

Relação da Homocisteinemia com a Sensibilidade à Insulina e com Fatores de Risco Cardiovascular em Um Grupo Indígena Brasileiro

artigo original

*Edelweiss F. Tavares
João P.B. Vieira-Filho
Adagmar Andriolo
Laércio J. Franco*

Disciplinas de Endocrinologia (EFT, JPBVF) e Patologia Clínica (AA), Departamento de Medicina e Departamento de Medicina Preventiva (LJF), Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

RESUMO

A hiper-homocisteinemia é um fator de risco cardiovascular independente. Há controvérsias sobre uma possível relação entre a homocisteína e a resistência/sensibilidade à insulina. Para testar a relação entre a homocisteinemia e a sensibilidade à insulina, noventa índios Parkatêjê (90% da população adulta, sem miscigenação) tiveram os níveis séricos de homocisteína total (HPLC) dosados. A sensibilidade à insulina (%S) foi calculada pelo HOMA. Uma índia diabética foi excluída das análises envolvendo glicemia, insulina, pró-insulina, HbA1c e %S. Hiper-homocisteinemia e hiperinsulinemia ao jejum foram encontradas em 26,7% e 25,8% dos índios, respectivamente. O logaritmo natural (ln) da homocisteína correlacionou-se positivamente com a pressão arterial sistólica ($r=0,22$) e diastólica ($r=0,21$), triglicérides ($r=0,39$) e ácido úrico ($r=0,40$), após ajuste para idade e sexo, mas não com a insulina, pró-insulina e ln %S. O ln da homocisteína foi semelhante em todos os quartis de %S e também entre os indivíduos com e sem hiperinsulinemia de jejum. A insulina, pró-insulina e ln %S foram semelhantes entre os indivíduos com e sem hiper-homocisteinemia. Observamos correlações entre variáveis relacionadas ao risco cardiovascular, mas não entre essas variáveis e a insulina ou o ln %S. Este achado talvez seja peculiar deste grupo. Concluindo, as variações nas concentrações séricas da homocisteína não estão relacionadas à insulina, à pró-insulina e à %S entre os Parkatêjê. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:260-268)

Descritores: Fatores de risco cardiovascular; Homocisteína; Índios Brasileiros; Sensibilidade à insulina

ABSTRACT

Relationship of Homocysteine, Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk Factors among the Brazilian Parkatêjê Indians.

Hyperhomocysteinemia is an independent cardiovascular risk factor. There are controversies about a possible relation between homocysteine and insulin resistance/sensitivity. To test the relation between homocysteinemia and insulin sensitivity, serum total homocysteine concentrations (HPLC) were measured in samples from ninety Parkatêjê Indians (90% of the adult population, without admixture). Insulin sensitivity (%S) was estimated by HOMA. A diabetic woman was excluded from the analysis involving glycaemia, insulin, proinsulin, HbA1c and %S. Hyperhomocysteinemia and fasting hyperinsulinemia were found in 26.7% and 25.8% of Indians, respectively. Log-transformed (ln) homocysteine was positively correlated with systolic ($r=0.22$) and diastolic ($r=0.21$) blood pressure, triglycerides ($r=0.39$) and uric acid ($r=0.40$), after adjustment for age and sex, but not with insulin, proinsulin and ln %S. Ln homocysteine was similar among the quartiles of %S and between the subjects with and without fasting hyperinsulinemia. Insulin, proinsulin and ln %S were similar between the subjects with and without hyperhomocysteinemia. Correlations between variables related to cardiovascular risk were observed, but not between these variables and insulin or ln %S. Perhaps this finding could be a peculiar characteristic of this group. In conclusion, the

*Recebido em 03/09/01
Revisado em 13/01/02
Aceito em 08/03/02*

variations in serum homocysteine levels were not related to insulin, proinsulin and %S among the Parkatêjê. (Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/3:260-268)

Keywords: Cardiovascular risk factors; Homocysteine; Brazilian Indians; Insulin sensitivity

A HIPER-HOMOCISTEINEMIA é um fator de risco para doença cardiovascular independente dos fatores de risco clássicos (1,2). Apresenta ainda um efeito potencializador do risco cardiovascular quando associada à hipertensão, ao tabagismo e ao *diabetes mellitus* (DM) (3,4).

A síndrome metabólica inclui vários distúrbios metabólicos em que a resistência à insulina, com seqüente hiperinsulinemia, desempenha um papel central. Esta síndrome e cada um dos seus componentes, individualmente, estão relacionados com um risco aumentado para doença arterial coronariana (5). A extensão e a forma de expressão desta síndrome sofrem influências étnicas e ambientais (6).

Alguns estudos sugerem que possa haver uma relação entre os níveis de insulina, a resistência à insulina e os níveis de homocisteína, entretanto, há muita controvérsia.

Estudos em animais demonstram que a insulina afeta a atividade de algumas enzimas importantes no metabolismo da homocisteína (7,8). A hiperinsulinemia aguda reduz os níveis de homocisteína em indivíduos saudáveis (9,10), mas não em portadores de DM tipo 2 (DM2), que têm um quadro de resistência à insulina (9). Estes achados sugerem que uma resistência ao efeito da insulina sobre a homocisteína poderia contribuir para o aumento da doença cardiovascular associada à síndrome de resistência à insulina e ao DM2 (9). Em pacientes com DM1 foram detectados níveis baixos de homocisteína (11,12), enquanto que nos portadores de DM2 foram encontrados níveis mais elevados em relação aos controles, tanto ao jejum quanto após sobrecarga oral com metionina. Este aumento da homocisteína nos indivíduos com DM2 quase sempre foi observado em pacientes que tinham complicações vasculares associadas ou nefropatia (13-15). A função renal é um determinante importante dos níveis da homocisteína, mesmo em não diabéticos (16). Em um estudo envolvendo crianças e adolescentes obesos, a insulina esteve correlacionada com os níveis de homocisteína, sugerindo que a hiperinsulinemia associada à obesidade poderia interferir no metabolismo da homocisteína nesta condição (17).

São poucos os estudos que analisam a relação da homocisteinemia com as medidas de resistência à

insulina envolvendo indivíduos saudáveis e os achados destes estudos são heterogêneos. Giltay e cols. (18) submetem um grupo de 24 indivíduos saudáveis a um *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, encontrando que a resistência à insulina estava associada com níveis elevados de homocisteína plasmática e sugeriram que a hiper-homocisteinemia poderia ser uma ligação biológica entre a resistência à insulina e a aterosclerose. Abbasi e cols. (19), estudando um grupo de 55 indivíduos saudáveis, constataram não haver relação entre os níveis de homocisteína e a resistência à insulina, medida pelo teste de supressão insulínica. Goddard e cols. (20), em estudo envolvendo 100 homens saudáveis, mostraram que a homocisteína não se correlacionou com a sensibilidade à insulina, verificada durante um teste venoso de tolerância à glicose com a análise de modelo minimal (*minimal model analysis*), sugerindo que em humanos saudáveis, o metabolismo da homocisteína não é substancialmente afetado pela ação da insulina.

O objetivo deste estudo foi verificar a relação da homocisteína com os níveis de insulina, com a sensibilidade à insulina e com outros fatores de risco cardiovascular, alguns deles componentes da síndrome metabólica, em um grupo indígena brasileiro aculturado.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo e pela Comunidade Indígena Parkatêjê.

Foram estudados os índios Parkatêjê, também conhecidos como “Gaviões de Oeste” ou “da Mata” ou “de Mãe Maria”. Estes índios pertencem a uma tribo Timbira da família lingüística Jê, localizada na Reserva de Mãe Maria, no sudeste do Estado do Pará, na Região Amazônica Brasileira. Esta tribo é formada pelos remanescentes de três aldeamentos contatados em 1956, 1961 e 1968. Nos últimos vinte anos, os Parkatêjê vêm sofrendo um processo intenso de mudança de hábitos de vida, que se acentuou após receberem indenizações em dinheiro pela passagem em suas terras da rodovia estadual PA-332, da linha elétrica da Eletronorte e da Estrada de Ferro Carajás. A tribo construiu uma nova aldeia, com casas de alvenaria e com água encanada, esgoto e energia elétrica. Os índios mudaram os seus hábitos alimentares, deixando sua dieta tradicional, rica em proteínas (carne de caça principalmente), tubérculos e fibras vegetais, passando a comprar alimentos industrializados, ingerindo uma maior quantidade de sal, de car-

boidratos de absorção rápida e de alimentos ricos em gordura e mais calóricos. Diminuíram as atividades tradicionais de plantio e colheita e passaram a usar transporte motorizado nos deslocamentos para regiões mais distantes, tornando-se mais sedentários e também mais obesos (21,22).

A aldeia é composta por 313 índios. Foram selecionados os indivíduos com idade maior ou igual a 20 anos (n= 122). Foram excluídos 22 indivíduos por serem mestiços, 5 índias que estavam grávidas, 1 índio com intoxicação alcoólica, 2 estavam viajando e 2 se recusaram a participar do estudo. No total, 90 índios Parkatêjê, sendo 34 mulheres e 56 homens, participaram do estudo, o que representa 90% da população adulta sem miscigenação, com idade maior ou igual a 20 anos. Nesta tribo, há um excesso de homens e alguns casos de poliandria.

Através de entrevistas, foram obtidas informações sobre o uso de bebidas alcóolicas e a história médica de cada indivíduo. Somente uma índia era portadora de DM e fazia uso de insulina; os demais participantes não faziam uso de qualquer medicação que pudesse interferir nas análises laboratoriais. O uso de álcool é considerado um mau hábito nesta tribo e nenhum participante era usuário crônico de álcool. Apenas um índio era ex-etilista há mais de 10 anos.

A pressão arterial e as medidas antropométricas foram medidas em duplicata. A pressão arterial foi aferida na posição sentada, utilizando-se um esfigmomanômetro aneróide. O peso e a altura foram verificados usando-se uma balança eletrônica devidamente calibrada e um antropômetro vertical, móvel e metálico. As circunferências da cintura e do quadril foram medidas na altura da cicatriz umbilical e do trocânter, respectivamente, utilizando-se uma fita métrica metálica não distensível.

Após uma noite de jejum, os participantes foram submetidos à coleta de sangue em jejum e 2 horas após uma sobrecarga oral com 75 gramas de glicose. Uma índia não recebeu a sobrecarga oral de glicose por ter apresentado glicemia capilar de jejum >200 mg/dl e ser sabidamente portadora de DM em tratamento com insulina.

As glicemias capilares de jejum e de 2 horas após sobrecarga oral de glicose foram dosadas no local com o *Hemocue® B-Glucose Analyser* (Ängelholm, Sweden). A HbA1c também foi dosada no local usando-se o *DCA 2000 Analyser* (Bayer). Os valores de referência para o método usado são 4,3% a 5,7%.

As amostras de sangue venoso foram colhidas em tubos secos com gel separador e permaneceram a 4°C por um período de tempo inferior a 1 hora até a

centrifugação a 2200 x g por 10 minutos na temperatura ambiente. O soro foi separado e estocado a -20°C até ser analisado.

No Laboratório de Endocrinologia e no Laboratório Central da Universidade Federal de São Paulo, foram dosados os níveis séricos de homocisteína, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, creatinina e ácido úrico, nas amostras de jejum. Os níveis séricos de insulina e de pró-insulina foram dosados nas amostras de jejum e de 2 horas.

A concentração sérica de homocisteína total foi dosada por cromatografia líquida de alta performance (*HPLC - high performance liquid chromatography*) (23). A creatinina sérica foi dosada pela reação de Jaffé modificada (24). Os valores considerados normais para o método usado foram até 1,4mg/dl. Os níveis séricos de colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides foram verificados por métodos enzimáticos (25-27) com kits comerciais para uso no equipamento BM/Hitachi 917, Boehringer Mannheim Germany. O LDL-colesterol foi calculado a partir da fórmula descrita por Friedewald e cols. (28). As dosagens de insulina e de pró-insulina foram realizadas por radioimunoensaio com os kits da Linco® Research, Inc. (St Louis, USA). Os valores de referência ao jejum são de 5 a 15mU/L para a insulina e de $7,9 \pm 1,5$ pmol/L para a pró-insulina. Os níveis séricos de ácido úrico foram mensurados através de um método colorimétrico direto com o sistema uricase-catalase (29). Os valores de referência para o método usado são: 2,0-6,5mg/dl para as mulheres e de 3,2-7,0mg/dl para os homens.

O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado como peso (Kg) dividido pela altura (m) elevada ao quadrado. A razão cintura quadril (RCQ) foi calculada como a circunferência da cintura (cm) dividida pela circunferência do quadril (cm).

A sensibilidade à insulina (%S) foi estimada através do *Homeostasis Model Assessment Method - HOMA* (30,31).

Os resultados das glicemias foram interpretados de acordo com a OMS (32).

A índia portadora de DM, em uso de insulina, foi excluída das análises envolvendo glicemia, HbA1c, insulina, pró-insulina e %S.

Hiper-homocisteinemia foi definida como um nível de homocisteína total sérica de jejum $\geq 14,0$ mmol/L, por se observar um aumento do risco para doença cardiovascular acima deste valor (33).

Dislipidemia foi definida como colesterol total ≥ 200 mg/dl, LDL colesterol ≥ 130 mg/dl, HDL colesterol < 35 mg/dl e triglicérides ≥ 200 mg/dl (34).

Hipertensão arterial foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de drogas anti-hipertensivas (35).

O programa *Sigma Stat Statistical Software 1,03 - Windows* foi usado na análise estatística. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão e amplitude. As variáveis homocisteína e %S sofreram transformação logarítmica natural (ln) para correção de suas distribuições assimétricas. Foram utilizados o teste t de Student, o coeficiente de correlação de Pearson e a análise de variância para os cálculos estatísticos. Os coeficientes de correlação ajustados para idade e sexo são apresentados com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) (36).

RESULTADOS

A média de idade foi semelhante entre os sexos e as mulheres tiveram IMC e RCQ maiores do que os homens (tabela 1). IMC ≥ 25 kg/m² foi encontrado em 61 índios (67,8%), sendo 27 mulheres e 34 homens. Treze índios (14,4%), sendo 10 mulheres e 3 homens tiveram IMC ≥ 30 kg/m². RCQ $\geq 0,9$ foi encontrada em 65 (72,2%) índios, sendo 31 mulheres e 34 homens respectivamente.

Os homens apresentaram níveis mais elevados de pressão arterial diastólica em relação às mulheres (tabela 1) e foram encontrados 4 casos (4,4%) de hipertensão leve entre os indígenas, sendo 2 homens e 2 mulheres.

Os níveis de glicemia de jejum e de 2 horas, de insulina de 2 horas e de pró-insulina de jejum foram maiores entre as mulheres. Não houve diferenças entre os sexos quanto à HbA1c, insulina de jejum, pró-insulina de 2 horas e %S (tabela 2). Houve 1 caso de DM (1,1%) que já tinha diagnóstico prévio e estava em

uso de insulina, 1 caso de tolerância à glicose diminuída (1,1%) e 1 caso de glicemia de jejum alterada (1,1%) que foram diagnosticados por ocasião do estudo. Encontramos hiperinsulinemia de jejum (>15 mU/L) em 23 indivíduos de 89 avaliados (25,8%), sendo 10 mulheres e 13 homens.

Os cálculos estatísticos apresentados neste trabalho foram feitos também com a exclusão das duas índias que apresentaram tolerância à glicose diminuída e glicemia de jejum alterada, entretanto, como não houve mudança nos resultados, optamos por mantê-las na análise.

Os níveis lipídicos foram semelhantes em ambos os sexos e 40 participantes (44,4%), sendo 14 mulheres e 26 homens, não apresentaram níveis lipídicos dentro do padrão desejável (tabela 2). A concentração sérica de homocisteína total foi mais elevada entre os homens e 24 indivíduos (26,7%), sendo 5 mulheres e 19 homens, apresentaram hiperhomocisteinemia. A índia portadora de DM tinha 60 anos e apresentou homocisteína total igual a 9,3 mmol/L. Os níveis séricos de creatinina foram mais elevados entre os homens e todos os participantes tiveram níveis normais. Os níveis de ácido úrico foram maiores entre os homens (tabela 2) e 5 homens (5,6%) apresentaram níveis de ácido úrico compatíveis com hiperuricemia.

Na tabela 3 são apresentados os coeficientes de correlação de Pearson entre o ln da homocisteína total e as variáveis clínicas e laboratoriais. O ln da homocisteína total teve correlação positiva significativa com a pressão arterial sistólica e diastólica, com os níveis de creatinina, de triglicérides e de ácido úrico. Após o ajuste para sexo e idade, as seguintes correlações permaneceram significativas: pressão arterial sistólica ($r = 0,22$; IC 95%: 0,02-0,42), pressão arterial diastólica ($r = 0,21$; IC 95%: 0,01-0,41), triglicérides ($r = 0,39$; IC 95%: 0,21-0,58) e ácido úrico ($r = 0,40$, IC 95%: 0,14-0,67).

Tabela 1. Características clínicas e antropométricas da população indígena Parkatêjê de acordo com o sexo.

Variável	Mulheres			Homens			p *
	Média	DP	Amplitude	Média	DP	Amplitude	
Idade (anos)	41,7	13,9	23,0-78,0	40,9	15,3	21,0-78,0	0,808
IMC (kg/m ²)	27,9	3,8	19,0-35,6	25,8	2,6	21,2-34,1	0,003 **
RCQ	0,98	0,06	0,89-1,10	0,92	0,05	0,85-1,08	<0,001 **
PAS (mmHg)	107,0	14,0	90,0-148,0	111,0	12,0	90,0-152,0	0,140
PAD (mmHg)	70,0	8,0	60,0-90,0	73,0	7,0	60,0-90,0	0,031 **

IMC: índice de massa corpórea; RCQ: razão cintura quadril; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; * valor de p do teste t de Student; ** estatisticamente significante

Tabela 2. Características metabólicas da população indígena Parkatêjê de acordo com o sexo.

Variável	Mulheres			Homens			p
	Média	DP	Amplitude	Média	DP	Amplitude	
GJ (mg/dl) †	86,6	7,8	68,0-103,0	81,1	7,1	66,0-98,0	0,001*
G2h (mg/dl) †	102,0	22,2	53,0-163,0	80,6	15,7	51,0-124,0	<0,001*
HbA1c (%) †	5,4	0,4	4,6-6,2	5,3	0,4	4,4-6,4	0,077
IJ (mU/L) †	12,0	4,7	5,6-25,7	12,0	6,1	4,3-33,6	0,984
I2h (mU/L) †	38,3	30,2	7,7-166,8	25,7	17,2	8,1-86,2	0,014*
PIJ (pmol/L) †	9,0	8,3	1,6-35,7	6,2	3,7	1,1-23,2	0,032*
PI2h (pmol/L) †	13,1	10,1	2,7-43,1	13,7	10,0	1,3-59,8	0,757
%S (%) †	73,7	26,7	30,0-136,9	80,2	34,4	23,7-183,6	0,533§
CT (mg/dl)	165,7	28,7	113,0-226,0	159,6	38,3	101,0-319,0	0,430
LDL (mg/dl)	92,8	25,7	39,0-149,0	89,7	33,4	48,0-238,0	0,649
HDL (mg/dl)	41,5	7,0	26,0-61,0	38,3	8,1	23,0-71,0	0,057
TG (mg/dl)	157,4	83,1	71,0-403,0	158,0	79,5	59,0-453,0	0,973
HT (mmol/L)	11,2	3,4	5,0-20,6	14,8	8,8	8,2-72,5	0,001§*
Cr (mg/dl)	1,0	0,1	0,8-1,2	1,1	0,1	0,8-1,4	<0,001*
AU (mg/dl)	4,1	0,9	2,3-6,1	5,8	0,9	4,1-8,4	<0,001*

G: glicemia; I: insulina; PI: pró-insulina; J: jejum; 2h: 2 horas; CT: colesterol total; LDL: LDL-colesterol; HDL: HDL-colesterol; TG: triglicérides; HT: homocisteína total; Cr: creatinina; AU: ácido úrico; %S: sensibilidade à insulina;

*estatisticamente significativa; § transformação logarítmica natural; † excluída a índia com *diabetes mellitus*

Tabela 3. Coeficientes de correlação de Pearson do logaritmo natural (ln) da homocisteína total com as variáveis clínicas e laboratoriais.

Variáveis	Homocisteína (µmol/L) [§]	
	r	p
Idade (anos)	0,01	0,931
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	0,07	0,488
Razão cintura quadril	-0,12	0,267
Pressão arterial sistólica (mmHg)	0,27	0,011**
Pressão arterial diastólica (mmHg)	0,28	0,008**
Glicemia de jejum (mg/dl) *	0,01	0,965
Glicemia de 2 horas (mg/dl) *	-0,12	0,249
HbA1c (%) *	-0,08	0,460
Insulina de jejum (mU/L) *	0,05	0,622
Insulina de 2 horas (mU/L) *	-0,05	0,623
Pró-insulina de jejum (pmol/L) *	0,01	0,984
Pró-insulina de 2 horas (pmol/L) *	0,16	0,146
Sensibilidade à insulina (%)* [§]	-0,01	0,965
Colesterol total (mg/dl)	0,05	0,642
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,08	0,440
LDL-colesterol (mg/dl)	-0,13	0,240
Triglicérides (mg/dl)	0,39	<0,001**
Creatinina (mg/dl)	0,36	0,001**
Ácido úrico (mg/dl)	0,44	<0,001**

* excluída a índia com *diabetes mellitus*;

** estatisticamente significativa

§ transformação logarítmica natural

Não houve correlação significativa entre o ln da homocisteína total e o ln %S ou os níveis séricos de insulina e de pró-insulina (tabela 3). Quando analisamos homens e mulheres separadamente, este resultado não se alterou.

Quando separamos os indivíduos em dois grupos, um com hiper-homocisteinemia e outro com níveis normais de homocisteína, não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao ln %S, insulina de jejum e de 2h, pró-insulina de jejum e de 2h.

Quando classificamos os participantes em quartis de sensibilidade à insulina, não observamos diferença estatística significativa, por análise de variância, em relação ao ln da homocisteína total nos quartis. Os níveis séricos de homocisteína total em ordem crescente de quartis foram: 13,4 ± 5,1mmol/L (11,1-15,6mmol/L), 12,1 ± 3,2mmol/L (10,7-13,5mmol/L), 15,2 ± 13,3mmol/L (9,3-21,1mmol/L) e 13,2 ± 3,6mmol/L (11,7-14,8 mmol/L).

Quando classificamos os indivíduos em um grupo de hiperinsulinêmicos (insulina de jejum >15mU/L, n = 23) e normoinsulinêmicos (insulina de jejum ≤15mU/L, n = 66), não houve diferença estatística em relação ao ln da homocisteína total (2,55 ± 0,36 e 2,52 ± 0,35, p= 0,713), apesar da grande diferença no valor da %S (42,6 ± 8,3 e 90,0 ± 27,4%, p< 0,001).

Na tabela 4 são demonstrados os coeficientes de correlação de Pearson entre variáveis relacionadas à doença cardiovascular, sendo algumas delas componentes da síndrome metabólica. Observamos a presença de correlações entre algumas variáveis relacionadas ao risco cardiovascular, mas essas variáveis não se correlacionaram com a insulina e com o logaritmo natural da sensibilidade à insulina.

Tabela 4. Coeficientes de correlação de Pearson entre algumas variáveis relacionadas à doença cardiovascular.

	Idade	IMC	PAS	PAD	GJ*	IJ*	PIJ*	%S*	CT	HDL	LDL	TG
IMC	-0,07											
PAS	0,17	0,04										
PAD	0,01	0,14	0,76§									
GJ*	0,32§	0,05	0,10	-0,03								
IJ*	0,02	-0,04	0,02	0,01	-0,01							
PIJ*	0,14	0,10	0,09	0,06	0,26†	0,19						
%S*	-0,09	0,01	-0,05	-0,02	-0,08	-0,96§	-0,21†					
CT	0,19	0,23†	0,22†	0,16	-0,13	0,16	0,14	-0,16				
HDL	-0,01	-0,01	-0,01	0,05	-0,13	0,09	0,09	-0,03	0,16			
LDL	0,16	0,06	0,06	-0,01	-0,04	0,10	0,06	-0,12	0,88§	0,01		
TG	0,10	0,39§	0,37§	0,35§	-0,15	0,12	0,16	-0,11	0,42§	-0,16	0,00	
AU	-0,15	-0,01	0,26†	0,27†	-0,22†	0,07	-0,03	0,05	0,08	-0,15	0,02	0,21†

IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; G: glicemia; I: insulina; PI: pró-insulina; J: jejum; %S: sensibilidade insulínica (transformação logarítmica natural); CT: colesterol total; HDL: HDL-colesterol; LDL: LDL-colesterol; TG: triglicérides; AU: ácido úrico

* excluída a índia com diabetes mellitus; § p < 0,01; † p < 0,05

DISCUSSÃO

No grupo indígena Parkatêjê, a homocisteína não está correlacionada com a sensibilidade à insulina, o que está de acordo com dois estudos prévios. O primeiro de Abbasi e cols. (19), envolvendo uma amostra de 55 homens e mulheres saudáveis submetidos a um teste de supressão insulínica, que mostrou não haver relação entre os níveis de homocisteína e a resistência à insulina. O segundo estudo de Godsland e cols. (20) avaliou 100 homens saudáveis submetidos a um teste venoso de tolerância à glicose com a análise de modelo minimal (*minimal model analysis*), sem observar qualquer relação entre a variação da homocisteína e a sensibilidade à insulina.

Entretanto, este achado é diferente do estudo de Giltay e cols. (18), que analisou um grupo menor com 24 indivíduos saudáveis submetidos a um *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, demonstrando que os níveis de homocisteína total variavam significativamente com a utilização da glicose, sendo estatisticamente mais elevados no tercil mais baixo de sensibilidade à insulina.

Embora analisando pacientes com DM2, Buysschaert e cols. (15) não encontraram diferença na sensibilidade à insulina entre os indivíduos com hiperhomocisteinemia e os com níveis normais de homocisteína. De modo similar ao nosso estudo, Buysschaert e cols. avaliaram a sensibilidade à insulina através do *HOMA-Homeostasis Model Assessment Method*. O *HOMA* é um método que já foi validado para uso em estudos epidemiológicos na avaliação da sensibilidade à insulina/resistência à insulina e função da célula β pancreática (30,31,37,38).

Neste estudo, a hiper-homocisteinemia foi observada em 26,7% dos índios. Não há informações disponíveis sobre os níveis séricos de homocisteína em grupos indígenas brasileiros. Entre indígenas urbanos Australianos, foi observada uma prevalência similar de 24,0% dos índios apresentando níveis de homocisteína total ≥ 15 mmol/L, dosada por *HPLC* usando fluorimetria pelo método de Dudman (39,40). A prevalência da hiper-homocisteinemia na população geral sofre variações em diferentes estudos, dependendo do método laboratorial utilizado, da escolha do valor acima do qual se define hiper-homocisteinemia, além das diferenças dos determinantes dos níveis de homocisteína observados em populações distintas.

Os níveis séricos de homocisteína total foram mais elevados entre os homens, o que está de acordo com as publicações anteriores (41,42). Semelhante a estudos prévios, a concentração sérica de homocisteína total apresentou correlações positivas significantes com os níveis de pressão arterial (41,43) e com as concentrações séricas de triglicérides (44) e de ácido úrico (45). A função renal, que é um determinante importante dos níveis de homocisteína (16), foi avaliada neste estudo através da medida dos níveis de creatinina sérica, que não apresentaram alterações. Diferente da maioria das publicações, não houve correlação entre os níveis séricos de homocisteína total e a idade (41,42), possivelmente devido à distribuição etária deste grupo indígena. A idade média foi de $41,2 \pm 14,7$ anos (21-78 anos) e 50,0% dos indivíduos examinados tinham idade entre 21 a 39 anos.

IMC ≥ 25 kg/m² e ≥ 30 kg/m² foram encontrados em 67,8% e 14,4% dos participantes, respectivamente. Estas taxas são maiores do que as observadas na

população brasileira rural e urbana (32,9% para sobrepeso e 8,3% para obesidade) (46). Estes valores são também maiores do que os observados em outros grupos indígenas brasileiros (47-49). RCQ $\geq 0,9$ foi encontrada em 72,2% dos indivíduos, sugerindo um padrão de obesidade central, semelhante ao observado entre os índios Norte-Americanos (50).

A prevalência de dislipidemia foi de 44,4%, sendo mais elevada do que as registradas em outros grupos indígenas brasileiros (49,51,52).

A população analisada apresenta elevadas taxas de prevalência de sobrepeso, obesidade e dislipidemia. Apresenta ainda casos de intolerância à glicose, hiperuricemia e hipertensão arterial. Hiper-homocisteinemia e hiperinsulinemia de jejum foram encontradas em 26,7% e 25,8% dos índios, respectivamente. Observamos a presença de correlações entre algumas variáveis relacionadas ao risco cardiovascular, mas essas variáveis não se correlacionaram com a insulina e com o logaritmo natural da sensibilidade à insulina. Este achado distinto pode ser uma característica desta população indígena estudada, sem miscigenação, que talvez constitua um comportamento metabólico peculiar, não representativo da população geral. Sabemos que a sensibilidade à insulina e a expressão e prevalência da síndrome metabólica sofrem variações étnicas e ambientais e têm provavelmente um *background* genético heterogêneo (6,53-55).

Concluindo, no grupo indígena Parkatêjê, as variações nas concentrações séricas da homocisteína total não estão relacionadas aos níveis de insulina, pró-insulina ou à sensibilidade à insulina. Com base nos achados deste estudo, não parece que a associação entre o aumento dos níveis séricos da homocisteína total e o desenvolvimento de aterosclerose esteja relacionada à sensibilidade à insulina.

AGRADECIMENTOS

À Comunidade Indígena Parkatêjê pela hospitalidade e participação cooperativa. À Administração Regional da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) de Marabá que nos auxiliou no transporte pessoal e de todo o material médico entre a cidade de Marabá e a Reserva de Mãe Maria. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo apoio financeiro - *grant* 1997/11794-3.

REFERÊNCIAS

1. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a

risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. **JAMA** 1995;274:1049-57.

2. Eikelboom JW, Lonn E, Genest Jr J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a critical review of the epidemiologic evidence. **Ann Intern Med** 1999;131:363-75.
3. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. **JAMA** 1997;277:1775-81.
4. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A population-based study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1998;18:133-8.
5. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. **Annu Rev Med** 1993;44:121-31.
6. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, Lee ET, Howard BV, Savage PJ. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. **Am J Epidemiol** 1998;148:869-78.
7. Jacobs RL, House JD, Brosnan ME, Brosnan JT. Effects of streptozocin-induced diabetes and of insulin treatment on homocysteine metabolism in the rat. **Diabetes** 1998;47:1967-70.
8. Fonseca V, Dicker-Brown A, Ranganathan S, Song W, Barnard RJ, Fink L, et al. Effects of a high fat-sucrose diet on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. **Metabolism** 2000;49:736-41.
9. Fonseca VA, Mundaliar S, Schmidt B, Fink LM, Kern PA, Henry RR. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. **Metabolism** 1998;47:686-9.
10. Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Yamashita H, Kobayashi K. Acute hyperinsulinemia reduces plasma concentrations of homocysteine in healthy men. (letter; comment). **Diabetes Care** 1999;22:1004.
11. Pavía C, Ferrer I, Valls C, Artuch R, Colomé R, Vilaseca MA. Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 2000;23:84-7.
12. Cotellessa M, Minniti G, Cerone R, Prigione F, Calevo MG, Lorini R. Low plasma homocysteine concentrations in patients with type 1 diabetes. (letter; comment). **Diabetes Care** 2001;24:969-71.
13. Araki A, Sako Y, Ito H. Plasma homocysteine concentrations in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of parenteral methylcobalamin treatment. **Atherosclerosis** 1993;103:149-57.
14. Munshi MN, Stone A, Fink L, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia following a methionine load in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and macrovascular disease. **Metabolism** 1996;45:133-5.
15. Buysschaert M, Dramais A, Wallemaq PE, Hermans MP. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. **Diabetes Care** 2000;23:1816-22.

16. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. **Kidney Int** 1997;52:10-20.
17. Gallisti S, Sudi K, Mangge H, Erwa W, Borkenstein M. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents. **Diabetes Care** 2000;23:1348-52.
18. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. (letter; comment). **Atherosclerosis** 1998;139:197-8.
19. Abbasi F, Facchini F, Humphreys MH, Reaven GM. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. **Atherosclerosis** 1999;146:175-8.
20. Godsland IF, Rosankiewicz JR, Proudler AJ, Johnston DG. Plasma total homocysteine concentrations are unrelated to insulin sensitivity and components of the Metabolic Syndrome in healthy men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:719-23.
21. Ricardo CA. Gavião. In: Ricardo CA, editor. **Povos Indígenas no Brasil. Vol. 8: Sudeste do Pará (Tocantins)**. São Paulo: CEDI, 1985;53-99.
22. Vieira-Filho JPB, Russo EMK, Juliano Y. As proteínas glicosiladas dos índios Paracategê. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 1987;31:33-4.
23. Ubbink JB, Vermaak WJH, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. **J Chromatogr** 1991;565:441-6.
24. Bartels H, Böhmer M, Heierli C. Serum Kreatininbestimmung ohne enteiweissen. **Clin Chim Acta** 1972;37:193-7.
25. Siedel J, Hägele EO, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum cholesterol with improved lipolytic efficiency. **Clin Chem** 1983;29:1075-80.
26. Siedel J, Schmuck R, Staepels J, Town MH. Long term stable liquid ready-to-use monoreagent for the enzymatic assay of serum or plasma triglycerides (GPO-PAP method). AACC Meeting. Abstract 34. **Clin Chem** 1993;39:1127.
27. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of High Density Lipoprotein Cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin. **Clin Chem** 1995;41:717-23.
28. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
29. Kageyama N. A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system. **Clin Chim Acta** 1971;31:421-6.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia** 1985;28:412-9.
31. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (letter; comment). **Diabetes Care** 1998;21:2191-2.
32. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. **Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus**. Geneva: World Health Organization, 1999.
33. Robinson K, Mayer EL, Miller DP, Green R, van Lente F, Gupta A, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. **Circulation** 1995;92:2825-30.
34. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre Dislipidemias - detecção-avaliação-tratamento. **Arq Bras Cardiol** 1996;67:110-28.
35. World Health Organization (WHO) Expert Committee. Hypertension control. **Technical Report Series n. 862**. Geneva: World Health Organization, 1996.
36. Berquó E, Gottlieb SLD, Souza JMP. **Bioestatística**. São Paulo: EPU, 1986.
37. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio Heart Study. **Diabetes Care** 1997;20(7):1087-92.
38. Bonora E, Targher G, Alberiche 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;23:57-63.
39. Shaw JTE, McWhinney B, Tate JR, Kesting JB, Marczak M, Purdie D, et al. Plasma homocysteine levels in indigenous Australians. **Med J Aust** 1999;170:19-22.
40. Dudman NPB, Guo XG, Crooks R, Xie L, Silberberg JS. Assay of plasma homocysteine: light sensitivity of the fluorescent 7-benzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonic acid derivative, and use of appropriate standards. **Clin Chem** 1996;42:2028.
41. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. **JAMA** 1995;274(19):1526-33.
42. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Am J Clin Nutr** 1999;69:482-9.
43. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. **Int J Epidemiol** 1995;24(4):704-9.
44. Olszewski AJ, Szostak WB, Bialkowska M, Rudnicki S, McCully KS. Reduction of plasma lipid and homocysteine levels by pyridoxine, folate, cobalamin, choline, riboflavin, and troxerutin in atherosclerosis. **Atherosclerosis** 1989;75:1-6.

-
45. Malinow MR, Levenson J, Giral P, Nieto FJ, Razavian M, Segond P, et al. Role of blood pressure, uric acid, and hemorheological parameters on plasma homocyst(e)ine concentration. **Atherosclerosis** 1995;114:175-83.
 46. Coitinho DC, Leão MM, Recine E, Sichieri R. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição-INAN. **Condições nutricionais da população brasileira: adultos e idosos**. Brasília:INAN, 1991.
 47. Mancilha-Carvalho JJ, Baruzzi RG, Howard PF, Poulter N, Alpers MP, Franco LJ, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. **Hypertension** 1989;14:238-46.
 48. Fleming-Moran M, Santos RV, Coimbra Jr CEA. Blood pressure levels of the Suruí and Zoró Indians of the Brazilian Amazon: group- and sex-specific effects resulting from body composition, health status, and age. **Hum Biol** 1991;63:835-61.
 49. Pavan L, Casiglia E, Braga LMC, Winnicki M, Puato M, Pauletto P, et al. Effects of a traditional lifestyle on the cardiovascular risk profile: the Amondava population of the Brazilian Amazon. Comparison with matched African, Italian and Polish populations. **J Hypertens** 1999;17:749-56.
 50. Welty TK, Lee ET, Yeh J, Cowan LD, Go O, Fabsitz RR, et al. Cardiovascular disease risk factors among American Indians. The Strong Heart Study. **Am J Epidemiol** 1995;142:269-87.
 51. Baruzzi R, Franco L. Ameridians of Brazil. In: Trowell HC, Burkitt DP, editors. **Western diseases: their emergence and prevention**. London:Edward Arnold, 1981:138-53.
 52. Mancilha-Carvalho JJ, Crews DE. Lipid profiles of Yanomamo Indians of Brazil. **Prev Med** 1990;19:66-75.
 53. Zimmet P. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity and demography. **Diabetes Care** 1995;18:1050-64.
 54. Jaross W. Genetic background of the Metabolic Syndrome. In: Hanefeld M, Leonhardt W, eds. **The Metabolic Syndrome**. Jena:Gustav Fischer Verlag, 1997:112-9.
 55. Chiu KC, Cohan P, Lee NP, Chuang L. Insulin sensitivity differs among ethnic groups with a compensatory response in b-cell function. **Diabetes Care** 2000;23:1353-8.

Endereço para correspondência:

Laércio J. Franco
Departamento de Medicina Preventiva
Universidade Federal de São Paulo
Rua Botucatu, 740
04023-038 São Paulo, SP
Fax: (011) 5576-4518 / 5549-5159
e.mail: lfranco@medprev.epm.br