

Interrelações entre SHBG e Esteróides Sexuais com Medidas Antropométricas, Pressão Arterial e Lipídeos em Mulheres Com e Sem Diabetes Mellitus Tipo 2

artigo original

RESUMO

Com o objetivo de analisar as concentrações plasmáticas de SHBG, dos esteróides sexuais, perfil glicídico, lipídico e suas relações com variáveis clínicas, demográficas e medidas antropométricas, estudamos um grupo de 80 mulheres na pós-menopausa, 40 com diabetes mellitus (DM) tipo 2, com idade de $64,9 \pm 7,1$ anos e duração conhecida do diabetes de $13,4 \pm 1,4$ anos e 40 não diabéticas com idade de $61 \pm 8,9$ anos. Foram analisados: idade, índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ), cintura, pressão arterial sistólica (PAs) e diastólica (PAd). As mulheres diabéticas apresentaram maior frequência de distribuição andróide de gordura (75% vs. 50%, $p=0,03$), maior PAs ($p=0,01$), maior testosterona total ($p=0,003$), índice de testosterona livre ($p=0,002$) e índice de resistência insulínica (IRI) ($p=0,000$) do que as mulheres não diabéticas. As não diabéticas com distribuição andróide de gordura apresentaram menores níveis de SHBG do que aquelas com distribuição ginecóide ($p=0,008$). No grupo com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e no grupo com cintura $\geq 88 \text{ cm}$, as mulheres diabéticas apresentaram maior testosterona total e índice de testosterona livre do que as mulheres não diabéticas. As não diabéticas com distribuição andróide de gordura apresentaram maior índice de testosterona livre do que aquelas com distribuição ginecóide ($p=0,01$). As diabéticas com distribuição andróide apresentaram maiores níveis de estradiol do que aquelas com distribuição ginecóide ($p=0,02$). Em conclusão, mulheres diabéticas apresentaram maior frequência de distribuição abdominal de gordura, estando associada à maiores concentrações de testosterona total, índice de testosterona livre e estradiol e menores concentrações de SHBG. Estes dados sugerem que o hiperandrogenismo com diminuição de SHBG, possam ser indicadores da síndrome de resistência insulínica, e poderiam, de alguma forma, agravar o grau de resistência nestes pacientes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/3: 239-47)

Unitermos: SHBG; Esteróides sexuais; Diabetes tipo 2.

ABSTRACT

In order to investigate the relationship between plasma levels of SHBG, sex steroids and glucose metabolism, lipid profile, anthropometric measurements, clinical and demographic variables, we studied a group of 80 post-menopausal women, 40 with type 2 diabetes (DM2) aged 64.9 ± 7.1 and with known DM duration of 13.4 ± 1.4 years and 40 non-diabetic aged 61 ± 8.9 . We analyzed: age, body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), waist, systolic (sBP) and diastolic blood pressure (dBP). Diabetic women had higher frequency of android adiposity (75% vs. 50%, $p=0.03$), higher sBP ($p=0.01$), higher total testosterone ($p=0.003$), free testosterone index ($p=0.02$) and insulin resistance index (IRI) ($p=0.000$) than non-diabetic women. Non-diabetics with android adiposity had lower levels of SHBG than those with gynecoid adiposity ($p=0.008$). In the group with $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ and in the group with waist $\geq 88 \text{ cm}$ diabetic women had higher total testosterone and free testosterone index than non-dia-

Luciana Babia
Trude Dimetz
Helena Gazolla
Eliete Clemente
Marília B. Gomes

Departamento de Medicina Interna,
Disciplina de Diabetes, Universidade
do Estado do Rio de Janeiro (UERJ),
Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 24/06/99
Revisado em 03/02/00
Aceito em 14/02/00

betic women. Non-diabetics with android adiposity had higher free testosterone index than those with gynecoid adiposity ($p=0.01$). Diabetic women with android adiposity had higher estradiol than those with gynecoid adiposity ($p=0.02$). In conclusion, diabetic women had higher frequency of android adiposity, associated with high total testosterone, free testosterone index and estradiol and low levels of SHBG. These results suggest that hyperandrogenism with low SHBG could be indicators of the insulin resistance syndrome, and could somehow increase the insulin resistance in these subjects. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/3: 239-47)

Keywords: SHBG; Sex steroids; Type 2 diabetes.

OS NÍVEIS DOS ESTERÓIDES SEXUAIS, assim como da sua principal proteína carreadora (SHBG), variam em função de fatores como sexo, idade, excesso de peso e distribuição abdominal de gordura, presença de diabetes (DM) e outras doenças crônicas.

A SHBG funciona como moduladora da oferta tissular destes hormônios. É produzida pelo fígado e sofre influências dos níveis dos esteróides sexuais (1), da insulina (2) e, possivelmente, em menor intensidade, do GH/IGF-1 (3), dos hormônios tireoideanos (1) e da prolactina (4). Parece que a insulina seria o principal hormônio regulador das concentrações circulantes de SHBG, com vários estudos demonstrando correlação inversa entre os níveis de insulina e SHBG, sugerindo um efeito inibitório sobre a secreção hepática (5-7). Em condições de hiperinsulinemia ocorre diminuição dos níveis de SHBG, sendo esta diminuição considerada um possível marcador de resistência insulínica e de desenvolvimento futuro de DM tipo 2 em homens e mulheres (8-11).

Os esteróides sexuais, por mecanismos ainda não completamente esclarecidos, são capazes de influenciar o metabolismo glicídico, lipídico e a distribuição regional de gordura. Em mulheres, o aumento dos níveis de testosterona se relaciona com intolerância à glicose e hiperinsulinemia (12). Mulheres diabéticas freqüentemente apresentam menores níveis de SHBG e maiores níveis de testosterona livre, refletindo um estado de hiperandrogenismo que se correlaciona com a hiperinsulinemia e distribuição abdominal de gordura (13). Nos homens, os níveis de testosterona correlacionam-se negativamente com a insulina (14,15) e a administração de testosterona não parece deteriorar a tolerância à glicose, sendo capaz até de melhorar a sensibilidade insulínica (16). Observa-se, então, efeitos paradoxais dos androgênios nos sexos feminino e mas-

culino. Parece haver uma pequena faixa de variação na concentração circulante de testosterona na qual a ação da insulina é ótima, sendo que níveis muito elevados ou muito baixos reduzem a sensibilidade à insulina em homens e mulheres (17,18).

Com o objetivo de analisar as concentrações plasmáticas de SHBG, dos esteróides sexuais, perfil glicídico, lipídico e suas relações com variáveis clínicas, demográficas e medidas antropométricas, estudamos um grupo mulheres com DM2 regularmente atendidas no ambulatório do Hospital Universitário Pedro Ernesto e um grupo de mulheres não diabéticas.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas 80 mulheres, sendo 40 mulheres não diabéticas com idade de $61\pm 8,9$ anos e 40 com DM2 com idade de $64,9\pm 7,1$ anos, classificados de acordo com critérios clínicos e metabólicos descritos no *National Diabetes Data Group* (19). O grupo diabético apresentava duração conhecida do diabetes de $13,4\pm 1,4$ anos (0-35). As demais características dos grupos estão descritas na tabela 1. Os tipos de tratamento utilizados para o DM foram os seguintes: dieta: $n=2$ (5%), sulfoniluréias: $n=12$ (30%), metformina: $n=1$ (2,5%), insulina: $n=13$ (32,5%), sulfoniluréia + metformina: $n=3$ (7,5%), sulfoniluréia + insulina: $n=1$ (2,5%), metformina + insulina: $n=5$ (12,5%), insulina + metformina + sulfoniluréia: $n=1$ (2,5%) e nenhum: $n=2$ (5%).

Todas foram submetidas a um exame clínico e inquérito clínico e demográfico, onde foram apurados dados relativos à idade, idade do diagnóstico da doença, tipo de tratamento utilizado, idade da menopausa e uso de terapia de reposição estrogênica, história patológica progressiva e doenças coexistentes, uso de medicamentos, índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ) e pressão arterial sistêmica.

Todas estavam na pós-menopausa, considerada pela ausência de menstruações por pelo menos um ano ou pelos níveis de gonadotrofinas plasmáticas naquelas com história de menopausa cirúrgica ($FSH > 40$) (20). Nenhuma delas estava em uso de reposição estrogênica ou medicações que interferissem com os hormônios sexuais.

O IMC foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2). Pelos resultados do IMC os indivíduos foram classificados de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (21) em 3 grupos: normal ($IMC < 25\text{kg}/m^2$), sobrepeso grau I ($IMC \geq 25\text{kg}/m^2$ e $< 30\text{kg}/m^2$) e sobrepeso grau II ($IMC \geq 30\text{kg}/m^2$ e $< 40\text{kg}/m^2$).

Tabela 1 - Medidas antropométricas, dados demográficos e clínicos nos grupos estudados.

VARIÁVEL	DIABÉTICAS n=40	NÃO DIABÉTICAS n=40	Valor de p
IDADE (anos)	64,9 ± 7,1	61 ± 8,9	0,03
IDADE MENOPAUSA (anos)*	49 ± 0,8	49,3 ± 0,8	0,93
PESO (kg)	68,4 ± 11,8	66,4 ± 8,5	0,31
IMC (kg/m ²)	29,1 ± 5,4	27,7 ± 3	0,19
OBESIDADE (sim/não)	31/9	33/7	0,77
CINTURA (cm)	92,4 ± 12,1	86,6 ± 9	0,01
RCQ (cintura/quadril)	0,91 ± 0,08	0,85 ± 0,09	0,003
Obesidade andróide sim/não - n (%)	30 (75%) - 10 (25%)	20 (50%) - 2 (50%)	0,03
PAs (mmHg)	155,7 ± 20,1	144,7 ± 19,9	0,01
PAd (mmHg)	86,8 ± 10,8	88 ± 10,7	0,63

* menopausa natural: diabéticas n = 36, não diabéticas n = 32.

Os dados são expressos em média ± desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo).

A RCQ foi determinada pela divisão da circunferência abdominal (menor medida entre a cicatriz umbilical e o rebordo costal inferior) e pélvica (maior medida ao nível dos trocanteres femurais) utilizando-se fita métrica com precisão de 0,5cm. A distribuição de gordura foi considerada andróide ou abdominal quando a RCQ era $\geq 0,85$. Analisamos também a medida da cintura isoladamente, utilizando o valor ≥ 88 cm como indicativo de adiposidade abdominal (22).

Todas foram submetidas à aferição da pressão arterial (PA) em duas ocasiões, sendo considerada a média das aferições. A PA foi determinada com a paciente deitada após repouso de 5min, utilizando-se manguito adequado e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio padronizado e calibrado. A pressão arterial diastólica foi determinada pelo desaparecimento dos sons de Korotkoff (fase 5). A hipertensão arterial foi considerada presente quando a pressão arterial sistólica (PAs) era ≥ 140 mmHg e/ou a pressão arterial diastólica (PAd) ≥ 90 mmHg, de acordo com os critérios da Associação Americana de Cardiologia (23), ou ainda, naquelas pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial em uso de medicamentos anti-hipertensivos.

Todas foram submetidas à coleta de sangue entre 8 e 10h da manhã, após jejum de 12h. Foram realizadas as seguintes dosagens no Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto: glicemia (VR: 70-110mg/dl), hemoglobina glicada (VR: 4,5-6,2%), colesterol total (VR: <220mg/dl), triglicérides (VR: 40-160mg/dl) e HDL colesterol (VR: 35-55mg/dl). O colesterol LDL foi calculado (LDLc) pela fórmula de Friedwald (24). As determinações acima foram realizadas através de reações colorimétricas, com leitura feita pelo aparelho "COBRAS-MIRA" da Roche Diagnóstica. A hemo-

globina glicada foi determinada por HPLC, utilizando o aparelho L-9100 Merck Hitachi, coeficiente de variação (CV) intraensaio e interensaio <1%, e a glicemia pelo método da glicose-oxidase.

No Laboratório de Hormônios da Disciplina de Endocrinologia foram realizadas as seguintes dosagens: peptídeo C - imunoensaio enzimático por quimiluminescência (DPC), com sensibilidade de 0,3ng/ml, CV intraensaio para amostras com concentrações baixas (1,08±0,1) foi de 9,5% e com concentrações altas (3,51±0,24) foi de 6,9%; insulina - RIE em fase sólida (DPC), sensibilidade de 1,2µUI/ml, CV intraensaio para amostras com concentrações baixas (10,8±1,2µUI/ml) foi de 8,4% e com concentrações altas (112,5±9,1µUI/ml) foi de 8%; estradiol - imunoensaio enzimático por quimiluminescência (DPC), sensibilidade de 10pg/ml, CV intraensaio para amostras com concentrações de 100±7,5pg/ml foi de 7,4%; testosterona - imunoensaio enzimático por quimiluminescência (DPC), sensibilidade de 100pg/ml, CV intraensaio para amostras com concentrações baixas (571±96,4) foi de 17% e com concentrações altas (3438±301,5) foi de 9%; SHBG - imunoensaio enzimático por quimiluminescência (DPC), sensibilidade de 0,2nmol/l, CV intraensaio para amostras com concentrações baixas (4,77±0,18) foi de 4% e com concentrações altas (73,1±2,5) foi de 3%. O índice de testosterona livre foi calculado dividindo-se o valor da testosterona total pelo valor da SHBG (25).

A dosagem de insulina só foi realizada em 20 pacientes diabéticas, já que o restante estava em uso de insulina exógena. Utilizamos como IRI o índice HOMA, calculado através da seguinte fórmula: insulina (µU/ml) x glicemia (mmol/l)/22,5, para isso os

resultados da glicemia (mg/dl) foram multiplicados por 0,05551 (26).

A análise estatística foi realizada a partir dos dados coletados de todos os pacientes e arquivados no programa de epidemiologia EPI INFO, versão 6.02, outubro de 1994, para DOS e analisados pelo programa SPSS para Windows, versão 6.0. O teste de Kolmogorov - Smirnov com nível de significância de Lilliefors foi usado para se testar a normalidade da distribuição de variáveis contínuas. Quando as variáveis não apresentavam distribuição normal utilizamos o teste de Mann-Whitney para a comparação entre duas amostras independentes. O teste de Kruskal - Wallis (H) foi utilizado para comparação de mais de duas amostras independentes, seguido do teste de Mann-Whitney, aplicando-se a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Nas demais comparações utilizou-se os testes t de Student e a Análise de Variância. Nas tabelas de contingência utilizou-se o teste do Qui-quadrado com correção de Yates ou o teste exato de Fisher. A correlação de Spearman foi utilizada quando indicada, sendo que nas variáveis que apresentaram $p < 0,1$, foi realizada a regressão linear univariada e posteriormente a regressão múltipla em *stepwise* com as variáveis significativas ($p < 0,05$). Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão (DP) ou mediana (mínimo - máximo). Considerou-se como significante um valor de p bicaudal $< 0,05$.

RESULTADOS

As mulheres diabéticas apresentavam maior cintura ($92,4 \pm 12,1$ vs. $86,6 \pm 9$ cm, $p = 0,01$), RCQ ($0,91 \pm 0,08$

vs. $0,85 \pm 0,09$, $p = 0,03$), maior frequência de distribuição andróide de gordura ($n = 30$ (75%) vs. $n = 20$ (50%), $p = 0,03$), PAs ($155,7 \pm 20,1$ vs. $144,7 \pm 19,9$ mmHg, $p = 0,01$) (tabela 1), maiores concentrações de testosterona total (396 [100-1680] vs. 217 [56-700] pg/ml, $p = 0,003$), índice de testosterona livre ($7,75$ [1,4-30,5] vs. $4,85$ [0,7-24,2], $p = 0,002$) e IRI (5 [2,2-15,75] vs. $2,6$ [0,9-6,3], $p = 0,000$) em comparação com as mulheres não diabéticas. Não observamos diferenças nos níveis de SHBG, estradiol, insulina e peptídeo C (tabela 2).

Não observamos diferenças nos níveis de SHBG de acordo com o IMC (tabela 3) e cintura (tabela 5). De acordo com os níveis de RCQ, observamos que as mulheres não diabéticas com distribuição andróide de gordura apresentavam menores níveis de SHBG ($44,9 \pm 18,5$ vs. $60,8 \pm 18$ nmol/l, $p = 0,008$) em comparação com as mulheres não diabéticas com distribuição ginecóide (tabela 4). No grupo diabético observamos correlação entre SHBG e duração do diabetes ($r_s = 0,31$, $p = 0,04$), HDL ($r_s = 0,38$, $p = 0,01$), estradiol ($r_s = 0,31$, $p = 0,04$), tendência com triglicerídeos ($r_s = -0,30$, $p = 0,05$) e idade ($r_s = 0,26$, $p = 0,06$). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* utilizando duração do DM, HDL, triglicerídeos, estradiol e idade como variáveis independentes, observamos que os triglicerídeos ($r = -0,45$, $r^2 = 0,20$, $p = 0,003$), seguido pela idade ($r = 0,54$, $r^2 = 0,29$, $p = 0,001$) e pelo estradiol ($r = 0,62$, $r^2 = 0,38$, $p = 0,0005$) se correlacionaram com a concentração de SHBG. No grupo não diabético observamos correlação entre SHBG e PAD ($r_s = -0,30$, $p = 0,05$), RCQ ($r_s = -0,39$, $p = 0,02$), glicose ($r_s = -0,48$, $p = 0,002$), índice de testosterona livre ($r_s = -0,41$, $p = 0,008$), insulina ($r_s = -0,37$, $p = 0,01$), IRI

Tabela 2 - Avaliação laboratorial nos grupos estudados.

VARIÁVEL	DIABÉTICAS n=40	NÃO DIABÉTICAS n=40	Valor de p
GLICOSE (mg/dl)	179,8 \pm 83,2	89,8 \pm 11,8	0,0000
HbA1c (%)	7,6 \pm 2,1	4,5 \pm 0,4	0,0000
SHBG (nmol/l)	49,5 \pm 19,1	52,8 \pm 19,7	0,55
TESTOSTERONA (pg/ml)	396 (100-1680)	217 (56-700)	0,003
ÍNDICE TESTO LIVRE	7,75 (1,4-30,5)	4,85 (0,7-24,2)	0,002
ESTRADIOL (pg/ml)	24,1 \pm 9,2	24,9 \pm 10,1	0,56
COLESTEROL (mg/dl)	248,2 \pm 52,4	228,2 \pm 38,9	0,05
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	133,5 (61-575)	136,5 (60-436)	0,65
HDL (mg/dl)	50,9 \pm 15,6	45,6 \pm 9,5	0,08
LDLc (mg/dl)	162,9 \pm 43,8	151,1 \pm 35,8	0,19
IRI	5,04 (2,23-15,75)*	2,6 (0,9-6,31)	0,000
INSULINA (mIU/ml)	13,45 (5,1-45,6)*	11,95 (3,6-24,1)	0,37
PEPTÍDEO C (ng/ml)	1,5 (0,3-5,6)	1,7 (0,5-3,1)	0,56

*n=20

Os dados são expressos em média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo-máximo).

Tabela 3 - Comparação entre os níveis de SHBG, testosterona e índice de testosterona livre de acordo com o IMC.

IMC (kg/m ²)	SHBG (nmol/l)		TESTOSTERONA (pg/ml)		ÍNDICE DE TESTO LIVRE	
	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS
IMC <25	58,8 ± 18,9 (n = 9)	63,1 ± 22,7 (n = 7)	353,5 ± 239 (n = 10)	344 ± 230 (n = 7)	6,4 ± 3,3 (n = 10)	6,6 ± 6,4 (n = 7)
IMC ≥25 e <30	44,9 ± 18,7 (n = 13)	50,9 ± 19,2 (n = 24)	464 ± 419,5 (n = 13)	281,6 ± 187,9 (n = 24)	10,5 ± 7,45 (n = 13)	6,25 ± 5,1 (n = 24)
IMC ≥30	48,1 ± 18,9 (n = 18)	50,1 ± 18,5 (n = 9)	553,9 ± 366,6* (n = 17)	228,4 ± 183,5 (n = 9)	13 ± 8,9** (n = 17)	5,6 ± 6 (n = 9)
Valor de p	0,11	0,32	0,25	0,57	0,86	0,94

* p = 0,01 vs. não diabéticas

** p = 0,03 vs. não diabéticas

Os dados são expressos em média ± desvio padrão.

($r_s = -0,43$, $p = 0,006$) e tendência com peptídeo C ($r_s = -0,28$, $p = 0,07$). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* utilizando RCQ, PAd, glicose, índice de testosterona livre, insulina, IRI e peptídeo C como variáveis independentes, observamos que o índice de testosterona livre ($r = -0,42$, $r^2 = 0,18$, $p = 0,006$), seguido do IRI ($r = -0,52$, $r^2 = 0,27$, $p = 0,002$) e da insulina ($r = -0,62$, $r^2 = 0,39$, $p = 0,0005$) se correlacionaram com a concentração de SHBG.

Não observamos diferenças nos níveis de testosterona total de acordo com o IMC (tabela 3) e cintura (tabela 5). No grupo com IMC ≥30kg/m², as mulheres diabéticas apresentavam maiores níveis de testosterona total do que as mulheres não diabéticas (553,9±366,6 vs. 228,4±183,5pg/ml, $p = 0,01$). No grupo com cintura ≥88cm, as mulheres diabéticas apresentavam maiores níveis de testosterona do que as não diabéticas (544,4±438,4 vs. 265,3±202,9pg/ml, $p = 0,01$). As mulheres não diabéticas com distribuição andróide de gordura apresentavam uma tendência a maiores níveis de testosterona (314,5 [50-700] vs. 184,5 [50-560] pg/ml, $p = 0,09$) em comparação com as mulheres não diabéticas com distribuição ginecóide (tabela 4). No grupo com distribuição ginecóide de gordura, as mulheres diabéticas apresentavam maiores níveis de testos-

terona total do que as não diabéticas (372,4±160,6 vs. 230,5±167,3pg/ml, $p = 0,03$). No grupo diabético observamos correlação entre testosterona total e índice de testosterona livre ($r_s = 0,85$, $p = 0,000$) e tendência com IMC ($r_s = 0,29$, $p = 0,06$) e estradiol ($r_s = 0,29$, $p = 0,06$). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* utilizando índice de testosterona livre, IMC e estradiol como variáveis independentes, observamos que apenas o índice de testosterona livre ($r = 0,79$, $r^2 = 0,62$, $p = 0,000$) se correlacionou com a concentração de testosterona total. No grupo não diabético observamos correlação entre testosterona total e índice de testosterona livre ($r_s = 0,87$, $p = 0,000$) que se manteve na regressão univariada ($r = 0,85$, $r^2 = 0,72$, $p = 0,000$).

Não observamos diferenças no índice de testosterona livre de acordo com o IMC (tabela 3). No grupo com IMC ≥30kg/m², as mulheres diabéticas apresentavam maior índice de testosterona livre do que as não diabéticas (13±8,9 vs. 5,6±6, $p = 0,03$). As mulheres não diabéticas com distribuição andróide de gordura apresentavam maior índice de testosterona livre (6,4 [1,1-24,3] vs. 3,15 [0,7-9,6], $p = 0,01$) em comparação com as mulheres não diabéticas com distribuição ginecóide (tabela 4). No grupo com cintura ≥88cm, as mulheres diabéticas apresentavam maior

Tabela 4 - Comparação entre os níveis de SHBG, testosterona e índice de testosterona livre de acordo com o RCQ.

RCQ	SHBG(nmol/l)		TESTOSTERONA(pg/ml)		ÍNDICE DE TESTO LIVRE	
	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS
Distribuição andróide	50 ± 18,2 (n = 30)	44,9 ± 18,5 (n = 20)	515,3 ± 403,1 (n = 30)	330,7 ± 209,4 (n = 20)	11,2 ± 8,6 (n = 30)	8,3 ± 6,5 (n = 20)
Distribuição ginecóide	47,9 ± 22,7 (n = 10)	60,8 ± 18 (n = 20)	372,4 ± 160,65* (n = 10)	230,45 ± 167,3 (n = 20)	8,3 ± 3,5** (n = 10)	4,0 ± 2,8 (n = 20)
Valor de p	0,75	0,008	0,57	0,09	0,71	0,01

* p = 0,03 vs. não diabéticas

** p = 0,001 vs. não diabéticas

Os dados são expressos em média ± desvio padrão.

Tabela 5 - Comparação entre os níveis de SHBG, testosterona e índice de testosterona livre de acordo com a cintura.

CINTURA	SHBG (nmol/l)		TESTOSTERONA (pg/ml)		ÍNDICE DE TESTO LIVRE	
	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS	DIABÉTICAS	NÃO DIABÉTICAS
Cintura ≥ 88cm	54,8 ± 18,4 (n = 22)	53,9 ± 19,55 (n = 18)	544,4 ± 438,35* (n = 22)	265,3 ± 202,9 (n = 18)	12,85 ± 9,1** (n = 22)	6,1 ± 5,7 (n = 18)
Cintura < 88cm	45,1 ± 18,9 (n = 18)	51,6 ± 20,5 (n = 22)	400,4 ± 224,8 (n = 18)	293,1 ± 189,9 (n = 22)	7,72 ± 4,4 (n = 18)	6,25 ± 5,3 (n = 22)
Valor de p	0,10	0,72	0,11	0,66	0,07	0,92

* p = 0,01 vs. não diabéticas

** p = 0,007 vs. não diabéticas

Os dados são expressos em média ± desvio padrão.

índice de testosterona livre do que as não diabéticas (12,85±9,1 vs. 6,1±5,7, p= 0,007) e tendência a maior índice de testosterona livre em comparação com as diabéticas com cintura <88cm (12,85±9,1 vs. 7,7±4,1, p= 0,07) (tabela 5). No grupo diabético observamos correlação entre índice de testosterona livre e cintura ($r_s = 0,32$, p= 0,03), IMC ($r_s = 0,38$, p= 0,01) e testosterona ($r_s = 0,85$, p= 0,000). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* utilizando cintura, IMC e testosterona como variáveis independentes, observamos que a testosterona ($r = 0,79$, $r^2 = 0,62$, p= 0,000) se correlacionou com o índice de testosterona livre. Retirando a testosterona do modelo observamos que a cintura ($r = 0,34$, $r^2 = 0,12$, p= 0,02) também se correlacionou com índice de testosterona livre. No grupo não diabético observamos correlações entre índice de testosterona livre e RCQ ($r_s = 0,39$, p= 0,01), SHBG ($r_s = -0,41$, p= 0,008) e testosterona ($r_s = 0,87$, p= 0,000). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* utilizando RCQ, SHBG e testosterona como variáveis independentes, observamos que a testosterona ($r = 0,85$, $r^2 = 0,72$, p= 0,000), seguida pela SHBG ($r = 0,94$, $r^2 = 0,88$, p= 0,0000), se correlacionaram com o índice de testosterona livre.

Não observamos diferenças nos níveis de estradiol de acordo com os diferentes níveis de IMC e cintura. De acordo com os níveis de RCQ, observamos que as mulheres diabéticas com distribuição andróide apresentavam maiores níveis de estradiol (25,6±10 vs. 17,1±7,1pg/ml, p= 0,02) em comparação com as mulheres diabéticas com distribuição ginecóide. No grupo diabético observamos uma tendência de correlação entre estradiol e SHBG ($r = 0,30$, p= 0,05) e testosterona ($r = 0,29$, p= 0,06). No modelo de regressão múltipla em *stepwise* observamos que a SHBG ($r = 0,31$, $r^2 = 0,10$, p= 0,04) se correlacionou com a concentração de estradiol. No grupo não diabético observamos correlação entre estradiol e peptídeo C ($r_s = 0,34$, p= 0,02) e com a cintura ($r_s = 0,31$,

p= 0,04). No modelo de regressão múltipla não observamos nenhuma variável que se correlacionasse com o estradiol.

DISCUSSÃO

Os hormônios sexuais têm importante papel na determinação das concentrações circulantes das lipoproteínas, glicose, insulina e na distribuição regional de gordura. A observação de alterações nas concentrações plasmáticas dos esteróides sexuais e proteína carreadora em indivíduos diabéticos (18,27) e suas associações com alterações no perfil lipídico e glicídico têm sido fonte para numerosos estudos (28,29). Os efeitos dos esteróides sexuais sobre o metabolismo lipídico podem ser evidenciados pelas diferenças entre os sexos nas concentrações de triglicerídeos, LDL e HDL, responsáveis, pelo menos em parte, pela diferença no risco de doença cardiovascular (30). As consequências da administração exógena de estrogênios e androgênios sobre o metabolismo lipídico e glicídico também forneceram dados para o entendimento destas inter-relações (16,31).

Na nossa amostra, o grupo diabético apresentava maior medida da cintura e maior RCQ, caracterizando uma maior adiposidade abdominal, confirmando os dados da literatura de maior frequência de distribuição abdominal de gordura entre diabéticos tipo 2 (27,32). As mulheres não diabéticas com adiposidade abdominal apresentavam maior PAs, maiores níveis de colesterol, peptídeo C, insulina, IRI, índice de testosterona livre e menores níveis de SHBG. A associação de adiposidade abdominal com hiperinsulinemia e resistência insulínica é bem demonstrada na literatura (33,34), e foi observada neste estudo, através da associação de vários indicadores da síndrome de resistência insulínica com adiposidade abdominal. A diminuição dos níveis de SHBG reflete um estado de hiperandrogenismo, já que a afinidade da SHBG pelos androgênios é bem maior que pelos

estrogênios. Diversos estudos mostram que a obesidade visceral está associada com um estado de hiperandrogenismo entre mulheres, estando associado à resistência insulínica (33-35), fato este frequentemente observado nas mulheres portadoras de síndrome de ovários policísticos (36) e também em mulheres com DM2 (18).

Alguns estudos epidemiológicos recentes têm sugerido que a medida isolada da cintura seria melhor preditor das alterações metabólicas associadas à adiposidade visceral do que a RCQ, sofrendo menor interferência da medida do quadril, principalmente entre as mulheres (22,37). As mulheres diabéticas com cintura ≥ 88 cm apresentavam tendência a maior índice de testosterona livre do que aquelas com cintura < 88 cm e apresentavam maiores níveis de testosterona e índice de testosterona livre do que as não diabéticas. No grupo diabético observamos que a cintura explicou 12% da variabilidade do índice de testosterona livre, sugerindo que a quantidade de gordura visceral tenha importância nos níveis de androgênios nas mulheres.

No grupo com IMC ≥ 30 kg/m², as mulheres diabéticas apresentavam maiores níveis de testosterona total e índice de testosterona livre do que as não diabéticas, sugerindo que nas diabéticas o hiperandrogenismo relacionado à obesidade possa ser mais importante. Observamos correlação positiva entre IMC e testosterona e índice de testosterona livre nas mulheres diabéticas, e na análise de regressão observamos que o IMC explicou 11% da variabilidade do índice de testosterona livre, o que está de acordo com os estudos que mostram associação entre adiposidade e hiperandrogenismo, provavelmente secundária à diminuição de SHBG que acontece na obesidade (35).

As mulheres diabéticas apresentavam maiores níveis de testosterona total e índice de testosterona livre em comparação com as não diabéticas. Estudos demonstram que as mulheres diabéticas, semelhante às mulheres portadoras de ovários policísticos, comumente apresentam hiperandrogenismo associado à hiperinsulinemia e adiposidade abdominal (18). Nenhuma relação causal foi ainda esclarecida na literatura. A insulina é capaz de diminuir a produção e secreção hepática de SHBG (2) e estimular a produção adrenal e ovariana de androgênios (38). Por outro lado, sugere-se que o excesso de androgênios poderia causar ou agravar a resistência insulínica, por possível ação ao nível da glicogênio-sintase muscular (39). O tratamento direcionado para a perda de peso e diminuição da resistência insulínica é capaz de diminuir os níveis de androgênios e melhorar a resistência insulínica (40).

Não observamos diferença significativa nos níveis de SHBG entre os grupos diabético e não dia-

bético. Vários estudos comprovam que a diminuição de SHBG é um possível marcador de resistência insulínica (41), sendo fator de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em mulheres e homens (9-11). O fato de não termos observado menores concentrações de SHBG entre diabéticos pode ser decorrente da heterogeneidade do grupo estudado, em relação à duração da doença, grau de resistência insulínica e idade. No modelo de regressão múltipla realizado no grupo diabético observamos que os triglicérides, a idade e o estradiol explicaram 38% da variabilidade da concentração de SHBG. Vários estudos demonstram que com o envelhecimento ocorre aumento das concentrações de SHBG (42,43), conforme sugerido pelos nossos resultados. No grupo não diabético observamos que o índice de testosterona livre, índice de resistência insulínica e insulina explicaram 39% da variabilidade da concentração de SHBG. A influência da insulinemia sobre as concentrações de SHBG é bem demonstrada na literatura (2,4,5). Observamos que a SHBG explicou em torno de 10% da variabilidade do estradiol, apenas entre as mulheres diabéticas. Pasquali e cols. (44) demonstraram uma correlação entre estradiol e SHBG mais significativa, porém analisaram mulheres na pré-menopausa, com maiores níveis de estrogênios, sugerindo que o estradiol, a testosterona e a insulina sejam importantes preditores da concentração de SHBG, porém em diferentes graus na pré e pós-menopausa.

As mulheres não diabéticas com distribuição abdominal de gordura apresentavam maiores níveis de estradiol do que aquelas com distribuição ginecóide. O estrogênio é parcialmente responsável pela distribuição ginecóide de gordura em mulheres pré-menopausa e após a menopausa haveria uma tendência a uma distribuição mais central da gordura, provavelmente por diminuição da atividade da lipase lipoproteica nos adipócitos femorais (45). A terapia de reposição estrogênica poderia reverter parcialmente esta tendência (46), embora o *PEPI trial*, um dos maiores estudos sobre os efeitos da terapia de reposição hormonal (TRH), não tenha demonstrado diferença na distribuição corporal de gordura em mulheres sem e com diferentes tipos de TRH (47). Certamente outros fatores relacionados ao ganho ponderal e distribuição regional de gordura, como: ingesta calórica, atividade física, etnia, fumo, álcool, tipo de menopausa; possam interferir na análise isolada da influência dos estrogênios sobre a composição corporal. Neste estudo as mulheres diabéticas apresentavam maior frequência de distribuição abdominal de gordura associada com maiores níveis de androgênios, estas alterações

poderiam explicar os maiores níveis de estradiol nestas mulheres, possivelmente por uma maior aromatização de androgênios para estrogênios no tecido adiposo.

Nas mulheres diabéticas observamos correlação negativa entre triglicerídeos e SHBG, fato este frequentemente observado na literatura (7,25). Na análise de regressão, observamos que os níveis de SHBG explicaram 20% da variabilidade da concentração de triglicerídeos. Esta influência pode ser conseqüente às concentrações tissulares de esteróides moduladas pela SHBG ou secundária à presença de resistência insulínica, já que após ajuste para IRI e testosterona a correlação entre SHBG e triglicerídeos não persistiu.

Neste estudo demonstramos que as mulheres diabéticas apresentaram maior freqüência de distribuição abdominal de gordura, estando associada à maiores concentrações de testosterona total, índice de testosterona livre e estradiol e menores concentrações de SHBG. Estes dados sugerem que o hiperandrogenismo com diminuição de SHBG, frequentemente observados entre as mulheres diabéticas com adiposidade abdominal, possam ser indicadores da Síndrome de resistência insulínica, e que poderiam, de alguma forma, agravar o grau de resistência nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Lee I, Dawson SA, Wetherall IJP, Hahnel R. SHBG secretion by human hepatocarcinoma cells is increased by both estrogens and androgens. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:825-31.
2. Pasquali R, Casimirri F, Lasio R. Insulin regulates testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations in adult normal weight and obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:654-8.
3. Plymate SR, Hoop RC, Jones RE, Matej LA. Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. **Metabolism** 1990;39:967-70.
4. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KL. Inhibition of SHBG in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:460-4.
5. Haffner S, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. **Metabolism** 1992;41:278-84.
6. Haffner S, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. Relationship of sex hormone-binding globulin to overall adiposity and body fat distribution in a biethnic population. **Int J Obesity** 1989;13:1-9.
7. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. **Atherosclerosis** 1989;79:21-7.
8. Shaten J, Haffner S, Smith GD, Kuller F. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predicts the incidence of non-insulin-dependent diabetes in men. The multiple risk factor intervention trial. **Diabetes** 1994;43(Suppl):43A.
9. Lindstedt G, Lundberg P, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Björntorp P. Low sex hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM: 12-Year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden. **Diabetes** 1991;10:123-8.
10. Haffner S, Valdez RA, Morales PA, Hazuda HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts non-insulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:56-60.
11. Haffner S, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone-binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in men. **Am J Epidemiol** 1996;143:889-97.
12. Evans DJ, Hoffman RG, Kalhoff RK. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:304-10.
13. Andersson B, Mårin P, Lissner L, Vermeulen A, Björntorp P. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. **Diabetes Care** 1994;17:405-11.
14. Haffner S, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. **Diabetes** 1994;43:212-9.
15. Seidell JC, Björntorp P, Sjöström L, Kvist H, Sannerstad R. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. **Metabolism** 1990;39:897-901.
16. Marin P, Holmang S, Johnsson L. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged men. **Int J Obes** 1992;16:991-7.
17. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in power lifters ingesting anabolic steroids. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:960-3.
18. Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H, Bakker A, Heine RJ. Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:265-71.
19. National Diabetes Data Group: classification and diagnosis of diabetes mellitus and other glucose intolerance. **Diabetes** 1979;28:1039-57.
20. WHO - Research on the Menopause, Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1981. Technical Report Series 670.
21. WHO - Physical Status: The use and interpretation of anthropometry, Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995 - Technical Report Series 854.
22. Han TS, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. **BMJ** 1995;311:1401-5.
23. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High

- Blood Pressure. **National Institute of Health Publication** 98 - 4080, 1997.
24. Friedwald WT, Levy RJ, Frederickson DS. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-502.
 25. Stefanick ML, Williams PT, Krauss RM, Terry RB, Vranizan KM, Wood PD. Relationships of plasma estradiol, testosterone, and sex hormone-binding globulin with lipoproteins, apolipoproteins and high density lipoprotein sub-fractions in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:723-9.
 26. Haffner S, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio heart study. **Diabetes Care** 1997;20:1087-92.
 27. Barret-Connor E. Lower androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Ann Intern Med** 1992;117:807-11.
 28. Haffner S, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone-binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. **Metabolism** 1992;41:278-84.
 29. Handa K, Ishii H, Kono S. Behavioral correlates of plasma sex hormones and their relationships with plasma lipids and lipoproteins in Japanese men. **Atherosclerosis** 1997;130:37-44.
 30. Plymate SR, Swerdloff RS. Androgen, lipids, and cardiovascular risk. **Ann Int Med** 1992;117:871-2.
 31. Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism and coronary heart disease. **J Cardiovasc Pharm** 1996;28(suppl 5):S40-5.
 32. Cowie CC, Howard BV, Harris MI. Serum lipoproteins in African Americans and whites with non-insulin-dependent diabetes in the US population. **Circulation** 1994;90:1185-93.
 33. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in postmenopausal women. **Atherosclerosis** 1989;79:21-7.
 34. Björntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. **Diabetes Care** 1991;14:1132-43.
 35. Haffner S, Katz MS, Dunn JF. Increased upper body and overall adiposity is associated with decreased sex hormone binding globulin in postmenopausal women. **Int J Obesity** 1991;15:471-8.
 36. Pasquali R, Casimirri F, Lobate AM. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. **Horm Res** 1993;39:179-87.
 37. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. **Am J Card** 1994;73:460-8.
 38. Poretsky L. On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. **Endocr Rev** 1991;12:3-13.
 39. Holmang A, Svedberg J, Jennische E, Björntorp P. Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. **Am J Physiol** 1990;259:E555-60.
 40. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:173-9.
 41. Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:273-4.
 42. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1310-6.
 43. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. A prospective study of sex hormone-binding globulin and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2999-3003.
 44. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. **Metabolism** 1997;46:5-9.
 45. Rebuffé-Scrive M, Lönnroth P, Marin P. Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women. **Int J Obes** 1987;11:347-55.
 46. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement prevents central distribution of body fat after menopause. **Metabolism** 1991;40:1323-6.
 47. The Writing Group for the Pepi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. **JAMA** 1995;273:199-208.

Endereço para correspondência:

Luciana Bahia
Av. Visconde de Albuquerque 986/102
22450-000 Rio de Janeiro, RJ