

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS ENDÓGENOS EM MULHERES NA PERI E PÓS-MENOPAUSA

ASSOCIATION BETWEEN HYPERINSULINEMIA AND ENDOGENOUS ANDROGEN LEVELS IN PERI AND POSTMENOPAUSAL WOMEN

Maria Augusta Maturana¹ Poli Mara Spritzer^{1,2}

ABSTRACT

We evaluated the relationship between hyperinsulinemia and anthropometric, metabolic, and hormonal parameters that might contribute to risk for coronary heart disease in 104 peri and postmenopausal women. Plasma glucose, insulin, LH, FSH, sex hormone binding globulin (SHBG), and total testosterone (TT) were determined. Free androgen index (FAI) and fasting insulin to glucose ratio (IGR) were calculated. The cut-off point to define hyperinsulinemia was established at 23 mIU/mg. Mean age was 54.8 years. Mean age at menopause was 47.7 years. Body mass index (BMI) was >25 in 46 patients, and 28 (26.9%) were hyperinsulinemic. BMI, waist circumference, triglycerides, and 2-hour post-glucose insulin levels were significantly higher in hyperinsulinemic patients. Hyperinsulinemic patients had higher TT levels ($p=0.02$), FAI ($p=0.0001$), and lower SHBG levels ($p=0.003$). Positive correlations were observed between IGR and BMI, waist to hip ratio, waist circumference, and triglycerides. IGR and HDL-C were negatively correlated. IGR presented a positive association with TT and FAI, and a negative association with SHBG. FAI contributed positively to IGR, independently of BMI, age, or time since menopause. In conclusion, androgen levels may be important determinants of cardiovascular risk in peri and postmenopausal women. However, this observation should be confirmed by longitudinal studies.

Key words: menopause, androgens, lipoproteins, hyperinsulinemia, triglicerídes .

¹ Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil.

² Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Apoio: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul) e PRONEX 26/98 (Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência em Pesquisa).

Publicado em: *Metabolism*, 51:238-243, 2002.

INTRODUÇÃO

O risco de doença cardiovascular (DCV) é menor em mulheres na pré-menopausa quando comparadas à homens da mesma idade.^{1,2} Contudo, essa vantagem, que tem sido atribuída ao estrogênio ovariano, desaparece até a idade de 75 anos.^{3,4} O mecanismo cardioprotetor do estrogênio endógeno parece envolver ações em lipoproteínas sanguíneas bem como ação direta na função endotelial.⁵ Conseqüentemente, mulheres na pós-menopausa, pela baixa produção de estrogênios, perdem esse efeito protetor.

Outros fatores hormonais e metabólicos também parecem contribuir para o desenvolvimento da DCV. A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória,

por exemplo, geralmente são acompanhadas por um conjunto de anormalidades que aumentam o risco para DCV.^{6-8,9} Nesse contexto, recentemente estudamos a associação entre hiperinsulinemia e níveis de óxido nítrico (NO) em mulheres na pós-menopausa, sem doença clínica.¹⁰ Nossos resultados mostraram uma associação negativa e forte entre a relação insulina/glicose (IG) e níveis de NO, em mulheres hiperinsulinêmicas na pós-menopausa, sugerindo que esse pode ser um dos mecanismos responsáveis pelo aumento no risco para DCV nessa população.

A associação clínica entre resistência insulínica, hiperinsulinemia compensatória, obesidade e hiperandrogenismo está bem descrita em mulheres na pré-

menopausa com síndrome dos ovários policísticos.¹¹⁻
¹³ Por outro lado, alguns estudos têm mostrado uma associação entre níveis de insulina e androgênios, em mulheres na pré-menopausa sem evidência de doença clínica.^{14,15} Contudo, pouca atenção tem sido dada a essa associação em mulheres na pós-menopausa,^{16,18} grupo com maior risco para DCV. Portanto, nosso objetivo foi avaliar a associação entre hiperinsulinemia e parâmetros demográficos, antropométricos, metabólicos e hormonais que podem ter efeito no risco para DCV em mulheres na peri e pós-menopausa.

MÉTODOS

Pacientes

Este trabalho incluiu mulheres na peri e pós-menopausa avaliadas em um período de tempo de 20 meses. O estudo foi realizado no ambulatório da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. As pacientes foram encaminhadas de postos de saúde da mesma cidade e região metropolitana. Pacientes diabéticas ou com alterações hepáticas, renais ou tireoideanas foram excluídas.

Cento e quatro pacientes na pós-menopausa foram avaliadas. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) menopausa, definida como última menstruação há um ano ou 6 meses e níveis de FSH superior a 35 mUI/ml; 2) idade superior a 40 anos; 3) ausência de uso de qualquer medicação com efeito sobre os níveis hormonais ou em lipoproteínas e glicemia nos últimos 3 meses. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e todas as participantes assinaram o termo de consentimento informado.

Protocolo do estudo

Anamnese detalhada e exame físico foram efetuados. Foram mensurados peso, altura, circunferência da cintura, circunferência do quadril, e calculados o índice de massa corporal (IMC, kg/m²) e relação cintura/quadril (RCQ = C/Q). As mensurações da pressão arterial sistólica (primeira fase) e diastólica (quinta fase) foram obtidas com esfigmomanômetro, no antebraço direito, após um tempo mínimo de repouso de 10 minutos, em posição supina. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg, pressão arterial diastólica igual ou maior que 90 mmHg, ou uso corrente de medicação anti-hipertensiva.¹⁹

A avaliação laboratorial consistiu de dosagens bioquímicas e hormonais, realizadas no Laboratório de Bioquímica e de Radioimunoensaio do HCPA e no Laboratório de Endocrinologia Molecular e Neuroendocrinologia do Departamento de Fisiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, utilizando

kits comerciais. Todas as coletas de sangue foram realizadas após 3 dias de dieta com 300 g de carboidrato. Duas amostras sanguíneas foram coletadas em veia de antebraço para determinação de glicose e insulina plasmática: uma após período mínimo de jejum de 12 horas e outra após 2 horas de 75 g de glicose. Amostras sanguíneas também foram obtidas para determinação de LH, FSH, globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e testosterona total (TT). Todas as coletas de sangue foram realizadas entre 7h30min e 9 hs.

O índice de androgênios livre (IAL) foi estimado dividindo-se T (nmol/L) por SHBG (nmol/L) x 100. Para o cálculo da relação insulina/glicose (IG), insulina em jejum foi dividida por glicemia em jejum, conforme estudos prévios.^{20,21} O ponto-de-corte para definição de hiperinsulinemia foi estabelecido em 23 mUI/mg, levando-se em conta o limite superior de normalidade para insulina (25 mIU/ml) e para glicemia (110 mg/dl).

Dosagens

Foram dosados colesterol total e a fração HDL, determinados a partir de método colorimétrico e enzimático, e calculada a fração LDL a partir da fórmula: LDL = CT – (TG/5 + HDL). Os níveis de triglicerídeos (TG) foram mensurados utilizando-se hidrólise enzimática (método GPO-PAP); os de glicemia, em jejum e duas horas após ingestão de 75 g de glicose, foram determinados a partir do método enzimático colorimétrico. Níveis de LH e FSH foram mensurados por ensaio imunofluorimétrico específico (Wallac, Turku, Finland), com coeficientes de variação (CV) intra e interensaio de 6,7% e 11%, respectivamente, para LH e 6,6% e 10,2% para o FSH. A sensibilidade do ensaio era de 0,12 IU/L para o LH, e 0,05 IU/L para o FSH. Níveis de TT foram mensurados com método RIA (DPC, Los Angeles, CA) com sensibilidade de 0,04 ng/ml, e CV intra e interensaio de 8,5% e 10,3%, respectivamente. SHBG foi mensurada por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA), com sensibilidade de 0,2 nmol/L, e CV intra e interensaio de 6,1% e 8,0%, respectivamente. Níveis de insulina foram mensurados, usando-se anticorpo duplo RIA (CIS bio international, Massachusetts, USA), com sensibilidade de 2,0 mIU/ml e CV intra e interensaio de 7,5% e 9%, respectivamente.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como médias ± dp ou medianas e intervalo interquartil. Comparações entre dois grupos foram analisadas pelo teste “t” de Student; comparações entre medianas foram analisadas usando-se Teste Mann-Whitney U. Correlações bivariadas entre variáveis numéricas contínuas foram examinadas usando-se coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman, conforme natureza gaussiana ou não-gaussiana da variável, respectivamente. Um modelo de regressão múltipla foi

ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERINSULINEMIA E NÍVEIS DE ANDROGÊNIOS ENDÓGENOS

utilizado para avaliar a relação entre IG como variável dependente e ITL, idade, tempo de amenorréia e IMC como variáveis independentes.

A análise estatística foi realizada usando-se *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, Chicago, IL, USA), sendo considerado como significativo um valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características demográficas, antropométricas e hormonais das 104 mulheres deste estudo estão apresentadas na Tabela 1. As pacientes tinham em média 54,8 anos e a idade média da menopausa era de 47,7 anos. Quarenta e seis pacientes apresentaram IMC superior a 25 kg/m² (sobrepeso = 44,2%). Quarenta e duas pacientes (42%) preencheram critérios para diagnóstico de HAS. Nesta amostra, 18 pacientes (19,7%) apresentaram intolerância à glicose.

A Tabela 2 mostra dados clínicos, antropométricos e metabólicos da amostra. Para análise desses dados, as pacientes foram estratificadas em dois grupos de acordo com a relação IG: pacientes normoinsulinêmicas (IG ≤ 23 mIU/mg) e hiperinsulinêmicas (IG > 23 mIU/mg). Entre as 104 pacientes, 28 apresentaram uma relação insulina/glicose superior a 23 mUI/mg e foram consideradas como hiperinsulinêmicas (26,9 %). O IMC e a cintura foram significativamente superiores no grupo hiperinsulinêmico. As variáveis metabólicas, níveis de triglicéridos e insulina 2 h pós-glicose também foram superiores em mulheres hiperinsulinêmicas em comparação com as normoinsulinêmicas.

Tabela 1. Dados demográficos, antropométricos e hormonais da população estudada (n=104)

	Média	DP	Mediana	IQ(25-75%)
Idade (anos)	54,8	6,1		
Idade de menopausa (anos)	47,7	4,6		
Tempo de amenorréia (102) (anos)			5,0	2,8 - 11
IMC (kg/m ²)	27,7	4,5		
Cintura (103) (cm)			86	81 - 94,0
RCQ (103)	0,84	0,064		
TA sistólica (99) (mmHg)	128,6	21,6		
TA diastólica (99) (mmHg)	79,9	12,1		
LH (103) (mUI/ml)			29,9	23,1 -40,3
FSH (mUI/ml)			75,9	60 -93,7

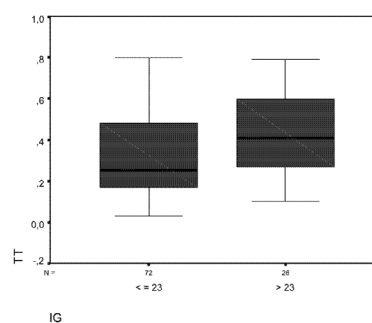
Tabela 2. Parâmetros clínicos, antropométricos em mulheres normo e hiperinsulinêmicas na peri e pós-menopausa

	Grupo normoinsulinêmico	Grupo hiperinsulinêmico	P
	IG ≤ 23 μIU/mg (n=76)	IG > 23 μIU/mg (n=28)	
Idade (anos)	54,7±6,3	54,9±5,62	0,868
Idade da menopausa (anos)	47,5±4,7	48,1±4,3	0,545
Tempo de amenorréia(anos)	4,9 (2,6 -11)	5 (2,3 -9,15)	0,461
IMC (kg/m ²)	27,1±4,8	29,2±3,5	0,034
Circunferência da cintura (cm)#	85 (79,7 -95,0)	88 (83,5 -94,0)	0,046
RCQ	0,84 ± 0,06	0,86 ± 0,05	0,177
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,4±21,81	128,86±21,4	0,931
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,8±11,2	82,71±14,1	0,152
Glicemia em jejum (mg/dl)	91,2±11,3	89,3±8,7	0,425
Glicemia 2 -h (mg/dl)	114,3±30,6	121,5±40,09	0,370
Colesterol total (mg/dl)	235,1±36,5	238,2±38,62	0,698
HDL-C (mg/dl)	56,1±12,9	51,39±9,48	0,079
LDL-C (mg /dl)	155,2±36,1	154,4±34,2	0,905
Triglicéridos (mg/dl)#	108 (72,5 -137,5)	135 (105 -191)	0,010
Insulina em jejum (μUI/ml)#	13,9 (11,2 -17,5)	24,8 (23,0 -29,9)	0,000
Insulina 2 -h (μUI/ml)#	55,8 (35,1 -93,7)	105 (48 -194,5)	0,005

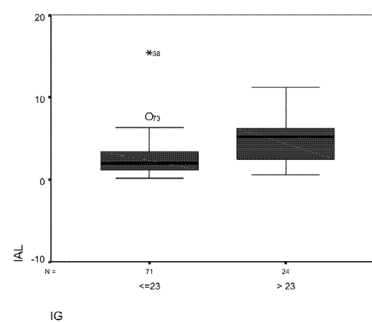
Valores expressos em média + - dp (teste t Student) ou # mediana e intervalo interquartil (25- 75%) (teste Mann-Whitney).

Considerando-se as variáveis hormonais, não se observaram diferenças entre os grupos quanto aos níveis de LH, FSH. Como mostrado na Figura 1, pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram níveis significativamente mais elevados de TT (p= 0,02, Figura 1A) e IAL (p= 0,0001, Figura 1B) e níveis menores de SHBG (p= 0,003, Figura 1C).

A



B



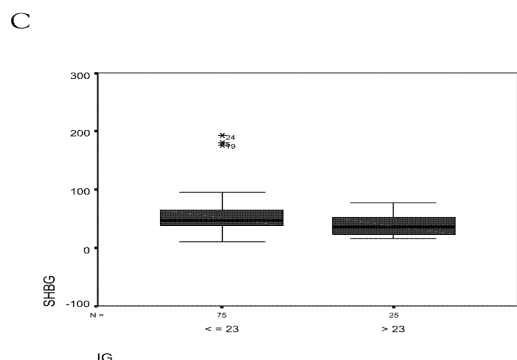


Figura 1. Níveis hormonais em mulheres normo e hiperinsulinêmicas, na peri e pós-menopausa. A) Concentrações de testosterona total; B) Índice de testosterona livre (ITL); C) Níveis de SHBG. A linha transversal em cada caixa, representa a mediana, enquanto as linhas superior e inferior, mostram o intervalo interquartil. As linhas superior e inferior fora da caixa, mostram valor mínimo e máximo.

A Tabela 3 mostra a associação entre IG e variáveis antropométricas, metabólicas e hormonais na amostra de 104 mulheres na pós-menopausa. Correlações significantes e positivas foram observadas entre IG e IMC, RCQ, circunferência da cintura e triglicerídeos. Uma correlação negativa foi observada entre IG e HDL-C. A IG apresentou, ainda, uma correlação significativa e positiva com TT e ITL (Tabela 3 e Figura 2 A) e significativa e negativa com SHBG (Figura 2B).

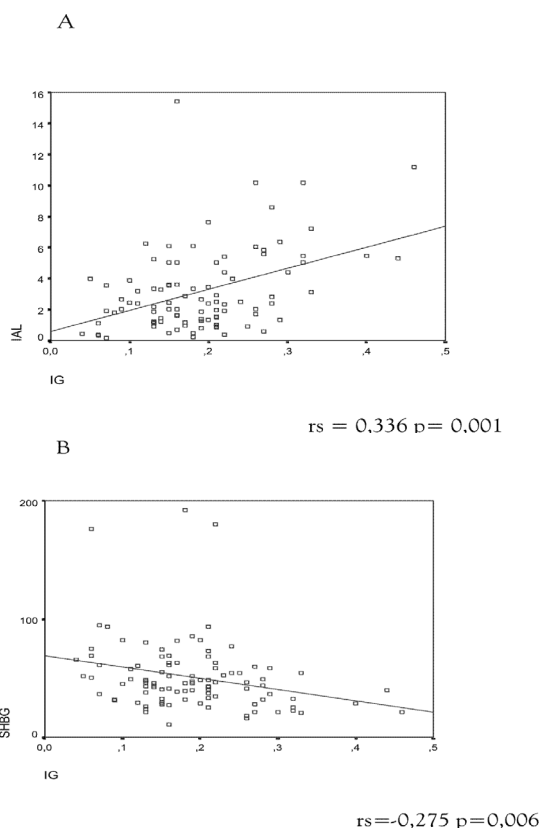


Figura 2. A) Correlação entre razão insulina e glicose (IG) e índice de testosterona livre (ITL) na população estudada (n=104); B) correlação entre IG e SHBG na população estudada (n=104).

Tabela 3. Correlações entre índice IG e variáveis antropométricas, metabólicas e hormonais

Variável	Coefficiente de correlação	P
Idade (anos)	r = 0,06	0,518
Idade de menopausa (anos)	r = 0,052	0,605
Tempo de amenorréia (anos)	rs = - 0,06	0,533
IMC (kg/m ²)	r = 0,298	0,002
Cintura (cm)	r = 0,254	0,010
RCQ	r = 0,213	0,031
Colesterol total (mg/dl)	r = 0,02	0,839
HDL-C (mg/dl)	r = -0,21	0,028
LDL-C (n=99) (mg/dl)	r = -0,07	0,472
Triglicerídeos (mg/dl)	rs = 0,363	0,000
TT (n=101) (ng/ml)	rs = 0,23	0,022

r = coeficiente de correlação de Pearson

rs = coeficiente de correlação de Spearman

Considerando-se os resultados da análise de regressão linear, na qual foi observada correlação significativa entre os índices IG e IAL, um modelo de regressão linear múltipla foi construído, utilizando-se IG como variável dependente, para testar a hipótese de que níveis de IAL poderiam influenciar os níveis de IG. Para testar a influência da idade, obesidade e tempo transcorrido desde a menopausa, sobre a associação entre IAL e IG, foram inseridos como variáveis independentes idade, tempo de amenorréia e IMC.

Como observado na Tabela 4, o IAL apresentou uma correlação positiva e significativa com IG, independentemente do IMC, idade ou tempo de amenorréia.

Tabela 4. Modelo de regressão múltipla, do índice IG versus idade, tempo de amenorréia, ITL e IMC

Variáveis independentes	Variável dependente: IG	
	Coefficiente β	P
Idade	-0,009	0,949
Tempo de amenorréia	-0,022	0,871
ITL	0,366	0,000
IMC	0,250	0,011
R ² = 0,233		

DISCUSSÃO

A média de idade da mostra de mulheres pós-menopáusicas incluídas no trabalho (54,8 anos) foi semelhante a outros estudos já publicados.^{16,17} Embora a duração da menopausa não tenha sido um critério de exclusão, a mediana do tempo de amenorréia foi de 5 anos, correspondendo aos anos iniciais da menopausa. Outros estudos excluíram pacientes com tempo de amenorréia superior a 5²² e 10 anos.²³ Assim como outros pesquisadores, caracterizamos menopausa como tempo mínimo de 1 ano de amenorréia.^{17,18,24} Porém, também incluímos pacientes com, no mínimo, 6 meses de amenorréia; para estes casos, adotamos critério adicional de inclusão, ou seja, níveis de FSH > 35 mIU/ml, como proposto por Sites *et al.*²⁵ Portanto, a presente amostra pode ser definida como sendo constituída de mulheres na peri e pós-menopausa.

Neste estudo, a relação insulina/glicose (IG) foi usada como marcador da sensibilidade insulínica. Estudos prévios têm mostrado que, em pessoas não-diabéticas, níveis de insulina em jejum se correlacionam com medidas diretas de resistência insulínica. Além disso, a relação glicose/insulina tem sido descrita também como indicador eficiente de resistência insulínica em mulheres com síndrome dos ovários policísticos (PCOS).^{10,20,27,28} Na população em estudo 26 % das mulheres foram consideradas hiperinsulinêmicas, com IG superior a 23 mIU/mg.

Níveis de SHBG também podem ser considerados marcadores de resistência insulínica em humanos.²⁹ A concentração de SHBG é um indicador indireto do balanço androgênio/estrogênio, ou seja, diminuição de SHBG resulta em alteração neste balanço no sentido do androgênio. Nossas pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram níveis medianos de SHBG inferiores aos das pacientes normoinsulinêmicas. A análise bivariada demonstrou associação negativa entre SHBG e IG, já mostrada em outros estudos.^{17,30}

No presente estudo, examinou-se a hipótese de que a hiperinsulinemia, um fator de risco para DCV, poderia estar associada aos níveis de androgênio endógeno, em mulheres na pós-menopausa sem doença clínica evidente, como já mostrado em mulheres na pré-menopausa.¹⁴ Nossos dados indicam que tal associação existe mesmo dentro dos limites fisiológicos da testosterona total e androgênios livres. Qual das anormalidades (hiperinsulinemia ou níveis alterados de androgênios) pode ser causal, ainda não está claro. Contudo, androgênios estão associados à obesidade central, induzindo resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinemia.^{31,32} Além disso, os hormônios sexuais parecem ter um papel no controle dos receptores da insulina.^{33,34} Por outro lado, a hiperinsulinemia pode aumentar a produção de androgênios pelos ovários³⁵ e pode suprimir a produção de SHBG no fígado.³⁶ Em mulheres obesas com PCOS, a diminuição nos níveis de insulina com metformin foi associada com melhora do hiperandrogenismo.³⁷

Na literatura, há evidências mostrando que os androgênios desempenham um papel no controle de metabolismo da glicose e insulina e também podem mediar algumas conseqüências da resistência insulínica sobre o sistema cardiovascular em mulheres na pós-menopausa. Um estudo de base populacional³² mostrou uma associação positiva entre níveis de glicemia em jejum e S-DHEA e uma associação negativa entre glicemia em jejum e SHBG. Haffner *et al.*¹⁷ também mostraram uma correlação negativa entre níveis de SHBG com triglicérides e insulina e uma correlação positiva entre SHBG e níveis de HDL-C em 101 mulheres na pós-menopausa. Após ajuste por IMC e RCQ, as associações negativa entre SHBG e insulina e positiva com HDL-C permaneceram significativas. Nesse estudo, não foi demonstrada associação entre níveis de SHBG e pressão arterial. Outro estudo de Haffner *et al.*¹⁸, também mostrou uma associação entre níveis de androgênios e outros fatores de risco para DCV, em mulheres pós-menopáusicas. Níveis de TT mostraram uma correlação positiva e significativa com colesterol total e pressão arterial sistólica e diastólica e inversa com HDL-C e razão HDL-C/colesterol total. Níveis de testosterona livre foram significativa e inversamente correlacionados com HDL-C e com a razão HDL-C/colesterol total.

Em recente estudo realizado em mulheres pré-menopáusicas, com ciclos menstruais regulares, Ivandíc *et al.*¹⁴ observaram uma correlação positiva entre níveis de testosterona livre e insulina em jejum. Porém, essa correlação foi dependente de outras variáveis como o IMC e SHBG. Uma vez que a amostra por nós estudada foi mais homogênea, e as pacientes foram estratificadas pela relação IG somente após inclusão no estudo, foi possível demonstrar uma associação significativa entre níveis de androgênios e a relação IG, independente da idade, tempo de menopausa e obesidade, nestas mulheres na pós-menopausa.

Nossas pacientes hiperinsulinêmicas apresentaram valores superiores de IMC, circunferência da cintura e níveis de triglicérides e androgênios, bem como menor concentração de SHBG. Os resultados de vários estudos indicam a importância da circunferência da cintura como variável antropométrica útil para identificar pacientes com maior risco para alterações metabólicas. Obesidade em geral, e especialmente distribuição central de gordura corporal, estão associadas com resistência insulínica.²⁵ Da mesma forma, um estudo feito por Ross *et al.*³⁸ incluiu mulheres obesas (IMC > 27 kg/m²) e mostrou forte correlação entre circunferência da cintura com insulina em jejum e área sob a curva de insulina. Haffner³⁹ mostrou que peso, IMC, circunferência da cintura e RCQ são preditores positivos de diabetes tipo-2, independente de idade e sexo; na análise multivariada, circunferência da cintura foi o único preditor independente de diabetes, em modelo que incluiu outras variáveis antropométricas. Estudos epidemiológicos têm mostrado também que

hiperinsulinemia e resistência insulínica são associadas com alterações metabólicas, como o aumento em níveis de triglicérides e LDL-C, e diminuição em níveis de HDL-C.^{9, 40,41} Embora dentro dos limites de normalidade, níveis mais elevados de triglicérides observados em nossas pacientes hiperinsulinêmicas confirmam esses achados.

Os efeitos da transição menopáusicas na sensibilidade à insulina ainda não estão bem estabelecidos. Berger *et al.*⁴² mostraram que níveis de insulina foram significativamente mais elevados em mulheres na pós-menopausa comparadas àquelas na pré-menopausa. Matthews *et al.*⁴³, por outro lado, mostraram que a menopausa natural não afetou níveis plasmáticos de insulina e glicose. Adicionalmente, Peters *et al.*²⁴ não encontraram diferença com significância estatística entre níveis de insulina de 93 mulheres pré-menopausicas e de 93 pacientes pós-menopausicas pareadas por idade. Em outro estudo, mulheres na pós-menopausa apresentaram um aumento em níveis de insulina em comparação a mulheres na pré-menopausa pareadas por idade.⁴⁴

Embora no presente estudo nosso objetivo não tenha sido avaliar o papel da menopausa *per se* na resistência insulínica, a ausência de diferença significativa entre pacientes normo e hiperinsulinêmicas em relação às variáveis idade, idade da menopausa e tempo de amenorréia sugere que esses fatores não exerçam influência sobre a sensibilidade insulínica, neste grupo de pacientes. Além disso, idade e tempo de menopausa não se correlacionaram com a relação IG. Resultado similar foi encontrado por Barret-Connor *et al.*¹⁶ em grande estudo que avaliou 869 mulheres na pós-menopausa. Esses autores observaram uma elevação dos níveis plasmáticos de glicemia com a idade, mas não da insulina.

Em conclusão, nossos dados indicam uma associação entre hiperinsulinemia e níveis séricos de androgênios em mulheres peri e pós-menopáusicas, sem doença clínica evidente. Os resultados apresentados sustentam a noção de que níveis de androgênios podem ser importantes determinantes para a presença de fatores de risco para DCV. Estudos longitudinais, entretanto, são ainda necessários para confirmar a relevância clínica dos androgênios em determinar risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A.-M., Pajak, A. (1994). Myocardial infarction and coronary deaths in the WHO MONICA Project: registration procedures, event rates and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in 4 continents. *Circulation*, **90**, 583-612.
2. Barrett-Connor, E., Bush, T.L. (1991). Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA*, **265**, 1861-7.
3. Assmann, G., Carmena, R., Cullen, P., Fruchart, J.-C., Jossa, F., Lewis, B., Mancini, M., Paoletti, R. (1999).. Coronary heart disease: reducing the risk: a worldwide view. International Task Force for the Prevention of Coronary Heart Disease. *Circulation*, **100**, 1930-8.
4. Skafar, D. F., Xu, R., Morales, J., Ram, J., Sowers, J. R. (1997). Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **90**, 3913-8.
5. Lieberman, E. H., Gerhard, M. D., Uehata, A., Walsh, B. W., Selwyn, A. P., Ganz, P., Yeung, A. C., Creager, M. A. (1994). Estrogen improves endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann. Intern. Med.*, **121**, 936-41.
6. Reaven, G. M. (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, **37**, 1595-607.
7. Reaven, G. M. (1993). Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann. Rev. Med.*, **44**, 121-31.
8. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E. (1991). Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, **14**, 173-94.
9. Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchel, B. D., Morales, P. A., Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin- resistance syndrome (síndrome X). *Diabetes*, **41**, 715-22.
10. Spritzer, P.M., Maturana, M. A., Farias, A., Bittencourt Jr., P. I. H. (2000). Nitric oxide levels and hyperinsulinemia in postmenopausal women: relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Gynecol. Endocrinol.*, **14**, 73. [abstract OP87]
11. Wild, R. A. (1996). Metabolic and cardiovascular issues in women with androgen excess. *The Endocrinologist*, **6**, 120-4.
12. Sarrel, P.M. (1998). Cardiovascular aspects of androgens in women. *Semin. Reprod. Endocrinol.*, **16**, 121-8.
13. Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., Laumas, V., Dobrjansky, A. (1987). Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **65**, 499-507.
14. Ivandic, A., Prpic-Krizevac, I., Sucic, M., Juric, M. (1998). Hyperinsulinemia and sex hormones in healthy premenopausal women: relative contribution of obesity, obesity type, and duration of obesity.

- Metabolism*, 47, 13-9.
15. Sherif, K., Kushner, H., Falkner, B. E. (1998). Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African- American women. *Metabolism*, 47(1), 70-4.
 16. Barret-Connor, E., Schrott, H. G., Greendale, G., Kritz-Silverstein, D., Espeland, M. A., Stern, M. P., Bush, T., Perlman, J. A. (1996). Factors associated with glucose and insulin levels in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care*, 19, 333-40.
 17. Haffner, S. M., Dunn, J. F., Katz, M. S. (1992). Relationship of sex hormone- binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose, and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism*, 41, 278-84.
 18. Haffner, S. M., Newcomb, P. A., Marcus, P. M., Klein, B. E. K., Lein, R. (1995). Relation of sex hormones and dehydroepiandrosterona sulfate (DHEA-SO4) to cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, 142, 925-34.
 19. Joint National Committee. (1993). The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch. Intern. Med.*, 154-83.
 20. Spritzer, P. M., Poy, M., Wiltgen, M., Lhullier, F. (1998). Endocrine metabolic features in hirsute patients with PCOS or idiopathic hirsutism: the influence of obesity. Proceedings of the Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO'98), New Orleans, USA, p.196. [abstract P1-364]
 21. Spritzer, P. M. The role of age and obesity in patients with idiopathic hirsutism and PCOS. Endocrine and metabolic features (symposium). *Gynecol. Endocrinol.*, 14, 227. [abstract S18]
 22. Cicinelli, E., Ignarro, L. J., Matteo, M. G., Galantino, P., Schonauer, L. M., Falco, N. (1999). Effects of estrogen replacement therapy on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women. *Am. J. Obst. Gynecol.*, 180(2), 334-9.
 23. The Writing Group for the PEPI Trial. (1995). Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA*, 273, 199-208.
 24. Peters, H. W., Westendorp, I. C. D., Hak, A. E., Grobbee, D. E., Stehouwer, C. D. A., Hofman, A., Witteman, J. C. M. (1999). Menopausal status and risk factors for cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 246, 521-8.
 25. Sites, C. K., Calles-Escandón, J., Brochu, M., Butterfield, M., Ashikaga, T., Poehlman, E. T. (2000). Relation of regional fat distribution to insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil. Steril.*, 73, 61-5.
 26. Laakso, M. (1993). How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Amer. Epidemiol.*, 42, 1232-41.
 27. Parra, A., Ramirez, A., Espinosa de los Monteros, A. (1994). Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Rev. Invest. Clin.*, 46, 363-8.
 28. Legro, R. S., Finegood, D., Dunaif, A. (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 2694-8.
 29. Nestler, J. E. (1993). Sex hormone- binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 273-4.
 30. Preziosi, P., Barret-Connor, E., Papoz, L., Roger, M., Saint-Paul, M., Nahoul, K., Simon, D. (1993). Interrelation between plasma sex hormone-binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J. Endocrinol. Metab.*, 76, 283-7.
 31. Larsson, H., Ahren, B. (1996). Androgen activity as a risk factor for impaired glucose tolerance in postmenopausal women. *Diabetes Care*, 19, 1399-403.
 32. Khaw, K. T., Barrett-Connor, E. (1991). Fasting plasma glucose levels and endogenous androgens in non-diabetic postmenopausal women. *Clin. Sci.*, 80, 199-203.
 33. Bertoli, A., Pirro, R., Fusco, A., Greco, A. V., Magnatta, R., Lauro, R. Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones on insulin binding during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 50(2), 246-50.
 34. Godsland, I. F. (1996). The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J. Intern. Med. Supp.*, 738, 1-60.
 35. Poretsky, L., Kalin, M. F. (1987). The gonadotropic function of insulin. *Endocr. Rev.*, 8(2), 132-41.
 36. Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S., Clore, J. N., Blackard, W. G. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone- binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72(1), 83-9.
 37. Nestler, J. E., Jakubowicz, D. J. (1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 335(9), 617-23.
 38. Ross, R., Fortier, L., Hudson, R. (1996).. Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care*, 19, 1404-10.
 39. Haffner, S. M. (2000). Obesity and metabolic syndrome: the San Antonio Heart Study. *Br. J. Nutr.*, 83, S67-S70.

40. Howard, B. V. (1999). Insulin resistance and lipid metabolism. *Am. J. Cardiol.*, 84, 28j-32j.
41. Ferrannini, E., Haffner, S. M., Mitchell, B. D., Stern, M.P (1991). Hyperinsulinaemia: the key feature of cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*, 34, 416-22.
42. Berger, G.M. B., Naidoo, J., Gouden, N., Gouws, E. (1995). Marked hyperinsulinaemia in postmenopausal, healthy Indian (Asian). *Diabetic Med.*, 12, 788-95.
43. Matthews, K. A., Meilahn, E., Kuller, L., Kelsey, S. F., Caggiula, A. W., Wing, R. R. (1989). Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 321, 641-6.
44. Poehlman, E. T., Toth, M. J., Gardner, A. W. (1995). Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. *Ann. Intern. Med.*, 123, 673-5.