

Artigo Original

## Associação Entre Uricemia, Síndrome Metabólica e Insulinorresistência em Doentes Obesos: Ácido Úrico Como Novo Marcador Metabólico?



Mariana Barbosa <sup>a,\*</sup>, Inês Ferreira Barros <sup>a</sup>, Claudia Matta-Coelho <sup>b</sup>, Ana Margarida Monteiro <sup>a</sup>, Marta Alves <sup>a</sup>, Maria Lopes Pereira <sup>a</sup>, Vera Fernandes <sup>a</sup>, Selma B. Souto <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Endocrinologia / Hospital de Braga, Braga, Portugal

<sup>b</sup> Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

<sup>c</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar e Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto / Centro Hospitalar e Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

### INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2020-07-14

Accepted/Aceite: 2020-10-11

Final: 2021-01-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2020. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Ácido Úrico;  
Biomarcadores;  
Obesidade;  
Resistência à Insulina;  
Síndrome Metabólica.

Keywords:

Biomarkers;  
Insulin Resistance;  
Metabolic Syndrome;  
Obesity;  
Uric Acid.

### R E S U M O

**Introdução:** A hiperuricemia tem sido associada a fatores envolvidos na síndrome metabólica (SM). O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre ácido úrico (AU) e SM, número de componentes de SM e insulinorresistência (IR), numa população de adultos obesos.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo de obesos integrados no projeto TOBe (Tratamento não cirúrgico da Obesidade) do Hospital de Braga. Excluíram-se doentes sob terapêutica hipouricemiante, sem doseamento de AU e/ou sem informação que permitisse definir SM. Análise estatística realizada com SPSSv22<sup>®</sup> (nível significância  $p < 0,05$ ).

**Resultados:** Dos 239 doentes, 78,7% eram mulheres e 46,4% apresentavam SM. A média da idade foi  $45,08 \pm 12,58$  anos e a média dos níveis de AU  $4,84 \pm 1,28$  mg/dL. Os homens apresentaram níveis de AU mais elevados que mulheres ( $5,99 \pm 1,31$  vs  $4,52 \pm 1,08$  mg/dL,  $p < 0,001$ ), tal como os doentes com SM (*versus* sem SM) ( $5,07 \pm 1,21$  vs  $4,64 \pm 1,31$  mg/dL,  $p = 0,009$ ). Doentes com mais componentes de SM apresentavam níveis mais elevados de AU (0:  $4,4 \pm 1,21$  vs 1:  $4,41 \pm 1,18$  vs 2:  $4,83 \pm 1,4$  vs 3:  $4,98 \pm 1,31$  vs  $\geq 4$ :  $5,22 \pm 1,05$  mg/dL,  $p = 0,024$ ). Nos doentes sem diabetes, níveis mais elevados de AU correlacionaram-se com HOMA-IR mais elevado ( $r = 0,194$ ,  $p = 0,01$ ). Na análise separada por sexo, os resultados mantiveram-se apenas nas mulheres.

**Discussão e Conclusão:** Em mulheres obesas, a presença de SM associou-se a níveis de AU mais elevados, que são tão mais altos quanto mais componentes da síndrome estiverem presentes. Ademais, quanto maior a IR em mulheres obesas sem diabetes, maior o nível de AU. Este surge, assim, como possível marcador de SM e IR, pelo menos no sexo feminino.

### Association Between Serum Uric Acid Level, Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Obese Patients: Can Uric Acid Be Considered a New Metabolic Marker?

#### A B S T R A C T

**Introduction:** Hyperuricemia has been associated with several factors that contribute to metabolic syndrome (MS). Our aim was to determine the association between serum uric acid (UA) levels and MS, number of MS components and insulin resistance (IR) in obese patients.

**Methods:** Retrospective study of obese patients followed in specific appointments at Hospital de Braga (Non surgical Treatment of Obesity project). We excluded patients under UA lowering medi-

\* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: [marianamb013@gmail.com](mailto:marianamb013@gmail.com) (Mariana Barbosa)

Hospital de Braga

Sete Fontes - São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

<https://doi.org/10.26497/ao200049>

1646-3439/© 2020 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

cation, without UA measurements and/or with no information about MS diagnosis. Statistical analysis was performed using SPSSv22® (significance defined as  $p < 0.05$ ).

**Results:** Of 239 patients, 78.7% were female and 46.4% had MS. The mean age was  $45.08 \pm 12.58$  years and mean serum UA level  $4.84 \pm 1.28$  mg/dL. Males presented higher UA levels compared with females ( $5.99 \pm 1.31$  vs  $4.52 \pm 1.08$  mg/dL,  $p < 0.001$ ), as well as patients with MS (versus without MS) ( $5.07 \pm 1.21$  vs  $4.64 \pm 1.31$  mg/dL,  $p = 0.009$ ). Mean UA levels increased as the number of MS components increased (0:  $4.4 \pm 1.21$  vs 1:  $4.41 \pm 1.18$  vs 2:  $4.83 \pm 1.4$  vs 3:  $4.98 \pm 1.31$  vs  $\geq 4$ :  $5.22 \pm 1.05$  mg/dL,  $p = 0.024$ ). In non-diabetic patients, higher UA levels correlated with higher HOMA-IR ( $r = 0.194$ ,  $p = 0.01$ ). Analysing by sex, results remained significant only in females.

**Discussion and Conclusion:** In obese women, MS presence was associated with higher UA levels, which were significantly elevated as the number of MS components increased. Moreover, a positive correlation with HOMA-IR was found in non-diabetic obese women. This suggests UA as a possible new metabolic marker for MS and IR, at least in females.

## Introdução

A síndrome metabólica (SM) constitui uma condição clínica de origem metabólica que engloba uma constelação de fatores de risco cardiovascular: obesidade de predomínio abdominal, elevação da pressão arterial, dislipidemia aterogénica e elevação da glicemia plasmática.<sup>1</sup> A prevalência de SM está a aumentar em todo o mundo e a sua comprovada relação com doença cardiovascular e diabetes *mellitus* tipo 2 tornam-na um dos mais importantes problemas de saúde atuais a nível global.<sup>2</sup> Contudo, estudos sugerem que os fatores de risco atualmente definidos na SM não explicam todo o espectro de doença cardiovascular observado nestes doentes, e outros marcadores têm vindo a ser sugeridos para integrar também a definição de SM, como a hiperuricemia.<sup>3-6</sup>

O ácido úrico é o produto final do metabolismo das purinas nos humanos.<sup>7</sup> Era encarado como um produto metabólico inerte, mas recentemente tem sido apontado por estudos experimentais e clínicos como tendo papel relevante numa série de doenças crónicas, incluindo doença renal crónica, doença hepática não alcoólica, hipertensão arterial, diabetes e SM.<sup>8</sup>

A evidência sobre a associação entre ácido úrico e SM permanece controversa. Há estudos que demonstram que indivíduos com SM apresentam valores mais elevados de ácido úrico, bem como relatos de uma associação positiva entre os níveis de ácido úrico e a ocorrência de várias alterações metabólicas, sugerindo o doseamento deste elemento como componente adicional no diagnóstico da síndrome.<sup>9-12</sup> Por outro lado, outros trabalhos têm reportado ausência de associação entre níveis elevados de ácido úrico e presença ou desenvolvimento de SM.<sup>13-15</sup> Para além disso, a associação específica entre ácido úrico e insulinoresistência (IR) também tem sido alvo de estudo.<sup>16,17</sup>

Assim, o objetivo deste trabalho foi determinar a existência de associação entre os níveis séricos de ácido úrico e SM, número de componentes de SM presentes e IR, numa população de adultos obesos.

## Material e Métodos

### Desenho de estudo

Estudo retrospectivo que incluiu adultos obesos seguidos em Consulta de Endocrinologia no Hospital de Braga, integrados no projeto de Tratamento não cirúrgico da Obesidade – TObe. Excluímos doentes sob terapêutica hipouricemiante, doentes sem doseamento sérico de ácido úrico e aqueles sem informação clínica que permitisse estabelecer a presença de SM, perfazendo um total de 239 doentes. Recolhemos a informação a partir dos respetivos processos clínicos.

SM foi definida de acordo com os critérios *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP

III): presença de pelo menos 3 de 5 componentes para diagnóstico - obesidade abdominal, elevação dos triglicéridos, redução do colesterol-HDL, elevação da pressão arterial e alteração do metabolismo da glicose.<sup>1</sup> IR foi avaliada com recurso ao cálculo do índice de resistência à insulina *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance* (HOMA-IR), a partir dos valores séricos de glicose em jejum e insulina.<sup>18</sup>

Recolhemos dados demográficos e clínicos: sexo, idade, diagnóstico de hipertensão arterial, dislipidemia e alteração do metabolismo da glicose (hiperglicemia intermédia ou diabetes), presença de SM e número de componentes de SM identificados. Tendo em conta o número reduzido de doentes com quatro e cinco componentes de SM na nossa população ( $n = 21$  e  $n = 22$ , respetivamente), optou-se por agrupar estes doentes. Também avaliamos os parâmetros antropométricos registados na primeira consulta (peso, estatura, índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica), bem como os resultados analíticos até 2 meses após a primeira consulta (ácido úrico, glicose plasmática em jejum, insulina, triglicéridos e colesterol-HDL) com cálculo do HOMA-IR.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa IBM SPSS® Statistics v.22, considerando significância estatística para  $p < 0,05$ . Na avaliação de variáveis contínuas e categóricas utilizámos testes paramétricos (teste-t para amostras independentes e *one-way* ANOVA) e não paramétricos (Mann-Whitney) de acordo com a respetiva distribuição. O teste qui-quadrado foi utilizado para variáveis categóricas enquanto que a correlação de Spearman foi utilizada para variáveis contínuas que não cumpriam pré-requisitos para o respetivo teste paramétrico. Apresentamos os dados sob a forma de frequência absoluta e relativa, média±desvio-padrão e mediana (percentil 25 – percentil 75), de acordo com a respetiva distribuição das variáveis (avaliada por testes de normalidade e histograma).

## Resultados

A maioria da população era do sexo feminino (78,7%) e quase metade apresentava critérios de SM (46,4%). A média da idade foi de  $45,08 \pm 12,58$  anos, variando entre 18 e 78 anos. A média do índice de massa corporal (IMC) foi de  $39,99 \pm 5,24$  kg/m<sup>2</sup> (mínimo: 30,5 kg/m<sup>2</sup>, máximo: 58,5 kg/m<sup>2</sup>) e a média dos níveis de ácido úrico foi de  $4,84 \pm 1,28$  mg/dL (mínimo: 2,1 mg/dL, máximo: 9,4 mg/dL). A **Tabela 1** esquematiza os principais dados relativos à caracterização clínica, antropométrica e analítica dos doentes incluídos. No que diz respeito à comparação dos níveis de ácido úrico entre sexos, os homens apresentaram níveis significativamente mais elevados que as mulheres ( $5,99 \pm 1,31$  versus (vs)  $4,52 \pm 1,08$

Tabela 1. Caracterização clínica, antropométrica e analítica da população.

Parâmetro	Total
Sexo feminino (n=239)	188 (78,7)
Idade (anos) (n=239)	45,08±12,58
Peso (kg) (n=239)	103,71±15,84
Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> ) (n=239)	39,99±5,24
Ácido úrico (mg/dL) (n=239)	4,84±1,28
Síndrome metabólica (n=239)	111 (46,4)
Número de componentes de síndrome metabólica (n=239)	2 (1-3)
Perímetro abdominal (cm) (n=230)	122 (114-131)
Pressão arterial sistólica (mmHg) (n=228)	136,63±15,54
Pressão arterial diastólica (mmHg) (n=228)	81,62±11,46
Glicose plasmática em jejum (mg/dL) (n=239)	92 (86-102)
Triglicérides (mg/dL) (n=238)	111 (81-148,25)
Colesterol-HDL (mg/dL) (n=239)	50,15±12,02
Hipertensão arterial (n=238)	105 (44,1)
Dislipidemia (n=239)	97 (40,6)
Alteração do metabolismo da glicose (n=239)	57 (23,8)
HOMA- IR (n=233)	3,15 (2,06-4,98)

Resultados sob a forma de n (%), média±DP ou mediana (P25-P75)

mg/dL,  $p<0,001$ ). Por sua vez, não verificamos uma correlação estatisticamente significativa entre ácido úrico e idade ( $r=0,117$ ,  $p=0,07$ ).

Os níveis de ácido úrico foram significativamente mais elevados em doentes com SM vs doentes sem critérios para esta síndrome ( $5,07\pm 1,21$  vs  $4,64\pm 1,31$  mg/dL,  $p=0,009$ ). No entanto, quando procedemos à subanálise deste resultado por sexo não foram encontradas diferenças nos níveis de ácido úrico em homens com SM ( $n=27$ ) e sem SM ( $n=24$ ):  $5,7\pm 1,22$  vs  $6,33\pm 1,36$  mg/dL ( $p=0,088$ ), enquanto que mulheres com SM ( $n=84$ ) apresentaram valores de ácido úrico mais elevados que mulheres sem SM ( $n=104$ ):  $4,87\pm 1,15$  vs  $4,25\pm 0,94$  mg/dL,  $p<0,001$ . Verificamos também que na população total, doentes com mais componentes de SM apresentavam níveis mais elevados de ácido úrico, sendo esta diferença estatisticamente significativa: 0 componentes ( $n=3$ ):  $4,4\pm 1,21$  mg/dL; 1 componente ( $n=57$ ):  $4,41\pm 1,18$  mg/dL; 2 componentes ( $n=68$ ):  $4,83\pm 1,4$  mg/dL; 3 componentes ( $n=68$ ):  $4,98\pm 1,31$  mg/dL; 4 ou 5 componentes ( $n=43$ ):  $5,22\pm 1,05$  mg/dL ( $p=0,024$ ) (Fig. 1). Dividindo por sexos, nas mulheres esta associação também se verificou ( $p<0,001$ ) enquanto que nos homens não se encontraram diferenças ( $p=0,115$ ).

Quando avaliamos os componentes de SM isoladamente, foi possível verificar que doentes com diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) apresentavam níveis de ácido úrico mais elevados que doentes sem HTA:  $5,2\pm 1,39$  vs  $4,55\pm 1,12$  mg/dL,  $p<0,001$ . O mesmo ocorreu nos indivíduos com alteração do metabolismo da glicose (hiperglicemia intermédia ou diabetes) em comparação com doentes sem este diagnóstico:  $5,18\pm 1,02$  vs  $4,73\pm 1,34$  mg/dL ( $p=0,019$ ), bem como nos indivíduos com dislipidemia ( $5,08\pm 1,31$  vs  $4,67\pm 1,24$  mg/dL,  $p=0,017$ ). Mais especificamente, encontramos uma correlação negativa entre níveis de ácido úrico e de colesterol-HDL ( $r=-0,201$ ,  $p=0,002$ ) e uma correlação positiva entre níveis de ácido úrico e de triglicérides ( $r=0,225$ ,  $p<0,001$ ). Por último, também se encontrou uma correlação positiva entre ácido úrico e perímetro abdominal ( $r=0,240$ ,  $p<0,001$ ).

Nos doentes sem diabetes ( $n=182$ ), constatamos uma cor-

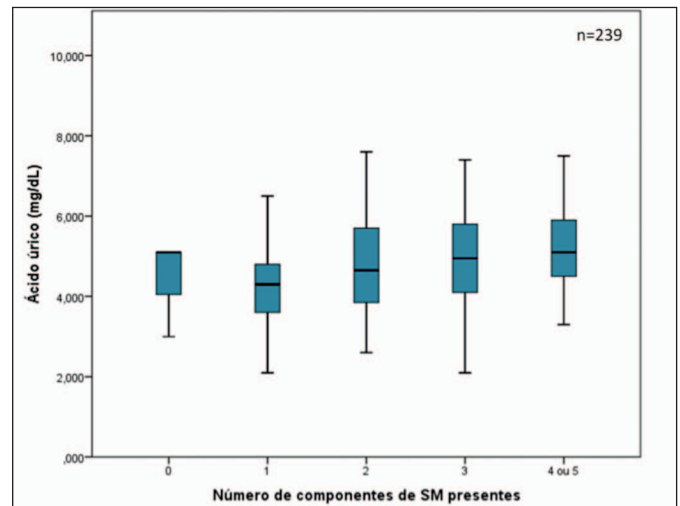


Figura 1. Níveis séricos de ácido úrico de acordo com o número de componentes de síndrome metabólica presentes.

relação positiva entre os níveis de ácido úrico e o HOMA-IR ( $r=0,194$ ,  $p=0,01$ ). Nas mulheres, níveis mais elevados de ácido úrico correlacionaram-se com maior IR (HOMA-IR mais elevado) ( $r=0,174$ ,  $p=0,037$ ).

## Discussão

Não existe uma definição universalmente aceite para hiperuricemia; foram sugeridos diferentes cut-offs mas o conhecimento sobre o papel fisiopatológico mais abrangente deste elemento levou vários autores a considerar o valor de ácido úrico sérico  $> 6$  mg/dL para definição clínica.<sup>19,20</sup> Para efeitos de análise e interpretação dos resultados, não consideramos nenhum limiar para o nível de ácido úrico, avaliando esta variável de forma contínua. Verificamos que o valor médio de ácido úrico nesta população de obesos se encontra dentro do intervalo dito normal, o que de acordo com a literatura,<sup>6,12</sup> poderá indicar que mesmo valores normais de ácido úrico poderão implicar já algum efeito metabólico adverso, mas mais estudos serão necessários para avaliar esta hipótese.

Está também descrito que os valores considerados normais em homens são superiores aos das mulheres em idade reprodutiva devido à estimulação da *clearance* renal de ácido úrico induzida por componentes estrogénicos, efeito atenuado no período pós-menopausa.<sup>21</sup> Com efeito, encontramos também na nossa população diferença nos níveis médios de ácido úrico entre homens e mulheres (sendo a média da idade nas mulheres de  $45,14\pm 13,17$  anos), tal como noutros trabalhos.<sup>9</sup>

Na nossa população de adultos obesos, os doentes com diagnóstico de SM apresentaram níveis de ácido úrico significativamente mais elevados que doentes sem SM. Este resultado vai de encontro a relatos prévios que compararam adultos com SM com adultos saudáveis.<sup>6,12,22,23</sup> Os resultados encontrados quando realizamos subanálise por sexos também já foram descritos em trabalhos que mostraram que a concentração de ácido úrico está mais intimamente associada com SM e seus componentes em mulheres do que em homens.<sup>24,25</sup> De qualquer forma, na amostra em estudo a prevalência de indivíduos do sexo feminino foi significativamente superior, pelo que o número algo limitado de doentes do sexo masculino incluído pode ter condicionado estes resultados, o que deve ser tido em conta na interpretação dos mesmos.

Apesar de no nosso trabalho os níveis de ácido úrico serem mais elevados em indivíduos com SM e de termos encontrado na

literatura vários estudos que estão de acordo com os nossos resultados, também está descrita evidência noutro sentido. Por um lado, Zhang *et al* mostraram que o ácido úrico constituía um fator de risco independente para SM, sendo que concentrações mais altas aumentavam o risco de desenvolvimento de SM.<sup>26</sup> Babio *et al* descreveram a mesma associação numa população europeia de idade avançada.<sup>27</sup> Nejatnamini *et al* reportaram em 2015 que níveis mais elevados de ácido úrico, mesmo dentro de valores de referência normais, estavam associados a um maior risco para SM, sendo que para cada aumento de 1 mg/dL de ácido úrico, o risco de desenvolver SM aumentava cerca de 2 vezes.<sup>6</sup> Chen *et al* já tinham relatado em 2007 que indivíduos com hiperuricemia (definida neste trabalho como ácido úrico  $\geq 7$  mg/dL em homens e  $\geq 6$  mg/dL em mulheres) apresentavam aproximadamente 1,6 vezes mais risco de SM que aqueles sem hiperuricemia, em ambos os sexos.<sup>28</sup> Dados de uma amostra representativa de adultos dos EUA (NHANES III) indicaram que a prevalência de SM aumenta substancialmente com níveis crescentes de ácido úrico sérico, variando entre 18,9% (IC 95% 16,8-21) para valores de ácido úrico inferiores a 6 mg/dL até 70,7% (IC 95% 51,4-89,9) para valores iguais ou superiores a 10 mg/dL.<sup>29</sup> Khichar *et al* sugerem inclusivamente que o ácido úrico se pode tornar num marcador bioquímico de *screening* útil no diagnóstico precoce da SM, apesar de reforçarem a necessidade de mais estudos.<sup>11</sup> Nesta mesma linha, Jeong *et al* sugeriram na sua amostra *cut-offs* de ácido úrico para determinação da presença de SM por idade e sexo (6,05 mg/dL nos homens e 4,45 mg/dL nas mulheres), reforçando que mesmo valores considerados normais deverão ser tidos em atenção no contexto diagnóstico.<sup>12</sup> Por outro lado, foram também publicados trabalhos que argumentam contra o ácido úrico como marcador de SM: Wang *et al* estudaram uma população de mulheres chinesas e não encontraram evidência de que a elevação dos níveis de ácido úrico fosse um fator de risco causal para o desenvolvimento de SM ou seus componentes, não apoiando assim a terapêutica hipouricemiantes como forma de prevenção de SM ou doenças cardiovasculares.<sup>14</sup> Por fim, Yu *et al* descreveram uma associação negativa entre a variação percentual do nível de ácido úrico e a incidência de SM em doentes saudáveis, mesmo após ajuste para o valor de ácido úrico basal, sugerindo que o aumento nos níveis de ácido úrico poderia atuar como mecanismo protetor.<sup>15</sup>

Apesar da associação ser controversa e de dois estudos longitudinais recentes mostrarem também resultados inconsistentes<sup>15,30</sup> no nosso trabalho indivíduos com um maior número de componentes da SM apresentaram níveis de ácido úrico mais elevados. Estes achados estão de acordo com outros trabalhos já publicados.<sup>6,9,17,23,31</sup> Adicionalmente, na análise separada por sexo, esta associação manteve-se apenas nos indivíduos do sexo feminino. Lin *et al* em 2006<sup>9</sup> e Khichar *et al* em 2016<sup>11</sup> relataram que os níveis séricos de ácido úrico eram mais elevados e aumentavam de forma linear à medida que o número de componentes de SM aumentava, sendo que o componente que apresentou a associação mais forte foi a hipertrigliceridemia no primeiro trabalho e a IR no segundo.

Encontrámos também na nossa população uma associação entre os níveis de ácido úrico e a presença dos diferentes componentes de SM isoladamente. Com efeito, esta relação está também descrita em algumas publicações individualmente para hipertensão arterial,<sup>32</sup> obesidade,<sup>33,34</sup> hiperglicemia,<sup>35</sup> hipertrigliceridemia e baixo colesterol-HDL.<sup>11,36</sup>

No que diz respeito à IR, na nossa amostra de mulheres não diabéticas, níveis mais elevados de ácido úrico correlacionaram-se com HOMA-IR mais elevado. De facto, a IR foi já sugerida

como fator contribuinte para o desenvolvimento de SM e o seu eventual papel na ligação entre SM, diabetes e hiperuricemia tem sido estudado.<sup>17</sup> Yoo *et al* encontraram uma correlação significativa entre os níveis de ácido úrico e o HOMA-IR,<sup>37</sup> bem como Avula *et al*, que mostraram na sua amostra que mesmo após ajuste para variáveis confundidoras, um valor de HOMA-IR  $> 3,4$  estava associado de forma independente com hiperuricemia (neste trabalho definida como ácido úrico sérico  $> 6,8$  mg/dL).<sup>16</sup> Por seu lado, Adnan *et al* reportaram que o valor médio de ácido úrico em doentes com IR era tendencialmente mais elevado que em doentes sem IR mas sem significância estatística.<sup>17</sup> Outro trabalho encontrou uma associação positiva entre os níveis de ácido úrico e a ocorrência de *acanthosis nigricans* mesmo após ajuste para o HOMA-IR, sugerindo o ácido úrico como fator de risco para *acanthosis nigricans* independente da IR e que poderá ser utilizado para selecionar indivíduos obesos em maior risco de apresentar alterações metabólicas graves.<sup>10</sup>

Relativamente ao mecanismo fisiopatológico subjacente à associação entre ácido úrico e SM, este permanece por esclarecer, sendo sugeridas algumas hipóteses. Pensa-se que o ácido úrico poderá despoletar um estado de disfunção endotelial pela redução da biodisponibilidade endotelial de óxido nítrico.<sup>38</sup> O óxido nítrico parece ter um papel importante no desenvolvimento de resistência à insulina, na medida em que o seu défice leva a redução do fluxo sanguíneo para tecidos como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, bloqueando assim a ação da insulina.<sup>39</sup> Para além disso, a hiperinsulinemia reduz a excreção urinária de ácido úrico, resultando em hiperuricemia.<sup>40</sup> Outros mecanismos biológicos propostos para explicar a relação entre ácido úrico e SM para além da IR e da disfunção endotelial incluem o stress oxidativo, lesões renais microvasculares e o desequilíbrio entre vasodilatação e vasoconstrição.<sup>10</sup> Com efeito, modelos animais de ratinhos com hiperuricemia induzida por uma dieta rica em frutose mostram o desenvolvimento de componentes da SM (aumento do peso e da pressão arterial sistólica, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia) enquanto que a administração de fármacos hipouricemiantes a estes animais, como o alopurinol, conseguia prevenir ou reverter estas características.<sup>41</sup> Contudo, e apesar desta associação comprovada entre níveis elevados de ácido úrico e disfunção vascular e metabólica, também foi demonstrado um efeito antioxidante do ácido úrico. Isso pode ser explicado pelo facto de a função do ácido úrico ser diferente nos meios intra e extracelular: enquanto funciona como potente antioxidante nos fluidos extracelulares, tem efeito pró-oxidante no interior das células. Adicionalmente, está descrito que em condições de isquemia, a sua atividade antioxidante é ultrapassada pelos efeitos pró-oxidantes e pró-inflamatórios das espécies reativas de oxigénio geradas.<sup>8,42</sup>

O nosso trabalho apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a natureza transversal do estudo limita à partida a obtenção de conclusões sobre a causalidade inerente à associação entre ácido úrico e SM. Para além disso, apesar de terem sido excluídos doentes sob terapêutica hipouricemiantes, não foram tidos em conta outros potenciais fatores confundidores do doseamento de ácido úrico, como o consumo de álcool, o uso de fármacos como diuréticos, estatinas e fibratos, bem como o conteúdo em purinas da dieta, sendo esta uma limitação transversal à maioria dos trabalhos publicados sobre o tema. Por outro lado, a nossa população incluiu apenas doentes com obesidade, o que, apesar de representar grande parte dos doentes com SM que encontramos na prática clínica, compromete a extrapolação dos resultados para populações de indivíduos normoponderais. Quanto ao tamanho amostral, o número reduzido de indivíduos do sexo masculino pode também



ter condicionado os resultados, devendo ser alvo de interpretação crítica. Por outro lado, muitos dos trabalhos publicados nesta área são referentes a populações asiáticas, pelo que resultados num grupo de doentes ocidentais constitui uma mais-valia, além de abordar patologia prevalente e transversal a muitas especialidades médicas.

## Conclusão

Na nossa população de adultos obesos, indivíduos com SM apresentaram níveis de ácido úrico mais elevados que indivíduos sem SM. Verificámos também uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de ácido úrico e o número de componentes de SM presentes, bem como com o HOMA-IR em doentes sem diabetes. Na análise separada por sexo, os resultados descritos mantiveram-se apenas nos indivíduos do sexo feminino. Assim sendo, estes dados apoiam a evidência que propõe o ácido úrico como possível marcador metabólico de SM e IR, pelo menos em mulheres, embora sejam necessários mais estudos neste sentido.

## Responsabilidades Éticas

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Fontes de Financiamento:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos Dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Proteção de Pessoas e Animais:** Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

**Proveniência e Revisão por Pares:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## Ethical Disclosures

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Protection of Human and Animal Subjects:** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

**Provenance and Peer Review:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## References / Referências

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and

2. Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415–28.
4. Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens*. 2006;19:1055–62.
5. Lanasma MA, Sautin YY, Ejaz AA, Madero M, Le M, Manitius J, et al. Uric acid and metabolic syndrome: what is the relationship? *Curr Rheumatol Rev*. 2011;7:162–169.
6. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricaemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatol*. 2014;2014:852954. doi: 10.1155/2014/852954.
7. Nejatnamini S, Ataie-Jafari A, Qorbani M, Nikoohemat S, Kelishadi R, Asayesh H. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:1e7. doi: 10.1186/s40200-015-0200-z.
8. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375:318. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7.
9. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3–8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026.
10. Lin SD, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2006;69:512–6. doi: 10.1016/S1726-4901(09)70320-X.
11. Zhu C, Cui R, Gao M, Rampersad S, You H, Sheng C, et al. The Associations of Serum Uric Acid with Obesity-Related Acanthosis nigricans and Related Metabolic Indices. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5438157. doi: 10.1155/2017/5438157.
12. Khichar S, Choudhary S, Singh VB, Tater P, Arvinda RV, Ujjawal V. Serum uric acid level as a determinant of the metabolic syndrome: a case control study. *Diab Metabol Syndr*. 2016;11:19–23. doi: 10.1016/j.dsx.2016.06.021.
13. Jeong J, Suh YJ. Association between serum uric acid and metabolic syndrome in Koreans. *J Korean Med Sci*. 2019;34:e307. doi: 10.3346/jkms.2019.34.e307.
14. Li L, Song Q, Yang X. Lack of associations between elevated serum uric acid and components of metabolic syndrome such as hypertension, dyslipidemia, and T2DM in overweight and obese Chinese adults. *J Diabetes Res*. 2019;2019:3175418. doi: 10.1155/2019/3175418.
15. Wang L, Zhang T, Liu Y, Tang F, Xue F. Association of Serum Uric Acid with Metabolic Syndrome and Its Components: A Mendelian Randomization Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 6238693. doi: 10.1155/2020/6238693.
16. Yu TY, Jin SM, Jee JH, Bae JC, Lee MK, Kim JH. The protective effects of increasing serum uric acid level on development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J*. 2019;43:504–20. doi: 10.4093/dmj.2018.0079.
17. Avula NR, Shenoy D. Evaluation of association of hyperuricaemia with metabolic syndrome and insulin resistance. *J Clin Diagn Res*. 2016;10:OC32–4. doi: 10.7860/JCDR/2016/22182.9113.
18. Adnan E, Rahman IA, Faridin HP. Relationship between insulin resistance, metabolic syndrome components and serum uric acid. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:2158–62. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.001.
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
20. Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:186–91. doi: 10.1097/BOR.0000000000000028.
21. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:1295–306.
22. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Hum Reprod*. 2013;28:1853–62. doi: 10.1093/humrep/det085.
23. Numata T, Miyatake N, Wada J, Makino H. Comparison of serum uric acid levels between Japanese with and without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80:1–5.
24. 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.
25. Yang T, Chu CH, Bai CH, You SL, Chou YC, Chou WY, et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study. *Atherosclerosis*. 2012;220:525–31. doi: 10.1016/j.athero.2012.05.025.

- atherosclerosis.2011.11.014.
25. Tani S, Matsuo R, Imatake K, Suzuki Y, Takahashi A, Yagi T, et al. The serum uric acid level in females may be a better indicator of metabolic syndrome and its components than in males in a Japanese population. *J Cardiol*. 2020;76:100-8. doi: 10.1016/j.jcc.2020.01.011.
  26. Zhang Q, Zhang C, Song X, Lin H, Zhan D, Meng W, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health*. 2012;12:419. doi: 10.1186/1471-2458-12-419.
  27. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:173-80. doi: 10.1016/j.numecd.2014.10.006.
  28. Chen LY, Zhu WH, Chen ZW, Dai HL, Ren JJ, Chen JH, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2007;8:593-8.
  29. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120:442-7.
  30. Sumiyoshi H, Ohyama Y, Imai K, Kurabayashi M, Saito Y, Nakamura T. Association of uric acid with incident metabolic syndrome in a Japanese general population. *Int Heart J*. 2019;60:830-5. doi: 10.1536/ihj.18-444.
  31. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol*. 2005;95:865-8.
  32. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol*. 1990;131:1017-27.
  33. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Ann Epidemiol*. 1998;8:250-61.
  34. 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;10:283:2404-10.
  35. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:1737-42.
  36. Cibičková L, Langová K, Vaverková H, Kubičková V, Karásek D. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome. *Physiol Res*. 2017;18;66:481-7. doi: 10.33549/physiolres.933410.
  37. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, Kim BJ, Kim BS, Kang JH, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;69:928-33.
  38. Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:967-78.
  39. Vincent MA, Barrett EJ, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S. Inhibiting NOS blocks microvascular recruitment and blunts muscle glucose uptake in response to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285:123-9.
  40. Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease, and metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:1059-64.
  41. 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;290:625-31.
  42. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392.