

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho
Faculdade de Medicina
Campus de Botucatu

**Associações das concentrações séricas de ácido úrico com as variáveis
dietéticas, antropométricas e bioquímicas de adultos clinicamente
selecionados para programa de mudança de estilo de vida**

Erick Prado de Oliveira

BOTUCATU

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Universidade Estadual Paulista – Júlio de Mesquita Filho

Faculdade de Medicina

Campus de Botucatu

Associações das concentrações séricas de ácido úrico com as variáveis dietéticas, antropométricas e bioquímicas de adultos clinicamente selecionados para programa de mudança de estilo de vida

Erick Prado de Oliveira

Orientador: Roberto Carlos Burini

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de mestre em Patologia

BOTUCATU

2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Oliveira, Erick Prado de.

Associações das concentrações séricas de ácido úrico com as variáveis dietéticas, antropométricas e bioquímicas de adultos clinicamente selecionados para programa de mudança de estilo de vida / Erick Prado de Oliveira. – Botucatu, 2010.

Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2010

Orientadora: Roberto Carlos Burini
Assunto CAPES: 40102130

1. Metabolismo 2. Estilo de vida 3. Ácido úrico 4. Inflamação

Palavras-chave: Ácido úrico; Dieta; Componentes da síndrome metabólica; Composição corporal; Inflamação

Dedicatória

**Aos meus pais Nivaldo Teixeira de Oliveira e Eliane
Maria Prado de Oliveira; e à minha irmã Andreza Prado
de Oliveira, por todo o amor e apoio**

**À Bruna Rubi Ramires por todo o amor e carinho, e pela
ajuda nos momentos mais difíceis**

Agradecimentos

- Ao meu orientador **Professor Titular Roberto Carlos Burini**, pela atenção nunca negada, sempre muito importante em meu aprendizado científico e também na vida. Agradeço todas as oportunidades geradas por ele e pelo Cemenutri.
- À professora **Sandra Maria Barbalho**, responsável por despertar meu interesse em pesquisa durante a graduação, sendo uma das responsáveis por estar finalizando mais esta etapa.
- À professora **Kátia Cristina Portero McLellan**, um exemplo de professora e profissional, sendo um modelo a ser seguido na área da nutrição. Além disso, me proporcionou a oportunidade da iniciação científica e o interesse em pesquisa.
- À **Ana Elisa Rinaldi**, pelo auxílio durante a qualificação e pela exemplar liderança no grupo da nutrição.
- Ao **GAP** e especialmente à **Liciana Vaz de Arruda Silveira**, pela realização das análises estatísticas.
- Ao **Rodrigo Manda e Fernando Moreto** pela ajuda nas dosagens bioquímicas e pelo companheirismo do dia a dia.
- Aos professores **Fábio Lera Orsatti e Nailza Maestá**, pelo estímulo e exemplo em realizar as pesquisas e produção de artigos.
- À todas as alunas de **iniciação científica da nutrição** pela ajuda nas coletas de dados dietéticos e antropométricos, além do cálculo do recordatório de 24 horas.
- A todos os integrantes da fisioterapia, **Marina Nicola, Thomas Pesavento e Leonardo Oliveira**; e ao médico **Franz Homero Burini** principais responsáveis pela coleta da pressão arterial.
- À **Mônica Morelli**, por toda ajuda fornecida no dia a dia do laboratório
- À **Maria Dorotéia**, que já está me auxiliando e orientando na próxima etapa (doutorado).
- À **Tânia Alice de Andrade, Vânia do Amaral Soler e Professora Márcia Guimarães da Silva**, secretárias e coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia, pela atenção e esclarecimentos de dúvidas.
- À funcionária do setor de Pós-Graduação **Regina**, por toda a ajuda fornecida
- Aos **participantes** do projeto Mexa-se Pró-Saúde.

- À **CAPES**, pela bolsa concedida durante o mestrado.
- Aos amigos de república, **Mauro Takahashi, Márcio Tritapepe e Gustavo Duarte Pimentel**, por toda a amizade e companheirismo no dia a dia.
- Aos amigos e colegas de trabalho, **Ana Elisa Rinaldi, Damiana Tortorela, Fabiana Castillo, Lidiana Talon, Marina Nicola, Reinaldo Dalanesi, Gabriela Kaiser, Leonardo Oliveira, Lívia Miyoshi, Mayara Moreno, Márcio Tritapepe, Mauro Takahashi, Viviane Andreasi, Rodrigo Manda, Fernando Moreto, Anna Lúcia Vieira, Muriel Siqueira, Ana Carolina Cardoso, Carolina Fukuda, Cássia Pegoretti, Fernanda Giarola, Larissa Hidalgo, Renata Candido, Thomas Pesavento, Breno Hattori, Mônica Morelli, Nelson Machado, Okesley Teixeira, Mayra Frezza e Paula Manzoli**, pelo excelente convívio e amizade durante esse período de trabalho, fazendo com que o dia a dia ficasse mais suave e prazeroso.
- Aos amigos de Lins, **Gustavo Duarte Pimentel, Luiz Henrique Zambom Santana, Henrique Mochida, José Antônio Ferrer, Guilherme Faverão, Paulo Rubi e Robson Borgo**, todos em pelo menos alguma parte desta caminhada foram importantes pelos momentos de descontração e amizade.

Resumo

Objetivo: Verificar quais os principais fatores associados com os maiores valores de uricemia, analisando a dieta, composição corporal e marcadores bioquímicos.

Métodos: Foram estudados 1075 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 21 e 82 anos, participantes de projeto de mudança de estilo de vida. Ácido úrico, glicose, triglicerídios, colesterol total, uréia, creatinina, gama-GT, albumina e cálcio e HDL-c foram quantificados no soro pelo método de química seca. LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedewald. Glóbulos brancos, linfócitos e leucócitos foram quantificados por automação. Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US) pelo método de imunoquimioluminescência. A avaliação antropométrica foi composta pelas medidas de peso e estatura, com posterior cálculo do IMC. Também mediu-se a circunferência abdominal. Massa muscular e % de gordura pela bioimpedância. A ingestão dietética foi realizada através do recordatório de 24 horas, com posterior cálculo das porções da pirâmide e IAS adaptado. Os testes foram realizados utilizando o programa SAS versão 9.1 e o STATISTICA 6.0 e descritos em média $\pm$ DP. Foi realizado o teste de ANOVA one-way. A normalidade da amostra foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Correlação de Pearson simples e parcial. Regressão linear (odds ratio), com intervalo de confiança (IC) de 95%, para observar a razão de chance de apresentar o AU acima do último quartil ($\text{♂AU} > 6,5\text{mg/dL}$ e $\text{♀AU} > 5\text{mg/dL}$). Análise de regressão múltipla “backward stepwise” para determinação dos principais componentes responsáveis pelo aumento do AU. Os resultados foram discutidos com base no nível de significância de $p < 0,05$. **Resultados:** IMC e CA correlacionaram-se positivamente e IMM negativamente com as concentrações de AU ajustadas por sexo, idade e antropometria. Dos componentes dietéticos, apenas % de lipídio polinsaturado apresentou correlação (positiva) com as concentrações de AU ajustado por sexo, idade, IMC e valor calórico total. Dos componentes bioquímicos, uréia, creatinina, LDL-c, colesterol total, triglicerídio, proteínas totais, albumina e pressão arterial diastólica correlacionaram-se positivamente e HDL-c negativamente com as concentrações de AU ajustado para sexo, idade, IMC e IMM. IMC e IMM apresentaram OR significativo para AU elevado mesmo após todos os ajustes. Apenas TG manteve OR significativo após todos os ajustes, seguida de PCR e uréia. Apenas a participação aumentada de CHO apresentou OR significativo para o último quartil de AU quando ajustado para sexo, idade, VCT, IMC e outros macronutrientes. Entretanto, essa significância foi neutralizada pelos ajustes por glicose e TG. Na regressão múltipla as concentrações de AU foram determinadas ($R^2=0,28$) positivamente pelo IMC e negativamente pela MM (kg) para os homens. Para o sexo feminino, o AU foi determinado ($R^2=0,36$) positivamente para CA e creatinina; e negativamente para MM (kg) e HDL-c. **Conclusão:** Os principais fatores relacionados com a elevação do AU são antropométricos e bioquímicos indicativos de hiperadiposidade (IMC), hipotrofia muscular (IMM), déficit glomerular (uréia), dislipidemia (TG) e atividade inflamatória (PCR-US).

Palavras-chave: ácido úrico, dieta, composição corporal, inflamação, componentes da síndrome metabólica.

Abstract

Objective: To evaluate the main dietetic, anthropometric and blood chemistry factors associated with the highest uricemia quartile. **Methods:** One thousand and seventy-five male and female individuals were studied. They were 21 to 82 years old and clinically selected to participate in the lifestyle-change program. Uric acid (UA), glucose, triglycerides (TG), total cholesterol, urea, creatinine, gamma-Gt, albumin, calcium and HDL-c were quantified in serum by the dry chemistry method. LDL-c was calculated by the Friedewald's formula. White cells, lymphocytes and leukocytes were quantified by automation. Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) was measured by the immunochemiluminescence method. Anthropometric evaluation consisted of weight and height measurements, which was followed by estimation of the body mass index (BMI). Waist circumference (WC) was also measured. Muscle mass (MM) and fat percentages were estimated by bioimpedance. Dietary intake was evaluated by a 24-hour food recall, and the pyramid servings and the adapted health eating index (HEI) were then calculated. Tests were performed by using the SAS software, version 9.1, and STATISTICA and described by mean $\pm$ SD. The one-way ANOVA test was also carried out. The sample's normality was evaluated by the Shapiro-Wilk's test, and simple and partial Pearson's correlation was also used. Linear regression (odds ratio) with a confidence interval (CI) of 95% was utilized to observe the odds ratio for presenting UA in the last quartile ($\text{♂UA} > 6.5\text{mg/dL}$ and $\text{♀UA} > 5\text{mg/dL}$). Backward stepwise multiple regression analysis was used to determine the main components responsible for UA increase. Results were discussed based on the level of significance of $p < 0.05$. **Results:** BMI and WC were positively correlated and the muscle mass index (MMI) was negatively correlated with UA concentrations adjusted for gender, age and anthropometry. Of the dietary components, only polyunsaturated lipid percentage showed a correlation (positive) with UA concentrations adjusted for gender, age, BMI and total caloric values. Of the biochemical components, urea, creatinine, LDL-c, total cholesterol, triglycerides, total protein, albumin and diastolic arterial pressure were positively correlated and HDL-c was negatively correlated with UA concentrations adjusted for gender, age, BMI and LMI. BMI and MMI showed significant OR for high UA even after all adjustments. Only TG showed significant OR after all the adjustments, followed by US-CRP and urea. Only the increased participation of carbohydrate showed significant OR for the last UA quartile when adjusted for gender, age and BMI and other macronutrients. Nevertheless, such significance was neutralized by the adjustments for glucose and TG. In multiple regression, UA concentrations were positively determined ($R^2=0.28$) by BMI and negatively determined by MM (kg) for males. For females, UA was positively determined ($R^2=0.36$) for WC and creatinine, and negatively determined for MM (kg) and HDL-c. **Conclusion:** The main factors related to increased UA are anthropometric and biochemical factors indicative of hyperadiposity (BMI), muscular hypotrophy (MMI), glomerular deficit (urea), dyslipidemia (TG) and inflammatory activity (US-CRP).

Key words: uric acid, diet, body composition, inflammation, metabolic syndrome components.

Sumário

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo

Abstract

1 Introdução.....	11
1.1 Metabolismo.....	11
1.1.1 Síntese e excreção do AU.....	11
1.2 Importância Biológica.....	12
1.2.1 Antioxidante e pró-oxidante.....	12
1.3 Modificadores da formação do AU.....	13
1.3.1 Síndrome Metabólica.....	13
1.3.2 Uricemia e componentes da Síndrome metabólica.....	14
1.3.3 Determinantes dietéticos.....	15
2 Justificativa.....	18
3 Objetivo.....	19
3.1 Objetivo geral.....	19
3.2 Objetivo específico.....	19
4 Metodologia.....	20
4.1 Indivíduos.....	20
4.2 Análises bioquímicas.....	20
4.3 Composição corporal	21
4.4 Hábito dietético e ingestão alimentar.....	22
4.5 Avaliação Clínica da Pressão Arterial	23
4.6 Análise estatística.....	23
5 Resultados.....	24

6. Discussão.....	34
7. Limitações do estudo.....	39
8. Conclusões.....	40
9. Referências.....	41

Anexos

1. Introdução

1.1 Metabolismo

O ácido úrico (AU) é um produto residual do balanço purínico humano, que é formado por adenosina, inosina, hipoxantina, adenina e guanina (1). Algumas moléculas purínicas, degradadas até xantina e urato, podem ser respostas a um considerável custo energético, através da “síntese de novo” ou com alguma economia pela “via de recuperação” dos precursores (1).

1.1.1 Síntese e excreção do AU

A degradação de ácidos nucleicos leva ao aumento da geração bases nitrogenadas, dentre elas as purinas e, conseqüentemente, elevação da produção AU (2). Na maioria dos mamíferos, há a enzima hepática uricase que converte o AU em alantoina. Entretanto, em humanos esta enzima não age tão intensamente, resultando em valores de uricemia superiores aos de outros mamíferos (3, 4).

O metabolismo do ácido úrico está intimamente ligado com o das nucleoproteínas, já que é derivado dos nucleotídeos que contém purinas. As bases purínicas podem ser sintetizadas por dois caminhos: a “síntese de novo” e a via de “recuperação” ou “salvamento” (1).

As bases púricas são degradadas até ácido úrico e a transformação de hipoxantina em xantina; e da xantina em ácido úrico é catalisada por enzima produzida no fígado, chamada xantina oxidase (5).

As concentrações séricas de AU são dependentes das velocidades de entrada e de saída do mesmo na circulação, ou seja, ingestão alimentar de precursores, catabolismo de ácidos nucleicos, síntese de urato e taxa de excreção de urato (6).

No rim, o AU e o urato são inicialmente filtrados e adicionalmente secretados, porém, a maior parte (90%) é normalmente reabsorvida e retorna ao sangue. Aproximadamente 65-75% do AU que é produzido diariamente é eliminado pelos rins e 25-35% pelo trato digestivo (7)

A excreção renal do AU plasmático é regulada por quatro componentes do sistema de transporte renal, que inclui a filtração glomerular, reabsorção, secreção e reabsorção pós-secretória (6, 8).

Os fatores que podem influenciar na eliminação de urato pela urina são: a concentração plasmática de urato, a velocidade de fluxo urinário e o volume sanguíneo efetivo. Assim, a expansão do volume extracelular por soluções salinas, aumenta a depuração de urato, causando hipouricemia (7).

A hiperuricemia é definida com valores séricos ≥ 7 mg/dL em homens ou ≥ 6.0 mg/dL em mulheres (9). A hiperuricemia é encontrada principalmente em mulheres menopausadas, americanos de origem africanos, pacientes com doenças renais, com uso de diuréticos (tiazídico) e álcool (10).

1.2 Importância Biológica

1.2.1 Antioxidante e pró-oxidante

A maioria dos autores não considera o AU como fator deletério para o organismo, mas sim apresentando função antioxidante (11, 12). O urato é responsável por até 2/3 da capacidade total antioxidante no sangue humano (13) sendo proposto que elevadas concentrações de urato possam ser um dos maiores antioxidantes plasmáticos (14). O AU exerce ação protetora sobre as vitaminas C e E (15) e a presença do ácido ascórbico no plasma é necessária para o efeito antioxidante do AU (16). Dessa forma, possui efeito direto na inibição dos radicais livres, como o radical peroxil e peroxinitrito (17, 18), protegendo a membrana e o DNA das células.

O AU apresenta função antioxidante apenas em ambientes hidrofílicos, como o plasma (14). O urato também apresenta essa função no sistema nervoso central, particularmente em condições como esclerose múltipla, doença de Parkinson e infarto agudo do miocárdio (17, 19-21). Enquanto que elevações crônicas do AU estão associadas com aumento do risco de infarto, elevações agudas parecem oferecer proteção antioxidante (22).

O AU pode ser benéfico (antioxidante) ou deletério se apresentar concentrações elevadas. Dessa forma, a manipulação das concentrações séricas do AU é promissora no tratamento de algumas doenças (12).

Meta-análise recente demonstrou que a elevação do AU está relacionada com modesto aumento de episódios de infarto e mortalidade (23) e estudos epidemiológicos demonstram que o AU é fator de risco independente para doenças

cardiovasculares, principalmente em indivíduos hipertensos e diabéticos (24), além de existir a especulação que o AU é um dos determinantes da síndrome metabólica (25).

O AU plasmático elevado está relacionado com a obesidade, dislipidemia, hipertensão (26), resistência à insulina (síndrome metabólica), aumento da concentração de proteína C-reativa (PCR) (27) e disfunção endotelial (28), ou seja, com fatores de risco para doenças cardiovasculares (10, 29, 30).

Não se sabe ao certo se o AU seria fator causal ou resposta protetora antioxidante contra o estresse oxidativo (31).

1.3 Modificadores da formação do AU

1.3.1 Síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) é definida pela associação de diversos fatores que levam ao aumento do risco cardiovascular, como dislipidemia, obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica, glicemia de jejum alterada. Todos estes fatores alterados estão relacionados com estado pró-trombótico (aumento no fibrinogênio, fator VII de coagulação e PAI-1) e pró-inflamatório (PCR) (32).

Cerca de 16,6 milhões de pessoas morrem anualmente de doenças cardiovasculares, o que equivale a um terço do total de óbitos no mundo no ano de 2001 (33).

Existem diferentes definições para diagnóstico da SM, pois ainda não está claro se todas predizem os eventos cardiovasculares de maneira semelhante. Entretanto, parece que não existem diferenças entre os diagnósticos para avaliar o risco de infarto (34). As duas definições mais utilizadas atualmente são: National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) (35, 36), na qual após sofrer revisão, diminuiu o valor de glicemia jejum de 110mg/dL para 100mg/dL (37) e a International Diabetes Federation (IDF) (38, 39).

A prevalência de SM nos Estados Unidos é de 21,8% (40) e vem crescendo acentuadamente nos últimos anos (41). Existe relação positiva com a idade e não há diferença entre o gênero (40). Um estudo nacional avaliou a prevalência de SM na cidade de Vitória – Espírito Santo, e mostrou que dos indivíduos com idade entre 25-34 anos, 15,8% apresentam SM, enquanto que a faixa etária de 55-64 anos, 48,3%.

Observaram também associação negativa com a renda familiar para o gênero feminino (42). Outro estudo brasileiro identificou a prevalência de 21,6% (7,7% para os homens e 33,6% para as mulheres) em população rural de uma cidade do estado de Minas Gerais. A SM atingiu principalmente os indivíduos com sobrepeso, idade superior a 60 anos e do gênero feminino (43).

1.3.2 Uricemia e componentes da Síndrome metabólica

O AU tem associação com a SM (44) e alguns de seus componentes, principalmente o triglicerídeo (TG) e a circunferência abdominal (CA) (45). Quando comparado homens com e sem hiperuricemia, observa-se que os indivíduos com AU elevado possuem razão de chance 1,6 vezes maior de desenvolver SM. As mulheres apresentam o mesmo risco (46).

A elevação do AU é observada em indivíduos com resistência à insulina, provavelmente porque a hiperinsulinemia provocaria menor excreção renal de AU (47). Além disso, a insulina poderia agir de maneira indireta sobre o AU, já que há associação entre hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.

Alguns estudos mostram que concentrações elevadas de triglicerídios plasmáticos estão relacionados com a hiperuricemia (46, 48-50). Existem algumas explicações para essa relação, e uma delas seria que durante a síntese de TG haveria maior necessidade de NADPH para a síntese de novo de ácidos graxos (48). A síntese de ácidos graxos no fígado é ligada à síntese de novo de purina, acelerando a produção de AU (51).

No tecido adiposo há produção de adipocinas, incluindo leptina. A explicação para a associação entre CA e hiperuricemia seria a associação que Bedir *et al.* (2003) (52) e Fruehwald-Schultes *et al.* (1999) (53) encontraram, na qual as concentrações séricas de AU estão relacionadas de forma independente com a leptina, podendo sugerir que a leptina seria fator patogênico responsável pela elevação do AU em pacientes obesos (46).

Chen *et al* (2007) (46), observaram correlação negativa entre HDL-c e AU, mas apenas nos homens. O provável mecanismo seria a relação que existe entre diminuição HDL-c e resistência à insulina (54).

Alguns autores colocam o AU como responsável pelo aumento da pressão arterial, e outros apontam a HAS como fator de risco para hiperuricemia. O AU inibe a biodisponibilidade do óxido nítrico, que é vasodilatador (55), e por outro lado, a HAS levaria a doença vascular e aumentaria a resistência vascular renal, ambos os processos diminuem o fluxo renal, aumentando a reabsorção de urato (56).

1.3.3 Determinantes dietéticos

A relação entre a dieta e AU ainda não está totalmente elucidada, pois a maioria dos estudos não mensura as concentrações basais de urato, não exclui os fatores confundidores, ou até mesmo não avalia corretamente os nutrientes ingeridos (57).

As frutas e vegetais, além de possuírem flavonóides, possuem outros nutrientes que podem afetar a capacidade total antioxidante (CTA) plasmática. Lotito & Frei (2006) (58) relatam que o aumento da CTA observada após a ingestão destes alimentos ricos em flavonóides não é causado especificamente pelos flavonóides, pois provavelmente este nutriente é altamente metabolizado após a ingestão. Possivelmente o que aumentaria a CTA seria a elevação do ácido úrico resultante do metabolismo da frutose. O mecanismo para esta elevação seria a degradação do nucleotídeos da purina ou a redução da excreção do AU (59-61).

Durante o metabolismo da frutose, ocorre a fosforilação deste monossacarídeo em frutose 1-fosfato, por meio da enzima frutoquinase. Em seguida, a enzima aldolase B quebra a frutose 1-fosfato em diidroxiacetona fosfato (DHAP) e D-gliceraldeído. Quando há alta ingestão de frutose, a fosforilação da frutose em frutose 1-fosfato é rápida, mas a reação com aldolase é mais lenta. Dessa forma ocorre acúmulo de frutose 1-fosfato, ocorrendo também diminuição das concentrações inorgânicas de fosfato intracelular. A baixa disponibilidade de fosfato, limita a formação de ATP (ADP+Pi), fazendo com que o ADP ou AMP resultante deste metabolismo seja catabolizado, levando à hiperuricemia (62).

Alguns estudos em animais sugerem que o aumento da ingestão deste carboidrato seria a causa do aparecimento de hipertensão e síndrome metabólica, na qual o principal responsável seria o AU (61, 63-66). Existe associação entre consumo de bebidas açucaradas e elevação do AU e HAS (67).

Existem outras maneiras de elevar as concentrações de urato, como o consumo de sorbitol, sacarose, lactato e metilxantinas. As frutas contêm quantidades consideráveis de sacarose (ex. 2,5 a 5g por 100g de maçã) (68) e este carboidrato antes de ser absorvido pode gerar quantidades equivalentes de frutose e glicose. O papel da glicose não está relacionado com aumento direto do ácido úrico (69), mas facilitaria a absorção da frutose (58, 70).

O sorbitol, após sofrer a absorção é transformado em frutose pelo fígado, podendo dessa maneira aumentar a produção de AU e consequentemente a CTA (58, 69).

O elevado consumo de vitamina C apresenta relação inversa com o AU (71), pois esta vitamina apresenta efeito uricosúrico devido à competição da reabsorção renal do AU via mudança do sistema de transporte de ânions no túbulo proximal (72, 73).

Outros alimentos, mediante diversos mecanismos também podem aumentar a concentração plasmática de AU, como por exemplo, a ingestão de cerveja, que é fator independente de elevação do AU (57) tanto pelo seu teor alcoólico, quanto pela alta quantidade de purina (74). O consumo de cerveja tem maior poder de aumento do AU do que o de licor. Já a ingestão moderada de vinho não aumenta o AU (75, 76). A ingestão de álcool aumenta as concentrações de AU por meio da diminuição da excreção (77, 78) e aumento da produção de urato (79).

Existe a recomendação que indivíduos com hiperuricemia não devem apresentar ingestão elevada de alimentos ricos em purina (ex. vitela, bacon, cabrito, carneiro, peru, porco, pato, ganso, etc) (80). Sugere-se que o alto consumo de carne e alimentos marinhos estão relacionados com aumento do AU, mas essa mesma relação não é válida para a ingestão de proteínas totais (76). Vale ressaltar que a ingestão de alimento marinho apresenta maior efeito sobre a elevação do AU em indivíduos eutróficos quando comparados a quem está acima do peso, provavelmente por haver diferenças no metabolismo das purinas entre estes dois grupos (81).

Por outro lado, outros estudos mostram que a alta ingestão de purina não tem muita influência sobre o AU. Uma dieta rica em purina seria responsável por elevar somente 1 a 2 mg/dL de AU (82, 83). Mais estudos são necessários para

saber quando e para quais indivíduos deve haver restrição de ingestão de alimentos ricos em purina.

A ingestão de alimentos lácteos possui relação inversa com o AU (57, 76, 81). Provavelmente o mecanismo para esta associação se deva às proteínas constituintes do leite (lactoalbumina e caseína), onde apresentam efeito uricosúrico (84).

Alimentos ricos em metilxantinas (cafeína, teofilina e teobromina), como o chá, café e chocolate, possuem seu metabolismo resultante em derivados metil do ácido úrico, que possuem propriedades de redução semelhante ao AU, ou seja, possuem função antioxidante semelhante (85). Há relação inversa da ingestão de café e concentrações de AU (75), mas parece que esta associação é devido a outras substâncias, não sendo o efeito da cafeína. A diminuição das concentrações de AU seria resultante da melhora da resistência à insulina, observada com o aumento da ingestão de café, que ocorre principalmente ao ácido clorogênico, antioxidante presente nesta bebida (86, 87).

Tsunoda *et al* (2002) (88) verificaram os efeitos da dieta hipocalórica sobre o ácido úrico em indivíduos portadores de sobrepeso. Esse tipo de dieta diminuiu de maneira indireta as concentrações séricas de AU por ter melhorado a sensibilidade à insulina destes indivíduos, e isso ocorreu independentemente da mudança de peso corporal ou pressão arterial.

2. Justificativa

A dieta, composição corporal e fatores relacionados com a Síndrome Metabólica, como inflamação, dislipidemia, hipertensão arterial e glicemia são fatores determinantes para elevação do AU, mas há necessidade de serem mais estudados conjuntamente para se saber quais deles são os principais responsáveis pelo aumento do AU.

3 Objetivo

3.1 Objetivo geral

Verificar quais os principais fatores associados com os maiores valores de uricemia, analisando a dieta, composição corporal e marcadores bioquímicos.

3.2 Objetivo específico

- Avaliar a influência antropométrica (IMC, IMM, CA e %G).
- Avaliar a influência da ingestão dos macronutrientes, porções da pirâmide alimentar e Índice de Alimentação Saudável (IAS).
- Avaliar a influência de marcadores laboratoriais, como a uréia e creatinina (filtração glomerular), PCR-US (inflamação), glóbulos brancos, neutrófilos, linfócitos (infecção), HDL-c, LDL-c, colesterol total, triglicerídio (dislipidemias), proteínas totais, albumina (disproteínemias), gama-glutamil tranferase (gama-GT), cálcio, glicose e pressão arterial (sistólica e diastólica) sobre as concentrações séricas de AU.

4. Metodologia

4.1 Indivíduos

Foram estudados 1075 indivíduos, com ou sem diagnóstico de síndrome metabólica, de ambos os sexos, com idade entre 21 e 82 anos, participantes de projeto de mudança de estilo de vida. Destes participantes, 831 possuíam os valores de AU, e destes 415 dados da composição corporal, 749 dados dietéticos e 650 dados bioquímicos (figura 1). Os indivíduos foram selecionados por amostra voluntária (conveniência). Diagnosticados como portadores de síndrome metabólica de acordo com NCEP-ATP III (35, 36), com os valores de glicemia adaptado para 100mg/dL (37). Foi estudo do tipo transversal, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu em 13 de julho de 2009, sob o protocolo CEP 3272-2009.

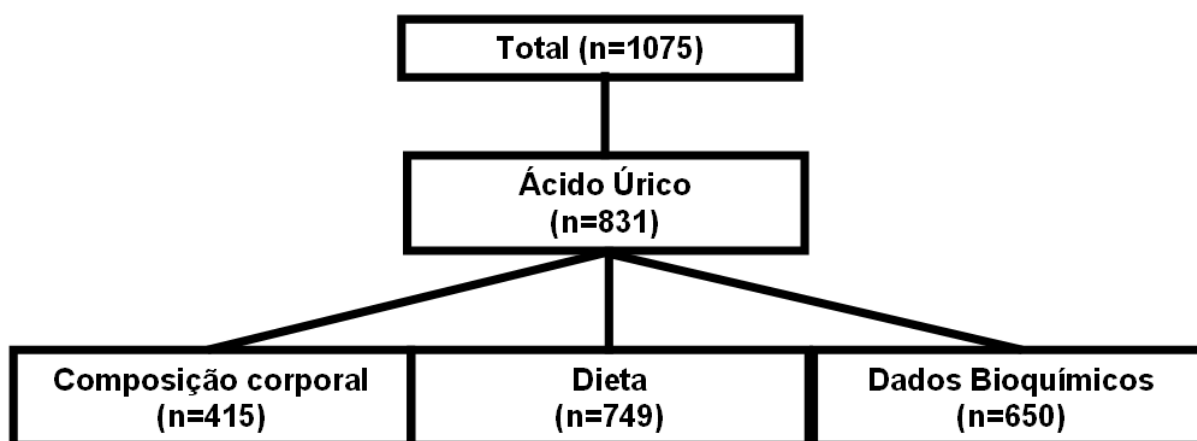


Figura 1. Fluxograma dos indivíduos participantes do estudo.

4.2 Análises bioquímicas

Ácido úrico, glicose, triglicerídios, colesterol total e HDL-c foram quantificados no soro pelo método de química seca. A classificação dos valores de normalidade obedeceu a NCEP-ATPIII. LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedewald ($LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$) (89).

Uréia e creatinina séricas, gama-GT, albumina e cálcio foram quantificados no soro pelo método de química seca. Glóbulos brancos, linfócitos e leucócitos foram quantificados por automação. Proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-US) do

soro pelo método de imunoquimioluminescência. Foi coletada saliva para dosagem de tiocianato, utilizando método de colorimetria. Os limites de normalidade obedecidos foram obtidos junto às seções de Análises Bioquímicas e Hematológicas do HC da FMB.

4.3 Composição corporal

A avaliação antropométrica foi composta pelas medidas de peso corporal e estatura, de acordo com os procedimentos descritos anteriormente (90), com posterior cálculo do IMC.

A circunferência abdominal (CA) foi mensurada com fita milimétrica inextensível e inelástica. Realizou-se a medida no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Foram utilizados os valores de referência propostos pelo NCEP-ATP III (35, 36), sendo considerada aumentada a CA maior que 88 cm para as mulheres e 102 cm para os homens.

O cálculo da composição corporal (percentual de gordura corporal (%G) e massa livre de gordura (MLG) foi obtida pelo exame da impedância bioelétrica em aparelho modelo (Biodinâmics®, modelo 450, USA). A partir da resistência em ohm obtida pela BIA e do cálculo pelo IMC, foi aplicada a equação de Segal *et al* (1988) (91), que calcula a massa livre de gordura (MLG).

HOMENS NORMAIS: < 20% gordura corporal ou IMC < 30

$$MLG (kg) = 0,00066360 \times (ESTATURA_{cm}^2) - 0,02117 \times (RESISTÊNCIA_{ohms}) + 0,62854 \times (PESO_{kg}) - 0,12380 \times (IDADE_{anos}) + 9,33285$$

HOMENS OBESOS: >20% gordura corporal ou IMC >30

$$MLG(kg) = 0,00088580 \times (ESTATURA_{cm}^2) - 0,02999 \times (RESISTÊNCIA_{ohms}) + 0,42688 \times (PESO_{kg}) - 0,07002 \times (IDADE_{anos}) + 14,52435$$

MULHERES NORMAIS: < 30% gordura corporal ou IMC < 30

$$MLG(kg) = 0,00064602 \times (ESTATURA_{cm}^2) - 0,01397 \times (RESISTÊNCIA_{ohms}) + 0,42087 \times (PESO_{kg}) + 10,43485$$

MULHERES OBESAS: >30% gordura corporal ou IMC >30

$$MLG(kg) = 0,00091186 \times (ESTATURA_{cm}^2) - 0,01466 \times (RESISTÊNCIA_{ohms}) + 0,29990 \times (PESO_{kg}) - 0,07012 \times (IDADE_{anos}) + 9,37938$$

A partir dos valores da MLG estimou-se a gordura absoluta (GA) pela subtração do peso corporal menos a MLG e calculada a %G pela fórmula:

$$\%G = \frac{GA \times 100}{PC}$$

Para avaliação do %G foram utilizados como referência normal os valores 15 a 25% para o sexo masculino e 20 a 35% para o sexo feminino (92).

Para determinação da massa muscular (MM) utilizou-se a equação de Janssen *et al.* (2000) (93).

$$MM \text{ (kg)} = [(estatura_{(cm)}^2 / Resistência_{(ohms)}) \times 0,401] + (sexo \times 3,825) + (idade_{(anos)} \times (-0,071)) + 5,102$$

Sexo: homens = 1
mulheres = 0

Posteriormente, foi calculado o IMM, dividindo o peso (kg) da massa muscular pela estatura ao quadrado. Os indivíduos foram classificados como sarcopênicos ou normais de acordo com o percentil de MM da população estudada.

4.4 Hábito dietético e ingestão alimentar

Em entrevista, os indivíduos foram submetidos à anamnese nutricional por meio de recordatório de 24 horas. Foi excluída a ingestão <500kcal e >5000kcal. Os dados dietéticos foram obtidos em medidas caseiras sendo, posteriormente, convertidos para grama e mililitro a fim de possibilitar a análise química do consumo alimentar. Posteriormente, as informações foram processadas por meio do programa de análise nutricional NutWin versão 1.5 (2002) (62). A qualidade da dieta foi avaliada pelo Índice de Alimentação Saudável Adaptado (IAS-ad) com base na Pirâmide Alimentar Brasileira Adaptada (94). As preparações culinárias elaboradas com mais de um grupo alimentar foram desmembradas nos seus ingredientes e estes classificados nos respectivos grupos, procedimento este que segue as recomendações da Pirâmide Alimentar Brasileira Adaptada (94).

O IAS-adaptado foi modificado pela equipe de nutricionistas do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição da Faculdade de Medicina de Botucatu a partir do índice de alimentação saudável americano, utilizando as porções estabelecidas pela pirâmide alimentar brasileira. Deste modo, para a pontuação deste índice são

considerados os oito grupos alimentares da pirâmide, a porcentagem de gordura total, gordura saturada, quantidade de colesterol dietético e a variedade da dieta (representada pela contagem de alimentos diferentes consumidos durante o dia) (94).

4.5 Avaliação clínica da pressão arterial

Foram avaliadas a pressão arterial sistólica e diastólica com o indivíduo na posição sentada de acordo com os procedimentos descritos pela V Diretrizes Brasileira de Hipertensão Arterial (2006) (95), com manguitos de tamanho adequado à circunferência do braço, respeitando a proporção largura/comprimento de 1:2, sempre respeitando a largura da bolsa de borracha do manguito que deve corresponder a 40% da circunferência do braço, e seu comprimento, a pelo menos 80%. Dentre os procedimentos: deve-se explicar o seguinte procedimento ao paciente, permanecer em repouso no mínimo 5 minutos, não praticar exercício 60-90min antes, não ingerir café e bebida alcoólica 30min antes, manter as pernas descruzadas e pés apoiados no chão, solicitar para que não fale durante a aferição e para aferição de nova medida foi esperado 1 a 2 minutos (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006) (95).

4.6 Análise estatística

Os testes foram realizados utilizando o programa SAS versão 9.1 e o STATISTICA 6.0 e descritos em média $\pm$ DP. Os valores de AU foram divididos em quartil para ambos o sexo, e foi realizado o teste de ANOVA one-way, para observar a diferença entre as variáveis conforme o aumento do quartil de AU. Testou-se a normalidade da amostra por meio do teste Shapiro-Wilk. Para correlacionar as variáveis com o AU foi utilizada a Correlação de Pearson simples e parcial. Foi realizada regressão linear (odds ratio), com intervalo de confiança (IC) de 95%, para observar a razão de chance de apresentar o AU acima do último quartil (♂ AU > 6,5mg/dL e ♀ AU > 5mg/dL) de acordo com a composição corporal, ingestão dietética e dados bioquímicos. Utilizou-se análise de regressão múltipla backward stepwise para determinação dos principais componentes responsáveis pelo aumento do AU. Os resultados foram discutidos com base no nível de significância de $p < 0,05$.

5. Resultados

A distribuição percentilar da uricemia mostrou valores maiores nos homens, sem influência da idade e estatura, estando o último quartil, em média, com valores alterados para ambos o sexo (Tabela 1).

Tabela 1. Valores dos quartis de AU dos indivíduos, de acordo com o gênero (n=831).

	Q1 (mg/dL)	Q2 (mg/dL)	Q3 (mg/dL)	Q4 (mg/dL)
Masculino	3,9 (2,7-4,6)	5,2 (4,7-5,5)	6,0 (5,6-6,5)	7,7 (6,6-10,4)
Feminino	2,5 (0,8-3,1)	3,7 (3,2-4,1)	4,6 (4,2-5,0)	6,0 (5,1-9,3)

Q= Quartil; dados expressos em média (mínimo-máximo)

Conforme o aumento de AU (> quartil) eleva-se marcadores de adiposidade corporal (peso, IMC, CA e %G). As menores concentrações de AU (Q1) apresentaram maior quantidade de massa muscular (IMM) quando comparado com os outros quartis. Não houve diferença com relação à média de idade e estatura dos indivíduos (Tabela 2).

Tabela 2. Características demográficas e antropométricas dos indivíduos, de acordo com o quartil de AU (n=415)

	Q1	Q2	Q3	Q4
Idade (anos)	53,4±9,7 ^a	52,7±9,8 ^a	51,7±9,5 ^a	54,1±9,4 ^a
Peso (kg)	69,3±13,3 ^a	71,5±12,7 ^a	76,8±16 ^b	81,6±17 ^c
Estatura (m)	1,62±0,08 ^a	1,61±0,08 ^a	1,62±0,1 ^a	1,63±0,08 ^a
IMC (kg/m²)	26,17±3,7 ^a	27,2±3,9 ^a	29,0±5,2 ^b	30,5±5,2 ^c
CA (cm)	87,64±11,9 ^a	90,9±11,1 ^b	94,2±13 ^c	99,4±13,7 ^d
%G	27,8±5,6 ^a	29,3±7,8 ^{ab}	31±8,4 ^b	33,6±8,5 ^c
IMM (kg/m²)	10,8±4,1 ^a	8,8±4 ^b	8,7±3,9 ^b	8,8±4 ^b

IMC= Índice de Massa Corporal; CA= Circunferência Abdominal; %G= Percentual de Gordura; IMM= Índice de Massa Corporal.

Letras diferentes = $P < 0,05$

Com relação às características da ingestão dietética conforme os quartis de AU, observa-se que há maior ingestão de gordura poliinsaturada nos indivíduos com maior quartil de AU. Também nota-se menor consumo de hortaliças no segundo e terceiro quartil, sem diferença entre o primeiro e último quartil. A ingestão dos outros macronutrientes e grupos das porções da pirâmide não apresentaram diferença conforme o aumento do quartil do AU (Tabela 3).

Tabela 3. Ingestão dietética dos indivíduos, de acordo com o quartil de AU (n=749).

	Q1	Q2	Q3	Q4
VCT (kcal)	1612±608 ^a	1584±603 ^a	1651±700 ^a	1581±613 ^a
%CHO	51,05±9,7 ^a	51,7±10,8 ^a	50,8±9,1 ^a	51±10,7 ^a
%P	18,8±6,11 ^a	19,1±6,2 ^a	19,3±6,2 ^a	18,4±5,9 ^a
%Lip Total	30,17±8,9 ^a	29,2±9,2 ^a	30,0±8,1 ^a	30,4±8,5 ^a
%Lip Sat	8,12±4,1 ^a	7,7±3,6 ^a	8,4±4,1 ^a	7,9±3,6 ^a
%Lip Mono	8,32±2,95 ^a	9,0±4,3 ^a	8,9±3,5 ^a	9,1±3,5 ^a
%Lip Poli	5,65±2,8 ^a	6,2±2,8 ^a	6,1±3,3 ^a	7,4±3,6 ^b
Fibras (g)	14,1±7,1 ^a	13,8±8,6 ^a	13,3±7,6 ^a	13,1±8,1 ^a
Colesterol (mg)	183±120,8 ^a	188±126 ^a	198±124 ^a	185±135 ^a
Cereal (Porções)	3,35±1,8 ^a	3,5±1,6 ^a	3,4±1,8 ^a	3,4±1,5 ^a
Frutas (Porções)	3±2,73 ^a	2,8±3,1 ^a	2,7±3,2 ^a	2,8±3,0 ^a
Hortaliças (Porções)	3,6±2,8 ^a	2,9±2,5 ^{ab}	2,2±2 ^b	3,1±3,1 ^a
Leguminosa (Porções)	1,2±1,7 ^a	1,1±1,1 ^a	1,1±1,5 ^a	1,3±1,8 ^a
Laticínio (Porções)	1,7±1,7 ^a	1,4±1,2 ^a	1,5±1,2 ^a	1,5±1,3 ^a
Carne (Porções)	2,13±1,6 ^a	2,3±1,6 ^a	2,1±1,5 ^a	1,9±1,5 ^a
Açúcar (Porções)	1,67±1,6 ^a	1,7±1,7 ^a	2,0±1,9 ^a	1,5±2,2 ^a
Óleo (Porções)	2,4±2,4 ^a	2,4±2,5 ^a	2,4±1,9 ^a	2,7±2,2 ^a
Variedade (Porções)	14,27±4,2 ^a	13,3±3,5 ^a	13,1±3,6 ^a	13,5±4 ^a
IAS (Pontos)	86,4±13 ^a	83,2±12,5 ^a	82,3±14,3 ^a	81,8±15 ^a

VCT= Valor Calórico Total; %CHO= Percentual de carboidrato; %P= Percentual de proteína; %Lip Total= Percentual de lipídio total; %Lip Sat = Percentual de lipídio saturado; %Lip Mono= Percentual de lipídio monoinsaturado; %Lip Poli= Percentual de lipídio poinsaturado; IAS= Índice de Alimentação Saudável.

Letras diferentes = $P < 0,05$

Observa-se que a uréia, creatinina, LDL, CT, TG, proteínas totais e gama-GT apresentaram maiores valores conforme o aumento dos quartis de AU. Para o HDL-c observa-se o inverso, na qual os indivíduos do primeiro quartil apresentaram maiores concentrações. Para os outros parâmetros bioquímicos, não foi observada nenhuma diferença significativa. A PAS apresentou maior valor no terceiro quartil, enquanto que não houve diferença na PAD (Tabela 4).

Tabela 4. Características bioquímicas e de pressão arterial dos indivíduos, de acordo com o quartil de AU (n=415).

	Q1	Q2	Q3	Q4
Uréia (mg/dL)	30,5±8,5 ^a	32±10,6 ^{ab}	32,2±10,2 ^{ab}	34,8±14,4 ^b
Creatinina (mg/dL)	0,89±0,2 ^a	0,93±0,2 ^{ab}	0,96±0,19 ^b	1,04±0,3 ^c
HDL-c (mg/dL)	60,2±18 ^a	52,3±15,5 ^b	49,3±14,3 ^b	49,4±13,9 ^b
LDL-c (mg/dL)	123±35,2 ^a	132±36,1 ^{ab}	134±37,4 ^b	134±38 ^b
Glicose (mg/dL)	101±28 ^a	102±37 ^a	100±32 ^a	104±30 ^a
Colesterol (mg/dL)	208±41 ^a	213±44 ^{ab}	215±40 ^{ab}	220±41 ^b
Triglicerídeo (mg/dL)	130,4±62,2 ^a	143±98 ^{ab}	162±121 ^{bc}	187±84 ^c
Proteínas totais (g/dL)	7,08±0,5 ^a	7,36±0,6 ^b	7,5±0,6 ^b	7,52±0,6 ^b
Albumina (g/dL)	4,51±0,48 ^a	4,4±0,5 ^a	4,4±0,5 ^a	4,4±0,5 ^a
PCR-US (mg/dL)	0,29±0,54 ^a	0,48±0,6 ^a	0,41±0,6 ^a	0,49±0,6 ^a
Gama-GT (U/l)	28,3±15,8 ^a	42,3±38,2 ^{ab}	43,5±39,1 ^{ab}	43,9±31 ^b
Cálcio (mg/dL)	8,8±0,4 ^a	8,9±0,9 ^a	9,1±0,4 ^a	9,1±0,4 ^a
Tiocianato (mg%)	1,99±1,3 ^a	1,35±1,35 ^a	1,76±2,0 ^a	1,65±1,32 ^a
Globulos Brancos (mm³)	6207±1737 ^a	6292±1200 ^a	6714±1861 ^a	6858±1944 ^a
Neutrófilos (mm³)	3302±1164 ^a	3331±814 ^a	3495±1327 ^a	3668±1246 ^a
Linfócitos (mm³)	2128±747 ^a	2259±533 ^a	2446±1023 ^a	2351±781 ^a
PAS (mmHg)	126±17 ^a	126±18 ^{ab}	132±17 ^b	130±17 ^{ab}
PAD (mmHg)	80±11 ^a	79±11 ^a	82±10 ^a	83±11 ^a

HDL = High Density Lipoprotein; LDL-c= Low Density Lipoprotein; PCR-US= Proteína C reativa ultra-sensível; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica.

Letras diferentes = P<0,05

Nota-se correlação positiva entre o AU e componentes antropométricos de adiposidade (IMC e CA). Quando realizado o ajuste para sexo, idade e todos os outros componentes da composição corporal, a massa muscular (IMM) correlacionou-se negativamente com as concentrações séricas de AU, ou seja, a massa muscular está correlacionada inversamente com o AU independentemente da adiposidade corporal (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação de Pearson dos componentes da composição corporal com as concentrações plasmáticas de AU (n=415).

	AU r (Modelo 1)	AU r (Modelo 2)
IMC	0,37*	0,12*
CA	0,50*	0,18*
%G	0,12*	-0,07
IMM	-0,04	-0,43*

IMC= Índice de Massa Corporal; CA= Circunferência Abdominal; %G= Percentual de Gordura;
IMM= Índice de Massa Corporal.

Modelo 1: Sem ajustes

*p<0,05

Modelo 2: Ajustado para sexo, idade e os outros componentes da composição corporal

A ingestão dos macronutrientes e das porções da pirâmide alimentar não se correlacionou com as concentrações séricas de AU, tanto no modelo 1, quanto no modelo 2 (Tabela 6).

Tabela 6. Correlação de Pearson da ingestão dietética com as concentrações plasmáticas de AU (n=749).

	AU r (Modelo 1)	AU r (Modelo 2)
VCT	0,17*	-
% Carboidrato	0,03	0,05
% Proteína	-0,08	-0,07
% Lip total	0,04	-0,02
% Lip saturado	-0,16*	0,03
% Lip monoinsaturado	-0,04	0,04
% Lip polisaturado	0,18*	0,16*
Colesterol	0,10	-0,05
Fibras	-0,02	-0,01
Porções de cereal	0,10	0,06
Porções de frutas	-0,08	-0,03
Porções de hortaliças	0,04	0,06
Porções de leguminosa	0,13*	-0,07
Porções de laticínios	-0,11*	-0,07
Porções de carne	0,12*	-0,11
Porções de açúcar	0,08	0,06
Porções de óleo	0,10	0,06
Variedade	-0,06	0,01
IAS	-0,09	-0,06

VCT= Valor Calórico Total; %CHO= Percentual de carboidrato; %P= Percentual de proteína; %Lip Total= Percentual de lipídio total; %Lip Sat = Percentual de lipídio saturado; %Lip Mono= Percentual de lipídio monoinsaturado; %Lip Poli= Percentual de lipídio poisaturado; IAS= Índice de Alimentação Saudável.

Modelo 1: sem ajustes

Modelo 2: ajustado para sexo, idade, IMC e VCT

*p<0,05

Os marcadores de função renal (uréia e creatinina) correlacionaram-se positivamente com o AU, sendo que após o ajuste para o modelo 2, os valores permaneceram significativos, porém mais fracos. O HDL-c se correlacionou negativamente com o AU no modelo 1, já no modelo 2, houve diminuição do valor da correlação. Os valores de glicose, TG, gama-gt, PAS e PAD correlacionaram-se positivamente com o AU, dentre estes, a correlação mais forte foi com o TG. Após o ajuste para o modelo 2, houve enfraquecimento das correlações anteriores e colesterol total, proteína totais e albumina se tornaram significativos, porém fracas (Tabela 7).

Tabela 7. Correlação de Pearson dos dados bioquímicos e pressão arterial com as concentrações plasmáticas de AU (n=415).

	AU r (Modelo 1)	AU r (Modelo 2)
Uréia	0,22*	0,12*
Creatinina	0,42*	0,27*
HDL-c	-0,34*	-0,15*
LDL-c	0,09*	0,12*
Glicose	0,10*	0
Colesterol total	0,07	0,12*
Triglicerídeo	0,32*	0,23*
Proteínas Totais	0,13	0,18*
Albumina	0,17	0,10*
Gama-gt	0,21*	0,16
Cálcio	0,18	0,11
Globulos Brancos	0,05	0,06
Neutrófilos	0,05	0,1
Linfócitos	0,00	-0,07
PCR-US	0,02	0,02
PAS	0,15*	0,10
PAD	0,18*	0,14*

HDL = High Density Lipoprotein; LDL-c= Low Density Lipoprotein; PCR-US= Proteína C reativa ultra-sensível; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica.

Modelo 1: sem ajustes

Modelo 2: ajustado para sexo, idade, IMC e IMM

*p<0,05

Realizou-se a razão de chance do indivíduo apresentar as concentrações do AU acima do último quartil (♂AU > 6,5mg/dL e ♀ AU > 5mg/dL), conforme alterações na composição corporal. No modelo 1, além do ajuste para sexo e idade, todos os componentes da composição corporal foram inseridos no mesmo modelo, dessa maneira pode-se observar a influência de cada compartimento isoladamente. Os indivíduos com IMC, CA e %G acima da normalidade apresentaram maior chance de acido úrico elevado. Pouca massa muscular (IMM<P25) apresentou a mesma influência sobre a hiperuricemia. Quando adicionada a SM no ajuste (Modelo 2), IMC, %G e IMM permaneceram significativos, e não foi realizada análise para CA, pois faz parte do diagnóstico da SM. Os quatro componentes da composição corporal avaliados permaneceram significativos quando foi retirada a SM do ajuste e adicionado o PCR (inflamação), gama-gt, LDL, marcadores de filtração glomerular (creatinina e uréia). Quando adicionado os componentes da SM (HDL-c, TG, HAS e glicose) no ajuste, somente o IMC elevado e pouca massa muscular permaneceram significativos (Tabela 8).

Tabela 8. Razão de chance de apresentar o AU no último quartil (♂AU > 6,5mg/dL e ♀ AU > 5mg/dL), conforme a composição corporal (n=415).

	Modelo1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
IMC (Acima do peso vs eutrofico)	2,23 (1,32-3,75)	2,81 (1,5-5,28)	1,97 (1,41-3,41)	2,28(1,13-4,6)
IMM (P25 vs P75)	8,11 (4,52-14,58)	17,51 (7,98-38,48)	7,16 (3,6-14,29)	13,4 (5,21-34,56)
CA (Alterado vs Normal)	2,21 (1,39-3,52)	-	1,91 (1,15-3,16)	1,14 (0,6-2,17)
%G (Alterado vs Normal)	1,96 (1,22-3,16)	1,8 (1,03-3,16)	1,76 (1,04-2,98)	1,54 (0,81-2,9)
Modelo 1 – ajustado por sexo, idade e outros componentes da composição corporal				
Modelo 2 – Modelo 1 + SM				
Modelo 3 – Modelo 1 + PCR, gama-gt, LDL, creatinina, uréia, albumina				
Modelo 4 – Modelo 3 + HDL, TG, HAS e glicose				

Os dados bioquímicos foram reunidos no mesmo modelo e foi adicionado o ajuste para sexo e idade (Modelo 1). Os valores alterados de creatinina, HDL-c, LDL-c e TG, juntamente com os valores do último quartil de gama-gt e PCR foram significativos em elevar a chance dos indivíduos apresentarem AU elevado. Quando adicionada a composição corporal no ajuste (Modelo 2), os valores de creatinina e HDL-c perderam o efeito, entretanto, gama-gt, LDL-c e TG permaneceram significativos. Também foi adicionada a SM no ajuste (Modelo 3), TG permaneceu significativo e o último quartil do PCR-US e valores alterados de uréia tornaram-se significativos, elevando a chance de elevação do AU. Foi adicionado no modelo a HAS e retirada a SM (Modelo 4), pois dessa maneira, todos os componentes da SM estariam reunidos no mesmo modelo de ajuste, e não foi observada modificações com relação ao último modelo, ou seja, valores alterados de uréia e TG; e valores acima do último quartil do PCR-US são responsáveis pela elevação do AU (Tabela 9).

Tabela 9. Razão de chance de apresentar o AU no último quartil (δ AU > 6,5mg/dL e ϕ AU > 5mg/dL), conforme dados bioquímicos (n=650).

	Modelo1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Creatinina (Alterado vs Normal)	3,25 (1,09-9,69)	1,99 (0,47-8,37)	1,29 (0,20-8,32)	1,41 (0,21-9,32)
Uréia (Alterado vs Normal)	1,25 (0,84-1,86)	1,35 (0,75-2,41)	2,88 (1,35-6,14)	2,61 (1,23-5,56)
Albumina (Q4 vs Q1)	1,4 (0,9-2,21)	0,74 (0,38-1,42)	0,83 (0,33-2,09)	0,86 (0,34-2,17)
HDL-c (Alterado vs Normal)	1,57 (1,12-2,17)	1,21 (0,77-1,90)	1,01 (0,55-1,85)	1,24 (0,70-2,18)
Gama-GT (Q4 vs Q1)	4,58 (2,22-9,44)	3,41 (1,08-10,7)	3,22 (0,85-12,41)	2,91 (0,77-11,04)
Glicose (Alterado vs Normal)	1,05 (0,76-1,44)	1,01 (0,64-1,57)	0,96 (0,52-1,74)	1,22 (0,71-2,09)
LDL-c (Alterado vs Normal)	1,4 (1,04-1,88)	1,52 (1,02-2,28)	1,09 (0,67-1,79)	1,10 (0,67-1,79)
PCR-US (Q4 vs Q1)	2,37 (1,43-3,91)	1,81 (0,91-3,58)	2,88 (1,13-7,34)	2,68 (1,04-6,89)
TG (Alterado vs Normal)	1,83 (1,34-2,50)	2,44 (1,59-3,83)	2,16 (1,15-4,04)	2,62 (1,48-4,63)

Modelo 1 – ajustado por sexo, idade e todos os outros componentes bioquímicos

Modelo 2 – Modelo 1 + IMC, IMM, CC e %G

Modelo 3 – Modelo 2 + SM

Modelo 4 – Modelo 2 + HAS

Com relação à ingestão dietética, o consumo >60% do VCT de CHO, quando comparado a <50% de CHO, representa maior chance elevação do AU (Modelo 1). Sabe-se que a elevada ingestão de CHO pode elevar a glicemia e/ou TG, e estes podem estar relacionados com a elevação do AU, dessa forma, foi realizado o ajuste para ambos (Modelo 2 e 3). Quando a elevada ingestão de CHO é ajustada para glicemia ou TG perde-se o efeito do CHO sobre o AU, assim, a ingestão de CHO poderia influenciar as concentrações séricas de AU de maneira indireta, elevando primeiramente a glicemia ou o TG (Tabela 10). A ingestão das porções da pirâmide alimentar e o IAS não apresentaram influência sobre o AU.

Tabela 10. Razão de chance de apresentar o AU no último quartil (♂ AU > 6,5mg/dL e ♀ AU > 5mg/dL), conforme a ingestão dietética (n=182).

	Modelo1	Modelo 2	Modelo 3
Carboidrato (>60% vs < 50%)	3,22 (1,01-10,27)	1,38 (0,22-8,73)	1,43 (0,23-9,0)
Proteína (>15% vs <15%)	0,99 (0,45-2,18)	1,05 (0,36-3,05)	0,83 (0,28-2,45)
Lipídios totais (>35% vs 25-35%)	1,57 (0,62-4,02)	1,02 (0,27-3,86)	0,88 (0,23-3,36)
Lipídio Saturado (>10% vs <10%)	0,77 (0,35-1,70)	0,32 (0,10-1,0)	0,34 (0,11-1,06)
Lipídio monoinsaturado (>10% vs <10%)	1,38 (0,64-2,98)	2,51 (0,71-8,89)	2,02 (0,56-7,34)
Lipídio polinsaturado (>10% vs <10%)	1,87 (0,82-4,29)	2,05 (0,62-6,82)	2,51 (0,75-8,39)
Colesterol (mg) (>300 vs <300)	1,51 (0,61-3,76)	1,99 (0,33-11,95)	1,25 (0,20-7,83)
Fibra (g) (Q4 vs Q1)	1,06 (0,44-2,55)	1,99 (0,45-8,77)	1,51 (0,33-6,85)

Modelo 1 – ajustado por sexo, idade, IMC, VCT e os outros macronutrientes

Modelo 2 – Modelo 1 + glicose

Modelo 3 – Modelo 1 + TG

Foi realizada análise de regressão múltipla Backward Stepwise para composição corporal, ingestão dietética e análises bioquímicas e de pressão arterial separadamente. Após isto, os principais fatores de cada compartimento foram reunidos para se observar qual fator apresentava maior influência sobre as concentrações séricas de AU. Este modelo estatístico demonstra que o aumento da CA e creatinina; junto com a diminuição de HDL e massa muscular são responsáveis em 36% pelo aumento do AU nas mulheres. Já nos homens, o aumento do IMC e diminuição da massa muscular apresentam 28% de responsabilidade (Tabela 11).

Tabela 11. Análise de regressão múltipla backward stepwise das variáveis estudadas com relação ao AU.

Feminino (n=301)							Masculino (n=133)						
	Beta β	EP	B	EP	t	p		Beta β	EP	B	EP	t	p
intercept			-0,638	0,713	-0,894	0,372	intercept			1,709	0,783	2,183	0,031
CA (cm)	0,475	0,057	0,051	0,006	8,303	0,000	IMC (kg/m²)	0,526	0,081	0,189	0,029	6,538	0,000
MM (kg)	-0,393	0,057	-0,040	0,006	-6,925	0,000	MM (kg)	-0,415	0,081	-0,041	0,008	-5,152	0,000
Creat (mg/dL)	0,242	0,047	2,244	0,440	5,100	0,000							
HDL-c (mg/dL)	-0,197	0,049	-0,016	0,004	-4,046	0,000							
R²	0,36					0,00	R²	0,28					0,00

6. Discussão

Os homens apresentaram valores maiores de uricemia do que as mulheres, o que está de acordo com a literatura (9).

O aumento dos quartis de distribuição da uricemia não esteve acompanhado da elevação da idade. É usualmente referido que com o envelhecimento há redução gradativa da filtração glomerular e, com isso, retenção plasmática dos solutos normalmente excretados pelos rins (96). No presente estudo, a variação etária foi de 21 a 82 anos, mas a maioria entre 40 e 60 anos, provavelmente com pouca variabilidade na filtração glomerular.

As concentrações séricas de AU são mantidas através da síntese e da excreção de urato (8), sendo assim, a creatinina e a uréia sérica, que são consideradas marcadores de função glomerular, estão diretamente ligadas com as concentrações de AU, principalmente pela relação da excreção de urato. Choe *et al*, 2008 (97) relatam que a creatinina tem forte influência sobre as concentrações de urato, onde foi encontrado odds ratio de 21,691. Rathmann *et al* (2007), investigaram as concentrações de AU durante 10 anos em uma população composta por adultos negros e brancos, e identificaram relação independente da creatinina sérica e urato (98).

As concentrações séricas de creatinina foram um dos principais fatores relacionados com o AU para o sexo feminino. Nos modelos de odds ratio (tabela 9), a creatinina alterada eleva a chance de hiperuricemia, mas este fato ocorreu somente no primeiro ajuste do modelo, quando adicionado os componentes da composição corporal, perdeu-se o efeito. Por outro lado, indivíduos com uréia alterada apresentam aproximadamente 2,6 vezes mais chances de elevar o AU, independentemente da influência de outros fatores.

O aumento dos quartis de distribuição da uricemia foi acompanhado pela elevação dos marcadores de adiposidade corporal (peso, IMC, CA e %G).

A CA alterada associou-se positivamente com as concentrações de urato, entretanto, quando ajustada para os outros componentes da SM, perdeu-se o efeito, mostrando que a CA associa-se indiretamente com o AU, pois indivíduos com adiposidade abdominal elevada poderiam apresentar SM e/ou alteração de seus componentes e estes serem responsáveis em afetar o AU. Acredita-se que o TG

seja o principal componente da SM, pois foi o único fator que permaneceu significativo após todos os ajustes.

Outros estudos mostraram a relação entre CA, ou da adiposidade abdominal com o aumento do AU (51, 99), relatando que a gordura visceral está mais relacionada ao aumento de AU do que a subcutânea (100, 101). O tecido adiposo produz diversas citocinas, incluindo leptina, sendo que a provável explicação para a associação entre CA e hiperuricemia seria a associação que Bedir *et al.*, (2003) (52) e Fruehwald-Schultes *et al.*, (1999) (53) encontraram, onde as concentrações séricas de AU estão relacionadas de forma independente com a leptina. Dois mecanismos poderiam explicar essa relação, o primeiro seria a influência da leptina sobre a função renal, diminuindo a excreção renal de AU, já no segundo mecanismo, o AU poderia modular as concentrações de leptina, aumentando sua expressão gênica ou diminuindo sua excreção (53).

O IMC acima de 25kg/m² foi um dos principais componentes associados com a elevação do AU, tanto nos modelos ajustados, quanto na análise de regressão múltipla para o sexo masculino. Também apresentou correlação significativa positiva com a uricemia. O IMC apresenta relação positiva com as concentrações de leptina (102), sendo um dos fatores para elevar o AU.

Além do mais, indivíduos com IMC elevado podem apresentar resistência à insulina, alteração de TG e pressão arterial elevada e todos estes fatores estão ligados ao aumento de AU (26). No nosso estudo não foi mensurada a sensibilidade à insulina e esta poderia ser uma das explicações para a associação entre IMC e AU. Como as análises foram ajustadas para HAS e TG, e os valores permaneceram significativos, isto demonstrou que mecanismos independentes destes dois fatores poderiam explicar tal relação, provavelmente a resistência à insulina.

A elevação do AU é observada em indivíduos com resistência à insulina, provavelmente porque a hiperinsulinemia provocaria menor excreção renal de AU (47). Além disso, a insulina também poderia agir de maneira indireta sobre o AU, já que há associação entre hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.

No presente estudo os indivíduos com TG alterado apresentaram aproximadamente 2,5 vezes mais chances de elevar o AU, isoladamente, sem interferências de outras covariáveis (composição corporal, sexo, idade, inflamação, dislipidemias, SM e HAS). Alguns estudos mostram que elevadas concentrações de

triglicerídios plasmáticos estão relacionados com a hiperuricemia (46, 48-50). Uma das explicações para essa relação seria que durante a síntese de TG haveria maior necessidade de NADPH para a síntese “de novo” de ácidos graxos (48). Matsuura *et al* (1998) relatam que a síntese de ácidos graxos no fígado é ligada à síntese “de novo” de purina, acelerando a produção de AU (51).

Neste estudo as concentrações de AU foram determinadas negativamente pela MM (kg) em homens e mulheres.

Valtueña *et al*, 2005 mostraram que existe correlação inversa entre massa muscular e concentrações séricas de leptina em homens (102), e Fruehwald-Schultes *et al*. (1999) indicam que a leptina seria responsável pelo aumento do AU (53). Apesar do presente estudo não ter dosado as concentrações de leptina, possivelmente os indivíduos com sarcopenia apresentam maiores concentrações dessa citocina, com conseqüente aumento do AU.

Outra hipótese seria a correlação negativa existente entre MM e inflamação (103), sendo que já é relatada a associação entre aumento do AU e marcadores inflamatórios (104). Entretanto, em nosso estudo a massa muscular foi ajustada para inflamação (PCR-US), permanecendo a influência da massa muscular sobre o AU. Possivelmente outros mecanismos influenciariam a associação entre redução de músculo e elevação de AU.

Nós encontramos associação positiva entre AU e PCR-US (inflamação), independentemente da composição corporal (hiperadiposidade e/ou sarcopenia), sexo, idade, e presença de SM e seus componentes, ou seja, existe uma relação direta entre estes dois fatores. Outro estudo demonstrou associação positiva entre inflamação e AU, mas não foi realizado ajuste para observar se o efeito permaneceria o mesmo (105). Estudos *in vitro* mostraram que o AU exerce efeito pro-inflamatório, estimulando a produção de interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral (106).

Um estudo recente observou relação inversa entre IMM e AU em indivíduos saudáveis com idade superior a 40 anos (107). Os autores acreditam que a elevação das concentrações séricas de urato seria fator causal da sarcopenia, principalmente através da elevação da inflamação e do estresse oxidativo (107). Durante o processo de sarcopenia, há elevação das espécies reativas de oxigênio (ROS) e do estresse oxidativo e um dos mecanismos que eleva as EROs durante a inatividade

física do músculo, seria a ativação da via metabólica da xantina oxidase, que eleva a produção de AU e o radical superóxido (108). No presente estudo não foi avaliado o estresse oxidativo, podendo ser um fator causal para esta relação entre AU e IMM, entretanto, ainda são necessários mais estudos analisando a causa e efeito entre estes dois fatores e seus principais mecanismos.

Um estudo mostrou que os indivíduos com maiores concentrações de PCR-US também apresentavam AU elevado, entretanto, o AU foi associado inversamente com nitrosaminas e positivamente com a capacidade total antioxidante do plasma, mostrando efeitos benéficos. Por outro lado, observou-se relações deletérias do urato, como associação inversa com adiponectina e positiva com E-selectina (109). Estas associações podem demonstrar que o AU pode elevar-se para aumentar a capacidade total antioxidante do plasma contra o estresse oxidativo e inflamatório moderado e dessa maneira ser um fator de proteção contra fatores relacionados com as doenças cardiovasculares. Deve-se ressaltar também que o AU pode ser deletério se apresentar concentrações elevadas (12), mostrando assim, a importância da manutenção dos valores de urato dentro da normalidade.

O HDL-c foi um dos principais responsáveis pelo aumento do AU (associação negativa) para o sexo feminino, fato esse observado através da análise de regressão múltipla backward stepwise. mostrou. A correlação negativa entre HDL-c e AU já foi descrita anteriormente (105) e recentemente foi demonstrado que quanto maior a concentração de urato, menor o tamanho das partículas, de HDL-c e LDL-c, proporcionando maior perfil aterogênico (105). O provável mecanismo para a associação inversa entre estes dois fatores seria a relação que existe entre redução de HDL-c e resistência à insulina (54).

Indivíduos com AU elevado possuem chance de 1,6 vezes maior de desenvolver SM (46). A SM é associada com o aumento do estresse oxidativo (110), e sabe-se que o AU é um potente antioxidante (13), podendo supor que o aumento de urato poderia ser decorrente do mecanismo de defesa decorrente desse estresse oxidativo (111). Estes fatores enriquecem ainda mais os nossos resultados, já que os fatores que se associaram com o AU (IMC, IMM, uréia, TG e PCR-US) permaneceram significativos mesmo após o ajuste para a SM.

No presente estudo, a dieta não apresentou grandes influências diretas sobre o AU, mas a dieta inadequada, juntamente com inatividade física poderiam alterar a

composição corporal (maior adiposidade), e esta mudança alteraria o AU. Além disso, uma relação indireta da elevada ingestão de carboidratos, através de possíveis alterações das concentrações de TG e/ou glicemia foi observado.

Com relação ao número de porções ingeridas dos alimentos, observamos que a ingestão de vegetais e frutas não teve correlação significativa com AU. Lotito & Frei (2006) relataram que ocorre aumento da capacidade total antioxidante observada após a ingestão destes alimentos ricos em flavonóides, mas isso não ocorreria pela ação deles (58). Possivelmente o que aumentaria a capacidade total antioxidante seria a elevação do ácido úrico resultante do metabolismo da frutose.

A ingestão de proteína, carnes e leguminosas, que poderia estar relacionada com o aumento da ingestão de purinas, também não teve relação com as concentrações de AU. Alguns estudos mostraram que a alta ingestão de purina não tem influência sobre o AU, pois a dieta rica em purina seria responsável por elevar somente 1 a 2 mg/dL de AU (82, 83). Apesar do presente estudo ter avaliado a ingestão de alimentos de fontes protéicas, não foi realizada a investigação de exclusiva de alimentos fontes de purina. Sendo assim, mais estudos são necessários para que se conheçam os reais efeitos da ingestão de alimentos ricos em purina sobre as concentrações de urato.

Choi *et al* (2004) realizaram um estudo prospectivo de coorte, em homens, e sugeriram que o elevado consumo de alimento marinho estaria relacionado com aumento do AU, mas essa mesma relação não é válida para uma grande ingestão de proteínas de fontes vegetais e animais (81). No presente estudo não foi mensurada a ingestão de alimentos marinhos, mas como não era hábito da população estudada ingerir este tipo de alimento, não houve influência sobre o AU.

Foi observada correlação inversa significativa ($r=-0,11$) entre consumo de laticínios e AU, mas como a correlação foi fraca, não há influência biológica, mas somente estatística, além disso, quando ajustado para sexo, idade, IMC e VCT, perdeu-se a significância. Apesar do presente estudo não ter observado esta relação, outros estudos relataram a associação inversa entre consumo de produtos lácteos e AU (57, 81, 112) e justifica-se que as proteínas constituintes do leite (lactoalbumina e caseína) apresentam efeito uricosúrico (84).

7. Limitações do estudo

- O estudo foi transversal, e algumas relações de causa/efeito não são possíveis de serem comprovadas, apenas se há ou não associação entre os fatores estudados.

- A avaliação da ingestão dietética dos indivíduos foi realizada somente em um dia, sendo que o ideal seria o recordatório alimentar de pelo menos três dias da semana, podendo haver variações na dieta que não foram verificadas.

- Não foram avaliados alguns fatores dietéticos como ingestão de álcool, purinas e bebidas cafeinadas, que são conhecidas pela sua interferência nos valores do AU.

- A resistência à insulina não foi mensurada, sendo que seria de grande valia este tipo de análise, pois alguns mecanismos de elevação de AU estão envolvidos com esse fator.

8. Conclusões

Conclui-se que os principais fatores relacionados com a elevação do AU são antropométricos e bioquímicos indicativos de hiperadiposidade (IMC), hipotrofia muscular (IMM), déficit glomerular (uréia), dislipidemia (TG) e atividade inflamatória (PCR-US).

Especificamente para os sexos, as concentrações de AU foram determinadas positivamente pelo IMC e negativamente pela MM (kg) para os homens. Para o sexo feminino, o AU foi determinado positivamente para CA e creatinina; e negativamente para MM (kg) e HDL-c.

Na atenção primária à elevação da uricemia de não urêmicos sugerem-se condutas de mudança de estilo de vida visando a manutenção da massa magra e redução da massa gorda, e menor preocupação com a composição dietética, exceto pelo risco hiperuricêmico de dietas hipocalóricas e/ou ricas em frutose.

9. Referências

1. Manfredi JP, Holmes EW. Purine salvage pathways in myocardium. *Annu Rev Physiol* 1985;47:691-705.
2. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993;14:615-31.
3. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:125-33.
4. Wu XW, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol* 1992;34:78-84.
5. Watts RW. Uric acid production with particular reference to the role of xanthine oxidase and its inhibition. *Proc R Soc Med* 1966;59:287-92.
6. Mount DB, Kwon CY, Zandi-Nejad K. Renal urate transport. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:313-31, vi.
7. Stone TW, Simons HA. Purines: basic and clinical aspects. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1991.
8. Shima Y, Teruya K, Ohta H. Association between intronic SNP in urate-anion exchanger gene, SLC22A12, and serum uric acid levels in Japanese. *Life Sci* 2006;79:2234-7.
9. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME. *Rheumatology*. 3rd Ed. New York: Mosby; 2003.
10. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-7.
11. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.
12. Kutzling MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther* 2008;324:1-7.
13. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997;27:484-90.
14. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:608-19.
15. Ma YS, Stone WL, LeClair IO. The effects of vitamin C and urate on the oxidation kinetics of human low-density lipoprotein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;206:53-9.
16. Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:9748-52.
17. Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:675-80.
18. Wayner DD, Burton GW, Ingold KU, Barclay LR, Locke SJ. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. *Biochim Biophys Acta* 1987;924:408-19.
19. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A. A pilot study of dual treatment with recombinant tissue plasminogen activator and uric acid in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2173-5.

20. Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman, II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;80:101-10.
21. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med* 2002;33:1363-71.
22. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res* 1998;53:613-25.
23. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:885-92.
24. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
25. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens* 2006;19:1055-62.
26. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105:2619-24.
27. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohnui M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2003;167:73-9.
28. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106:221-6.
29. Burack RC, Keller JB, Higgins MW. Cardiovascular risk factors and obesity: are baseline levels of blood pressure, glucose, cholesterol and uric acid elevated prior to weight gain? *J Chronic Dis* 1985;38:865-72.
30. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health and Nutrition Examination Survey. Jama* 2000;283:2404-10.
31. Baillie JK, Bates MG, Thompson AA, et al. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude. *Chest* 2007;131:1473-8.
32. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1093-100.
33. Organização Pan-Americana de Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. - Brasília, 2003. 60p.
34. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. *Stroke* 2009;40:337-43.
35. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001;285:2486-97.
36. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

37. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e13-8.
38. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-62.
39. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23:469-80.
40. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama* 2002;287:356-9.
41. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
42. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1143-52.
43. Velasquez-Melendez G, Gazzinelli A, Correa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J* 2007;125:155-62.
44. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism* 2008;57:845-52.
45. Abdullah AR, Hasan HA, Raigangar VL. Analysis of the Relationship of Leptin, High-Sensitivity C-Reactive Protein, Adiponectin, Insulin, and Uric Acid to Metabolic Syndrome in Lean, Overweight, and Obese Young Females. *Metab Syndr Relat Disord* 2008.
46. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8:593-8.
47. 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;266:3008-11.
48. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *Eur J Endocrinol* 1998;138:63-9.
49. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4:9.
50. Schachter M. Uric acid and hypertension. *Curr Pharm Des* 2005;11:4139-43.
51. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism* 1998;47:929-33.
52. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J* 2003;44:527-36.
53. Fruehwald-Schultes B, Peters A, Kern W, Beyer J, Pfoetzner A. Serum leptin is associated with serum uric acid concentrations in humans. *Metabolism* 1999;48:677-80.

54. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Metabolism* 1996;45:699-706.
55. Baldus S, Koster R, Chumley P, et al. Oxypurinol improves coronary and peripheral endothelial function in patients with coronary artery disease. *Free Radic Biol Med* 2005;39:1184-90.
56. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-21.
57. Yu KH, See LC, Huang YC, Yang CH, Sun JH. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:243-50.
58. Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med* 2006;41:1727-46.
59. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *Faseb J* 1990;4:2652-60.
60. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58:754S-765S.
61. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F625-31.
62. Champe PC, Harvey RA. *Biochemistry*. 2.ed. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1994. p.253-255. (Lippincotts' illustrated reviews).
63. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995;33:101-7.
64. Hwang IS, Ho H, Hoffman BB, Reaven GM. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Hypertension* 1987;10:512-6.
65. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:80-6.
66. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F423-9.
67. Nguyen S, Choi HK, Lustig RH, Hsu CY. Sugar-sweetened beverages, serum uric acid, and blood pressure in adolescents. *J Pediatr* 2009;154:807-13.
68. Wrolstad RE, Shallenberger RS. Free sugars and sorbitol in fruits--a complication from the literature. *J Assoc Off Anal Chem* 1981;64:91-103.
69. Bode JC, Zelder O, Rumpelt HJ, Wittkamp U. Depletion of liver adenosine phosphates and metabolic effects of intravenous infusion of fructose or sorbitol in man and in the rat. *Eur J Clin Invest* 1973;3:436-41.
70. Rumessen JJ. Fructose and related food carbohydrates. Sources, intake, absorption, and clinical implications. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:819-28.
71. Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2009;169:502-7.
72. Berger L, Gerson CD, Yu TF. The effect of ascorbic acid on uric acid excretion with a commentary on the renal handling of ascorbic acid. *Am J Med* 1977;62:71-6.
73. Stein HB, Hasan A, Fox IH. Ascorbic acid-induced uricosuria. A consequence of megavitamin therapy. *Ann Intern Med* 1976;84:385-8.
74. Gibson T, Rodgers AV, Simmonds HA, Toseland P. Beer drinking and its effect on uric acid. *Br J Rheumatol* 1984;23:203-9.

75. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:816-21.
76. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2005;52:283-9.
77. Drum DE, Goldman PA, Jankowski CB. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch Intern Med* 1981;141:477-9.
78. Eastmond CJ, Garton M, Robins S, Riddoch S. The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br J Rheumatol* 1995;34:756-9.
79. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 1982;307:1598-602.
80. Cuppari L. Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto. 2 ed. Barueri: Manole, 2005, 474 p. .
81. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
82. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
83. Yu T, Yu TF. Milestones in the treatment of gout. *Am J Med* 1974;56:676-85.
84. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol* 1995;11:275-81.
85. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem* 1996;239:70-6.
86. Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1997;339:315-22.
87. Wu T, Giovannucci E, Pischon T, et al. Fructose, glycemic load, and quantity and quality of carbohydrate in relation to plasma C-peptide concentrations in US women. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1043-9.
88. Tsunoda S, Kamide K, Minami J, Kawano Y. Decreases in serum uric acid by amelioration of insulin resistance in overweight hypertensive patients: effect of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent. *Am J Hypertens* 2002;15:697-701.
89. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
90. Heyward VH, Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1.ed. São Paulo, 2000.
91. Segal KR, Van Loan M, Fitzgerald PI, Hodgdon JA, Van Itallie TB. Lean body mass estimation by bioelectrical impedance analysis: a four-site cross-validation study. *Am J Clin Nutr* 1988;47:7-14.
92. Bray G. An approach to the classification and evaluation pf obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff BN. Obesity, 1992; 294-308.
93. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 2000;89:465-71.

94. Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burinil RC. Adaptation of the healthy eating index to the food guide of the Brazilian population. *Revista de Nutrição* 2008;21:545-552.
95. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia* 2006:E24-E78.
96. Sun X, Chen Y, Chen X, et al. Change of glomerular filtration rate in healthy adults with aging. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:506-13.
97. Choe JY, Park SH, Kim JY, Shin IH, Kim SK. Change in serum uric acid between baseline and 1-year follow-up and its associated factors in male subjects. *Clin Rheumatol* 2008;27:483-9.
98. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Roseman JM. Ten-year change in serum uric acid and its relation to changes in other metabolic risk factors in young black and white adults: the CARDIA study. *Eur J Epidemiol* 2007;22:439-45.
99. Bonora E, Targher G, Zenere MB, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:975-80.
100. Hikita M, Ohno I, Mori Y, Ichida K, Yokose T, Hosoya T. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. *Intern Med* 2007;46:1353-8.
101. Tamba S, Nishizawa H, Funahashi T, et al. Relationship between the serum uric acid level, visceral fat accumulation and serum adiponectin concentration in Japanese men. *Intern Med* 2008;47:1175-80.
102. Valtuena S, Numeroso F, Ardigo D, et al. Relationship between leptin, insulin, body composition and liver steatosis in non-diabetic moderate drinkers with normal transaminase levels. *Eur J Endocrinol* 2005;153:283-90.
103. Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH. Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1124-31.
104. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006;27:1174-81.
105. Vekic J, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V, et al. High serum uric acid and low-grade inflammation are associated with smaller LDL and HDL particles. *Atherosclerosis* 2009;203:236-42.
106. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol* 2005;25:39-42.
107. Beavers KM, Beavers DP, Serra MC, Bowden RG, Wilson RL. Low relative skeletal muscle mass indicative of sarcopenia is associated with elevations in serum uric acid levels: Findings from NHANES III *Journal of Nutrition, Health and Aging* 2009;13:177-182.
108. Powers SK, Kavazis AN, DeRuisseau KC. Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:R337-44.
109. Bo S, Gambino R, Durazzo M, et al. Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction. *J Endocrinol Invest* 2008;31:499-504.
110. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1040-52.
111. Tsouli SG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Athyros VG, Elisaf MS. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism* 2006;55:1293-301.

112. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2004;51:1023-9.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)