-s e os triglicerídeos se correlacionaram positivamente e de forma significativa com a uricemia e;
- c) que a análise multivariada demonstrou que, dentre outras variáveis, o HOMA-s (um indicador de resistência à insulina) e a circunferência da cintura se correlacionaram de forma positiva e independente ao nível plasmático de ácido úrico,

é possível concluir que, em obesos mórbidos, o ácido úrico plasmático associa-se de forma positiva e independente à resistência à insulina e à circunferência da cintura, podendo constituir-se, portanto, num fator de risco para a síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32

Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34:144-50

Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-26.

Becker MA: Hyperuricemia and gout, in *The Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease* (8th ed), edited by Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, Sly WS, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, New York, McGraw-Hill, 2001; vol. II, pp 2513-2535.

Bode JCh, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphate and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in rat. *Eur J Clin Invest* 1973;3:436-441.

Brand FN, Mcgee DL, Kannel WB, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the framinghan study. *Am J of Epidemiol* 1985; 121:11-18.

Bulpiu CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J*, 1975; 37: 1210-5.

Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000;35: 746–751.

Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population based study. *JAMA* 1993;270:354–9.

Chia-Yen Daí, Wan-Long Chuang, Jee-Fu Huang, Ming-Yen Hshieh, Ming-Lung Yu Response to Dehghau et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:67.

Chu NF. et al. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult male in Taiwan. *Eur J Epidemiol*, Rome, 2000; 16: 13-17.

Cigolini M, Targher M, Manara M, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old health men and women. *Int J of Obesity* 1995; 19: 92-96.

Cnon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia im primary and renal hypertension. *N Engl Med*, 1996; 275:457-64.

Cockcroft DW & Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Júnior RR, Cordeiro JA, Souza DRS. Lipid profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(1): 57-62.

Copeman WSG(ed): *A short History of Gout*, Berkeley, University of California Press, 1964.

Corbello MJG. La Alimentacion del Paciente Hiperuricémico: Manifestacions Clínicas y Recomendacions Dietéticas. *Offarm* 2005; 24(9):110-12.

Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, Philadelphia, 1999; 131(1):7-13

Culleton, BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, Philadelphia, 1999; 131: 7-13.

Dyer AR, Cutter GR, Liu K, Armstrong MA, Friedman GD, Hughes GH, et al. Alcohol intake and blood pressure in young adults. The cardya study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1-13

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28

Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334:445-51.

Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991; 266:3008–3011.

Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J med* 1982; 307:1598-1602.

Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283:2404-10.

Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality The Nhanes I epidemiologic follow up study 1971-1992. *JAMA*, Chicago 1980; 283(18):2404-10.

Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.

Ferns GAA, Lanham J, Dieppe P, Galton DJ. A DNA polymorphism of an apoprotein gene associates with the hypertriglyceridemia of primary gout. *Hum genet* 1988; 78:55-59

Ferrannini E, Galvan AQ, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 31:E1-E5.

Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am Med, Newton* 1980;68(3):401-404.

Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Jacobs DR Jr, Haskell WL, Donahue Rp, et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989; 130:911-924.

Formiguera X, Cantón A. Obesity: Epidemiology and Clinical Aspects. *Best Pract Res Clin gastroenterol* 2004; 18(6):1125-46.

Fox IH, John D, DeBruyne S, Dwosh I, Marliss EB. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: Metabolic basis for the association. *Metabolism* 1985; 34:741-746.

Fraxino PH, Riella MC. Metabolismo do Ácido Úrico. In: Riella MC. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 4 edição. Cap 14. Guanabara-Koogan. Rio de Janeiro, 2003.

Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1995; 141(7):637-644.

Freedman, DS et al. Relation of serum uric acid to mortality and isquemic heart disease. *Am J Epidemiol*, 1995; 141:637-644.

Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951, 34:1421-1431.

Havlik R, Garrison R, Fabsitz R, Feinleib M. Genetic variability of clinical chemical values. *Clin Chem* 1977; 23: 659-662.

Herman JB, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet* 1982;2: 240-243.

Herman JB, Medalie JH, Goldburt U. Diabetes, prediabetes and uricemia. *Diabetologia* 1976; 12:47-52.

Hollister LE, Overall JE, Snow HL. Relationship of obesity to serum triglyceride, cholesterol, and uric acid to plasm-glucose levels. *Am J Clin Nutr* 1967;20:777-782.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. . Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997;51:1908-19.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Rev Bras Hipertens*, 2004;7(4):123-159).

International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005.

Janitzia VM, Everaldo AE, Rubén BV. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Practice & Research Rheumatology*, 2004; 18:111-124.

Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kid Dis*, 1999; 33:225-234.

Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2888-97.

Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50

Krizek U. Serum uric acid in relation to body weight. *Ann Rheum* 1966; 25:456-458.

Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-294.

Lin J-D, Chiou W-K, Chnag H-Y, Liu F-H, Weng HF. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2007;56:751-756

Loenem HM, Eshuis H, Lowik MR, Scohutin EG, Hulshok KF, Odin KJ, Kok FJ. Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake. *J Clin Epidemiol* 1990;43(12):1297-303.

Maduro IPNN, Albuquerque FM, Nonino CB, Borges RM, Marchini JS. Hiperuricemia em Obesas sob Dieta Altamente Restritiva. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(3):266-70.

Martin-Gonzalez R, Romero-Escobar H, Vioqué J, Peris A, Matías-Guiu J. Hyperuricemia as a risk factor for cerebrovascular accident – a case-control study. *Rev Neur*, 2000; 13(1):8-13.

Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-9.

Matos-Godoy AF. Síndrome Metabólica. Ed. Atheneu, São Paulo, 2005.

Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Effect of visceral accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproductions of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47(8):929-933.

Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Ashley J. J; Kang Duk-Hee; Gordon KL; Lan HY; Kivlighn S; Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38: 1101-6.

Modan MH, Halkin A, Lusk K, Lusk A. Elevated serum uric acid – a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-718.

Motta VT. Ácido Úrico. In: *Bioquímica para o Laboratório: Princípios e Interpretações* (4 ed), Ed. Médica Missau, Porto Alegre, 2003; 270-276.

Naghavi M, John R, Naguib S, Siadaty MS, Grasu R, Kurian KC, van Winkle WB, Soller B, Litovsky S, Madjid M, Willerson JT, Casscells W.. *Atherosclerosis* 2002; 164(1):27-35.

Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-F631.

Nan H, Dong Y, Gao W, Tuomilehto J, Qiao Q. Diabetes associated with a low serum uric acid level in a general Chinese population. *Diabetes Res Clin Pract* 2006

Niskanen LK, Laaksonen DE, Lindström J, Eriksson JG, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Hamalainen H, Tuomilehto J, Uusitupa M. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care* 2006;29:709-11.

Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med* 2004; 164:1546-51.

Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974;57:551-60

Peixoto MRG, Monego ET, Jardim PCBV, Carvalho MM, Souza ALL, Oliveira JS, Balestra Neto O. Dieta e Medicamentos no Tratamento da Hiperuricemia em Pacientes Hipertensos. *Arq Bras Cardiol* 2001; 76(6):463-67.

Pinheiro ME, Santos DR, Draibe S, Ajzen H, Schor N. Hiperexcreção de ácido úrico em mulheres na pré-menopausa. *J Bras Nefrol* 8(2): 68-72,1986.

Pozzan R, Pozzan R, Brandão AA, Magalhães MEC, Brandão AP. Níveis de insulina e HOMA em uma amostra da cidade do Rio de Janeiro. *Estudo do Rio de Janeiro. Rev Socerj.* 2003;16:75-5.

Puig JG, Fox IH. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. *J Clin Invest* 1984;74:936-941.

Puig JG, Strazzullo P. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Disease* 2007;17:409-14.

Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Rosemann JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 1998; 8:250-261.

Reaven GM, Lerner R, Stern M, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967;46:1756-67.

Reaven GM, Zavaroni I, Fantuzzi M, Dall`Aglia E, Bonora R, Deisgnore M, Passeri M. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *Journal of Internal Medicine* 1993; 234:25-30.

Reungjui S, Roncal CA, Mu W, Srinivas TR , Sirivongs D, Johnson RJ , Nakagawa T. Thiazide diuretics exacerbate fructose induced metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2724-31.

Riese RJ, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis: Pathogenesis and treatment. *J Urol* 1992; 148: 765-771.

Rott KT, Agudelo CA. Gota. *J Am Med Assoc* 2004; 2(3):185-89.

Sadi, MV. Litíase úrica. *J Bras Nefrol*, 1987; 13:55-60.

Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism*, 1996; 45:1557-1561

Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism*, 1996; 45:1557-1561.

Sakhaee K, Nicar M, Hill K, Pak CYC. Contrasting effects of potassium citrate and sodium citrate therapies on urinary chemistries and crystalization of stone-forming slats. *Kidney Int* 1983; 24:348.

Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista García P, Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:F710-F718.

Schlesinger N. Dietary Factors and Hyperuricaemia. *Curr Pharm Design* 2005; 11(32) 4133-8.

Schor N, Pinheiro ME. Nefrolitíase por Ácido Úrico. In: *Calculose renal: Fisiopatologia , Diagnóstico e Tratamento*. Ed. Sarvier, São Paulo, 1995; 54-9.

Sorensen LB. Current concepts of gout and its treatment. *Med Clin North Am* 1963; 47:169-189.

Sung KC, Kim BJ, Kang JH, Lee MH, Park JR,. In normoglycemic Koreans, insulin resistance and adipocyt are independently correlated with high blood pressure. *Circ J*, 2004; 68:898-902.

Sung KC, Kim BJ, Kang JH, Lee MH, Park JR. In normoglycemic Koreans, insulin resistance and adipocyt are independently correlated with high blood pressure. *Circ J*, 2004; 68:898-902.

Tambascia MA, Geloneze B. Resistência à insulina. In: *Síndrome Metabólica*. Ed. Atheneu, 2005; São Paulo-SP, pg 47-53.

Taskinen MR. Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4:434-43.

Terkeltaub R. Crystal depositions diseases. In: *Cecil Textbook of Medicine (22nd ed)*, Philadelphia, Saunders, 2004; pp 1702-1710.

Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000;10:403-9.

Tykarsky A. Evaluation of renal handing of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron*, 1991; 59:364-8.

Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol*, 1994;78:25-9.

Wallace RB, Pomrehn P, Heiss G., Johnson N, Patten R, Lippel K, Rifkind BM. Alterations in clinical chemistry levels associated with the dyslipoproteinemias. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1986; 73(Supl I):I62-9.

Wincow WR, Khalaf A, Weinberger A, Kippen I, Klinenberg JR. The solubility of uric acid and monosodium urate. *Med Biol Eng* 1972; 10:522.

Wingaarden JB, Kelley WN: Gout. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (5 th ed), edited by Stanbury JB, Wingaarden JB, Frederickson DS, Goldstein JL, Brown MS, New York, McGraw-Hill, 1983, pp 1043-1121.

World Health Organization (WHO). Report of a WHO consultation on obesity. In: *Obesity - preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 1998.

Wynngaarden JB, Kelley WN. Gout and hyperuricemia. *New York: Grune & Stratton* 1976:21-37.

Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of Ethanol on Metabolism of Purine Bases (hypoxanthine, xantine, and uric acid). *Clin Chim Acta* 2005; 356(1-2):35-37.

Yki-Järvinen H. Sex and insulin resistance. *Metabolism* 1984; 33:1011-1015.

Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, Dall`Aglia E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X. *J Intern Med* 1994; 235:51-56.

Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, Dall`Aglia E, Bonora E, Delsignore R, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *J Intern Med* 1993; 234:25-30.

Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol* 2001;11:437-41.

APÊNDICES

APÊNDICE A – ARTIGO ORIGINAL

Componentes da síndrome metabólica em portadores de obesidade mórbida, segundo diferentes níveis de uricemia¹

Metabolic syndrome in patients with morbid obesity, according to different levels of Serum uric acid

Título resumido: Componentes da síndrome metabólica segundo uricemia

Ana Adélia Cavalcante Hordonho

adeliahordonho@hotmail.com

Aluna do Programa de Mestrado em Nutrição da Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas.

Haroldo da Silva Ferreira

haroldo.ufal@gmail.com

Professor Associado Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas.

Maria Eliete Pinheiro

elietepinheiro@uol.com.br

Professora Associada Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas.

Campus A.C. Simões, BR 104 Norte, Tabuleiro do Martins,
57.072-970 - Maceió, Alagoas, Brasil.

Autor para correspondência:

Ana Adélia Cavalcante Hordonho

Rua Ma. de Nazaré de A. Silva. Residencial Portal da Lagoa, Quadra K-228. Santa Amélia.
CEP:57063-240, Maceió, AL-Brasil.

Fone: 55-82-3314-2610

E-mail: adeliahordonho@hotmail.com

1. Baseada em parte da dissertação de A. A. C. Hordonho, defendida em abril de 2009, na Faculdade de Nutrição da Universidade Federal de Alagoas.

RESUMO

Apesar do ácido úrico ter caráter antioxidante, em níveis séricos aumentados, tem sido associado em diversos estudos a diversas condições patológicas, particularmente, à obesidade, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, dislipidemias, hiperinsulinemia e à resistência insulina, esta apontada como sendo a alteração primária da síndrome metabólica. Todavia, esses estudos não foram realizados em amostras constituídas especificamente por grandes obesos, sendo que a hiperuricemia é um achado comum na obesidade. O objetivo deste trabalho foi responder à seguinte pergunta: o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos associa-se à resistência à insulina e aos demais componentes da síndrome metabólica? Foram estudados 167 homens e mulheres (20 a 71 anos) portadores de obesidade mórbida a partir da análise de seus respectivos prontuários numa clínica particular de Maceió (Alagoas). Os indivíduos foram categorizados em quatro grupos segundo os quartis de ácido úrico plasmático. Os pacientes do 4º quartil tinham valores de IMC, triglicérides, insulina, creatinina, HOMA% e HOMA-s maiores ($p < 0,05$) que os observados entre os pacientes do 1º quartil. As variáveis que se correlacionaram positivamente e de forma significativa com os níveis de ácido úrico (correlação de Spearman) foram a circunferência da cintura, creatinina, IMC, insulina, HOMA%, HOMA-s e os triglicérides. A análise de regressão linear múltipla ajustada por idade indicou que as variáveis que se correlacionaram de forma independente e significativa ao nível plasmático de ácido úrico foram o HOMA-s, a circunferência da cintura, a creatinina e ser do sexo masculino. Concluiu-se que o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos associa-se de forma positiva e independente, dentre outros fatores, à resistência à insulina e à circunferência da cintura, podendo constituir-se, portanto, num fator de risco para a síndrome metabólica.

Palavras-chave: Obesidade mórbida, Hiperuricemia, Diabetes Melitus, Dislipidemia

ABSTRACT

Although uric acid has a character antioxidant, when in increased serum levels, has been associated in several studies with various pathological conditions, particularly with obesity, cardiovascular disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperinsulinemia and insulin resistance, this being identified as the primary change of the metabolic syndrome. However, these studies were not performed on samples formed specifically for morbid obesities, where hyperuricemia is a common finding in obesity. This study was undertaken to answer the question: serum uric acid in morbid obesity is associated with insulin resistance and other components of metabolic syndrome? Hundred and sixty-seven subjects with morbid obesity (49 men and 119 women, 20 to 71 years) were allocated into 4 groups according to their quartile distribution of serum uric acid. All data were obtained from their respective records in a private clinic in Maceió (Alagoas). Patients in quartile 4 had values of BMI, triglycerides, insulin, creatinine, HOMA% and HOMA-s ($p < 0.05$) higher than those observed among patients in the 1st quartile. The variables that correlated positively and significantly with the levels of uric acid (the Spearman correlation) were waist circumference, creatinine, BMI, insulin, HOMA%, HOMA-s and triglycerides. The multiple linear regression analysis adjusted for age indicated that the variables that correlated independently and significantly to the plasma level of uric acid were the HOMA-s, waist circumference, creatinine and be male. It was concluded that the plasma uric acid in morbid obesity is independently associated with, among other factors, insulin resistance and waist circumference, and it is therefore a risk factor for metabolic syndrome.

Keywords: Morbid obesity, hyperuricemia, diabetes mellitus, dyslipidemia

Introdução

A síndrome metabólica é um agrupamento de fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) (TSENG YAO-HSIE & SHEU, 2006)¹, tais como a obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina. Sua prevalência crescente no Brasil e no mundo (SCHIERI, 2005)² vem causando grande preocupação aos gestores de saúde pública em virtude de sua forte associação com um maior risco de DCV e diabetes (LEITÃO et al., 2005; MATOS-GODOY, 2005)^{3,4} e estas, com um maior coeficiente de mortalidade. Assim, o conhecimento dos fatores associados, bem como a identificação dos indivíduos submetidos a um maior risco para essas condições podem propiciar melhores alternativas de prevenção (SCHIERI, 2005)².

Nesse sentido, vários fatores de risco emergentes têm sido identificados em relação às DCV e/ou à síndrome metabólica. Entre estes, a hiperuricemia tem sido relacionada aos componentes e diversos fatores associados à síndrome metabólica: hipertensão arterial (JOHNSON et al, 1999)⁵, dislipidemia (FANG & ALDERMAN, 2000)⁶, intolerância à glicose (SWEET et al., 1994)⁷ e à obesidade (FACCHINI et al., 1991)⁸.

Embora nenhum autor tenha se proposto a realizar tal levantamento, pode-se assumir que a obesidade seja uma enfermidade que se relacione a qualquer outro agravo à saúde em pelo menos uma das seguintes maneiras: predispondo, agravando e/ou dificultando o tratamento. Isso seria particularmente verdadeiro em se tratando das doenças cardiovasculares e todos os fatores de risco associados, inclusive a síndrome metabólica e seus componentes, sejam aqueles já estabelecidos ou os ainda na condição de candidatos.

Embora vários estudos tenham sido realizados objetivando testar a associação entre o ácido úrico e os componentes da síndrome metabólica (RATHMANN et al., 1998; YOO et al., 2005; LIN et al., 2007)^{9,10,11}, são poucos aqueles que investigaram o comportamento do ácido úrico plasmático em amostras constituídas especificamente por

indivíduos com obesidade mórbida e, em especial, a relação da uricemia com a resistência à insulina e demais componentes da síndrome metabólica.

Esse estudo foi conduzido com o objetivo de responder à seguinte pergunta: o ácido úrico plasmático em obesos mórbidos associa-se à resistência à insulina e aos demais componentes da síndrome metabólica?

Pretende-se que este trabalho possa contribuir para uma melhor compreensão do envolvimento do ácido úrico na síndrome metabólica e, conseqüentemente, nas doenças cardiovasculares, principal causa de mortalidade na população brasileira (COELHO et al., 2005)¹². A partir dos resultados obtidos, poder-se-á priorizar intervenções mais eficazes no sentido da prevenção e controle desses agravos à saúde da população.

Metodologia

Casuística

Foram obtidos dados de 167 indivíduos, sendo 49 homens e 118 mulheres, com idades entre 21 a 71 anos, a partir dos prontuários do arquivo de uma clínica particular localizada na cidade de Maceió (Alagoas), especializada em cirurgia bariátrica. Portanto, trata-se de um estudo baseado em dados secundários. Todos eram obesos mórbidos candidatos à cirurgia de gastroplastia, em fase pré-operatória.

Crítérios de Inclusão

Foram considerados na seleção da amostra um total de 452 indivíduos, a partir da análise de seus respectivos prontuários. O período relativo aos dados inseridos nesses prontuários foi de janeiro até março de 2008, data prevista para o encerramento da coleta de dados dessa investigação.

Foram incluídos no estudo apenas os pacientes com idades acima de 21 anos, com dados sobre pressão arterial, que não estivessem fazendo uso de drogas que interferissem no metabolismo do ácido úrico (diuréticos uricosúricos), agentes redutores de lípidos e/ou agentes hipo ou hiperuricêmicos, os que tinham exames de determinação do ácido úrico, dos componentes da síndrome metabólica, segundo os critérios do IDF (*International Diabetes Federation, 2005*)¹³, os dados para cálculo da resistência à insulina, do exame de creatinina (para exclusão de alteração da função renal) e do colesterol total e frações (para caracterização da dislipidemia). As especificações dessas variáveis se encontram mais adiante.

Com relação à antropometria, em todos os prontuários constavam os dados necessários à elaboração dos indicadores necessários ao presente estudo.

Variáveis de estudo

Variáveis antropométricas

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizado como indicador da obesidade utilizando a classificação da OMS (Organização Mundial da Saúde)¹⁴, cujas preconizações também são adotadas pelo Consenso Latino Americano de Obesidade e pelo Ministério da Saúde. Foram considerados obesos mórbidos aqueles com IMC igual ou superior a 40Kg/m² ou igual ou superior a 35,0 Kg/m² com presença de co-morbidades.

Variáveis bioquímicas

A concentração plasmática de ácido úrico para caracterizar hiperuricemia em homens e mulheres foi, respectivamente, $\geq 7,0$ e $\geq 6,0$ mg/dL¹⁵. O cálculo do Clearance de Creatinina de acordo com Cockcroft e Gault foi considerado para excluir a presença de alteração na função renal¹⁶.

Os componentes da síndrome metabólica considerados foram os do IDF (2005)¹³, que inclui circunferência da cintura (valores de referência: < 80 cm para mulher e < 94 cm para homens), colesterol HDL (\leq 40mg/dL para homens e \leq 50mg/dL para mulheres), triglicerídeos (\geq 150mg/dL), pressão arterial (\geq 135 x \geq 85mmHg) e glicemia de jejum (\geq 100 mg/dL).

A função secretora das células β e a resistência insulínica foram estimadas por meio dos índices HOMA % β e HOMA-S, respectivamente, mediante inserção dos dados de glicemia e insulina de jejum nas equações propostas por Mathews¹⁷:

$$\text{HOMA \%}\beta = \frac{20 \times \text{Insulina } (\mu\text{U/mL})}{\text{Glicose (mmol/L)} - 3.5} \qquad \text{HOMA S} = \frac{\text{Insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Glicose (mmol/L)}}{22.5}$$

Os valores de referência para o colesterol total (CT) e LDL (*Low density lipoprotein*) foram os referidos na I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2004)¹⁸.

Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (processo n.º 23065.015500/2007-71).

Desenho do Estudo e Análise Estatística

Para comparar o comportamento das variáveis bioquímicas e antropométricas segundo a uricemia dos pacientes, formaram-se quatro grupos, definidos pelos quartis da distribuição do ácido úrico plasmático desses pacientes. A Tabela 1 apresenta a designação dos grupos assim estabelecidos e os respectivos pontos de corte. O objetivo do desenho foi

propiciar comparações entre os indivíduos com níveis menos elevados de ácido úrico (Grupo 1 ou 1º quartil) com aqueles com níveis mais elevados (Grupo 4 ou 4º quartil).

Os dados foram processados com auxílio do software SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Para verificar a homogeneidade das variâncias, usou-se o teste de Levene e, para investigar a normalidade da distribuição dos resíduos, o teste de Kolmogorov-Smirnov. Verificou-se que as variáveis de estudo não atendiam aos pressupostos paramétricos. Assim, para investigar se os valores obtidos para cada uma das variáveis em cada quartil diferiam entre si, usou-se o teste de análise múltipla de Kruskal-Wallis. Quando houve diferença significativa ($p < 0,05$), aplicou-se o Teste U de Mann-Whitney. Para verificar a correlação dos fatores de risco estudados com o nível sérico de ácido úrico, expresso como variável contínua, usou-se o teste de Spearman.

Considerando o fato de que as variáveis estudadas, em sua maioria, interagem mutuamente e, ainda a possibilidade da existência de fatores de confundimento, procedeu-se a uma análise de regressão linear multivariada buscando-se identificar as variáveis independentemente relacionadas à uricemia. Para prevenir o problema da multicolinearidade, excluiu-se do modelo aquelas variáveis que tenham se correlacionado fortemente ($\geq 0,7$) com uma outra que, julgada mais importante no modelo, tenha sido mantida na análise. Assim, foram excluídas as variáveis hiperuricemia, hipertensão arterial, massa corporal, Índice de Massa Corporal, colesterol, HOMA, insulina e glicemia. Haja vista que a idade diferiu significativamente entre os grupos, a análise multivariada foi ajustada para essa variável.

Em todas as situações, as diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

Foram estudados 167 indivíduos, sendo 49 (29,3%) do sexo masculino e 118 (70,7%) do sexo feminino. A faixa etária variou de 21 a 71 anos ($34,6 \pm 10,8$ anos). A prevalência de hiperuricemia foi de 21,6% (n=36), sendo que a maioria dos casos (n=32) encontravam-se no Grupo 4 e os demais (n=4) no Grupo 3.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das variáveis bioquímicas e antropométricas segundo os diferentes quartis. Os pacientes do 4º quartil tinham valores de IMC, triglicédeos, insulina, creatinina, HOMA% e HOMA-s significativamente maiores ($p < 0,05$) que os observados entre os pacientes do 1º quartil.

A Tabela 3 descreve os resultados relativos à correlação entre as variáveis independentes (componentes e fatores associados à síndrome metabólica) e o nível plasmático de ácido úrico. As variáveis que se correlacionaram positivamente e de forma significativa ($p < 0,05$) foram a circunferência da cintura, a creatinina, o IMC, a insulina, o HOMA%, o HOMA-s e os triglicédeos. A idade também apresentou correlação significativa, porém de forma negativa e, por isso, foi controlada na análise multivariada, cujos resultados, são apresentados na Tabela 4. Verifica-se que as variáveis que se correlacionaram de forma independente ($p < 0,05$) ao nível plasmático de ácido úrico foram o HOMA-s, a circunferência da cintura, a creatinina e ser do sexo masculino.

Discussão

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Dr. Antônio de Pádua e a Nutricionista Caterine Frazão Lopes pela disponibilização do banco de dados utilizado no presente estudo. Agradecem, ainda, às Professoras Maria Alayde Mendonça e Maria do Carmo Borges pela revisão crítica do manuscrito.

Referências

1. Tseng Yao-Hsien, Sheu WHH. Uric acid: An additional component of metabolic syndrome? *J Clin Med Assoc*, 2006;69(3):99-100.
2. Schieri R. Critérios para avaliação epidemiológica da síndrome metabólica. In: *Síndrome Metabólica*. Ed. Atheneu, São Paulo, 2005; 9-17.
3. Leitão CB, Rodrigues TC, Costa LA, Canani LH, Gross J. In: *Síndrome Metabólica*. Ed. Atheneu, São Paulo, 2005; 171-175.
4. Matos-Godoy AF. *Síndrome Metabólica*. Ed. Atheneu, São Paulo, 2005.
5. Johnson RJ. et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kid Dis*, 1999; 33(2): 225-234.
6. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality The Hhanes I epidemiologic follow up study 1971-1992. *JAMA*, Chicago, 2000; 283:2404-2410.
7. Sweet SC, Bradstreet DC, Bermann RS, Jallard N, Saenz A, Weider DJ. Pharmacodynamic activity of intravenous E-3174, an angiotensin II antagonist, in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 12:1035-40.
8. Facchini F, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated uptake, urinary uric acid clearance and plasma uric acid concentration. *JAMA*, 1991; 266:3008-3011.
- 9 Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Rosemann JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Ann Epidemiol* 1998; 8:250-261.
- 10 Yoo TW, Sung C, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, Lee MH, Park JR, Kim H, Rhee EJ, Lee WY, Kim SW, Ryu SH, Keum DG.. Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Circ J* 2005; 69: 928 – 933.
- 11 Lin J-D, Chiou W-K, Chnag H-Y, Liu F-H, Weng HF. Serum uric acid and leptin levels in metabolic syndrome: a quandary over the role of uric acid. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2007;56:751-756.

12. Coelho VG, Caetano LF, Liberatore Júnior RR, Cordeiro JA, Souza DRS. Lipid profile and risk factors for cardiovascular diseases in medicine students. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85(1): 57-62.
13. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [article online], 2005.
14. World Health Organization (WHO). Report of a WHO consultation on obesity. In: *Obesity - preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO; 1998.
15. Pinheiro ME, Santos DR, Draibe S, Ajzen H, Schor N. Hiperexcreção de ácido úrico em mulheres na pré-menopausa. *J Bras Nefrol* 8(2): 68-72,1986.
16. Cockcroft DW & Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
17. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 1985;28:412-9.
18. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Rev Bras Hipertens*, 2004;7(4):123-159).
19. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Effect of visceral accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproductions of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47(8):929-933.
20. Krizek U. Serum uric acid in relation to body weight. *Ann Rheum* 1966; 25:456-458
21. Hollister LE, Overall JE, Snow HL, et al. Relationship of obesity to serum triglyceride, cholesterol, and uric acid to plasma-glucose levels. *Am J Clin Nutr* 1967;20:777-782.
22. Loenem HM, Eshuis H, Lowik MR, Scohutin EG, Hulshok KF, Odin KJ, Kok FJ. Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake. *J Clin Epidemiol* 1990;43(12):1297-303.

23. Modan MH, Halkin A, Lusk K, Lusk A. Elevated serum uric acid – a facet of hyperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30:713-718.
24. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population based study. *JAMA* 1993;270:354–9.
24. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994;78:25-9.
25. Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Jacobs DR Jr, Haskell WL, Donahue Rp, et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young blacks and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989; 130:911-924.
26. Zavaroni I, Bonini L, Fantuzzi M, Dall`Aglia E, Passeri M, Reaven GM. Hyperinsulinemia, obesity, and syndrome X. *J Intern Med* 1994; 235:51-56.
27. Ferrannini E, Galvan AQ, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 31:E1-E5.
28. Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E. Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism*, 1996; 45:1557-1561.
29. Sung KC, Kim BJ, Kang JH, Lee MH, Park JR, et al. In normoglycemic Koreans, insulin resistance and adipocyt are independently correlated with high blood pressure. *Circ J*, 2004; 68:898-902.
30. Wingaarden JB, Kelley WN: Gout. In: *The Metabolic Basis of Inherited Disease* (5th ed), edited by Stanbury JB, Wingaarden JB, Frederickson DS, Goldstein JL, Brown MS, New York, McGraw-Hill, 1983, pp 1043-1121.
31. Reaven GM, Zavaroni I, Fantuzzi M, Dall`Aglia E, Bonora R, Deisgnore M, Passeri M. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricaemia. *Journal of Internal Medicine* 1993; 234:25-30.
32. Fox IH, John D, DeBruyne S, Dwosh I, Marliss EB. Hyperuricemia and hypertriglyceridemia: Metabolic basis for the association. *Metabolism* 1985;34:741-746.
33. Reaven GM, Lerner R, Stern M, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967;46:1756-67.
34. Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Reappraisal of the role insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974;57:551-60.

35. Tambascia MA, Geloneze B. Resistência à insulina. In: Síndrome Metabólica. Ed. Atheneu, 2005; São Paulo-SP, pg 47-53.
36. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327-32.
37. Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol* 2001;11:437-41.
38. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet P. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28
39. Yki-Järvinen H. Sex and insulin resistance. *Metabolism* 1984; 33:1011-1015.
40. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J med* 1982; 307:1598-1602
41. Puig JG, Fox IH. Ethanol-induced activation of adenine nucleotide turnover. Evidence for a role of acetate. *J Clin Invest* 1984;74:936-941.
42. Bode JCh, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphate and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in rat. *Eur J Clin Invest* 1973;3:436-441.
43. Herman JB, Goldburt U. Uric acid and diabetes: observations in a population study. *Lancet* 1982; 2:240-243.
44. Herman JB, Medalie JH, Goldburt U. Diabetes, prediabetes and uricemia. *Diabetologia* 1976; 12:47-52.
45. Wallace RB, Pomrehn P, Heiss G, et al. Alterations in clinical chemistry levels associated with the dyslipoproteinemias. The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1986; 73(Supl I):I62-9.
46. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol* 1995; 141(7):637-644.
47. Taskinen MR. Strategies for the diagnosis of metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4:434-43.
48. Cigolini M, Targher M, Manara M, Muggeo M, De Sandre G. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old health men and women. *Int J of Obesity* 1995; 19: 92-96.

49. Gertler MM, Garn SM, Levine SA: Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951, 34:1421-1431.
50. Ferns GAA, Lanham J, Dieppe P, Galton DJ. A DNA polymorphism of an apoprotein gene associates with the hypertriglyceridemia of primary gout. *Hum genet* 1988; 78:55-59.
51. Havlik R, Garrison R, Fabsitz R, Feinleib M. Genetic variability of clinical chemical values. *Clin Chem* 1977; 23: 659-662.
52. Dyer AR, Cutter GR, Liu K, Armstrong MA, Friedman GD, Hughes GH, et al. Alcohol intake and blood pressure in young adults. The cardia study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1-13.
53. Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-294.

Tabela 1 – Designação dos grupos de estudo segundo quartis da distribuição do ácido úrico plasmático de pacientes de uma clínica particular de Maceió (Alagoas), portadores de obesidade mórbida.

Grupo	Pontos de corte	n (%)
Grupo 1 ou 1º quartil	$\leq 4,20$	43(25,7)
Grupo 2 ou 2º quartil	4,21 – 5,10	39(23,4)
Grupo 3 ou 3º quartil	5,11 – 6,19	42(25,1)
Grupo 4 ou 4º quartil	$\geq 6,20$	43(25,7)
Total	-	167(100,0)

Tabela 2- Componentes e fatores associados à síndrome metabólica segundo quartis de uricemia em pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	1º Quartil (n=43) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	2º Quartil (n=39) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	3º Quartil (n=42) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	4º Quartil (n=43) Média ± dp [p 25, 50 e 75]	Total (n=167) Média ± dp [p 25, 50 e 75]
Ácido úrico* (mg/dL)	3,5±0,6 ^a [3,0-3,7-3,9]	4,8±0,2 ^b [4,7-4,8-4,9]	5,6±0,3 ^c [5,3-5,6-5,8]	7,3±0,9 ^d [6,5-7,0-7,9]	5,3±1,5 [4,20-5,10-6,20]
IMC* (Kg/m ²)	41,42±4,4 ^a [39,3-41,6-45,2]	41,9±4,7 [39,2-40,8-45,1]	42,80±4,3 [40,4-42,1-44,9]	44,8±5,5 ^b [40,6-43,5-47,6]	42,8±4,9 [40,0-41,7- 45,0]
Glicose (mg/dL)	98,3±37,6 [81,0-91,8-100,0]	93,9±31,9 [81,0-87,0-93,0]	94,6±39,1 [77,0-85,0-93,0]	94,9±20,7 [81,3-91,5-99,3]	95,5±32,8 [80,0-88,0-96,0]
Colesterol (mg/dL)	204,8±46,2 [168,5-201,0-235,0]	212,9±47,6 [181,0-216,0-243,0]	194,0±35,9 [171,0-199,0-219,5]	214,0±43,2 [184,5-219,0-239,0]	206,4±43,7 [175,0-207,0-233,0]
LDLc (mg/dL)	127,5±34,0 [101,4-118,2-151,3]	137,2±42,83 [111,2-136,8-158,0]	124,5±32,6 [100,0-129,6-147,5]	129,6±37,9 [104,8-126,5-155,1]	129,6±36,9 [102,0-127,0-151,0]
HDL (mg/dL)	45,2±9,7 [39,0-43,0-48,5]	46,2±9,9 [39,0-44,0-45,0]	43,2±7,9 [37,5-41,0-47,5]	44,6±9,4 [39,0-42,0-53,0]	44,8±9,2 [39,0-43,0-51,0]
Triglicerídeos* (mg/dL)	149,0±87,8 ^a [82,5-129,0-183,5]	164,3±71,1 [121,0-146,0-186,0]	150,2±69,3 ^a [103,6-139,0-188,5]	190,7±89,8 ^b [123,3-180,5-225,3]	163,6±81,4 [104,0-150,0-196,0]
Insulina* (μU/ml)	14,6±7,9 ^a [9,45-12,6-15,9]	15,8 ±10,2 [8,10-13,2-21,8]	15,2±8,4 [8,65-13,8-17,65]	20,3±9,4 ^b [13,03-18,55-25,85]	16,5±9,2 [9,8 - 14,3 - 20,7]
Uréia (mg/dL)	28,1±7,1 [23,0-28,0-31,0]	25,5±7,3 [22,0-25,0-29,0]	26,6±5,3 [22,0-28,0-30,0]	26,5±5,2 [23,0-27,0-30,8]	26,7±6,2 [22,0-26,0-31,0]
Creatinina* (mg/dL)	0,66±0,14 ^a [0,56-0,63-080]	0,75±0,16 [0,60-0,80-0,90]	0,75±0,16 [0,60-0,74-0,87]	0,81±0,16 ^b [0,69-0,80-0,90]	0,74±0,17 [0,60-0,74-0,87]
HOMA%* HOMA %*	19,5±2,1 ^a [18,0-18,9-19,7]	19,5±1,7 [18,1-19,2-20,0]	19,6±1,8 [18,1-19,1-20,1]	20,3±1,6 ^b [19,2-20,2-21,4]	19,8±1,8 [18,3-19,4-20,7]
HOMA -s* HOMA -s*	3,37±1,70 ^a [2,08-3,24-4,15]	4,04±4,02 [1,88-2,67-4,91]	3,58± 2,35 [1,82-2,78-4,82]	4,99±3,14 ^b [2,79-4,15-6,61]	4,0±2,9 [2,02-3,24-4,95]

* Indica que houve diferença estatisticamente significativa (p<0,05) entre as médias dos diferentes quartis (Teste de Kruskal-Wallis); ^{a, b, c, d} letras diferentes indicam que os respectivos grupos diferiram (p<0,05) entre si (Teste U de Mann-Whitney).

Tabela 3 – Correlação entre as variáveis independentes (componentes e fatores associados à síndrome metabólica) com os níveis séricos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	R de Spearman	Valor-p
Circunferência da cintura	0,465**	0,000
Massa corporal	0,440**	0,000
Estatura	0,388**	0,000
Creatinina	0,322**	0,000
Índice de Massa Corporal	0,253**	0,001
Insulina	0,247**	0,001
HOMA	0,244**	0,002
HOMA_r	0,195*	0,011
Triglicerídeos	0,182*	0,018
Resistência à insulina	0,116	0,137
Síndrome metabólica	0,094	0,229
Colesterol	0,074	0,339
Hipertensão arterial	0,072	0,356
Glicose	0,055	0,477
Pressão sistólica	0,045	0,562
LDLc	0,027	0,732
Uréia	0,026	0,747
HDLc	-0,053	0,500
Idade	-0,160*	0,038
Sexo	-0,499**	0,000

* A correlação é significativa ao nível de 0,05.

** A correlação é significativa ao nível de 0,01.

Tabela 4 – Análise de regressão linear múltipla¹ envolvendo as variáveis independentes (componentes ou fatores associados à síndrome metabólica) e os níveis plasmáticos de ácido úrico de pacientes portadores de obesidade mórbida cadastrados em uma clínica particular da cidade de Maceió – Alagoas.

Variável	Coefficiente angular padronizado (β)	Sig. (p)
HOMA-s ^a	0,316	0,000 *
Circunferência da cintura	0,348	0,000 *
Creatinina	0,218	0,001 *
Sexo (1 = masculino; 2 = feminino)	- 0,217	0,003 *
LDLc	0,040	0,490 ^{ns}
Síndrome metabólica ^b	0,039	0,628 ^{ns}
HDLc	0,030	0,637 ^{ns}
Triglicerídeos	- 0,028	0,688 ^{ns}
Uréia	0,023	0,705 ^{ns}
Pressão arterial sistólica	0,000	0,999 ^{ns}

¹ controlado por idade.

* Correlação estatisticamente significativa; ^{ns} não significativa.

^a HOMA-s segundo Pozan (2003).

^b De acordo com a classificação do IDF(2005).

APÊNDICE B – MATRIZ DE CORRELAÇÃO

VARIÁVEIS	Uric o	Idad e	Sex o	HAS	IMC	COL	GLI C	HDL	TG	Urei a	Crea t	Ins	HOM A	HOMA _r	INS_ R	SM	LDL	Hipe r	PAS	CIN T	Pes o	Altur a
Urico	1,000	-,160(*)	-,499(*)	,072	,253(*)	,074	,055	-,053	,182(*)	,026	,322(*)	,247(*)	,244(**)	,195(*)	,116	,094	,027	,687(*)	,045	,465(*)	,440(*)	,388(**)
Idade	-,160(*)	1,000	,090	,312(*)	,178(*)	,070	,326(*)	,129	,158(*)	,094	,001	,001	-,124	,134	,150	,163(*)	,011	-,121	,342(*)	,098	-,041	-,22(**)
Sexo_C	-,50(**)	,090	1,000	-,150	-,25(**)	-,046	-,185(*)	,059	-,20(**)	-,053	-,41(**)	-,178(*)	-,129	-,210(**)	-,186(*)	-,051	-,011	-,21(**)	-,071	-,58(**)	-,599(*)	-,695(**)
HAS_C	,072	,312(**)	-,150	1,000	,199(*)	,074	,263(*)	-,002	,219(*)	,138	-,012	,136	,056	,221(**)	,221(**)	,397(*)	,023	,073	,787(*)	,178	,136	,055
IMC	,253(*)	,178(*)	-,249(*)	,199(*)	1,000	-,017	,257(*)	-,030	-,015	-,026	,074	,018	-,089	,112	,097	,035	-,014	,224(*)	,147	,714(*)	,736(*)	,156(*)
COL	,074	,070	-,046	,074	-,017	1,000	,165(*)	,204(*)	,276(*)	,022	,051	,065	,038	,074	,052	,173(*)	,844(*)	,146	,099	,061	,016	,010
GLIC1	,055	,326(**)	-,185(*)	,263(*)	,257(*)	,165(*)	1,000	-,036	,211(*)	-,033	,090	,226(*)	-,085	,511(**)	,446(**)	,325(*)	,157(*)	,145	,193(*)	,351(*)	,215(*)	,116
HDL	-,053	,129	,059	-,002	-,030	,204(*)	-,036	1,000	-,091	,002	,072	-,030	,009	-,060	-,054	-,32(**)	,011	,031	,066	-,060	-,085	-,086
TG	,182(*)	,158(*)	-,20(**)	,219(*)	-,015	,276(*)	,211(*)	-,091	1,000	-,031	,204(*)	,275(*)	,200(**)	,324(**)	,286(**)	,588(*)	-,023	,150	,244(*)	,111	,085	,124
Ureia	,026	,094	-,053	,138	-,026	,022	-,033	,002	-,031	1,000	-,030	-,098	-,051	-,111	-,123	,022	,004	,090	,185(*)	-,078	-,067	-,086
Creat	,322(*)	,001	-,41(**)	-,012	,074	,051	,090	,072	,204(*)	-,030	1,000	,022	-,008	,070	,101	,020	-,029	,147	,027	,270(*)	,240(*)	,308(**)
Ins	,247(*)	,001	-,178(*)	,136	,018	,065	,226(*)	-,030	,275(*)	-,098	,022	1,000	,922(**)	,915(**)	,785(**)	,213(*)	,000	,190(*)	,075	,256(*)	,117	,171(*)
HOMA	,244(*)	-,124	-,129	,056	-,089	,038	-,085	,009	,200(*)	-,051	-,008	,922(*)	1,000	,712(**)	,603(**)	,081	-,055	,174(*)	,018	,090	,024	,119
HOMA_r	,195(*)	,134	-,21(**)	,221(*)	,112	,074	,511(*)	-,060	,324(*)	-,111	,070	,915(*)	,712(**)	1,000	,866(**)	,310(*)	,032	,182(*)	,137	,340(*)	,175(*)	,185(*)
INS_RES_C	,116	,150	-,186(*)	,221(*)	,097	,052	,446(*)	-,054	,286(*)	-,123	,101	,785(*)	,603(**)	,866(**)	1,000	,222(*)	-,010	,136	,142	,275(*)	,165(*)	,182(*)
SM_C	,094	,163(*)	-,051	,397(*)	,035	,173(*)	,325(*)	-,32(**)	,588(*)	,022	,020	,213(*)	,081	,310(**)	,222(**)	1,000	,084	,097	,375(*)	,167	,060	,023
LDL	,027	,011	-,011	,023	-,014	,844(*)	,157(*)	,011	-,023	,004	-,029	,000	-,055	,032	-,010	,084	1,000	,049	,043	,121	-,003	-,027
Hiperuricemia	,687(*)	-,121	-,21(**)	,073	,224(*)	,146	,145	,031	,150	,090	,147	,190(*)	,174(*)	,182(*)	,136	,097	,049	1,000	,067	,359(*)	,289(*)	,197(*)
PAS	,045	,342(**)	-,071	,787(*)	,147	,099	,193(*)	,066	,244(*)	,185(*)	,027	,075	,018	,137	,142	,375(*)	,043	,067	1,000	,008	,061	-,044
CINT	,465(*)	,098	-,58(**)	,178	,714(*)	,061	,351(*)	-,060	,111	-,078	,270(*)	,256(*)	,090	,340(**)	,275(*)	,167	,121	,359(*)	,008	1,000	,846(*)	,570(**)
Peso	,440(*)	-,041	-,60(**)	,136	,736(*)	,016	,215(*)	-,085	,085	-,067	,240(*)	,117	,024	,175(*)	,165(*)	,060	-,003	,289(*)	,061	,846(*)	1,000	,736(**)
Altura	,388(*)	-,22(**)	-,70(**)	,055	,156(*)	,010	,116	-,086	,124	-,086	,308(*)	,171(*)	,119	,185(*)	,182(*)	,023	-,027	,197(*)	-,044	,570(*)	,736(*)	1,000