

Resistência à Insulina e Risco Reprodutivo

Insulin Resistance and Reproductive Risk

Bastos AMX

Hospital Antonio Pedro – Universidade Federal Fluminense, RJ
E-mail: amxb@ig.com.br

Recebido: 01/10/2003

Avaliado e aceito: 24/10/2003

Abstract

Insulin resistance has been largely studied, concerning its impact on reproductive function and development of chronic diseases.

The physiopathology of insulin resistance may be explained as a genetic defect of insulin action on peripheral tissues. As a consequence, the pancreas increases insulin production, which leads to exhaustion of its functional capacity along the years, developing diabetes mellitus. On the other hand, the hyperinsulinemic state leads to impaired endocrine function of the ovaries, with increase of androgenic production and modification of ovulatory patterns.

Besides changing life habits, with diet and exercises, the use of metformin seems to be a good option in order to improve the endocrine profile and to restore normal ovulatory cycles.

However, many questions remain to be answered.

Key words: *insulin resistance; physiopathology; polycystic ovarian syndrome.*

Introdução

A resistência à insulina (RI) é decorrente de um defeito genético na ação periférica da insulina, que é normalmente secretada pelas células betapancreáticas, com hiperinsulinemia compensatória. Desempenha papel relevante na patogênese da clássica síndrome do ovário policístico (PCO), endocrinopatia mais comum dos anos reprodutivos, caracterizada pela associação de hiperandrogenismo, anovulação crônica, infertilidade

e obesidade. Os níveis elevados de insulina estimulam a esteroidogênese ovariana na sua produção androgênica, explicando desta forma a associação, bem documentada na literatura, de RI com PCO.

Sobrepeso e obesidade são condições prevalentes e sérias em países desenvolvidos, apresentando conseqüências na qualidade de vida e saúde.

O excesso de gordura abdominal está relacionado com hiperinsulinemia, dislipidemia e maior risco para desenvolvimento de diabetes tipo 2 e hipertensão arterial. Nos dias de hoje, a PCO é considerada uma desordem metabólica, onde a RI é um estigma com maior risco para desenvolver doença cardiovascular (síndrome plurimetabólica). Deve-se ter maior atenção às medidas de prevenção, uma vez que se trata de uma questão de saúde pública.

No que se refere aos riscos reprodutivos, além da disfunção ovulatória inerente ao *status* hormonal adverso, é descrita na literatura a hipótese de que RI e hiperinsulinemia concomitante responderiam pela perda de primeiro trimestre tão comumente associada a PCO, pelo mecanismo de hipofibrinólise, além da maior incidência de doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) neste grupo de pacientes.

O reconhecimento precoce da RI e o tratamento específico, com a utilização de agentes sensibilizantes da insulina, usados no tratamento do diabetes tipo 2, reduzem a morbidade metabólica, além de melhorar a função reprodutiva. Maiores estudos necessitam ser realizados para determinar o grupo de pacientes que se beneficiariam com o tratamento, sua efetividade e duração.

Histórico

Ao longo do tempo, vários autores relataram, de inúmeras maneiras, a ocorrência de hiperandrogenismo e hiperinsulinemia concomitante, mas os endocrinologistas sempre as classificaram como entidades clínicas distintas.

Achards-Thiers (1) descreveram um caso de mulher com hirsutismo e glicosúria transitória e acreditaram que seria um defeito pluriglandular, pois a autópsia revelou aumento de supra-renal e outros achados menores no pâncreas e na tireóide. Foi denominada de "*diabetes des femmes à barbe*".

A tendência era classificar as pacientes como síndrome de Cushing, ou simplesmente diabetes melito com hirsutismo idiopático.

Em 1976, a associação de hiperandrogenismo, RI e *acanthosis nigricans* (AN) foi confirmada por Kahn e cols., não tendo sido comentada a possibilidade de o excesso de androgênios estar vinculado ao de insulina. Tal idéia só foi postulada em 1982, por Taylor e cols.

Pasquali aderiu à tese de que o excesso de peso exercia papel chave tanto na RI como no hiperandrogenismo conseqüente; Greenblatt e cols. (9) acreditam que a associação de hirsutismo, obesidade, hipertensão arterial e diabetes deve ser reconhecida como entidade clínica independente, e não como uma variante da síndrome de Cushing; e Barbieri (1) afirmou que 50% das mulheres hiperandrogênicas, se forem estudadas apropriadamente, demonstrarão RI e hiperinsulinemia compensatória. Em 1991, com o propósito de avaliar o vínculo existente entre hiperandrogenismo e RI, realizamos trabalho no Instituto de Ginecologia da UFRJ (3), e concluímos que, embora a inter-relação não tenha sido estabelecida, o hiperinsulinismo parece estar envolvido com a queixa clínica de hirsutismo, e a obesidade, achado comum nas pacientes, deve ser corrigida como medida profilática e terapêutica, já que melhora o padrão hormonal e reduziria o risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular futura.

Deve-se determinar se PCO e diabetes melito representam não mais do que manifestações clínicas distintas da mesma síndrome de RI com fenótipos diferentes ou representam o resultado de subtipos distintos de RI.

Resistência à Insulina

Numa revisão da literatura encontramos os seguintes dados, no que tange à RI:

- a RI afeta 10 a 25% da população em geral e 5% da população feminina.
- duas associações comuns na RI são a PCO, que afeta 4 a 6% das mulheres em idade reprodutiva, e o diabetes melito tipo 2 (DM), que é observado em 2 a 6% em mulheres em idade semelhante. O risco de DM entre PCO é cinco a 10 vezes maior que o normal. Um outro achado é que

RI e hiperinsulinemia secundária parecem sobrepor a maioria das alterações endócrinas da PCO na grande proporção das pacientes.

- 50 a 70% das mulheres com PCO e 80 a 100% das com DM têm graus variáveis de RI.
- 40% das mulheres com PCO têm intolerância à glicose em resposta ao OTTG.

No que se refere à PCO caracterizada pelo hiperandrogenismo clínico e bioquímico encontram-se as seguintes associações:

- infertilidade e aborto habitual;
- obesidade, hiperinsulinemia e RI;
- intolerância à glicose e diabetes tipo 2 e diabetes gestacional; hipertensão arterial e doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG);
- dislipidemia e hipofibrinólise.

A obesidade agrava a predisposição à RI e a presença de PCO aumenta a RI; mulheres com índice de massa corporal (IMC) acima de 25 e PCO têm maior grau de RI, enquanto aquelas com IMC abaixo de 25 e ovários normais são mais sensíveis à insulina. Mulheres com IMC abaixo de 25 e PCO são mais resistentes que aquelas com IMC acima de 25 e com ovários normais.

A RI e a obesidade central levam a manifestações metabólicas relevantes, como dislipidemia e hipertensão e diabetes tipo 2, com maior risco cardiovascular como seqüela a longo prazo. Inicialmente, as células betapancreáticas secretam normalmente a insulina que, por defeito em nível de receptor periférico, não atua, com conseqüente hiperinsulinemia. A longo prazo há exaustão do pâncreas, com hipoinsulinemia gradativa e posterior intolerância à glicose e diabetes.

Do ponto de vista endócrino, as manifestações do excesso de insulina acarretam aumento na produção androgênica ovariana, uma vez que a insulina estimula a atividade enzimática da síntese esteróide (células teca/granulosa) e, ao nível hepático, leva a uma redução na síntese da globulina fixadora do hormônio sexual (SHBG). Como conseqüência, haverá maior disponibilidade do androgênio livre, bioativo, o que responde pelas manifestações clínicas de irregularidade menstrual, anovulação, infertilidade e hirsutismo.

Risco Reprodutivo

Nas pacientes com síndrome plurimetabólica, ou síndrome X – dislipidemia (hipertrigliceridemia e redução do HDL-colesterol), obesidade, hipertensão, intolerância à glicose/diabetes – existe um incremento de até sete vezes no risco de doença cardiovascular (DVC). Vários autores (Wild, 1985; Slowinski, 1991; Franks, 1999; Legro, 1999/2001), citados por Stadtmayer e cols., descrevem maior incidência de DVC neste grupo de mulheres.

Glueck (7,8) afirma que a RI através do mecanismo de desfibrinólise também pode contribuir para o desenvolvimento de DAC por alteração na síntese do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1).

O aumento no plasma desse marcador homeostático em mulheres com PCO foi encontrado em relação a mulheres com ciclos regulares e níveis de androgênios normais, sugerindo que este pode ser um fator importante para o risco elevado na PCO. Avaliação da capacidade fibrinolítica global e outros parâmetros homeostáticos (triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, lipoproteína-a, antitrombina III, fibrinogênio, antiplasmina, plasminogênio, entre outros) tem sido aferida em mulheres com PCO, verificando-se menor HDL-c, correlacionado positivamente com atividade fibrinolítica, que negativamente se correlaciona com níveis de testosterona.

De acordo com revisão feita por Seli, existem inúmeros trabalhos observando as seguintes correlações:

- Dahlgren (1992) observou que a hipertensão arterial é prevalente em mulheres com PCO que no passado foram submetidas a cunha de ovário 22-33 a prévios; posteriormente, em 1994, o mesmo autor correlacionou positivamente os níveis de PAI-1 com os níveis de insulina.
- Sampson (1996) também encontrou níveis aumentados de PAI-1 na PCO, e Velazquez (1997) correlacionou os níveis elevados de PAI-1 com a doença isquêmica e na patogênese do aborto habitual.
- Glueck (1999) demonstrou, por sucessivos trabalhos, que: na PCO o aumento do PAI-1 é um risco reversível para aborto precoce; as pacientes com PCO têm maior hipofibrinólise hereditária; a concentração de PAI-1 está elevada na RI e está associada com aborto espontâneo pelo mecanismo de hipofibrinólise. Portanto, o PAI-1 elevado de causa genética, em conjunto com aumento pela RI na PCO, pode ser o mecanismo patogênico da perda precoce espontânea neste grupo.
- Jakubowicz afirma que a maior complicação da gravidez em mulheres com PCO é a perda precoce no primeiro trimestre, com ocorrência da ordem de 30-50%, o que representa três vezes mais que em mulheres saudáveis (10-15%). No mesmo ano, o autor publicou trabalho onde houve redução na taxa de aborto em pacientes com PCO tratadas com metformina, sem anormalidades fetais.
- Bjerke e cols. (4) avaliaram a frequência de DHEG e diabetes gestacional em mulheres com PCO e RI previamente determinadas, encontrando aumento significativo.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de RI pode ser suspeitado quando a paciente apresentar os seguintes sinais: *acanthosis nigricans*, lesão dermatológica hiperpigmentada e aveludada em dobras como nuca/axilas/região inguinocrural, fossas poplíteas e anticubitais.

A obesidade do tipo andróide ou central (abdominal superior) indica maior possibilidade de dislipidemia, hipertensão ou diabetes tipo 2. O IMC é uma forma prática de aferição, onde > 25 indica sobrepeso e > 30 , obesidade. A relação cintura-quadril onde $WHR > 0,85$ é outro fator preditivo negativo, bem como cintura > 100 cm.

A história familiar de diabetes melito é fator de risco. Deve-se solicitar, sempre que necessário, glicemia de jejum e pós-prandial (após duas horas de sobrecarga com 75 g de dextrose) para rastreio de intolerância à glicose. Já na ocorrência de hipertensão arterial, assim como de dislipidemia com aumento de triglicerídeos e redução de HDL-colesterol e aumento de LDL, o perfil lipídico se faz necessário para corroborar o diagnóstico da síndrome plurimetabólica. Outros parâmetros de risco são PAI-1, ácido úrico e lipo(a).

No que se refere aos sinais de hiperandrogenismo teríamos acne, seborréia, hirsutismo e alopecia frontal. Lembrar que os sinais de desfeminização e virilização são devidos a níveis mais elevados de androgênios e, por isso, de etiologia tumoral, sem qualquer relação com PCO clássica, não necessitando aferir todos os androgênios circulantes. Basta a dosagem de testosterona livre e 17 OH-progesterona para caracterizar a origem androgênica (ovariana e hiperplasia supra-renal, forma adulta ou tardia). De acordo com Cibula e cols. (5), o nível da SHBG é um parâmetro confiável de sensibilidade insulínica em mulheres com RI, principalmente nas não-obesas.

Os sintomas relacionados ao padrão menstrual alterado desde a menarca, como oligomenorréia, infertilidade, hemorragia uterina disfuncional, pubarca precoce, devem ser questionados, assim como outros sinais e sintomas do diagnóstico diferencial, como por exemplo com síndrome de Cushing, hipotireoidismo etc.

No que tange ao diagnóstico laboratorial de RI, temos:

- insulina de jejum > 15 mcU/ml sugere RI;
- relação glicose/insulina $< 4,5$;
- OTTG (após duas horas de 75 g de dextrose) insulina > 80 mcU/ml;
- HOMA (*Homeostatic Model Assessment*) = $\text{glicemia jejum} \times \text{insulina} / 22,5 > 20$.

Tratamento

Não existe evidência que apóie o uso em larga escala dos agentes sensibilizantes da insulina com intuito de reduzir o peso corporal, já que a dieta alimentar e o exercício físico orientados seriam o principal método para prevenção de risco cardiovascular futuro. Embora na literatura se confirme o papel benéfico da metformina – a principal substância empregada, e, portanto, estudada em reduzir a RI e ter efeito positivo nos parâmetros bioquímicos como colesterol, triglicerídeos, PAI-1 – não foi registrada até o momento a redução na morbi/mortalidade cardiovascular.

O programa de prevenção de diabetes em pacientes com alteração no OTTG não-diabéticas mostrou que o uso de

metformina reduz a incidência de DM em 31%, embora a mudança no estilo de vida tenha sido mais efetiva.

As anormalidades endócrinas mais estudadas no grupo de pacientes com PCO e RI (obesas ou magras) são corrigidas com emprego da metformina e incluem redução da testosterona livre e aumento da SHBG. Conseqüentemente, há restauração da ciclicidade, com ovulação espontânea e melhor resposta ovariana às terapias convencionais de indução da ovulação, principalmente nas pacientes resistentes ao citrato de clomifeno. Outra observação relevante é a de que a incidência do hiperestímulo ovariano comum nas pacientes com PCO em tratamento com gonadotrofinas exógenas teria uma incidência menor; pelo menor número de folículos recrutados e nos níveis de estradiol, além do menor cancelamento do ciclo no dia do hCG, quando se melhora RI com tratamento prévio, reduz-se o hiperinsulinismo e, com isso, diminui a atividade aromatase (11). Foi proposta a idéia de que o seu emprego melhoraria a função endometrial, a implantação e a resposta em termos de taxa de gravidez, uma vez que o perfil hormonal melhoraria. Evidências preliminares mostram que o uso da metformina pode ser efetivo em diminuir o risco de aborto espontâneo precoce em mulheres com PCO. Como a droga é do grupo B, pode ser usada na gravidez, sem ter sido referido qualquer efeito teratogênico até a presente data.

Em um grupo de 154 mães com PCO acompanhadas durante a gestação que usaram metformina, nenhuma resposta adversa foi encontrada.

Também está documentada em alguns trabalhos a redução em até 10 vezes da incidência de diabetes gestacional com emprego de metformina, já que há menor secreção da insulina em virtude de a ação periférica ser efetivada, com diminuição da demanda secretória imposta pelas células betapancreáticas não só pela RI, mas também pela gravidez.

A roziglitazona, outro tipo de agente sensibilizante periférico da insulina, se mostrou eficaz a curto prazo (34-90 d), levando à ovulação em 77% de mulheres obesas e com sobrepeso resistentes ao citrato de clomifeno, com 70% dos ciclos ovulatórios no primeiro mês (6); porém, é classificada na categoria C (cautela no uso) pela evidência de retardo no crescimento da metade para o final da gravidez. Nenhuma evidência de teratogenicidade foi encontrada.

Conclusão

O reconhecimento e o diagnóstico precoce da RI são relevantes, pelas implicações na saúde da mulher como um todo. Medidas preventivas como mudança no estilo de vida, dieta e exercício físico para perda de peso são mandatórias. No que se refere ao emprego de drogas sensibilizantes da insulina, existem centenas de publicações sobre o tema. Porém, a maioria dos estudos não tem significado estatístico, pelo número de pacientes ser reduzido e não haver grupo-controle. Portanto, são necessários maiores ensaios clínicos para que

efetivamente possa ser indicado o tratamento coadjuvante com os sensibilizantes da insulina.

Ainda permanecem algumas dúvidas:

- 1) A relação glicose/insulina é útil em prever qual paciente se beneficiaria ou todas com PCO se beneficiam?
- 2) Mulheres magras com PCO são diferentes das obesas em benefício com a metformina?
- 3) A metformina reduz o risco de aborto, diabetes, DAC?

Resumo

A resistência à insulina tem sido objeto de numerosos estudos nos últimos anos devido ao seu impacto em diversos sistemas, afetando desde a função reprodutiva até o desenvolvimento de doenças degenerativas crônicas.

A sua fisiopatologia, cada vez mais bem compreendida, decorre de um defeito genético na ação periférica da insulina. Conseqüentemente, o pâncreas aumenta sua produção de insulina, ficando sobrecarregado, o que leva à perda de sua capacidade funcional após algum tempo, desenvolvendo o diabetes melito. Por outro lado, o meio hiperinsulinêmico leva à alteração da função endócrina ovariana, havendo aumento na produção de androgênios e alteração do padrão ovulatório.

Como possibilidade terapêutica, além da mudança de estilo de vida, dieta e exercícios, a metformina tem se mostrado promissora na melhora do perfil endócrino e na recuperação dos ciclos ovulatórios e da fertilidade.

No entanto, ainda existem questões a serem esclarecidas através de mais estudos clínicos.

Referências

1. Achards, C.; Thiers, J. – Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete a femme de barbe). Bull. Acad. Natl. Med., 86:51, 1921.
2. Barbieri, R. L. e cols. – The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil. Steril., 50(2):197-212, 1988.
3. Bastos, A. M. – Hirsutismo: Associação Clínica com Hiperinsulinismo. Tese de Mestrado em Ginecologia, UFRJ, IG, 1991.
4. Bjorck, S. e cols. – Impact of insulin resistance on pregnancy complications and outcome in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol. Obstet. Invest., 54(2):94-8, 2002.
5. Cibula, D. e cols. – Prediction of insulin sensitivity in nonobese women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 87(12):5821-5, 2002.
6. Ghazeeri, G. e cols. – Effect of roziglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril., 79(3):562-6, 2003.
7. Glueck, C. J. e cols. – Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril., 77(3):520-5, 2002.
8. Glueck, C. J. – Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. Expert Opin. Pharmacother., 3(8):1177-89, 2002.
9. Greenblatt, R. B. e cols. – The cause and management of hirsutism: A practical approach to the control of unwanted hair. The Parthenon Publishing Group, 1987.
10. Homburg, R. – Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. Hum. Reprod., 17(4):853-6, 2002.
11. la Marca, A. e cols. – Insulin-lowering treatment reduces aromatase activity in response to follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. Fertil. Steril., 78(6):1234-9, 2002.
12. Ibanez, L. e cols. – Plasminogen activator inhibitor-1 in girls with precocious pubarche: a premenarcheal marker for polycystic ovary syndrome? Pediatr. Res., 51(2):244-8, 2002.

Obs.: Lista de referências suplementares, no total de 30, com a autora.