

Associação da Osmolalidade Plasmática com o Risco de Doença Cardiovascular: Evidências do Banco de Dados do National Health and Nutrition Examination Survey

Association of Plasma Osmolality with Cardiovascular Disease Risk: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey Database

Feng Gao,¹ Yicheng Shi,¹ Yi Chen,¹ Shu Lu¹

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Wuxi Hospital – Cardiovascular,¹ Wuxi – China

Resumo

Fundamento: A doença cardiovascular (DCV) continua sendo a principal causa de morte no mundo. Diante de seu elevado impacto em saúde pública, ainda são necessários estudos que definam fatores de risco ao mesmo tempo modificáveis e mensuráveis.

Objetivo: Investigar a associação entre a osmolalidade plasmática (Osm) e DCV — especificamente insuficiência cardíaca, doença coronariana, angina e infarto do miocárdio — utilizando dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

Métodos: Foram analisados nove ciclos do NHANES (1999-2018). As associações entre Osm e DCV foram avaliadas por regressão logística ponderada. Estimaram-se razões de chances (OR) e IC 95%, além de análises por subgrupos. Empregaram-se modelos *restricted cubic spline* (RCS) para investigar possíveis relações não lineares. Adotou-se significância estatística de $p < 0,05$.

Resultados: O aumento de Osm associou-se a maiores chances de insuficiência cardíaca, doença coronariana, angina e infarto do miocárdio nos modelos não ajustados e parcialmente ajustados. Após o ajuste completo, as associações permaneceram significativas para todos os desfechos, exceto angina. As análises com RCS indicaram relação em U significativa para insuficiência cardíaca e angina em todos os modelos, com menor risco em torno de 278 mmol/kg. As análises de subgrupos foram consistentes com os resultados principais.

Conclusão: O aumento de Osm associa-se de forma significativa ao risco de DCV. A Osm pode ser um biomarcador útil para avaliação e manejo do risco cardiovascular na prática clínica, sujeito à confirmação em estudos de coorte prospectivos.

Palavras-chave: Doenças Cardiovasculares; Insuficiência Cardíaca; Doença das Coronárias; Infarto do Miocárdio.

Abstract

Background: Cardiovascular disease (CVD) remains the world's leading cause of death. Because of its substantial public health burden, further research is needed to define risk factors that are both modifiable and measurable.

Objective: We examined the association between plasma osmolality (Osm) and CVDs — namely, heart failure, coronary heart disease, angina, and myocardial infarction — using data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

Methods: We analyzed nine NHANES cycles (1999-2018). Associations between Osm and CVD were assessed with weighted logistic regression. Odds ratios (ORs) and 95% CIs were estimated, and subgroup analyses were conducted. Restricted cubic spline (RCS) models were used to evaluate potential nonlinear relationships. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results: Higher Osm was associated with increased odds of heart failure, coronary heart disease, angina, and myocardial infarction in unadjusted and partially adjusted models. After full adjustment, the associations remained significant for all outcomes except angina. RCS analyses indicated a significant U-shaped relationship for heart failure and angina across all models, with the lowest risk around 278 mmol/kg. Subgroup analyses were consistent with the primary results.

Correspondência: Shu Lu •

Nanjing University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Wuxi Hospital – Wuxi City, Zhongnan West Road, No. 8 Wuxi, 214000 – China

E-mail: wxzy001@njucm.edu.cn

Artigo recebido em 03/04/2025, revisado em 01/08/2025, aceito em 20/08/2025

Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

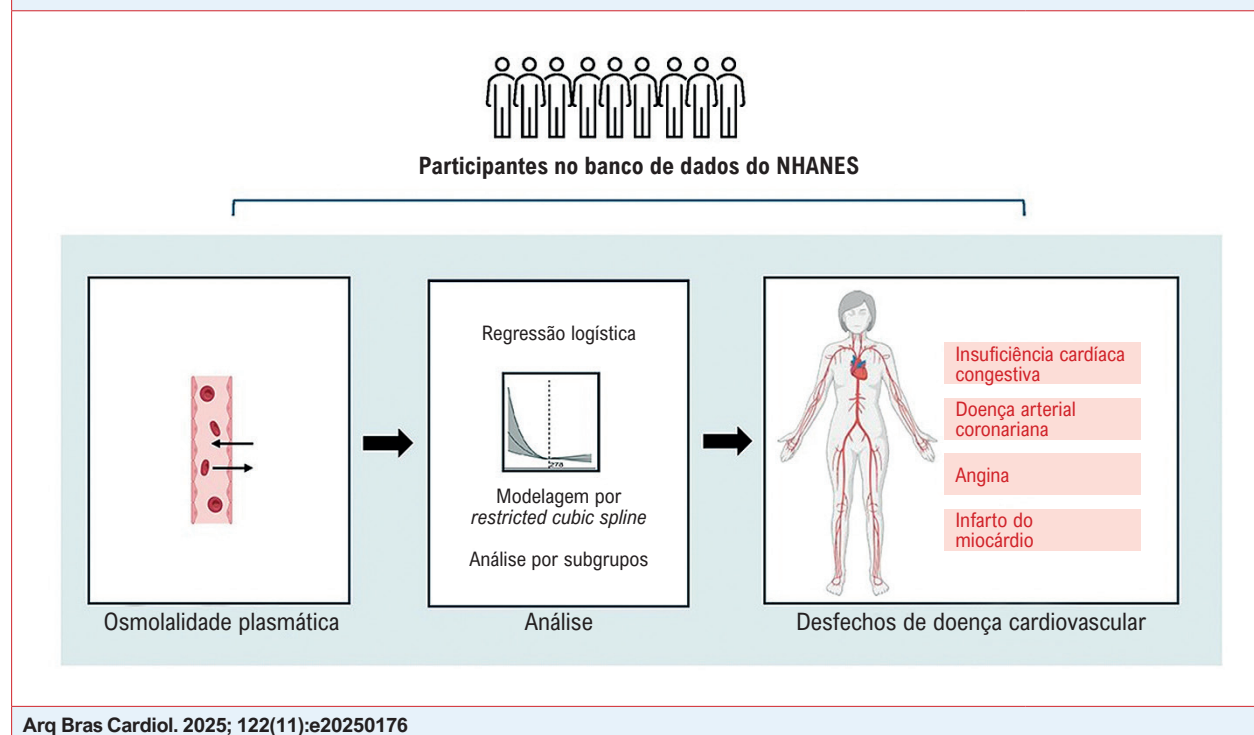
DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20250176>

Conclusion: Increased Osm is significantly associated with CVD risk. Osm may serve as a useful biomarker for assessment and management of CVD risk in clinical practice, pending confirmation in prospective cohort studies.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Heart Failure; Coronary Disease; Myocardial Infarction.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Figura Central: Associação da Osmolalidade Plasmática com o Risco de Doença Cardiovascular: Evidências do Banco de Dados do National Health and Nutrition Examination Survey



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(11):e20250176

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

Introdução

A doença cardiovascular (DCV) abrange condições que afetam o coração e os vasos sanguíneos, incluindo doença arterial coronariana (DAC), hipertensão e insuficiência cardíaca (IC).¹⁻⁵ A Organização Mundial da Saúde reconhece a DCV como a principal causa de morte no mundo, responsável por cerca de 17,9 milhões de óbitos por ano,⁶ com impactos profundos sobre pacientes e famílias e um substancial ônus econômico para a sociedade. Apesar dos avanços nas terapias farmacológicas, intervencionistas e cirúrgicas, persistem limitações importantes — especialmente na estratificação de risco e no tratamento personalizado.^{5,7-9} Há, portanto, uma necessidade urgente de pesquisas que aprofundem a compreensão dos fatores de risco para DCV.

A osmolalidade plasmática (Osm) regula o equilíbrio hídrico entre os compartimentos intra- e extracelular e entre os espaços intra- e extravascular, sendo amplamente determinada por Na^+ , K^+ e Cl^- . A Osm é calculada como: $\text{Osm} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{glicose}/18 + \text{nitrogênio ureico no sangue (BUN)}/2,8$, com faixa normal de 275-295 mOsm/kg.¹⁰ Medir e monitorar

a Osm é essencial na avaliação e no manejo de diversas condições. Alterações de Osm relacionam-se estreitamente à evolução de distúrbios como hiponatremia, hipernatremia, hiperglicemia, osteoartrite, nefropatia e doença pulmonar obstrutiva crônica.¹¹ Evidências emergentes também sugerem relação entre Osm e desfechos cardiovasculares. Em pessoas com diabetes, tanto valores baixos quanto elevados de Osm associaram-se ao aumento da mortalidade por todas as causas, indicando uma associação em U.¹² A razão BUN/albumina (BAR) — sendo o BUN um dos principais componentes da Osm — prediz mortalidade em DAC e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) graves.^{13,14} Além disso, a Osm é um importante indicador prognóstico em ICC, correlacionando-se com a mortalidade por todas as causas em 28 dias.¹⁵ No entanto, a maior parte dos estudos prévios concentrou-se no prognóstico de pacientes com DCV estabelecida, e ainda são limitadas as avaliações abrangentes da relação entre Osm e risco de DCV na população geral.

Utilizando dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), examinamos a associação entre

Osm e o risco de ICC, DAC, angina e infarto do miocárdio, com o objetivo de informar a avaliação clínica de risco.

Métodos

Participantes do estudo

Utilizamos dados do NHANES (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.html>), um programa nacionalmente representativo que avalia o estado de saúde e nutricional da população dos EUA por meio de amostragem probabilística contínua em múltiplos estágios.¹⁶ As entrevistas domiciliares foram seguidas de exames físicos e laboratoriais realizados em Centros de Exames Móveis (CEMs). Todos os protocolos do NHANES foram aprovados pelo National Center for Health Statistics Ethics Review Board, e todos os participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Todas as análises seguiram as diretrizes e regulamentações do NHANES.

Foram analisados os nove ciclos mais recentes (1999-2018), totalizando 91.351 participantes. Indivíduos sem mensuração de Osm ou sem dados do questionário de DCV foram excluídos.

Exposição e desfechos

A Osm foi medida nos CEMs usando a variável do NHANES LBSOSS1, com variação de 201 a 323 mmol/kg. Os participantes foram categorizados em quartis (Q1-Q4), sendo Q1 o menor e Q4 o maior valor de Osm.

Os desfechos primários foram as prevalências de ICC, doença arterial coronariana (DAC), angina e infarto do miocárdio, definidos por autorrelato no questionário: MCQ160b ("Alguma vez lhe disseram que teve ICC?"), MCQ160c ("Alguma vez lhe disseram que teve DAC?"), MCQ160d ("Alguma vez lhe disseram que teve angina, angina pectoris?") e MCQ160e ("Alguma vez lhe disseram que teve ataque cardíaco?"). As respostas "Sim" classificaram o participante como portador da condição; respostas "Não" indicaram ausência da condição.

Covariáveis

Segundo Bays et al.,¹⁷ ajustamos por: idade; sexo; raça/etnia (mexicano-americano, outro hispânico, branco não hispânico, negro não hispânico, outros); histórico de hipertensão e diabetes; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); tabagismo; índice de massa corporal (IMC); triglicerídeos (TG); colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C); BUN; e glicose sanguínea. Características demográficas e históricos de hipertensão, diabetes e tabagismo foram obtidos por questionário. SBP, DBP e BMI derivaram dos exames realizados nos CEMs; TG, LDL, BUN e glicose vieram dos dados laboratoriais dos CEMs. O status tabágico foi categorizado como "Todos os dias", "Alguns dias" ou "Não fuma". TG foi dicotomizado em $\leq 1,70$ vs. $> 1,70$ mmol/L, e LDL em $\leq 3,37$ vs. $> 3,37$ mmol/L. Para reduzir viés por dados ausentes, variáveis com $\leq 20\%$ de missing foram imputadas por múltipla imputação; para variáveis com $> 20\%$ de missing, criaram-se categorias incluídas como variáveis dummy nos modelos.

Análise estatística

A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Como todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal, foram reportadas como medianas e intervalos interquartis e comparadas pelo teste de Mann-Whitney U. Variáveis categóricas são apresentadas como contagens (n) e porcentagens (%) e comparadas pelo teste do qui-quadrado.

A associação entre exposição e desfechos foi estimada por regressão logística ponderada (RLP), com inclusão sequencial de covariáveis. Modelo 1: sem ajustes; Modelo 2: ajustado por idade, sexo e raça; Modelo 3: adicionalmente ajustado por hipertensão, diabetes, tabagismo, PAS, PAD, IMC, TG, LDL, BUN e glicose sanguínea. Para avaliar o desempenho discriminativo do Modelo 3, geramos curvas *receiver operating characteristic* (ROC) e calculamos a *area under the curve* (AUC) e o pseudo- R^2 de McFadden. Para mitigar multicolinearidade, computamos os fatores de inflação da variância (FIV) e excluímos variáveis com $FIV > 5$. Modelos RCS avaliaram possíveis relações não lineares. Em seguida, realizaram-se análises de subgrupos, apresentadas como *forest plots*. As análises foram conduzidas no R versão 4.4.2, com p bicaudal $< 0,05$ considerado estatisticamente significativo.

Resultados

No total, 44.475 participantes atenderam aos critérios de elegibilidade (Figura 1). Como todas as variáveis contínuas apresentaram distribuição não normal, utilizou-se o teste de Mann-Whitney U. As características basais (Tabela 1)

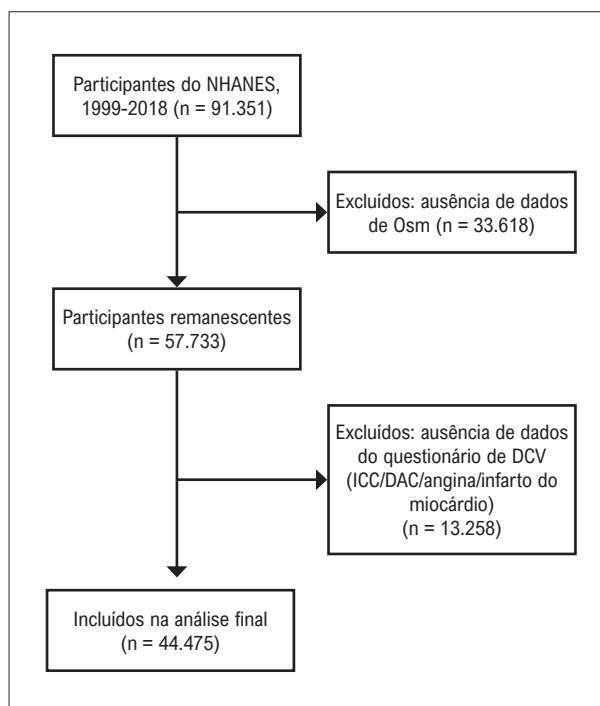


Figura 1 – Fluxograma de inclusão do estudo. DCV: doença cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; Osm: osmolalidade plasmática.

Tabela 1 – Características basais dos participantes por quartil de Osm

Característica	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	Valor p
N (ponderado)	206.406.933	58.579.788	53.539.459	58.183.076	36.104.609	
IMC	28 [24-32]	27 [24-32]	27 [24-32]	28 [24-32]	29 [25-33]	<0,001***
Hipertensão, n (%)	15.455 (31)	3.205 (25)	3.112 (26)	4.552 (32)	4.586 (46)	<0,001***
PAS, mmHg	120 [112-132]	118 [110-128]	118 [110-130]	122 [112-132]	126 [116-136]	<0,001***
PAD, mmHg	71 [64-78]	70 [64-78]	71 [64-78]	72 [64-78]	71 [64-78]	0,028*
Sexo (%)						<0,001***
Homens	21.482 (48)	4.562 (37)	5.391 (49)	6.753 (55)	4.776 (54)	
Mulheres	22.993 (52)	7.895 (63)	5.440 (51)	5.595 (45)	4.063 (46)	
Faixa etária (%)						<0,001***
< 40 anos	15.265 (37)	6.213 (49)	4.379 (42)	3.460 (32)	1.213 (19)	
40-60 anos	15.300 (40)	4.067 (38)	4.020 (42)	4.502 (41)	2.711 (37)	
> 60 anos	13.910 (23)	2.177 (13)	2.432 (16)	4.386 (27)	4.915 (45)	
Raça/Etnia (%)						<0,001***
Mexicano-americano	7.499 (8,3)	2.238 (8,9)	1.880 (8,7)	2.030 (7,8)	1.351 (7,7)	
Outro hispânico	3.753 (5,4)	981 (5,5)	987 (5,8)	1.045 (5,1)	740 (5,2)	
Negro não hispânico	9.069 (11)	2.639 (12)	2.195 (10)	2.402 (9,7)	1.833 (10)	
Branco não hispânico	19.835 (68)	5.397 (66)	4.711 (68)	5.678 (70)	4.049 (69)	
Outros	4.319 (7,1)	1.202 (7,2)	1.058 (7,1)	1.193 (6,9)	866 (7,2)	
Status de diabetes (%)						<0,001***
Sim	5.403 (9,0)	697 (4,3)	816 (5,8)	1.532 (9,3)	2.358 (21)	
Não	38.140 (89)	11.581 (94)	9.827 (93)	10.532 (89)	6.200 (76)	
Limítrofe	932 (1,9)	179 (1,3)	188 (1,5)	284 (2,0)	281 (3,2)	
Tabagismo (%)						<0,001***
Todos os dias	7.531 (17)	2.505 (22)	1.985 (18)	1.968 (15)	1.073 (12)	
Ausente	24.275 (54)	6.917 (53)	6.033 (56)	6.648 (54)	4.677 (54)	
Não fuma	10.939 (25)	2.491 (21)	2.321 (22)	3.293 (27)	2.834 (31)	
Alguns dias	1.730 (3,7)	544 (4,2)	492 (4,2)	439 (3,4)	255 (2,8)	
Triglicerídeos, n (%)						0,017*
≤ 1.70 mmol/l	15.482 (35)	4.199 (34)	3.880 (35)	4.308 (35)	3.095 (36)	
> 1.70 mmol/l	5.877 (13)	1.618 (13)	1.366 (12)	1.636 (13)	1.257 (14)	
Ausente	23.116 (52)	6.640 (54)	5.585 (52)	6.404 (52)	4.487 (50)	
LDL-C (%)						<0,001***
≤ 3.37 mmol/l	14.486 (33)	3.990 (32)	3.526 (32)	3.913 (32)	3.057 (35)	
> 3.37 mmol/l	6.271 (14)	1.643 (13)	1.598 (14)	1.876 (15)	1.154 (14)	
Ausente	23.718 (53)	6.824 (55)	5.707 (54)	6.559 (53)	4.628 (51)	

BUN, mg/dl	13,0 [10,0-16,0]	11,0 [8,0-13,0]	12,0 [10,0-15,0]	14,0 [11,0-17,0]	16,0 [13,0-21,0]	<0,001***
Glicose plasmática, mmol/l	5,05 [4,72, 5,61]	4,88 [4,55, 5,27]	5,00 [4,66, 5,44]	5,16 [4,77, 5,72]	5,50 [5,00, 6,61]	<0,001***
ICC, n (%)	1.397 (2,3)	216 (1,4)	200 (1,3)	363 (2,2)	618 (5,3)	<0,001***
DAC, n (%)	1.815 (3,4)	275 (1,8)	294 (2,3)	511 (3,6)	735 (7,5)	<0,001***
Angina, n (%)	1.218 (2,3)	215 (1,6)	198 (1,5)	355 (2,3)	450 (4,7)	<0,001***
Infarto do miocárdio, n (%)	1.856 (3,2)	294 (2,0)	292 (2,1)	555 (3,5)	715 (6,5)	<0,001***

Dados apresentados como mediana [Q1, Q3] ou n (%). Quartis de osmolalidade plasmática (mOsm/kg): Q1 201-275; Q2 275-278; Q3 278-282; Q4 282-323. N (ponderado) indica o tamanho amostral ponderado. Limiar de valores de p: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001. BUN: nitrogênio ureico; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; Osm: osmolalidade plasmática.

indicam predomínio de mulheres, participantes brancos não hispânicos e indivíduos ≤ 60 anos. Em comparação com Q1 (menor Osm), Q4 (maior Osm) incluiu mais homens e adultos mais velhos (> 60 anos) e apresentou maiores prevalências de hipertensão, diabetes, ICC, DAC, angina e infarto do miocárdio, além de valores mais altos de IMC, PAS, BUN e glicose.

As análises por RLP (Tabela 2) mostraram que Osm mais elevada associou-se ao aumento substancial do risco de DCV nos modelos não ajustado, parcialmente ajustado e totalmente ajustado. Quando modelada como variável contínua, Osm mais alta associou-se significativamente a maiores riscos de ICC, DAC e infarto do miocárdio nos três modelos. Para angina, observou-se o mesmo padrão nos modelos não ajustado e parcialmente ajustado, mas a associação deixou de ser significativa após o ajuste completo (Tabela 2).

A análise ROC do Modelo 3 está na Figura 2. O melhor desempenho ocorreu para DAC (AUC = 0,863). Os valores de pseudo-R² de McFadden para o Modelo 3 foram 0,204 (ICC), 0,240 (DAC), 0,172 (angina) e 0,195 (infarto do miocárdio). Quando Osm foi analisada categoricamente, Q4 apresentou riscos maiores de ICC, DAC e infarto do que Q1. O risco de angina também foi maior em Q4 nos Modelos 1 e 2, mas não no modelo totalmente ajustado (Tabela 2).

As análises com RCS (Figura 3) identificaram relações não lineares significativas entre Osm e ICC, DAC, angina e infarto do miocárdio nos modelos não ajustado e parcialmente ajustado (valor p para não linearidade < 0,0001). No modelo totalmente ajustado, as associações não lineares para DAC e infarto deixaram de ser evidentes, enquanto as relações em U para ICC e angina persistiram.

As análises de subgrupos por idade, sexo, status de diabetes e IMC (Figura 4) mostraram associações positivas entre Osm e ICC, DAC e infarto do miocárdio entre participantes > 40 anos, com achados consistentes entre subgrupos de sexo, diabetes e obesidade. Para angina, Osm associou-se positivamente entre indivíduos > 60 anos, com ou sem diabetes e com ou sem obesidade. Observou-se interação entre Osm e diabetes (p = 0,031).

Conforme resumido na Figura Central, a regressão logística evidenciou uma associação dose-resposta significativa entre Osm e o risco de DCV (ICC, DAC, angina e infarto do miocárdio), enquanto as análises por RCS mostraram associações em U especificamente para ICC e angina.

Discussão

A partir dos dados do NHANES, examinamos a associação entre Osm e DCV. Entre 44.475 participantes, predominaram mulheres, indivíduos brancos não hispânicos e pessoas ≤ 60 anos. Valores mais altos de Osm associaram-se a risco significativamente maior de DCV. Após o ajuste completo, a associação com angina deixou de ser significativa. As análises com RCS identificaram uma associação não linear: padrão em U para ICC e angina em todos os modelos, com menor risco em torno de 278 mmol/kg. As análises de subgrupos sustentaram esses achados de forma consistente.

Estudos prévios vincularam Osm ao prognóstico em diferentes populações.¹⁸⁻²⁵ Na diabetes, tanto Osm baixa quanto elevada associaram-se a maior mortalidade por todas as causas, sugerindo relação em U.¹² Kaya et al. relataram faixa normal de Osm de 275-295 mOsm/kg e faixa “ótima” de 292-293 mOsm/kg; valores fora desse intervalo associaram-se a piores desfechos,¹⁸ alinhando-se ao padrão em U observado para ICC neste estudo. Osm elevada frequentemente reflete desidratação, hipernatremia ou hiperglicemia; variações ≤ 1% podem aumentar a liberação de arginina vasopressina (AVP).²⁶ Através dos receptores V1A, a AVP promove vasoconstrição periférica e estimulação miocárdica; pelos receptores renais V2, induz retenção hídrica,²⁷ contribuindo para ICC. Osm baixa tem sido associada a desregulação neuro-hormonal, descompensação e fadiga,^{28,29} favorecendo retenção de fluidos e aumento da pré-carga, o que pode deflagrar ou agravar ICC.

Observamos também associação em U entre Osm e angina. Embora atenuada após o ajuste completo, ao nosso conhecimento essa relação não havia sido descrita. Estresse hipotônico aumenta volume celular e proliferação — sobretudo de células musculares lisas vasculares — processos

Tabela 2 – Associação entre Osm e desfechos cardiovasculares

Característica	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
DAC									
Osm (contínua)	1,116	1,097-1,135	<0,001	1,059	1,042-1,076	<0,001	1,033	1,017-1,049	<0,001
Osm (categórica)	Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência = 0,004		
Q1	—	—		—	—		—	—	
Q2	0,946	0,745-1,201	0,645	0,816	0,642-1,037	0,096	0,825	0,645-1,055	0,124
Q3	1,627	1,304-2,030	<0,001	1,024	0,820-1,278	0,832	0,972	0,784-1,205	0,794
Q4	4,045	3,267-5,008	<0,001	1,784	1,446-2,201	<0,001	1,354	1,086-1,689	0,008
ICC									
Osm (contínua)	1,108	1,092-1,123	<0,001	1,044	1,031-1,056	<0,001	1,025	1,013-1,037	<0,001
Osm (categórica)	Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência < 0,001		
Q1	—	—		—	—		—	—	
Q2	1,245	1,009-1,537	0,041	1,029	0,832, 1,273	0,791	1,095	0,884, 1,356	0,404
Q3	1,998	1,617-2,468	<0,001	1,145	0,914-1,434	0,237	1,169	0,929, 1,471	0,181
Q4	4,345	3,590-5,259	<0,001	1,724	1,429-2,081	<0,001	1,459	1,207-1,764	<0,001
Angina									
Osm (contínua)	1,080	1,062-1,098	<0,001	1,028	1,011-1,045	0,001	1,011	0,995, 1,027	0,169
Osm (categórica)	Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência = 0,002			Valor de p para tendência = 0,103		
Q1	—	—		—	—		—	—	
Q2	0,929	0,724-1,192	0,559	0,8	0,627-1,021	0,073	0,844	0,659-1,080	0,176
Q3	1,460	1,124-1,896	0,005	0,938	0,722-1,219	0,629	0,952	0,727-1,247	0,72
Q4	2,979	2,350-3,775	<0,001	1,396	1,104-1,765	0,006	1,188	0,924-1,527	0,177
Infarto do miocárdio									
Osm (contínua)	1,093	1,078-1,109	<0,001	1,035	1,021-1,049	<0,001	1,02	1,007-1,034	0,002
Osm (categórica)	Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência < 0,001			Valor de p para tendência = 0,006		
Q1	—	—		—	—		—	—	
Q2	1,068	0,892-1,279	0,471	0,892	0,740-1,074	0,224	0,952	0,785-1,155	0,618
Q3	1,808	1,480-2,209	<0,001	1,099	0,892-1,355	0,371	1,145	0,931-1,408	0,197
Q4	3,46	2,849-4,201	<0,001	1,495	1,224-1,826	<0,001	1,315	1,072-1,614	0,009

Modelo 1: não ajustado. Modelo 2: ajustado por idade, sexo e raça/etnia. Modelo 3: ajustado por idade, sexo, raça/etnia, histórico de hipertensão, PAS, PAD, diabetes melito, triglicerídeos, LDL-C, BUN, glicose plasmática e IMC. BUN: nitrogênio ureico; DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; LDL-C: colesterol de lipoproteína de baixa densidade; OR: odds ratio; Osm: osmolalidade plasmática.

implicados em DCV.^{30,31} Também influencia a agregação plaquetária e eleva o volume plaquetário médio, marcador de ativação plaquetária.^{32,33} Por outro lado, sódio elevado pode estimular a liberação endotelial de fator de von Willebrand e promover hipercoagulabilidade.³⁴ Condições associadas à hipernatremia — como desidratação, idade avançada,

diabetes, dietas ricas em sal e terapia hiperosmolar — podem predispor à trombose.³⁵

As análises de subgrupos indicaram associações amplamente consistentes entre Osm e desfechos de DCV em categorias de idade, sexo, status de diabetes e IMC. Para angina, as associações positivas foram evidentes em adultos > 60 anos, com ou sem diabetes, e com ou sem obesidade. Detectou-se interação significativa entre Osm e diabetes. Uma explicação possível é que pessoas com diabetes estabelecido recebam manejo mais intensivo de fatores de risco (p. ex., controle glicêmico, pressórico e lipídico), enquanto indivíduos sem diabetes ou com pré-diabetes podem não receber intervenções comparáveis, o que influenciaria o risco de angina.

Este estudo faz um exame preliminar da associação entre Osm e DCV, oferecendo uma nova lente para investigar risco cardiovascular. Osm elevada pode atuar como sinal de alerta precoce, especialmente em grupos de alto risco. Incorporar o monitoramento de Osm na avaliação e no manejo de DCV pode ajudar a melhorar o prognóstico e reduzir o risco, e Osm pode integrar programas de rastreio precoce e estratificação de risco.

Algumas limitações merecem consideração. Primeiro, o delineamento transversal impede inferência causal; estudos prospectivos de coorte são necessários para confirmação. Segundo, apesar do grande tamanho amostral, a estratificação limitada de subpopulações específicas pode restringir a generalização. Terceiro, o NHANES oferece um conjunto limitado de variáveis, e fatores-chave — como

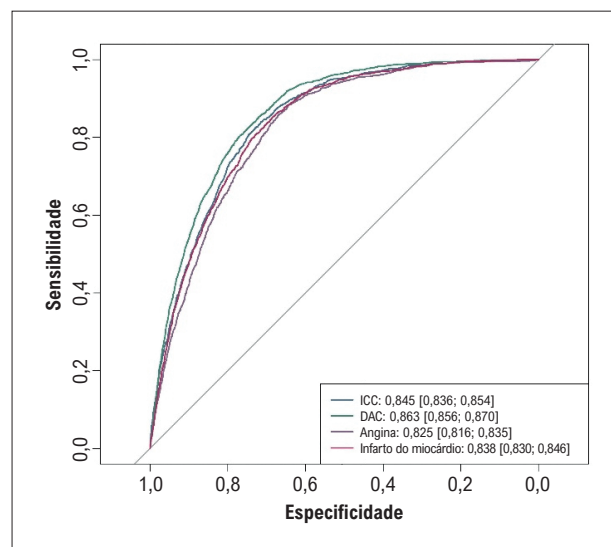


Figura 2 – Análise da curva receiver operating characteristic do Modelo 3. DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva.

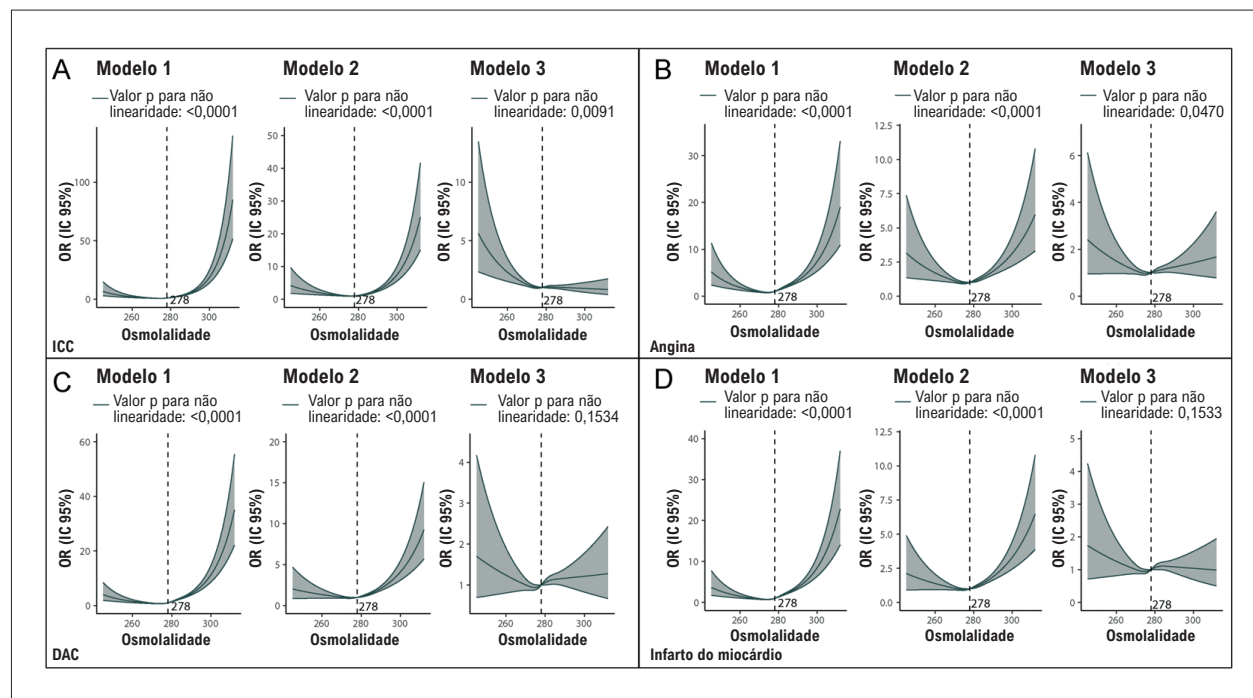


Figura 3 – Resultados da análise restricted cubic spline. A) Associações entre Osm e ICC. B) Associações entre Osm e angina. C) Associações entre Osm e DAC. D) Associações entre Osm e infarto do miocárdio. DAC: doença arterial coronariana; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; OR: odds ratio; Osm: osmolalidade plasmática.

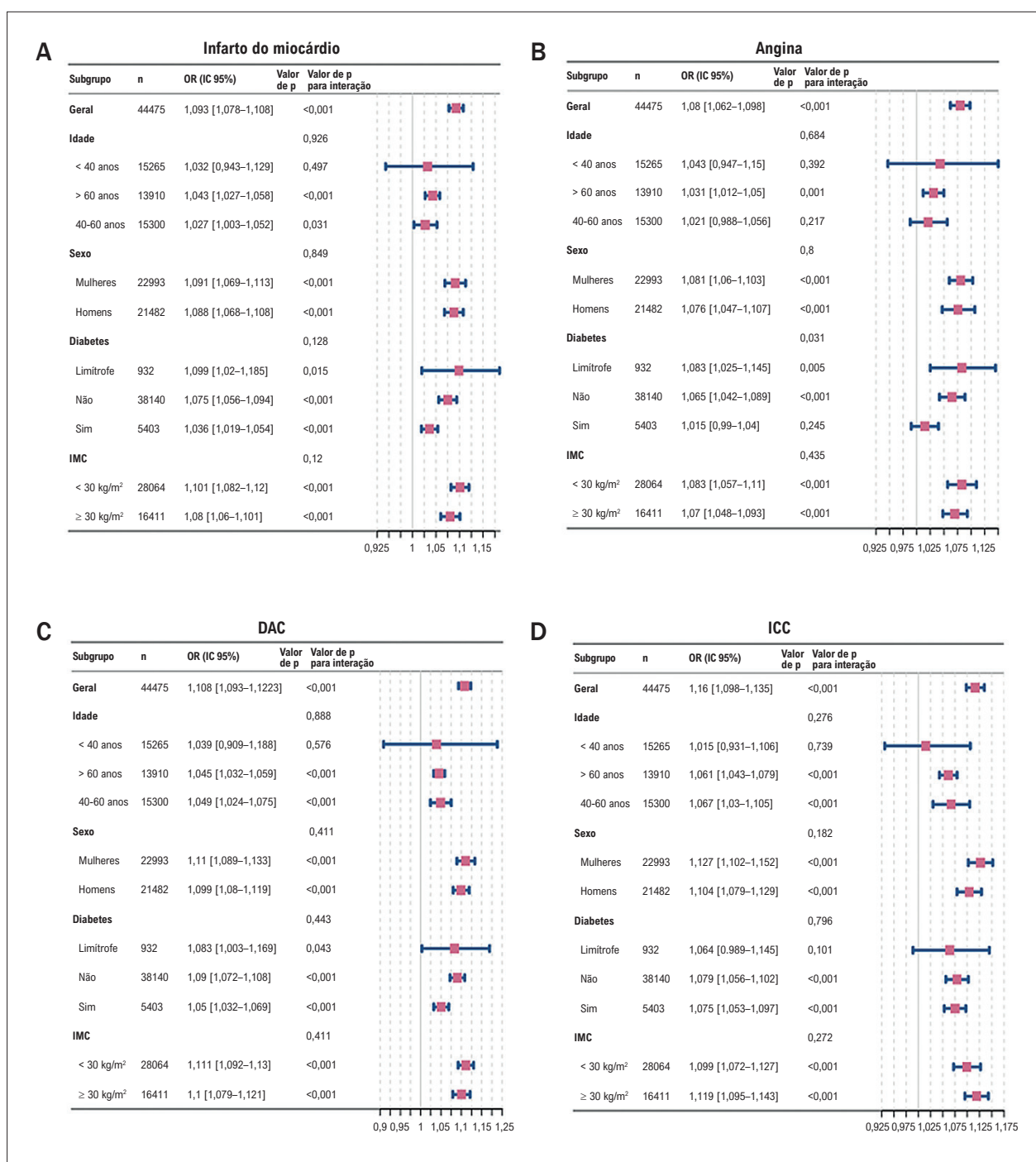


Figura 4 – Resultados da análise por subgrupos. A) Infarto do miocárdio; B) Angina; C) DAC; D) ICC. DAC: doença arterial coronariana; DM: diabetes melito; ICC: insuficiência cardíaca congestiva; OR: odds ratio.

ecocardiografia, angiografia coronariana, função renal (taxa de filtração glomerular estimada), uso de diuréticos e estado de hidratação — não estavam disponíveis. Quarto, por se tratar majoritariamente de americanos brancos não hispânicos, os achados podem não se aplicar a outras regiões, como África e Ásia. Potenciais vieses incluem vies de seleção decorrente de participação domiciliar e voluntária; vies de informação,

pois Osm foi calculada indiretamente e não medida por osmometria; vies de autorrelato, já que os desfechos — ICC, DAC, angina e infarto do miocárdio — vieram de questionários e não foram adjudicados clinicamente; e possível vies de publicação devido ao destaque dado a achados positivos, incluindo associações que se atenuaram até a não significância após o ajuste completo.

Conclusão

Osm elevada associa-se de forma significativa ao risco de DCV, sugerindo que Osm pode ser um biomarcador útil para avaliação de risco e manejo clínico. No entanto, esses achados derivam de dados transversais e requerem validação em estudos de coorte prospectivos.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Lu S; Obtenção de dados e Análise estatística: Shi Y; Análise e interpretação dos dados: Chen Y; Obtenção de financiamento e Redação do manuscrito: Gao F.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado por Wuxi Municipal Health and Wellness Commission Major Research Project 2024 (No. Z202306).

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Este estudo utiliza dados de acesso controlado do banco de dados NHANCE. De acordo com as políticas de acesso e os acordos de uso de dados do banco de dados, os dados brutos originais não podem ser redistribuídos publicamente pelos usuários. Pesquisadores interessados em acessar os dados devem enviar uma solicitação diretamente ao comitê diretor do banco de dados NHANCE para obter permissões de acesso. Os dados processados derivados das análises relatadas neste manuscrito estão disponíveis com o autor correspondente mediante solicitação razoável.

Referências

1. Katta N, Loethen T, Lavie CJ, Alpert MA. Obesity and Coronary Heart Disease: Epidemiology, Pathology, and Coronary Artery Imaging. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(3):100655. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100655.
2. Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of Hypertension: A Review. *JAMA.* 2022;328(18):1849-61. doi: 10.1001/jama.2022.19590.
3. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
4. Townsend N, Kazakiewicz D, Wright FL, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of Cardiovascular Disease in Europe. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):133-43. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3.
5. Powell-Wiley TM, Baumer Y, Baah FO, Baez AS, Farmer N, Mahlobo CT, et al. Social Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2022;130(5):782-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319811.
6. Sajjad MW, Muzamil F, Sabir M, Ashfaq UA. Regenerative Medicine and Nanotechnology Approaches against Cardiovascular Diseases: Recent Advances and Future Prospective. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2025;20(1):50-71. doi: 10.2174/011574888X263530230921074827.
7. Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, et al. Global Effect of Modifiable Risk Factors on Cardiovascular Disease and Mortality. *N Engl J Med.* 2023;389(14):1273-85. doi: 10.1056/NEJMoa2206916.
8. Zhao D. Epidemiological Features of Cardiovascular Disease in Asia. *JACC Asia.* 2021;1(1):1-13. doi: 10.1016/j.jacasi.2021.04.007.
9. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990-2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(25):2372-425. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.001.
10. Rasouli M. Basic Concepts and Practical Equations on Osmolality: Biochemical Approach. *Clin Biochem.* 2016;49(12):936-41. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.06.001.
11. Jiang Y, Abudurexiti S, An MM, Cao D, Wei J, Gong P. Risk Factors Associated with 28-Day All-Cause Mortality in Older Severe COVID-19 Patients in Wuhan, China: A Retrospective Observational Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):22369. doi: 10.1038/s41598-020-79508-3.
12. Hu T, Li C, Wang T, Liu H, Geng J, Gong A. Serum Osmolality Was Non-Linearly Associated with the Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with Diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(6):e003826. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003826.
13. Zhang L, Xing M, Yu Q, Li Z, Tong Y, Li W. Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio: A Novel Mortality Indicator in Intensive Care Unit Patients with Coronary Heart Disease. *Sci Rep.* 2024;14(1):7466. doi: 10.1038/s41598-024-58090-y.
14. Zhang YY, Xia G, Yu D, Tu F, Liu J. The Association of Blood Urea Nitrogen to Serum Albumin Ratio with Short-Term Outcomes in Chinese Patients with Congestive Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024;34(1):55-63. doi: 10.1016/j.numecd.2023.10.011.
15. Zou Q, Li J, Lin P, Ma J, Wei Z, Tao T, et al. Association between Serum Osmolality and 28-Day All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Retrospective Cohort Study from the MIMIC-IV Database. *Front Endocrinol.* 2024;15:1397329. doi: 10.3389/fendo.2024.1397329.
16. An S, Ahn C, Jang J, Lee J, Kang D, Lee JK, et al. Comparison of the Prevalence of Cardiometabolic Disorders and Comorbidities in Korea and the United States: Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Korean Med Sci.* 2022;37(18):e149. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e149.
17. Bays HE, Kulkarni A, German C, Satish P, Iluyomade A, Dudum R, et al. Ten Things to Know About ten Cardiovascular Disease Risk Factors - 2022. *Am J Prev Cardiol.* 2022;10:100342. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100342.
18. Kaya H, Yücel O, Ege MR, Zorlu A, Yücel H, Güneş H, et al. Plasma Osmolality Predicts Mortality in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Kardiol Pol.* 2017;75(4):316-22. doi: 10.5603/KPa2016.0168.

19. Rohla M, Freynhofer MK, Tentzeris I, Farhan S, Wojta J, Huber K, et al. Plasma Osmolality Predicts Clinical Outcome in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(1):84-92. doi: 10.1177/2048872613516018.
20. Charkoudian N, Eisenach JH, Joyner MJ, Roberts SK, Wick DE. Interactions of Plasma Osmolality with Arterial and Central Venous Pressures in Control of Sympathetic Activity and Heart Rate in Humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2456-60. doi: 10.1152/ajpheart.00601.2005.
21. Bahri Z, Andra CA, Mukhtar Z, Raynaldo AH, Sarastris Y, Hasan H. High Admission Plasma Osmolality Value as in-Hospital Major Adverse Cardiovascular Events Predictor in Patient with Acute Myocardial Infarction. *Int J Res Sci Manag*. 2020;7(11):79-85.
22. Zhai G, Wang J, Liu Y, Zhou Y. The Association between Plasma Osmolarity and in-hospital Mortality in Cardiac Intensive Care Unit Patients. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:692764. doi: 10.3389/fcvm.2021.692764.
23. Wang H, He Z, Li J, Lin C, Li H, Jin P, et al. Early Plasma Osmolality Levels and Clinical Outcomes in Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit: A Single-Center Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021;9:745204. doi: 10.3389/fped.2021.745204.
24. Bhalla A, Sankaralingam S, Dundas R, Swaminathan R, Wolfe CD, Rudd AG. Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome after Acute Stroke. *Stroke*. 2000;31(9):2043-8. doi: 10.1161/01.str.31.9.2043.
25. Nakagawa A, Yasumura Y, Yoshida C, Okumura T, Tateishi J, Yoshida J, et al. Prognostic Relevance of Elevated Plasma Osmolality on Admission in Acute Decompensated Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Insights from PURSUIT-HFpEF Registry. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):281. doi: 10.1186/s12872-021-02098-z.
26. Verbalis JG. Disorders of Body Water Homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):471-503. doi: 10.1016/s1521-690x(03)00049-6.
27. Jard S. Mechanisms of Action of Vasopressin and Vasopressin Antagonists. *Kidney Int Suppl*. 1988;26:S38-42.
28. Hoch CR, Klinedinst NJ, Larimer K, Gottlieb SS. Heart Failure Related Fatigue: An Exploratory Analysis of Serum Osmolality from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Lung*. 2024;68:284-90. doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.08.012.
29. Lohmeier TE. Neurohypophysial Hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(4):R715-7. doi: 10.1152/ajpregu.00390.2003.
30. Zhou JG, Ren JL, Qiu QY, He H, Guan YY. Regulation of Intracellular Cl⁻ Concentration Through Volume-Regulated ClC-3 Chloride Channels in A10 Vascular Smooth Muscle Cells. *J Biol Chem*. 2005;280(8):7301-8. doi: 10.1074/jbc.M412813200.
31. Chen BY, Wang SR, Lu FT, Lv XF, Chen Y, Ma MM, et al. SGK1 Mediates Hypotonic Challenge-Induced Proliferation in Basilar Artery Smooth Muscle Cells Via Promoting CREB Signaling Pathway. *Eur J Pharmacol*. 2021;898:173997. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173997.
32. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean Platelet Volume as an Indicator of Platelet Activation: Methodological Issues. *Platelets*. 2002;13(5-6):301-6. doi: 10.1080/095371002220148332.
33. Pantazi D, Stratou A, Dounousi E, Petrou A, Tselepis AD. In Vitro Investigation of Platelet Dysfunction Induced by Osmotic Pressure Variations. *Med Princ Pract*. 2023;32(4):242-9. doi: 10.1159/000533852.
34. Bihari S, Prakash S, Peake SL, Bailey M, Pilcher D, Bersten A. ICU Mortality is Increased with High Admission Serum Osmolarity in All Patients Other than Those Admitted with Pulmonary Diseases and Hypoxia. *Respirology*. 2017;22(6):1165-70. doi: 10.1111/resp.13055.
35. Dmitrieva NI, Burg MB. Secretion of von Willebrand Factor by Endothelial Cells Links Sodium to Hypercoagulability and Thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):6485-90. doi: 10.1073/pnas.1404809111.

