

ASSOCIAÇÃO ENTRE A HIPERURICEMIA E A RESISTÊNCIA À INSULINA

Estela ABREU, Maria João FONSECA, Ana Cristina SANTOS

RESUMO

Introdução: A associação entre a resistência à insulina (RI) e factores de risco cardiovasculares tem sido amplamente descrita. Menos estudada tem sido a associação entre a RI e a hiperuricemia. O objectivo deste estudo foi descrever a prevalência de hiperuricemia numa amostra comunitária de adultos portugueses e avaliar a sua associação com a RI.

Métodos: Foram avaliados 1370 participantes comunitários (852 mulheres e 518 homens). A RI foi calculada segundo o índice “homeostasis model assessment” (HOMA) e foi considerada presente quando $HOMA \geq 1,85$ (valor inferior do último quartil da distribuição de HOMA). A hiperuricemia foi definida, nas mulheres, para valores de ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dl e, nos homens, $\geq 7,0$ mg/dl. Foram utilizados modelos de regressão logística não condicional e os odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%) foram ajustados para a idade, consumo de álcool e tabaco, níveis de creatinina, índice de massa corporal e menopausa.

Resultados: A prevalência de hiperuricemia foi de 12,8%, sendo 9,9% nas mulheres e 17,8% nos homens ($p < 0,001$). Indivíduos hiperuricémicos apresentaram maior prevalência de RI (OR=1,84 IC 95%: 1,25-2,73). Foi observado um aumento na prevalência de RI com o aumento dos níveis de ácido úrico (p para a tendência $< 0,001$). Após estratificação para o sexo, apenas homens hiperuricémicos apresentaram uma prevalência de RI mais elevada (OR=2,17 IC 95%: 1,24-3,31). Homens e mulheres no último quartil de ácido úrico apresentaram maior prevalência de RI (OR=2,51 IC 95%: 1,22-5,16 e OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31, respectivamente), com uma tendência de aumento da prevalência de RI com o aumento dos quartis de ácido úrico.

Conclusão: Homens hiperuricémicos apresentaram uma maior prevalência de RI. Os homens e mulheres no último quartil de distribuição de ácido úrico apresentaram associações positivas com a RI e observou-se um aumento na prevalência da RI com o aumento dos quartis de ácido úrico.

E. A., M. J. F., A. C. S.:
Departamento de Epidemiologia
Clínica, Medicina Preditiva e
Saúde Pública. Faculdade de
Medicina da Universidade do
Porto. Instituto de Saúde Pública
da Universidade do Porto. Porto,
Portugal

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN HYPERURICEMIA AND INSULIN RESISTANCE

Introduction: An association between insulin resistance (IR) and cardiovascular risk factors has been widely described. However, the association between IR and hyperuricemia has been less studied. The objective of this study was to describe the prevalence of hyperuricemia in a community sample of Portuguese adults and evaluate its association with IR.

Methods: As part of a health and nutrition survey, 1370 community participants (852 women and 518 men) were evaluated. IR was calculated using the homeostasis model assessment index (HOMA) and IR was considered present when $HOMA \geq 1.85$ (the lowest value of the upper quartile of HOMA distribution). Hyperuricemia was defined in women as uric acid ≥ 6.0 mg/dl and in men ≥ 7.0 mg/dl. Unconditional logistic regression models were computed and odds ratio (OR) and confidence intervals at 95% (95% CI) were adjusted for age, alcohol and tobacco consumption, creatinine levels, body mass index and menopausal status.

Results: The overall prevalence of hyperuricemia was 12.8%, 9.9% in women and 17.8% in

men ($p < 0.001$). After adjustment, individuals with hyperuricemia had a higher prevalence of IR (OR=1.84 95% CI 1.25-2.73). An increased prevalence of IR was associated with increasing levels of uric acid (p for trend < 0.001). After gender stratification, only hyperuricemic men had a higher prevalence of IR (OR=2.17 95% CI 1.24-3.31). Men and women in the upper quartile of uric acid had a higher prevalence of IR (OR=2.51 95% CI 1.22-5.16 and. OR=1.88 95% CI 1.06-3.31, respectively) and a significant trend of increasing prevalence of IR with increasing quartiles of uric acid was observed ($p=0.015$ in women and $p=0.004$ in men).

Conclusion: Hyperuricaemic men had a higher prevalence of IR. Both men and women in the upper quartile of uric acid distribution showed positive associations with IR and an increased prevalence of IR with increasing quartiles of uric acid was observed.

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é caracterizada por uma menor resposta metabólica das células alvo aos níveis de insulina circulante. Este tipo de alteração é frequentemente associada a patologias como a diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade. A predisposição genética, situações fisiológicas e o processo de envelhecimento, a par de estilos de vida como dieta pouco saudável e sedentarismo, contribuem para o aumento dos níveis de RI¹. Tem sido descrita frequentemente uma associação entre a RI e factores de risco cardiovasculares, como a obesidade central, a hipertensão e a dislipidemia, sendo esta agregação de factores de risco denominada por Síndrome Metabólica (SM)². Embora não existam dados populacionais sobre a frequência de RI em Portugal, espera-se que esta seja elevada por associação à elevada frequência de SM observada nesta população³.

Um outro factor de risco cardiovascular, potencialmente associado à SM e à RI, é a hiperuricemia, alteração metabólica caracterizada pelo excesso de ácido úrico no sangue, produto de uma desordem no metabolismo das purinas. Nas últimas décadas, a sua prevalência tem aumentado e prevê-se que esta tendência se mantenha⁴. Estudos epidemiológicos têm associado níveis elevados de ácido úrico tanto à ocorrência de SM, como à ocorrência dos seus componentes individuais^{5,6}, e a uma maior incidência de doença cardiovascular (DCV)^{7,8}.

Assim, utilizando uma amostra de adultos representativa da cidade do Porto, foram objectivos deste estudo descrever a frequência de hiperuricemia, assim como estudar a sua associação com a RI.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

No âmbito do projecto EPIPORTO, desenvolvido no Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), foram seleccionados 2485 participantes, através de aleatorização de dígitos telefónicos, após selecção dos

prefixos correspondentes às freguesias da cidade do Porto. Os indivíduos seleccionados tinham nacionalidade portuguesa e idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos. A proporção de participação foi de 70%⁹. O estudo EPIPORTO foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia e foi aprovado pela comissão de Ética do Hospital de S. João e pela Comissão Nacional de Protecção de Dados Individuais e todos os participantes forneceram o seu consentimento informado.

As informações relativas aos participantes foram obtidas pelo preenchimento de um questionário estruturado, de aplicação indirecta, sendo o mesmo conduzido por entrevistadores treinados numa entrevista presencial no Serviço de Higiene e Epidemiologia da FMUP. O questionário utilizado compreendia questões gerais referentes a aspectos de ordem demográfica e social e história clínica. Foram recolhidas informações sobre características comportamentais. Os participantes foram também questionados sobre o número de vezes que tinham visitado um médico no último ano. Foram registados os valores correspondentes à avaliação antropométrica e medição da pressão arterial. Realizou-se uma colheita de sangue em jejum.

O peso foi avaliado usando uma balança digital com um erro de 0,1Kg. A estatura foi medida com aproximação ao centímetro mais próximo, utilizando um estadiómetro de parede. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso em quilograma pelo quadrado da altura em metros. O perímetro da cintura foi medido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca¹⁰.

A pressão arterial foi medida segundo as recomendações da American Heart Association¹¹, com duas leituras realizadas numa única ocasião, após repouso de 10 minutos, tendo sido utilizada a média destas medições. Quando a diferença entre as duas medições era superior 5 mmHg, era efectuada uma terceira medição e calculada a média das duas medições mais próximas.

Os doseamentos de ácido úrico, triglicerídeos, colesterol total e HDL foram efectuados por métodos colorimétricos enzimáticos estandardizados^{12,13,14}. A glicose foi determinada segundo o método ultravioleta enzimático¹⁵ e a creatinina utilizando o método de Jaffé¹⁶.

Quadro 1 – Comparação entre os participantes e não participantes.

	Mulheres		p	Homens		p
	Participantes n(%)	Não participantes n(%)		Participantes n(%)	Não participantes n(%)	
Idade (anos)						
18-29	50 (5,9)	79 (11,5)		39 (7,5)	47 (11,0)	
30-39	82 (9,6)	91 (13,2)		49 (9,5)	48 (11,2)	
40-49	200 (23,5)	143 (20,8)		114 (22,0)	86 (20,1)	
50-59	243 (28,5)	123 (17,9)		121 (23,4)	78 (18,2)	
60-69	181 (21,2)	107 (15,6)		119 (23,0)	78 (18,2)	
≥ 70	96 (11,3)	144 (21,0)	<0,001	76 (14,7)	91 (21,3)	0,009
Escolaridade (anos)						
≤ 4	357 (41,9)	308 (44,8)		156 (30,1)	149 (34,8)	
5-11	235 (27,6)	160 (23,3)		185 (35,7)	145 (33,9)	
≥ 12	260 (30,5)	219 (31,9)	0,156	177 (34,2)	134 (31,3)	0,299
Hábitos Tabágicos						
Não Fumador	617 (73,8)	456 (69,4)		153 (30,0)	111 (26,5)	
Fumador	133 (15,9)	132 (20,1)		170 (33,3)	155 (37,0)	
Ex-fumador	86 (10,3)	69 (10,5)	0,099	187 (36,7)	153 (36,5)	0,391
Bebidas alcoólicas						
Não Bebedor	219 (29,5)	170 (29,2)		30 (6,5)	21 (5,7)	
Bebedor	354 (47,6)	271 (46,5)		389 (84,7)	314 (85,8)	
Ex-bebedor	170 (22,9)	142 (24,4)	0,816	40 (8,7)	31 (8,5)	0,882
Prática regular de exercício físico	273 (32,7)	195 (29,5)	0,198	214 (42,0)	167 (39,9)	0,516
Idas ao Médico (último ano)						
0	236 (27,7)	48 (24,5)		198 (38,2)	47 (40,5)	
1-2	168 (19,7)	38 (19,4)		107 (20,7)	28 (24,1)	
3-4	221 (25,9)	54 (27,6)		105 (20,3)	25 (21,6)	
≥ 5	227 (26,6)	56 (28,6)	0,803	108 (20,8)	16 (13,8)	0,368
Doenças Crônicas	497 (69,5)	371 (69,6)	0,971	224 (55,4)	198 (59,5)	0,273
Diabetes mellitus tipo 2	93 (11,0)	14 (7,2)	0,116	39 (7,6)	14 (12,1)	0,113
IMC (kg/m²)						
<18,5	12 (1,4)	1 (0,5)		6 (1,2)	1 (0,9)	
18,5-24,9	266 (31,2)	75 (38,9)		173 (33,5)	32 (28,3)	
25,0-29,9	317 (37,2)	59 (30,6)		262 (50,7)	56 (49,6)	
≥ 30	257 (30,2)	58 (30,1)	0,139	76 (14,7)	24 (21,2)	0,327
	Média (DP)	Média (DP)		Média (DP)	Média (DP)	
Peso (kg)	66,5 (12,7)	66,3 (12,2)	0,878	75,1 (12,6)	76,7 (14,0)	0,251
Altura (m)	155,0 (6,0)	156,0 (6,2)	0,054	168,7 (7,0)	168,1 (7,3)	0,381
Perímetro cintura (cm)	90,4 (12,7)	89,1 (12,8)	0,192	95,1 (10,6)	95,9 (12,5)	0,509
Perímetro anca (cm)	102,6 (9,9)	102,0 (9,8)	0,561	99,0 (7,1)	98,9 (8,7)	0,922
PAS (mmHg)	132 (23)	125 (22)	<0,001	133 (19)	129 (17)	0,015

PAD (mmHg)	80 (12)	78 (12)	0,018	82 (10)	81 (14)	0,453
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)		Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Glicose	0,94 (0,17)	0,94 (0,17)	0,301	0,97 (0,16)	1,04 (0,21)	0,006
Triglicéridos	1,10 (0,70)	1,00 (0,69)	0,008	1,16 (0,83)	1,00 (0,75)	0,106
Colesterol total	2,18 (0,46)	2,21 (0,52)	0,058	2,06 (0,55)	1,96 (0,52)	0,153
Colesterol - HDL	0,62 (0,17)	0,62 (0,18)	0,249	0,52 (0,15)	0,51 (0,16)	0,040
Colesterol - LDL	1,30 (0,41)	1,28 (0,54)	0,301	1,26 (0,51)	1,21 (0,39)	0,498
Creatinina	8,2 (1,5)	8,2 (1,6)	0,921	10,3 (2,0)	10,0 (1,7)	0,141
Insulina	4,70 (4,53)	2,75 (2,65)	<0,001	4,68 (4,96)	3,61 (3,48)	0,229

IMC- índice de massa corporal; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica

Os níveis de insulina foram determinados por imunoensaio de electroquimioluminescência¹⁷.

A RI foi estimada segundo o modelo de avaliação da homeostase (HOMA), como o produto da glicose em jejum (mmol/L) pela insulina em jejum (mU/L) dividido pela constante 22,5¹⁸. Foi considerada RI quando HOMA $\geq 1,85$ (valor inferior do último quartil da distribuição de HOMA). A hiperuricemia foi definida, nas mulheres, para valores de ácido úrico $\geq 6,0$ mg/dl e, nos homens, $\geq 7,0$ mg/dl¹⁹.

Dos 2485 participantes do estudo, 267 não possuíam informação sobre o HOMA e 848 não possuíam informação relativa ao HOMA e à hiperuricemia. Assim, estes 1115 indivíduos foram excluídos da análise dos dados, sendo a amostra final constituída por 1370 participantes (852 mulheres e 518 homens). Foi efectuada a comparação entre os participantes no estudo e aqueles que foram excluídos por não terem informação relativa ao HOMA ou à hiperuricemia (Quadro 1). As diferenças encontradas foram estatisticamente significativas para a idade ($p < 0,001$ nas mulheres; $p = 0,009$ nos homens), havendo uma maior percentagem de indivíduos excluídos nas faixas etárias extremas (18-29, 30-39 e ≥ 70). Também em relação à pressão arterial sistólica (PAS), os indivíduos excluídos apresentavam médias de PAS significativamente inferiores. Quanto à pressão arterial diastólica (PAD) as diferenças foram estatisticamente significativas, apenas nas mulheres ($p = 0,018$). Nas mulheres, foram encontradas diferenças nos valores de triglicéridos ($p = 0,008$) e insulina ($p < 0,001$). Nos homens, as diferenças entre excluídos e não excluídos foram observadas para a glicose ($p = 0,006$) e colesterol HDL ($p = 0,040$). Foi nos excluídos que foram observados valores medianos mais baixos de triglicéridos, colesterol HDL e insulina e mais elevados de glicose.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi efectuada recorrendo ao software estatístico SPSS (versão 18). As proporções foram

comparadas usando o teste do qui-quadrado ou teste exacto de Fisher, quando necessário. As médias e respectivos desvios padrão (DP) foram comparadas usando o teste-t de Student para amostras independentes e as medianas usando o teste de Mann-Whitney. Para estimar a magnitude de associação entre a hiperuricemia e a RI foram calculados os odds ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), através de modelos de regressão logística não condicional, separadamente para mulheres e homens. Os OR foram ajustados para idade, consumo de álcool e tabaco, níveis de creatinina, IMC e menopausa para as mulheres.

RESULTADOS

A caracterização por sexo desta amostra de 1370 indivíduos está descrita no Quadro 2.

A prevalência total de hiperuricemia na amostra foi de 12,8%, sendo 9,9% nas mulheres e 17,8% nos homens ($p < 0,001$). Foi efectuada a comparação entre os indivíduos com e sem hiperuricemia, de acordo com o género relativamente às médias e respectivos desvios padrão (DP) de características antropométricas e pressão arterial. As mulheres com hiperuricemia têm um peso significativamente mais elevado (74,3 (13,6) vs. 65,6 (12,3), $p < 0,001$), são mais baixas (153,4 (6,0) vs. 155,2 (6,0), $p = 0,010$), têm um maior perímetro da cintura (100,6 (11,6) vs. 89,3 (12,3), $p < 0,001$) e da anca (109,2 (10,9) vs. 101,9 (9,6) $p < 0,001$) e apresentam valores mais elevados de PAS (143 (20) vs. 130 (23), $p < 0,001$) e PAD (84 (12) vs. 80 (12), $p < 0,001$). Nos homens com hiperuricemia, também se verificam diferenças nestes parâmetros, com a excepção da altura, são então, mais pesados (80,4 (11,9) vs. 74,0 (12,4), $p < 0,001$), têm perímetros da cintura (100,7 (8,5) vs. 93,9 (10,6), $p < 0,001$) e da anca (102,2 (6,7) vs. 98,3 (7,1), $p < 0,001$) mais elevados e valores de pressão arterial também mais elevados (PAS: 141 (19) vs. 132 (18), $p < 0,001$; PAD: 86 (12) vs. 81 (10), $p < 0,001$).

Quanto à análise dos parâmetros analíticos dos

Quadro 2 - Distribuição da amostra por características sociodemográficas, comportamentais, antropométricas e analíticas, por sexo.

	Mulheres n (%)	Homens n (%)	p
Idade (anos)			
18-29	50 (5,9)	39 (7,5)	
30-39	82 (9,6)	49 (9,5)	
40-49	200 (23,5)	114 (22,0)	
50-59	243 (28,5)	121 (23,4)	
60-69	181 (21,2)	119 (23,0)	
≥ 70	96 (11,3)	76 (14,7)	0,139
Escolaridade (anos)			
≤ 4	357 (41,9)	156 (30,1)	
5-11	235 (27,6)	185 (35,7)	
≥ 12	260 (30,5)	177 (34,2)	<0,001
Hábitos Tabágicos			
Não Fumador	617 (73,8)	153 (30,0)	
Fumador	133 (15,9)	170 (33,3)	
Ex-fumador	86 (10,3)	187 (36,7)	<0,001
Bebidas alcoólicas			
Não Bebedor	219 (29,5)	30 (6,5)	
Bebedor	354 (47,6)	389 (84,7)	<0,001
Prática regular de exercício físico	273 (32,7)	214 (42,0)	0,001
Idas ao Médico (último ano)			
0	236 (27,7)	198 (38,2)	
1-2	168 (19,7)	107 (20,7)	
3-4	221 (25,9)	105 (20,3)	
≥ 5	227 (26,6)	108 (20,8)	<0,001
Doenças Crónicas	497 (69,5)	224 (55,4)	<0,001
Diabetes mellitus tipo 2	93 (11,0)	39 (7,6)	0,039
IMC (kg/m²)			
<18,5	12 (1,4)	6 (1,2)	
18,5-24,9	266 (31,2)	73 (33,5)	
25,0-29,9	317 (37,2)	262 (50,7)	
≥ 30	257 (30,2)	76 (14,7)	<0,001
Hiperuricemia	84 (9,9)	92 (17,8)	<0,001
	Média (DP)	Média (DP)	
Peso (kg)	66,5 (12,7)	75,1 (12,6)	<0,001
Altura (m)	155,0 (6,0)	168,7 (7,0)	<0,001
Perímetro cintura (cm)	90,4 (12,7)	95,1 (10,6)	<0,001
Perímetro anca (cm)	102,6 (9,9)	99,0 (7,1)	<0,001
PAS (mmHg)	132 (23)	133 (19)	0,168
PAD (mmHg)	80 (12)	82 (10)	0,004
	Mediana (IIQ)	Mediana (IIQ)	
Glicose jejum	0,94 (0,17)	0,97 (0,16)	<0,001
Triglicédeos	1,10 (0,70)	1,16 (0,82)	0,008
Colesterol	2,18 (0,46)	2,06 (0,54)	<0,001
Colesterol - HDL	0,62 (0,17)	0,52 (0,15)	<0,001

Colesterol - LDL	1,30 (0,41)	1,26 (0,51)	0,059
Creatinina	8,2 (1,5)	10,3 (2,0)	<0,001
Insulina	4,70 (4,54)	4,69 (4,96)	0,783
Ácido Úrico	42,5 (15,1)	56,6 (17,8)	<0,001
HOMA	1,06 (1,2)	1,11 (1,3)	0,522

IMC- índice de massa corporal; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica

participantes com e sem hiperuricemia esta foi feita utilizando as medianas e respectivos intervalo inter-quartil (IIQ). As mulheres com hiperuricemia têm valores mais elevados de glicose em jejum (1,02 (0,25) vs. 0,93 (0,15), $p<0,001$), triglicérides (2,29(0,53) vs. 2,16 (0,46), $p<0,001$), colesterol total (2,29 (0,53) vs.2,16 (0,46), $p=0,005$) e LDL (1,36 (0,45) vs. 1,28 (0,41), $p=0,031$), creatinina (9,4 (3,1) vs. 8,2 (1,5), $p<0,001$), insulina (6,57 (4,32) vs. 4,40 (4,44), $p<0,001$), ácido úrico (67,1 (10,8) vs. 41,2 (13,2), $p<0,001$) e HOMA (1,70 (1,3) vs. 1,01 (1,2), $p<0,001$). Nos homens, existem diferenças nos mesmos parâmetros, com a exceção do colesterol LDL, e verifica-se também diferenças significativas nos valores de colesterol HDL. Os homens com hiperuricemia têm os valores de glicose em jejum (1,00 (0,24) vs. 0,96 (0,16), $p=0,034$), triglicérides (1,52 (1,30) vs. 1,11 (0,73), $p<0,001$), colesterol total (2,14 (0,59) vs. 2,05 (0,55), $p=0,019$), creatinina (1,11 (2,5) vs. 10,1 (1,7), $p<0,001$), insulina (6,76 (6,46) vs. 4,39 (4,9), $p<0,001$), ácido úrico (77,4 (10,6) vs. 54,0 (14,8), $p<0,001$) e HOMA (1,71 (1,8) vs. 1,02 (1,2), $p<0,001$) mais elevados. Os valores correspondentes a cada quartil da distribuição de HOMA são superiores nos homens, em comparação com as mulheres (Quadro 3). No entanto, o valor mais elevado de HOMA encontrou-se nas mulheres (84,0 vs. 70,0). Nos participantes hiperuricêmicos, os valores dos quartis da distribuição de HOMA, tal como se verificou para o total da amostra, são mais elevados nos homens. O valor mais elevado de HOMA foi encontrado nas

mulheres hiperuricêmicas (84,0 vs. 50,2). Os indivíduos hiperuricêmicos apresentaram valores mais elevados em cada quartil de HOMA comparativamente ao observado para o total da amostra.

Os resultados relativos à associação entre a hiperuricemia e os quartis de distribuição de ácido úrico e a RI encontram-se no Quadro 4. Na análise bruta (modelo 1) do total da amostra, foi identificada uma associação positiva entre a hiperuricemia e a RI (OR=2,69 IC 95%: 1,94-3,73). Após ajuste para os diferentes confundidores (modelo 2 e modelo 3), a associação manteve-se significativa, [OR=2,35 IC 95%: 1,68-3,28 (modelo 2) e OR=1,84 IC 95%:1,25-2,73 (modelo 3)]. Assim, indivíduos com hiperuricemia têm uma maior prevalência de RI, independentemente da idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC.

Analisando esta associação por quartis de distribuição de ácido úrico, no modelo 1, foi observada uma associação estatisticamente significativa no terceiro e último quartil de distribuição de ácido úrico e a presença de RI (OR=1,54 IC 95%:1,08-2,26 e OR=2,94 IC 95%:2,07-4,17, respectivamente), havendo uma tendência estatisticamente significativa para o aumento da prevalência de RI, com o aumento dos quartis de distribuição de ácido úrico ($p<0,001$). Após ajuste para a idade (modelo 2), a associação manteve-se significativa no último quartil (OR=2,61 IC 95%:1,83-3,73), continuando também significativa esta tendência ($p<0,001$). Ajustando para os restantes confundidores (modelo 3), a associação manteve-se com significado estatístico no último quartil (OR=1,86 IC 95%: 1,19-2,93), mostrando que indivíduos pertencentes a este quartil têm uma maior prevalência de RI quando comparados com indivíduos pertencentes ao primeiro quartil. Ainda neste modelo, a tendência para o aumento da RI manteve-se significativa ($p=0,001$).

Após estratificação para o sexo, foi observada uma associação positiva entre a presença de hiperuricemia e a RI, mais forte nos homens do que nas mulheres (OR=2,76 IC 95%: 1,73-4,42 vs. OR=2,60 IC 95%: 1,63-4,13, modelo 1). Após ajuste para a idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC (modelo 3), a associação entre a RI e a hiperuricemia permaneceu estatisticamente significativa apenas nos homens (OR=2,17 IC 95%: 1,24-3,79).

Na análise dos quartis de distribuição de ácido úrico, nas mulheres, foi observada uma associação entre o último quartil de distribuição de ácido úrico e a presença

Quadro 3 - Quartis de distribuição de HOMA.

Quartis de HOMA	Mulheres	Homens
Amostra total		
1º	0-0,62	0-0,64
2º	0,63-1,06	0,65-1,11
3º	1,07-1,82	1,12-1,92
4º	1,83-84,0	1,93-70,0
Indivíduos hiperuricêmicos		
1º	0-1,25	0,2-0,90
2º	1,26-1,70	0,91-1,71
3º	1,71-2,51	1,72-2,73
4º	2,52-84,0	2,74-50,2

aumentados de peso, perímetro da cintura e da anca, PAS e PAD, glicose em jejum, triglicérides, colesterol total e LDL, creatinina e insulina. Outros estudos tinham obtido resultados similares^{22,23}.

Na nossa análise considerámos RI quando HOMA $\geq 1,85$, sendo este o valor inferior do último quartil de distribuição do HOMA. São poucos os estudos populacionais que avaliam os valores de HOMA, não existindo consenso sobre o ponto de corte a partir do qual se considera um valor anormal.

Tal como esperado, os participantes com hiperuricemia apresentam valores de HOMA mais elevados comparativamente aos observados para o total da amostra. Embora a associação entre a RI e a hiperuricemia já tivesse sido observada²⁴, em Portugal, não tinha sido ainda

estudada. Os indivíduos com hiperuricemia tiveram uma maior prevalência de RI, mesmo após ajuste para a idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC [OR=1,84 IC 95%: 1,25-2,73].

Analisando a associação entre a RI e a hiperuricemia por quartis de distribuição de ácido úrico, verificámos que, os indivíduos pertencentes ao último quartil de ácido úrico tiveram uma maior prevalência de RI, quando comparados com indivíduos pertencentes ao primeiro quartil e a tendência para o aumento da prevalência de RI com o aumento dos quartis de ácido úrico foi estatisticamente significativa.

Quanto à associação da RI e a hiperuricemia, por sexo, verificámos que os homens hiperuricémicos apresentaram uma prevalência de RI significativamente

Quadro 4 - Associação de hiperuricemia e os quartis de distribuição de ácido úrico com a resistência à insulina.

	Resistência à insulina		
	OR (IC95%)	OR (IC95%)	OR (IC95%)
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
	Total da Amostra		
Hiperuricemia	2,69 (1,94-3,73)	2,35 (1,68-3,28)	1,84 (1,25-2,73)
Ácido úrico (quartis)			
1°	1*	1*	1*
2°	1,01 (0,69-1,49)	0,96 (0,65-1,43)	0,66 (0,42-1,04)
3°	1,56 (1,08-2,26)	1,43 (0,99-2,07)	1,12 (0,73-1,72)
4°	2,94 (2,07-4,17)	2,61 (1,83-3,73)	1,86 (1,19-2,93)
	p<0,001**	p<0,001**	p<0,001**
	Mulheres		
Hiperuricemia	2,60 (1,63-4,13)	1,94 (1,20-3,14)	1,44 (0,81-2,57)
Ácido úrico (quartis)			
1°	1*	1*	1*
2°	1,15 (0,69-1,90)	1,09 (0,66-1,82)	0,82 (0,46-1,47)
3°	1,60 (0,99-2,61)	1,36 (0,83-2,23)	0,99 (0,56-1,73)
4°	3,62 (2,29-5,73)	2,79 (1,74-4,47)	1,88 (1,06-3,31)
	p<0,001**	p<0,001**	0,015**
	Homens		
Hiperuricemia	2,76 (1,73-4,42)	2,68 (1,67-4,30)	2,17 (1,24-3,79)
Ácido úrico (quartis)			
1°	1*	1*	1*
2°	1,23 (0,64-2,36)	1,24 (0,65-2,38)	1,09 (0,52-2,28)
3°	2,53 (1,39-4,63)	2,57 (1,40-4,70)	1,54 (0,75-3,15)
4°	3,81 (2,11-6,90)	3,76 (2,08-6,82)	2,51 (1,22-5,16)
	p<0,001**	p<0,001**	0,004**

*classe de referência

**p para a tendência

Modelo 1 – bruto; Modelo 2 – ajustado para a idade; Modelo 3 – ajustado para a idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e índice de massa corporal (IMC)

de RI (OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31), após ajuste para os confundidores identificados, sendo a tendência de aumento da prevalência de RI como o aumento dos quartis de ácido úrico estatisticamente significativa ($p=0.015$).

Nos homens, foi observada uma associação significativa para os indivíduos no último quartil de distribuição de ácido úrico, após ajuste para os confundidores identificados (OR=2,51 IC 95%: 1,22-5,16). Para além disso, verificou-se um aumento da prevalência de RI, com o aumento dos quartis de ácido úrico ($p=0,004$).

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hiperuricemia é uma alteração metabólica, cuja prevalência e incidência têm vindo a aumentar⁴. O presente estudo, realizado numa amostra de adultos representativa da cidade do Porto, revelou uma prevalência total de hiperuricemia de 12,8%, sendo mais frequente nos homens (17,8% vs. 9,9%, $p<0,001$). Estes resultados mostram uma frequência de hiperuricemia inferior à descrita num estudo realizado nos Estados Unidos da América, entre 1977 e 2003²⁰. Neste estudo ($n=9689$), obteve-se uma prevalência total de hiperuricemia de 17%, sendo da mesma forma observada uma frequência mais elevada nos homens (18,9% vs. 4,7%). Num estudo efectuado na China ($n=2037$), a frequência de hiperuricemia foi de 10,1%, ligeiramente inferior à descrita na cidade do Porto²¹. Em Espanha, a prevalência encontrada de hiperuricemia numa amostra de 1564 homens, com idades compreendidas entre os 20 e os 67 anos, foi de 5,1%²², que é um resultado bem mais baixo do que o observado na nossa amostra. A média de idades nesta amostra da cidade do Porto foi de 53 anos e a maioria dos indivíduos encontrava-se na faixa etária dos 50 aos 59 anos de idade. Na amostra espanhola, a média de idades foi de 42 anos e a maioria dos participantes encontrava-se na faixa etária compreendida entre os 35 e 44 anos (54,7%). A diferença de prevalências observada poderá ser de alguma forma justificada por esta diferença de idades, acrescido do facto do nosso estudo englobar participantes até aos 92 anos de idade.

Na amostra estudada, as classes etárias mais baixas foram as que tiveram menor prevalência de hiperuricemia e a classe etária com maior proporção de participantes com hiperuricemia foi a classe com ≥ 70 anos, com 25,0% dos homens e 19,8% das mulheres. Estes resultados vão de encontro a resultados de um estudo, em que os níveis de ácido úrico foram mais elevados nos homens e o seu aumento estava associado ao aumento da idade²³. Na mulher, após a menopausa, os valores de ácido úrico aumentam consideravelmente, e nenhuma mulher com idade inferior a 40 anos apresentava hiperuricemia.

Indivíduos com hiperuricemia tiveram valores

superior. A associação poderá ter sido apenas significativa nos homens, já que estes apresentam valores de ácido úrico mais elevados, comparativamente com as mulheres, diferença cujo mecanismo fisiológico ainda não está bem estabelecido²⁵.

Após ajuste para os confundidores identificados, foi observada uma associação positiva entre os quartis de distribuição de ácido úrico e a RI, mais forte nos homens do que nas mulheres (OR=2,51 IC 95%: 1,22-5,16 vs. OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31). Como esperado, em ambos os sexos, observou-se um aumento da prevalência de RI, com o aumento dos quartis de ácido úrico.

Limitações

Este estudo apresenta como principais limitações o facto de ser um estudo transversal e, como tal, não permitir o estudo de uma relação causal entre a hiperuricemia e a RI. Não foi efectuado o ajuste para tratamento com fármacos hipouricemiantes, nem para o uso de diuréticos, que conduzem ao aumento do nível sérico de ácido úrico. Seria de esperar que o ajuste para os primeiros conduzisse a associações mais fortes e o ajuste para a utilização de diuréticos diminuísse a associação.

A utilização do índice HOMA para estimar o grau de RI constitui também uma limitação, embora o HOMA apresente boa correlação com o clamp euglicémico hiperinsulinémico, considerado o método padrão na avaliação da RI. Vários estudos referem que o HOMA é um bom indicador da avaliação da RI¹⁸, sendo uma alternativa válida em estudos epidemiológicos de grande escala.

A necessidade de excluir 1115 indivíduos, uma vez que não possuíam informação sobre o HOMA e/ou hiperuricemia constitui também uma limitação do estudo. Os indivíduos não incluídos na análise de dados eram significativamente mais velhos, como tal as médias de ácido úrico seriam provavelmente superiores, pelo que poderíamos esperar associações mais fortes.

Este estudo reflecte características de uma população urbana, com determinada estrutura etária, sendo de esperar que existam variações de acordo com diferentes regiões do país.

CONCLUSÕES

Apesar do pouco ênfase dado ao controlo da hiperuricemia, quando comparado com outros factores de risco para DCV, e tendo em conta a elevada prevalência de hiperuricemia observada nesta população assim como a sua associação com a RI, a hiperuricemia deverá ser encarada como um factor relevante no desenvolvimento da patologia cardiovascular.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

- SELDELL JC. Obesity, Insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;93(1):35-38.
- TIMAR O, SESTIER F, Levy E: Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000;16:779-789
- SANTOSAC, BARROS H. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:320-327.
- WALLACE KL, RIEDEL AA, JOSEPH-RIDGE N, WORTMAN R. Increasing prevalence of gout and hiperuricemia over 10 years among older adults in a management care population. *J Rheumatol* 2004; 31(8):1582-1587.
- CHEN LK, LIN MH, LAI HY, HWANG SJ, CHIOU ST. Uric acid: A surrogate of insulin resistance in older women. *Maturitas* 2008;59:55-61.
- LIU TL, LIN MW, HSIAO LC et al.. Is Hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? *J Chin Med Assoc* 2006;69:104-109.
- FREEDMAN DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*, Baltimore 1995;141:637-644.
- WARING WS, WEBB DJ, MAWELL SRJ. Uric Acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJ Med* 2000;93:707-713.
- RAMOS E, LOPES C, BARROS H. Investigating the effect of nonparticipation using a population-based case-control study on myocardial infarction. *Ann Epidemiol* 2004;14(6):437-441.
- World Health Organization. Measuring Obesity: Classification and Description of Anthropometric Data. Report on a WHO Consultation on the Epidemiology of Obesity. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, Nutrition Unit, 1998.
- PERLOFF D, GRIM C, FLACK J et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-2467.
- MIKI Y. A homogeneous assay for the selective measurement of LDL – cholesterol in serum. Enzymatic selective protection method. *Clin Lab* 1999;45:398-401.
- RIESEN WF. Lipid Metabolism. In: Thomas L, ed. Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft 1998:167-169.
- THOMAS L. Uric acid. In: Thomas L, ed. Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft 1998:208-214.
- CZOK R, BARTHELMAI W. Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut, Liquor and Harn. *Klin Wschr* 1962;40:585-589.
- LARSEN K. Creatinine assay in the presence of protein with LKB 8600 reaction rate analyser. *Clin Chim Acta* 1972;38:475-476.
- CLARK PM. Assay for insulin, proinsulin(s) and c-peptide. *Ann Clin Biochem* 1999;36(5):541-564.
- MATTEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28 (7):412-419.
- WYNGAARDEN JB, KELLEY WN. Gout. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 1983;1043-1114.
- SUI X, CHURCH TS, MERIWETHER RA, LOBELO F, BLAIR SN. Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men. *Metabolism* 2008;57(6):845-852.
- CHEN S, DU H, WANG Y, XU L. The Epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shanghai. *Chin Med J (Engl)* 1998;111(3):228-230.
- CORELLA D, SiLLA J, ORDIVÁS JM et al.. Association of blood uric acid with other cardiovascular risk factors in the male working population in Valencia. *Rev Clin Esp* 1999;199(12):806-812
- RATHMANN W, FUNKHOUSER E, DYER AR, ROSEMAN JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *Annals Epidemiol* 1998;8(4):250-261.
- FACCHINI F, CHEN YD, HOLLENBECK CB, REAVEN GM. Relationship between resistance to insulin mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-3011
- ANDREW J. LUK, MD, PETER A. SimKin. Epidemiology of Gout. *Am J Manag Care* 2005;1:435-442

