

Perfil de lipoproteínas e triglicerídeos plasmáticos em pacientes com hiperuricemia*

Plasmatic lipoprotein and triglycerides profile in hyperuricemic patients

Lívia Nascimento de Matos¹, Vera Soibelman², Cristiane Bitencourt Dias³, Wercules Oliveira³

*Recebido do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A hiperuricemia é um transtorno metabólico caracterizado pelo excesso de urato no sangue. Apesar de alguns estudos mostrarem que o urato plasmático é um marcador prognóstico em pacientes com alto risco cardiovascular, não existem estudos controlados que analisem a relação dessa substância com lipoproteínas plasmáticas e triglicerídeos na população do Brasil. Os objetivos desse estudo foram determinar o perfil lipídico dos pacientes com hiperuricemia; avaliar a possível associação entre níveis de urato plasmático, triglicerídeos e lipoproteínas do colesterol.

MÉTODO: Foram analisados os dados clínicos e laboratoriais de 90 indivíduos atendidos ambulatorialmente em hospital terciário. Destes, 77 pacientes apresentavam hiperuricemia e 13 indivíduos controles, com uricemia normal e similar média de idade, função renal e sexo. Os seguintes parâmetros bioquímicos foram avaliados: urato plasmático, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos.

RESULTADOS: Foram analisados 77 pacientes com hiperuricemia (65,2 ± 14,3 anos, 65 homens), com uricemia entre 6 e 14,3 mg/dL e 13 controles (69,5 ± 11,6 anos, 9 homens) com ácido úrico sérico ≤ 5,9 mg/dL. Observaram-se maiores níveis de VLDL-colesterol e triglicerídeos séricos

no grupo de pacientes quando comparado aos controles ($p < 0,05$). Encontrou-se, ainda, diferença significativa nos níveis de VLDL-colesterol e triglicerídeos entre os pacientes com hiperuricemia leve e acentuada ($p < 0,05$) e entre aqueles com hiperuricemia acentuada e os indivíduos controles ($p < 0,01$). Matriz de Pearson mostrou correlação positiva entre ácido úrico sérico e triglicerídeos e VLDL-colesterol séricos.

CONCLUSÃO: Neste estudo observou-se significativo aumento nos níveis de triglicerídeos plasmáticos e VLDL-colesterol em pacientes ambulatoriais com hiperuricemia e que, tal aumento tem uma marcada correlação linear com os níveis de urato plasmático.

Descritores: colesterol LDL, HDL colesterol, hiperlipidemias, hiperuricemia, triglicerídeos.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hyperuricemia is metabolic disorder characterized by the excess of plasmatic uric acid. Although studies have reported the role of uric acid as a prognostic marker in patients with high cardiovascular risk, there are no studies that analyze the association between uric acid and plasmatic lipoproteins and triglycerides in a Brazilian population. The aims of this study are to determine the lipid profile in patients with hiperuricemia; to evaluate any possible association between uric acid, plasmatic lipoproteins and triglycerides.

METHOD: This study comprised 77 patients with hiperuricemia and 13 controls matched to age, gender and renal function, which attended medical consult in a tertiary general hospital. The following parameters were analyzed: plasmatic uric acid, triglycerides, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, and VLDL-cholesterol.

RESULTS: We evaluated 77 hiperuricemic patients (65.2 ± 14.3 y, 65 male), with uricemia between 6 e 14.3 mg/dL and 13 controls (69.5 ± 11.6 y, 9 male) with uric acid < 5.9 mg/dL. Higher levels of VLDL-cholesterol and triglycerides were observed in hiperuricemic patients compare to controls ($p < 0.05$). We also observed significant differences of VLDL-cholesterol and triglycerides between the patients with high and mild levels of uric acid ($p < 0.05$) and

1. Médica Aprimorada do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)

2. Diretora do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)

3. Médico Assistente do Serviço de Clínica Médica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE)

Apresentado em 24 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 17 de dezembro de 2009

Endereço para correspondência:

Dr. Wercules Oliveira

Av. Rouxinol, 857/112 - Moema

04516-001 São Paulo, SP

Fones: (11) 8266-0643 – 5055-1272

E-mail: wercules@me.com

between high levels of hyperuricemia and controls. ($p < 0.01$). Moderate linear correlation was shown by means of Pearson matrices, between uric acid and triglycerides and VLDL-cholesterol.

CONCLUSION: In this study we observed a significant increasing in the VLDL-cholesterol and triglycerides in patients with hyperuricemia. Such alteration seems to have a remarkable linear correlation to the levels of plasmatic uric acid.

Keywords: cholesterol HDL, cholesterol LDL, hiperuricemia, hiperlipidemias, triglycerides.

INTRODUÇÃO

A hiperuricemia é um transtorno metabólico caracterizado pelo excesso de urato no sangue, produto de uma desordem no metabolismo das purinas¹. Além de estar relacionada com o desenvolvimento de artropatias, a hiperuricemia é um preditor independente de mortalidade em pacientes de alto risco cardiovascular². Metanálise abrangendo 16 estudos prospectivos que analisaram a relação entre hiperuricemia e risco de evento coronariano, concluiu que a população com maiores valores de urato sérico, apresentou aumento de 10% no risco de doença arterial coronariana (odds ratio 1,13 - intervalo de confiança 1,07 – 1,20)³.

O colesterol de baixa densidade (LDL-colesterol) é considerado um forte preditor de desenvolvimento precoce de aterosclerose. Vários estudos referem que a redução dos níveis do LDL-colesterol tem significante impacto na diminuição da mortalidade cardiovascular e geral em curto e longo prazo, sendo o alto nível de LDL-colesterol o maior causador de coronariopatia⁴. Da mesma forma, níveis aumentados de triglicérides, associados ou não a níveis aumentados de LDL-colesterol e diminuídos de HDL-colesterol, têm mostrado estreita relação com o aumento do risco para eventos cardiovasculares maiores, como síndromes coronarianas, acidentes vasculares encefálicos e periféricos⁵. Até o momento, não está definida na literatura se existe associação linear de hiperuricemia com fatores de aumento de risco cardiovascular como hipercolesterolemia e trigliceridemia na população do Brasil. Da mesma forma ainda não foi estudado, na nossa população, se pacientes com níveis aumentados de urato obedecem a algum perfil característico de distribuição plasmática das lipoproteínas e triglicérides.

Os objetivos desse estudo foram determinar o perfil lipídico dos pacientes com hiperuricemia nos diferentes níveis séricos de ácido úrico; avaliar a possível associação entre níveis de urato plasmático, triglicérides e lipoproteínas do colesterol.

MÉTODO

Estudo observacional, que envolveu a análise retrospectiva de dados de 77 pacientes em acompanhamento no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo – Francis-

co Morato de Oliveira, com diagnóstico de hiperuricemia (urato sérico maior que 6,0 mg/dL)⁶ e 13 indivíduos controles com similares médias de idade, sexo e função renal, atendidos ambulatorialmente entre 2006 e 2008. O grupo de pacientes foi dividido em subgrupos de acordo com o nível sérico de urato: grupo I ou hiperuricemia discreta (urato 6,00 a 6,99 mg/dL) com $n = 10$, grupo II ou hiperuricemia moderada (urato 7,00 a 7,99 mg/dL) com $n = 23$ e grupo III ou hiperuricemia acentuada (urato $\geq 8,00$ mg/dL) com $n = 44$. O grupo de indivíduos controles foi denominado grupo controle. Os dados laboratoriais informados nos prontuários foram coletados através de sistema informatizado interno do hospital. Os seguintes parâmetros bioquímicos foram avaliados: urato plasmático, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicérides.

Análise estatística

Os dados analisados foram expressos em médias \pm desvio-padrão. As variáveis contínuas dos dados bioquímicos foram expostas em subgrupos (grupo I, grupo II, grupo III e grupo controle). Análise de Variância foi utilizada para comparar diferenças nos níveis de lipoproteínas e triglicérides séricos nos diversos níveis de gravidade de hiperuricemia. Comparação após ANOVA de Bonferroni foi utilizada para obter a diferença entre grupos quanto às variáveis bioquímicas. O nível de significância foi definido com $p < 0,05$. Matriz de correlação simples de Pearson foi empregada para avaliar o grau de associação entre o urato plasmático e as variáveis significativamente diferentes pela ANOVA.

RESULTADOS

Um total de 77 pacientes ($65,2 \pm 14,3$ anos, 65 homens), com uricemia entre 6,0 e 14,3 mg/dL e 13 controles ($69,5 \pm 11,6$ anos, 9 homens) com níveis menores de 5,9 mg/dL foram avaliados. A média de idade do grupo de pacientes com hiperuricemia não diferiu daquela dos indivíduos controles assim como a frequência de indivíduos do sexo masculino. Observaram-se maiores níveis de VLDL-colesterol, triglicérides e, como esperado, de urato nos indivíduos com hiperuricemia ($p < 0,05$). Todas as outras variáveis bioquímicas avaliadas estão expostas na tabela 1.

A comparação após ANOVA de Bonferroni mostrou diferença significativa entre os níveis séricos de triglicérides e VLDL-colesterol do grupo III e grupo I ($p = 0,01$), e entre grupo III e grupo controle ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de LDL-colesterol e HDL-colesterol (Tabela 2 e Gráfico 1).

No modelo de matriz linear simples de Pearson, observou-se correlação positiva entre os níveis de urato, triglicérides ($r = 0,48$ com $p < 0,05$) e VLDL-colesterol ($r = 0,47$, com $p < 0,05$) (Gráfico 2).

Tabela 1 – Variáveis demográficas e bioquímicas nos pacientes hiperuricêmicos e controles

Variáveis	Controles (N = 13)	Pacientes (N = 77)	p-valor
Idade (anos)	69,5 ± 11,6	65,2 ± 14,3	0,31
Sexo masculino (%)	69,2	84,4	0,09
Uricemia (mg/dL)	5,0 ± 0,6	8,7* ± 1,8	< 0,01
LDL-colesterol (mg/dL)	89,8 ± 30,9	106,0 ± 38,3	0,15
VLDL-colesterol (mg/dL)	26,0 ± 11,4	39,6* ± 15,7	0,04
HDL-colesterol (mg/dL)	48,15 ± 9,11	43,22 ± 14,25	0,23
Triglicerídeos (mg/dL)	130,2 ± 57,0	209,9* ± 103,9	< 0,01
Glicemia (mg/dL)	106,1 ± 15,1	110,0 ± 36,8	0,70
Creatinina (mg/dL)	2,1 ± 1,5	2,2 ± 1,9	0,8
Ureia (mg/dL)	64,5 ± 31,0	65,3 ± 37,2	0,9

*p < 0,05 (Análise de Variância)

Tabela 2 – Perfil de lipoproteínas em pacientes com hiperuricemia.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
LDL-colesterol (mg/dL)	80,3 ± 19,8	105,3 ± 36,0	112,5 ± 40,0
VLDL-colesterol (mg/dL)	25,4 ± 12,0	39,8 ± 14,0	42,8 ± 15,6*
HDL-colesterol (mg/dL)	45,2 ± 21,4	42,3 ± 9,27	43,3 ± 14,5
Triglicerídeos (mg/dL)	127,2 ± 59,0	199,4 ± 69,4	234,1 ± 115,3*

*p = 0,01 (Teste após ANOVA de Bonferroni)

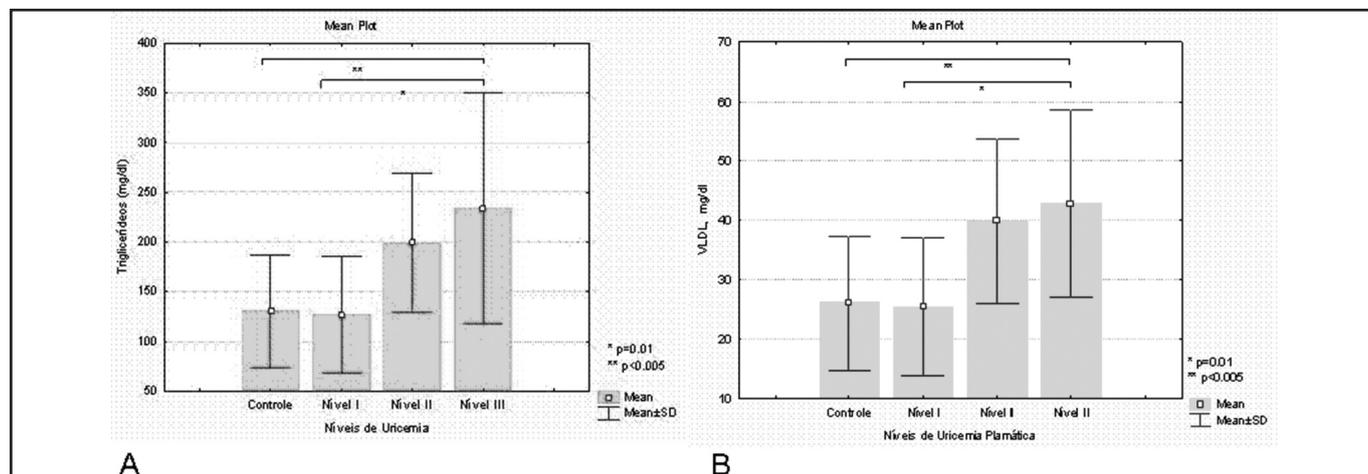


Gráfico 1 – Comparação dos níveis de triglicerídeos (A) e VLDL-colesterol (B) entre controles, hiperuricemia discreta (grupo I), moderada (grupo II) e acentuada (grupo III)

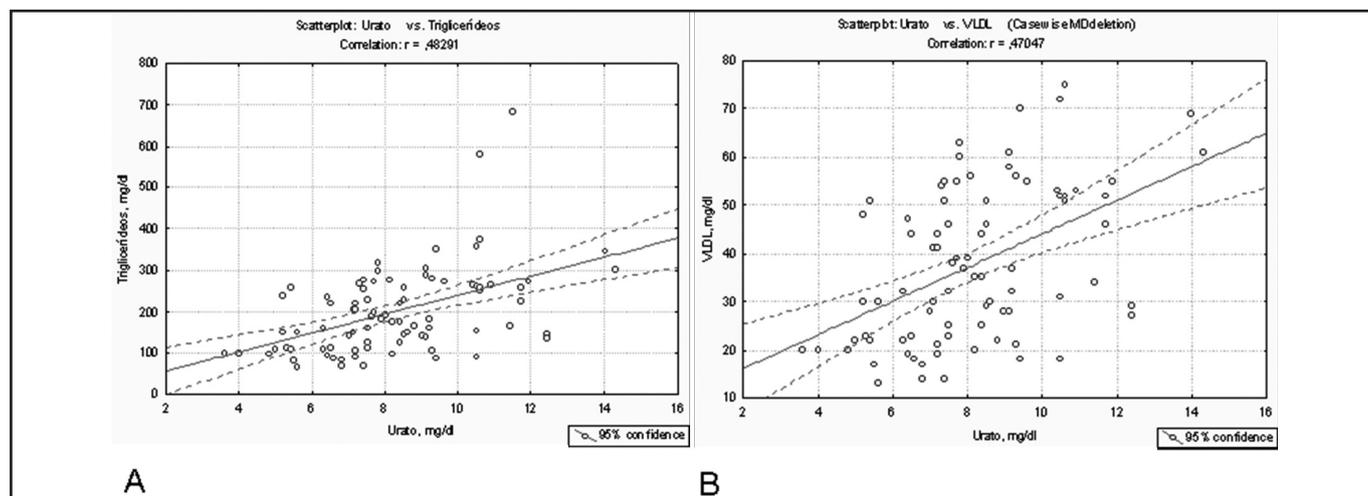


Gráfico 2 – Correlação de Pearson entre: A) urato e triglicerídeos e B) urato e VLDL-colesterol.

DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo foram os níveis elevados de triglicerídeos plasmáticos em pacientes com hiperuricemia comparados aos controles pareados para idade, sexo e função renal, e que esse aumento foi linear em relação aos níveis de urato plasmático na população estudada. Outros estudos demonstraram maiores níveis de triglicerídeos em pacientes com hiperuricemia em outras populações^{7,8}.

A excreção renal diminuída de urato associado à ingestão rica em purinas são as principais causas de hiperuricemia⁹. Isso frequentemente ocorre em pacientes em uso crônico de diuréticos ou condições associadas à redução da taxa de filtração glomerular renal. Etanol está associado ao aumento do catabolismo das purinas no fígado e aumento da formação de ácido lático, que bloqueia a secreção renal de urato¹⁰. A produção aumentada de urato também poderia ser causada por um “turnover” acelerado de nucleoproteínas em condições hematológicas como anemia hemolítica e leucemias, e em situações com intensa proliferação e morte celular, como é o caso da psoríase¹¹.

A hiperuricemia está definida na literatura como um fator de risco para artropatias e como marcador prognóstico para pacientes com alto risco cardiovascular⁸. No entanto, a relação entre as elevações séricas de ácido úrico e o perfil de lipoproteínas do colesterol e triglicerídeos em pacientes com risco cardiovascular baixo ou moderado, na população do Brasil, ainda não está totalmente esclarecida. Segundo grandes estudos epidemiológicos, níveis elevados de LDL-colesterol e triglicerídeos estão relacionados à risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores como acidente vascular encefálico (AVE), síndromes coronarianas e morte por causas gerais¹². Altos níveis de triglicerídeos plasmáticos estão isoladamente ligados à aterosclerose acelerada, e por extensão, ao risco de AVE e risco coronariano mesmo em pacientes com LDL-colesterol normal¹³.

Grande número de desordens aumenta os níveis de triglicerídeos plasmáticos. Dentre elas podem-se citar a obesidade, diabetes *mellitus*, síndrome nefrótica, hipotireoidismo, reposição de estrogênio, uso de betabloqueadores e imunossupressores. Nesse contexto, ocorre menor atividade da enzima lipase lipoprotéica que age sobre a degradação de quilomícrons e VLDL ocasionando um acúmulo dessas substâncias¹⁴.

No presente estudo, encontrou-se significativa correlação entre os níveis de urato e triglicerídeos plasmáticos, o que sugere umnexo fisiopatológico comum a essas duas condições. Esse achado poderia ser parcialmente explicado pela sobreposição de fatores causais secundários comuns às duas condições como aumento da ingestão de gordura animal, estilo de vida sedentário, maior prevalência de obesidade e outros distúrbios metabólicos como diabetes *mellitus* e síndrome plurimetabólica⁸. Essa associação, na opinião dos

autores, indica que uma detalhada investigação clínico-laboratorial do perfil lipídico e do metabolismo de pacientes com hiperuricemia é recomendável, com o objetivo de intervir precocemente na redução do risco cardiovascular associado ao aumento dos triglicerídeos plasmáticos.

As principais limitações do estudo foram inerentes ao seu desenho retrospectivo. Uma dessas limitações foi a dificuldade de análise de variáveis clínicas como a medida de circunferência abdominal e quadril, o que incrementaria o inventário de informações a serem analisadas. Outra limitação foi o reduzido número de indivíduos controles (n = 13) com similares média de idade, função renal e frequência de sexo masculino. Um maior número de controles poderia revelar diferença significativa, entre os grupos, de outras lipoproteínas, uma vez que algumas variáveis demonstraram uma tendência de aumento nos seus níveis séricos de acordo com o aumento no urato plasmático, como foi o caso do LDL-colesterol. Contudo, apesar do reduzido número de controles no atual estudo, observou-se marcante diferença entre os níveis de triglicerídeos entre os grupos. A dificuldade de reunir indivíduos idosos, do sexo masculino, com algum grau de disfunção renal e com ácido úrico normal, chamou a atenção para um possível aumento de prevalência de hiperuricemia nessa população, dado que merece estudos futuros.

CONCLUSÃO

No presente estudo observou-se significativo aumento nos níveis de triglicerídeos plasmáticos e VLDL-colesterol em pacientes ambulatoriais com hiperuricemia e que, tal aumento tem uma marcada correlação linear com os níveis de urato plasmático.

REFERÊNCIAS

1. Peixoto MR, Monego ET, Jardim PC, et al. Diet and medication in the treatment of hyperuricemia in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol*, 2001;76:463-472.
2. Puig JG, Martínez MA, Mora M, et al. Serum urate, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors. A population-based study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2008;27:620-623.
3. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*, 2005;2:e76.
4. 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 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002;106:3143-3421

5. Lerman RH, Minich DM, Darland G, et al. Enhancement of a modified Mediterranean-style, low glycemic load diet with specific phytochemicals improves cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome and hypercholesterolemia in a randomized trial. *Nutr Metab*, 2008;5:29.
6. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2008;359:1811-1821.
7. Lin S, Tsai DH, Hsu SR. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J Chin Med Assoc*, 2006;69:512-516.
8. Nan H, Oiao Q, Soderberg S, et al. Serum uric acid and components of the metabolic syndrome in non-diabetic populations in Mauritian Indians and Creoles and in Chinese in Qingdao, China. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008;6:47-57.
9. Schumacher HR Jr. The pathogenesis of gout. *Cleve Clin J Med*, 2008;75:(Suppl5):S2-S4.
10. Inokuchi T, Ka T, Yamamoto A, et al. Effects of ethanol on monosodium urate crystal-induced inflammation. *Cytokine*, 2008;42:198-204.
11. Rényi I, Bárdi E, Udvardi E, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res*, 2007;13:57-62.
12. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, 1998;97:1837-1847.
13. Antonios N, Angiolillo DJ, Silliman S. Hypertriglyceridemia and ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2008;60:269-278.
14. Wittrop HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutation, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*, 1999;99:2901-2907.