

VALÉRIE VIEIRA

**INFLUÊNCIA DO GRAU E TIPO DE OBESIDADE NA SHBG, NAS
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E NOS FACTORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES**

TRABALHO DE INVESTIGAÇÃO

1993

Valérie Vieira

**INFLUÊNCIA DO GRAU E TIPO DE OBESIDADE NA SHBG, NAS
ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS E NOS FACTORES DE RISCO
CARDIOVASCULARES**

Trabalho de investigação realizado de acordo com o Regulamento de Estágios aprovado pelo Conselho Científico do Curso Superior de Ciências da Nutrição e pela portaria nº 154/87

Orientador : J.P. Lima Reis
prof. Auxiliar Convidado do
Curso Superior de Ciências da Nutrição

1993

INDICE



1.-SUMÁRIO	2
2.- INTRODUÇÃO	4
3.- OBJECTIVOS	15
4.- DOENTES E MÉTODOS	16
5.- RESULTADOS	20
6.- DISCUSSÃO	30
7.- CONCLUSÕES	35
8.- AGRADECIMENTOS	36
9.- BIBLIOGRAFIA	37
10. ANEXOS	43

SUMÁRIO

A obesidade define-se como um excesso da quantidade de tecido adiposo no organismo. Está associada a um grande número de alterações metabólicas como a hipertensão arterial, dislipidemias, diabetes mellitus tipo II, factores de risco de doença cardiovascular.

De acordo com a distribuição da gordura corporal, a obesidade é classificada de andróide ou ginóide determinada pela relação do perímetro da cinta e do perímetro da anca. A obesidade de tipo andróide está associada a um maior número de complicações graves.

Além de determinar a importância do grau e tipo de obesidade nas alterações a nível endócrino e da proteína SHBG e a sua influência nos factores de risco cardiovasculares, estudámos antropometricamente e analiticamente 21 mulheres obesas ($36,7 \pm 8,5$ anos) e um grupo testemunha ($n = 13$, $34,5 \pm 8,5$ anos).

Os resultados são apresentados como médias \pm desvios padrões. Para o estudo estatístico usamos o teste T-student e a análise de regressão linear, considerando significativos os valores de $p < 0,05$.

Verificámos existir diferenças significativas entre os dois grupos para todas as variáveis antropométricas: peso actual ($90,1 \pm 15,7$ vs $52,4 \pm 6,2$, $p < 1,37E10$), excesso ponderal ($33,7 \pm 14,5$ vs $-1,9 \pm 4,6$, $p < 6,64E-10$), IMC ($35,8 \pm 6,03$ vs $21,9 \pm 2,3$, $p < 1,49E-10$) e PC/PA ($0,87 \pm 0,09$ vs $0,74 \pm 0,05$, $p < 9,66E-06$) excepto para a idade e estatura.

Encontrámos correlações directas significativas entre os triglicerídeos e a idade, o excesso ponderal e IMC ($r = 0,42$, $p < 0,05$; $r = 0,5$, $p < 0,02$; $r = 0,46$, $p < 0,03$ respectivamente).

Verificámos ainda uma correlação significativa entre SHBG e colesterol HDL ($r = 0,47$, $p < 0,03$). Na avaliação dos outros parâmetros não obtivemos correlações com significado estatístico.

Todavia, na obesidade de grau 2 (da classificação de Garrow) encontrámos correlações negativas significativas entre IMC - SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$) e PC/PA - SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$). Foi também constatada uma correlação

inversa entre o colesterol HDL e testosterona livre ($r = -0,65$, $p < 0,01$) neste mesmo grupo.

Ao analisarmos de novo as mesmas correlações para a obesidade de grau 3, verificámos correlações fortes entre IMC e glicose ($r = 0,99$, $p < 0,00003$), IMC e colesterol total ($r = 0,93$, $p < 0,01$). Foi encontrada uma associação directa ente PC/PA e insulina, mas sem significado estatístico, possivelmente devido ao reduzido tamanho da amostra.

Concluimos que:

1) existe um aumento significativo dos níveis de glicose, insulina e testosterona livre na obesidade;

2) a hipertrigliceridemia está correlacionada com o IMC e o excesso ponderal;

3) o IMC e o PC/PA estão associados a uma diminuição significativa dos níveis de SHBG;

4) a correlação encontrada entre o colesterol HDL e a SHBG sugere que a diminuição da SHBG poderá ter papel importante na doença coronária.

INTRODUÇÃO

A OBESIDADE é a perturbação nutricional mais corrente dos países mais desenvolvidos e tem consequências importantes e significativas em vários parâmetros endocrinológicos (2). A resistência à insulina e o hiperinsulinismo associam-se-lhe frequentemente e contribuem para o aparecimento de diabetes, de hipertensão e possivelmente, da arterosclerose (1). No que se refere aos aspectos ginecológicos da reprodução, o excesso de gordura corporal tem sido significativamente associado com disfunções anovulatórias, hiperandrogenismo e carcinomas sensíveis a hormonas. Para avaliar o impacto da obesidade, independentemente da influência de doenças associadas, tentamos avaliar as alterações na homeostasia dos androgénios, insulina/glicose, em mulheres obesas de outro modo assintomáticas (2).

Definição e medição de Obesidade:

A obesidade é definida como excesso de massa adiposa, da qual o peso é um fraco indicador. Existem inúmeras técnicas de avaliação do tecido adiposo, técnicas de imagem, precisas mas de difícil aplicação em grande escala (medição directa). Existem métodos de avaliação indirecta: impedância bioeléctrica, medidas de densidade corporal, técnicas de diluição, e métodos antropométricos clínicos (relações de altura/peso, medidas de área corporal, pregas cutâneas, perímetros, etc...) simples e razoavelmente seguros. Na falta dos métodos mais avançados, propuseram-se diferentes "índices", o peso relativo obtido através da comparação do peso com o peso dito ideal ou desejável (segundo a fórmula de Lorentz ou as tabelas da "Metropolitan Life Insurance Company") e o índice de massa corporal ou índice de Quetelet definido pela relação $\text{Peso/Altura}^2(\text{Kg/m}^2)$ que tem a vantagem de ser pouco dependente do sexo e da altura (3). No entanto, mesmo em relação a este índice, há autores que consideram que em mulheres a relação $\text{Peso/Altura}(\text{Kg/m})$ possa ser um índice mais apropriado (2).

Está comprovado por numerosos estudos prospectivos e retrospectivos que os obesos têm um risco aumentado de morbidade e mortalidade. Neles se comprovou, por exemplo, que as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e a litíase biliar são mais frequentes (4). Foi também possível concluir que é a partir de pesos relativos superiores a 120%, (considerando 100% o peso ideal ou de referência), que as complicações da obesidade se tornam evidentes e enquanto que o excesso de mortalidade só se torna aparente para pesos relativos superiores a 130%. A relação entre a obesidade e a mortalidade só é significativa até aos 60 anos e é tanto mais evidente quanto mais cedo a obesidade se instalar (1). O risco de mortalidade aumenta a partir de um índice de massa corporal (IMC) tão baixo como 22, mas torna-se verdadeiramente inaceitável a partir de 30 (3).

Tipo de Obesidade:

É facto assente que não basta determinar a gordura corporal. É de fundamental importância conhecer o padrão da sua distribuição. Estudos prospectivos realizados na Suécia, mostram que indivíduos de ambos os sexos com aumento da relação perímetro da cinta/perímetro da anca (PC/PA) tinham risco aumentado de mortalidade, nomeadamente, por A.V.C. e doença cardíaca isquémica. Estudos subsequentes mostraram correlação positiva entre o aumento da relação PC/PA, com hipertensão arterial, intolerância à glicose e dislipidemia (5).

Desde 1947 que Jean Vague distinguiu as obesidade em forma de maçã (andróide) e de pêra (ginóide) (3). Para definição de obesidade andróide admitem-se como valores limite para aquela relação PC/PA, 1,0 no homem e 0,8 na mulher (1).

Admite-se, mesmo, que o padrão de distribuição de gordura é mais importante do que a quantidade total do tecido adiposo, na determinação do grau de risco induzido pela obesidade (5). Inúmeros estudos transversais e prospectivos confirmam que a morbidade é mais elevada nas obesidades andróides (3).

Uma relação elevada cintura/anca (bom marcador da distribuição do tecido adiposo) está bem relacionada, tanto no homem como na mulher, com a existência de hipertensão arterial, ocorrência de diabetes (independentemente do excesso de peso), aumento da trigliceridemia, colesterol elevado à custa das LDL e

diminuição das HDL, ocorrência de acidentes vasculares cerebrais, doença coronária ou morte súbita, mesmo em indivíduos com peso normal (3).

A obesidade é o factor de risco mais importante para o aparecimento de diabetes mellitus não insulino-dependente. Tal relação é patente na constatação de que 60% destes doentes são obesos (1); como essa incidência aumenta com a idade e peso especialmente se este último estiver distribuído preferencialmente na região abdominal (7).

Estudos anteriores demonstram que a resistência insulínica associada à obesidade é de facto mais pronunciada em indivíduos com obesidade central. Porque a relação PC/PA e a massa de gordura corporal (IMC) estão fortemente correlacionados e ambos associados a resistência à insulina, leva a pensar que o valor da relação PC/PA dá-nos uma ideia da massa de gordura visceral (8).

Um estudo recente mostra que um quarto daqueles indivíduos com mais de 25% de excesso de peso serão diabéticos num intervalo de 10 anos (7). Entre a população idosa dos Estados Unidos, aproximadamente um em cada dois indivíduos acima dos 65 anos tem excesso de peso de 25% a 30%. Aproximadamente um em cada dois é hipertenso e perto de um em cada 5 tem diabetes do tipo II (10).

A distribuição topográfica das células adiposas através do corpo também está relacionada com inúmeras alterações metabólicas. Os homens têm geralmente uma acumulação de tecido adiposo que é preponderante na região abdominal (obesidade andróide). Alternativamente, as mulheres mostram uma acumulação de gordura na região femoral e nadegueira (2). Esta diferença pode estar relacionada com a androgenicidade (9) ou com as variações da acção da insulina na gordura femoral/gluteal *versus* abdominal (6). Foi identificado um perfil de risco semelhante ao dos homens em mulheres com obesidade andróide, determinada pela relação PC/PA (9). Com o mesmo grau de excesso de peso, os homens têm níveis mais altos de triglicédeos, de glicose e de insulina em jejum e de níveis integrados de insulina e de glicose durante provas de tolerância à glicose oral (2). Evans e associados (9) correlacionaram a obesidade andróide (distribuição topográfica de gordura típica do homem) com a androgenicidade em mulheres premenopáusicas.

Alterações endócrinas na obesidade:

- Metabolismo androgénico na Obesidade -

Com segurança, nunca se identificaram alterações endócrinas como causa primária, específica, da obesidade simples (15). No entanto, a obesidade pode levar a várias perturbações da homeostasia hormonal nomeadamente no que se refere aos androgénios, estrogénios, globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG), relação insulina/glicose, gonadotrofinas, prolactinas, entre outras. Foi postulado que o aumento da incidência do oligo-ovulação em mulheres com excesso de peso é frequentemente atribuível em parte a esse excesso o qual causaria uma alteração do metabolismo dos esteróides sexuais, particularmente, dos androgénios (2). Trabalhos recentes apontam para o hiperandrogenismo como uma das causas de amenorreia na obesidade. A origem exacta desse hiperandrogenismo (ovário, supra-renal) não é ainda perfeitamente conhecida (15).

O síndrome do ovário poliquístico (SOP) é a causa mais frequente de infertilidade anovulatória (16). O SOP é uma doença ainda não completamente compreendida, sendo caracterizada clinicamente, na sua forma mais simples, por alteração do ritmo menstrual, hirsutismo, infertilidade, ovários poliquísticos e obesidade (11). Goldzieher e Green (17), revendo vários trabalhos, observaram que a incidência de obesidade entre doentes com SOP variava entre 16 a 49%. No entanto estes investigadores sentiam que existia maior prevalência de obesidade nas mulheres com este síndrome do que as normais. É de notar que embora nem todas as mulheres com SOP tenham todas as características da doença, a presença de obesidade é frequente. A resistência à insulina, acompanhada de hiperinsulinismo, tem sido repetidamente demonstrada quer em mulheres obesas quer em não-obesas com este distúrbio (11). Uma perda de peso moderada está associada clinicamente a uma melhoria marcada das concentrações de insulina e aumento de SHBG (16). Considera-se que pelo menos em parte o hiperandrogenismo do SOP está relacionado com o estado de resistência à insulina e hiperinsulinismo. De facto, foi já demonstrado, quer "*in vitro*" (13) quer "*in vivo*" (14) acção estimulatória da insulina na produção ovárica de androgénios (11,12).

- Metabolismo androgénico normal -

Os androgénios podem ser produzidos pelo córtex da supra-renal e pelos ovários. Os esteróides com fracas propriedades androgénicas podem também ser convertidos periféricamente em androgénios mais activos (18).

Assim por exemplo, androstenediona (A) é um precursor importante da testosterona (T) e esta de dihidrotestosterona (DHT), enquanto que a dehidroepiandrosterona (DHA) contribui apenas com 5 a 13% para a T circulante em mulheres normais (2).

O "clearance" dos androgénios é feito por extracção hepática e a nível periférico por metabolização. Este último processo é extremamente dependente na porção livre de esteróides circulantes (isto é não-ligados a proteínas transportadoras) (19).

Nas mulheres, aproximadamente 10% da T e 50% da A são metabolizadas periféricamente. O metabolismo periférico dos androgénios ocorre nos vários tecidos alvos incluindo a pele, músculo, cérebro e tecido adiposo (2).

Os níveis de T são pouco diminuídos nas mulheres depois da menopausa em comparação com as pré-menopáusicas. A velocidade de "clearance" de T não parece modificar com a menopausa (2)

- Concentrações plasmáticas de androgénios na obesidade -

Em mulheres ou mesmo adolescentes com obesidade e eumenorreicas, as concentrações plasmáticas de androgénios podem não parecer estar aumentadas e até podem estar diminuídas em relação a um grupo testemunha norma-ponderal (20). No entanto, Zhang et al (21) observaram que em mulheres pré-menopáusicas, os níveis plasmáticos de T livre estavam aumentados de 70%, enquanto a T total e A permaneciam normais. Esta diferença não tinha significado estatístico. Outros estudos porém, não confirmaram aumento dos níveis de T livre na pré-menopausa (22) ou pós-menopausa (23). Pelo contrário, Evans et al (9), notaram que o IMC e PC/PA se correlacionavam inversamente com os níveis da SHBG e directamente com a proporção de T livre. Androgenicidade aumentada associa-se também em mulheres pré-menopáusicas a uma sensibilidade diminuída à insulina (9). Isto pode explicar uma certa tendência para uma diminuição da tolerância à glicose.

- Transporte plasmático das hormonas sexuais na obesidade -

A SHBG é uma glicoproteína dimérica circulante (uma globulina) produzida pelo fígado, que liga-se com alta afinidade a vários esteróides sexuais circulantes especialmente à testosterona e ao estradiol embora com menor afinidade para este último. Sabemos que as concentrações séricas de SHBG estão sob regulação hormonal: dependem nomeadamente das hormonas sexuais e tiroideias (24).

As concentrações plasmáticas de SHBG são influenciadas por vários factores que incluem estrogénios e até outros factores relacionados com obesidade (2).

A obesidade está claramente associada a níveis mais baixos de SHBG (21). Evans et al (9), também observaram correlação linear entre as concentrações plasmáticas de SHBG e a relação PC/PA se bem que outros investigadores não confirmassem estes resultados (25) deve também considerar-se que a obesidade e deposição regional de gordura no abdómen podem contribuir para que os níveis de SHBG diminuam independentemente das mudanças de actividade endrogénica parece demonstrado e precisa de ser considerada (9).

Vários estudos recentes demonstram que as concentrações de SHBG podem ser modificadas por factores nutricionais. Essas concentrações de SHBG diminuem nos indivíduos obesos e aumentam em doentes anoréticas. As concentrações de SHBG parecem porém depender mais do aporte dietético ou balanço energético do que o peso corporal (26). Reed et al (27) apresentaram recentemente dados correlacionando a quantidade de lípidos na dieta com os níveis plasmáticos de SHBG. Seis homens normais consumindo uma dieta hiper-lipídica durante duas semanas demonstraram um aumento dos níveis de colesterol plasmáticos médios e uma diminuição no nível de SHBG. Mudando a dieta e reduzindo os lípidos verificou-se redução significativa do colesterol plasmático e aumento dos níveis médios de SHBG (27).

Alterações dos níveis de SHBG têm um impacto importante no metabolismo e acção dos esteróides que a essa proteína se ligam. A diminuição da concentração plasmática de SHBG associa-se a aumento da fracção de T e estradiol livres e da velocidade da extracção metabólica (MCR- metabolic clearance rate) (2).

Como a SHBG tem maior afinidade para a T do que para o estradiol (28), uma diminuição de SHBG resulta num aumento das concentrações livres de ambas hormonas mas com uma relação androgénio/estrogénio favorável aos androgénios

(29). A menor afinidade de SHBG para o estradiol em relação à T leva assim ao chamado efeito de " amplificação de estrogénios " com a diminuição dos níveis plasmáticos de SHBG. Neste caso, o fígado e outros órgãos semelhantes vão sofrer um maior efeito de estradiol em relação a T (2).

Os níveis plasmáticos de SHBG na mulher são, em grande parte, determinados pela relação androgénios *versus* estrogénios e são extremamente sensíveis às mudanças do equilíbrio androgénico. A nova diminuição dos níveis de SHBG indica aumento relativo da acção androgénica que pode ser muito pequena para se reflectir nos níveis plasmáticos de androgénios. A diminuição dos níveis de SHBG associado ao aumento da % de T livre demonstra portanto um aumento progressivo no grau de actividade androgénica/estrogénica e ocorre à medida que a relação PC/PA aumenta (9). Um aumento na actividade androgénio/estrogénio pode, conseqüentemente, resultar a redistribuição de gordura corporal, hipertrofia dos adipócitos e diminuição dos níveis de SHBG, perfil semelhante ao que é visto em mulheres com obesidade central predominante, nas quais os adipócitos da região abdominal estão consideravelmente aumentados (30).

Em resumo, a obesidade reduz as concentrações plasmáticas de SHBG diminuindo a produção hepática por um mecanismo ainda desconhecido. A queda de SHBG circulante conduz a níveis mais elevados da fracção não-ligada de estradiol e T livre e, outros esteróides sexuais. Além de mais, secundário à maior afinidade da SHBG para T em relação ao estradiol, a influência do estradiol nos tecidos susceptíveis está aumentada na obesidade. Como os níveis de SHBG estão diminuídos, a MCR para ambos estradiol e T aumenta subsequentemente e a conversão da T para a DHT e da T para A aumenta. A perda de peso ajuda a normalizar as concentrações plasmáticas de SHBG (2).

A homeostasia da relação insulina/glicose na obesidade simples:

O aumento da produção de insulina é uma característica primária da obesidade. Este hiperinsulinismo parece correlacionar-se com o grau de obesidade. É reversível após a redução de peso. Reflectiria aumento de produção de insulina pelo pâncreas. De facto, no obeso, é possível demonstrar histologicamente hipertrofia das células- β (15). A DMNID é considerada como sendo desenvolvida a partir da combinação duma relativa insensibilidade à insulina com uma produção insuficiente de insulina pelas células- β pancreáticas. Também a DMNID é uma

doença com origem poligénica. Contudo, parece provável que factores ambientes sejam de importância dominante no desenvolvimento da insulino-resistência (8).

A maior parte das mulheres obesas têm aumento da resistência à insulina comprovado por aumento da relação insulina/glicose séricas em jejum e níveis aumentados de insulina depois de uma prova de tolerância à glicose oral. Apesar dos níveis plasmáticos de glicose ao longo do dia serem semelhantes em obesas e não-obesas, as concentrações plasmáticas de insulina são significativamente mais altas nos indivíduos obesos (2).

Embora insulina seja uma hormona antilipolítica potente, os níveis de ácidos gordos livres estão mais elevados nos indivíduos obesos hiperinsulinémicos com níveis normais glicose (31). Esta diminuição de capacidade da insulina regular os níveis de ácidos gordos livres (AGL), foi considerada independente das concentrações plasmáticas de glucagon e hormona de crescimento (GH) (2). Ambos glucagon e GH são hormonas lipolíticas potentes, e níveis plasmáticos elevados de uma delas ou das duas poderiam contribuir às concentrações plasmáticas aumentadas de AGL associadas à obesidade. Todavia, nem os níveis de glucagon nem de GH estavam aumentados, indicando que as anormalidades na sua produção não parecem ser a explicação para as concentrações plasmáticas mais elevadas de AGL nos indivíduos obesos (31).

Tanto os níveis séricos basais de GH, como a concentração integrada das 24 horas estão inclusivamente reduzidos nos indivíduos com sobrecarga ponderal. Apesar desta fraca produção, o crescimento não é afectado, pelo contrário, a criança obesa tem habitualmente uma velocidade de crescimento normal ou superior ao normal. Este facto chama a atenção para a somatomedina C (IGF-1) que é a mediadora de muitos dos efeitos da GH sobre o próprio crescimento (15).

O doseamento sérico da somatomedina C revela níveis normais no obeso adulto e francamente elevados nas crianças obesas (15).

Apesar deste achado poder explicar porque as velocidades de crescimento são normais ou elevadas apesar de valores séricos baixos de GH, não explica porque se mantêm elevados (ou inapropriadamente normais) os valores de somatomedina C apesar dos níveis baixos de GH. Mas, como a síntese de somatomedina C pelo fígado é estimulada pela insulina e há hiperinsulinismo no obeso, a explicação antevê-se: os níveis elevados de insulina induzem a produção hepática de somatomediana C (IGF-1) e esta, por *feedback* negativo, determina a supressão de GH (15).

Os indivíduos obesos parecem ter níveis elevados de insulina e AGL apesar de concentrações plasmáticas normais de glicose e glucagon circulante (2). O hiperinsulinismo que revelam os indivíduos obesos é uma constante. E não só estão elevados os níveis basais plasmáticos da insulina, mas também os perfis das 24 horas e a resposta a vários estímulos secretórios (tais como glucagon, glicose, tolbutamida, e.g) (15). Estas anormalidades na homeostasia da relação insulina/glicose regularizam com a perda de peso (2).

A obesidade feminina ocorre predominantemente na região gluteal/femoral possivelmente devido às diferenças da acção e ligação da insulina entre a gordura abdominal e femoral. Evans et al (9) notaram que um aumento de gordura central (maior relação PC/PA) estava correlacionado positivamente com os níveis basais de insulina e glicose e com a resposta insulínica à uma prova oral de tolerância à glicose. Além disso, uma relação elevada PC/PA também se correlacionava com T livre elevada e níveis baixos de SHBG circulante. Mais, existia também correlação significativa do tamanho dos adipócitos com os vários graus de androgenicidade e a resposta insulínica à glicose (9). Estes dados dão a entender que o aumento da exposição dos tecidos a androgénios não-ligados conduz à localização da gordura na região abdominal, com aumento dos adipócitos abdominais e a desequilíbrio na homeostasia da relação glicose/insulina (2).

Estudos em animais obesos também mostraram que o aumento da secreção de insulina e alterações morfológicas nos ilhéus de Langerhans pancreáticos precedem a hiperinsulinemia periférica e a insulina-resistência (32). A hiperinsulinemia portal e periférica são características encontradas na obesidade estabelecida (33).

Apesar de níveis séricos de insulina elevados, os níveis plasmáticos de glicose são geralmente normais, o que sugere resistência dos tecidos periféricos à acção da insulina. Uma vez que o primeiro passo da acção da insulina é a sua ligação a receptores específicos na membrana plasmática das células-alvo, a insensibilidade verificada deve relacionar-se com alterações da ligação da hormona aos seus receptores. Não está completamente provado que esta resistência à insulina se deva exclusivamente a anormalidade dos receptores e pensa-se que também poderão estar alterados processos metabólicos intracelulares dependentes da hormona (15).

Quer a diminuição de capacidade de resposta insulínica à glicose, quer a resistência periférica à hormona na DMNID são reversíveis pela perda de peso. Os

obesos, qualquer que seja o mecanismo etiopatogénico, têm hiperinsulinismo e muitas vezes a capacidade de ligação da insulina aos receptores das células-alvo ou a activação dos processos pós-receptor estão diminuídos e estas alterações relacionam-se com o grau de obesidade (15).

O hiperinsulinismo pode estimular a produção ovárica dos androgénios e assim influenciar os níveis de SHBG (34). Recentemente, alguns autores têm sugerido um papel potencialmente directo da insulina na regulação das concentrações de SHBG (1). A insulina inibe a produção de SHBG "in vitro" em linhas celulares do hepatoma humano (35).

Isto é provavelmente melhor demonstrado em mulheres com SOP. Estas mulheres mostram insulino-resistência hiperinsulinémica, ao contrário da insulino-resistência devido a uma resposta inadequada das células- β . Nesta última década tem-se observado que a insulino-resistência hiperinsulinémica tem um papel no hiperandrogenismo e que pelo menos um dos mecanismos de que resulta esta associação é uma redução de SHBG circulante mediada pela hiperinsulinemia (28).

Tem-se verificado que o aumento da obesidade central (andróide) nas mulheres é acompanhado por relativo hiperandrogenismo. Tal hiperandrogenismo poderá ser uma consequência de uma insulino-resistência nestas mulheres (8).

A importância potencial do hiperandrogenismo nas mulheres em relação ao desenvolvimento da DMNID está demonstrado entre outros, por um estudo epidemiológico prospectivo (37). Lindstedt et al (37) comprovaram que níveis baixos de SHBG prediziam o desenvolvimento subsequente de diabetes num estudo prospectivo de 1462 mulheres seguidas durante 12 anos. Um nível baixo de SHBG seria um argumento de peso para o prognóstico de diabetes futura e estava estreitamente associado a elevadas concentrações plasmáticas de insulina e à obesidade central, medida pela relação PC/PA. Estes três factores de risco (baixo nível de SHBG, hiperinsulinemia e obesidade andróide) eram os preditores principais do desenvolvimento de DMNID (8).

Os mecanismos pelos quais a obesidade abdominal está associada às alterações das concentrações séricas de certas hormonas são desconhecidos. A obesidade andróide poderia influenciar os níveis androgénicos e de SHBG por intermédio da insulina plasmática. A obesidade andróide está associada a uma maior concentração plasmática da insulina, aparentemente devido à diminuição da extracção hepática da insulina (36). A insulina, além disso, está negativamente

correlacionada com a SHBG (29) e revelou-se como inibidora da produção de SHBG numa linha de células hepáticas (35). Por outro lado, a hiperandrogenicidade, níveis baixos de SHBG e a deposição visceral (abdominal) de gordura, pode ser factor predisponente para insulino-resistência e consequentemente DMNID (ver figura -1) (8).

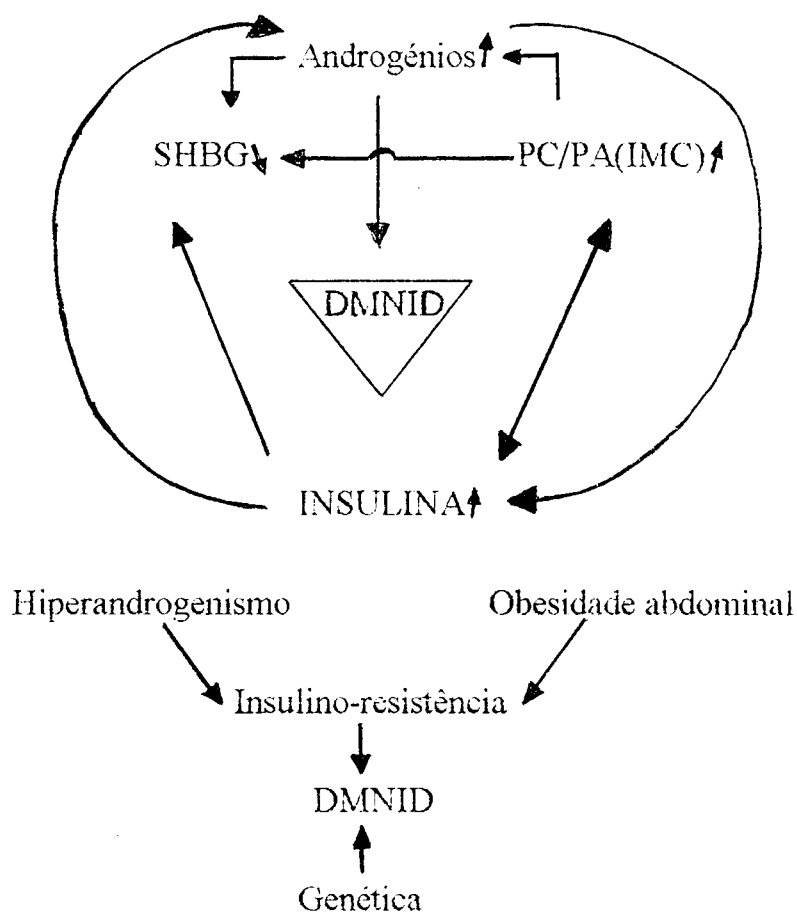


Figura 1.- Factores de risco para DMNID nas mulheres e tentativa de entender as relações de causa-efeito entre estes factores. SHBG, globulina de ligação de hormonas sexuais; PC/PA e IMC, índice de massa corporal.

OBJECTIVOS

O estudo realizado teve como finalidade comparar, entre obesas e não-obesas, os valores analíticos de SHBG, insulina, testosterona livre e IGF-1, relacionar estas variáveis com o grau e tipo de obesidade e avaliar a influência destes parâmetros nos factores de risco cardiovasculares.

DOENTES E MÉTODOS

1.-DOENTES

Da consulta externa de Endocrinologia e Nutrição, do Hospital de S. João, foram seleccionados aleatoriamente 21 mulheres obesas que procuraram conselho médico para emagrecer, com idades compreendidas entre 20 e 51 anos ($36,71 \pm 8,47$) e $IMC > 24,9$ ($35,8 \pm 6,03$) e o peso estabilizado há pelo menos 2 meses.

Todas elas não tomavam nenhum tipo de contraceptivo oral, não estavam a seguir prescrições dietéticas, nem a utilizar medicamentos com influência nos valores analíticos endocrinológicos bem como na distribuição da gordura corporal.

Logo à partida foram excluídas as mulheres que apresentavam DMNID, hirsutismo, acantose nigricans, hipertiroidismo, doença cardíaca, hepática ou renal, ou com história de hipertensão arterial.

A amostra foi comparada com 13 mulheres, da mesma faixa etária, com idades compreendidas entre 23 a 51 anos; ($34,54 \pm 10,28$), mas com $IMC < 24,9$ ($21,88 \pm 2,33$). Estas mulheres eram todas funcionárias do Hospital de S. João, voluntárias em participar no estudo.

2.-MÉTODOS

Ambos os grupos foram observados antropometricamente sempre pelo mesmo mesmo observador. Foram também feitas análises bioquímicas (glicose; triglicéridos; colesterol total e HDL) e endocrinológicas (IGF-1; Insulina; SHBG e T livre) depois dum período de jejum de 8 a 10 horas. Os antecedentes pessoais e familiares foram avaliados por inquérito (Anexo 1 e 2).

2.1.-ANTROPOMETRIA

2.1.1.- PESO E ESTATURA

O peso foi determinado numa balança digital "SECA" modelo 708 (máx:200 Kgs; mín: 5 Kgs; d = 0,1 Kgs).

Os indivíduos foram pesados descalços vestindo apenas roupa interior, colocados no centro da plataforma, para que o peso fosse distribuído igualmente pelos dois pés (38).

Da mesma forma a estatura foi avaliada com a doente de pé, descalça, em posição anatómica, com os calcanhares juntos e encostados à parede posterior dum estadiómetro "Holtain" (d = 0,1 cm), assim como as nádegas, ombros e cabeça. A cabeça foi posicionada no plano horizontal de Frankfurt (39).

2.1.2.-ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

O IMC derivado do índice de Quetelet, foi calculado a partir do peso e da estatura usando a fórmula:

$$\text{Peso (Kg)} / \text{Estatura}^2(\text{m}^2) \quad (1)$$

Utilizou-se a classificação de Garrow para determinar o grau de obesidade (40), demonstrada no quadro I.

QUADRO I.- Representação da classificação de Garrow.

Grau de obesidade	IMC (Kg/m ²)	Classificação
0	20,0-24,9	Normo-ponderal
1	25,0-29,9	Excesso de peso
2	30,0-39,9	Obesidade
3	>40,0	Obesidade mórbida

2.1.3.- PESO TEÓRICO DE REFERÊNCIA OU PESO IDEAL.

O peso de referência foi obtido através do cálculo da média aritmética de duas fórmulas:

1) a da " Metropolitan Life Insurance Company "

$$[50 + 0,75*(\text{Estatura (cm)} - 150)] \quad (2)$$

2) a de " Butheaut "

$$0,8*[(\text{Estatura (cm)} - 100) + I/2] \quad (3)$$

I = idade que torna-se constante a partir de I > 45 anos.

No caso do peso referir-se a mulheres, foi retirado 5% ao valor médio calculado para o Peso Ideal (41).

2.1.4.- PERÍMETROS DA CINTA E DA ANCA

Os perímetros da cinta (PC) e da anca (PA), foram determinados usando a metodologia de Bray (42). O PC avaliou-se acima do umbigo na zona mais estreita e o PA na circunferência máxima das nádegas.

2.2.- ANÁLISES BIOQUÍMICAS

A todos os indivíduos estudados foram pedidos os doseamentos de glicose em jejum, colesterol total e HDL e de triglicéridos. As determinações foram recolhidas após jejum nocturno de 8 a 10 horas.

Para todas estas determinações foi usado um método enzimático comercial (Boehringer Mannheim) para o " kit " BM / Hitachi System 717.

O valor de glicose plasmático foi obtido pelo método " GOD-PAP " que consiste num teste enzimático colorimétrico.

A avaliação do colesterol total foi feita com o método " CHOD-PAP-high-performance " que é constituído por um reactivo concentrado (reactivo de colesterol) para o teste enzimático colorimétrico.

O colesterol HDL foi determinado usando um reactivo de precipitação (ácido fosfotúngstico (0,55 mmol/l) e cloreto de magnésio (25 mmol/l)), estojo adicional para Monotest Colesterol, método CHOD-PAP.

A concentração sérica de triglicerídeos foi obtida pelo método " GPO-PAP (TRIG) " que consiste na hidrólise enzimática dos triglicerídeos, seguida do doseamento enzimático em colorimetria do glicerol libertado.

2.3-ANÁLISES ENDOCRINOLÓGICAS

Para cada indivíduo foi também determinado as concentrações séricas de IGF-1, Insulina, SHBG e T livre, após um jejum nocturno de igualmente 8 a 10 horas.

A determinação quantitativa de IGF-1 sérica foi obtida através do " Kit I-RIA " (da INCSTAR Corporation- Stillwater, Minnesota, U.S.A.), por radioimunologia.

Uma fase sólida I radioimunológica (I-RIA) foi utilizada na avaliação da concentração sérica de insulina e T livre, usando o "Coat-a-Count" da "Diagnostic Products Corporation" (DPC).

A concentração plasmática de SHBG foi determinada por um método imunorradiométrico em fase sólida com um kit comercial (da DPC) o " IRMA -Count ".

2.4-ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como médias \pm desvios padrões

Os coeficientes de correlação foram determinados pale análise de regressão linear. As relações entre as variáveis foram analisadas pelo cálculo dos coeficientes de correlação de Pearson e pela análise de regressão linear. A significância estatística foi determinada com o teste T-Student. Consideramos como significativos os valores de $P < 0,05$.

RESULTADOS

A comparação entre o grupo das obesas e o grupo testemunha está representada no Quadro II para todos os parâmetros estudados, com médias \pm desvios padrões (MD \pm DP) e significâncias (P).

QUADRO II - Características clínicas da população de estudo e grupo testemunha.

	OBESAS (n = 21)	NÃO-OBESAS (n = 13)	SIGNIFICÂNCIA (p)
Antropometria:			
Idade (anos)	36,7 \pm 8,5	34,5 \pm 10,3	NS
Estatura (cm)	158,9 \pm 4,6	156,2 \pm 6,9	NS
P.actual (Kg)	90,1 \pm 15,7	52,4 \pm 6,2	1,37E-10
P.referência (Kg)	56,4 \pm 4,2	54,3 \pm 5,1	1,46E-10
Exc.Ponderal (Kg)	33,7 \pm 14,5	-1,9 \pm 4,6	6,64E-10
IMC (Kg/m ²)	35,8 \pm 6,03	21,9 \pm 2,3	1,49E-10
PC (cm)	102,5 \pm 12,7	70,01 \pm 7,4	6,59E-10
PA (cm)	118,4 \pm 9,5	93,2 \pm 3,8	7,39E-10
PC/PA	0,87 \pm 0,09	0,74 \pm 0,05	9,66E-06
Valores analíticos:			
Glicose (g/l)	1,01 \pm 0,3	0,85 \pm 0,1	0,03
CT Total (g/l)	2,0 \pm 0,4	1,7 \pm 0,54	NS
CT HDL (g/l)	0,5 \pm 0,2	0,53 \pm 0,14	NS
Triglicerídeos(g/l)	1,6 \pm 2,1	0,89 \pm 1,1	NS
IGF-1 (nmol/l)	46,5 \pm 23,2	56,3 \pm 17,6	NS
Insulina (mcU/l)	16,7 \pm 11,6	4,6 \pm 2,6	0,0005
SHBG (nmol/l)	55,5 \pm 27,7	67,03 \pm 22,2	NS
Test.livre (pg/l)	2,5 \pm 1,7	1,3 \pm 0,82	0,008

Não se encontrou diferenças significativas entre os 2 grupos para as médias de idade ($p = 0,53$) nem para as médias de estatura ($p = 0,22$).

Diferenças muito significativas ($p < 0,00001$) foram encontradas entre a população estudada e o grupo testemunha relativamente ao peso actual ($90,1 \pm 15,7$ vs $52,45 \pm 6,2$), ao peso ideal ($56,4 \pm 4,2$ vs $54,3 \pm 5,1$), ao Excesso ponderal ($33,7 \pm 14,54$ vs $-1,9 \pm 4,6$), ao IMC ($35,8 \pm 6,03$ vs $21,9 \pm 2,3$), ao PC ($102,5 \pm 12,7$ vs $70,01 \pm 7,4$), ao PA ($118,4 \pm 9,5$ vs $93,2 \pm 3,8$) e ao PC/PA ($0,87 \pm 0,09$ vs $0,74 \pm 0,05$).

Relativamente aos valores analíticos encontramos, entre os 2 grupos, diferenças significativas na glicose ($1,01 \pm 0,3$ vs $0,85 \pm 0,1$, $p < 0,03$), na insulina ($16,7 \pm 11,6$ vs $4,6 \pm 2,6$, $p < 0,0005$) e na testosterona livre ($2,5 \pm 1,7$ vs $1,3 \pm 0,82$, $p < 0,008$) (ver figuras 1,2,3).

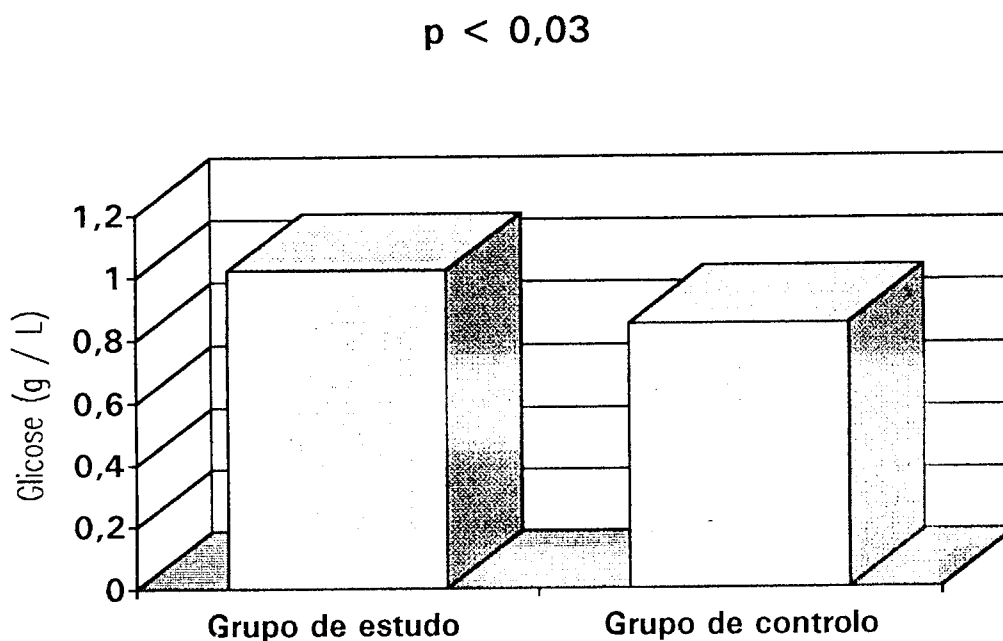


Figura 1.- Níveis de glicose nas obesas e grupo testemunha ($1,01 \pm 0,3$ vs $0,85 \pm 0,1$, $p < 0,03$).

$p < 0,0005$

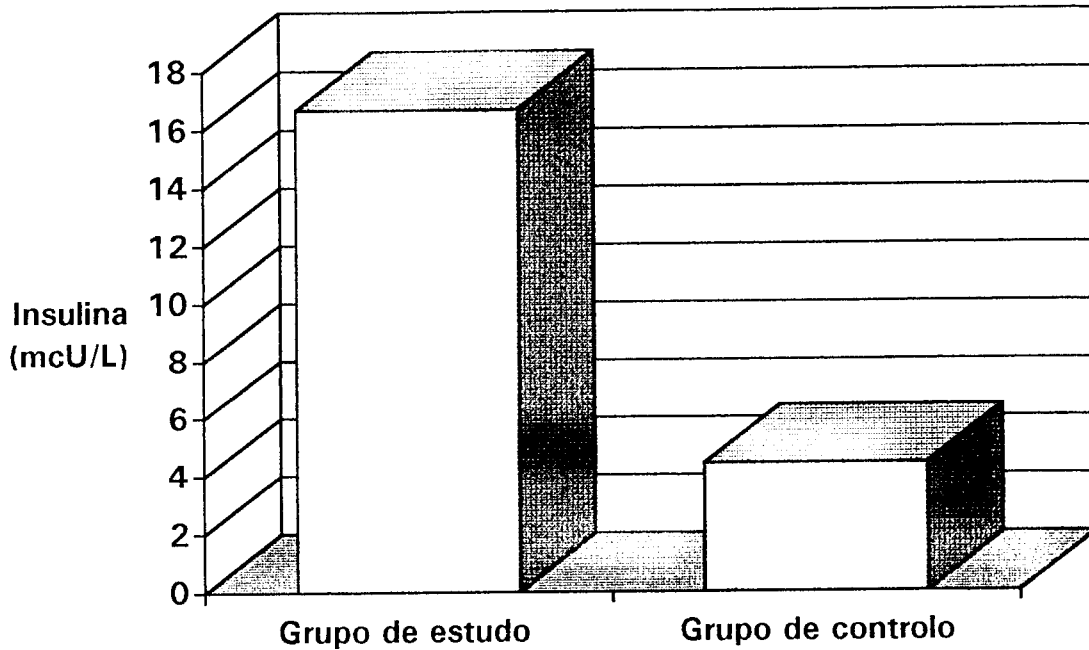


Figura 2.- Níveis de insulina nas obesas e grupo testemunha ($16,7 \pm 11,6$ vs $4,6 \pm 2,6, p < 0,0005$).

Todavia, relativamente aos valores de SHBG não houve diferenças significativas entre o grupo das obesas e o grupo das mulheres normo-ponderais ($55,5 \pm 27,7$ vs $67,03 \pm 22,2$, $p = NS$).

Quanto aos valores de colesterol total, colesterol HDL e Triglicéridos não se constataram quaisquer diferenças significativas.

$p < 0,008$

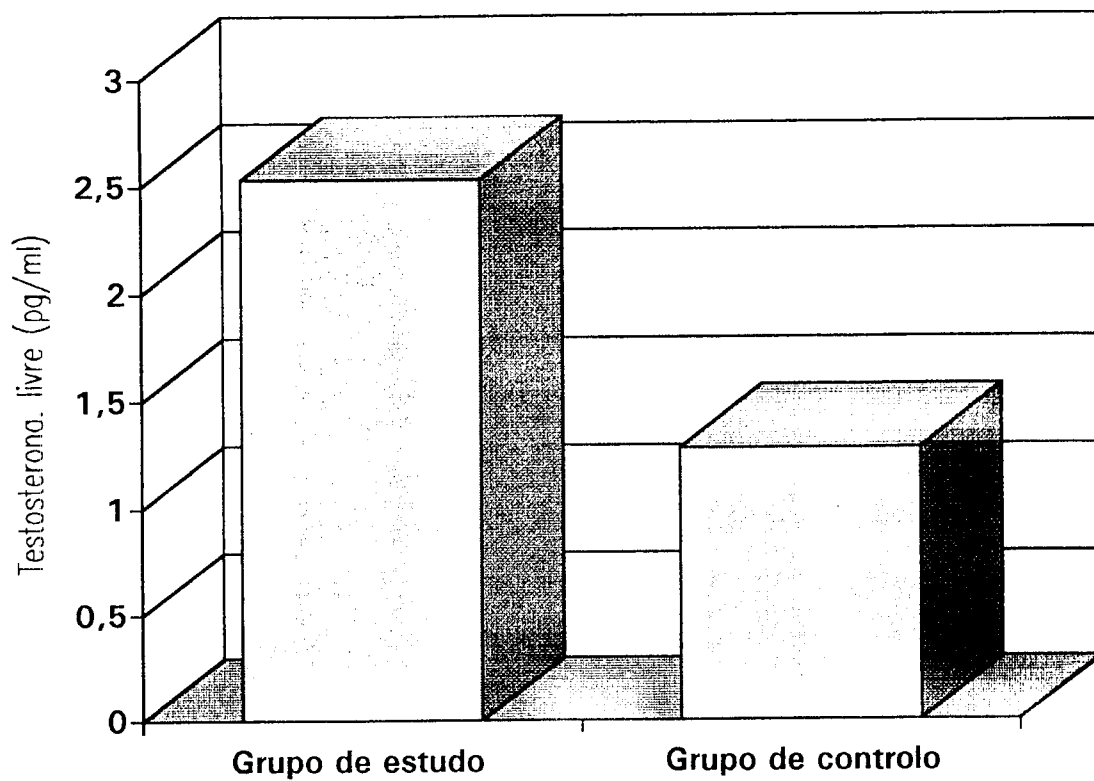


Figura 3.- Níveis de testosterona livre nas obesas e grupo testemunha (2.5 ± 1.7 vs 1.3 ± 0.82 , $p < 0,008$).

No Quadro III estão representados os coeficientes de correlação entre os valores antropométricos, a SHBG e os valores hormonais para a população obesa estudada.

QUADRO III - Coeficientes de correlação nas obesas para parâmetros estudados.

n = 21	IMC		PC/PA		Insulina		SHBG		Test. livre		IGF-1	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	0,17	NS	0,05	NS	0,26	NS	0,15	NS	0,54	0,01	0,23	NS
IMC			0,36	NS	0,16	NS	-0,19	NS	0,16	NS	0,41	NS
PC/PA					0,28	NS	-0,39	0,08	0,08	NS	0,14	NS
Insulina								NS	0,35	NS	0,04	NS
SHBG									-0,36	NS	0,01	NS
Test.livre											0,02	NS

Obtivemos correlação directa significativa entre a idade e testosterona livre ($r = -0,54$, $p < 0,01$). Entre PC/PA-Insulina e PC/PA-SHBG, encontramos correlações não significativas ($r = 0,28$, $r = -0,39$ respectivamente) (ver figuras 4 e 5).

Correlação entre PC/PA e insulina
 $r = 0,28$ $p = NS$

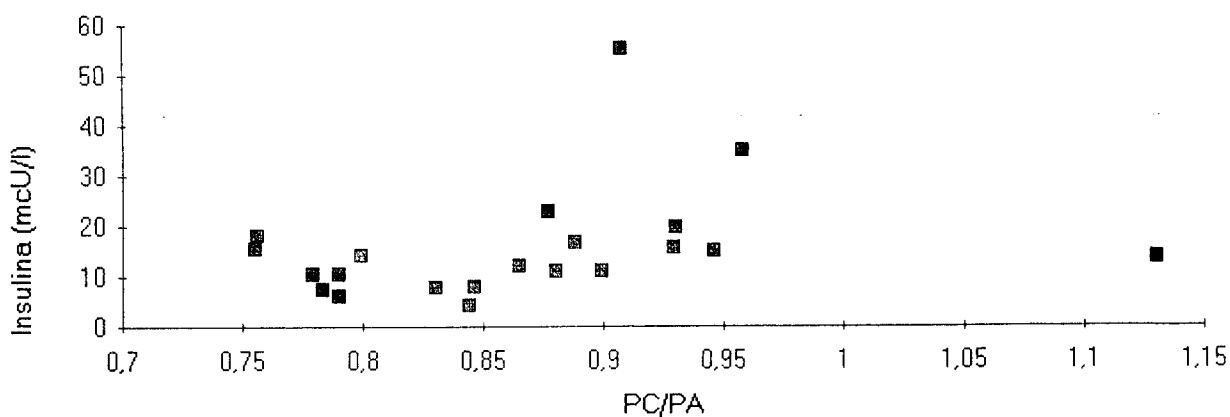


Figura 4

Correlação entre PC/PA e SHBG
 $r = -0,39$ $p = 0,08$

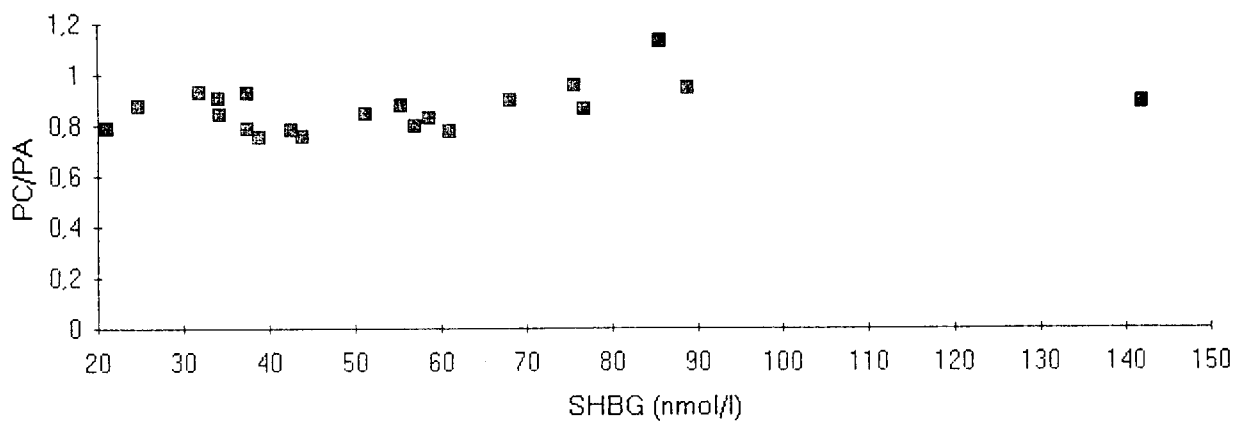


Figura 5

Não houve correlação significativa entre SHBG e testosterona livre ($r = -0,36$ $p = NS$) (fig. 6).

Correlação entre SHBG e testosterona livre
 $r = -0,36$ $p = NS$

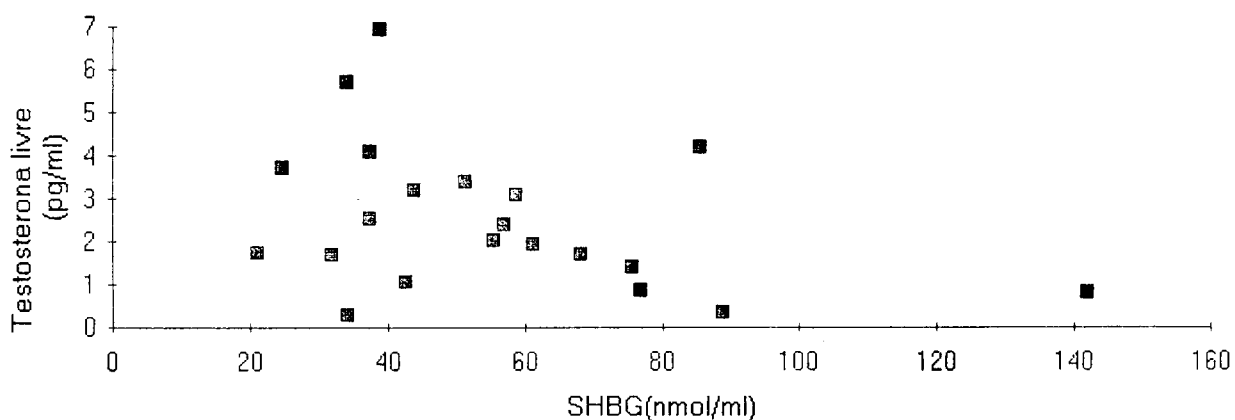


Figura 6

No Quadro IV está representada a correlação entre os vários factores de risco cardiovasculares com a SHBG e os valores hormonais estudados.

QUADRO IV - Coeficientes de correlação entre os factores de risco cardiovasculares.

n = 21	Colesterol total		Colesterol HDL		Triglicerídeos		Glicose		Insulina	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	0,08	NS	-0,5	0,03	0,42	0,05	0,19	NS	0,26	NS
Exc.Pond.	0,16	NS	0,12	NS	0,5	0,02	0,17	NS	0,3	NS
IMC	0,1	NS	0,11	NS	0,46	0,03	0,15	NS	0,16	NS
PC/PA	0,009	NS	0,12	NS	0,17	NS	0,05	NS	0,28	NS
IGF-1	0,13	NS	0,03	NS	0,02	NS	0,11	NS	0,15	NS
SHBG	0,09	NS	0,47	0,03	0,2	NS	0,2	NS	-0,04	NS
Test.livre	0,22	NS	0,05	NS	0,11	NS	0,06	NS	0,35	NS
Insulina	0,006	NS	-0,09	NS	0,09	NS	0,08	NS		

Encontrámos uma correlação inversa significativa entre a idade e o colesterol HDL ($r = -0,5$, $p < 0,03$) e correlação positiva estatisticamente significativa entre a idade e os triglicerídeos ($r = 0,42$, $p = 0,05$).

Obtivemos também correlações com significado estatístico entre triglicerídeos e excesso ponderal, como também entre triglicerídeos e IMC ($r = 0,5$, $p < 0,02$; $r = 0,46$, $p < 0,03$ respectivamente) (fig. 7). No entanto, não notámos correlação significativa com o PC/PA.

Obtivemos correlação significativa entre SHBG e colesterol HDL ($r=0,47$, $p < 0,03$) (fig. 8)

Fig. 7 - Correlação entre IMC e triglicerídeos
 $r = 0,46$ $p < 0,03$

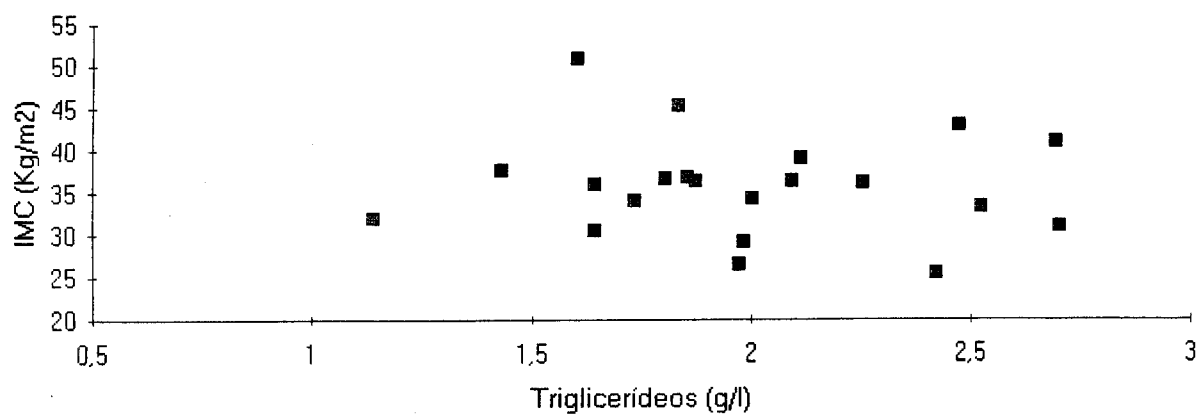
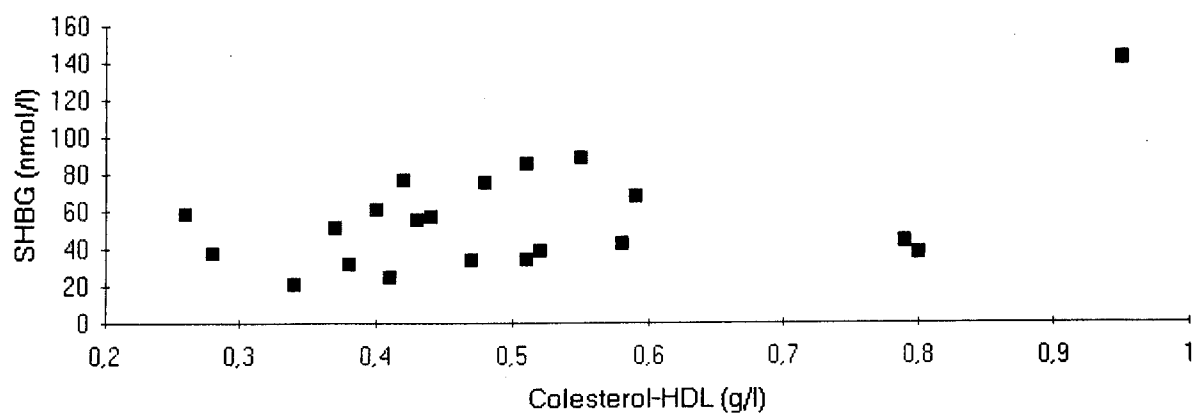


Fig. 8 - Correlação entre colesterol-HDL e SHBG
 $r = 0,47$ $p < 0,003$



Analisámos também a correlação na obesidade de grau 2 para vários dos parâmetros estudados (Quadro V).

QUADRO V - Coeficientes de correlação dos parâmetros estudados para a obesidade de grau 2.

n=14	Test. livre		Insulina		SHBG		PC/PA		IMC	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Insulina	0,4	NS								
SHBG	-0,12	NS	-0,08	NS						
IGF-1	0,21	NS	0,07	NS	-0,4	NS	0,06	NS	0,21	NS
Idade	0,65	0,01	0,37	NS	0,04	NS	0,06	NS	0,06	NS
IMC	0,2	NS	0,14	NS	-0,67	0,007	0,49	NS		
PC/PA	0,2	NS	0,14	NS	-0,67	0,007				
Colest. HDL	-0,65	0,01								

No que se refere à SHBG, também constatámos correlação significativa com a insulina ($r = -0,08$, $p = NS$) neste grupo de obesidade. Todavia, obtivemos correlações negativas significativas entre IMC-SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$) e PC/PA-SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$) no grupo de indivíduos com obesidade de grau 2.

Foi encontrada correlação inversa significativa entre colesterol HDL e testosterona livre ($r = -0,65$, $p < 0,01$) neste mesmo grupo.

No Quadro VI, correlacionamos os factores de risco cardiovasculares para a obesidade de grau 2.

QUADRO VI - Coeficientes de correlação entre os factores de risco cardiovasculares e obesidade de grau 2.

n=14	CT Total		CT HDL		TG		Glicose		Insulina	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Insulina	0,15	NS	-0,13	NS	0,2	NS	0,1	SN		
SHBG	-0,13	NS	0,18	NS	-0,06	NS	-0,13	NS	-0,4	NS
Test. livre	0,32	NS	0,07	NS	0,14	NS	0,16	NS	0,4	NS
IGF-1	0,01	NS	0,27	NS	0,5	NS	0,11	NS	0,07	NS
Idade	0,08	NS	-0,52	0,05	0,46	NS	0,29	NS	0,37	NS
IMC	0,08	NS	0,1	NS	0,09	NS	0,07	NS	0,14	NS

Encontrámos correlações significativas entre idade-testosterona livre e idade-colesterol HDL ($r = 0,65$, $p < 0,01$; $r = -0,52$, $p < 0,05$ respectivamente).

Ao estudarmos as mesmas variáveis para a obesidade de grau 3, detectámos boas correlações com significado estatístico entre IMC e glicose ($r = 0,99$, $p < 0,00003$), IMC e colesterol total ($r = 0,93$, $p < 0,01$). Também neste grupo, encontrámos uma correlação directa significativa entre a idade e a insulina ($r = 0,91$, $p < 0,02$). Notámos ainda correlação positiva entre IGF-1 e testosterona livre ($r = 0,97$, $p < 0,01$).

DISCUSSÃO

Sob o ponto de vista clínico, a alteração endócrina mais importante nos obesos é a que permite correlacionar obesidade e diabetes mellitus (15). O factor comum entre diabetes tipo II e obesidade é a insulino-resistência. Um estudo comparando as velocidades de utilização da glicose numa população testemunha, um grupo de diabéticos tipo II normo-ponderais e um grupo de obesos não DMNID, demonstrou que os indivíduos diabéticos normo-ponderais e os indivíduos obesos apresentam uma diminuição semelhante da utilização da glicose, cerca de 40 % (10).

No nosso estudo, comparando a glicose em jejum entre o grupo de obesas e o grupo testemunha, encontramos diferenças significativas entre ambos os grupos ($p < 0.03$). No que se refere à insulina em jejum, obtivemos diferenças ainda mais significativas ($p < 0.0005$) confirmando o hiperinsulinismo nos indivíduos obesos.

A maior parte das mulheres obesas têm hiperinsulinismo após uma prova de tolerância à glicose e aumento da resistência à insulina comprovada por aumento da relação insulina/glicose séricas em jejum (2). Evans et al (9) constataram que uma maior relação PC/PA estava correlacionada positivamente com os níveis basais de insulina e glicose.

Ao analisarmos as correlações entre a insulina e as variáveis antropométricas neste estudo, encontramos correlação positiva entre PC/PA e insulina ($r = 0,28$) mas sem valor estatístico significativo, talvez devido ao pequeno número de obesas com obesidade de tipo andróide ($n = 15$), característica desta alteração dos níveis de insulina.

Também verificamos correlação directa significativa entre a idade e insulina neste grupo de obesidade.

De facto, a resistência à insulina faz parte integrante do processo de envelhecimento. Com a idade, os tecidos ficam menos sensíveis à insulina e todos os problemas metabólicos se acentuam (10).

No estudo da correlação dos vários parâmetros analisados ajustados para a obesidade de grau 3 (da classificação de Garrow), já obtivemos correlação

significativa entre IMC e glicose ($r = 0,99$, $p < 0,00003$). IMC e colesterol total ($r = 0,93$, $p < 0,01$).

A DMNID é, em 90 % dos casos, consequência de sobrecargas ponderais do tipo andróide e da hereditariedade (43).

Tal como a diabetes, as complicações cardiovasculares estão associadas à obesidade do tipo andróide, predominando no abdómen e na parte superior do corpo. Este facto é reconhecido na doença coronária, na morte súbita de origem cardíaca e nos acidentes vasculares cerebrais (43).

Admite-se mesmo que o padrão de distribuição de gordura é mais importante do que a quantidade total do tecido adiposo, na determinação do grau de risco induzido pela obesidade (5).

Neste estudo, não encontramos diferenças significativas entre o grupo das obesas e as mulheres normo-ponderais no que se refere aos níveis de colesterol total, colesterol HDL e triglicérides.

Os diferentes tipos de hiperlipidemias são 5 a 7 vezes mais frequentes em indivíduos com excesso de peso que em indivíduos cujo peso é normal. As hipertriglicidemias são as mais frequentes e, mais uma vez, são as sobrecargas ponderais de tipo andróide quase as únicas culpadas (43); o que não foi provado no nosso estudo.

Ao estudarmos as relações destes valores analíticos com as variáveis antropométricas, obtivemos correlações positivas com significado estatístico entre todos os parâmetros antropométricos e os triglicérides excepto para PC/PA ($r = 0,17$, $p = NS$), provavelmente devido ao pequeno número da amostra como já foi mencionado anteriormente.

De Fronzo (10), também sugere que o síndrome de insulino-resistência é, em parte, responsável pelo desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica, dislipidemias, aumento nos níveis de colesterol VLDL e LDL e diminuição no colesterol HDL.

Além disso é provável que o hiperinsulinismo, que ocorre em resposta à insulino-resistência, tenha um papel primordial no aparecimento dos factores de risco cardiovasculares (10).

No nosso estudo não encontramos correlações com significado estatístico entre a insulina e os valores de colesterol total, HDL e triglicérides, devido provavelmente à pequena amostra da população de estudo com obesidade de tipo andróide. Em relação à idade, constatamos correlações estatisticamente

significativas com o colesterol HDL ($r = -0,5$, $p < 0,03$) e os triglicerídeos ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Concentrações séricas mais elevadas de insulina foram associadas com hipertensão arterial, aumento de triglicerídeos e níveis baixos de colesterol HDL num estudo epidemiológico feito em San Ant3nio em cerca de 5000 indiv3duos americanos ingleses e mexicanos, seguidos por um per3odo de 10 anos (10).

As mulheres t3m frequentemente ciclos irregulares e sofrem de diversas anomalias como hirsutismo, s3ndrome de ov3rio poliqu3stico, acantose nigricans e resist3ncia 3 insulina (43). De facto, a sobrecarga ponderal pode levar a grande variedade de altera33es nos testes laboratoriais de fun33o end3crina (15).

O mecanismo da insulino-resist3ncia nas mulheres com o SOP n3o est3 bem compreendido, mas a influ3ncia da distribui33o da gordura localizada no abd3men e na parte superior do corpo, padr3o este associado com a resist3ncia 3 insulina (16). Nesta 3ltima d3cada, tem-se constatado que a insulino-resist3ncia hiperinsulin3mica tem uma fun33o no hiperandrogenismo destas mulheres (28).

Altera33es das concentra33es de androg3nios livres n3o influenciam os n3veis de insulina, todavia, aumentos da insulina s3rica podem acentuar a secre33o androg3nica por v3rios mecanismos que incluem a estimula33o directa da produ33o de androg3nios pelo ov3rio (13), ou indirectamente, pela redu33o da SHBG s3rica (28).

N3veis mais baixos de SHBG est3o associados a n3veis mais elevados de testosterona livre em mulheres pr3- e p3s-menop3usicas n3o sofrendo de SOP e, por esta raz3o, 3 considerado como um marcador da hiperandrogenicidade em mulheres (29).

Ao analisarmos a totalidade das obesas que participaram no estudo, n3o encontr3mos correla33es directas com significado estatístico entre insulina e testosterona livre ($r = 0,35$, $p = NS$), nem entre PC/PA e insulina ($r = 0,28$, $p = NS$). Constat3mos correla33es inversas n3o significativas entre SHBG e testosterona livre ($r = -0,36$, $p = NS$) e PC/PA e SHBG ($r = -0,39$, $p = NS$). No entanto, analisando as mesmas correla33es para a obesidade de grau 2, encontr3mos correla33es inversas significativas entre IMC e SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$) e PC/PA e SHBG ($r = -0,67$, $p < 0,007$), como tamb3m entre CT HDL e a testosterona livre.

Assim, os resultados obtidos neste estudo evidenciam uma associa33o entre a obesidade andr3ide e a diminui33o dos n3veis de SHBG. Consequentemente, o

aumento da testosterona circulante e por isso, aparecimento do hiperandrogenismo na obesidade com distribuição da gordura predominantemente abdominal origina um aumento do risco de doença cardiovascular.

Peiris et al (34), num estudo do papel da obesidade na relação insulina/SHBG, encontraram uma correlação inversa significativa entre a massa adiposa e SHBG ($r = -0,51, p < 0,01$) que continuou significativa após ajustes para a testosterona livre ($r = -0,34, p < 0,01$). No entanto, a relação entre a massa adiposa e SHBG não era significativa ($r = -0,34, p < 0,05$) depois de rectificação para a resposta cumulativa à insulina. Obtiveram também uma correlação negativa entre a resposta cumulativa de insulina e SHBG, que permaneceu significativa mesmo após correcção para a massa adiposa e testosterona ($r = -0,47, p < 0,01$). Estes resultados indicam que a relação entre as concentrações de SHBG e insulina é independente do grau de obesidade e estado androgénico (34).

Num estudo realizado em trabalhadores da Telecom, Preziosi et al (29), demonstraram correlações inversas significativas entre insulina sérica em jejum e níveis de SHBG na insulino-resistência, tanto em mulheres pré-menopáusicas como pós-menopáusicas, nos diferentes graus de obesidade e distribuição de gordura corporal. Os resultados desse estudo sugerem, mas não provam, que a insulina baixa os níveis séricos de SHBG em mulheres saudáveis (28).

Usando uma técnica de " clamp " da insulina-glicose, outros investigadores verificaram uma forte correlação inversa entre a resistência à insulina e níveis séricos de SHBG em homens com diabetes tipo II, independentemente da insulina sérica ou peptide-C (44). Estes resultados sugerem que é a insulino-resistência, e não a consequente hiperinsulinémia, a responsável da redução dos níveis séricos de SHBG (28). Todavia, estudos in vitro demonstram um efeito inibitório directo da insulina na secreção de SHBG em linhas celulares do hepatoma humano (35).

O efeito supressivo da insulino-resistência nos níveis de SHBG representa um fenómeno fisiológico corrente. As baixas concentrações de SHBG podem ter valor de predição de diabetes e mortalidade por doença cardiovascular como foi demonstrado por Lindstedt em mulheres (44). É bem conhecido que a insulino-resistência e o hiperinsulinismo podem ser um factor de prognóstico do desenvolvimento futuro de diabetes e doença cardiovascular (10).

Vários estudo demonstram uma associação significativa entre a insulino-resistência hiperinsulinémica e os níveis séricos de SHBG e sugerem que essa

primeira leva a uma diminuição da SHBG circulante. Falta demonstrar se a SHBG é um marcador específico para a hiperinsulinemia e/ou insulinoresistência (28).

CONCLUSÕES

No nosso estudo, verificámos que existe um aumento significativo dos níveis séricos da glicose, insulina e testosterona livre na obesidade.

A distribuição da gordura corporal na parte superior do corpo está implicada nas várias alterações metabólicas observadas na obesidade. Nos doentes estudados encontrámos correlações significativas entre TG e IMC, TG e excesso ponderal na obesidade de grau 2.

Detectámos também associações inversas estatisticamente significativas da SHBG com PC/PA e IMC. Além disso foi possível verificar correlação inversa significativa entre o colesterol HDL e testosterona livre. Relativamente a estas variáveis, encontrámos uma correlação negativa entre o colesterol HDL e a idade e uma correlação positiva entre a testosterona livre e a idade, com significado estatístico.

Estas relações, revelando aumento dos TG e diminuição do colesterol HDL, demonstram-nos um aumento do risco de doença cardiovascular na obesidade. De facto, a obesidade, especialmente a obesidade de tipo andróide, está associada a níveis elevados de insulina sérica como também dos TG, ambos importantes factores de risco no desenvolvimento desta doença.

Da mesma forma, a obesidade de predomínio abdominal associa-se a níveis elevados de insulina e conseqüente diminuição da SHBG, factores importantes para o desenvolvimento futuro da DMNID.

A alteração do metabolismo das hormonas sexuais poderá ser incluída no grupo de factores de risco de doença coronária associada ao síndrome metabólico da insulino-resistência.

Verificámos uma correlação significativa entre SHBG e colesterol HDL, o que poderá indicar uma possível influência dos níveis baixos da SHBG como factor de risco de doença coronária.

Os resultados deste estudo estão de acordo com estes princípios, pois também encontrámos uma associação significativa entre a obesidade andróide e diminuição dos níveis de SHBG.

Parece importante continuar este estudo, aumentando o número da população obesa analisada, afim de obter dados mais consistentes.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr.J.P.Lima Reis quero expressar o meu agradecimento especial pela sua inestimável colaboração e orientação no trabalho.

Ao Dr Celestino Neves agradeço reconhecidamente a constante disponibilidade e apoio prestado.

A toda a Unidade de Endocrinologia do Serviço de Medicina 4 do Hospital de S.João, nomeadamente ao Prof. Doutor J.L. Medina, quero agradecer o apoio facultado para a realização do trabalho.

BIBLIOGRAFIA

1. ÂNGELA MAGALHAES, Susana Figueiredo: Obesidade como factor de risco. Arquivos de Medicina, vol. 4. Supl. 1E, 39-44, 1990.
2. AZZIZ, R., M. D.: Reproductive endocrinologic alterations in female asymptotic obesity. Fertility and Sterility, vol. 52, nº5, 703-725. November 1989.
3. CHANTAL SIMON: Não é apenas uma questão de gosto. Le Journal International de Medicina. Supl. do J.I.M. nº111.
4. CRISTINA ARTEIRO: Alimentação na diabetes. Arquivos de Medicina, vol. 7, Supl.5, 11,1993.
5. MARIA DO CARMO CRUZ: Diagnóstico da obesidade. Arquivos de Medicina, vol. 4, Supl. 1E, 9-16, 1990.
6. BOLINDER, J., ENGFELDT, P., OSTMAN, J., and ARNER, P.: Site differences in insulin receptor binding and insulin action in subcutaneous fat of obese females. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol.57, nº3, 455-461, 1983.
7. ROLAND T. JUNG, MA. MD: Energy expenditure and the obese diabetic. Arquivos de Medicina. 6 (4), Supl. 1, 29-30, 1992.
8. BJORNTORP, P., MD, PhD: Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care, vol.14, nº12, 1132-1143, December 1991.
9. EVANS, D.J., HOFFMANN, R.G., KALFHOFF, R.K., and KISSEBAH, A.H.: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrations in premenopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 57, nº2, 304-309, 1983.

10.DE FRONZO, R.A., MD: What is the clinical impact of insulin resistance as a risk factor? Prof. of medicine and Chief, Diabetics Division, University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas, USA.

11.NESTLER, J.E., POWERS, L.P., MATT, D.W., STEINGOLD, K.A., PLYMATE, S.R., RITTMASER, R.S., CLORE J.N., and BLACKARD, W.G.: A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with Polycystic Ovary Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 72, 83-89, 1991.

12.LÉONET, J., and KOLANOWSKI, J.: Does hyperinsulinemia increase the adrenocortical androgen secretion in obese hirsute women? Obesity in Europe 91, éds G. Ailhaud et al. John Libbey &Company Ltd, 207-211, 1992.

13.BARBIERI, R.L., MAKRIS, A., RANDALL, R.W., DANIELS, G., KISTNER, R.W., and RYAN, K.J.: Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 62, 904-910, 1986.

14.STUART, C.A., PRINCE, M.J., PETERS, E.J., and MEYERS III, W.J.: Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia : "*in vivo*" androgen response to insulin infusion. Obstet. Gynecol., vol.69. 921-925, 1987. (citado por 3)

15.MARIA FERNANDA GUERRA: Alterações endócrinas na obesidade. Arquivos de Medicina, vol. 4. Supl. 1E, 23-37, 1990.

16.KIDDY, S.D., HAMILTON-FAIRLEY, D., BUSH, A., SHORT, F., ANYAOKU, V., REED, M.J., and FRANKS, S.: Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. Clin. Endocrinology, vol. 36, 105-111, 1992.

17.GOLDZIEHER, J.W., GREEN, J.A.: The polycystic ovary. I. clinical and histologic features. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol.22. 325. 1962. (citado)

18. GUYTON, A.C., M.D., *Fisiologia Humana*, editora Guanabara Koogan. 6ª edição, 457-483, 1988.
19. GORBAN, A., DICKHOFF, W.W., VIGNO, S.R., CLARK, N.B., RALPH, C.L., *Comparative Endocrinology*; a Wiley-Interscience Publication. Ed. John Wiley & Sons, 408-411. e 489-491; 1983.
20. SAMOJLIK, E., KIRSCHNER, M.A., SILBER, D., SCHEIDER, G., ERTEL, N.H.: Elevated production in metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 59, 949-954, 1984.
21. ZHANG, Y.-W., STERN, B., REBAR, R.W.: Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 58, 1077-1083, 1984.
22. DUNAIF, A., MANDELI, J., FLUHR, H., DOBRJANSKI, A.: The impact of obesity and chronic hiperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin Endocrinol. Metab.*, vol. 66, 131-139, 1988.
23. BRODY, S., CARLSTOM, K., LAGRELIUS, A., LUNELL, N.O., MOLLERSTROM, G., POUSETTE, A.: Serum sex hormone binding globulin (SHBG), Testosterone /SHBG index, endometrial pathology and bone mineral density in postmenopausal women. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 66, 357, 1987. (citado)
24. ANDERSON, D.C.: Sex-hormone binding globulin. *Clin. Endocrinology (Oxf.)*, vol. 3, 69-96, 1974. (citado por 5)
25. GRENMAN, S., RONNEMOA, T., IRJALA, K., KAIHOLA, H.I., GRONROOS, M.: Sex steroid, gonadotropin, cortisol and prolactin levels in healthy massively obese women: correlation with abdominal fat cell size effect of weight reduction. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 63, 1257-1261, 1986.

26. BARBE, P., BENNET, A., STEBENET, M., PERRET, B., and LOUVET, J.-P.: Sex-hormone binding globulin and protein-energy malnutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am. J. Clin. Nutrition*, vol.57, 319-322, 1993.
27. REED, M.J., CHENG, R.W., SIMMONDS, M., RICHMOND, M.W., JAMES, V.H.T.: Dietary lipids: an additional regulator of plasma levels of sex-hormone binding globulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.64, 1083-1085, 1987.
28. NESTLER, J.E., M.D.: Editorial: Sex-hormone binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.76, n°2, 273-274, 1993.
29. PREZIOSI, P., BARRET-CONNER, E., PAPOZ, L., ROGER, M., SAINT-PAUL, M., NAHOUL, K., and SIMON, D.: Interrelation between plasma sex-hormone binding globulin and plasma insulin in healthy adult women: The Telecom Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 76, n°2, 283-287, 1993.
30. KISSEBAH, A.H., VYDELINGUM, N., MURRAY, R., EVANS, D.J., HARTZ A.J., KALKHOFF, R.K., ADAM, P.W.: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.54, 254-260, 1982. (citado por 3)
31. GOLAY, A., SWISLOCKI, A.L.M., CHEN, Y.-D.I., JASPAN, J.B., and REAVEN, G.M.: Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 63, 481-484, 1986.
32. PEIRIS, A.N., MUELLER, R.A., SMITH, G.A., STRUVE, M.F., KISSEBAH, A.H.: Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.64, n°1, 162-169, 1987.

33. PEIRIS, A.N., MUELLER, R.A., SMITH, G.A., STRUVE, M.F., KISSEBAH, A.H.: Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J. Clin. Investigation*, vol.78, nº1, 648, 1986. (citado por 3)
34. PEIRIS, A.N., SOTHMANN, M.S., AÍMAN, E.J., KISSEBAH, A.H.: The relationship of insulin to sex-hormone binding globulin: role of adiposity. *Fertility and Sterility*, vol. 52, nº1, 69-72, July 1989.
35. PLYMATE, S.R., MATEJ, L.A., JONES, R.E., FRIELD, K.E.: Inhibition of sex-hormone binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol.67, 460-464, 1988.
36. KAYE, S.A., FOLSOM, A.R., SOLER, J.T., PRINEAS, R.J. and POTTER, J.D.: Associations of body mass and fat distribution with sex-hormone concentrations in postmenopausal women. *Int. J. Epidemiol.*, vol.20, nº1, 151-156, 1991.
37. LINDSTEDT, G., LUNDBERG, P.A., LAPIDUS, L., LUNDGREN, H., BENGTSSON, C., BJORNTORP: Low sex-hormone binding globulin as independent risk factor for the development of NIDDM: 12 year follow-up population study of women in Gothenburg, Sweden. *Diabetes*, vol.40, 123-128, 1991. (citado por 3)
38. FRISANCHO, A.R.: Antropometric standards for the assesment of growth and nutritional status. Ann Arbor, the University of Michigan Press, 1990.
39. DERRICK B. JELLIFFE and E.F. PATRICE JELLIFFE: Community Nutritional Assessment. Oxford University Press, 56-105, 1989.
40. GARROW, J.S.: Obesity and related deseases. Ed. Churchill Livingstone, Edimburg, New York, 1988.
41. FLORA CORREIA, CRISTINA ARTEIRO: Como elaborar uma dieta para um obeso. Manual sobre obesidade na clínica geral, 51-56, 1990.

42. BRAY, G.A., M.D., Guest Editor: The Medical Clinics of America, vol. 73(1), Philadelphia, W.B. Saunders Company, 161-184, 1989.

43. JOÃO BARROCA, Sobrecargas ponderais, quais os riscos ?
Tempo Medicina. Supl. nº 363, 19 de Junho 1990.

44. BIRKELAND, K.I., HASSEN, K.F., TORJENSEN, P.A., and VAALER, S.:
Level of sex hormone-binding globulin is positively correlated with insulin sensitivity in Men with type 2 diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 76. nº2. 275-278, 1993

ANEXOS

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Idade: _____

Actividade: _____

Médico assistente: _____

Nº processo: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

• Peso actual: _____ Kgs
habitual: _____ Kgs

• Estatura: _____ cm

• Perímetros

Braco: _____ cm

Cinta: _____ cm

Anca: _____ cm

IMC: _____
PI: _____ Kgs
PC/PA: _____

• Regas cutâneas

Tricipital:

média _____ mm

Bicipital:

média _____ mm

Sub-escapular:

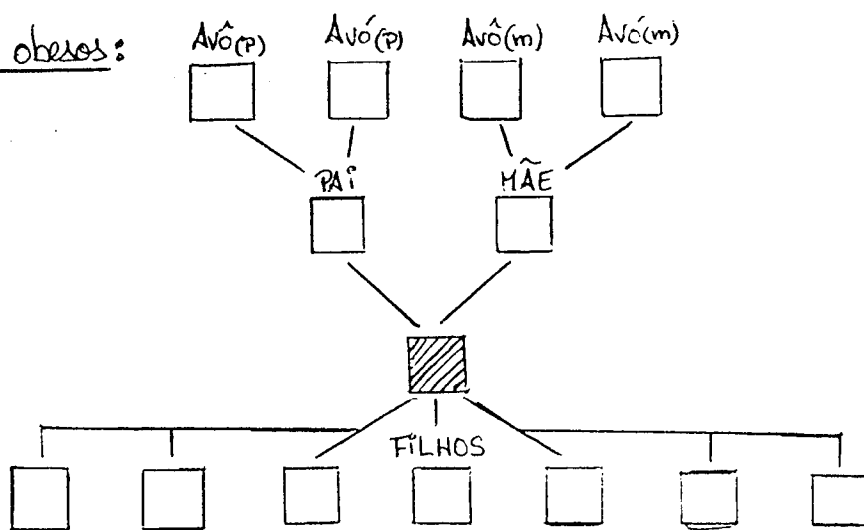
média _____ mm

Supra-ilíaca:

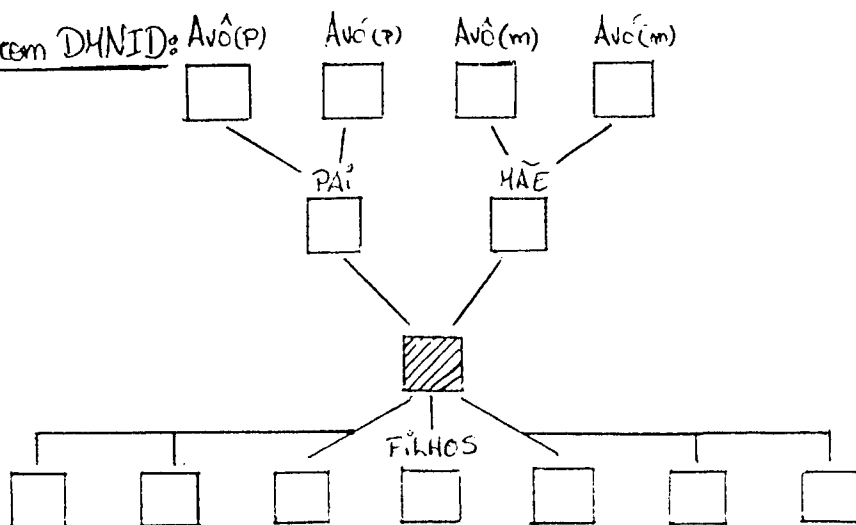
média _____ mm

ANTECEDENTES PESSOAIS

• Nº de familiares obesos:



• Nº de familiares com DMID:



• Nº de gestações:

- nº de abortes: _____

idade do feto: - _____ mes(es)

- _____
- _____

- nº de filhos nato-morto: _____

peso do feto - _____ Kgs

- _____
- _____

- peso dos filhos a nascença: (1) _____ Kgs

(5) _____ Kgs

(2) _____

(6) _____

(3) _____

(7) _____

(4) _____

(8) _____