

MSP

MESTRADO EM
SAÚDE PÚBLICA

UNIVERSIDADE DO PORTO
FACULDADE DE MEDICINA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

Estela Maria Ribeiro Gonçalves de Abreu

Hiperuricemia e a Resistência à Insulina

Porto 2010

Hiperuricemia e a Resistência à Insulina

Dissertação de Mestrado em Saúde Pública

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública à Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, sob a orientação da Professora Doutora Ana Cristina Correia dos Santos.

Porto 2010

Investigação realizada no Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Este trabalho foi efectuado com base em projectos financiados pela Fundação para a Ciência e Tecnologia (POCT/ESP/35769/2000, POCTI/ESP/42361 e POCTI/SAU-ESP/61160/2004).

Esta dissertação teve por base um manuscrito, no qual fui responsável pela análise dos dados que reporta, bem como pela versão inicial do manuscrito:

- Estela Abreu, Maria João Fonseca, Ana Cristina Santos. Associação entre a hiperuricemia e a resistência à insulina numa amostra comunitária portuguesa.
[submetido para publicação]

Agradecimentos

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Correia dos Santos, pela orientação, pelo apoio constante e por ter tornando possível a realização deste trabalho.

À Dr.^a Maria João Fonseca, por todo o tempo que me dispensou, pela ajuda prestada na análise estatística e pelas revisões efectuadas.

Ao Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), por ter criado as condições necessárias para a realização deste trabalho.

A todos os meus colegas do Serviço de Imunohemoterapia do Hospital de S. João, que de alguma forma asseguraram as minhas funções durante as minhas ausências.

Às minhas colegas e amigas, Elsa Meireles, Dina Hortelão, Marina Ferreira, Graça Barros e Aldina Cruz pela amizade e incentivo.

À Inês Moreira, pela amizade, companheirismo e estímulo ao longo deste percurso.

Aos meus pais, avós e em especial à minha mãe, pelo apoio incondicional e por ter acreditado sempre em mim.

À minha tia, Dr.^a Ofélia Ribeiro, agradeço a amizade e a presença constante em momentos determinantes da minha vida.

Ao Rui, por toda a dedicação, compreensão e amizade nos momentos mais difíceis e naqueles em que estive menos presente.

Ao meu avô, Eleutério Ribeiro, que lamentavelmente já não se encontra entre nós, a minha eterna gratidão, por tudo.

Índice

Lista de abreviaturas	v
Resumo	1
Abstract	3
Introdução	5
Objectivo Geral	12
Capitulo 1	13
Associação entre a hiperuricemia e a resistência à insulina numa amostra comunitária portuguesa.	
Conclusões	48
Referências Bibliográficas	49

Lista de abreviaturas

AHA/NHLBI - American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute

AVC – Acidente Vascular Cerebral

AU – Ácido Úrico

CH – Chronic diseases

DCV – Doenças Cardiovasculares

DC – Doenças Crônicas

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DM – Diabetes *mellitus*

DP – Desvio padrão

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

EUA – Estados Unidos da América

HDL – High Density Lipoprotein

HOMA – Homeostasis Model Assessment

IC 95% - Intervalo de confiança a 95%

IMC – Índice de Massa Corporal

IRC – Insuficiência Renal Crônica

IR – Insulin Resistance

IIQ – Intervalo inter-quartis

NHANES III – Third National Health and Nutrition Examination Survey

OMS – Organização Mundial de Saúde

OR – Odds ratio

RI – Resistência à Insulina

SHEFMUP - Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da
Universidade do Porto

SM – Síndrome Metabólica

Resumo

Actualmente, as doenças crónicas (DC) constituem um importante problema de saúde pública e são consideradas a maior causa de morte no mundo. As alterações ocorridas no estilo de vida das populações, alteração da longevidade e diminuição da natalidade e mortalidade geral contribuíram significativamente para a alteração do panorama geral das DC.

Frequentemente tem sido descrita uma associação, entre a resistência à insulina (RI) e factores de risco cardiovasculares, como a obesidade central, o aumento da pressão arterial e a dislipidemia. Esta agregação de factores de risco é hoje em dia, denominada por síndrome metabólica (SM). 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 no nosso país.

Um outro factor de risco cardiovascular, potencialmente associado à SM e à RI, é a hiperuricemia, e níveis séricos elevados de ácido úrico têm sido associados à maior incidência de doença cardiovascular (DCV). Em Portugal não é conhecida a prevalência de hiperuricemia, e não existem estudos sobre a sua associação à RI.

Considerando, a elevada incidência e prevalência de DCV, obesidade, diabetes e SM em todo o mundo e a potencial ligação entre RI e hiperuricemia no desenvolvimento deste tipo de patologias, o presente estudo pretende descrever a frequência de hiperuricemia, assim como estudar a associação desta situação com a resistência à insulina (medida pelo índice HOMA), utilizando uma amostra de adultos representativa da cidade do Porto.

Este trabalho foi realizado no âmbito do projecto EPIPORTO, desenvolvido no Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (SHEFMUP). Os participantes seleccionados tinham nacionalidade portuguesa e idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos de idade. A recolha dos dados foi feita recorrendo ao preenchimento de um questionário estruturado aplicado por entrevistadores treinados numa entrevista presencial.

A prevalência total de hiperuricemia na amostra estudada foi de 12,8%, sendo mais frequente nos homens (17,8% vs. 9,9%, $p < 0,001$). Nos indivíduos com hiperuricemia foi observada uma maior prevalência de RI (OR=1,84 IC 95%: 1,25-2,73), mesmo após ajuste para a idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC. Os indivíduos

pertencentes ao último quartil de distribuição de ácido úrico tiveram uma maior prevalência de RI, quando comparados com os indivíduos pertencentes ao primeiro quartil e esta tendência foi estatisticamente significativa.

Quanto, à associação da hiperuricemia e a RI, por sexo, os homens hiperuricémicos foram os que apresentaram uma prevalência de RI significativamente mais elevada (OR=2,17 IC 95%: 1,24-3,31). Após ajuste para os confundidores identificados, foi observada uma associação entre os quartis de distribuição de ácido úrico e a presença de RI, nos homens e nas mulheres. Esta associação foi mais forte nos homens (OR=2,51 IC 95%: 1,22-5,16 vs. OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31) e em ambos os sexos foi observada uma tendência estatisticamente significativa de aumento da prevalência de RI com o aumento dos quartis de ácido úrico.

Nesta população foi observada uma elevada prevalência de hiperuricemia e esta condição estava associada com a ocorrência de RI. Por estes motivos, consideramos que na população portuguesa a hiperuricemia, deverá ser encarada como um factor importante no desenvolvimento da patologia cardiovascular.

Abstract

Currently, chronic diseases (CD) are an important public health problems and considered major causes of death worldwide. Changes lifestyles, longevity and declining birth rates, as well as, all caudes-mortality have significantly contributed to the change in the general panorama of CD.

It has often been described an association between insulin resistance (IR) and cardiovascular risk factors, such as central obesity, increased blood pressure and dyslipidemia. This clustering of risk factors is nowadays called metabolic syndrome (MS). Although, in Portugal no population data exist on the frequency of IR, it is expected to be high because of the high frequency of MS observed in our country.

Another cardiovascular risk factor, potentially associated with MS and IR, is hyperuricemia, and elevated serum uric acid has been associated with increased incidence of cardiovascular disease (CVD). In Portugal, no population data on the prevalence of hyperuricemia is available, and there are no studies on its association with IR.

Considering the high incidence and prevalence of CVD, obesity, diabetes and metabolic syndrome in the world and the potential link between IR and hyperuricemia in the development of such diseases, this study aims describe the frequency of hyperuricemia and its association with insulin resistance (measured by HOMA), using a representative sample of adults living in Porto, Portugal.

As part of a health and nutrition survey, EPIPORTO, developed at the Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Medicine, University of Porto (SHEFMUP), participants having Portuguese nationality and aged between 18 and 92 were selected. Data collection was collected using a structured questionnaire applied by trained interviewers in a personal interview.

The overall prevalence of hyperuricemia in the study sample was 12,8%, being more common in men (17,8% vs. 9,9%, $p < 0,001$). A higher prevalence of IR was observed in individuals with hyperuricemia (OR = 1.84 95% CI 1.25 to 2.73), even after adjusting for age, alcohol consumption, smoking, body mass index and creatinine. Individuals belonging to the last quartile of the distribution of uric acid had a higher prevalence of IR, compared to individuals in the lower quartile and this trend was statistically significant.

After gender stratification, hyperuricaemic men showed significantly higher prevalence of IR (OR =2.17 95% CI: 1.24-3.31). After adjusting for the identified confounding factors, an association was observed between quartiles of distribution of uric acid and the presence of IR, in men and women. This association was stronger amongst men (OR=2,51 95% CI: 1,22-5,16 vs. OR=1,88 95% CI: 1,06-3,31), and in both genders, a significant trend of increasing prevalence of IR with increasing quartiles of uric acid, was observed.

In this sample, we have observed a higher prevalence of hyperuricemia and a significant association between this condition and IR. For these reasons, we consider that hyperuricemia in the Portuguese population, should be seen as an important factor in the development of cardiovascular disease.

Introdução

A partir da segunda metade de século XX, ocorreram mudanças nos padrões socioeconómicos e culturais da sociedade, que determinaram alterações importantes no estilo de vida das populações. A melhoria das condições de vida foi evidente, no entanto, houve mudanças que influenciaram de forma decisiva o processo saúde-doença¹.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as alterações verificadas essencialmente ao nível da alimentação e da actividade física, contribuíram de forma decisiva para o aumento da incidência das doenças crónicas não transmissíveis (DCNT). As doenças crónicas (DC) são actualmente a maior causa de morte no mundo (35 milhões de mortes em 2005), representando cerca de 60% da mortalidade mundial e 45,9% da carga global de doenças². Factores de risco modificáveis estão na base das principais DC, cujo impacto na população mundial, se reflecte na perda acentuada de qualidade de vida, nas mortes prematuras ocorridas em todas as idades e em ambos os sexos e pelos prejuízos económicos para as famílias e sociedade em geral. Este tipo de doenças, são há muito consideradas, um importante problema de Saúde Pública nos países desenvolvidos, no entanto é cada vez mais preocupante o seu crescimento nos países em desenvolvimento².

Nos últimos anos, tem-se assistido ao aumento da esperança média de vida e consequente alteração da história natural e da prevalência de muitas doenças crónicas. Das diversas alterações demográficas, a alteração da longevidade, diminuição da natalidade e mortalidade geral, que ocorreu na maioria dos países, afectou de forma significativa o panorama das doenças crónicas³.

À semelhança do que acontece em todo o mundo, a população da União Europeia continuará a envelhecer, passando a percentagem de pessoas com mais de 65 anos de 17,1% em 2008 para 30% em 2060 e a dos idosos com mais de 80 anos de 4,4% para 12,1% durante o mesmo período⁴.

Em Portugal, deverá ocorrer um aumento da população até 2036 e a partir dessa data, os 11.395 milhões de habitantes previstos diminuirão para 11.265 milhões em 2060⁵. Este panorama, a verificar-se, colocará nos próximos anos, importantes desafios económicos e sociais.

As doenças cardiovasculares (DCV), principalmente o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), são as mais importantes causas de morbidade e mortalidade no mundo, prevendo-se que a sua prevalência continue a aumentar nas próximas décadas ^{6,7}.

Também em Portugal, estas doenças são a principal causa de mortalidade importantes causas de incapacidade, sofrimento e uso de recursos económicos ⁸.

Este tipo de patologias são a causa de morte de pelo menos 34,1% da população portuguesa, fundamentalmente por AVC (15,1%) e doença coronária (8%), obrigando a especial atenção, à sua efectiva prevenção, detecção e tratamento ⁹.

Um dos principais factores de risco para esta patologia é a *diabetes mellitus* (DM) tipo 2. A DM tipo 2, tem vindo a aumentar em termos de prevalência e de incidência em todo o mundo, tendo já atingido proporções epidémicas ¹⁰.

O número de diabéticos tipo 2 em 2000, era de 171 milhões (2,8% da população mundial), prevendo-se que em 2030 atinja 366 milhões (6,5%), dos quais 48 milhões serão cidadãos europeus ¹⁰. Os custos associados à DM tipo 2 e suas complicações terão tendência a aumentar, o que terá importantes implicações na vida dos doentes, das suas famílias, sistemas de saúde, governos e sociedade.

A DM, é uma doença crónica complexa, caracterizada pela elevação da concentração de glicose plasmática (hiperglicemia), que provoca alterações ao nível dos tecidos, nomeadamente a nível renal, oftálmológico, dos nervos periféricos e do sistema vascular. O mecanismo pelo qual, a hiperglicemia crónica leva a esta disfunção multicelular e multiorgânica é complexo e não totalmente esclarecido ¹¹. A DM tipo 2, a forma mais prevalente, resulta da coexistência de resistência à insulina (RI) e da redução da capacidade secretora da célula β ¹². Os doentes diabéticos apresentam taxas de mortalidade geral duas vezes superiores quando comparados com indivíduos sem diabetes, mesmo após ajuste para diversos factores de risco cardiovasculares ¹³.

A RI é caracterizada por uma menor resposta metabólica das células alvo aos níveis normais de insulina circulante ¹⁴. Habitualmente, é acompanhada por aumento compensatório da secreção de insulina pelo pâncreas, de forma a manter os níveis de glicose dentro dos valores normais. Esta alteração pode ser secundária a várias alterações: defeito no pré-receptor (alteração de produção), defeito no receptor (em qualidade e/ou quantidade), defeito no transporte de glicose (sobretudo moléculas GLUT-4) ou ainda defeito no pós-receptor (tradução anormal). As alterações na

molécula de insulina são muito raras e na maioria das situações a perturbação situa-se ao nível do receptor ou pós-receptor ¹⁵.

Para além da óbvia associação com a DM tipo 2, a RI é frequentemente associada a outras patologias como a obesidade, a dislipidemia, a síndrome metabólica (SM) ^{16,17}, bem como à síndrome do ovário poliquístico e esteatohepatite não alcoólica ¹⁸. A predisposição genética, o processo de envelhecimento e outras situações fisiológicas a par de estilos de vida, como dieta pouco saudável e o sedentarismo, são factores que contribuem também para o aumento dos níveis de RI ^{19,20}.

Num estudo transversal, a prevalência observada de RI foi 9,6 %, em indivíduos com idades compreendidas entre os 40 e 79 anos, sem qualquer tipo de desordem metabólica. Esta prevalência, aumentava significativamente em presença de intolerância oral à glicose, DM tipo 2, dislipidemia, hiperuricemia e hipertensão arterial e em indivíduos, que apresentavam esta combinação de factores de risco, a prevalência de RI, foi de 95,2% ²¹.

Um dos métodos mais utilizados para a sua estimativa é o índice HOMA ²² (homeostasis model assessment). O HOMA é um modelo matemático, que utiliza a insulinemia e glicemia em jejum para a avaliação da RI e tem boa correlação com o método do clamp euglicémico hiperinsulinémico, considerado como padrão na avaliação da RI ²³. O HOMA tem sido considerado como uma ferramenta importante, e tem sido amplamente usado principalmente em estudos epidemiológicos, uma vez que, é pouco dispendioso, simples e de fácil aplicação ²⁴. Em Portugal, embora não existam dados populacionais sobre a frequência de RI, espera-se que esta seja elevada, por associação à elevada frequência de SM observada no nosso país ²⁵.

A SM é caracterizada pela agregação de factores de risco cardiovasculares, como a obesidade, a hiperglicemia, a RI, a hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol HDL e aumento da pressão arterial ²⁶. A RI constitui, para alguns autores, o mecanismo central da SM e, em algumas definições, é considerada como factor essencial para classificar um indivíduo com SM ^{27,28,29}. Em termos epidemiológicos e de saúde pública, o conceito de SM é relevante, já que, os indivíduos com esta agregação de factores de risco cardiovascular apresentam um risco aumentado de desenvolver DM tipo 2 e DCV ^{30,31,32,33}. Outros estudos, associam a SM a um estado pró-trombótico, caracterizado por disfunção endotelial, hiperfibrinogenemia, activação da agregação plaquetária, aumento da inibição do activador do plasminogénio, hiperuricemia e microalbuminúria ^{34,35}, que resulta da disfunção endotelial e stress oxidativo.

O conceito de SM tem evoluído significativamente nas últimas décadas, tendo sido propostas várias definições ^{36,37,38}. Diversos estudos, baseados nos diferentes critérios da definição da SM, demonstram a sua elevada prevalência em diferentes regiões do mundo ^{39,40,41}.

Nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência da síndrome estimada a partir de dados colhidos entre 1988 e 1994 ⁴⁰, foi de 23,7%. No estudo europeu, DECODE Study Group ⁴², que incluiu 10.269 indivíduos não diabéticos, com idades compreendidas entre os 30 e os 89 anos obteve-se uma prevalência de 25,9% nos homens e 23,4% nas mulheres. Em Portugal, num estudo utilizando uma amostra representativa da cidade do Porto, foi observada uma prevalência de 37,2% ²⁵, segundo os últimos critérios da American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) ⁴³. Estes resultados alertam para a necessidade de implementar estratégias preventivas para redução do risco cardiovascular global na população portuguesa.

Um outro factor de risco para as DCV, é a hiperuricemia. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que esta é uma alteração metabólica, cuja prevalência e incidência têm vindo a aumentar ^{44,45,46}. Dois estudos efectuados no Reino Unido, um em 1970 e outro em 1993, mostram que a prevalência de gota aumentou de 0,26% para 0,95% ^{47,48}. Nos Estados Unidos, a prevalência desta doença reumática crónica, numa população com mais de 75 anos, duplicou de 2,1% para 4,1% entre 1990 e 1999 ⁴⁹. Outro estudo realizado no mesmo país, mostrou que a prevalência global de gota aumentou de 0,5% em 1969 para 0,9% em 1996 ⁵⁰. Dada a escassez de estudos com dados sobre prevalência de hiperuricemia e, uma vez que, esta é considerada um precursor de gota ^{51,52,53} é possível inferir que a prevalência de hiperuricemia tenha também aumentado, no mesmo período.

Num estudo realizado no Texas, entre 1977 e 2003, foram avaliados 8429 homens e 1260 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 82 anos de idade e obteve-se uma prevalência total de hiperuricemia de 17,0%, com uma frequência mais elevada nos homens (18,9% vs. 4,7%) ⁵⁴. Na China, a prevalência total de hiperuricemia e gota em 2037 participantes foi de 10,1%, apresentando também, uma frequência mais elevada nos homens (14,2% vs. 7,1%) ⁵⁵. Outro estudo, realizado no mesmo país, revelou uma prevalência de hiperuricemia de 13,2% ⁵⁶, resultado similar ao encontrado em recentes estudos epidemiológicos realizados em países asiáticos ^{57,58}. Em Espanha, a prevalência de hiperuricemia numa amostra de 1564 homens com idades compreendidas entre os 20 e os 67 anos, foi de 5,1%. Neste estudo, foi ainda encontrada uma associação

significativa entre a hiperuricemia e vários componentes da SM ⁵⁹. Na Nova Zelândia, foi efectuado um estudo cujo objectivo foi determinar e comparar a prevalência de hiperuricemia e gota na tribo Maori e em indivíduos Europeus a viver no país. A prevalência de hiperuricemia encontrada, foi de 9,4% nos homens de proveniência europeia e de 10,5% nas mulheres ⁶⁰. Em Portugal, não existem estudos que descrevam a prevalência populacional de hiperuricemia.

O ácido úrico resulta do metabolismo das purinas e a hiperuricemia é definida nos homens para valores de ácido úrico $\geq 7,0$ mg/dl e nas mulheres $\geq 6,0$ mg/dl ^{61,62,63}. Os níveis de ácido úrico são mais elevados no homem do que na mulher ⁶⁴, aumentam com a idade, na mulher após a menopausa e em indivíduos obesos ⁶⁵. Níveis séricos elevados de ácido úrico estão associados à resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, glicemia, insulinemia, índice de massa corporal (IMC) e hipercolesterolemia ³⁶. A hiperuricemia pode ser o resultado da redução da excreção de ácido úrico (85% a 90%) ou do aumento da produção (10% a 15%). Mesmo nos indivíduos hiperprodutores em que a excreção diária de ácido úrico está acima do normal, pode ocorrer redução na eliminação renal do ácido úrico, ou seja, tanto a hiperprodução quanto a hipoexcreção contribuem para a hiperuricemia ⁶⁶.

Os valores de ácido úrico variam também de acordo com factores metabólicos determinados geneticamente, como actividade enzimática, factores nutricionais e pela eficiência da excreção a nível renal ⁶⁷. A hiperuricemia é frequentemente encontrada em doentes com insuficiência renal crónica (IRC), sendo a alteração da excreção renal de ácido úrico, o principal mecanismo patogénico que conduz a uma elevação da concentração de ácido úrico no sangue ⁶⁸. A excreção reduzida de ácido úrico pode ainda estar ligada a um aumento da reabsorção tubular mediada pela insulina, o que reforça a importância da associação aos factores constituintes da SM ⁶⁹.

Diversos estudos têm tentado relacionar os níveis séricos de ácido úrico à maior incidência de DCV ^{70,71,72}. Esta relação não tem sido fácil de demonstrar, já que, a hiperuricemia está muitas vezes associada a importantes factores de risco para DCV, como hiperinsulinemia, dislipidemia e insuficiência renal, o que coloca algumas dificuldades, principalmente quanto à caracterização do ácido úrico como factor de risco independente. Assim, os mecanismos que relacionam o ácido úrico com as DCV, entretanto, continuam ainda pouco claros.

Foi no entanto demonstrado, que o aumento dos níveis de ácido úrico se associa significativamente ao risco de mortalidade cardiovascular ^{40, 73,74}, sendo esta associação

mais evidente nas mulheres^{72,75,76,77,78}, sendo esta associação explicada pela ocorrência de diabetes e intolerância à glicose, factores de risco que conferem um aumento do risco relativo no desenvolvimento de doença cardiovascular^{79,80,81}.

No estudo NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), a associação dos níveis séricos elevados de ácido úrico com o risco de mortalidade cardiovascular foi independente de outros factores de risco, do uso de diuréticos ou do estado pós-menopausa, sendo também a associação com a mortalidade mais forte nas mulheres⁴⁰.

Em doentes hipertensos, o risco de EAM e AVC aumentou significativamente com o aumento dos níveis de ácido úrico⁸². De igual modo, no estudo PIUMA, uma associação forte e independente, foi observada entre a hiperuricemia e o risco cardiovascular em doentes hipertensos não tratados e assintomáticos, mesmo após ajuste para a idade, sexo, diabetes *mellitus*, colesterol total, colesterol HDL, creatinina sérica, pressão arterial e uso de diuréticos⁸³. No estudo MONICA, a hiperuricemia foi associada com a mortalidade cardiovascular independentemente do índice de massa corporal, dos níveis de colesterol, da hipertensão, do uso de diuréticos, do consumo de tabaco e álcool⁷⁵.

Em contraste, outros estudos contrapõem este tipo de associação^{84,85}. Os principais resultados de *Framingham* demonstram, não existir uma associação significativa entre os níveis de ácido úrico e o desenvolvimento de doença cardiovascular, mortalidade cardiovascular ou mortalidade em geral e sugerem que, uma eventual associação é resultado da interacção do ácido úrico com outros factores de risco cardiovasculares⁷⁰. O British Regional Heart Study, demonstrou que existe associação entre níveis elevados de ácido úrico e doença coronária fatal e não fatal. No entanto, essa associação desaparece após ajuste para outros factores de risco, em especial o colesterol total⁸⁵. O Coronary Drug Project Research Group, que estudou 2789 homens com idades compreendidas entre os 30 e os 64 anos, identificou uma associação entre o risco de doença cardiovascular e níveis séricos elevados de ácido úrico, no entanto esta associação não era significativa após ajuste para outros factores de risco e para a utilização de diuréticos⁸⁴. Resultados semelhantes foram encontrados no Social Insurance Institution of Finland Study⁷⁷.

A relação entre o ácido úrico e a SM tem sido alvo de debate e tem surgido evidência, que aponta para a importância deste factor nesta agregação de factores de risco

cardiovasculares ^{72,75,86,87}. Estudos epidemiológicos demonstram, que a prevalência da SM aumenta substancialmente com o aumento dos níveis séricos de ácido úrico ^{64,87,88}.

No entanto, poucos estudos incidem sobre a relação entre resistência à insulina e hiperuricemia ^{89,90,91}. A hiperuricemia é muitas vezes acompanhada por estados de resistência à insulina e num estudo, cujo objectivo foi determinar a prevalência de RI em várias desordens metabólicas, observou-se uma prevalência de RI de 62,8%, em indivíduos com hiperuricemia ²¹. Embora ainda pouco descrita, esta associação positiva tem sido encontrada em outras populações ^{89,92}.

Os estudos que abordam esta temática são escassos e em Portugal este tipo de associação e determinação da prevalência de hiperuricemia numa amostra populacional nunca foram estudados.

A associação entre os diversos factores de risco atrás mencionados, tem conduzido à implementação de medidas preventivas, que incidem sobretudo, na alteração dos hábitos alimentares, no aumento dos níveis de actividade física e no melhor controlo do peso. A mudança do estilo de vida parece ser a medida isolada mais eficaz no tratamento da SM e na diminuição dos riscos a ela associados ⁹³. No entanto, a verificar-se a associação em estudo, a hiperuricemia poderá vir a ser encarada como um factor importante no desenvolvimento da SM e patologias a ela associadas, constituindo um indicador para a necessidade de uma avaliação metabólica mais extensa.

Objectivo Geral

Considerando, a elevada incidência e prevalência de DCV, obesidade, diabetes e SM em todo o mundo e a potencial ligação entre RI e hiperuricemia no desenvolvimento deste tipo de patologias, o presente estudo pretende descrever a frequência de hiperuricemia, assim como a associação desta situação com a resistência à insulina (medida pelo índice HOMA), utilizando uma amostra de adultos representativa da cidade do Porto.

Capítulo 1

Associação entre a Hiperuricemia e a Resistência à Insulina numa Amostra Comunitária Portuguesa

Resumo

Objectivo: Descrever a prevalência de hiperuricemia numa amostra comunitária de adultos portugueses e avaliar a associação entre hiperuricemia e resistência à insulina (RI).

Métodos: Este estudo foi desenvolvido no âmbito do projecto EPIPOROTO, tendo sido avaliados 1370 participantes (852 mulheres e 518 homens). Todos os participantes preencheram um questionário, que compreendia questões relativas a informação social, demográfica, história clínica e características comportamentais. Foi efectuada uma avaliação antropométrica, medição da pressão arterial, realização de electrocardiograma e colheita de uma amostra de sangue em jejum, a cada participante. A RI foi calculada segundo o índice *homeostasis model assessment* (HOMA) e foi considerada presente quando $HOMA \geq 1,85$, sendo este o 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. A estimativa da magnitude da associação entre a hiperuricemia e a RI foi feita com recurso a 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 (IMC) e menopausa para as mulheres.

Resultados: A prevalência total de hiperuricemia foi de 12,8%, sendo 9,9% nas mulheres e 17,8% nos homens, ($p < 0,001$). Após ajuste para a idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC os indivíduos com hiperuricemia apresentaram uma maior prevalência de RI (OR=1,84 IC 95%: 1,25-2,73). Os indivíduos do último quartil de distribuição de ácido úrico tiveram uma maior prevalência de RI e a tendência crescente observada foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Após estratificação para o sexo, apenas homens hiperuricémicos apresentaram uma prevalência de RI significativamente mais elevada (OR=2,17 IC 95%: 1,24-3,31). Homens e mulheres no último quartil de

ácido úrico apresentaram uma maior prevalência de RI (OR=2,51 IC 95%: 1,22-5,16 vs. OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31) e observou-se uma tendência estatisticamente significativa de aumento da prevalência de RI com o aumento dos quartis de ácido úrico em ambos os sexos (p=0,015 nas mulheres e p=0,004 nos homens).

Conclusão: Os homens hiperuricêmicos apresentaram uma maior prevalência de RI, independentemente da idade, consumo de álcool, tabaco, creatinina e IMC. Tanto os homens como as mulheres no quarto quartil de distribuição de ácido úrico, apresentaram associações positivas com a RI, e esta tendência foi estatisticamente significativa.

Introdução

A resistência à insulina (RI) é caracterizada por uma menor resposta metabólica das células alvo aos níveis de insulina circulante ¹. Habitualmente, a RI é acompanhada por um aumento compensatório da secreção de insulina pelo pâncreas, de forma a manter os níveis de glicose dentro dos valores normais. 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 também para o aumento dos níveis de RI ^{2,3}.

Tem sido descrita frequentemente uma associação entre a RI e outros 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) ⁴. 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 no nosso país ⁵.

Um outro factor de risco cardiovascular, potencialmente associado à SM e à RI, é a hiperuricemia. A hiperuricemia é uma alteração metabólica caracterizada pelo excesso de ácido úrico no sangue, produto de uma desordem no metabolismo das purinas ⁶. A sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas e prevê-se que esta tendência se mantenha ^{7,8}. Para este cenário, têm contribuído o aumento da longevidade da população, alterações do estilo de vida e a alteração do panorama geral das doenças crónicas. Estudos epidemiológicos têm associado níveis elevados de ácido úrico tanto à ocorrência de SM ^{9,10}, como à ocorrência dos seus componentes individuais ¹¹. Diversos estudos conduzidos nas últimas décadas têm tentado associar níveis séricos elevados de ácido úrico à maior incidência de doença cardiovascular (DCV) ^{12,13,14}. No entanto, essa associação independente não tem sido fácil de demonstrar ^{15,16,17}.

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.

Participantes e Métodos

No âmbito do projecto EPIPORTO¹⁸, 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%¹⁹. O estudo EPIPORTO 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. Todas as informações foram tratadas separadamente da identificação do participante, sendo, desta forma, garantida a protecção e confidencialidade das informações pessoais recolhidas.

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 (idade, estado marital, anos de escolaridade, actividade profissional), história clínica (antecedentes pessoais e familiares de doença) e, nas mulheres, a história obstétrica. Foram recolhidas informações sobre características comportamentais (actividade física, hábitos tabágicos, alcoólicos e alimentares). 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 um electrocardiograma e uma colheita de sangue em jejum.

O peso foi avaliado usando uma balança digital com um erro de 0,1Kg. A medição da estatura foi feita 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 ilíaca, durante a expiração, com o indivíduo a respirar normalmente²⁰.

A pressão arterial foi medida segundo as recomendações da American Heart Association²¹, com duas leituras realizadas numa única ocasião, após repouso de 10

minutos, tendo sido utilizada a média destas medições. Quando as duas medições diferiam em mais de 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 standardizados^{22,23,24,25}. A glicose foi determinada segundo o método ultravioleta enzimático (método cinético – hexoquinase)²⁶ e a creatinina utilizando um método colorimétrico cinético (método de Jaffé)^{27,28}. Os níveis de insulina foram determinados por imunoensaio de electroquimioluminescência (electrochemiluminescence immunoassay)²⁹.

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 22,5³⁰. 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/dl³¹.

A SM foi definida segundo os critérios do American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)³², pela presença de três ou mais dos seguintes parâmetros: perímetro da cintura ≥ 102 cm nos homens e ≥ 88 cm nas mulheres, triglicerídeos ≥ 150 mg/dl ou em tratamento, colesterol HDL < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl nas mulheres ou em tratamento, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou terapêutica para hipertensão arterial (HTA) e glicemia em jejum ≥ 100 mg/dl ou em tratamento.

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). A comparação entre os participantes no estudo e aqueles que foram excluídos por não terem informação relativa ao HOMA ou à hiperuricemia estão apresentados na tabela 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 triglicerídeos ($p = 0,008$) 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 triglicérides, colesterol HDL e insulina.

Análise Estatística

A análise dos dados foi efectuada recorrendo ao software estatístico SPSS (versão 18). As variáveis idade, escolaridade, hábitos tabágicos, consumo de álcool, IMC e número de idas ao médico no último ano foram categorizadas. As categorias da idade foram divididas da seguinte forma: 18 a 29, 30 a 39, 40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 e maiores de 70 anos de idade. Os anos de escolaridade foram divididos em três categorias: 4 ou menos anos de escolaridade, 5 a 11 e mais de 12 anos. Os hábitos tabágicos foram categorizados como não fumador, fumador e ex-fumador, de acordo com as categorias definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS)³³ e o consumo de álcool como não bebedor, bebedor e ex-bebedor. O IMC foi dividido de acordo com as categorias definidas pela OMS³⁴ em menor de 18,5, 18,5 a 24,9, 25,0 a 29,9 e maior ou igual a 30,0 kg/m². As idas ao médico foram divididas em 0, 1 a 2, 3 a 4 e 5 ou mais idas ao médico no último ano.

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 na tabela 2. A maioria dos indivíduos encontra-se na faixa etária dos 50 aos 59 anos de idade e a classe etária com menor proporção de participantes foi a dos 18 aos 29 anos, com 7,5% dos homens e 5,9% das mulheres. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na distribuição etária entre homens e mulheres ($p=0,139$). As mulheres apresentaram anos de escolaridade completa significativamente mais baixos que os homens ($p<0,001$).

Relativamente aos hábitos tabágicos, verifica-se que existem diferenças significativas entre os sexos ($p<0,001$). Os homens são os que mais fumam (33,3% vs. 15,9%) e 73,8% das mulheres declararam-se como não fumadoras. No que diz respeito ao consumo de bebidas alcoólicas, os homens são aqueles que proporcionalmente mais consomem este tipo de bebidas (84,7% vs. 47,6%, $p<0,001$). A prática regular de exercício físico foi também significativamente mais frequente nos homens (42,0% vs. 32,7%, $p=0,001$).

Foram as mulheres, as que mais frequentemente visitaram um médico no último ano ($p<0,001$), no entanto, 38,2% dos homens e 27,7% das mulheres não foram uma única vez ao médico no último ano. Foi também recolhida informação sobre a existência de alguma doença que obrigasse a cuidados médicos regulares, tratamentos, análises e consultas, tendo sido verificado que foram as mulheres as que mais frequentemente reportaram a existência de doença crónica (69,5% vs. 55,4%, $p<0,001$). Foram também questionados, se alguma vez algum profissional de saúde lhes tinha diagnosticado diabetes tipo 2 e foram também as mulheres que mais responderam afirmativamente a esta questão (11,0% vs. 7,6%, $p=0,039$).

De acordo com o índice de massa corporal, as mulheres desta amostra são mais frequentemente obesas (30,2% vs. 14,7%), mas, por outro lado, a percentagem de excesso de peso é significativamente maior nos homens (50,7% vs. 37,2%, $p<0,001$).

Quanto às restantes medidas antropométricas [apresentadas como médias (DP)], são os homens que têm valores médios mais elevados de peso [75,1 (12,6) vs. 66,5 (12,7), $p<0,001$], altura [168,7 (7,0) vs. 155,0 (6,0), $p<0,001$] e perímetro da cintura [95,1 (10,6) vs. 90,4 (12,7), $p<0,001$]. O perímetro da anca é a única medida antropométrica significativamente mais elevada nas mulheres [102,6 (9,9) vs. 99,0 (7,1), $p<0,001$]. Os

valores de PAS e PAD foram ligeiramente superiores nos homens, embora a diferença só seja estatisticamente significativa em relação à PAD ($p=0,004$).

Os parâmetros analíticos estão descritos como mediana e intervalo inter-quartis (IIQ), devido à sua distribuição diferente da normal. Os homens apresentaram valores medianos mais elevados de glicose em jejum [0,97 (0,16) vs. 0,94 (0,17), $p<0,001$], triglicéridos [1,16 (0,82) vs. 1,10 (0,70), $p=0,008$], creatinina [10,3 (2,0) vs. 8,2 (1,5), $p<0,001$] e ácido úrico [56,6 (17,8) vs. 42,5 (15,1), $p<0,001$]. Por outro lado, as mulheres apresentaram valores mais elevados de colesterol total [2,06 (0,54) vs. 2,18 (0,46), $p<0,001$] e HDL [0,52 (0,15) vs. 0,62 (0,17), $p<0,001$]. Em relação aos valores de insulina e HOMA, não foram encontradas diferenças significativas entre os sexos ($p=0,783$ e $p=0,522$, respectivamente).

A prevalência total de SM nesta amostra foi de 37,5%, sendo significativamente mais elevada nas mulheres do que nos homens (40,5% vs. 32,6%, $p=0,003$). Em relação aos componentes individuais de SM, nos homens, foi observada uma maior proporção de pressão arterial elevada (69,7% vs 64,0%, $p=0,030$), glicose em jejum elevada (41,9% vs. 33,2%, $p=0,001$) e triglicéridos elevados (33,0% vs. 26,8%, $p=0,015$). Por outro lado, foi observada uma maior frequência de mulheres com perímetro da cintura elevado (56,1% vs. 23,5%, $p<0,001$). O colesterol HDL baixo foi o único componente da SM no qual não se verificaram diferenças significativas entre os sexos ($p=0,438$). Quanto à severidade da SM, foram as mulheres as que apresentaram uma maior frequência de participantes com os 5 factores constituintes (6,3% vs. 4,1%), por outro lado, foram também elas as que mais frequentemente não tinham qualquer factor de SM presente (18,2% vs. 14,6%), $p=0,004$.

A prevalência total de hiperuricemia na amostra foi de 12,8%, sendo 9,9% nas mulheres e 17,8% nos homens, $p<0,001$. Na tabela 3, estão representadas as prevalências de hiperuricemia por características sócio-demográficas, comportamentais e antropométricas, separadamente por sexo.

Na distribuição etária, foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a prevalência de hiperuricemia, nas mulheres: quanto mais velhas, maior a prevalência de hiperuricemia ($p<0,001$), por outro lado, quanto mais escolarizadas, menor foi a prevalência de hiperuricemia ($p<0,001$).

Em relação ao consumo de tabaco, as mulheres não fumadoras são as que apresentam uma maior prevalência de hiperuricemia ($p=0,002$), sendo, nos homens, os ex-

fumadores ($p=0,006$). Não se verificou qualquer associação entre a prevalência de hiperuricemia e o consumo de bebidas alcoólicas, assim como com a prática de actividade física regular, em ambos os sexos. Nas mulheres que reportaram idas mais frequentes ao médico, que sofriam de doenças crónicas ou especificamente de diabetes tipo 2, foi observada uma prevalência mais elevada de hiperglicémia ($p<0,001$; $p=0,002$; $p<0,001$; respectivamente). Nos homens com doenças crónicas foi também observada uma prevalência mais elevada de hiperuricemia ($p=0,013$).

Em relação ao IMC, quanto mais elevado, maior a prevalência de hiperuricemia, tanto nos homens como nas mulheres ($p<0,001$).

A prevalência de SM nos participantes com hiperuricemia foi de 67,6%, sendo mais elevada nas mulheres do que nos homens (76,2% vs. 59,8%, $p=0,020$). Tanto os homens como as mulheres com hiperuricemia, apresentaram prevalências significativamente mais elevadas de SM e de severidade de SM, medida por número de componentes de SM presentes (tabela 4). Quanto aos componentes individuais da SM, a sua prevalência foi também significativamente mais elevada nos participantes com hiperuricemia, com excepção da glicose em jejum elevada ($p=0,082$) e o colesterol HDL baixo ($p=0,155$), nos homens.

Os valores correspondentes a cada quartil da distribuição de HOMA, no total da amostra são superiores nos homens, em comparação com as mulheres (tabela 5). No entanto, o valor mais elevado de HOMA encontrou-se nas mulheres (84,0 vs. 70,0). Nos participantes hiperuricémicos, 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 hiperuricémicas (84,0 vs. 50,2). Os indivíduos hiperuricémicos apresentaram valores mais elevados em cada quartil de HOMA comparativamente ao observado para o total da amostra.

Na tabela 6, são apresentadas as médias e respectivos desvios padrão (DP) de características antropométricas e pressão arterial dos indivíduos com e sem hiperuricemia, de acordo com o género. 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), $p<0,001$).

Ainda nesta tabela, podemos verificar as medianas e respectivo intervalo inter-quartil (IIQ) dos parâmetros analíticos dos participantes com e sem hiperuricemia. As mulheres com hiperuricemia têm valores mais elevados de glicose em jejum (1,02 (0,25) vs. 0,93 (0,15), $p<0,001$), triglicerídeos (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), $p<0,001$). Entre os homens com hiperuricemia e os homens sem hiperuricemia, 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), $p=0,034$), triglicerídeos (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 de HOMA (1,71 (1,8) vs. 1,02 (1,2), $p<0,001$) mais elevados.

Os resultados relativos à associação entre a hiperuricemia e os quartis de distribuição de ácido úrico e a RI encontram-se na tabela 7. 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 (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 no terceiro quartil e OR=2,94 IC 95%:2,07-4,17 no último quartil), 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 bruta dos quartis de distribuição de ácido úrico (modelo 1), nas mulheres, foi observada uma associação entre o último quartil de distribuição de ácido úrico e a presença de RI (OR=3,62 IC 95%: 2,29-5,73). Após ajuste para os confundidores identificados, esta associação manteve-se significativa (OR=1,88 IC 95%: 1,06-3,31) e foi mantida a tendência estatisticamente significativa de aumento da prevalência de RI como o aumento dos quartis de ácido úrico. Nos homens, na análise bruta dos quartis de ácido úrico (modelo 1), foi observada uma associação entre o terceiro e o último quartil de distribuição de ácido úrico e a presença de RI (OR=2,53 IC 95%: 1,39-4,63 no 3º quartil e OR=3,81 IC 95%: 2,11-6,90 no 4º quartil). A associação manteve-se 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, modelo 3). 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 aumentar^{35,36,37}. A alteração da história natural e prevalência de muitas doenças crónicas, tal como o aumento da esperança média de vida, têm contribuído para a situação descrita. O presente estudo, realizado numa amostra de adultos representativa da cidade do Porto, revelou que a prevalência total de hiperuricemia na amostra estudada foi 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 no Texas, entre 1977 e 2003³⁸. Neste estudo, foram avaliados 8429 homens e 1260 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 82 anos de idade e 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, cujo objectivo foi determinar a prevalência de hiperuricemia e gota, em 2037 participantes obteve-se uma frequência de hiperuricemia de 10,1%, ligeiramente inferior à descrita na cidade do Porto³⁹. 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%⁴⁰, que é um resultado bem mais baixo do que o observado na nossa amostra. A média de idades da amostra da cidade do Porto é de 53 anos e a maioria dos indivíduos encontra-se na faixa etária dos 50 aos 59 anos de idade e na amostra de adultos espanhóis, a média de idades foi de 42 anos e a maioria dos participantes encontra-se na faixa etária compreendida entre os 35 e 44 anos (54,7%). Este resultado observado em Espanha poderá ser justificado 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 outros estudos, em que os níveis de ácido úrico foram mais elevados nos homens do que nas mulheres e o seu aumento se verificou com a idade^{41,42}. Na mulher, após a menopausa, os valores de ácido úrico aumentam consideravelmente⁴³. Na nossa amostra, inclusive, nenhuma mulher com idade inferior a 40 anos apresentava critérios para definição de

hiperglicemia, o que poderá de alguma forma justificar a diferença encontrada, sobretudo entre as classes etárias dos 40 aos 49 anos e dos 50 aos 59 anos de idade, entre as mulheres avaliadas.

Poucos estudos incidem sobre a relação entre a prevalência de hiperuricemia e os hábitos tabágicos, no entanto, este comportamento parece associar-se positivamente com a prevalência de hiperuricemia ⁴⁰. Relativamente ao consumo de tabaco, no presente estudo, as mulheres não fumadoras apresentaram maior prevalência de hiperuricemia ($p=0,004$) sendo nos homens os ex-fumadores ($p=0,006$). Num estudo longitudinal, cuja amostra foi constituída por 1445 homens sem hiperuricemia, ao contrário do que observamos no nosso estudo, fumar foi um factor protector para o risco de desenvolver hiperuricemia ($OR=0,65$ IC 95%: 0,46-0,92) mesmo após ajuste para o IMC ⁴⁴.

Quanto à relação entre actividade física e prevalência de hiperuricemia e gota, estudos apontam para a existência de associação entre ambos. A actividade física está positivamente associada ao controlo do peso corporal, à melhoria da sensibilidade à insulina, à redução da pressão arterial e à diminuição da concentração de ácido úrico ^{46,47}. Desta forma, seria de esperar que a actividade física regular conduzisse à diminuição da prevalência de hiperuricemia, no entanto, o mesmo não foi observado.

Na amostra estudada, indivíduos com hiperuricemia tiveram valores aumentados de peso, perímetro da cintura e da anca, PAS e PAD, glicose em jejum, triglicerídeos, colesterol total e LDL, creatinina e insulina. Outros estudos tinham obtido resultados similares ^{41,42,48} e essencialmente os factores da SM apresentam uma importante associação com a hiperuricemia ⁴⁸.

Neste estudo, a prevalência total de SM foi de 37,5%, sendo esta mais elevada nas mulheres do que nos homens (40,5% vs. 32,6%, $p=0,003$). A relação entre o ácido úrico e a SM tem sido debatida e tem surgido evidência que aponta para a importância deste factor, nesta agregação de factores de risco cardiovascular ^{9,10,48,49,50,51}. Estudos epidemiológicos demonstraram que a prevalência da SM aumenta substancialmente com o aumento dos níveis séricos de ácido úrico ^{10,42,48}. Foi ainda sugerido que níveis elevados de ácido úrico poderão conduzir a uma suspeita e investigação clínica da coexistência de SM ⁴⁸.

No presente estudo, nos participantes com hiperuricemia, a prevalência total de SM foi elevada (67,6%), tendo sido mais frequente nas mulheres do que nos homens (76,2% vs. 59,8%, $p<0.001$). A prevalência dos componentes individuais da SM foi também mais

elevada em indivíduos hiperuricêmicos, assim como, foi identificado um maior número de factores da SM nestes indivíduos. A RI é um importante componente da SM e, para muitos autores, ela é um factor essencial para classificar um indivíduo com SM ^{52,53,54}.

Quanto à sua frequência, espera-se que esta seja elevada por associação à elevada frequência de SM observada no nosso país ⁵.

Alguns estudos têm incidido sobre a associação entre a RI e hiperuricemia ^{55,56,57}, mostrando que a frequência de RI é elevada em indivíduos hiperuricêmicos ⁵⁸. Para a estimativa da RI, optamos neste estudo pela utilização do modelo matemático HOMA. Este é o modelo associa os valores de insulina e glicose em jejum como estimativa da RI e é o mais amplamente usado na literatura ³⁰.

Na nossa análise consideramos, 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 definição do que se deve considerar um valor anormal. A distribuição percentual do HOMA foi descrita na população italiana ³⁶, tendo sido considerada RI ao valor correspondente ao limite inferior do último quintil da distribuição de HOMA, tendo sido neste caso, 2,77.

Nesta amostra populacional, a prevalência de RI (avaliada pelo índice HOMA) foi de 62,8% em indivíduos hiperuricêmicos. Relativamente aos quartis de distribuição de HOMA, tal como esperado, os participantes com hiperuricemia, apresentam valores de distribuição mais elevados comparativamente aos observados para o total da amostra.

Embora a associação entre a RI e a hiperuricemia já tivesse sido observada em alguns estudos ^{55,59}, 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, verificamos que, os indivíduos pertencentes ao último quartil de ácido úrico têm uma maior prevalência de RI, quando comparados com indivíduos pertencentes ao primeiro quartil e esta tendência foi estatisticamente significativa.

Quanto à associação da RI e a hiperuricemia, por sexo, verificamos que os homens hiperuricêmicos apresentaram uma prevalência de RI significativamente maior. A associação poderá ter sido apenas significativa nos homens, já que estes apresentam valores de ácido úrico mais elevados, comparativamente com as mulheres. As diferenças entre sexos, relativas aos níveis de ácido úrico têm origem endócrina, no

entanto, o mecanismo fisiológico que explica esta variação não está ainda bem estabelecido ⁶⁰.

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). Tal como seria de esperar, 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. Na análise da associação entre a hiperuricemia e os quartis de distribuição de ácido úrico e a RI, não foi efectuado o ajuste para tratamento com fármacos hipouricemiantes, que controlam os níveis de ácido úrico e uso de diuréticos, que conduzem ao aumento do nível sérico de ácido úrico ⁶¹. Seria de esperar que o ajuste para os primeiros conduzisse a associações mais fortes ou significativas e o ajuste para a utilização de diuréticos modificasse os resultados, de tal forma que, a força de associação diminuísse.

A utilização do índice HOMA para estimar o grau de RI na amostra avaliada constitui também uma limitação, embora o HOMA apresente boa correlação com o clamp euglicémico hiperinsulinémico, considerado o método padrão na avaliação da RI ⁶².

Vários estudos referem que o HOMA é um bom indicador da avaliação da RI ^{30,62,63} e, como tal, parece ser uma alternativa válida em estudos epidemiológicos de grande escala em que não é viável a utilização de outros métodos.

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.

Finalmente, 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.

Tem sido dada pouca ênfase ao controlo da hiperuricemia, comparando com outros factores de risco para DCV, no entanto, tendo em conta a prevalência de hiperuricemia na população portuguesa e a associação encontrada com a RI, a hiperuricemia deverá ser encarada como um factor relevante no desenvolvimento da patologia cardiovascular.

Referências Bibliográficas:

- 1 – Carvalheira J, Zecchin H, Saad M. Bases moleculares e fisiológicas da resistência à insulina. *Biologia Molecular* 2002;5(1):33-38.
- 2 – Groop L, Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;1(1):39-48.
- 3 – Seldell JC. Obesity, Insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;93(1):35-38.
- 4 – Timar O, Sestier F, Levy E: Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000;16:779-789.
- 5- Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:320-327.
- 6 - Peixoto MR, Monego ET, Jardim PC, et al. Diet and medication in the treatment of hyperuricemia in hypertensive patients. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:463-472.
- 7 – Hahn PC, Edward NL. Management of hyperuricemia. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005:2341-2355.
- 8 - Bieber JD, Terkeltaub RA. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2400-2414.
- 9 - Liou TL, Lin MW, Hsiao LC, et al. Is Hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? *J Chin Med Assoc* 2006;69:104-109
- 10 - Liang-Kung Chen, Ming-Hsien L., et al. Uric acid: A surrogate of insulin resistance in older women. *Maturitas* 2008;59:55-61.
- 11 - Choi HK, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J of Med* 2007;120:442-447.
- 12– Waring WS, Webb DJ, Mawell SRJ. Uric Acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJ Med* 2000;93:707-713.

- 13 – Freedman, D.S. et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*, Baltimore 1995;141:637-644.
- 14- Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 1980;68:401-404.
- 15 - Nakanishi, N. et al. Predictors for development of hyperuricemia: 8-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. *Metabolism*, Duluth 2001;50(6):621-626.
- 16- Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 1995;142:288-294.
- 17- Gueyffier F, Boissel JP, Pocock S, Bouitief F, Coope J, Cutler J, et al. Identification of risk factors in hypertensive patients. Contribution of randomized controlled trials through an individual patient database. *Circulation* 1999;100(18):88-94.
- 18 – Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Prev Med* 2007;44:328-334.
- 19– 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.
- 20 – 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.
- 21 – Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993;88:2460-2467.
- 22 – 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.
- 23 – Tietz NW, ed. *Clinical guide to laboratory tests*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1995:610-611.

- 24 – 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.
- 25 – Miki Y. A homogeneous assay for the selective measurement of LDL – cholesterol in serum. Enzymatic selective protection method. Clin Lab 1999;45:398-401.
- 26 - Czok R, Barthelmai W. Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut, Liquor and Harn. Klin Wschr 1962;40:585-589.
- 27 – Cook JGH. Creatinine assay in the presence of protein. Clin Chim Acta 1971;32:485-486.
- 28 – Larsen K. Creatinine assay in the presence of protein with LKB 8600 reaction rate analyser. Clin Chim Acta 1972;38:475-476.
- 29 – Clark PM. Assay for insulin, proinsulin(s) and c-peptide. Ann Clin Biochem 1999; 36(5):541-564.
- 30 - Matthews 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;28:412-419.
- 31 – 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.
- 32- K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640-1645.
- 33 – World Health Organization (WHO). Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic. Geneva, Switzerland: WHO Tobacco or Health Programme; 1997.

- 34 – Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
- 35 – Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
- 36 – Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-449.
- 37 – Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortman R. Increasing prevalence of gout and hiperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-1587.
- 38 – Xuemei Sui, Timo S Church, Rebecca A., et al. Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men. *Metabolism* 2008;57(6):845-852.
- 39 – Chen S, Du H, Wang Y, Xu I. 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.
- 40 - Corella D, Silla J, Ordovás JM, Sabater A, 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.
- 41 – Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, Burnier M. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health* 2004;4(1):9.
- 42 - 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.
- 43 - Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491):159-162.

- 44 - N. Nakanishi, K. Tatara and K. Nakamura et al., Risk factors for the incidence of hyperuricaemia: a 6-year longitudinal study of middle-aged Japanese men, *Int J Epidemiol* 1999;28:888–893.
- 45 – Dyer AR, Cutter GR, Liu K, Armstrong MA, Friedman GD, Hughes GH, et al. Alcohol intake and blood pressure in young adults: The CARDIA Study. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1-13.
- 46 - Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol* 2008;35:1859-1864.
- 47 – Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology Oxford* 2007;46:1372-1374.
- 48 - Hyon K. Choi, MD, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J of Med* 2007;120:442-447.
- 49 – Cullerton, B.F. et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, Philadelphia 1999;131(1):7-13.
- 50 – Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. *World Health Organization monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. Epidemiology* 1999;10:391-397.
- 51 – Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The Nhanes I epidemiologic follow up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283(18):2404-2410.
- 52 – Alberti ZG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- 53 – Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med* 1999;16:442-443.

- 54 – Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
- 55 - Vuorinem-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-29.
- 56 – Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M: Relationship of fasting insulin to cardiovascular risk factor is already present in young men: the Verona Young Men atherosclerosis Risk Factor Study. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:248-254.
- 57 – Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 268:E1-E5.
- 58 – Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, Albericche M, Bonadonna RC, Muggeo M. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649.
- 59 – 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.
- 60 – Andrew J. Luk, MD, Peter A. Simkin. Epidemiology of Gout. *Am J Manag Care* 2005;11:435-442.
- 61 – Langford HG, Blaufox D, Borhani NO, Curb D, Molteni A, Schneider KA, Pressel S. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1987;147:645-649.
- 62 –Bonora E, Targher G, Albericche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M: Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57–63.

63 - Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H: Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulphonylureas. *Diabetes Care* 1999; 22:818–822.

Tabela 1 – Comparação entre os participantes excluídos e não excluídos da análise de dados.

	Mulheres			Homens		
	Não Excluídos	Excluídos	p	Não Excluídos	Excluídos	p
	n(%)	n(%)		n(%)	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
Consumo de 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

Tabela 2 – Distribuição da amostra por características sociodemográficas, comportamentais, antropométricas e analíticas, em homens e mulheres.

	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)	<0,00 1
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)	<0,00 1
Consumo de bebidas alcoólicas			
Não Bebedor	219 (29,5)	30 (6,5)	
Bebedor	354 (47,6)	389 (84,7)	
			<0,00 1
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)	<0,00 1
Doenças Crônicas			
	497 (69,5)	224 (55,4)	<0,00 1
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)	<0,00 1
Hiperuricemia	84 (9,9)	92 (17,8)	<0,00 1
	Média (DP)	Média (DP)	
Peso (kg)	66,5 (12,7)	75,1 (12,6)	<0,00 1
Altura (m)	155,0 (6,0)	168,7 (7,0)	<0,00 1
Perímetro cintura (cm)	90,4 (12,7)	95,1 (10,6)	<0,00 1
Perímetro anca (cm)	102,6 (9,9)	99,0 (7,1)	<0,00 1
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)	<0,00 1
Triglicéridos	1,10 (0,70)	1,16 (0,82)	0,008
Colesterol	2,18 (0,46)	2,06 (0,54)	<0,00 1
Colesterol - HDL	0,62 (0,17)	0,52 (0,15)	<0,00 1
Colesterol - LDL	1,30 (0,41)	1,26 (0,51)	0,059
Creatinina	8,2 (1,5)	10,3 (2,0)	<0,00 1
Insulina	4,70 (4,54)	4,69 (4,96)	0,783
Ácido Úrico	42,5 (15,1)	56,6 (17,8)	<0,00 1
HOMA	1,06 (1,2)	1,11 (1,3)	0,522

Tabela 3 – Prevalência de hiperuricemia por sexo, de acordo com as características sociodemográficas da amostra.

	Hiperuricemia	
	Mulheres	Homens
	n (%)	n (%)
Idade (anos)		
18-29	0 (0,0)	3 (7,7)
30-39	0 (0,0)	6 (12,2)
40-49	12 (6,0)	20 (17,5)
50-59	25 (10,3)	23 (19,0)
60-69	28 (15,5)	21 (17,6)
≥ 70	19 (19,8)	19 (25,0)
p	<0,001	0,265
Escolaridade (anos)		
≤ 4	54 (15,1)	31 (19,9)
5-11	19 (8,1)	38 (20,5)
≥ 12	11 (4,2)	23 (13,0)
p	<0,001	0,122
Hábitos Tabágicos		
Não Fumador	72 (11,7)	25 (16,3)
Fumador	7 (5,3)	20 (11,8)
Ex-fumador	2 (2,3)	46 (24,6)
p	0,002	0,006
Consumo Álcool		
Não Bebedor	12 (5,5)	4 (13,3)
Bebedor	39 (11,0)	69 (17,7)
Ex-bebedor	19 (11,2)	9 (22,5)
p	0,050	0,625
Prática regular de exercício físico		
Sim	19 (7,0)	37 (17,3)
Não	62 (11,0)	54 (18,2)
p	0,063	0,781
Idas ao Médico (último ano)		
0	12 (5,1)	30 (15,2)
1-2	16 (9,5)	21 (19,6)
3-4	18 (8,1)	19 (18,1)

≥ 5	38 (16,7)	22 (20,4)
p	<0,001	0,639
Doenças Crônicas		
Sim	66 (13,3)	50 (22,3)
Não	12 (5,5)	23 (12,8)
p	0,002	0,013
Diabetes tipo 2		
Sim	20 (21,5)	11 (28,2)
Não	64 (8,5)	80 (16,8)
p	<0,001	0,072
IMC (Kg/m²)		
<18,5	0 (0,0)	0 (0,0)
18,5-24,9	8 (3,0)	13 (7,5)
25,0-29,9	28 (8,8)	53 (20,2)
≥ 30	48 (18,7)	25 (32,9)
p	<0,001	<0,001

Tabela 4 – Prevalência dos componentes individuais do SM em participantes com hiperuricemia por sexo.

Hiperuricemia		
	Mulheres	Homens
	n (%)	n (%)
Pressão arterial (AHA/NHLBI)		
≥ 130/85 mmHg ou em terapêutica para HTA diagnosticada	77 (91.7)	82 (89.1)
p	<0.001	<0.001
Glicose jejum (AHA/NHLBI)		
≥ 100 mg/dl ou em tratamento	51 (60.7)	46 (50.0)
p	<0.001	0.082
Triglicerídeos (AHA/NHLBI)		
≥ 150 mg/dl ou em tratamento	45 (54.2)	48 (52.2)
p	<0.001	<0.001
Colesterol - HDL		
Homens: <40 mg/dl Mulheres: <50 mg/d ou em tratamento	41 (48.8)	33 (35.9)
p	<0.001	0.155
Perímetro Cintura (AHA/NHLBI)		
Homens: ≥ 102 cm Mulheres: ≥ 88 cm	71 (85.5)	36 (40.0)
p	<0.001	<0.001
Número factores SM (AHA/NHLBI)		
0	0 (0.0)	1 (1.1)
1	7 (8.5)	17 (18.9)
2	12 (14.6)	18 (20.0)
3	19 (23.2)	35 (38.9)
4	28 (34.1)	12 (13.3)
5	16 (19.5)	7 (7.8)
p	<0.001	<0.001
SM (AHA/NHLBI)	64 (76.2)	55 (59.8)
	<0.001	<0.001

Tabela 5- 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

Tabela 6 – Descrição das características antropométricas e analíticas em indivíduos com e sem hiperuricemia por sexo.

	Com hiperuricemia	Sem hiperuricemia	
	Média (DP)		p
Peso (Kg)			
Mulheres	74,3 (13,6)	65,6 (12,3)	<0,001
Homens	80,4 (11,9)	74,0 (12,4)	<0,001
Altura (cm)			
Mulheres	153,4 (6,0)	155,2 (6,0)	0,010
Homens	168,9 (6,5)	168,7 (7,1)	0,838
Perímetro cintura (cm)			
Mulheres	100,6 (11,6)	89,3 (12,3)	<0,001
Homens	100,7 (8,5)	93,9 (10,6)	<0,001
Perímetro anca (cm)			
Mulheres	109,2 (10,9)	101,9 (9,6)	<0,001
Homens	102,2 (6,7)	98,3 (7,1)	<0,001
PAS (mmHg)			
Mulheres	143 (20)	130 (23)	<0,001
Homens	141 (19)	132 (18)	<0,001
PAD (mmHg)			
Mulheres	84 (12)	80 (12)	<0,001
Homens	86 (12)	81 (10)	<0,001
Mediana (IIQ)			
Glicose jejum			
Mulheres	1,02 (0,25)	0,93 (0,15)	<0,001
Homens	1,00 (0,24)	0,96 (0,16)	0,034
Triglicerídeos			
Mulheres	1,51 (0,97)	1,08 (0,67)	<0,001
Homens	1,52 (1,30)	1,11 (0,73)	<0,001
Colesterol total			
Mulheres	2,29 (0,53)	2,16 (0,46)	0,005
Homens	2,14 (0,59)	2,05 (0,55)	0,019
Colesterol - HDL			
Mulheres	0,60 (0,19)	0,62 (0,17)	0,052
Homens	0,51 (0,13)	0,53 (0,15)	0,015
Colesterol-LDL			
Mulheres	1,36 (0,45)	1,28 (0,41)	0,031
Homens	1,28 (0,58)	1,25 (0,50)	0,521

Creatinina			
Mulheres	9,4 (3,1)	8,2 (1,5)	<0,001
Homens	11,1 (2,5)	10,1 (1,7)	<0,001
Insulina			
Mulheres	6,57 (4,32)	4,40 (4,44)	<0,001
Homens	6,76 (6,46)	4,39 (4,9)	<0,001
Ácido Úrico			
Mulheres	67,1 (10,8)	41,2 (13,2)	<0,001
Homens	77,4 (10,6)	54,0 (14,8)	<0,001
HOMA			
Mulheres	1,70 (1,3)	1,01 (1,2)	<0,001
Homens	1,71 (1,8)	1,02 (1,2)	<0,001

Tabela 7 – 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
Hiperuricemia	2,69 (1,94-3,73)	2,35 (1,68-3,28)	1,84 (1,25-2,73)
Total da Amostra			
Hiperuricemia	2,69 (1,94-3,73)	2,35 (1,68-3,28)	1,84 (1,25-2,73)
Quartis de distribuição de ácido úrico			
	1*	1*	1*
1°	1,01 (0,69-1,49)	0,96 (0,65-1,43)	0,66 (0,42-1,04)
2°	1,56 (1,08-2,26)	1,43 (0,99-2,07)	1,12 (0,73-1,72)
3°	2,94 (2,07-4,17)	2,61 (1,83-3,73)	1,86 (1,19-2,93)
4°	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)
Quartis de distribuição de ácido úrico			
	1*	1*	1*
1°	1,15 (0,69-1,90)	1,09 (0,66-1,82)	0,82 (0,46-1,47)
2°	1,60 (0,99-2,61)	1,36 (0,83-2,23)	0,99 (0,56-1,73)
3°	3,62 (2,29-5,73)	2,79 (1,74-4,47)	1,88 (1,06-3,31)
4°	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)
Quartis de distribuição de ácido úrico			
	1*	1*	1*
1°	1,23 (0,64-2,36)	1,24 (0,65-2,38)	1,09 (0,52-2,28)
2°	2,53 (1,39-4,63)	2,57 (1,40-4,70)	1,54 (0,75-3,15)
3°	3,81 (2,11-6,90)	3,76 (2,08-6,82)	2,51 (1,22-5,16)
4°	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)

Conclusões

A prevalência de hiperuricemia observada na população da cidade do Porto é elevada (12,8%), e também mais frequente nos homens (17,8% vs. 9,9%, $p < 0,001$). Esta observação, reflecte essencialmente uma população urbana e com determinada estrutura etária, e como tal, é provável que se encontrem variações de acordo com as diferentes regiões do país. Até à data, não existiam em Portugal, estudos que descrevessem a frequência de hiperuricemia, motivo pelo qual não foi possível estabelecer comparações.

Neste estudo, os indivíduos hiperuricémicos apresentaram prevalências significativamente mais elevadas de síndrome metabólica, da maioria dos seus componentes individuais, assim como, da severidade desta síndrome, medida pelo número de componentes presentes em cada indivíduo.

Diversos estudos demonstraram uma associação consistente entre níveis de ácido úrico elevados, muitas vezes ilustrados como prevalência de hiperuricemia, e a resistência à insulina. Nesta amostra, verificamos que a ocorrência de resistência à insulina era significativamente superior quer em indivíduos com hiperuricemia, quer nos que se encontravam no último quartil de distribuição de ácido úrico. Foi ainda observado que, após estratificação para o sexo, a associação entre a hiperuricemia e a resistência à insulina permaneceu significativa apenas nos homens.

Verificamos ainda, que os homens no quarto quartil de distribuição de ácido úrico apresentavam uma prevalência de resistência à insulina, 2,5 vezes superior quando comparados com os do primeiro quartil de distribuição, e as mulheres posicionadas no mesmo quartil uma prevalência 1,9 vezes superior. Tanto nos homens como nas mulheres, esta tendência foi estatisticamente significativa, ou seja, foi verificado um aumento na prevalência de resistência à insulina com o aumento dos quartis de distribuição de ácido úrico.

Referências Bibliográficas:

- 1 – Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da actividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. Cad Saúde Pública 2004;20(3):698-709.
- 2 - WHO. Preventing chronic diseases, a vital investment. Geneva, World Health Organization, 2005.
- 3 - The World Health report 2002. Midwifery 2000;19(1):72-73.
- 4 – The 2009 Ageing Report: Underlying Assumptions and Projection Methodologies for the EU-27 Member States (2007-2060). European Economy 7/2008.
- 5 – Relatório EUROSTAT. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008, ISSN 1681-4789.
- 6 – Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-1442.
- 7 – World Health Organization. The World Health Report 2008. Primary Health Care Now More Than Ever. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2008.
- 8 - Ministério da Saúde. Direcção Geral da Saúde de Portugal. Ganhos de saúde em Portugal: ponto da situação: relatório do Director-Geral e Alto-Comissário da Saúde. 1º Semestre 2002.
- 9 – Direcção-Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde. Divisão de Estatísticas de Saúde. Elementos Estatísticos: Informação Geral: Saúde 2005/ Direcção Geral de Saúde. Direcção-Geral da Saúde, editor 58-60. 2007 Divisão de Estatísticas da Saúde.

- 10 - Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
- 11 – Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. Columbus: McGraw-Hill; 2005:2152-2180.
- 12 – Klöppel G, In't Veld PA: Morphology of the pancreas in normal and diabetic states. In: Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA, eds *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd 197;287-313.
- 13 – Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
- 14 – Carvalheira J, Zecchin H, Saad M. Bases moleculares e fisiológicas da resistência à insulina. *Biologia Molecular* 2002;5(1):33-38.
- 15– Taylor S., et al. Molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992;41:1473-1490.
- 16 – Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *Medicine* 2004;1(1):27.
- 17- Lebovitz, H. E. 2003. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Practice* 2003;134:18-27.
- 18 – Deen M. S. Metabolic syndrome: time to action. *American Family Physician* 2004;12(69):2875-2888.
- 19 – Groop L, Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2000;1(1):39-48.

20 – Seldell JC. Obesity, Insulin resistance and diabetes – a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000;93(1):35-38.

21- Enzo Bonora, Stefan Kiechl, Johann Willeit, Friederich Oberhollenzer, Georg Egger, Giovanni Targher, Maria Alberiche, Riccardo C. Bonadonna, and Muggeo. Prevalence of Insulin Resistance in Metabolic Disorders. The Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-1649

22 - Matthews 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;28:412-419.

23 – Hollenbeck CB, Chen N, Chen-DI, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984;33:460-463.

24 – Bonora E, Targher G, Alberich M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;57-63.

25 - Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:320-327.

26 – Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.

27 – Alberti ZG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553.

28 – Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-443.

- 29 – Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237-252.
- 30 – Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 2000;16:779-789.
- 31 - Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
- 32 - Isomaa B, Almagren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti k, Nissen M, e tal. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:638-639.
- 33 – Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005; 28:2013-2018.
- 34 - Sossa Melo, Claudia Lucía. Pro-thrombotic state and metabolic syndrome. *Acta Med Colomb* 2005;30(3):140-143.
- 35 – Barreto, José Augusto Soares. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. *Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo* 2004;14(4):590-595.
- 36 - Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group - The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
- 37 - Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.

- 38 - Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA e tal. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752.
- 39 – Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab North Am* 2004;33:351-375.
- 40 - Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-359.
- 41 - Mohan V, Shanthirani S, Deepa R, Premalatha G, Sastry NG, Saroja R. Intra-urban differences in the prevalence of the metabolic syndrome in southern India - The Chennai Urban Population Study (CUPS) *Diabet Med* 2001;18:280-287.
- 42 - Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49(12):2837-2846.
- 43 - K.G.M.M. Alberti, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
- 44 – Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, e tal. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35
- 45 – Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:443-449.

- 46 – Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortman R. Increasing prevalence of gout and hiperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004;31:1582-1587.
- 47 – Currie WJ. Prevalence and incidence of the diagnosis of gout in Great Britain. *Ann Rheum Dis* 1979;38:101-106.
- 48 – Harris CM, Lloyd DC, Lewis J. The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1153-1158.
- 49 – Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1997. *Am J Kidney Dis* 2002;40:37-42.
- 50 – Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.
- 51 – Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am J Med* 1967;42:27-37.
- 52 – Glynn RJ, Camion EW, Silbert JE. Trends in serum uric acid levels 1964-1980. *Arthritis Rheum* 1983;26(1):87-93.
- 53 – Campion EW, Glynn RJ, De Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82:421-426.
- 54 – Xuemei Sui, Timo S Church, Rebecca A., e tal. Uric Acid and the Development of Metabolic Syndrome in Women and Men. *Metabolism* 2008;57(6):845-852.
- 55 – Chen S, Du H, Wang Y, Xu l. The Epidemiology study of hyperuricemia and gout in a community population of Huangpu District in Shangai. *Chin Med J (Engl)* 1998;111(3):228-230.
- 56 – Miao Z, Li C, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol* 2008;35:1859-1864.

- 57 – Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J Rheumatol* 2000;27:1045-1050.
- 58– Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. *Arch Med Res* 2006; 37:883-889.
- 59 – Corella D, Silla J, Ordovás JM, Sabater A, 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.
- 60 – Patrick Klemp, Shelley A Stansfield, Benjamin Castle, M Clare Robertson. Gout is on the increase in New Zealand. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997;56:22-26.
- 61 – 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.
- 62 – Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the Pathogenesis and Consequences of Hyperuricemia in the Hypertension, Cardiovascular Disease, and Renal Disease. *American Journal of kidney Diseases* 1999;33(2):225-234.
- 63 – Culleton BF. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? *Curr Op in Nephrol and Hypertension* 2001;10:371-375.
- 64 – 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.
- 65 – Folsom AR, Burke GL, Ballew C, Jacobs DR, Haskell WL, Donahue RP, et al. Relation of body fatness and its distribution to cardiovascular risk factors in young black and whites. The role of insulin. *Am J Epidemiol* 1989;130:911-924.
- 66- Wilson P, D’Agostinho RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-1847.

- 67 - Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334:445-451.
- 68 - Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 1994;23:347-351.
- 69 - Capuccio FP, Strazzulo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population study. *JAMA* 1993;270:354-359.
- 70 – Culleton, BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131(1): 7-13.
- 71 – Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Epidemiology* 1999;10: 391-397.
- 72 - Fang, J., Alderman, M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The Nhanes I epidemiologic follow up study, 1971-1992. *JAMA* 2000;283(18):2404-2410.
- 73 – Dobson A. Is raised serum uric acid a cause of cardiovascular disease or death? *Lancet* 1999;354:1578.
- 74 - Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005;118:816-826.
- 75 - Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. *Epidemiology* 1999;10:391-397.
- 76 – Guimarães J, Devesa N, Reis R. Ácido úrico e Doença cardiovascular. *Medicina Interna* 2004;11(3):155-160.

77 - Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-644.

78 - Reunanen A, Takkunen H, Knekt P, Aromaa A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. *Acta Med Scand Suppl* 1982;668:49-59.

79 - Wilson PW, Cupples LA, Kannel WB. Is hyperglycemia associated with cardiovascular disease? The Framingham Study. *Am Heart J* 1991;121:586-590.

80 - Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1991;265:627-631.

81 - Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158:617-621.

82 - Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998;352:670-671.

83 - Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. The PIUMA Study. *Hypertension* 2000;36:1072-1078.

84- The Coronary Drug Project Research Group. Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chron Dis* 1976; 29:557-569.

85 - Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart* 1997;78:147-153.

86 - Liou TL, Lin MW, Hsiao LC, et al. Is Hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? *J Chin Med Assoc* 2006;69:104-109.

87 - Liang-Kung Chen, Ming-Hsien L., et al. Uric acid: A surrogate of insulin resistance in older women. *Maturitas* 2008;59:55-61.

- 88 - Hyon K. Choi, MD, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J of Med* 2007;120:442-447.
- 89 – Vuorinem-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J. Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-29.
- 90 – Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M: Relationship of fasting insulin to cardiovascular risk factor is already present in young men: the Verona Young Men atherosclerosis Risk Factor Study. *Eur J Clin Invest* 1997;27:248-254.
- 91 – Quinones Galvan A, Natali A, Baldi S, Ferrannini E: Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1-E5.
- 92 – 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.
- 93 - Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

