



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ESCOLA DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

GRASIELE DE LOURDES MARTINS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DA ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS
DE ÁCIDO ÚRICO E EVOLUÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA
EM USUÁRIOS DE SERVIÇO DE MEDICINA PREVENTIVA**

CURITIBA

2020

GRASIELE DE LOURDES MARTINS

**ESTUDO RETROSPECTIVO DA ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E
EVOLUÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA EM USUÁRIOS DE SERVIÇO DE
MEDICINA PREVENTIVA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Cristina Pellegrino Baena

CURITIBA

2020

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Edilene de Oliveira dos Santos CRB-9/1636

M386e
2020 Martins, Grasielle de Lourdes
Estudo retrospectivo da associação dos níveis de ácido úrico e evolução da
esteatose hepática em usuários de serviço de medicina preventiva / Grasielle de
Lourdes Martins ; orientadora, Cristina Pellegrino Baena . -- 2020
46 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2020.
Inclui bibliografia

1. Medicina preventiva. 2. Fígado gorduroso. 3. Acido úrico. 4. Hiperuricemia.
I. Baena, Cristina Pellegrino. II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná.
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título

CDD. 20.ed. – 614.44



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL
DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.**

Aos 14 dias do mês de julho de 2020 às 13:30, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação “ESTUDO RETROSPECTIVO DA ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO E EVOLUÇÃO DA ESTEATOSE HEPÁTICA EM USUÁRIOS DE SERVIÇO DE MEDICINA PREVENTIVA” apresentado por **Grasiele de Lourdes Martins** para obtenção do título de mestre; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena – Presidente (PUCPR)	
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes (PUCPR)	
Prof. Dr. Ivaldir Sabino Dalbosco (FURG)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena

Conceito: APROVADA

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

Conceito: APROVADA

Prof. Dr. Ivaldir Sabino Dalbosco

Conceito: APROVADA

Parecer Final: APROVADA

Observações da Banca Examinadora:



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Presidente da Banca Examinadora



Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

NOTA BIOGRÁFICA

Grasiele de Lourdes Martins. Graduação em Medicina pela Fundação Universidade Federal do Rio Grande - FURG (2002); Residência Médica em Pediatria pela Universidade Federal do Paraná – UFPR (2005); Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal do Paraná (2007); Pós-graduação em Medicina e Ciências do Esporte pela Universidade Federal do Paraná (2009); Título de Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologias – SBEM (2014). Atualmente é Diretora Clínica de Cedibe Médicos Associados S. S. e atua também como médica autônoma no Hospital Marcelino Champagnat na área de Endocrinologia adulta (RQE 18475) e pediátrica (RQE 301). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Endocrinologia e Metabologia. Vinculou-se ao Mestrado em Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná em março de 2018 motivada pela análise do banco de dados do serviço de Medicina de Saúde Preventiva, banco este já em construção e que trata da sua principal área de interesse dentro da Endocrinologia: Prevenção e Redução do Risco Cardiometabólico.

DEDICATÓRIA

*Dedico esta conquista à minha pequena Trinity,
pelo amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço com muito carinho:

À minha orientadora Professora Doutora Cristina Pellegrino Baena que me incentivou muito e buscou aquela Grasi acadêmica que nem eu lembrava mais onde estava... Seu conhecimento em Metodologia de Pesquisa e Epidemiologia Cardiometabólica me auxiliou grandemente e propiciou a elaboração deste trabalho. Obrigada por ter acreditado em mim.

À Professora Doutora Márcia Olandoski que, de maneira brilhante, me ajudou a dominar e a entender aquela quantia enorme de números que tínhamos no nosso banco de dados.

Aos meus pais, Zulmira Maffini e Laércio Lombardi Martins, agradeço o dom da vida. Agradecimento especial à minha mãe, exemplo de professora e pedagoga dedicada e sempre incansável com seus alunos. Foi você mãe que escutou as minhas lamentações nas fases difíceis do mestrado e que tentou, mesmo à distância, secar as minhas lágrimas quando eu não as conseguia conter. Ao meu padastro Estevam Paula que sempre dizia assim: “Filhona você só faz estudar, trabalhar e dormir”, enquanto eu olhava pra ele e ficava pensando... “verdade, o seu Estevam tem razão! Minha vida, no momento, se resume a isso, mas vai valer a pena!”

À minha família, de modo especial às minhas irmãs Grace Kelly Martins Alvares e Silvana Martins Reis, que foram minhas amigas e minhas *personal stylist* e *personal home* quando eu mais precisei. Aos meus sobrinhos Lucas Maffini de Souza e Vitor Rafael da Silva Reis, que são os meninos mais lindos e amáveis que me deram a honra de ser sua tia. Aos meus queridos tios Adão Reis e Jandira Mafini Reis e meus primos sempre muito otimistas Vanessa, Saulo e Gabriela Marcon.

Aos meus queridos amigos Anna Lundin, Cristine Stacciarini, tia Cris e tio Matis, João Sebastião Teta, Kamila Stazsko, Luciana Brites, Michel Hagenaar, Persio Stobbe, Ricardo Esmanhoto, Siljane Bruno, Vânia Fernandes pelo carinho e paciência quando eu me ausentava nas temporadas de estudos e viagens.

A todos os colaboradores do Hospital Marcelino Champagnat, em especial o time do nono andar e à secretária do CEPI, Stephanie Christina Schmitz.

A todos os colaboradores da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, em especial as queridas secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde Jane Fábria Domênica e Paula Maíra Portela do Nascimento, por estarem sempre dispostas a me ajudar e auxiliar nos processos administrativos.

Ao acadêmico de Medicina Paulo André Bispo Machado Júnior, pela ajuda na seleção dos artigos e pela disposição de tempo ofertado na realização deste trabalho. Obrigada também Paulo pelo seu otimismo e entusiasmo com cada conquista alcançada.

À toda banca examinadora, por terem aceito o convite e contribuírem grandemente na conclusão deste trabalho.

À Universidade e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, que de alguma forma, direta ou indiretamente colaboraram com este trabalho. Em especial, ao Professor Doutor Luiz Cesar Guarita Souza e Professora Dra Vanessa Sotomaior, pelos aconselhamentos de extrema relevância durante a apresentação do Seminário Sênior. Agradeço os admiráveis professores Professor Doutor José Rocha Faria Neto e Professor Doutor Thyago Proença de Moraes pelas correções durante a apresentação da Qualificação.

EPÍGRAFE

“Ando devagar porque já tive pressa e levo esse sorriso porque já chorei demais. Cada um de nós compõe a sua história, cada ser em si carrega o dom de ser capaz e ser feliz.”

(Almir Sater, Renato Teixeira)

RESUMO

Introdução: Esteatose hepática é uma doença silenciosa cuja prevalência vem aumentando na população geral. Níveis elevados de ácido úrico têm sido associados a doenças cardiometabólicas mas a sua relação com esteatose hepática ainda é pouco estudada em contexto de medicina preventiva.

Objetivos: Testar associação entre ácido úrico e evolução da esteatose hepática em usuários de serviço de medicina preventiva de um hospital privado de Curitiba, PR.

Métodos: Estudo retrospectivo de 279 usuários do serviço de medicina preventiva do Hospital Marcelino Champagnat. Foram analisados os participantes que obtiveram duas avaliações entre os anos de 2015 e 2016. Nas duas avaliações, foi realizada a avaliação clínica e laboratorial e o diagnóstico de esteatose hepática através de exame ultrassonográfico. A evolução da esteatose hepática foi definida como favorável ou desfavorável de acordo com a melhora ou piora dos graus de esteatose baseado nos critérios de análise quantitativa de Hamaguchi e Liang. Para avaliar a associação do ácido úrico com os grupos, foi realizado o teste Qui-quadrado ou Fisher. O teste de Wald e o Modelo de Regressão Logística foram utilizados para modelos multivariados. Para testar um possível efeito de confusão, foram incluídos no modelo multivariado idade, sexo, circunferência abdominal, dislipidemia, prática de atividade física e hemoglobina glicada, avaliados na primeira observação. Os dados foram processados na versão 16 do SPSS.

Resultados: Dos pacientes avaliados em dois momentos, 279 foram incluídos na análise. O intervalo médio foi de 12 meses entre as consultas. Na avaliação 1, a média de idade era 46,9 ($\pm$ 7,9) anos, 20,1% eram mulheres, IMC médio 27,3 ($\pm$ 4,0) Kg/ m², PAS 120,3 ($\pm$ 11,6) mm Hg, PAD 77,7 ($\pm$ 7,1) mmHg, nível de ácido úrico 5,7 ($\pm$ 1,4) mg/ dL, 26,9% da população foi diagnosticada com esteatose hepática. A maioria dos pacientes (79,2%) apresentou evolução favorável da esteatose no momento da avaliação 2. Os níveis de ácido úrico no baseline não foram significativamente associados à evolução da esteatose ($p=0,43$). Os modelos multivariados confirmaram a ausência de associação.

Conclusão: Níveis de ácido úrico não apresentaram associação significativa com a evolução de esteatose hepática, no período de 12 meses nesta amostra de usuários de medicina preventiva.

Palavras-chave: esteatose hepática, ácido úrico, hiperuricemia, medicina preventiva.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3 JUSTIFICATIVA	17
4 OBJETIVO	17
4.1 OBJETIVO GERAL	17
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
5 RESULTADOS - ARTIGO	18
6 DESENVOLVIMENTO	41
7 ORÇAMENTO	43
8 REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade (1). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que as DCNT são responsáveis por 71% de um total de 57 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2016 (2) (3). No Brasil, as DCNT são igualmente relevantes, tendo sido responsáveis, em 2016, por 74% do total de mortes, com destaque para doenças cardiovasculares (28%), as neoplasias (18%), as doenças respiratórias (6%) e o diabetes (5%) (4).

A obesidade no Brasil passou de 11,8% para 19,8%, entre 2006 e 2018, um aumento de 67,8% na população em geral (5) (1). Com o aumento do número de obesos, observou-se também aumento de pacientes com Síndrome Metabólica (SM) (1), que é um conjunto de fatores de risco de doenças cardiovasculares intimamente associados à resistência insulínica (6) (7) (8) (9) que inclui obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal maior que 102 cm nos homens e maior que 88 cm nas mulheres, Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL, HDL Colesterol < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres, Pressão arterial ≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg e Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL (10).

Apesar de não fazerem parte dos critérios diagnósticos da SM, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão freqüentemente a ela associadas, tais como: síndrome de ovários policísticos, *acanthosis nigricans*, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos, estados pró-inflamatórios e de disfunção endotelial e hiperuricemia (11).

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é caracterizada como uma entidade clinicopatológica progressiva, manifestação hepática da SM (7), silenciosa, que requer diagnóstico radiográfico ou histológico (12). Patologicamente, ocorre por um acúmulo macrovesicular de triglicerídeos maior que 5% nos hepatócitos (12) (13), engloba um espectro de doenças que vão desde esteatose hepática (EH) simples à esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e cirrose (14) (15) (16), na ausência de causas secundárias (por exemplo, medicamentos, consumo excessivo de álcool ou certas condições hereditárias) (12).

Uma metanálise recente estimou a prevalência mundial de DHGNA em cerca de 25% (17) e em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica excede 90% (18). Existe variabilidade geográfica

significativa, com taxas mais altas no Oriente Médio e América do Sul (> 30%) e taxas mais baixas na África (13%) (17). A população com DHGNA deve aumentar em 18% até 2030, taxa esta obtida por modelo estatístico que possibilita prever a carga de doenças de DHGNA usando dados atualmente disponíveis sobre obesidade, diabetes e SM na China, França, Alemanha, Itália, Japão, Reino Unido e Estados Unidos (19).

Por outro lado, o ácido úrico (AU) é um biomarcador do metabolismo das purinas e também tem sido considerado por alguns autores como um componente da SM (20). O AU é formado pelo fígado e é excretado principalmente pelos rins (65-75%) e intestinos (25-35%) (21) (22).

A hiperuricemia franca definida como maior que 7 miligramas por decilitro em homens e maior que 6 miligramas por decilitro em mulheres, apresenta prevalência de 20 a 25% na população em geral (23) e é encontrada principalmente em mulheres na menopausa, americanos-africanos, doentes renais e etilistas (24).

Todos os seres humanos têm *Knockouts* da uricase, sem sistema de compensação de outras enzimas. A mutação da uricase que ocorreu no Mioceno, durante a escassez de alimentos e congelamento global, conduziu a vantagens adaptativas de sobrevivência para os primatas, particularmente na Europa (25). Estas vantagens ocorreram porque um aumento do AU pode potencializar a absorção de frutose para armazenar gordura, e pode levar a uma maior ativação do sistema imunológico.

No entanto, o que foi vantajoso durante a fome pode não ser benéfico no cenário de disponibilidade excessiva de alimentos de baixa qualidade, sobretudo em países em desenvolvimento, que temos nos dias de hoje. Com níveis de AU mais elevados e menos reguláveis, temos um risco aumentado de obesidade, resistência insulínica e doença cardiovascular e renal (25).

A hiperuricemia tem várias causas e predispõe a várias consequências que são interrelacionadas de forma complexa com as próprias causas da hiperuricemia (26). O aumento da circunferência abdominal (CA) e do índice de massa corporal (IMC) estão associados à maior resistência à insulina e à produção de leptina, e ambas reduzem a excreção de AU renal, aumentando assim sua concentração. A concentração de HDL-c está inversamente associada à resistência à insulina, o que pode influenciar sua correlação negativa com o AU. O papel desempenhado pela dieta na

hiperuricemia ainda não foi totalmente esclarecido, mas o alto consumo de alimentos industrializados ricos em frutose e alto consumo de álcool (particularmente cerveja) parecem influenciar a uricemia. Indivíduos obesos geralmente têm diagnóstico de SM e também pode aumentar as concentrações de AU sérico devido ao aumento da síntese (consequente ao aumento dos triglicerídeos) e da menor excreção (26).

Embora tanto a hiperuricemia quanto a EH sejam consideradas manifestações clínicas que compoem a SM, os resultados divergentes entre os estudos demonstram uma notável lacuna de evidência sobre a associação da hiperuricemia com a EH.

Um estudo recente sugeriu que a hiperuricemia estava significativamente associada à EH, mas este estudo não permitiu uma avaliação conclusiva para sua relação causal por ser um estudo transversal (27). O mecanismo envolvido na associação de EH e hiperuricemia também é incerto. Resistência à insulina e hiperuricemia ocorrem frequentemente em pacientes com EH. Assim, suspeita-se que a resistência à insulina e o caráter pro-oxidante do ácido úrico sejam uma das causas da EH (28) (29) (30) (31).

Outro estudo mostra que quanto maior o nível de ácido úrico, maior a severidade da EH (32), porém as evidências disponíveis até o momento são apenas de estudos transversais, o que dificulta esta análise pois esta associação pode ser confundida por índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, triglicerídeos, entre outros componentes da SM (32). Há, portanto, a necessidade de estudos que avaliem esta potencial associação independente de possíveis fatores de confusão para melhor esclarecimento e direcionamento da prática clínica.

O presente estudo buscou avaliar a presença de EH através de laudos ultrassonográficos e hiperuricemia nos pacientes que foram submetidos a serviços de medicina preventiva. Deste modo, teve-se o objetivo de avaliar o gradiente de associação do AU no estabelecimento de EH e a direção de associação entre a EH e a hiperuricemia. A hipótese a ser testada foi de associação e a direção da associação entre hiperuricemia e estabelecimento e evolução da EH.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Impacto crescente das doenças crônicas não transmissíveis

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade (1). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que as DCNT são responsáveis por 71% de um total de 57 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2016 (2) (3). No Brasil, as DCNT são igualmente relevantes, tendo sido responsáveis, em 2016, por 74% do total de mortes, com destaque para doenças cardiovasculares (28%), as neoplasias (18%), as doenças respiratórias (6%) e o diabetes (5%) (4).

A obesidade no Brasil passou de 11,8% para 19,8%, entre 2006 e 2018, um aumento de 67,8% na população em geral (5) (1) . Com o aumento das taxas de obesos, teve aumento de indivíduos com SM (1), que é um conjunto de fatores de risco de doenças cardiovasculares intimamente associados à resistência insulínica (6) (7) (8) (9) que inclui obesidade visceral, hipertensão arterial, dislipidemia e hiperglicemia (10).

2.2 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

A prevalência mundial de cirrose e outras doenças hepáticas crônicas, excluindo as de causa infecciosa e alcoólica, no ano de 2015, foi de 750,3 milhões de pessoas (714,3 a 785,9 milhões), número este que aumentou 23,8% (22,5 a 25,1%) comparado ao ano de 2005, com aumento de 23,3% (20,1 a 26,8) de anos vividos com incapacidade, comparado ao ano de 2005 (33).

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é hoje a principal anormalidade abdominal em indivíduos norteamericanos (34). A doença é caracterizada como uma entidade clinicopatológica progressiva e com manifestação silenciosa. Patologicamente, ocorre por um acúmulo de triglicerídeos no fígado maior que 5% (13).

A DHGNA engloba um espectro de doenças que vão desde esteatose simples a esteatohepatite não alcoólica (EHNA) e cirrose (14) (15) (16), em pacientes sem histórico de consumo excessivo de álcool (35). O desenvolvimento da DHGNA está intimamente associado à obesidade, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia e hipertensão, componentes da SM (36) (37). Por esta razão, a DHGNA tem sido considerada como uma manifestação hepática da SM (36).

A prevalência de DHGNA nos Estados Unidos é estimada entre 20-30% da população geral (38). Existem variações raciais e étnicas na DHGNA; nos EUA, a prevalência de DHGNA

é mais alta entre os hispânicos e mais baixa entre as populações negras (39). A prevalência parece estar aumentando, com um número estimado de 3,6 milhões de novos casos anualmente (40).

Estudos de longo prazo mostraram que, em comparação com a população em geral, os pacientes com DHGNA apresentam maior mortalidade geral e relacionada ao fígado (41).

Apesar do aumento da mortalidade relacionada ao fígado, a doença cardiovascular é a principal causa de morte nos pacientes com ambos os diagnósticos, e o aumento do risco de morte cardiovascular parece ser o fator mais significativo relacionado ao risco elevado de morte por todas as causas nos pacientes com EHNA (12) (42).

Embora a patogênese da DHGNA ainda não esteja completamente esclarecida, aceita-se a hipótese de que a dislipidemia em associação a fatores de risco como hipertensão arterial sistêmica, obesidade, tabagismo, sedentarismo, disglícemia e aumento da circunferência abdominal (43), criem um depósito de gordura que gera um estresse inflamatório e oxidativo contínuo no órgão, produzindo fibrose e criando riscos de evolução para insuficiência hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular (13) (44) (45). A forma mais prática para o rastreio da doença é realização de exames laboratoriais e ultrassonografia de abdome (46) (47).

Além das consequências hepáticas, vários estudos já evidenciaram que a DHGNA é também fator de risco para doenças cardiovasculares (44), doença renal crônica, diabetes tipo 2 e outras doenças crônicas debilitantes, como a osteoporose (48) (49). Essas consequências são importantes, pois a DHGNA ainda possui baixos níveis de suspeição em exames de atenção primária e de rotina, permanecendo muitas vezes subdiagnosticada.

2.3 Ácido úrico

O ácido úrico é um biomarcador do metabolismo das purinas e também tem sido considerado por alguns autores como um componente da Síndrome Metabólica (20). O ácido úrico é formado pelo fígado e é excretado principalmente pelos rins (65-75%) e intestinos (25-35%) (21) (22). Os humanos apresentam níveis mais elevados de ácido úrico quando comparados a outros mamíferos devido à perda da atividade da uricase (urato-oxidase), enzima que converte o ácido úrico em alantoína, um produto solúvel e excretado na urina (21) (22).

A hiperuricemia franca definida como maior que 7 miligramas por decilitro em homens e maior que 6 miligramas por decilitro em mulheres, apresenta prevalência de 20 a 25% na população em geral (23) e é encontrada principalmente em mulheres na menopausa, americanos-africanos, doentes renais e etilistas (24).

O papel da dieta na hiperuricemia ainda não está bem esclarecido, mas ingesta elevada de alimentos industrializados ricos em frutose e ingesta elevada de álcool (particularmente a cerveja), parecem influenciar a uricemia (26).

Todos os seres humanos têm *Knockouts* da uricase, sem sistema de compensação de outras enzimas. Nós perdemos o gene da uricase devido a uma mutação que ocorreu no Mioceno há 15 milhões de anos (25). A consequência deste *knockout* da uricase é que temos níveis mais elevados de ácido úrico que são menos reguláveis e podem ser prontamente influenciados pela dieta (25). Isso aumenta o risco de gota e litíase renal e também há evidências crescentes de que o ácido úrico aumenta o risco de hipertensão, doença renal, obesidade e diabetes. Isto levanta a pergunta de porque esta mutação ocorreu. A mutação da uricase que ocorreu no Mioceno, durante a escassez de alimentos e congelamento global, conduziu a vantagens adaptativas de sobrevivência para os primatas, particularmente na Europa (25). Estas vantagens ocorreram porque um aumento do ácido úrico pode potencializar a absorção de frutose para armazenar gordura, e pode levar a uma maior ativação do sistema imunológico. Um aumento da pressão arterial e aumento da sensibilidade ao sal, estimulação do sistema renina angiotensina e o desenvolvimento da resistência à insulina (que, mantendo o aumento da glicose no sangue pode, preferencialmente, fornecer combustível para o cérebro) teriam sido benéficos à sobrevivência (50).

A capacidade do ácido úrico para aumentar as respostas de dopamina no cérebro e para aumentar a atividade locomotora também teria sido útil (25). No entanto, o que foi vantajoso durante a fome pode não ser benéfico no cenário de disponibilidade excessiva de alimentos de baixa qualidade, em países em desenvolvimento, que temos nos dias de hoje. Com níveis de ácido úrico mais elevados e menos reguláveis, temos um risco aumentado de obesidade, resistência insulínica e doença cardiovascular e renal. Assim, se propõe que a perda da uricase represente o *thrifty gene*, originalmente proposto por Neel (51), cuja perda resulta em uma acentuada propensão para a obesidade no contexto atual (25).

Ainda não há consenso se o ácido úrico pode ser um fator de risco ou tem papel antioxidante no organismo. A associação entre hiperuricemia e eventos cardiovasculares tem sido documentada em grupos de alto risco, mas permanece indeterminada na população em geral (52).

Um estudo prospectivo chinês avaliou a associação temporal entre o nível sérico de ácido úrico e a mortalidade cardiovascular de 41879 homens e 48514 mulheres com idade acima de 35 anos, com uma média de seguimento de 8,2 anos (52). Após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal, colesterol, hipertensão, tabagismo e consumo de álcool, a hiperuricemia aumentou em 16% a mortalidade por todas as causas, em 39% a mortalidade de doença cardiovascular e em 35% a mortalidade de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico. Portanto, a hiperuricemia neste estudo foi um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas, para doença cardiovascular e AVC isquêmico (52).

2.4 Ácido úrico e DHGNA

A hiperuricemia e a DHGNA estão ligadas à SM por apresentarem em comum resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória (24) (53) (54) (55). Sabe-se que o ácido úrico tem propriedades antioxidantes no ambiente extracelular, elevando a possibilidade de que pode ter um papel protetor contra a doença (56) (57). No entanto, vários estudos mostram que quando o ácido úrico entra nas células, através de transportadores específicos, tem um papel pro-inflamatório. Intracelular, o ácido úrico pode atuar como um pró-oxidante, induzindo a liberação de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento (58) (59). Além disso, o ácido úrico mostrou contribuir para a oxidação de lipoproteínas e inflamação (60) (61), dois "estressores" que desempenham papéis importantes no desenvolvimento e progressão de DHGNA.

Um estudo mostra que quanto maior o nível de ácido úrico, maior a severidade da DHGNA (32), porém as evidências disponíveis até o momento são apenas de estudos transversais (32).

2.5 Avaliações de saúde periódicas (*Check-up*)

Com objetivo primário de identificação e avaliação de doenças crônicas não-transmissíveis (*Diabetes mellitus*, doenças cardiovasculares, doenças cerebrais, depressão e neoplasias), as avaliações de saúde periódicas têm sido realizadas há décadas, através da avaliação de estilo de

vida e coleta de dados antropométricos e bioquímicos (62) (63). Por se tratar de indivíduos que não procuram o serviço de saúde devido a uma queixa específica, essas populações oferecem uma oportunidade única de estudo para a transição entre saúde e doença e consequentemente subsídio para ações de prevenção primária.

Um dos principais benefícios em fazer um estudo dos dados de pacientes submetidos a *check-up* é tornar possível o planejamento de ações de promoção à saúde e prevenção de doenças que silenciosamente acometem a população.

3 JUSTIFICATIVA

É importante analisar a potencial associação entre ácido úrico e a presença de EH em indivíduos aparentemente saudáveis pois alguns estudos em populações com comorbidades evidenciaram que quanto maior o nível de ácido úrico, maior a severidade da EH.

4 OBJETIVO

4.1 Objetivo Geral

Testar a associação entre ácido úrico e evolução da esteatose hepática em usuários de serviço de medicina preventiva.

4.2 Objetivos Específicos

1. Descrever a prevalência de esteatose hepática e hiperuricemia em usuários do serviço de medicina preventiva do Hospital Marcelino Champagnat.
2. Descrever o perfil de saúde dos pacientes com evolução desfavorável da esteatose hepática.

5 RESULTADOS – ARTIGO

Retrospective Study of the Association of Uric Acid Levels and Evolution of Hepatic Steatosis in Users of Preventive Medicine Service

Grasiele de Lourdes Martins, MD^{1,2}; Paulo André Bispo Machado Júnior¹; Ariele Barreto Haagsma¹; Mariana Fanini Leite¹; Clara Inacio de Paiva¹; Daniele Ricci Goss¹; Camila Cardoso Simao¹; Andre Mondin Nogueira¹; Camila Cavalli¹; Guilherme Reikdal Kallaur¹; Márcia Olandoski, PhD¹; Cristina Pellegrino Baena, PhD^{1,2}

1 Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brazil

2 Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, Brazil

KEY WORDS: hepatic steatosis, uric acid, hyperuricemia, medicine service.

Corresponding author:

Cristina Pellegrino Baena, PhD.

School of Medicine. Pontifícia Universidade Católica do Paraná

1155 Imaculada Conceição Street. Curitiba, State of Parana. Zip Code 80215-901

Phone/Fax: +55 41 32711657

Email: cbaena01@gmail.com

Summary

Introduction: Hepatic steatosis is a silent disease whose prevalence has been increasing in the general population. High levels of uric acid have been associated with cardiometabolic diseases but their relationship with hepatic steatosis is still little studied in the context of preventive medicine.

Objectives: To test the association between uric acid and hepatic steatosis in users of preventive medicine service of a private hospital in Curitiba, PR.

Methods: Retrospective study of 279 users of the preventive medicine service of the Marcelino Champagnat Hospital. Participants who obtained two evaluations in 2015 and 2016 were analyzed. In both evaluations, clinical and laboratory evaluation and diagnosis of hepatic steatosis were performed by ultrasound examination. The evolution of hepatic steatosis was defined as favorable or unfavorable according to the improvement or worsening of the degrees of steatosis based on the criteria of quantitative analysis of Hamaguchi and Liang. To evaluate the association of uric acid with the groups, the Chi-square or Fisher test was performed. The Wald test and the Logistic Regression Model were used for multivariate models. To test a possible confounding effect, the multivariate model was included in age, gender, abdominal circumference, dyslipidemia, physical activity practice and glycosylated hemoglobin, evaluated at the first observation. The data were processed in version 16 of SPSS.

Results: Of the patients evaluated in two moments, 279 were included in the analysis. The mean interval was 12 months between consultations. In evaluation 1, the mean age was 46.9 ($\pm$ 7.9) years, 20.1% were women, mean BMI 27.3 ($\pm$ 4.0) Kg/ m², SBP 120.3 ($\pm$ 11.6) mm Hg, DBP 77.7 ($\pm$ 7.1) mmHg, uric acid level 5.7 ($\pm$ 1.4) mg/ dL, 26.9% of the population was diagnosed with hepatic steatosis. Most patients (79,2%) showed favorable evolution of steatosis at the time of evaluation 2. Uric acid levels at baseline were not significantly associated with steatosis evolution ($p=0.43$). The multivariate models confirmed the absence of association.

Conclusion: Uric acid levels were not significantly associated with the evolution of hepatic steatosis in the 12-month period in this sample of preventive medicine users.

Keywords: hepatic steatosis, uric acid, hyperuricemia, preventive medicine.

Introduction

Obesity in Brazil increased from 11.8% to 19.8% between 2006 and 2018, an increase of 67.8% in the general population (5) (1) . With the increase in the number of obese patients, there was also an increase in patients with Metabolic Syndrome (MS)(1), which is a set of cardiovascular disease risk factors closely associated with insulin resistance (6) (7) (8) (9) including abdominal obesity by abdominal circumference greater than 102 cm in men and greater than 88 cm in women, Triglycerides ≥ 150 mg/dL, HDL Cholesterol < 40 mg/dL in men and < 50 mg/dL in women, Blood pressure ≥ 130 mmHg or ≥ 85 mmHg and fasting glucose ≥ 110 mg/dL (10).

Although not part of the diagnostic criteria of MS, several clinical and pathophysiological conditions are often associated with it, such as: polycystic ovary syndrome, *nigricans acanthosis*, nonalcoholic fatty liver disease, microalbuminuria, prothrombotic states, pro-inflammatory and endothelial dysfunction states, and hyperuricemia (11).

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is characterized as a progressive clinicalpathological entity, hepatic manifestation of MS (7), silent, which requires radiographic or histological diagnosis (12). Pathologically, it occurs by a macrovesicular accumulation of triglycerides greater than 5% in hepatocytes (12) (13), encompasses a spectrum of diseases ranging from simple hepatic steatosis (HS) to nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and cirrhosis (14) (15) (16), in the absence of secondary causes (e.g. medicines, excessive alcohol consumption or certain hereditary conditions (12).

Uric acid (UA) is a biomarker of purine metabolism and has also been considered by some authors as a component of SM (20).

All humans have knockouts of the uricase, without compensation system of other enzymes. The uricase mutation that occurred in the Miocene during food shortages and global freezing has led to adaptive survival advantages for primates, particularly in Europe (25). These advantages occurred because an increase in UA can potentiate fructose absorption to store fat, and can lead to greater activation of the immune system.

However, what was advantageous during hunger may not be beneficial in the scenario of excessive availability of low-quality food in developing countries that we have today. With higher

and less adjustable UA levels, we have an increased risk of obesity, insulin resistance, and cardiovascular and kidney disease (25).

Although both hyperuricemia and HS are considered clinical manifestations that make up MS, the divergent results between studies demonstrate a notable lack of evidence on the association of hyperuricemia with HS.

The present study will seek to evaluate the presence of HS through ultrasound reports and hyperuricemia in patients who underwent preventive medicine services. Thus, the objective was to evaluate the gradient of association of UA in the establishment of HS and the direction of association between HS and hyperuricemia.

Materials and methods

This research was retrospective and was developed by the Center for Teaching, Research and Innovation (CEPI) at Marcelino Champagnat Hospital (MCH), with the approval of the Ethics Committee of both institutions.

The preventive medicine service consists of lifestyle analysis and collection of anthropometric, biochemical and patient imaging data, as well as interviews conducted with the collaboration of several trained health professionals.

The sample of the study was composed of individuals from positions in the executive sector of large companies in Curitiba and metropolitan region, a population that did not seek medical care due to some specific complaint or pathology.

Patients were evaluated on a first visit to executive check-up in 2015 and they had a second evaluation in 2016, the following year, according to the demand of the executive sector and thus we were able to evaluate the same variables and observe pattern of change of them. The preventive medicine service database was built without the specific purpose of this study.

If the patient analyzed did not present an ultrasound of the abdomen in the evaluated tests, he would be excluded from the sample. In addition to exclusion because it did not present an ultrasonography of abdomen, exclusion criteria adopted are in Frame 1(13).

Clinical and laboratory evaluation

In both evaluation 1 and evaluation 2, baseline clinical variables included gender, age, weight, height, body mass index (BMI), abdominal circumference (AC), blood pressure, heart rate, current smoking, physical activity (sedentary or not), alcohol consumption (if so, quantity), Acute Myocardial Infarction, Stroke, *Diabetes mellitus*, Dyslipidemia, Systemic Arterial Hypertension and medication use (class and quantity).

Blood samples were performed in all patients, and the analysis was performed by the MCH laboratory. UA and fasting glucose were determined by the colorimetric enzymatic method. Total cholesterol, HDL, triglycerides were determined by the enzymatic assay method. NON-HDL cholesterol was obtained by subtracting HDL-cholesterol from total cholesterol. LDL-cholesterol was obtained through Friedewald formula ($LDL = CT - HDL - TG/5$; where LDL: LDL-cholesterol; CT: total cholesterol; HDL: HDL-cholesterol; TG: triglycerides; this formula becomes inaccurate in the presence of hypertriglyceridemia (triglyceridemia $>400\text{mg/dL}$)) (33). The enzymes Glutamic-Oxalacetic Transaminase (GOT) and Glutamic-Pyruvic Transaminase (GPT) by kinetic method, UV (ultraviolet); Glutamil Transferase Range (Gamma-GT) by kinetic, colorimetric method; Glycated hemoglobin fraction A1C by chromatography method in ionic exchange column in System of HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

The presence of diabetes was defined through the presence of at least one of the following: fasting glycemia $\geq 126\text{ mg/dL}$, glycated hemoglobin ≥ 6.5 , serum random glucose $\geq 200\text{ mg/dL}$ (34) or use of hypoglycemic drugs. Dyslipidemia was defined by LDL $\geq 130\text{ mg/dL}$ or use of hypolipemiantes. Coronary artery disease was defined as a history of infarction, angina or myocardial revascularization procedures (35). Systemic arterial hypertension was defined by values greater than 140/90 mmHg (36) or use of hypotensors. Hyperuricemia was defined by a value greater than 7 milligrams per deciliter in men and greater than 6 milligrams per deciliter in women (24) or the use of uricosuric drugs.

BMI values were classified according to diagnostic criteria of the World Health Organization (WHO) dividing adiposity into degrees or classes: BMI < 18.5 Lean or Low Weight; 18.5-24.9 Normal or Eutrophic; 25-29.9 Overweight or pre-obese; 30-34.9 Grade I obesity; 35-39.9 Grade II Obesity; ≥ 40 , Severe obesity or grade III (37).

The presence of HS not secondary to alcohol abuse, alcohol consumption lower than that

of 21 standard doses (or 140 g of alcohol) per week for men and 14 standard doses (or 70 g of alcohol) per week for women (38). A standard dose of alcohol is the equivalent of 10 mL or 8 g of pure alcohol (alcohol density - 0.8 g/mL). The alcohol content of a beverage is expressed in percentage by volume (% Vol) or Grade Gay Lussac (GL°); both mean the percentage amount of pure alcohol in the total volume of a drink.

Radiological evaluation

The ultrasound of the abdomen were performed in Viva Radiology Image Clinic (within the MCH). Abdominal ultrasound was the first diagnostic option of the work because it is a simple method, which does not use ionizing radiation, inexpensive, more accessible and without side effects. Abdominal ultrasound has sensitivity from 60 to 94% and specificity from 88 to 95% (40) (41). Abdominal ultrasound, using the qualitative analysis of Hamaguchi and Liang, was evaluated as follows (42):

Grade 0 (normal or absence of HS): no sonographic alteration.

Grade 1 (mild HS): characterized by increased echogenicity of the hepatic parenchyma in relation to renal cortex and spleen, with adequate visualization of the vascular walls and diaphragm.

Grade 2 (moderate HS): characterized by increased echogenicity, inadequate visualization of vascular walls and partial visualization of the diaphragm.

Grade 3 (severe HS): characterized by increased echogenicity, non-visualization of vascular walls parallel to the sounding beam, non-visualization of the diaphragm and posterior surface of the right hepatic lobe by subcostal window.

The evolution of HS was defined as favorable when patients did not have steatosis in evaluation 1 and continued without steatosis in evaluation 2 or improved the degree of steatosis in evaluation 2 in relation to evaluation 1. Unfavorable evolution occurred when patients did not have steatosis in evaluation 1 and began to have in evaluation 2 or did not change the degree or worsened the degree of steatosis in evaluation 2 in relation to evaluation 1. The favorable or unfavorable evolution of HS was related to the analysis of other variables evaluated in two visits, with emphasis on UA levels.

Statistical analysis

The variables were described as mean $\pm$ standard deviation (minimum - maximum) or by frequency (percentage). Student's t test was used for independent samples (quantitative variables) and to compare proportions; Fisher's exact test was used for categorical variables. Wald's test and Logistic Regression Model was used for multivariate models. $p < 0.05$ was considered with statistical significance. Odds ratio (OR) values were used with 95% confidence intervals.

To analyze the effect of uric acid on the evolution of steatosis, other factors were controlled and logistic regression models were adjusted for the evolution of steatosis. For these logistic regression models, those that presented statistical significance in the univariate analysis of variables of the first evaluation of the patient were included as covariates.

The analyses were conducted with statistical software STATA version 16.0 (StataCorpLp, Texas, United States).

Results

In total, 1,388 medical records were reviewed. Two hundred and seventy-four were excluded because they did not present abdominal ultrasound in the first evaluation and 291 by other criteria. Of these 823 patients, 290 repeated the evaluation at executive check-up (mean interval of 12 ± 3 months), of which 11 were excluded because they did not perform a new abdominal ultrasound, resulting in the final sample of **279** patients (Figure 1).

Of the 279 patients included, the majority were male (79.9%). The mean overall age was 46.9 ± 7.9 years (47.3 ± 8.1 years among men and 45.9 ± 7.2 in women).

The mean BMI was 27.3 ± 4.0 kg/m² (27.8 ± 3.8 kg/m² in men, 25.4 ± 3.9 kg/m² in women) and mean abdominal circumference of 97.4 ± 10.9 cm in men and 86.9 ± 11.8 cm in women.

Most of the population studied was healthy, with a low prevalence of cardiovascular diseases and risk factors: 6.5% were smokers, 4.0% diabetics, 16.6% hypertensive. Only one patient reported previous Acute Myocardial Infarction and two reported Stroke.

Hepatic Steatosis was diagnosed in 26.9% of the population studied, more prevalent in men (32.3%) compared to women (5.4%).

The mean uric acid dosage in a fasting sample was 5.7 ± 1.4 mg/dL in the general sample. Men had higher levels compared to women (mean 6.0 ± 1.2 mg/dL and 4.2 ± 0.9 mg/dL, respectively).

Table 1 shows the clinical and laboratory characteristics in the first evaluation.

In the first ultrasound evaluation, HS was observed in 75 (26.9%) cases (15.4%, 8.2% and 3.2% with grades 1, 2 and 3, respectively). Among women, this percentage was 5.4% and among men it was 32.3% ($p < 0.001$). After one year (on average), ultrasound results indicated 68 (24.4%) with hepatic steatosis (15.4%, 5.7% and 3.2% with grades 1, 2 and 3, respectively), 3.6% among women and 29.6% among men ($p < 0.001$).

Favorable evolution in hepatic steatosis was observed in 221 (79.2%) patients and unfavorable in 58 (20.8%) (Frame 2).

Considering the characteristics in the first evaluation, it was observed that patients who had unfavorable evolution of steatosis presented higher BMI, waist circumference and weight values, higher levels of triglycerides, glycemia, glycated hemoglobin and GPT and lower hdl-cholesterol levels. Male patients who did not practice physical activity, hypertensive, diabetic and dyslipidemic had higher percentages of unfavorable evolution of steatosis (Table 2).

The group of patients who presented favorable evolution of steatosis, when compared to the group of those with unfavorable evolution, presented a lower mean UA both in the first evaluation (5.5 ± 1.3 mg/dL *versus* 6.3 ± 1.2 mg/dL) and in the second evaluation (5.6 ± 1.3 mg/dL *versus* 6.6 ± 1.4 mg/dL). These differences were significant. In addition, within each of the groups, a significant difference was observed between the two evaluations. When comparing the groups regarding the variation of UA (Δ) no significant difference was found between them (mean 0.12 ± 0.86 *versus* 0.25 ± 1.14 mg/dL) (Table 3 and Figure 2).

Initially, for the analysis of the effect of uric acid on the evolution of steatosis, controlling other factors, logistic regression models were adjusted for the evolution of steatosis, including as covariates those that presented statistical significance in the univariate analysis of variables of the first evaluation of the patient (results seen in Table 2).

The p values and estimated odds ratio (OR) values with respective 95% confidence intervals are presented in Tables 4.

Discussion

In the present study, the prevalence of HS was very similar to the worldwide prevalence (26.9% versus 25%) (17). The prevalence slightly below the world prevalence was expected because the majority of the population studied reported some physical activity was overweight or normal weight and without obesity, with low prevalence of cardiovascular risk factors and low prevalence of cardiovascular outcomes.

The prevalence of HS was quite similar to the worldwide prevalence, perhaps because approximately 88% of the population studied reported alcohol consumption even after the exclusion of alcohol abuse and also because the prevalence of HS seems to be increasing, with an estimated 3.6 million new cases annually (43).

HS was more prevalent in males (32.3% versus 5.4%), a prevalence that is still little reported in the current literature (44).

The higher prevalence found in males could be justified because the study sample was composed mostly of men the mean BMI of men was higher (27.8 versus 25.4), men had higher levels of uric acid, more men consumed alcohol (91.5% versus 75.5%) and men were more dyslipidemic (45.7% versus 18.5%).

The predominance of HS in males is probably attributed to the interaction between environmental, behavioral and genetic factors (44).

Most patients presented favorable evolution of HS during the 12 months, with a predominance of favorable evolution in females (96.4% versus 74.9%).

In the general population, steatosis evolved unfavorably in patients who had more positive cardiovascular risk factors in the first assessment, such as obesity, dyslipidemia and dysglycemia.

Men with unfavorable evolution of HS were less healthy. In this group, more hypertension, diabetes, dyslipidemia and sedentary lifestyle were diagnosed in the first evaluation. HS

persisted with a higher prevalence in males in the second evaluation (29.6% versus 3.6%), which could also have contributed to the higher prevalence of unfavorable evolution among men.

The mean dosage of fasting uric acid was higher in men compared to women (6.0 versus 4.2 mg/dL), a difference already documented in the literature because men have higher uric acid cut-off levels than women (23) (24). Patients who presented unfavorable evolution of steatosis presented higher uric acid levels, both in the first and second evaluations (6.3% versus 6.6%). However, when the gradient of uric acid association between the two evaluations was analyzed to justify the unfavorable evolution of steatosis, no difference was found. This mean dosage of the highest uric acid in men, which was the majority of the sample studied, may justify the lack of difference in the gradient of uric acid association in the two evaluations.

In the adjustment of multivariate models of the data of the first evaluation, when the gradient of uric acid association was analyzed, controlling for other factors, the unfavorable evolution of HS had an important relationship only with the variables dyslipidemia and abdominal circumference and basal uric acid in the first evaluation could not justify this unfavorable evolution of HS (model 5 table 6).

Abdominal circumference had statistical significance in most multivariate models, when it was included as a variable, to justify the unfavorable evolution of HS (models 3, 4 and 5 table 6). The same occurred with the variable dyslipidemia. Thus, the models could not differentiate whether what stood out was related to dyslipidemia or abdominal circumference or both.

Summing up in a very simplistic way, abdominal circumference and the presence of dyslipidemia in the first evaluation were significantly associated with evolution of HS in multivariate models. Uric acid levels in the first evaluation and in the second evaluation when analyzed separately, showed statistical significance however it lacked significance when other variables were controlled for.

Based on these results, it was difficult to suggest a new model to try to explain the association of uric acid with the unfavorable evolution of HS. Perhaps this happened because both hyperuricemia and HS have in common insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, both pathophysiological mechanisms of MS(24) (45) (46) (47). Therefore, we will continue with the model already presented in the literature that states that HS and hyperuricemia are clinical manifestations of MS (7) (26). There is still a lack of observational studies evaluating the

association between hyperuricemia in the evolution of HS to assist in the construction of a new model.

It is known that HS is the result of liver fat accumulation (especially triglyceride accumulation) (48) and that the development of HS is closely associated with obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension (49) (50).

Although the pathogenesis of EH is not yet fully understood, the hypothesis is accepted that hypertriglyceridemia is associated with risk factors such as systemic arterial hypertension, obesity, smoking, sedentary lifestyle, dysglycemia and increased abdominal circumference (51), create a fat deposit that generates continuous inflammatory and oxidative stress in the organ, producing fibrosis and creating risk of progression to liver failure, cirrhosis and hepatocellular carcinoma (13) (52) (53).

Hyperuricemia and HS have in common insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, both pathophysiological mechanisms of MS (24) (45) (46) (47). Several studies show that when uric acid enters cells, through specific transporters, it plays a pro-inflammatory role. Intracellular uric acid can act as a pro-oxidant, inducing the release of inflammatory mediators and growth factors (54) (55). In addition, uric acid can contribute to the oxidation of lipoproteins and inflammation (56) (57), two "stressors" that play important roles in the development and progression of HS. Increased uric acid may still favor increased body weight, increased blood pressure and the development of insulin resistance (58).

The literature evaluating the association of hyperuricemia in the evolution of HS provides a chinese cross-sectional study. In this study, the evaluation of HS was performed by abdomen ultrasound and the prevalence of HS was 11.78% and hyperuricemia of 14.71%. Patients with HS had serum uric acid levels higher than patients without HS (6.22 ± 1.45 vs. 5.39 ± 1.39 mg/dL; $p < 0.001$) (27). The results of our study were contrasting when compared with the Chinese study because the design was different and more complete because we did not do cross-sectional evaluation but rather longitudinal retrospective.

The interpretation of the present study has some limitations. First, the diagnosis of HS was based on ultrasound of abdomen, which is not sensitive enough to detect mild steatosis. However, this method is widely used in epidemiological studies of HS because it is non-invasive, safe, widely available, portable and sensitive and acceptable to detect HS.

Magnetic resonance imaging is the most sensitive modality for the evaluation of HS (with sensitivity of 92% to 100%, specificity of 92% to 97% and the ability to safely detect only 3% steatosis), but it is significantly more expensive than ultrasound (59).

Coexisting fibrosis and steatosis may hinder radiological evaluation. Both ultrasound and resonance have limited ability to discern patients with advanced fibrosis (59).

The ultrasound of the abdomen were performed in Viva Radiology Image Clinic (within the MCH). Because it is a service that has several radiologists working, the radiologist of the service was not always the same to perform both sonographic evaluations of the abdomen. Another point to be considered in the results of abdominal ultrasonography is that the radiologist could already have access to the report of the first sonographic evaluation in the system and have its opinion influenced when performing the second abdominal ultrasound.

Second, we did not have all the variables to assess the presence of hepatic fibrosis through clinical scores. Noninvasive scoring systems may estimate a patient's degree of fibrosis without biopsy, with the most commonly used being the NAFLD fibrosis score and the fibrosis 4 (FIB-4) index (59). The NAFLD fibrosis score is calculated from a formula using patient age, body mass index, diagnosis of impaired fasting glucose or diabetes, AST:ALT ratio, albumin level, and platelet count (60). The FIB-4 index, which predicts fibrosis based on age, ALT, AST, and platelet count (61) (62). Serum albumin and platelet count variables were not evaluated in the sample studied. Third, we had no analysis of insulin resistance by HOMA-IR. Fourth, plasma creatinine and urea were not evaluated in the sample studied and the absence of these data may have interfered with serum uric acid levels.

Fifth, alcohol content varies between brands and types of alcoholic beverages (39) and the amount reported ingested may have been less than the actual amount ingested. As the study was done retrospectively, the database did not contain the analysis by grams of alcohol, but only what the patient ingested and quantities (cups, bottles, cans, doses), that is, approximate amounts. The calculations of how many doses of alcohol there were in the reported beverages were made, as follows: the total volume of a drink (in mL) was multiplied by its alcohol content (measured as a percentage of volume) and then divided the result by 1,000, because each dose has 10 mL of pure alcohol. The alcohol content of each drink varied greatly according to its brand (38) (39) and this was a confounding factor in the calculations. Not all patients reported brand of the drink

ingested; so we calculate roughly following as the basis the best-selling or popular brand of the product. Because it is a medical evaluation requested by the company, there was also the question whether the patients were actually reporting their actual alcohol intake or whether, by chance, they could be underreporting the intake. Thus, we excluded patients who had no doubt that they extrapolated the amount of alcoholic beverage ingested in the week.

The strengths of the study were that data collection was standardized thus, a change pattern was analyzed, which allowed us to test mechanical pattern, which does not happen with only cross-sectional analysis.

Because it is an economically active population, which does not seek the health service due to a specific complaint, this population of company executive profile offers a unique opportunity to study for the transition between health and disease and consequently subsidy for primary prevention actions.

Conclusion

In this study, a high prevalence of HS was found in preventive medicine users, asymptomatic and with favorable evolution for the most part.

List of abbreviations

AC - Abdominal Circumference

BMI - Body Mass Index

CEPI - *Centro de Ensino, Pesquisa e Inovação*

GAMMA-GT - Glutamyl Transferase Range

GOT - Glutamic-Oxalacetic Transaminase

GPT - Glutamic-Oxalacetic Transaminase

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment-Estimated Insulin Resistance

HPLC - High Performance Liquid Chromatography

HS - Hepatic Steatosis

MCH - Marcelino Champagnat Hospital

MS - Metabolic Syndrome

NAFLD - Nonalcoholic Fatty Liver Disease

NASH - Nonalcoholic Steatohepatitis

PUCPR - *Pontifícia Universidade Católica do Paraná*

SAH - Systemic Arterial Hypertension

SD - Standard Deviation

UA - Uric Acid

ULM - Upper Left Member

URM - Upper Right Member

UV - Ultraviolet

WHO - World Health Organization

Conflict of interest

The master's degree Grasielle de Lourdes Martins receives a master's fee provided by the *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES).

Ethics Committee

SEARCH PROJECT DATA

Research Title: HEALTH PARAMETERS OF AN ADULT POPULATION EVALUATED IN MEDICAL CHECK-UP.

Researcher: Cristina Pellegrino Baena

Thematic Area:

Version: 1

CAAE: 56220616.1.0000.0020

Proposing Institution: ASSOCIACAO PARANAENSE DE CULTURA - APC

Main Sponsor: Own Financing

OPINION DATA

Opinion Number: 1.564.582

References

1. Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 2019:1-131.
2. WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016.
3. WHO. World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2018.
4. WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2018. 2018.
5. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007. 2007:1-298.
6. Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2113-8.
7. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722-8.
8. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):581-6.
9. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol*. 2006;44(6):1196-207.
10. Hipertensão SBd, Cardiologia SBd, Metabologia SBdEe, Diabetes SBd, Obesidade SBdEd. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
11. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27(3):824-30.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
13. Cotrim HP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(2):118-22.
14. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705-25.
15. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
16. Jimba S. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*. 2005;22(9):1141-5.
17. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
18. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005;15(3):310-5.

19. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
20. Onat A. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1055-62.
21. Roch-Ramel F. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci*. 1999;14:80-4.
22. Alvarez-Lario B. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2010-5.
23. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):917-33.
24. Gagliardi AC. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):11-7.
25. Johnson RJ, Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295-305; discussion -8.
26. de Oliveira EP. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:12.
27. Li Y. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009;50(5):1029-34.
28. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1999;446(2-3):305-8.
29. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373-9.
30. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-72.
31. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512-21.
32. Sirota JC. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9.
33. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88 Suppl 1:2-19.
34. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
35. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune AN, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2 Supl 1):1-76.
36. Malachias MVB, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. 3 ed. *Arq Bras Cardiol* 2016. p. 1-103.
37. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
38. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54(1):344-53.
39. Neves M, Borges D, Vilela M. Concentração de etanol em bebidas alcoólicas mais consumidas no Brasil. *GED gastroenterol endosc dig*. 1989;8:17-20.

40. Charatcharoenwitthaya P. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis.* 2007;11(1):37-54, viii.
41. Saadeh S. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;123(3):745-50.
42. Hamaguchi. A gravidade dos achados ultrassonográficos na doença hepática gordurosa não alcoólica reflete a síndrome metabólica e o acúmulo de gordura visceral. In: Kojima, Y I, Y H, K F, T N, T K, et al., editors.: *Am J Gastroenterol*; 2007. p. 2708-15.
43. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123-33.
44. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2014;6(5):274-83.
45. Godsland IF. Co-associations between insulin sensitivity and measures of liver function, subclinical inflammation, and hematology. *Metabolism.* 2008;57(9):1190-7.
46. Tsouli SG. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? *Metabolism.* 2006;55(10):1293-301.
47. Cirillo P. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 Suppl 3):S165-8.
48. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17 Suppl 3:S377-84.
49. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* 2003;37(4):917-23.
50. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50(8):1844-50.
51. Glen J. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): resumo da orientação NICE. In: Day C, Floros L, Pryke R, editors.: *The BMJ*; 2016. p. 1-7.
52. Francque SM. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. In: Graaff Dvd, Kwanten WJ, editors.: *Journal of Hepatology*; 2016. p. 425-43.
53. Dani R. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica; *Gastroenterologia Essencial.* 4 ed. **Rio de Janeiro:** Editora Guanabara Koogan Ltda; 2011. p. 762–7.
54. Kang DH. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol.* 2005;25(5):425-33.
55. Kanellis J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension.* 2003;41(6):1287-93.
56. Baldwin W. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011;60(4):1258-69.
57. Sautin YY. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C584-96.
58. Watanabe S. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355-60.
59. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013;58(5):1007-19.
60. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-54.

61. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
62. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-12.

Tables

Table 1. Characteristics of the sample in the first evaluation

Variable	n=279
Age (years)	46,9 ± 7,9 (29,2 - 73,1)
Sex (male)	223 (79,9%)
BMI (Kg/ m ²)**	27,3 ± 4 (18,3 - 41,9)
AC (cm) ^β	95,3 ± 11,8 (66 - 130)
Physical Activity (%)	185 (67,3)
Alcohol Consumption (%)	234 (88,3)
Current Smoking (%)	18 (6,5)
Allopurinol (%)	4 (1,4)
Acute Myocardial Infarction (%)	1 (0,4)
Stroke (%)	2 (0,7)
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	11 (4)
Dyslipidemia (%)	112 (40,4)
SAH ^α (%)	46 (16,6)
Heart Rate (beats/ min)	77,5 ± 9,7 (51 - 104)
Systolic Blood Pressure URM [#] (mmHg)	120,3 ± 11,6 (100 - 210)
Diastolic Blood Pressure URM (mmHg)	77,7 ± 7,1 (60 - 130)
Systolic Blood Pressure ULM [§] (mmHg)	119,9 ± 11,5 (100 - 210)
Diastolic Blood Pressure ULM (mmHg)	77,4 ± 7,5 (60 - 130)
Total Cholesterol (mg/ dL)	188,2 ± 38,9 (101 - 452)
Triglycerides (mg/ dL)	130,4 ± 69,7 (41 - 476)
HDL-Cholesterol (mg/dL)	49,6 ± 12,9 (23 - 86)
LDL-Cholesterol (mg/dL)	113,2 ± 36,4 (32 - 351)

NON-HDL Cholesterol (mg/dL)	137,8 ± 39,6 (53 - 411)
Glucose (mg/ dL)	92,6 ± 12,1 (65 - 168)
Glycated Hemoglobin (HbA1c%)	5,6 ± 0,6 (4,8 - 10,7)
Gamma-GT (U/L)	33,4 ± 33,5 (7 - 371)
GOT (U/L)	22,1 ± 9,9 (11 - 119)
GPT (U/L)	25,5 ± 15,3 (5 - 186)
Uric Acid (mg/dL)***	5,7 ± 1,4 (1,9 - 9,4)
Hepatic Steatosis (%)	75 (26,9)

*Described by mean ± standard deviation (minimum - maximum) or by frequency (percentage).

BMI (Body Mass Index). ^βCA (Abdominal Circumference). ^αSAH (Systemic Arterial Hypertension). [#]URM (Upper Right Member). [§]ULM (Upper Left Member). * Uric acid values were equal when and scluded patients using Allopurinol.

Table 2: Evolution of steatosis and demographic and clinical variables in the first evaluation

Variable	Classification	Evolution of steatosis		p*
		Favorable (n=221)	Unfavorable (n=58)	
Age (years)**		46,5 ± 8,0	48,1 ± 7,8	0,180
Sex	Male	167 (74,9)	56 (25,1)	
	Female	54 (96,4)	2 (3,6)	<0,001
Weight (Kg)		78,8 ± 13,5	92,9 ± 15,1	<0,001
BMI (Kg/ m ²)***		26,5 ± 3,5	30,3 ± 4,3	<0,001
AC (cm) ^β		92,6 ± 10,6	105,4 ± 10,9	<0,001
E1-Physical Activity (%)		155 (83,8)	30 (16,2)	0,011
E1-SAH ^α (%)		26 (56,5)	20 (43,5)	<0,001
E1-Diabetes mellitus (%)		5 (45,5)	6 (54,6)	0,013
E1-Alcohol Consumption (%)		184 (78,6)	50 (21,4)	0,820
E1-Current Smoking (%)		12 (66,7)	6 (33,3)	0,228
E1-Acute Myocardial Infarction (%)		1 (100)	0 (0)	1
E1-Stroke (%)		2 (100)	0 (0)	1
E1-Dyslipidemia (%)		75 (67)	37 (33)	<0,001

Total Cholesterol (mg/ dL)	187,8 ± 34,3	189,8 ± 53,2	0,795
Triglycerides (mg/ dL)	117,1 ± 53,6	181,8 ± 96,4	<0,001
HDL-Cholesterol (mg/ dL)	51,7 ± 12,5	41,6 ± 11,2	<0,001
LDL-Cholesterol (mg/ dL)	113,3 ± 33,4	113 ± 46,8	0,967
NON-HDL Cholesterol (mg/ dL)	134,8 ± 33,9	150 ± 55,7	0,074
Gamma-GT (U/ L)	31,3 ± 28,1	41,7 ± 48,8	0,143
Glucose (mg/ dL)	91,3 ± 10,9	97,5 ± 14,9	0,004
Glycated Hemoglobin (HbA1c%)	5,5 ± 0,6	5,8 ± 0,6	0,029
GOT (U/ L)	21,5 ± 8,0	24,4 ± 14,8	0,153
GPT (U/ L)	23,2 ± 10,5	34,1 ± 24,8	0,002

*Student t test for independent samples (quantitative variables); Fisher's exact test (categorical variables); $p < 0.05$. **Described by mean ± standard deviation (minimum - maximum) or by frequency (percentage). *** BMI (Body Mass Index). ^βCA (Abdominal Circumference). ^αSAH (Systemic Arterial Hypertension).

Table 3: Uric acid and evolution of hepatic steatosis

Evaluation time	Uric Acid (mg/ dL)		p* (favorable x unfavorable)
	Favorable evolution (n=221)	Unfavorable evolution (n=58)	
1 st evaluation	5,48 ± 1,34	6,34 ± 1,19	<0,001
2 nd evaluation	5,62 ± 1,35	6,59 ± 1,44	
Δ	0,12 ± 0,86	0,25 ± 1,14	0,431
p* (1 st x 2 nd evaluation)	0,010		

Results described by mean ± standard deviation

*ANOVA with repeated measures (interaction between group and moment of evaluation: $p = 0.353$); Student t-test for independent samples, $p < 0.05$

Table 4: results of the adjustment of multivariate models for steatosis evolution considering variables of the first evaluation of patients

	Variables included in the model	p*	OR	IC95%
Model 1	Uric acid (1 st eval)	<0,001	1,68	1,30 - 2,16
Model 2	Uric acid (1 st eval)	0,008	1,46	1,10 - 1,93
	Sex	0,055	4,48	0,96 - 20,91
Model 3	Uric acid (1 st eval)	0,410	1,16	0,81 - 1,65
	Sex	0,190	2,94	0,58 - 14,9
	AC (1 st eval)	<0,001	1,10	1,05 - 1,15
Model 4	Uric acid (1 st eval)	0,479	1,14	0,79 - 1,65
	Sex	0,185	3,06	0,58 - 16,2
	AC (1 st eval)	<0,001	1,01	1,05 - 1,14
	Physical activity (1 st eval)	0,137	0,55	0,25 - 1,21
Model 5	Uric acid (1 st eval)	0,534	1,12	0,78 – 1,62
	Sex	0,243	2,72	0,50 – 14,8
	AC (1 st eval)	<0,001	1,09	1,04 1- 1,14
	Physical activity (1 st eval)	0,110	0,52	0,23 – 1,16
	Dyslipidemia (1 st eval)	0,012	2,7	1,24 – 5,89
Model 6	Uric acid (1 st eval)	0,181	1,38	0,85 – 2,23
	Sex	0,570	1,67	0,28 – 10,1
	AC (1 st eval)	0,064	1,06	1,00 – 1,12
	Physical activity (1 st eval)	0,118	0,45	0,16 – 1,24
	HbA1c (1 st eval)	0,583	1,23	0,59 – 2,57
Model 7	Uric acid (1 st eval)	0,269	1,32	0,80 – 2,16
	Sex	0,548	1,73	0,28 – 10,7
	AC (1 st eval)	0,103	1,05	0,99 – 1,11
	Physical activity (1 st eval)	0,066	0,37	0,13 – 1,08
	Dyslipidemia (1 st eval)	0,050	2,84	0,98 – 8,17
	HbA1c (1 st eval)	0,760	1,12	0,54 – 2,33

*Logistic Regression Model and Wald test, p<0.05

Figures

Figure 1: Flowchart of the selection of samples:

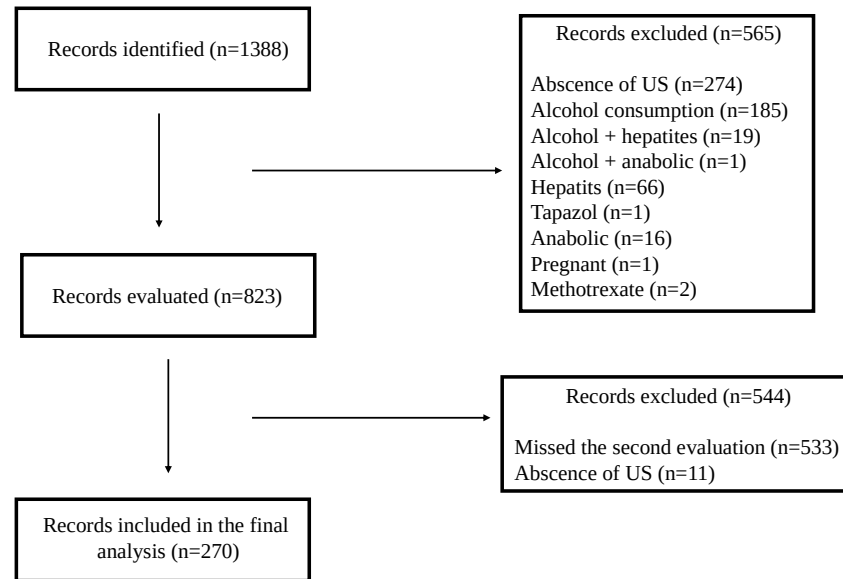
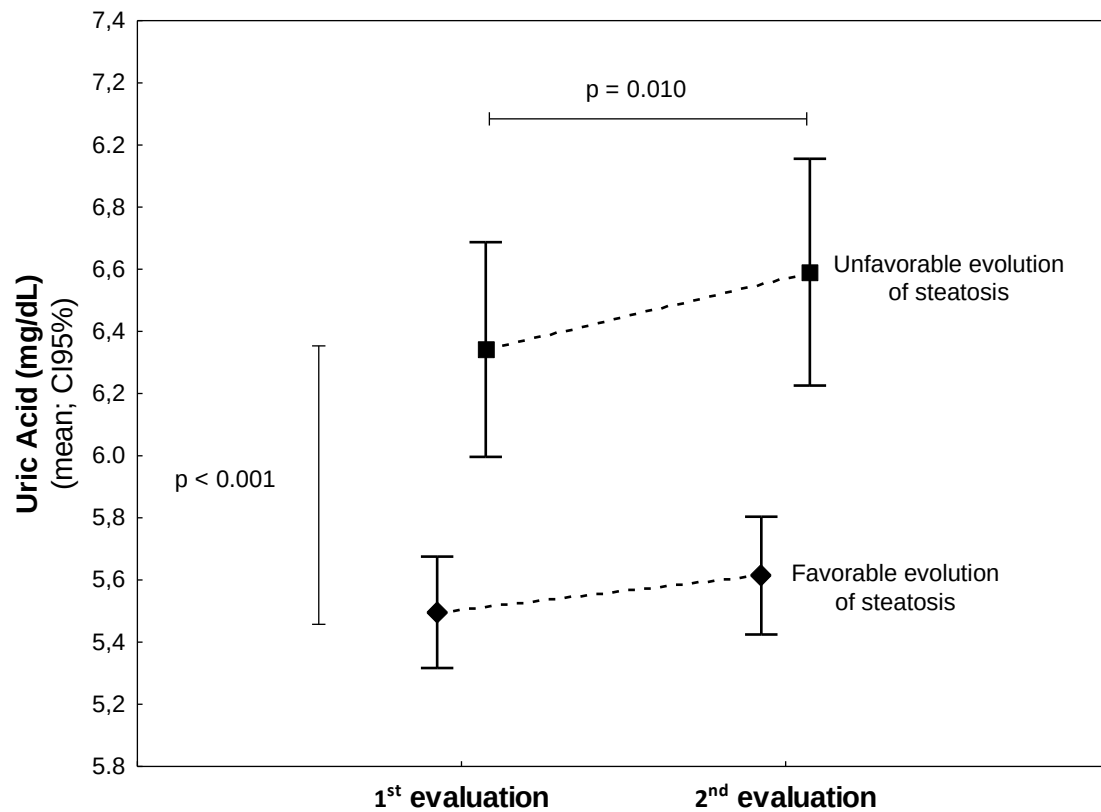


Figure 2: Uric acid and evolution of hepatic steatosis



The group of patients who presented favorable evolution of steatosis, when compared to the group of those with unfavorable evolution, presented a lower mean UA both in the first evaluation (5.5 ± 1.3 mg/dL *versus* 6.3 ± 1.2 mg/dL) and in the second evaluation (5.6 ± 1.3 mg/dL *versus* 6.6 ± 1.4 mg/dL) ($p < 0.001$). In addition, within each of the groups, a significant difference was observed between the two evaluations ($p = 0.01$).

Frames

Frame 1 – Exclusion criteria

Significant alcohol consumption	Over 140 g/ week for men and 70 g/ week for women. Excessive alcohol consumption can cause alcoholic hepatitis and alcoholic hepatitis enters the differential diagnosis of NAFLD.
Use of methotrexate; anabolic steroids	These medicines may cause drug hepatitis and drug hepatitis enters the differential diagnosis of NAFLD.
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism can give liver changes similar to NAFLD.
Pregnancy	Pregnant woman has important hormonal and metabolic changes.
Positive serology for hepatitis	Viral hepatitis enter the differential diagnosis of NAFLD.
Absent in the second evaluation in the MCH	Do not present the evaluation in the MCH check-up service in 2016, that is, year of the second evaluation of the study.

Frame 2 - Evolution of hepatic steatosis in both evaluations

HS in the 2 nd evaluation*	HS in the 1 st evaluation				Total
	Absence	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
Absence	187	16	5	3	211
Grade 1	16	18	7	2	43
Grade 2	1	7	7	1	16
Grade 3	0	2	4	3	9
Total	204	43	23	9	279

* Favorable evolution (in green, n= 221): they had not and continued without steatosis or improved the degree of steatosis. Unfavorable evolution (in red, n=58): they had not and started to have or did not change/worsened the degree of steatosis.

6 DESENVOLVIMENTO

O impulso inicial para fazer o mestrado foi que quando eu era acadêmica de Medicina, o que mais teve peso nas minhas escolhas, foi estagiar com mestres que continuavam sua produção científica mesmo após o término do mestrado e doutorado. Após esta experiência, imaginei que o caminho correto a ser trilhado seria a vida acadêmica. Assim, teoricamente, eu estaria mais apta para repassar para os acadêmicos de Medicina, o que mais gosto que é a Endocrinologia.

Logo após eu iniciar minha atividade no corpo clínico do HMC, criei coragem e fui falar com o Dr Pedroni para saber qual a melhor forma para iniciar este caminho dentro da PUC. Ele sugeriu que eu falasse com a Prof^a Dr^a Cristina Pellegrino Baena, coordenadora do CEPI (Centro de Educação, Pesquisa e Inovação) do HMC.

Eu e a Prof^a Dr^a Cristina Pellegrino Baena começamos a conversar e ela me sugeriu que poderíamos trabalhar com o banco de dados do Check-up Executivo do HMC.

A pergunta principal desta dissertação não veio de imediato.

Em dezembro de 2016, comecei a frequentar as reuniões bimestrais da Epidemiologia promovidas pela Prof^a Dr^a Cristina Pellegrino Baena e em março de 2017, me inscrevi como aluna ouvinte de mestrado no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Durante o ano letivo de 2017 conclui as disciplinas obrigatórias do programa e durante este ano, a pergunta da dissertação foi se estruturando.

Assim, o bom início e andamento do trabalho acabou sendo a base para a aprovação no programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná em dezembro de 2017. O trabalho teve início com a revisão bibliográfica inicial e montagem da estratégia de busca nas bases de dados. Após a busca nas bases de dados, o então aluno de Medicina Paulo André Bispo Machado Júnior ajudou na seleção dos títulos e artigos com o programa Endnote. A Prof.^a Dra. Cristina Pellegrino Baena esteve presente para decidir a inclusão ou exclusão de artigos duvidosos.

Durante o ano de 2018 comecei a ter contato mais próximo com o banco de dados do Check-Up Executivo do HMC. Este banco se tratava de uma planilha muito extensa, dados muito

bem coletados e que precisavam ser tratados para facilitar a análise estatística e ir de encontro à pergunta da dissertação.

Em abril de 2018 nosso trabalho foi selecionado para receber a taxa de mestrado (isenção de mensalidade) pela Comissão de Bolsas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde com auxílio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

No Segundo semestre de 2018, fiz a disciplina de Bioestatística com a Prof.^a Dra. Márcia Olandoski, disciplina a qual revisou alguns conceitos e ampliou a análise crítica do banco de dados que dispunhamos.

Durante o ano de 2019 reduzi bastante a minha carga horária no hospital para poder focar na análise estatística com a Prof.^a Dra. Márcia Olandoski. Nossa planilha tinha muitos dados e estes dados precisavam ser tratados para facilitar a análise estatística. Após o tratamento dos dados, a nossa pergunta foi ficando cada vez mais pertinente.

A análise estatística foi realizada junto com a Prof.^a Dra. Márcia Olandoski utilizando o software STATA. Após todas essas etapas, houveram novos encontros juntamente com a Prof.^a Dra. Cristina Pellegrino Baena e Prof.^a Dra. Márcia Olandoski para entender os resultados e aprimorar a discussão, a qual se apresentou bastante rica e demonstrou ser o tópico principal do trabalho. Estas reuniões também ajudaram a amadurecer o entendimento dos resultados e o desenvolvimento da discussão. Por fim, houve a parte de redação e revisão.

Após todo esse processo de desenvolvimento, entende-se que o objetivo dessa dissertação de mestrado é o de contribuir, com alto nível de evidência, para a decisão profissional de médicos que cuidam de pacientes com Esteatose Hepática e Hiperuricemia. Será apresentado a seguir, a metodologia utilizada e o manuscrito redigido, que visa publicação nacional. O trabalho já foi apresentado como pôster no 33º Congresso Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia em Belo Horizonte, Minas Gerais; e também como pôster em um congresso internacional, EPI & Lifestyle 2019 Scientific Sessions/ American Heart Association, em Houston, Texas, Estados Unidos.

7 ORÇAMENTO

A mestrandia recebe concessão de taxa de mestrado disponibilizada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

7.1 COMITÊ DE ÉTICA

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PARÂMETROS DE SAÚDE DE UMA POPULAÇÃO ADULTA AVALIADA EM CHECK-UP MÉDICO.

Pesquisador: Cristina Pellegrino Baena

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56220616.1.0000.0020

Instituição Proponente: ASSOCIACAO PARANAENSE DE CULTURA - APC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.564.582

8. REFERÊNCIAS

1. Vigil Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2018 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 2019:1-131.
2. WHO. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016.
3. WHO. World Health Statistics 2018: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. 2018.
4. WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2018. 2018.
5. Vigil Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007. 2007:1-298.

6. Sung KC, Ryan MC, Kim BS, Cho YK, Kim BI, Reaven GM. Relationships between estimates of adiposity, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in a large group of nondiabetic Korean adults. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2113-8.
7. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, Fujii K, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005;143(10):722-8.
8. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):581-6.
9. Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol*. 2006;44(6):1196-207.
10. Hipertensao SBd, Cardiologia SBd, Metabologia SBdEe, Diabetes SBd, Obesidade SBdEd. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
11. Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome: the 1st World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27(3):824-30.
12. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
13. Cotrim HP. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Brazilian Society of Hepatology Consensus. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(2):118-22.
14. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1705-25.
15. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
16. Jimba S. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med*. 2005;22(9):1141-5.
17. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
18. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005;15(3):310-5.
19. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
20. Onat A. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am J Hypertens*. 2006;19(10):1055-62.
21. Roch-Ramel F. Renal Transport of Urate in Humans. *News Physiol Sci*. 1999;14:80-4.
22. Alvarez-Lario B. Uric acid and evolution. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(11):2010-5.
23. Maesaka JK, Fishbane S. Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(6):917-33.
24. Gagliardi AC. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):11-7.
25. Johnson RJ, Theodore E. Woodward award. The evolution of obesity: insights from the mid-Miocene. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2010;121:295-305; discussion -8.

26. de Oliveira EP. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4:12.
27. Li Y. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol*. 2009;50(5):1029-34.
28. Abuja PM. Ascorbate prevents prooxidant effects of urate in oxidation of human low density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1999;446(2-3):305-8.
29. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002;35(2):373-9.
30. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 2002;35(2):367-72.
31. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res*. 2003;44(3):512-21.
32. Sirota JC. Elevated serum uric acid levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease independently of metabolic syndrome features in the United States: Liver ultrasound data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*. 2013;62(3):392-9.
33. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545-602.
34. Le MH. Prevalência de doença hepática gordurosa não alcoólica e fatores de risco para fibrose avançada e mortalidade nos Estados Unidos. In: Devaki P, Ha NB, Jun DW, Te HS, editors.: PLOS ONE; 2017. p. 1–13.
35. Day CP. Non-alcoholic steatohepatitis: definitions and pathogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17 Suppl 3:S377-84.
36. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001;50(8):1844-50.
37. Marchesini G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;37(4):917-23.
38. Adams LA. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
39. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2014;6(5):274-83.
40. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-33.
41. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608-12.
42. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865-73.
43. Glen J. Doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA): resumo da orientação NICE. In: Day C, Floros L, Pryke R, editors.: The BMJ; 2016. p. 1-7.
44. Francque SM. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. In: Graaff Dvd, Kwanten WJ, editors.: *Journal of Hepatology*; 2016. p. 425-43.

45. Dani R. Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica; Gastroenterologia Essencial. 4 ed. **Rio de Janeiro**: Editora Guanabara Koogan Ltda; 2011. p. 762–7.
46. Shannon AS. Estimativa Quantitativa Ultrassonográfica da Esteatose Hepática em Crianças com Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA). J Pediatr Gastroenterol Nutr; 2011. p. 190-5.
47. Matteoni L. Nonalcoholic Fatty Hepatic Disease: Relevance of the Diagnosis on Abdominal Ultrasound. Gaz. méd. Bahia; 2011. p. 7-9.
48. Yilmaz Y. Artigo de revisão: doença hepática gordurosa não alcoólica e osteoporose - crosstalk clínico e molecular. 4 ed: Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 2012. p. 345-52.
49. Upala S. Doença hepática gordurosa não-alcoólica e osteoporose: uma revisão sistemática e meta-análise. In: Jaruvongvanich VW, Karn Sanguankeo, Anawin, editor. 6 ed: Jornal de Metabolismo Ósseo e Mineral; 2017. p. 685–93.
50. Watanabe S. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertension. 2002;40(3):355-60.
51. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am J Hum Genet. 1962;14:353-62.
52. Chen JH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. Arthritis Rheum. 2009;61(2):225-32.
53. Godsland IF. Co-associations between insulin sensitivity and measures of liver function, subclinical inflammation, and hematology. Metabolism. 2008;57(9):1190-7.
54. Tsouli SG. Elevated serum uric acid levels in metabolic syndrome: an active component or an innocent bystander? Metabolism. 2006;55(10):1293-301.
55. Cirillo P. Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. J Am Soc Nephrol. 2006;17(12 Suppl 3):S165-8.
56. Ames BN. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78(11):6858-62.
57. Stocker R. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. 2004;84(4):1381-478.
58. Kang DH. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. Am J Nephrol. 2005;25(5):425-33.
59. Kanellis J. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. Hypertension. 2003;41(6):1287-93.
60. Baldwin W. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. Diabetes. 2011;60(4):1258-69.
61. Sautin YY. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;293(2):C584-96.
62. Han PKJ. Mudanças históricas nos objetivos do exame periódico de saúde. Annals of Internal Medicine; 1997. p. 910-7.
63. Virgini V. Exame de check-up: recomendações em adultos. In: Meindl-Fridez C, Battegay E, Zimmerli L, editors.: Swiss Med Wkly; 2015.