

WELLINGTON DE PAULA MARTINS¹

GUSTAVO MAFALDO SOARES²

CAROLINA SALES VIEIRA¹

ROSANA MARIA DOS REIS³

MARCOS FELIPE SILVA DE SA⁴

RUI ALBERTO FERRIANI⁴

Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos modifica fatores de risco cardiovascular

Cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome in women with and without insulin resistance

Artigo original

Palavras-chave

Síndrome dos ovários policísticos
Endotélio
Resistência à insulina/fisiologia
Doença cardiovascular
Marcadores biológicos
Fatores de risco

Keywords

Polycystic ovary syndrome
Endothelium
Insulin resistance/physiology
Cardiovascular disease
Biological markers
Risk factors

Resumo

OBJETIVO: avaliar se a presença de resistência à insulina (RI) modifica fatores de risco cardiovascular em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **MÉTODOS:** estudo transversal no qual 60 mulheres com SOP, com idade entre 18 e 35 anos e sem uso de hormônios, foram avaliadas. A RI foi avaliada por meio do quantitativo insulin sensitivity check index (QUICKI). RI foi definida como QUICKI $\leq 0,33$. As seguintes variáveis foram comparadas entre o grupo com e sem RI: antropométricas (peso, altura, circunferência da cintura, pressão arterial e frequência cardíaca), laboratoriais (homocisteína, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , testosterona, fração de androgênios livre, colesterol total e frações, triglicerídeos, proteína C reativa e insulina, glicose) e ultrassonográficas (distensibilidade e espessura íntima-média da carótida e dilatação mediada por fluxo da artéria braquial). **RESULTADOS:** Dezoito mulheres (30%) apresentaram RI. As mulheres com RI, comparadas às sem RI, apresentaram diferenças significativas nos seguintes marcadores antropométricos (SOP com RI e sem RI respectivamente): índice de massa corporal ($35,5 \pm 5,6$ versus $23,9 \pm 4,8$ kg/m², $p < 0,01$); cintura ($108,1 \pm 11,53$ versus $79,5 \pm 11,1$ cm, $p < 0,01$) e pressão arterial sistólica ($128,0 \pm 10,8$ versus $114,0 \pm 8,9$ mmHg, $p < 0,01$) e pressão arterial diastólica ($83,6 \pm 9,6$ versus $77,0 \pm 7,5$ mmHg, $p = 0,01$). Também foram observadas diferenças significativas nos seguintes marcadores laboratoriais: triglicerídeos ($120,0 \pm 56,5$ versus $77,7 \pm 53,4$ mg/dL, $p = 0,01$), HDL ($43,06 \pm 6,3$ versus $40,4 \pm 10,8$, $p = 0,01$) e proteína C reativa ($7,9 \pm 10,5$ mg/L versus $2,6 \pm 3,2$ mg/L, $p < 0,01$), insulina ($28,0 \pm 18,1$ versus $5,3 \pm 2,4$ μ U/mL, $p < 0,01$) e glicose ($93,5 \pm 10,0$ versus $87,5 \pm 8,7$ mg/dL, $p = 0,02$). Adicionalmente, dois dos três marcadores ultrassonográficos de risco cardiovascular também foram diferentes entre os grupos: distensibilidade carotídea ($0,24 \pm 0,05$ versus $0,30 \pm 0,08$ mmHg⁻¹, $p < 0,01$) e espessura íntima-média da carótida ($0,52 \pm 0,08$ versus $0,43 \pm 0,09$ mm, $p < 0,01$). Além disso, a proporção de síndrome metabólica foi maior nas mulheres com RI (nove casos=50% versus três casos=7,1%, $p < 0,01$). **CONCLUSÕES:** mulheres com SOP e RI apresentam diferenças significativas em vários marcadores ultrassonográficos, séricos e antropométricos que apontam para uma elevação no risco cardiovascular, quando comparadas a mulheres com SOP sem RI. Diante desses dados, a determinação sistemática da avaliação de RI em mulheres com SOP pode ajudar a identificar pacientes de risco cardiovascular.

Abstract

PURPOSE: to evaluate whether the presence of insulin resistance (IR) alters cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome (POS). **METHODS:** transversal study where 60 POS women with ages from 18 to 35 years old, with no hormone intake, were evaluated. IR was assessed through the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and defined as QUICKI ≤ 0.33 . The following variables have been compared between the groups with or without IR: anthropometric (weight, height, waist circumference, arterial blood pressure, cardiac frequency), laboratorial (homocysteine, interleucines-6, factor of tumoral- α necrosis, testosterone, fraction of free androgen, total cholesterol and fractions, triglycerides, C reactive protein, insulin, glucose), and ultrasonographical (distensibility and carotid intima-media thickness, dilation mediated by the brachial artery flux). **RESULTS:** Eighteen women (30%) presented IR and showed significant differences in the following anthropometric markers, as compared to the women without IR (POS with and without IR respectively): body mass index (35.56 ± 5.69 kg/m² versus 23.90 ± 4.88 kg/m², $p < 0.01$), waist (108.17 ± 11.53 versus 79.54 ± 11.12 cm,

Correspondência:

Wellington de Paula Martins
Avenida dos Bandeirantes, 3.900
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto (SP), Brasil
Fone: (16) 3602-2818
Fax: (16) 3633-0946
E-mail: wpmartins@gmail.com

Recebido

3/10/08

Aceito com modificações

19/1/09

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹ Doutores, Médicos assistentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Pós-graduando do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Livre-docente, Professora do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Livre-docentes, Professores Titulares do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

$p < 0.01$), systolic blood pressure (128.00 ± 10.80 mmHg versus 114.07 ± 8.97 mmHg, $p < 0.01$), diastolic blood pressure (83.67 ± 9.63 mmHg versus 77.07 ± 7.59 mmHg, $p = 0.01$). It has also been observed significant differences in the following laboratorial markers: triglycerides (120.00 ± 56.53 mg/dL versus 77.79 ± 53.46 mg/dL, $p = 0.01$), HDL (43.06 ± 6.30 mg/dL versus 40.45 ± 10.82 mg/dL, $p = 0.01$), reactive C protein (7.98 ± 10.54 mg/L versus 2.61 ± 3.21 mg/L, $p < 0.01$), insulin (28.01 ± 18.18 μ U/mL versus 5.38 ± 2.48 μ U/mL, $p < 0.01$), glucose (93.56 ± 10.00 mg/dL versus 87.52 ± 8.75 mg/dL, $p = 0.02$). Additionally, two out of the three ultrasonographical markers of cardiovascular risk were also different between the groups: carotid distensibility (0.24 ± 0.05 mmHg⁻¹ versus 0.30 ± 0.08 mmHg⁻¹, $p < 0.01$) and carotid intima-media thickness (0.52 ± 0.08 mm versus 0.43 ± 0.09 , $p < 0.01$). Besides, the metabolic syndrome ratio was higher in women with IR (nine cases=50% versus three cases=7.1%, $p < 0.01$). **CONCLUSIONS:** POS and IR women present significant differences in several ultrasonographical, seric and anthropometric markers, which point out to higher cardiovascular risk, as compared to women without POS and IR. In face of that, the systematic IR evaluation in POS women may help to identify patients with cardiovascular risk.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a desordem hormonal mais comum em mulheres na idade reprodutiva, afetando 2,6 a 6,6% das mulheres nessa fase¹. A relação entre resistência a insulina (RI) e SOP foi inicialmente demonstrada em 1980² e estudos posteriores demonstraram que a RI é uma característica da SOP³, com uma prevalência estimada entre 64 e 79%, considerando-se amostras de mulheres com SOP de outros países⁴, e entre 44,8 e 70,5%, considerando-se uma amostra de nossa região⁵. Mulheres com o diagnóstico de SOP apresentam risco elevado para dislipidemia, hipertensão e *diabetes mellitus* (DM) tipo 2¹, sendo que as mulheres com SOP apresentam uma prevalência até 11 vezes maior de síndrome metabólica⁶, além de disfunção endotelial⁷, os quais são marcadores de risco bem estabelecidos para doença cardiovascular⁸.

Diminuição da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial tem sido observada em mulheres jovens com SOP, independentemente da presença de obesidade⁹. Além de se associar à alteração da vasodilatação dependente do endotélio, mulheres com SOP apresentam aumento da rigidez arterial¹⁰ e aumento da espessura íntima-média da carótida¹¹. Todas essas três alterações da função endotelial estão relacionadas a um risco aumentado de acidente cardiovascular¹².

A obesidade e a RI são associados à disfunção endotelial de maneira independente de outros fatores de risco¹³. A RI leva a perda da supressão de ácidos graxos livres do tecido adiposo, contribuindo para a dislipidemia: elevação do VLDL, baixas concentrações de HDL e elevação dos ácidos graxos¹⁴. A elevação dos ácidos graxos livres e dos triglicérides (TG) induz a disfunção endotelial em indivíduos saudáveis¹⁵. Sinais de inflamação leve, como elevação da proteína C reativa (PCR), são encontrados em pessoas com RI e DM tipo 2, o que pode contribuir com a disfunção endotelial¹⁶. Para o diagnóstico de SOP, atualmente não é necessária a avaliação da RI¹⁷, mas muitas das alterações na função endotelial encontradas em mulheres com SOP podem ser devidas à RI. Este trabalho tem como objetivo avaliar se a presença da RI em mulheres com SOP está associada a alterações em alguns marcadores de risco cardiovascular.

Métodos

Sujeitos

Foi conduzido um estudo transversal no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Brasil, entre julho de 2006 e junho de 2007. Mulheres que procuraram atendimento ginecológico rotineiro em Unidade Básica de Saúde e que preenchiam os critérios de inclusão foram convidadas a participar da pesquisa previamente à prescrição de anticoncepção. Os critérios de inclusão utilizados foram: diagnóstico de SOP (pela presença de pelo menos dois dos três critérios determinados no Consenso de Rotterdam)¹⁷ e idade entre 18 e 35 anos.

Após exame clínico inicial, as pacientes que apresentavam os seguintes critérios de exclusão não continuaram a avaliação: tabagismo; alcoolismo; drogadição; gravidez em curso; uso atual ou prévio (até dois meses) de anticoncepcionais orais, vaginal ou transdérmico; uso atual ou prévio (até seis meses) de método contraceptivo hormonal injetável, implante ou dispositivo intrauterino; e uso de drogas antiandrogênicas, hipoglicemiantes, anti-inflamatórios ou estatinas. Foram também excluídas as que apresentavam doenças sistêmicas (DM tipo 2, doença cardiovascular, doenças autoimunes, hepatopatia, tireoidopatia ou hiperplasia adrenal congênita); antecedente pessoal de trombose arterial ou venosa; processos inflamatórios crônicos ou agudos; puerpério menor ou igual a 12 semanas. Todas as participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HC-FMRP-USP).

Métodos

Foram avaliadas variáveis antropométricas como: peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (menor medida entre a crista ilíaca lateral e a margem inferior da última costela). Amostras sanguíneas foram coletadas no Laboratório de Ginecologia do HC-FMRP-USP, entre 7 e 9h da manhã, após jejum mínimo de dez horas. A coleta de sangue foi realizada na fase folicular (terceiro ao sétimo dia do ciclo) nas mulheres com ciclos regulares e a qualquer época naquelas com ciclos

irregulares, desde que confirmada a ausência de corpo lúteo ou folículo dominante através de ultrassonografia pélvica. De cada sujeito, foram colhidos 20 mL de sangue total, armazenados em tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, Reino Unido). As mulheres não fizeram uso de qualquer medicação que pudesse alterar os resultados dos ensaios laboratoriais.

O processamento das amostras sanguíneas foi iniciado dentro de, no máximo, duas horas após a coleta. O soro foi armazenado a -80°C para dosagem em um mesmo momento de todas as variáveis séricas. A glicemia de jejum foi determinada pelo método de oxidase (Konelab 60i, Wiener Lab[®], Rosario, Argentina). Para o colesterol total, HDL-colesterol e TG foi utilizado método enzimático (BT 3000 plus, Wiener Lab[®], Rosario, Argentina). O LDL-colesterol foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: $\text{LDL-colesterol} = \text{colesterol total} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$, uma vez que não havia, nas amostras, dosagem de TG superior a 400 mg/dL. A PCR ultrasensível, a sex hormone binding globulin (SHBG) e a insulina foram dosadas pelo método de quimiluminescência (DPC Immulite[®] 2000, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EUA). A homocisteína, IL-6 e fator de necrose tumoral- α foram dosados pelo método de quimiluminescência (DPC Immulite[®] 1000). A testosterona total foi dosada pelo método de radioimunoensaio (Cintilador Tri Carb 2100 TR – Packard[®], GMI, Inc. Ramsey, MN, EUA).

O índice de androgênio livre (free androgen index) foi calculado pela fórmula: $\text{testosterona total (nmol/L)} / \text{SHBG (nmol/L)} \times 100$. A síndrome metabólica foi diagnosticada pela presença de pelo menos três dos cinco critérios do National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII)¹⁸: cintura $>88\text{cm}$, triglicérides $\geq 150\text{ mg/dL}$; HDL colesterol $<50\text{ mg/dL}$, pressão arterial $\geq 130/85\text{ mmHg}$, glicemia de jejum $\geq 110\text{ mg/dL}$. RI foi determinada através do quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI); $\text{QUICKI} = 1 / (\log [\text{glicemia de jejum (mg/dL)}] + \log [\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL})])$ ¹⁹. Mulheres com $\text{QUICKI} \leq 0,33$ foram classificadas como apresentando RI⁵.

Todas as avaliações foram realizadas pela manhã, entre 7 e 9 h, após um período de repouso de 15 minutos durante o qual a paciente permaneceu deitada em posição supina em uma sala com temperatura controlada entre 20° e 23°C . Todas as pacientes fizeram um jejum noturno de, no mínimo, oito horas. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi aferida no braço esquerdo utilizando um esfigmomanômetro convencional. Foi considerada a média de três medidas consecutivas.

Os exames ultrassonográficos foram realizados utilizando-se a sonda linear de 5 a 12 MHz do aparelho ATL HDI 3500 (ATL Ultrasound, Bothel, WA, EUA) com um eletrocardiograma acoplado. Todas as medidas da pressão arterial e

os exames ultrassonográficos foram realizados pelo mesmo operador (WPM), que desconhecia a história da paciente.

A medida da espessura da íntima-média (EIM) foi realizada como previamente descrita²⁰. A imagem da carótida comum esquerda, incluindo a imagem do bulbo, foi obtida incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma. Guiado pela onda do eletrocardiograma, o quadro correspondente ao final da diástole (coincidente com a onda r) com a melhor qualidade subjetiva era escolhido. Dessa imagem, eram realizadas quatro medidas da EIM da parede distal da carótida comum esquerda, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo carotídeo. A média de quatro medidas foi considerada como a EIM de cada paciente.

Para o cálculo desse índice, os diâmetros sistólico (DSC) e diastólico (DDC) da carótida foram obtidos usando o modo B durante as ondas R e T do eletrocardiograma, respectivamente²⁰. Essas medidas foram feitas quatro vezes, aproximadamente 10 a 20 mm proximal ao bulbo da carótida, medindo-se a partir da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas quatro medidas foi considerada como o DSC e DDC de cada paciente. A distensibilidade da carótida foi então calculada conforme a seguinte fórmula²¹: $\text{distensibilidade da carótida} = \{(\text{DSC} - \text{DDC}) / \text{DDC}\} / (\text{PAS} - \text{PAD})$.

A artéria braquial direita era visualizada aproximadamente 5 a 10 cm proximal à fossa antecubital no plano longitudinal. Um segmento que apresentasse clara interface entre o lúmen e a parede vascular era então selecionado, incluindo o sinal contínuo do eletrocardiograma. De forma subjetiva, era escolhido o melhor quadro correspondendo ao final da diástole (coincidente com a onda R do eletrocardiograma) e três medidas do diâmetro arterial eram realizadas, da íntima da parede distal até a íntima da parede proximal. A média dessas três medidas era considerada como o diâmetro basal da artéria braquial ($\text{DB}_{\text{pré}}$). Com a finalidade de induzir a vasodilatação, um manguito pneumático de um esfigmomanômetro convencional era posicionado no antebraço imediatamente abaixo do epicôndilo medial e inflado até 50 mmHg acima da PAS ou 200 mmHg, qual fosse maior, e assim permanecia por cinco minutos. Decorridos cinco minutos o manguito era esvaziado rapidamente e, 60 segundos após, novos valores do diâmetro da artéria braquial ($\text{DB}_{\text{pós}}$) eram obtidos como já descrito anteriormente e a dilatação mediada por fluxo (DMF) calculada através da fórmula: $\text{DMF} = \{(\text{DB}_{\text{pós}} - \text{DB}_{\text{pré}}) / \text{DB}_{\text{pré}}\}$. O intervalo de 60 segundos entre a liberação do manguito e a realização das medidas foi escolhido porque diversos estudos mostram que o máximo aumento do diâmetro ocorre neste período²².

■ Análise estatística

O tamanho amostral foi calculado baseado na DMF, a variável principal deste estudo. Conforme estimativa publicada, em um estudo de desenho transversal são necessários

23 sujeitos por grupo para mostrar uma diferença de 60% (bi-caudal) na DMF (por exemplo, de 5 para 8%, com poder de 90%)¹². Considerando a prevalência de RI de 40%⁵, seria necessária uma amostra de 60 mulheres com SOP para se obter o número adequado de sujeitos. O teste *t* não pareado foi usado para comparar a média entre os grupos. O teste exato de Fisher foi usado para comparar as proporções de síndrome metabólica entre os grupos.

Como o IMC foi muito diferente entre os grupos, e por si só a obesidade pode levar a várias alterações, utilizamos ANCOVA corrigindo por IMC nas variáveis onde foi observada diferença significativa. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. Os dados foram analisados através dos programas SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) e GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, EUA).

Resultados

Considerando o valor de corte QUICKI $\leq 0,33$, encontramos 18 mulheres com RI (30%) em nosso grupo de 60 mulheres com SOP. As mulheres com RI, comparadas às sem RI, apresentaram diferenças significativas

Tabela 1 - Comparação dos marcadores antropométricos entre mulheres com Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina (QUICKI $\leq 0,33$) e sem resistência à insulina (QUICKI $> 0,33$)

Marcadores antropométricos	QUICKI $\leq 0,33$ (n=18)	QUICKI $> 0,33$ (n=42)	Valor de p
Idade (anos)	24,9 \pm 4,1	24,7 \pm 3,8	0,82
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	35,6 \pm 5,7	23,9 \pm 4,9	<0,01
Cintura (cm)	108,2 \pm 11,5	79,5 \pm 11,1	<0,01
Pressão sistólica (mmHg)	128,0 \pm 10,8	114,1 \pm 8,9	<0,01
Pressão diastólica (mmHg)	83,7 \pm 9,6	77,1 \pm 7,6	0,01

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; valor de p obtido pelo teste *t* não pareado; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

Tabela 2 - Comparação nos marcadores séricos entre mulheres com Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina (QUICKI $\leq 0,33$) e sem resistência à insulina (QUICKI $> 0,33$)

Marcadores séricos	QUICKI $\leq 0,33$ (n=18)	QUICKI $> 0,33$ (n=42)	Valor de p
Homocisteína (μ mol/L)	6,1 \pm 2,2	6,8 \pm 1,8	0,16
Interleucina-6 (pg/mL)	2,3 \pm 1,6	2,0 \pm 1,4	0,45
Fator de necrose tumoral- α (pg/mL)	10,7 \pm 5,7	10,3 \pm 7,4	0,81
Testosterona (ng/dL)	86,5 \pm 40,2	85,7 \pm 33,1	0,94
Fração de androgênios livre (%)	16,9 \pm 11,2	11,8 \pm 14,8	0,20
Colesterol total (mg/dL)	178,8 \pm 32,9	165,0 \pm 27,6	0,10
Triglicérides (mg/dL)	120,0 \pm 56,5	77,8 \pm 53,5	0,01
HDL (mg/dL)	43,1 \pm 6,3	50,4 \pm 10,8	0,01
LDL (mg/dL)	111,7 \pm 31,6	99,0 \pm 25,0	0,10
Proteína C reativa (mg/L)	8,0 \pm 10,5	2,6 \pm 3,2	<0,01
Insulina (μ U/mL)	28,0 \pm 18,2	5,4 \pm 2,5	<0,01
Glicose (mg/dL)	93,6 \pm 10,0	87,5 \pm 8,7	0,02

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; valor de p obtido pelo teste *t* não pareado; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

nos seguintes marcadores antropométricos (SOP com RI e sem RI, respectivamente – Tabela 1): IMC (35,5 \pm 5,6 *versus* 23,9 \pm 4,8 kg/m², $p < 0,01$); cintura (108,1 \pm 11,5 cm *versus* 79,5 \pm 11,1 cm, $p < 0,01$), PAS (128,0 \pm 10,8 *versus* 114,0 \pm 8,9 mmHg, $p < 0,01$) e PAD (83,67 \pm 9,63 *versus* 77,07 \pm 7,59 mmHg, $p = 0,01$). Não foi observada diferença significativa na média de idade entre os grupos.

Também foram observadas diferenças significativas nos seguintes marcadores laboratoriais (Tabela 2): TG (120,0 \pm 56,5 mg/dL *versus* 77,7 \pm 53,4 mg/dL, $p = 0,01$), HDL (43,0 \pm 6,3 *versus* 40,4 \pm 10,8 mg/dL, $p = 0,01$), PCR (7,9 \pm 10,5 *versus* 2,6 \pm 3,2 mg/L, $p < 0,01$), insulina (28,0 \pm 18,1 *versus* 5,3 \pm 2,4 μ U/mL, $p < 0,01$) e glicose (93,5 \pm 10,0 *versus* 87,5 \pm 8,7 mg/dL, $p = 0,02$). Não foi observada diferença significativa quando comparamos homocisteína, interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , testosterona, fração de androgênios livre, colesterol total e LDL entre os grupos.

Adicionalmente, dois dos três marcadores ultrassonográficos de risco cardiovascular também foram diferentes entre os grupos (Tabela 3): distensibilidade carotídea (0,24 \pm 0,05 *versus* 0,30 \pm 0,08 mmHg⁻¹, $p < 0,01$) e EIM da carótida (0,52 \pm 0,08 *versus* 0,43 \pm 0,09 mm, $p < 0,01$). Além disso, também observamos um maior diâmetro basal da artéria braquial nas mulheres com resistência à insulina (3,37 \pm 0,41 *versus* 2,99 \pm 0,35 mm, $p < 0,01$).

Também observamos uma proporção maior de mulheres com síndrome metabólica no grupo com RI quando comparado com o grupo de mulheres sem RI (nove casos = 50% *versus* três casos = 7,1%, $p < 0,01$ pelo teste exato de Fisher).

Ao utilizar ANCOVA corrigindo pelo IMC (Tabela 4), notamos que a diferença se manteve significativa na cintura, PAD, insulina, distensibilidade da carótida e EIM, o que mostra que a resistência à insulina leva a alteração de alguns fatores de risco de maneira independente da obesidade.

Discussão

Neste estudo, foi observado que o grupo de mulheres com SOP e RI apresentou alterações nos marcadores de risco cardiovascular, quando comparado ao grupo de mulheres com SOP sem RI. Uma das diferenças marcantes foi no IMC, o qual foi muito mais elevado no grupo com

Tabela 3 - Comparação nos marcadores ultrassonográficos entre mulheres com Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina (QUICKI $\leq 0,33$) e sem resistência à insulina (QUICKI $> 0,33$)

Marcadores ultrassonográficos	QUICKI $\leq 0,33$ (n=18)	QUICKI $> 0,33$ (n=42)	Valor de p
Distensibilidade da carótida (mmHg ⁻¹)	0,24 \pm 0,05	0,30 \pm 0,08	<0,01
Espessura íntima-média (mm)	0,52 \pm 0,08	0,43 \pm 0,09	<0,01
Diâmetro basal da artéria braquial (mm)	3,37 \pm 0,41	2,99 \pm 0,35	<0,01
Dilatação mediada por fluxo (%)	7,7 \pm 3,3	8,5 \pm 3,7	0,42

Dados apresentados como média \pm desvio padrão; valor de p obtido pelo teste *t* não pareado; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index.

RI. Tal diferença era esperada, uma vez que a obesidade tem sido identificada como principal fator causal da RI e hiperglicemia associada a diabetes²³. Também observamos uma maior cintura nas pacientes com RI, o que também era esperado, uma vez que a elevação na cintura é um critério clínico utilizado no próprio diagnóstico da RI¹⁸.

Tanto a PAS quanto a PAD foram mais elevadas nas mulheres com SOP e RI. A associação entre RI e elevação nos níveis de pressão arterial já foi previamente estabelecida: aproximadamente metade de todos os pacientes com hipertensão essencial é resistente à insulina²⁴. A RI também está associada a uma elevação além do normal na pressão arterial durante o exercício²⁵, e o uso de sensibilizadores da ação da insulina pode levar a uma redução na pressão arterial²⁶.

Também observamos alterações nos lipídeos séricos: uma elevação nos TG e uma redução nos valores de HDL nas mulheres com RI, mas não no colesterol total e LDL. Sabe-se que a RI não está tipicamente associada a uma elevação nos níveis de LDL, e sim a uma combinação da elevação dos triglicerídeos associada a uma redução nas concentrações de HDL²⁷.

Em indivíduos com RI, observa-se produção anômala de citocinas pelos adipócitos, como adiponectina, leptina, resistina, e outras citocinas inflamatórias, e de outras citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral- α e interleucina-6. Provavelmente esse é o elo que liga a RI com um estado pró-inflamatório que, associado à dislipidemia, favorece a aterosclerose em sujeitos com RI²⁸. Esse estado inflamatório pode ser confirmado pela diferença significativa observada nos níveis séricos de PCR. Entretanto, não foi observada diferença significativa nos níveis séricos de fator de necrose tumoral- α e interleucina-6, que também são marcadores inflamatórios que podem estar elevados em pessoas com RI²⁹.

Todas essas diferenças observadas em marcadores de risco cardiovascular entre as mulheres com SOP com e sem RI provavelmente têm pouca relação com a função ovariana e sua produção de androgênios, uma vez que não foi observada diferença no volume ovariano, testosterona total e fração de androgênios livre.

Sabe-se que a disfunção endotelial está relacionada à RI, favorecendo a aterosclerose. Esta, por sua vez, é a

Tabela 4 - Comparação entre as mulheres com Síndrome dos ovários policísticos e resistência à insulina (QUICKI \leq 0,33) e sem resistência à insulina (QUICKI $>$ 0,33), corrigido pelo IMC através do ANCOVA

	QUICKI \leq 0,33 (n=18)	QUICKI $>$ 0,33 (n=42)	Valor de p
Cintura (cm)	93,2 \pm 21,9	86,1 \pm 1,1	<0,01
Pressão sistólica (mmHg)	126,0 \pm 3,0	114,9 \pm 1,7	<0,01
Pressão diastólica (mmHg)	82,5 \pm 2,6	77,6 \pm 1,5	0,15
Triglicerídeos (mg/dL)	102,4 \pm 16,9	85,3 \pm 9,6	0,44
HDL (mg/dL)	45,7 \pm 3,0	49,3 \pm 1,7	0,37
Proteína C reativa (mg/L)	4,7 \pm 1,9	4,2 \pm 1,1	0,04
Insulina (μ U/mL)	25,2 \pm 3,1	6,6 \pm 1,8	<0,01
Glicose (mg/dL)	90,1 \pm 2,8	89,0 \pm 1,6	0,10
Distensibilidade da carótida (mmHg ⁻¹)	0,25 \pm 0,02	0,30 \pm 0,01	0,04
Espessura íntima-média (mm)	0,51 \pm 0,03	0,43 \pm 0,02	0,04

Dados apresentados como média \pm erro padrão, estimados pelo teste de análise de covariâncias (ANCOVA), considerando IMC=27,39 kg/m² nos dois grupos; QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index; IMC: índice de massa corpórea.

causa principal de várias doenças cardiovasculares e envolve um processo patológico complexo, o qual se inicia em locais de disfunção endotelial através da retenção, acúmulo e modificações oxidativas de lipoproteínas na parede arterial²⁷. A disfunção endotelial por si leva ao aumento da permeabilidade da camada endotelial e a uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico na parede vascular, podendo ser considerado um marcador precoce de aterosclerose. Além disso, vários fatores de risco para doença cardiovascular, como hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo, levam à disfunção do endotélio³⁰. A alteração na estrutura endotelial pode ser comprovada no grupo de pacientes com RI por apresentarem maior espessura íntima média e maior rigidez da carótida. Como algumas das diferenças observadas no risco cardiovascular são independentes do IMC, esses achados reforçam a importância do diagnóstico precoce de RI em mulheres com SOP. Mulheres com SOP e RI devem receber uma atenção especial, pois apresentam um risco mais elevado de desenvolver aterosclerose e doença cardiovascular.

Agradecimentos

À Fundação Waldemar Barnsley Pessoa; às equipes do laboratório e Enfermagem, pela coleta de dados e preocupação com o bem-estar das pacientes.

Referências

- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(4):1357-63.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113-6.

3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
4. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1454-60.
5. de Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):203-7.
6. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(1):131-7.
7. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;103(10):1410-5.
8. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med.* 2004;117(2):109-17.
9. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5711-6.
10. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation.* 2002;106(1):81-5.
11. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2740-6.
12. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest.* 2005;127(6):2254-63.
13. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res.* 2003;11(11):1278-89.
14. Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med.* 2005;5(3):297-308.
15. Lundman P, Eriksson M, Schenck-Gustafsson K, Karpe F, Tornvall P. Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation.* 1997;96(10):3266-8.
16. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(3):813-23.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
18. 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):3143-421.
19. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2402-10.
20. Lizarelli PM, Martins WP, Vieira CS, Soares GM, Franceschini SA, Ferriani RA, et al. Both a combined oral contraceptive and depot medroxyprogesterone acetate impair endothelial function in young women. *Contraception.* 2009;79(1):35-40.
21. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM.* 2002;95(2):67-74.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
23. Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology.* 2008;109(1):137-48.
24. Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, Gasparini P, Passeri M, Reaven GM. Prevalence of hyperinsulinaemia in patients with high blood pressure. *J Intern Med.* 1992;231(3):235-40.
25. Park S, Shim J, Kim JB, Ko YG, Choi D, Ha JW, et al. Insulin resistance is associated with hypertensive response to exercise in non-diabetic hypertensive patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;73(1):65-9.
26. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens.* 2006;19(6):646-53.
27. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther.* 2008;117(3):354-73.
28. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(4):505-28.
29. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14(3-4):222-31.
30. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2005;23(2):233-46.