

MANUSCRITO 1

Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade.

Este manuscrito será submetido ao periódico São Paulo Medical Journal. As instruções para autores estão disponíveis em:
<http://www.scielo.br/revistas/spmj/iinstruc.htm>

Hiperuricemia se associa a um pior controle autônomo do coração em idosos residentes na comunidade

Artigo Original - Estudo transversal

Rafael da Silva Passos¹, Rafael Pereira².

¹Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

²Fisioterapeuta, Professor, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

Autor correspondente:

Rafael Pereira, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho / Jequié 45210-506, Bahia, Brasil.

Email: rafaelpereira@uesb.edu.br

Não houve conflito de interesses entre os autores.

INTRODUÇÃO

O ácido úrico (AU) é o produto do metabolismo das purinas, resultado da ação da enzima Xantina Oxidase^{1,2}, processo no qual se observa liberação de radicais livres³, o que tem levado a medida da concentração sérica de AU a ser considerado um marcador de status pró-oxidante⁴. Este estado pró-oxidante favorece a instalação de um quadro pró-inflamatório sistêmico⁵, potencializando impacto negativo sobre o sistema cardiovascular.

O aumento do risco cardiovascular promovido pelas elevadas concentrações séricas de AU tem sido cada vez mais reportado, sendo amplamente associado a desfechos como hipertensão⁶⁻¹⁰, estenose arterial intracraniana¹¹, resistência à insulina e Diabetes Mellitus¹², Síndrome Metabólica^{2,13,14}, disfunção endotelial¹⁵, insuficiência renal^{16,17} e até mesmo mortalidade por eventos cardiovasculares¹⁸.

O sistema nervoso autônomo (SNA) tem reconhecida participação no processo fisiopatológico de diversas disfunções cardiovasculares¹⁹, sendo o aumento da atividade simpática e redução da cardioproteção oferecida pela porção parassimpática os pontos-chaves neste processo²⁰. Não obstante, estudos prévios têm apontado uma relação direta entre o estado hiperurêmico e um perfil de desbalanço simpátovagal, avaliado através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), em população adulta jovem²¹, bem como doentes renais crônicos²².

A VFC tem sido amplamente usada como um indicador de atividade simpátovagal²³. A análise da variabilidade dos intervalos RR sucessivos pode ser feita através de métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) e métodos não lineares, sendo que este último viabiliza a obtenção de parâmetros mais adequados para quantificar fenômenos complexos como a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA^{24,25}. Dentre os métodos não lineares de avaliação da VFC está a *Symbolic Analysis*²⁶, que identifica padrões de variação dos intervalos RR que são agrupados em 3 perfis de variação, V0, V1 e V2, sendo V0 relacionado à predominância da atividade simpática, V1 com o balanço simpátovagal e V2 com o predomínio parassimpático^{27,28}.

Desta forma, o objetivo desse estudo é de comparar parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca, obtidos através da *Symbolic Analysis*, entre idosos com e sem hiperuricemia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, analítico, de base populacional, parte da coorte “Condições de saúde e estilo de vida de idosos residentes em um município de pequeno porte”, iniciada no ano de 2013. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi realizado em um município de pequeno porte da Bahia (Aiquara), com população estimada de 4725 habitantes, sendo 13% da população geral (618 habitantes) idosos. Participaram do estudo todos os habitantes da cidade com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos e residentes na zona urbana do município de Aiquara-Bahia. Os idosos foram identificados a partir da listagem de todos os indivíduos cadastrados na única Unidade de Saúde da Família do município, que apresenta cobertura total, o que garante o caráter censitário de tal levantamento.

Foram excluídos do estudo os idosos institucionalizados, os que não foram encontrados após três tentativas de contato em dias e turnos diferentes, os que não completaram os exames e os que não conseguiram responder os questionários ou realizar os testes por questões cognitivas, que foram avaliadas pelo Mini exame do estado mental (MEEM)²⁹ ou limitações físicas, que foram avaliadas no momento de cada teste.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão aplicados, a amostra total do estudo foi de 228 idosos. No entanto, houveram perdas amostrais por conta de não comparecimento no dia da coleta sanguínea ou da coleta da VFC, o que inviabilizou a análise, de modo que a amostra final do presente estudo foi de 202 idosos.

Variáveis estudadas

Foi realizada uma coleta de 10 ml de sangue venoso (fossa antecubital) em jejum de 12 horas para dosagem da concentração sérica de ácido úrico, seguindo métodos laboratoriais recomendados pelos fabricantes dos kits e equipamentos. Os intervalos RR sucessivos usados para análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca, foram obtidos a partir do monitor de frequência cardíaca Polar® RS800CX

(30- GAMELIN et al, 2006). Foi realizado um registro de 5 minutos em decúbito dorsal (31- MALIK et al, 1996), e os dados coletados foram analisados pelo método *Symbolic Analysis* (28- PORTA et al, 2007), que consiste analisar a variabilidade dos intervalos RR codificando os intervalos em 6 níveis, variando de 0 a 5 (i.e., transformação de dados contínuos em milissegundos para uma escala ordinal), Conforme apresentado na figura 1, após a conversão citada, são realizadas análises da variabilidade a cada 3 batimentos seguidos (i.e., a cada 3 intervalos RR).

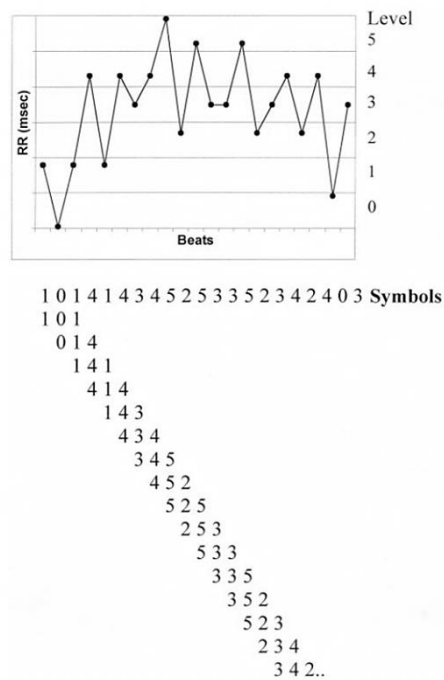


Figura 1. Ilustração do método de conversão dos intervalos RR registrados em milissegundos para uma escala ordinal de 6 níveis e a subsequente identificação da variabilidade destes níveis a cada 3 batimentos (i.e., a cada 3 intervalos RR). Fonte - Guzzetti et al.²⁷.

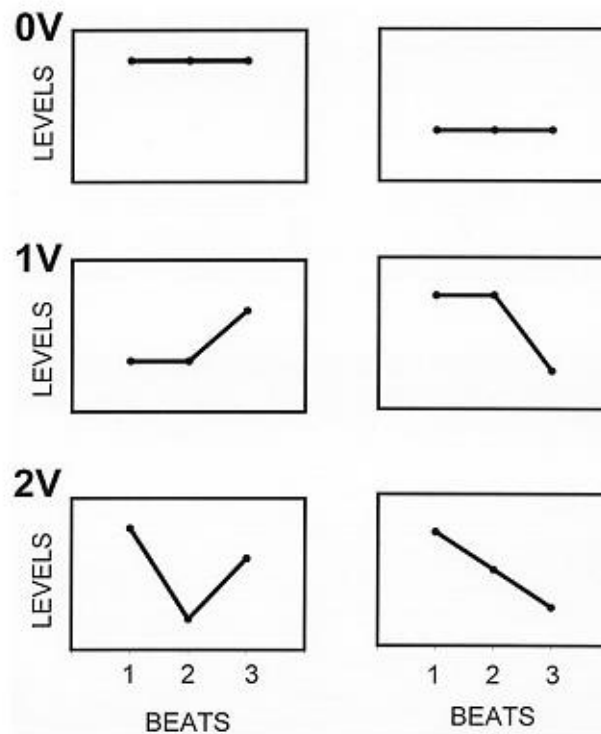


Figura 2. Classificação dos padrões de variação dos batimentos conforme proposto por Guzzetti et al.²⁷.

A classificação citada permite identificar padrões de variação denominados de 0V, quando não há variação entre os 3 batimentos sucessivos, 1V, quando há apenas variação, e 2V quando há duas variações entre os 3 batimentos sucessivos²⁷ (Figura 2).

Visando normalizar os resultados obtidos com este método, o número de variações 0V, 1V e 2V são apresentados em percentual de cada tipo de variação em relação ao número de batimentos analisados. Sendo assim, os resultados são reportados como 0V%, 1V% e 2V%. Baseado em estudos prévios, conduzidos com bloqueio farmacológico²⁷, bem como resultados de testes autonômicos^{27,28} indicaram que o padrão 0V% se relaciona com a modulação simpática e o padrão 2V% com a modulação parassimpática.

Análise estatística

A prevalência de hiperuricemia na população total, bem como estratificada por sexo foi apresentada com frequência absoluta e relativa. A comparação da proporção de idosos hiperurêmicos do sexo masculino e feminino foi verificada com o teste qui-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada com o teste de

Kolmogorov-Smirnov. A partir das informações de normalidade, foi determinada a utilização do Teste T de Student para as comparações envolvendo a variável V0%, e o Teste de Mann-Whitney para comparações envolvendo as variáveis V1% e V2%. Todos os dados foram reportados como Mediana [Q1 – Q3]. Foi adotado um valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

A prevalência de hiperuricemia foi de 74.8% (151 idosos), dos quais 62.9% (95 idosas) do sexo feminino. Apesar da elevada proporção de mulheres hiperurêmicas, não houve diferença significativa na proporção de homens e mulheres hiperurêmicos.

A tabela 1 apresenta os parâmetros do controle autônomo do coração a partir da análise simbólica, dos idosos com e sem hiperuricemia (Tabela 1). O grupo de idosos hiperuricêmicos apresentou uma proporção significativamente maior de variações do tipo V0, e significativamente menor de variações do tipo V2, quando comparado ao grupo com concentrações normais de AU.

Tabela 1. Parâmetros do controle autônomo do coração, obtidos pelo método Symbolic Analysis, de idosos com e sem hiperuricemia.

	Hiperuricemia (-)	Hiperuricemia (+)	Valor de p
V0 (%) *	38.7 [24.1 - 55.7]	45.9 [26.7 - 61.1]	0.04 ^Φ
V1 (%) §	41.6 [34.4 - 47.9]	39.7 [28.9 - 47.5]	0.101
V2 (%) §	16.7 [9.5 - 28.2]	12.5 [8.1 - 23.7]	0.05 ^Φ

(*) Teste t de Student (§) Teste de Mann-Whitney. Todos os dados reportados como mediana [Q1 – Q3]; (Φ) Diferença significativa entre grupos ($p \leq 0.05$).

DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi de comparar parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca em idosos com concentração sérica de ácido úrico normal e hiperuricêmicos. Os resultados mostraram que o grupo de idosos hiperuricêmicos apresentou valores significativamente maiores para o parâmetro V0% e menores para

o parâmetro V2%, quando comparados aos valores dos idosos com níveis normais de ácido úrico.

Os efeitos do ácido úrico sobre o sistema cardiovascular têm sido amplamente reportados³¹, os quais influenciam direta ou indiretamente o controle autônomo do coração^{16,32,34,35}. De fato, a relação entre a concentração sérica de ácido úrico e a atividade do SNA tem sido abordada na literatura científica, sendo proposto que maiores concentrações séricas de ácido úrico se associam a maior atividade simpática em indivíduos adultos jovens^{16,21}.

O estudo de Kunikullaya et al.²¹ demonstrou que maiores concentrações séricas de AU se associam a negativamente a indicadores de atividade parassimpática (RMSSD, pNN50, HF power e HFn.u.) e positivamente a indicadores de atividade simpática (LF power, LFn.u.), em adultos jovens. O estudo citado utilizou apenas parâmetros lineares obtidos no domínio do tempo e no domínio da frequência, enquanto estudos recentes têm demonstrado que a análise da variabilidade dos intervalos RR através de métodos não-lineares, como a SA, é mais adequados para quantificar fenômenos complexos como a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA^{24,25}.

O sistema cardiovascular é caracterizado por um padrão complexo de funcionamento, com propriedades não lineares, de modo que, parâmetros obtidos através de métodos não-lineares fornecem melhores informações quando comparados aos métodos lineares (domínio do tempo e da frequência) quando a intenção é analisar a probabilidade de desfechos clínicos^{24,25}. No presente estudo, optou-se por analisar a variabilidade dos intervalos RR através do método não linear denominado *Symbolic Analysis*, sendo possível identificar que os valores de V0%, foram significativamente maiores no grupo de idosos hiperuricêmicos.

O parâmetro V0% se relaciona com a modulação simpática^{27,28}, de modo que os resultados aqui encontrados corroboram resultados de estudos que identificaram, em uma população jovem, uma correlação negativa entre os níveis de ácido úrico e o parâmetro espectral *low-frequency*, um indicador de atividade simpática²¹. Em conjunto estes resultados indicam que níveis mais altos de ácido úrico se relacionam com uma maior atividade simpática tanto em jovens quanto em idosos, o que

preocupa, visto que maior atividade simpática impacta em maior estresse cardiovascular³⁶.

Paradoxalmente, o urato, que pode atuar como um antioxidante, tem se mostrado um excelente marcador clínico de status pró-oxidante e pró-inflamatório³⁷⁻³⁹. Adicionalmente, elevados níveis séricos de AU podem induzir a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)³²⁻³⁵. Esta maior atividade do SRAA pode colaborar para a maior atividade simpática observada em nosso estudo, dado o reconhecido feedback positivo entre a porção simpática do SNA e o SRAA^{40,41}.

Os menores valores de V2% nos indivíduos hiperuricêmicos indicam uma menor atividade parassimpática, a qual tem uma ação reconhecidamente cardioprotetora³¹. Kunikullaya et al.²¹, utilizando parâmetros temporais (SDNN, pNN50 e RMSSD) e espectrais (*High-frequency*) indicadores de atividade parassimpática, também observaram associação negativa e significativa com os valores de AU séricos em indivíduos jovens.

A relação entre um status pró-inflamatório e alterações na modulação do SNA tem sido reportada em adultos jovens e idosos^{42,43}. Mais especificamente, parâmetros temporais e espectrais indicadores de modulação simpato-vagal se apresentam alterados em pessoas com um status inflamatório, até mesmo quando este se apresenta de forma subclínica⁴²⁻⁴⁴. Tal fato pode justificar os resultados de nosso estudo, visto que o AU tem grande potencial pró-inflamatório, além de estimular a atividade do SRAA, gerando um estado que favorece o desbalanço simpato-vagal caracterizado por maior atividade simpática e menor atividade parassimpática.

É importante enfatizar que os parâmetros de VFC obtidos através de métodos não lineares, como a SA, se mostram mais confiáveis que os parâmetros temporais e espectrais, quando o objetivo é avaliar a regulação do funcionamento cardíaco mediado pelo SNA⁴⁵. O método não-linear empregado neste estudo para de análise da variabilidade dos intervalos RR tem como principal vantagem uma associação muito bem definida entre os parâmetros quantificados e a atividade simpato-vagal. O parâmetro V2% é claramente associado à atividade parassimpática e seus valores significativamente menores no grupo de idosos hiperurêmicos pode estar associado à inibição da atividade parassimpática advinda do status pró-inflamatório promovido pelo AU sérico. Não obstante, a menor atividade parassimpática pode potencializar o

status pró-inflamatório, visto que é reportada a evidência de uma ação anti-inflamatória do parassimpático⁴⁶. Desta forma, estratégias que visem reduzir os níveis séricos de AU e/ou aumentar a atividade parassimpática em repouso, como a prática regular de atividade física, poderiam contribuir para a melhora da cardioproteção de idosos.

CONCLUSÃO

Nossos resultados indicam que idosos hiperurêmicos apresentam desbalanço simpato-vagal, caracterizado por maior atividade simpática e menor atividade parassimpática, quando comparado a idosos com níveis séricos normais de AU. Essa condição de desbalanço simpato-vagal pode predispor os idosos com hiperuricemia ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

REFERÊNCIAS

1. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005 Apr;20(2):125-33.
2. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2018 May 5.
3. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annual review of physiology*. 2015 Feb 10;77:323-45.
4. Otani N, Toyoda S, Sakuma M, Hayashi K, Ouchi M, Fujita T, Anzai N, Tanaka A, Node K, Uemura N, Inoue T. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertension Research*. 2018 Nov;41(11):923.
5. Lu W, Xu Y, Shao X, Gao F, Li Y, Hu J, Zuo Z, Shao X, Zhou L, Zhao Y, Cen X. Uric acid produces an inflammatory response through activation of NF- κ B in the hypothalamus: implications for the pathogenesis of metabolic disorders. *Scientific reports*. 2015 Jul 16;5:12144.
6. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011 Jan;63(1):102-10.
7. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, Li J. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2014 Dec 1;9(12):e114259.
8. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2016 Jun 15;213:4-7.
9. Scheepers LE, Boonen A, Dagnelie PC, Schram MT, van der Kallen CJ, Henry R, Kroon AA, Stehouwer CD, Arts IC. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *Journal of hypertension*. 2017 Oct 1;35(10):1968-75.
10. Lin X, Wang X, Li X, Song L, Meng Z, Yang Q, Zhang W, Gao Y, Yang Z, Cai H, Bian B. Gender-and Age-Specific Differences in the Association of Hyperuricemia and Hypertension: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Endocrinology*. 2019;2019.
11. Ahn JK, Hwang J, Hwang JH, Yoon WT, Chung PW, Ryu S. The association between serum uric acid and asymptomatic intracranial arterial stenosis in middle-aged Koreans. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018 Jan 1;28(1):14-22.
12. Fiorentino TV, Sesti F, Succurro E, Pedace E, Andreozzi F, Sciacqua A, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Higher serum levels of uric acid are associated with a reduced insulin clearance in non-diabetic individuals. *Acta diabetologica*. 2018 Aug 1;55(8):835-42.
13. Zhang ML, Gao YX, Wang X, Chang H, Huang GW. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2012:12-65.

- 14 - 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. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017 Jan 1;11(1):19-23.
- 15 - Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. The relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of cardiology*. 2012 May 1;59(3):235-42.
- 16 - El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):537-48.
- 17 - Ramirez ME, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy—A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):551-4.
- 18 - Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *Jama*. 2000 May 10;283(18):2404-10.
- 19 - Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'agostino RB. Autonomic imbalance as a predictor of metabolic risks, cardiovascular disease, diabetes, and mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 Jun 1;100(6):2443-8.
- 20 - Wulsin L, Herman J, Thayer JF. Stress, autonomic imbalance, and the prediction of metabolic risk: A model and a proposal for research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2018 Mar 1;86:12-20.
- 21 - Kunikullaya KU, Purushottam N, Prakash V, Mohan S, Chinnaswamy R. Correlation of serum uric acid with heart rate variability in hypertension. *Hipertension y riesgo vascular*. 2015 Oct 1;32(4):133-41.
- 22 - Chen PC, Wu PY, Huang JC, Chen SC, Huang YL. Hyperuricemia is associated with decreased changes in heart rate variability after hemodialysis in non-diabetic patients. *Oncotarget*. 2018 Feb 2;9(9):8738.
- 23 - Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12.
- 24 - Júnior EP, Ribeiro IJ, Freire IV, da Silva Passos R, Casotti CA, Pereira R. The smoking habit negatively influences autonomic heart control in community-dwelling elderly adults. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017 Jul 1;58(4):283-8.
- 25 - de Freitas VP, da Silva Passos R, Oliveira AA, Ribeiro ÍJ, Freire IV, Schettino L, Teles MF, Casotti CA, Pereira R. Sarcopenia is associated to an impaired autonomic heart rate modulation in community-dwelling old adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2018 May 1;76:120-4.
- 26 - Kurths J, Voss A, Saperin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 1995 Mar;5(1):88-94.
- 27 - Guzzetti S, Borroni E, Garbelli PE, Ceriani E, Della Bella P, Montano N, Cogliati C, Somers VK, Mallani A, Porta A. Symbolic dynamics of heart rate variability: A probe to investigate cardiac autonomic modulation. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):465-70.

- 28 - Porta A, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N, Gneccchi-Ruscione T. Assessment of cardiac autonomic modulation during graded head-up tilt by symbolic analysis of heart rate variability. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2007 Jul 1.
- 29 - Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81.
- 30 - Gamelin FX, Berthoin S, Bosquet L. Validity of the polar S810 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2006 May 1;38(5):887-93.
- 31 - Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *Journal of hypertension*. 2018 Sep 1;36(9):1840-6.
- 32 - Feig DI, Madero M, Jalal DI, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric acid and the origins of hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2013 May 1;162(5):896-902.
- 33 - Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM. Hypertension and obesity: correlates with renin-angiotensin-aldosterone system and uric acid. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014 Aug;16(8):559-60.
- 34 - McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: a randomized controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 May 8;12(5):807-16.
- 35 - Borghi C, Rodriguez-Artalejo F, De Backer G, Dallongeville J, Medina J, Nuevo J, Guallar E, Perk J, Banegas JR, Tubach F, Roy C. Serum uric acid levels are associated with cardiovascular risk score: a post hoc analysis of the EURIKA study. *International journal of cardiology*. 2018 Feb 15;253:167-73.
- 36 - Joho S, Ushijima R, Nakagaito M, Kinugawa K. Relation between prognostic impact of hyperuricemia and sympathetic overactivation in patients with heart failure. *Journal of cardiology*. 2019 Mar 1;73(3):233-9.
- 37 - Liu P, Jiang Y, Meng J. Relationship between serum uric acid, metabolic syndrome and resting heart rate in Chinese elderly. *Obesity research & clinical practice*. 2016 Mar 1;10(2):159-68.
- 38 - Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, Tuttle KR, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J, Mazzali M. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension*. 2003 Jun 1;41(6):1183-90.
- 39 - Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*. 2015 Sep 1;33(9):1729-41.
- 40 - Warren JH, Lewis W, Wraa CE, Stebbins CL. Central and peripheral effects of angiotensin II on the cardiovascular response to exercise. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2001 Nov 1;38(5):693-705.

- 41 - Townend JN, Al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*. 1995 Jun;25(6):1270-5.
- 42 - Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *European heart journal*. 2004 Mar 1;25(5):363-70.
- 43 - Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Nov 1;33(10):1305-12.
- 44 - Ackland GL, Minto G, Clark M, Whittle J, Stephens RC, Owen T, Prabhu P, del Arroyo AG. Autonomic regulation of systemic inflammation in humans: a multi-center, blinded observational cohort study. *Brain, behavior, and immunity*. 2018 Jan 1;67:47-53.
- 45 - da Silva DM, Macedo MC, Lemos LB, Vieira FC, Pirôpo US, Andrade HB, Wessel N, Pereira R. Reliability analysis of the heart autonomic control parameters during hemodialysis sessions. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2016 Dec 1;61(6):623-30.
- 46 - Cooper TM, McKinley PS, Seeman TE, Choo TH, Lee S, Sloan RP. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway. *Brain, behavior, and immunity*. 2015 Oct 1;49:94-100.

MANUSCRITO 2

Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade

Este manuscrito será submetido ao periódico São Paulo Medical Journal. As instruções para autores estão disponíveis em:
<http://www.scielo.br/revistas/spmj/iinstruc.htm>

Hiperuricemia se associa a maior adiposidade corporal e pior perfil metabólico em idosos residentes na comunidade

Artigo Original - Estudo transversal

Rafael da Silva Passos¹, Rafael Pereira².

¹Fisioterapeuta, Mestrando em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

²Fisioterapeuta, Professor, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e Saúde (PPGES-UESB)

Autor correspondente:

Rafael Pereira, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. Rua José Moreira Sobrinho, s/n, Jequiezinho / Jequié 45210-506, Bahia, Brasil.

Email: rafaelpereira@uesb.edu.br

Não houve conflito de interesses entre os autores.

INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) está aumentando consideravelmente, especialmente na população idosa, visto que o processo de envelhecimento torna o indivíduo propenso ao desenvolvimento de diversas comorbidades. Esta elevada prevalência de DCNT traz consequências socioeconômicas importantes para a sociedade, sobretudo considerando as diversas ações de saúde necessárias para o combate desse grupo de doenças¹. Desse modo, a identificação de marcadores custo-efetivos é fundamental para facilitar a triagem das DCNT.

Os níveis de ácido úrico (AU) sérico tem se destacado como um candidato a marcador de marcador de diversos processos patológicos, especialmente de origem cardiometabólica. O conhecimento da associação entre a hiperuricemia com o desenvolvimento da artrite gotosa é milenar, outrossim, relatos de um potencial impacto da hiperuricemia sobre parâmetros cardiometabólicos datam de mais de 100 anos² e as evidências mais atuais confirmam esse potencial^{2,3}.

Recentemente é possível identificar um aumento no nível de evidências científicas de uma associação dos altos níveis de ácido úrico com diversas DCNT, como hipertensão⁴, doenças cardiovasculares⁵, diabetes⁶ e obesidade⁷. Elevadas concentrações de AU induzem um estado pró-oxidante e pró-inflamatório sistêmico, os quais são reconhecidamente causadores de disfunção endotelial⁸ e do metabolismo lipídico e glicídico⁹.

A população idosa é naturalmente mais susceptível a alterações cardiometabólicas, de modo que, a manutenção de elevadas concentrações de AU pode representar um importante fator de risco para alterações cardiometabólicas na população idosa. Desse modo, o presente estudo objetivou comparar parâmetros indicadores de adiposidade corporal e disfunção cardiometabólica em idosos com concentração sérica de ácido úrico normal e com hiperuricemia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal, analítico, de base populacional, parte da coorte “Condições de saúde e estilo de vida de idosos

residentes em um município de pequeno porte”, iniciada no ano de 2015. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e todos os voluntários assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi realizado em um município de pequeno porte da Bahia (Aiquara), com população estimada de 4725 habitantes, sendo 13% da população geral (618 habitantes) idosos. Participaram do estudo todos os habitantes da cidade com idade superior a 60 anos, de ambos os sexos e residentes na zona urbana do município de Aiquara-Bahia. Os idosos foram identificados a partir da listagem de todos os indivíduos cadastrados na única Unidade de Saúde da Família do município, que apresenta cobertura total, o que garante o caráter censitário de tal levantamento.

Foram excluídos do estudo os idosos institucionalizados, os que não foram encontrados após três tentativas de contato em dias e turnos diferentes, os que não completaram os exames e os que não conseguiram responder os questionários ou realizar os testes por questões cognitivas, que foram avaliadas pelo Mini exame do estado mental (MEEM)¹⁰ ou limitações físicas, que foram avaliadas no momento de cada teste.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão aplicados, a amostra total do estudo foi de 228 idosos. No entanto, houve perdas amostrais por conta de não comparecimento no dia da coleta sanguínea ou da de dados antropométricos o que inviabilizou a análise. Adicionalmente, os idosos diabéticos (48 idosos) foram excluídos, visto que as variáveis estudadas são preditores de resistência à insulina. Desta forma, a amostra final do presente estudo foi de 180 idosos.

Variáveis estudadas

Foi realizada uma coleta de 10 ml de sangue venoso (fossa antecubital) em jejum de 12 horas para dosagem da concentração sérica de ácido úrico, triglicerídeos e glicose seguindo métodos laboratoriais recomendados pelos fabricantes dos kits e equipamentos.

A partir da glicemia e da trigliceridemia, foi realizado o cálculo do índice triglicerídeos/glicose conforme proposto por Simental-Mendia et al.¹¹ e Guerrero-

Romero et al.¹². Medidas antropométricas foram obtidas utilizando procedimentos padronizados, sendo utilizados neste estudo os dados referentes às medidas de estatura, massa corporal total (MCT), circunferência de cintura (CCint). A partir destes indicadores antropométricos foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), um indicador de obesidade geral. A circunferência de cintura é um indicador de obesidade central. Adicionalmente, serão calculados os indicadores de adiposidade visceral: Produto de acumulação de lipídios (LAP)¹³ e o Índice de adiposidade visceral (VAI)¹⁴. As concentrações séricas de Triglicérides e HDL foram expressas em mmol/l para os referidos cálculos.

Análise estatística

A prevalência de hiperuricemia na população estudada, foi apresentada com frequência absoluta e relativa. A comparação da proporção de idosos hiperurêmicos do sexo masculino e feminino foi verificada com o teste qui-quadrado. A normalidade da distribuição dos dados foi verificada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. A partir das informações de normalidade, foi determinada a utilização do Teste T de Student para as comparações envolvendo o índice TyG, e o Teste de Mann-Whitney para comparações envolvendo os indicadores antropométricos IMC, CCint, e os índices VAI, LAP. Todos os dados foram reportados como Mediana [Q1 – Q3]. Foi adotado um valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

A prevalência de hiperuricemia foi de (151 idosos) 66.2%, dos quais (95 idosas) 62.9% do sexo feminino. Apesar da elevada proporção de mulheres hiperurêmicas, não houve diferença significativa na proporção de homens e mulheres hiperurêmicos.

A comparação entre os grupos indicou que apenas o indicador antropométrico circunferência de cintura foi significativamente maior grupo hiperuricêmico ($p < 0.05$). Dentre os parâmetros cardiometabólicos, VAI, LAP, triglicérides, relação triglicérides/HDL, glicemia e TyG foram significativamente maiores no grupo hiperuricêmico ($p < 0.05$). A tabela 1 apresenta a comparação dos parâmetros

antropométricos e cardiometabólicos da população estudada, estratificada de acordo com a concentração sérica de AU.

Tabela 1. Mediana e intervalo interquartil dos indicadores antropométricos, e cardiometabólicos dos idosos residentes na comunidade, estratificados de acordo com a concentração sérica de ácido úrico (ponto de corte = 7 mg/dl para homens e 6 mg/dl para mulheres).

	Hiperuricemia (-)	Hiperuricemia (+)	Valor de p
IMC	23.6 [21.1 – 27.7]	26.0 [23.2 – 29.5]	0.054
CCINT	87.0 [80.2 – 96.1]	94.6 [86.0 – 103.0]	0.023 [§]
VAI	2.6 [2.0 – 3.9]	3.9 [2.7 – 6.0]	0.002 [§]
LAP	27.2 [16.7 – 43.3]	48.7 [25.8163 – 71.7]	0.001 [§]
TyG	8.5 [8.2 – 8.8]	8.8 [8.5 – 9.2]	0.03*

(*) Teste t de Student; (§) Teste de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

O presente estudo objetivou analisar a associação da hiperuricemia com uma maior adiposidade corporal e um pior perfil metabólico em uma população de idosos residentes na comunidade. Nossos resultados mostraram que os idosos hiperurêmicos apresentavam maiores medidas de circunferência de cintura, bem como maiores valores dos indicadores cardiometabólicos VAI, LAP e TyG, indicando que o estado hiperurêmico parece estar associado a maior adiposidade corporal, especialmente adiposidade central, e uma pior perfil cardiometabólico.

No que envolve indicadores antropométricos de adiposidade, nossos resultados mostraram associação apenas entre a hiperuricemia e o indicador de adiposidade central (CCint) nos idosos estudados, não sendo observada associação com o indicador de obesidade geral, o IMC. A associação identificada neste estudo corrobora o potencial risco da hiperuricemia para o desenvolvimento de distúrbios cardiometabólicos^{15,16}, visto que a adiposidade central é reconhecidamente relacionada a diversos desfechos negativos de origem cardiovascular¹⁷.

De fato, resultados prévios obtidos com populações de crianças e adolescentes¹⁸, bem como envolvendo adultos e idosos¹⁹ identificaram associação entre obesidade e a uremia. Nossos resultados envolvem apenas idosos e trazem uma perspectiva desta interação em uma população que é naturalmente propensa a disfunções cardiometabólicas.

Os indicadores cardiometabólicos VAI, LAP, e TyG se mostraram significativamente maiores nos idosos hiperurêmicos. Considerando a natureza de cada indicador, é possível afirmar que a hiperuricemia se associou a distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico. Relatos de um potencial impacto da hiperuricemia sobre parâmetros cardiometabólicos datam de mais de 100 anos² e as evidências mais atuais confirmam esse potencial^{2,3}.

A explicação para este fato pode estar relacionada ao efeito paradoxal do AU em relação ao controle do status oxidativo, sendo evidenciado que este tem características químicas de um potencial anti-oxidante, porém exerce ação pró-oxidante em diversas circunstâncias, como no plasma sanguíneo²⁰. De fato, a exposição das células endoteliais a elevadas concentrações de AU estimula a ativação de vias pró-inflamatórias, culminando na expressão de citocinas, como a proteína C reativa, o que, por sua vez, justifica a instalação de um quadro pró-inflamatório sistêmico²⁰⁻²². Adicionalmente, a exposição de adipócitos a elevadas concentrações de AU leva a um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e ativação do sistema renina-angiotensina local^{20,23,24}.

Em nosso estudo, os indicadores VAI e LAP foram significativamente maiores no grupo de idosos hiperurêmicos. Os indicadores VAI e LAP são modelos matemáticos propostos para investigar a associação com a adiposidade visceral central e servem como estimativa da função de adipócitos^{13,14}. Estudos recentes mostraram que tais indicadores também são capazes de identificar pessoas propensas a apresentar distúrbios metabólicos de carboidratos, como resistência à insulina, e de lipídeos, como dislipidemia^{25,26}, por essa razão tem o status de excelentes preditores de risco cardiovascular^{27,28}.

O fato de elevadas concentrações de AU se associarem à disfunção do tecido adiposo pode justificar os maiores valores de VAI e LAP (i.e., indicadores de disfunção do tecido adiposo), indicando que o controle das concentrações séricas de AU pode ser um potencial alvo terapêutico para controle de distúrbio cardiometabólicos, especialmente pelo fato de o envelhecimento apresentar, dentre suas características, um aumento da adiposidade corporal²⁹ e a disfunção do tecido adiposo ser apontada como a maior causa de desordens metabólicas³⁰, o que é corroborado pela

associação amplamente reportada entre os valores de VAI e de LAP com o quadro de resistência à insulina^{25,31,32}.

O índice TyG tem sido reportado como um excelente preditor de resistência à insulina em diversas populações e faixas etárias³³. Sua maior vantagem é de ser um método simples e de baixo custo para triagem de resistência à insulina, demonstrando sensibilidade compatível ao indicador HOMA-IR^{34,35}. Nossos resultados mostraram que os idosos hiperurêmicos apresentaram maiores valores do índice TyG, indicando um quadro de resistência a insulina entre estes. É importante frisar que neste estudo foram excluídos os idosos diabéticos, visto que esta é uma condição que já pressupõe um distúrbio no metabolismo de carboidratos.

A associação entre hiperuricemia e resistência à insulina tem sido amplamente reportada em populações jovens^{36,37}. O presente estudo traz resultados de uma população exclusivamente idosa, a qual, por características próprias do envelhecimento, são propensos a desenvolver resistência à insulina^{38,39}. É conhecida a inter-relação entre um estado pró-oxidante e pró-inflamatório sobre o desenvolvimento de resistência à insulina, o que pode justificar o resultado aqui obtido, visto que elevadas concentrações séricas de AU levam a um quadro pró-oxidante e pró-inflamatório sistêmico, conforme discutido previamente.

Os resultados de VAI, LAP e TyG podem ter grande inter-relação, não só pelo fato de serem todos preditores de resistência à insulina, mas pelo fato de VAI e LAP serem considerados indicadores de disfunção de adipócitos, bem como indicadores de depósito ectópico de lipídeos (e.g., fígado e músculos), o que culmina em lipotoxicidade nestes tecidos^{25,40}, com consequente disfunção no metabolismo glicídico pelo fígado e resistência periférica à ação da insulina, especialmente no tecido muscular.

Em conjunto, os resultados do presente estudo indicam que a hiperuricemia em idosos não diabéticos pode predispor estes a um quadro de disfunção de adipócitos, depósito ectópico de lipídeos e resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
2. El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *Journal of advanced research*. 2017 Sep 1;8(5):537-48.
3. Muiesan ML, Agabiti-Rosei C, Paini A, Salvetti M. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. *European Cardiology Review*. 2016 Aug;11(1):54.
4. Feig DI. Hyperuricemia and hypertension. *Advances in chronic kidney disease*. 2012 Nov 1;19(6):377-85.
5. Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano E, Lamaida N, Sonderegger M, Capuano E. Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2017 Mar 1;18(3):159-64.
6. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Saito A, Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2009 Sep 1;32(9):1737-42..
7. Liu J, Xu C, Ying L, Zang S, Zhuang Z, Lv H, Yang W, Luo Y, Ma X, Wang L, Xun Y. Relationship of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease and its inflammation progression in non-obese adults. *Hepatology Research*. 2017 Mar;47(3):E104-12.
8. Otani N, Toyoda S, Sakuma M, Hayashi K, Ouchi M, Fujita T, Anzai N, Tanaka A, Node K, Uemura N, Inoue T. Effects of uric acid on vascular endothelial function from bedside to bench. *Hypertension Research*. 2018 Nov;41(11):923.
9. Bombelli M, Quarti-Trevano F, Tadic M, Facchetti R, Cuspidi C, Mancia G, Grassi G. Uric acid and risk of new-onset metabolic syndrome, impaired fasting glucose and diabetes mellitus in a general Italian population: data from the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni study. *Journal of hypertension*. 2018 Jul 1;36(7):1492-8.
10. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B):777-81.
11. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2008 Dec 1;6(4):299-304.
12. Guerrero-Romero F, Simental-Mendía LE, Gonzalez-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez SO, Jacques-Camarena O, Rodríguez-Morán M. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Jul 1;95(7):3347-51.

13. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC cardiovascular disorders*. 2005 Dec;5(1):26.
14. Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes care*. 2010 Apr 1;33(4):920-2.
15. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, Manolis AJ, Perez-Ruiz F, Mancia G. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of hypertension*. 2015 Sep 1;33(9):1729-41.
16. Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, Ahmed A, Filippatos G. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2016 Jun 15;213:4-7.
17. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Hodge DO, Carter RE, Sochor O, Coutinho T, Jensen MD, Roger VL, Singh P, Lopez-Jimenez F. Normal-weight central obesity: implications for total and cardiovascular mortality. *Annals of internal medicine*. 2015 Dec 1;163(11):827-35.
18. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon J, Borghi C, Redon P. Uric acid is linked to cardiometabolic risk factors in overweight and obese youths. *Journal of hypertension*. 2018 Sep 1;36(9):1840-6.
19. Skak-Nielsen H, Torp-Pedersen C, Finer N, Caterson ID, Van Gaal L, James WP, Maggioni AP, Sharma AM, Coutinho W, Andersson C. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PloS one*. 2013 Mar 22;8(3):e59121.
20. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*. 2014 Jun 1;12(1):1-6.
21. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al: Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 6(12):3553-62, 2005
22. Yu MA, Sanchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH: Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 28:1234-42, 2010.
23. Zhang JX, Zhang YP, Wu QN, Chen B: Uric acid induces oxidative stress via an activation of the renin-angiotensin system in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine* 2014, accepted 32. Berg AH, Scherer PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96:939-949, 2005
24. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ: Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 293(2):C584-96, 2007
25. Du, T., Yuan, G., Zhang, M., Zhou, X., Sun, X., & Yu, X. (2014). Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 146.
26. Klisic A, Kavaric N, Jovanovic M, Zvrko E, Skerovic V, Scepanovic A, Medin D, Ninic A. Association between unfavorable lipid profile and glycemic control in patients

with type 2 diabetes mellitus. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2017;22.

27. Abruzzese GA, Cerrone GE, Gamez JM, Graffigna MN, Belli S, Lioy G, Mormandi E, Otero P, Levalle OA, Motta AB. Lipid accumulation product (LAP) and visceral adiposity index (VAI) as markers of insulin resistance and metabolic associated disturbances in young argentine women with polycystic ovary syndrome. *Hormone and Metabolic Research*. 2017 Jan;49(01):23-9.

28. Kyrou I, Panagiotakos DB, Kouli GM, Georgousopoulou E, Chrysohoou C, Tsigos C, Tousoulis D, Pitsavos C. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: The ATTICA study. *Atherosclerosis*. 2018 Dec 1;279:10-6.

29. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Claggett B, Cheng S, Tanaka H, Silvestre OM, Nadruz W, Borlaug BA, Solomon SD. Adiposity, body composition and ventricular–arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *European journal of heart failure*. 2018 Aug;20(8):1191-201.

30. Xia MF, Chen Y, Lin HD, Ma H, Li XM, Aleteng Q, Li Q, Wang D, Hu Y, Pan BS, Li XJ. A indicator of visceral adipose dysfunction to evaluate metabolic health in adult Chinese. *Scientific reports*. 2016 Dec 1;6:38214.

31. Mazidi M, Kengne AP, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Lipid accumulation product and triglycerides/glucose index are useful predictors of insulin resistance. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2018 Mar 1;32(3):266-70.

32. de Mutsert R, Gast K, Widya R, de Koning E, Jazet I, Lamb H, le Cessie S, de Roos A, Smit J, Rosendaal F, den Heijer M. Associations of abdominal subcutaneous and visceral fat with insulin resistance and secretion differ between men and women: the Netherlands epidemiology of obesity study. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2018 Feb 1;16(1):54-63.

33. Yu X, Wang L, Zhang W, Ming J, Jia A, Xu S, Li Q, Ji Q. Fasting triglycerides and glucose index is more suitable for the identification of metabolically unhealthy individuals in the Chinese adult population: A nationwide study. *Journal of diabetes investigation*. 2018 Nov 11.

34. Guerrero-Romero F, Villalobos-Molina R, Jiménez-Flores JR, Simental-Mendia LE, Méndez-Cruz R, Murguía-Romero M, Rodríguez-Morán M. Fasting triglycerides and glucose index as a diagnostic test for insulin resistance in young adults. *Archives of medical research*. 2016 Jul 1;47(5):382-7.

35. Vasques AC, Novaes FS, de Oliveira MD, Souza JR, Yamanaka A, Pareja JC, Tambascia MA, Saad MJ, Geloneze B. TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*. 2011 Sep 1;93(3):e98-100.

36. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *American journal of epidemiology*. 2012 Jul 2;176(2):108-16.

37. HB IA, Abdullah BB, Ismail M, Jagirdar SA. Insulin resistance and its associated comorbidities in young individuals: a HOMA study. *International Journal of Advances in Medicine*. 2017 Jan;4(1):225.

38 - Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. 2003 May 16;300(5622):1140-2.

39 - Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*. 2016 Mar 3;61(5):654-66.