



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

CANDICE ROCHA SEIXAS

**USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO NA SENSIBILIDADE
INSULÍNICA: QUAL O EFEITO?**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SALVADOR – BA
2017

CANDICE ROCHA SEIXAS

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO DE CONTRACEPTIVO ORAL COMBINADO
NA SENSIBILIDADE INSULÍNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Stricto Sensu em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Medicina e Saúde Humana.

Orientadora: Dr^a. Ana Marice Teixeira Ladeia

Coorientador: Dr. Jefferson Petto

**Salvador - BA
2017**

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

S457 Seixas, Candice Rocha.
Avaliação do efeito do usos de contraceptivo oral combinado na sensibilidade insulínica: / Candice Rocha Seixas. - 2017.
, 82 f. : il. color. ; 30 cm.
Orientadora: Ana Marice Teixeira ladeia.
Co-orientador: Jefferson Petto.
Programa de Pós-graduação em medicina e Saúde Humana 2017.
Inclui bibliografia.
1. Insulina. 2. Diabestes mellitus tipo 2. 3. Metabolismo. 4. Mulheres.
I. Título.

CDU 616.379-008.64

CANDICE ROCHA SEIXAS

**“AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO DE CONTRACEPTIVO ORAL
COMBINADO NA SENSIBILIDADE INSULÍNICA”**

Dissertação apresentada à Escola
Bahiana de Medicina e Saúde
Pública, como requisito parcial para
a obtenção do Título de Mestre em
Medicina e Saúde Humana.

Salvador, 22 de setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Márcia Sacramento Cunha Machado
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, EBMSP



Prof. Dr. Cloud Kennedy Couto de Sá
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Universidade Estadual de Feira de Santana



Prof. Dr. Bruno Prata Martinez
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Universidade Federal da Bahia, UFBA

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – EBMSP

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

FONTES DE FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

Dedico este trabalho a minha família, sem o apoio, incentivo e amor dispensado durante toda minha jornada, nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Obrigada Senhor meu Deus! Por não me abandonar e fazer parte de mais essa jornada na minha vida, me concedendo a força e perseverança necessária.

Sou muito grata a todos de minha família pelo carinho e apoio nesse momento importante. Meu pai, amor traduzido em pessoa, obrigada por toda dedicação em busca de minha felicidade. Mãe, meu exemplo de mulher, mesmo com três filhos e trabalhando sempre achava tempo para suas leituras e estudos, dedicada em tudo que faz me mostrou que podemos chegar onde quisermos com dedicação e amor. Meus irmãos e cunhados, obrigado pelo amor e incentivo de vocês, sempre interessados em que fase o trabalho se encontrava, me impulsionaram! Minhas três princesas, sobrinhas amadas, esse amor desmedido que compartilhamos, muitas vezes acalentou meu coração nos momentos difíceis. Tia Maria, mesmo distante suas orações e torcida ajudaram muito nessa jornada.

Aos amigos um agradecimento carinhoso, sou grata por toda a ajuda, até mesmo, e não menos importante, a paciência dos momentos que precisei desabafar para aliviar o estresse. Obrigada por entenderem meu afastamento necessário por um período, sem deixar isso enfraquecer nossa amizade.

Aos colegas do mestrado, não poderia ter entrado em turma melhor, acolhedora, empenhada, e acima de tudo humana, sempre todos preocupados e dedicados com o crescimento do outro. Obrigada a cada um de vocês, por cada ajuda, pela jornada dividida e por torná-la prazerosa. Tive o prazer de fazer duas grandes amizades através desse convívio proporcionado por esse mestrado, Claudia Fernandes e Diana Taila, amigas importantes nessa etapa, que me acompanharam desde a ansiedade da entrevista de ingresso até o findar do processo e que seguirão comigo para muito além desse mestrado. Obrigada amigas!!

Agradeço aos meus professores do mestrado por todos os ensinamentos e dedicação dispensados. Ter pessoas como vocês, exemplos de profissionais, me incentiva a querer ser sempre melhor.

Grata a Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e todos os funcionários da mesma, pelo carinho do acolhimento e empenho em tornar nossa jornada neste período a mais prazerosa e eficiente possível.

Um agradecimento especial a minha orientadora Ana Marice Teixeira Ladeia e ao meu co-orientador Jefferson Petto, pelo incentivo, paciência, orientação e ensinamentos dispensados fundamentais para meu crescimento profissional e realização desse trabalho. A admiração que tenho por vocês me impulsiona e fornece a força necessária para seguir buscando sempre melhorar, o amor e dedicação pela pesquisa e docência de vocês é contagiante!

Ao laboratório de análises patológicas e clínicas – LPC, onde foram realizadas todas as análises laboratoriais, pelo apoio, investimento e disponibilidade cedidos, fundamentais para realização desse estudo.

Agradeço ao grupo de fisioterapia e pesquisa cardiovascular (GFPEC), por todo empenho e ajuda em todo processo metodológico.

“... Ninguém é digno de contribuir para ciência se não usar suas dores e insônias nesse processo. Não há céu sem tempestade. Risos e lágrimas, sucessos e fracassos, aplausos e vaias fazem parte de cada currículo de cada ser humano, em especial daqueles que são apaixonados por produzir novas idéias.”
(Augusto Cury)

RESUMO

Introdução: Estudos observacionais apontam que mulheres em uso de contraceptivo oral combinado (COC) apresentam triglicerídeos de jejum e lipemia pós-prandial mais elevados do que as que não usam. Esses mesmos estudos levantam a hipótese de que isso se deve a diminuição da produção e ação da lipase lipoprotéica. Por consequência, aventa-se a hipótese de que mulheres em uso de contraceptivo oral apresentem diminuição da sensibilidade insulínica, já que, a insulina é o hormônio que estimula a atividade e produção da lipase lipoproteica. **Objetivo:** Testar hipótese de que existe diferença entre a sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC, bem como verificar se existe associação entre os índices do HOMA-IR e HOMA- β e o perfil lipídico de jejum dessas mulheres. **Métodos:** Após o cálculo amostral, foram incluídas 44 mulheres divididas igualmente entre os grupos. Incluídas mulheres, idade entre 19 e 30 anos, eutróficas, que utilizavam ou não utilizavam COC, com triglicerídeos de jejum abaixo de 150mg/dL e irregularmente ativas. Excluídas mulheres com comprometimento hepático, pancreático ou renal, em uso de corticoides, hipolipemiante, anabolizantes ou suplementos alimentares, fumantes, com diagnóstico de hipo ou hipertieroidismo ou síndrome do ovário policístico. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo COC (GCOC) formado por mulheres em uso de COC e grupo sem COC (GSCOC) formado por mulheres que não utilizam nenhum método contraceptivo a base de hormônios. Após jejum de 12h foram coletados 5ml de sangue para dosagem do perfil lipídico, da insulina e da glicemia. Posteriormente calculado com esses valores o HOMA-IR e HOMA- β . **Estatística:** Utilizado o *Mann-Whitney* bidirecional para comparação dos valores do HOMA-IR e HOMA- β entre os grupos. Utilizado o teste de *Sperman* para verificar a correlação entre as variáveis do perfil lipídico e o HOMA-IR e HOMA- β . Posteriormente foi realizada a análise multivariada, entrando no programa as variáveis que apresentaram correlação positiva com o HOMA-IR e HOMA- β . **Resultados:** A média de idade, índice de massa corporal, glicemia, insulina respectivamente do GCOC e do GSCOC foram: 23 \pm 1,3 vs 23 \pm 2,0 anos; 22 \pm 1,4 vs 22 \pm 1,0 kg/m²; 86 \pm 8,8 vs 84 \pm 7,9 mg/dL; 10.2 \pm 4.4 vs 6.4 \pm 2.9 uM/L. A média das variáveis do perfil lipídico: triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL respectivamente do GCOC e do GSCOC foram: 88 \pm 72 vs 49 \pm 40mg/dL (p<0,01); 207 \pm 38 vs 183 \pm 30mg/dL (p=0,02); 134 \pm 36 vs 125 \pm 27mg/dL (p=0,34); 54 \pm 13 vs 48 \pm 11mg/dL (p=0,10). A média do HOMA-IR e HOMA- β respectivamente do GCOC e do GSCOC foram: 1,6 (1,1 – 2,5) vs 1,2 (0,9 – 1,5) (p=0,03); 207 (116 – 241) vs 101 (86 – 132) (p<0,01). Observada correlação linear moderada e positiva entre o HOMA-IR e o colesterol total (r=0,34 e p=0,02). Já na análise de correlação do HOMA- β verificou-se correlação linear moderada e positiva com os triglicerídeos (r=0,41 e p<0,01), com o colesterol total (r=0,40 e p<0,01) e com a LDL (r=0,30 e p=0,04). Quando realizada a análise de associação linear multivariada, verificou-se significância de associação independente entre o uso de COC e o HOMA- β com razão de chance de 8,15 para um intervalo de confiança de (1,02 - 64,94) e p=0,04. **Conclusão:** Mulheres que utilizam COC apresentam HOMA-IR e HOMA- β maior que mulheres que não utilizam COC. Isso sugere que essas mulheres apresentam menor sensibilidade insulínica, o que corrobora com as alterações lipídicas encontradas nessa população.

Palavras-chave: Insulina. Diabetes Mellitus tipo 2. Metabolismo. Mulheres.

ABSTRACT

Introduction: Observational studies indicate that women on combined oral contraceptives (COC) have higher fasting triglycerides and postprandial lipemia than those who do not. These same studies raise the hypothesis that this is due to decreased production and action of lipoprotein lipase. Therefore, it is hypothesized that women in oral contraceptive use have decreased insulin sensitivity, since insulin is the hormone that stimulates the activity and production of lipoprotein lipase. **Objective:** To test the hypothesis that there is a difference between the insulin sensitivity of women using and not using COC, as well as to verify if there is an association between the HOMA-IR and HOMA- β indices and the fasting lipid profile of these women. **Methods:** Including women, aged between 19 and 30 years, eutrophic, who used or did not use COC, with fasting triglycerides below 150mg / dL and irregularly active. Excluded are women with hepatic, pancreatic or renal impairment, using corticosteroids, lipid-lowering, anabolic or food supplements, smokers, diagnosed with hypo or hyperthyroidism or polycystic ovarian syndrome. The sample was divided into two groups: the COC group (GCOC) formed by women using COC and the non-COC group (GSCOC) formed by women who did not use any hormonal contraceptive method. After a 12-h fast, 5 ml of blood was collected to measure the lipid profile, insulin and glycemia. Subsequently calculated with these values were HOMA-IR and HOMA- β . **Resultados:** After the sample calculation, 44 women were divided equally between the groups. The mean age, body mass index, glycemia, insulin, respectively, of GCOC and GSCOC were: $23 \pm 1,3$ vs. $23 \pm 2,0$ years; $22 \pm 1,4$ vs $22 \pm 1,0$ kg / m²; $86 \pm 8,8$ vs. $84 \pm 7,9$ mg / dL; $10,2 \pm 4,4$ vs $6,4 \pm 2,9$ uM / L. The mean of the lipid profile variables: triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL respectively of GCOC and GSCOC: 88 ± 72 vs 49 ± 40 mg / dL ($p < 0,01$); 207 ± 38 vs 183 ± 30 mg / dL ($p = 0,02$); 134 ± 36 vs 125 ± 27 mg / dL ($p = 0,34$); 54 ± 13 vs 48 ± 11 mg / dL ($p = 0,10$). The mean HOMA-IR and HOMA- β respectively of GCOC and GSCOC were: 1,6 (1,1 – 2,5) vs 1,2 (0,9 – 1,5) ($p = 0,03$); 207 (116-241) vs 101 (86-132) ($p < 0,01$). Positive and moderate linear correlation was observed between Homa-IR and total cholesterol ($r = 0,34$ and $p = 0,02$). In the correlation analysis of HOMA- β , a moderate and positive linear correlation was observed with triglycerides ($r = 0,41$ and $p < 0,01$), with total cholesterol ($r = 0,40$ and $p < 0,01$) And LDL ($r = 0,30$ and $p = 0,04$). When the multivariate linear association analysis was performed, there was a significant association between the use of COC and HOMA- β with odds ratio of 8,15 for a confidence interval of (1,02 – 64,94) and $p = 0,04$. **Conclusion:** Women who use COC have HOMA-IR and HOMA- β higher than women who do not use COC. This suggests that these women have lower insulin sensitivity, which corroborates with the lipid alterations found in this population.

Keywords: Insulin. Type 2 Diabetes Mellitus. Metabolism. Women.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Processo de ativação da insulina nos receptores da Insulina α e β	19
Figura 2 - Sistema endócrino do pâncreas.....	20
Figura 3 - Medianas e Intervalos quartis do HOMA-beta dos grupos estudados.....	33
Figura 4 - Medianas e Intervalos quartis da insulina dos grupos estudados.	33
Figura 5 - Medianas e Intervalos quartis do HOMA-IR dos grupos estudados.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas das mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral combinado (n=44).	31
Tabela 2 - Comparação dos lipídeos de jejum (mg/dL) entre os grupos estudados. 32	
Tabela 3 - Comparação do HOMA-IR E HOMA-beta (n=44).	32
Tabela 4 - Correlação entre as variáveis do perfil lipídico e os índices de HOMA-IR e HOMA-beta.	35
Tabela 5 - Resultados da regressão linear multivariada do HOMA-IR e HOMA-beta.	35

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	OBJETIVOS	16
2.1	Primário	16
2.2	Secundário	16
3	RACIONAL TEÓRICO	17
3.1	Contraceptivo Oral Combinado e Perfil Lipídico	17
3.2	Insulina e Sensibilidade Insulínica	18
3.3	Resistencia Insulínica	20
4	MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1	Desenho do Estudo	23
4.2	População Alvo	23
4.3	População Acessível	23
4.4	Locais das Coletas	23
4.5	Crítérios de Seleção da Amostra	23
4.6	Protocolo do Estudo	25
4.6.1	Protocolo da Avaliação Física	25
4.6.2	Protocolo da Coleta Laboratorial	26
5	ESTATÍSTICA	28
5.1	Hipótese nula	28
5.2	Hipótese alternativa	28
5.3	Cálculo de tamanho amostral	28
5.4	Categorização das Variáveis	28
5.5	Análise dos Dados	29
6	ASPECTOS ÉTICOS	30
7	RESULTADOS	31
8	DISCUSSÃO	36
9	LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	40
10	CONCLUSÃO	41
	REFERÊNCIAS	42
	APÊNDICES	49
	ANEXOS	51

1 INTRODUÇÃO

Milhões de mulheres em idade reprodutiva utilizam contraceptivo oral combinado de baixa dosagem (COC), sendo este, o método de planejamento familiar mais praticado no mundo⁽¹⁾. Os efeitos adversos associados ao uso do método contraceptivo oral, como o aumento do risco de eventos tromboembólicos venosos e de doenças cardiovasculares, foram notificados logo após a sua introdução na década de 60⁽²⁾. Diante disso, novas formulações hormonais foram desenvolvidas na tentativa de reduzir estes efeitos adversos, surgindo assim os COC⁽³⁾.

Os COC são medicamentos que combinam as progestinas ao etinilradiol (etinilradiol menor que 30mcg). Essas modificações nos COC reduziram drasticamente a incidência de tromboembolismo venoso, acidente vascular encefálico e as elevações de todas as variáveis do perfil lipídico de jejum^(3,4). No entanto, evidências recentes apontam que mulheres que utilizam COC, apresentam triglicerídeos de jejum⁽⁵⁾, lipemia pós-prandial⁽⁶⁾ e proteína C reativa⁽⁷⁾ mais elevados do que mulheres que não fazem uso desse medicamento.

Isso possivelmente ocorra pela menor produção e atividade da enzima lipase lipoproteica, responsável por clivar as moléculas de triglicerídeos das lipoproteínas (Quilomícrons e VLDL) no sangue, para que posteriormente sejam absorvidos pelos músculos e utilizados como substrato para a produção de energia⁽⁸⁾. Segundo esses autores, o que desencadeia esse mecanismo é a diminuição da sensibilidade insulínica provocada pelas progestinas, hormônios sintéticos que simulam os efeitos da progesterona, encontradas nos COC⁽⁸⁾. A diminuição da sensibilidade insulínica nas células musculares inibe a produção e ação da enzima lipase lipoproteica, o que conseqüentemente eleva os triglicerídeos e a lipemia pós-prandial. Isso desencadeia a inflamação subclínica, evidenciadas pela elevação da proteína C reativa⁽⁸⁾.

A redução da sensibilidade à insulina ocorre quando os receptores de membranas celulares da insulina (IRS) tem dificuldade em reconhecer a insulina. Essa diminuição da sensibilidade insulínica diminui a absorção de glicose pelas células adiposas e musculares. O aumento dos valores circulantes de glicose plasmática estimula as células β -pancreáticas por retroalimentação positiva. Nesses casos, observa-se que

embora exista diminuição da sensibilidade insulínica, os valores plasmáticos de jejum e pós-prandial da glicemia estão dentro de limites considerados normais⁽⁹⁾.

Embora o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico seja o exame padrão ouro para determinação da resistência insulínica, uma das formas mais utilizadas para avaliar a sensibilidade insulínica é o HOMA-IR e o HOMA- β . Esses são índices calculados a partir das dosagens da insulina e glicemia de jejum. Por ser de fácil reprodutibilidade e alta sensibilidade e especificidade, eles estão entre os marcadores mais utilizados para se avaliar a sensibilidade insulínica (HOMA-IR) e a função das células beta-pancreáticas (HOMA- β)⁽¹⁰⁾.

No estudo de Josse *et al.*⁽¹¹⁾ foi comparado o HOMA-IR e HOMA- β entre mulheres que utilizavam e não utilizam contraceptivo a base de hormônios. Os autores constataram que o uso de contraceptivo a base de hormônio provoca elevação do HOMA- β , mas não do HOMA-IR. No entanto, nesse estudo os grupos foram compostos por mulheres em uso de diferentes contraceptivos a base de hormônios (contraceptivos orais, injetáveis e intrauterinos) e não foi adotado como critério de exclusão a presença de síndrome do ovário policístico e Índice de Massa Corporal (IMC).

Mesmo em face a tantas informações, ainda é pouco discutido a influência do uso do COC nas alterações das taxas de HOMA-IR e HOMA- β . Essa é uma associação importante, uma vez que, evidenciar se existe diferença entre a sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC pode ajudar a identificar um dos motivos do uso do COC alterar o metabolismo lipídico e inflamatório⁽⁵⁻⁷⁾ e aumentar a probabilidade dessas mulheres desenvolverem a longo prazo a diabetes tipo 2⁽¹²⁾.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Testar hipótese de que existe diferença entre a sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

2.2 Secundário

Verificar se existe associação entre os índices do HOMA-IR e HOMA- β e o perfil lipídico de jejum de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

3 RACIONAL TEÓRICO

3.1 Contraceptivo Oral Combinado e Perfil Lipídico

No Brasil o planejamento reprodutivo decresce significativamente, segundo índices demográficos. Dados publicados pelo IBGE confirmaram a tendência de redução do número absoluto de nascimentos durante o período de 2000 a 2016. Com base nos resultados do Censo Demográfico 2010, houve uma redução do número médio de filhos por mulher ao final da vida reprodutiva no Brasil. De 2,38 filhos/mulher em 2000, a taxa de fecundidade caiu para 1,90, valor abaixo do nível de reposição de 2,1⁽¹³⁾. Esse declínio é coincidente com o rápido processo de urbanização e modernização que ocorreu no país desde 1960 e também com a introdução dos contraceptivos orais nessa mesma década, facilitando o planejamento reprodutivo. A situação do Brasil é reflexo também da política governamental que facilitou o acesso aos COC de baixo custo e à esterilização feminina. melhorou o acesso a escolaridade e a inserção da mulher no mercado de trabalho^(1,2).

No Brasil e no mundo, milhares de mulheres em idade reprodutiva fazem uso dos contraceptivos orais, principalmente, os de terceira geração⁽¹⁴⁾. Dados interessantes entre associação do grau de escolaridade e o uso de COC, foram demonstrados. A maioria das mulheres com nenhuma escolaridade estão esterilizadas, cerca de 37,9% ou não fazem uso de métodos contraceptivos reversíveis, em média 41,4%. Porém, aquelas que com mais de 12 anos de escolaridade o COC demonstra ser o método contraceptivo mais utilizado⁽³⁾.

Estudos têm se dedicado a investigação e monitoramento das manifestações clínicas relacionados ao uso de contraceptivos orais, desde seu surgimento. Hoje, mais de 90 milhões de mulheres no mundo utilizam COC⁽¹⁵⁾. No entanto, eles foram ao longo dos anos associados a importantes reações adversas, como trombose venosa, acidente vascular encefálico e elevação do perfil lipídico de jejum⁽¹⁵⁾. Foram desenvolvidas novas fórmulas com o objetivo de diminuir seus efeitos colaterais, e esses novos fármacos com baixa dosagem de hormônios já não provocam os mesmos efeitos⁽¹⁵⁾. Contudo, alguns estudos ainda relatam a influência dos COC em alterações do perfil lipídico como aumento dos triglicérides e da LDL de jejum^(5,6).

Os COC de última geração apresentam baixas dosagens de estrogênio e/ ou progesterona, no entanto, ainda são capazes de contribuir para modificar o metabolismo das lipoproteínas, principalmente no aumento dos valores plasmáticos do colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e lipemia pós-prandial. Quando comparado com mulheres que não utilizam COC, esse aumento pode chegar a 100%, para os valores plasmáticos dos TG daquelas que utilizam^(5,6,8). Apesar dessas alterações no perfil lipídico, pesquisas têm encontrado dificuldade em estabelecer relações de causa-efeito entre o uso de COC e doenças cardiometabólicas, principalmente mediante a metodologia transversal da maioria dos estudos abordando tal tema⁽¹⁶⁾.

Uma possível explicação para a alteração do perfil lipídico dessas mulheres que utilizam COC, seria uma diminuição da sensibilidade insulínica provocada pelas progestinas, encontradas nos COC. Com isso, há uma menor produção e atividade da enzima lipase lipoproteica, responsável por clivar as moléculas de triglicerídeos das lipoproteínas (Quilomícrons e VLDL) no sangue, para que posteriormente sejam absorvidos pelos músculos e utilizados como substrato para a produção de energia. Em resumo, com a diminuição da sensibilidade insulínica nas células musculares há uma inibição na produção e ação da enzima lipase lipoproteica o que conseqüentemente eleva os triglicerídeos, a lipemia pós-prandial o que provoca a inflamação subclínica, marcada pela elevação da proteína C reativa⁽⁸⁾.

Diante dos estudos que apontam correlação entre o uso do COC e alteração no perfil lipídico de mulheres que fazem uso desses fármacos, torna-se importante a investigação a respeito da sensibilidade insulínica, assim como resistência insulínica nessa mesma população, como possível justificativa para tal ocorrido.

3.2 Insulina e Sensibilidade Insulínica

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas. Sua principal função é facilitar a entrada da glicose na musculatura estriada e tecido adiposo. Embora atue principalmente no controle da glicose no sangue, a insulina também afeta o metabolismo de gordura e proteínas.

A diminuição da sensibilidade insulínica, se caracteriza pela diminuição da afinidade da insulina com seus receptores intracelulares (IRS). O receptor da insulina é uma glicoproteína de membrana composta por duas subunidades α e duas subunidades β , ligadas por pontes dissulfetos (fig 1). A insulina liga-se a subunidade α , extracelular, levando a uma alteração conformacional, que retira a ação inibitória da unidade α sobre a unidade β , que se autofosforila em resíduos de tirosina. Uma vez ativa, a unidade β fosforila substratos do receptor de insulina, que contêm múltiplos sítios de fosforilação em tirosina⁽¹⁷⁾. Os IRS fosforilados associam-se a PI3K (fosfatidil inositol-3 quinase), uma proteína heterodimétrica, que participa de forma importante na translocação do transportador de glicose (GLUT4) para a superfície da célula⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

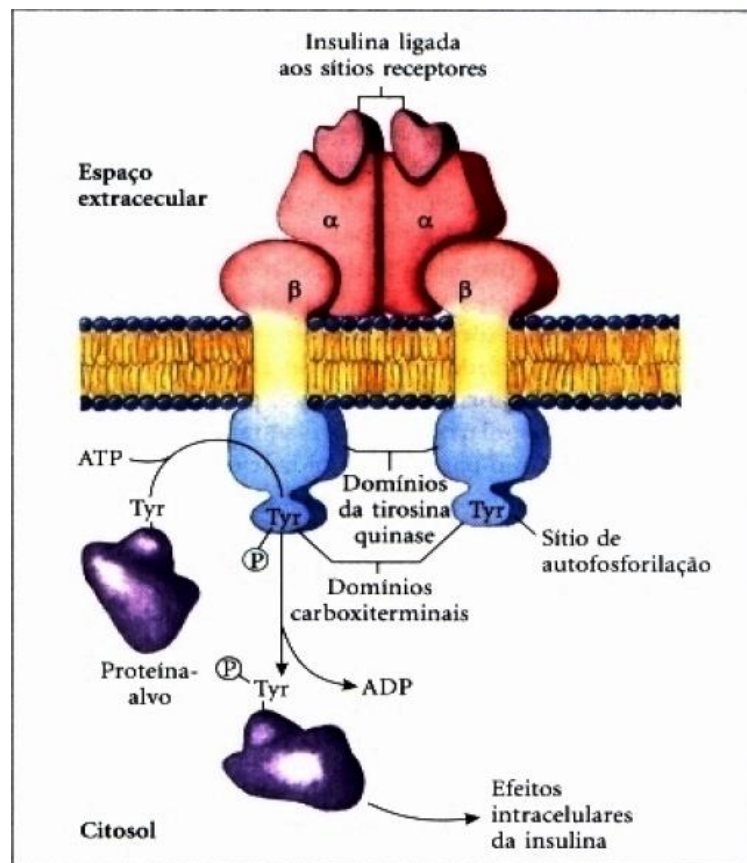


Figura 1 – Processo de ativação da insulina nos receptores da Insulina α e β .

Fonte: Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica (2002)⁽²⁰⁾.

Em síntese, a ligação da insulina a um receptor resulta em fosforilação cruzada e ativação do receptor de insulina. A fosforilação do receptor gera sítio de ligação para substratos do receptor de insulina, como IRS⁽²¹⁾. Alterações nesse sítio de ligação IRS, leva a diminuição da sensibilidade insulínica.

Com a diminuição da sensibilidade insulínica há uma queda na absorção de glicose pelas células adiposas e musculares. Isso leva ao aumento dos valores da glicose sanguínea, já que, juntos o tecido muscular esquelético e o tecido adiposo representam em média 50% da massa corporal. Esse aumento, da glicemia retroalimenta a produção de insulina pelas células β -pancreáticas, que fazem parte do sistema endócrino do pâncreas (fig.2). Esse quadro pode ser identificado com um aumento do HOMA- β . Observa-se nesses casos, que embora exista diminuição da sensibilidade insulínica, os valores plasmáticos de jejum e pós-prandial da glicemia estão dentro de limites considerados normais⁽²⁰⁾.

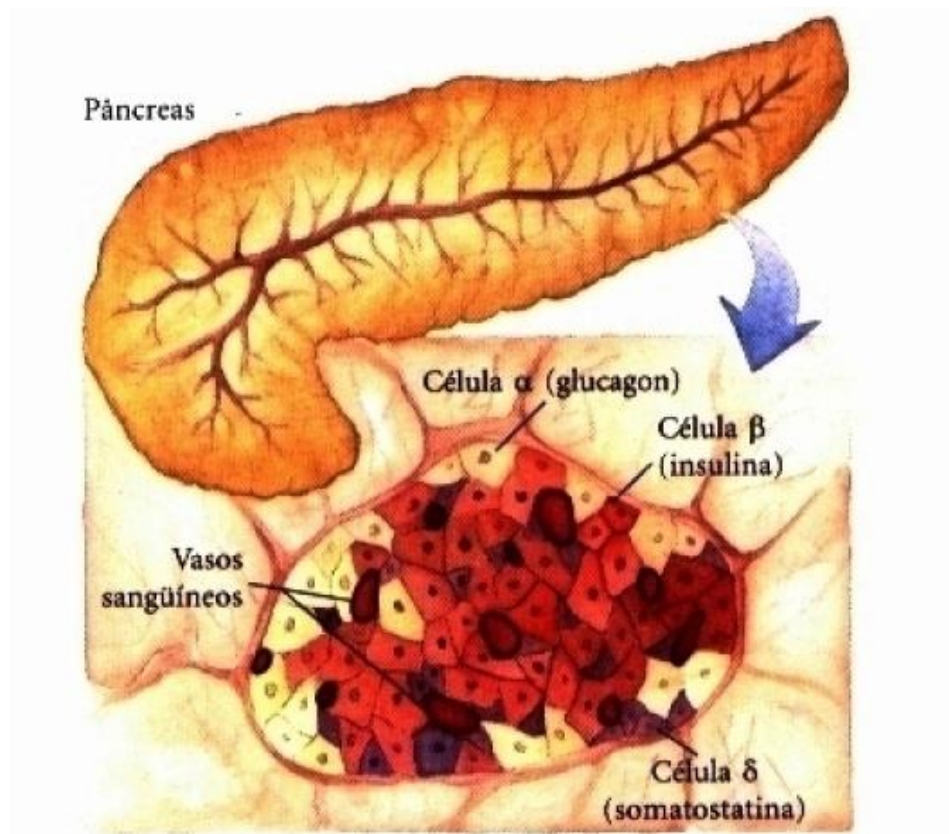


Figura 2 - Sistema endócrino do pâncreas.

Fonte: Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica (2002)⁽²⁰⁾.

3.3 Resistencia Insulínica

A resistência à insulina é uma disfunção metabólica que geralmente acomete indivíduos com diabetes tipo 2^(22,23), diabetes tipo 1 em alguns casos de descontrole⁽²⁴⁾,

cetoacidose diabética⁽²⁵⁾ e obesidade^(26,27). Quando tecidos apresentam a capacidade de captar a glicose reduzida, ou por deficiência no transporte da glicose ou por apresentar uma sensibilidade a insulina reduzida, ou seja, o corpo para de reagir à insulina da forma como deveria, este quadro caracteriza a resistência insulínica⁽²²⁾.

Em populações de não-diabéticos, a redução da ação insulínica pode estar acompanhada de um grupo de alterações metabólicas/cardiovasculares que compreende hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, intolerância aos carboidratos, obesidade centrípeta, aumento de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, hiperuricemia e doença cardiovascular aterosclerótica. Esse conjunto de alterações associados a RI é conhecido como síndrome de resistência à insulina ou síndrome metabólica^(22,27,28).

Mais de 30% da população dos Estados Unidos apresenta RI, o que provoca hiperinsulinemia⁽²⁰⁾. Segundo alguns autores, a RI, está fortemente associado a hiperinsulinemia e desenvolvimento da aterosclerose⁽³⁰⁾. Esse número pode chegar a 70% em mulheres adultas obesas e superar os 80% em certos grupos de pacientes^(26,31). E cerca de um terço de crianças e adolescentes obesos também pode sofrer de resistência insulínica⁽³²⁾.

Há diversas possíveis causas para a resistência insulínica. Uma das principais delas, acreditam os pesquisadores, é o aumento da circulação de gorduras no sangue. Diversos estudos mostram que um nível alto de ácidos graxos na circulação pode fazer as células pararem de reagir adequadamente à insulina⁽³³⁻³⁵⁾. Isso pode ser causado, ao menos em parte, pela gordura intramiocelular (metabólitos de gordura acumulados dentro das células musculares). Ela atrapalha os caminhos de sinalização hormonal necessários para a insulina funcionar⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Outra causa pode ser a gordura visceral, aquela que se acumula internamente em volta dos órgãos. Esse tipo de gordura libera diversos ácidos graxos na corrente sanguínea, e pode inclusive liberar hormônios inflamatórios que elevam a resistência à insulina⁽³⁹⁻⁴¹⁾. O aumento do estresse oxidativo e a inflamação são outros fatores que também contribuem para o desenvolvimento da resistência insulínica^(42,43).

Os COC parecem também ter relação com o aumento da resistência à insulina, pois, estudos da década de 80 como o de Kasdorf e Kalkhoff⁽⁴⁴⁾, já demonstravam elevados níveis de insulina plasmática após teste de sobrecarga de glicose oral em mulheres que usaram COC durante três a seis meses.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é parte de um trabalho maior, que já vem sendo desenvolvido desde 2011. Sendo que alguns artigos já foram publicados com metodologia semelhante, diferindo as variáveis avaliadas e as voluntárias selecionadas^(6,8).

4.1 Desenho do Estudo

A pesquisa caracterizou-se com um estudo observacional comparativo de corte transversal.

4.2 População Alvo

Mulheres eutróficas com idade entre 19 e 30 anos, nulíparas, irregularmente ativas, em uso ou não de COC.

4.3 População Acessível

Estudantes do gênero feminino da Faculdade Social da Bahia.

4.4 Locais das Coletas

Laboratório de Fisiologia do Exercício da Faculdade Social da Bahia, Salvador, BA e Laboratório de Patologia Clínica, Salvador, BA.

4.5 Critérios de Seleção da Amostra

Realizada uma divulgação da pesquisa no curso de fisioterapia da Faculdade Social da Bahia, na qual todas as mulheres que estivessem em conformidade com os critérios de inclusão foram convidadas a participar.

A população foi constituída por 44 mulheres eutróficas, irregularmente ativas, com idade entre 19 e 30 anos, nulíparas, com triglicérides de jejum abaixo de 150mg/dL

e glicemia de jejum abaixo de 100mg/dL e que utilizavam e não utilizavam COC. Todas as participantes eram discentes da Faculdade Social, Salvador, BA – Brasil.

Para determinar se as participantes eram irregularmente ativas foi utilizado o Questionário Internacional de Atividade Física - versão longa, desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde e pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças Norte-Americano⁽⁴⁵⁾. **(ANEXO 1)**.

O **Quadro 1** apresenta os níveis de atividade física, bem como, suas respectivas descrições.

Quadro 1 - Classificação do nível de atividade física segundo o Questionário Internacional de Atividade Física – versão longa.

NÍVEL	DESCRIÇÃO
Muito ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.
Ativo	Aquele que cumpriu as recomendações de: a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão; ou b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão; ou c) qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (caminhada + moderada + vigorosa).
Irregularmente ativo A	Aquele que atinge pelo menos um dos critérios da recomendação quanto à frequência ou quanto à duração da atividade: a) Frequência: 5 dias /semana ou b) Duração: 150 min / semana.
Irregularmente ativo B	Aquele que não atingiu nenhum dos critérios da recomendação quanto à frequência nem quanto à duração.
Sedentário	Aquele que não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

Foram excluídas mulheres que relataram dislipidemia familiar, hipo ou hipertiroidismo, histórico de alcoolismo ou tabagismo, síndrome do ovário policístico, estar em dieta hipo ou hiperlipídica, fazer uso de suplementos alimentares ou anabolizantes, estar em uso de hipolipemiantes, corticóides, diuréticos ou beta-bloqueadores. Excluídas também, mulheres que na avaliação física apresentaram valores de pressão arterial sistêmica de 140/90mmHg, circunferência de cintura ≥ 80cm (de acordo com o grau

de risco para doenças cardiovasculares)⁽⁴⁶⁾ ou no exame laboratorial alteração da transaminase glutâmica pirúvica (TGP), oxidativa (TGO) ou creatinina. A TGP e TGO foram avaliadas com o intuito de identificar enfermidades pancreática e hepática e a creatinina de identificar a presença de disfunção renal.

4.6 Protocolo do Estudo

A amostra foi composta de acordo com os critérios pré-estabelecidos e dividida em dois grupos: Grupo Contraceptivo Oral Combinado (GCOC) formado por voluntárias irregularmente ativas em uso de CO de baixa dosagem de etinilestradiol (15 a 30 microgramas) há pelo menos um ano e Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado (GSCOC), composto por mulheres irregularmente ativas que não utilizavam nenhum tipo de contraceptivo à base de hormônios há pelo menos seis meses.

Todas as participantes responderam ao questionário semiestruturado, elaborado pelos autores da pesquisa, e foram submetidas a exame físico (**ANEXO II**), ambos com a função de coletar informações gerais sobre as características da amostra. O exame físico foi composto por medidas de pressão arterial em repouso, massa corporal total, estatura e circunferência abdominal.

4.6.1 Protocolo da Avaliação Física

Na aferição da pressão arterial, foram seguidas as recomendações da Sociedade Brasileira de Hipertensão⁽⁴⁷⁾, sendo utilizado um tensiômetro para adultos médio, devidamente calibrado pelo Instituto Nacional de Metrologia (INMETRO) e um estetoscópio duo-sonic, ambos da marca BD.

A estatura foi medida com auxílio de estadiômetro profissional Sanny com precisão de 0,1 cm, executada com os sujeitos descalços e com os glúteos e ombros apoiados em encosto vertical. A massa corporal total mensurada com balança digital Filizola capacidade máxima de 150 kg, aferida pelo INMETRO, com certificado próprio especificando margem de erro de ± 100 g.

A circunferência abdominal foi obtida com fita métrica metálica e inelástica, marca Starrett®, com definição de medida de 0,1cm. Foi mensurada na menor curvatura localizada entre a última costela e a crista ilíaca sem comprimir os tecidos e adotado como referência os valores preconizados pela V Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽⁴⁸⁾.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado com as medidas de massa e altura, de acordo com a equação de Quetelet: $IMC = \text{massa (kg)} / \text{altura}^2(\text{cm})$. Os pontos de corte de IMC adotados foram os preconizados pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (46), ou seja, baixo peso (IMC < 18,5); eutrofia (IMC 18,5-24,9); sobrepeso (IMC 25-29,9) e obesidade (IMC ≥ 30).

4.6.2 Protocolo da Coleta Laboratorial

Todas as participantes foram encaminhadas ao Laboratório de Patologia Clínica na cidade de Salvador, BA – Brasil, para realizar as coletas sanguíneas. Após puncionada a veia antecubital, foram coletados 10 ml de sangue para dosagem dos triglicerídeos, da lipoproteína de alta densidade (HDL), do colesterol total, da insulina, glicemia e das transaminases glutâmica pirúvica e oxidativa. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a de muito baixa densidade (VLDL) foram calculadas pela equação de Friedewald⁽⁴⁹⁾.

As coletas foram realizadas com as voluntárias em jejum de 12 horas. Elas foram orientadas a não alterarem sua dieta na semana do teste, a não praticarem de nenhum esforço físico diferente do habitual e a não ingerir bebidas alcoólicas 24h antes do exame laboratorial. O sangue foi coletado por um profissional capacitado e em ambiente laboratorial próprio para esse tipo de procedimento.

Os valores dos triglicerídeos, da HDL, do colesterol total e da glicemia foram obtidos pelo método enzimático colorimétrico de Trinder. A TGP e a TGO foram dosadas pelo método colorimétrico de Reitman-Frankel.

Para avaliação da sensibilidade insulínica e da resistência insulínica foi utilizado o método indireto do HOMA (*Homeostasis Model Assessment*). O HOMA-IR e o HOMA- β que avaliam respectivamente a resistência insulínica e a função das células beta pancreáticas.

O HOMA caracteriza-se por ser um modelo matemático, calculado pela equação de Matthews⁽⁵⁰⁾: $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia jejum} \times 0,0555 \times \text{insulina jejum} / 22,5$ e $\text{HOMA-}\beta = (20 \times \text{insulina jejum}) / (\text{glicemia jejum} \times 0,0555) - 3,5$. No entanto, o laboratório que fez os cálculos desses índices utilizou a *HOMA Calculation Oxford*⁽⁵¹⁾. Isso, no intuito de diminuir os erros de cálculo. O valor de corte para o diagnóstico da RI é quando o HomalR for maior que 2,71 e o valor de referência de normalidade para o HOMA-b compreende entre 167 e 175⁽⁵²⁾.

5 ESTATÍSTICA

5.1 Hipótese nula

Não existe diferença entre a sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

5.2 Hipótese alternativa

Existe diferença entre a sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC.

5.3 Cálculo de tamanho amostral

O cálculo amostral foi realizado com base no objetivo principal do estudo. Para tanto foi realizado um estudo piloto prévio com 10 voluntárias, cinco em uso de COC e cinco sem uso de COC. Verificado uma média de 110 e um desvio padrão de 72 do GSCOC e média de 196 com desvio padrão de 96 no GCOC do HOMA- β . Assumindo a normalidade dos dados e adotando um alfa de 0,05 e beta de 0,8 para teste T de *Student* com amostras independentes bidirecional e proporção de 1:1 entre os grupos, foram necessárias 32 mulheres, ou seja, 16 em cada grupo. Como após a coleta de dados, os dados não apresentaram distribuição normal o resultado do cálculo amostral foi multiplicado por 0,955 o que finalmente resultou em 34 mulheres, 17 para cada grupo. O cálculo amostral foi realizado no programa BioEstat 5.0.

5.4 Categorização das Variáveis

Neste presente estudo a variável preditora foi o uso de COC e o índice de Homa-IR e o índice de Homa- β apresentaram-se como variáveis de desfecho. Também foram consideradas como variáveis de interesse do presente estudo: Idade, Medida da circunferência abdominal, Índice de Massa Corporal, Pressão Arterial Sistêmica, Triglicerídeos, Glicemia, Colesterol Total, Lipoproteína de Baixa Densidade, Lipoproteína de Alta densidade, Lipoproteína de Muito Baixa Densidade, insulina, Transaminases glutâmica pirúvica e oxidativa.

5.5 Análise dos Dados

Inicialmente para verificar a distribuição dos dados foram aplicados testes de simetria e curtose e o teste de *Shapiro-Wilk*. Os valores das variáveis com comportamento normal foram descritos em média e desvio padrão e os valores das variáveis não paramétricas, em mediana e intervalo interquartil. Para a comparação intergrupos das variáveis paramétricas foi utilizado o teste t de *Student* não pareado bidirecional e para as variáveis não paramétricas o teste de *Mann-Whitney*.

Verificada também a correlação entre os valores do HOMA-IR e HOMA- β com todas as variáveis do perfil lipídico – triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL. Para verificar a associação entre o HOMA-IR e HOMA- β e as variáveis do perfil lipídico foi utilizado o coeficiente de correlação de *Spearman*. Análise de regressão logística multivariada foi utilizada para identificar preditores independentes de alteração dos HOMA-IR e HOMA- β . As variáveis que apresentaram significância estatística de correlação com o HOMA-IR (colesterol total) e HOMA- β (triglicerídeos, colesterol total e LDL) foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada, juntamente com o uso ou não de COC^(2,7). Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico SPSS versão 13.0, adotando-se nível de significância de 5%.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Durante todo o estudo foram observadas as diretrizes sobre a pesquisa com seres humanos da Declaração de Helsinque e da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciência e Tecnologia de Salvador – BA sob o número 3390/2010 **(ANEXO 3)**.

Todas as participantes receberam detalhadamente as informações sobre os objetivos do estudo, riscos e benefícios envolvidos nos procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram preenchidas duas vias, uma ficando em posse da participante e outra em posse do pesquisador. **(APÊNDICE 1)**.

7 RESULTADOS

A **Tabela 1** apresenta as características clínicas e antropométricas da amostra, constituída por 44 mulheres, 22 em cada grupo. Nota-se a homogeneidade entre os grupos e destaca-se a diferença entre valores da pressão arterial sistólica ($p<0.02$), sendo esta, maior no GCOC.

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas das mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral combinado (n=44).

Variáveis	GSCOC (n = 22)	GCOC (n = 22)	Valor de p
Idade (anos)	23 ± 3,4	23 ± 3,1	0,98
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	19 ± 2,8	20 ± 2,1	0,07
Circunferência da Cintura (cm)	70 ± 5,9	73 ± 7,8	0,32
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	111 ± 9,7	118 ± 8,8	0,02*
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	70 (70 – 80)	77 (74 – 80)	0,18
Transaminase Glutâmica Pirúvica (U/L)	14 ± 3,4	15 ± 4,2	0,16
Tempo de Uso do COC (anos)		3,7 ± 2,3	-

GCOC – Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC – Grupo sem Contraceptivo Oral Combinado; COC – Contraceptivo Oral Combinado. *Teste t de Student bidirecional para amostras independentes.

Ao comparar as variáveis lipídicas de jejum e a razão TG/HDL (**Tabela 2**) percebe-se que o GCOC apresenta maior valor de triglicerídeos ($p<0.01$), colesterol total ($p=0,02$) e da razão TG/HDL ($p<0.01$) que o GSCOC.

Tabela 2 - Comparação dos lipídeos de jejum (mg/dL) das mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral combinado (n=44).

Variáveis	GSCOC (n =22)	GCOC (n = 22)	Valor de p
Triglicerídeos (mg/dL)	49 (40 – 64)	88 (72 – 111)	< 0,01 [#]
Colesterol Total (mg/dL)	183 ± 29,7	207 ± 38,2	0,02*
HDL (mg/dL)	48 ± 11,2	54 ± 13,0	0,10
LDL (mg/dL)	125 ± 27,2	134 ± 36,4	0,34
Razão TG/HDL	1.7±0.5	1.1±0.5	< 0.01*

GCOC – Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC – Grupo sem Contraceptivo Oral Combinado; HDL - High Density Lipoprotein; LDL - Low Density Lipoprotein; VLDL - Very Low Density Lipoprotein. *Teste *t* bidirecional para amostras independentes; [#]Teste de Mann-Whitney bidirecional.

Na **tabela 3**, está apresentada a diferença estatística quando são comparados os valores insulina de jejum, HOMA-IR e HOMA- β entre os GCOC e GSCOC, todos com significância estatística.

Tabela 3 - Comparação do HOMA-IR e HOMA- β das mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral combinado (n=44).

Variável	GSCOC (n = 22)	GCOC (n =22)	Valor de p
Glicemia (mg/dL)	83 ± 5,7	82 ± 7,1	0,50
Insulina (uM/L)	6 (5 – 7)	8 (6 – 12)	0,01 [#]
HOMA-IR	1,2 (0,9 – 1,5)	1,6 (1,1 – 2,5)	0,03 [#]
HOMA- β	101 (86 – 132)	207 (116 – 241)	< 0,01 [#]

GCOC – Grupo Contraceptivo Oral Combinado; GSCOC – Grupo Sem Contraceptivo Oral Combinado; [#]Teste de *Mann-Whitney* bidirecional.

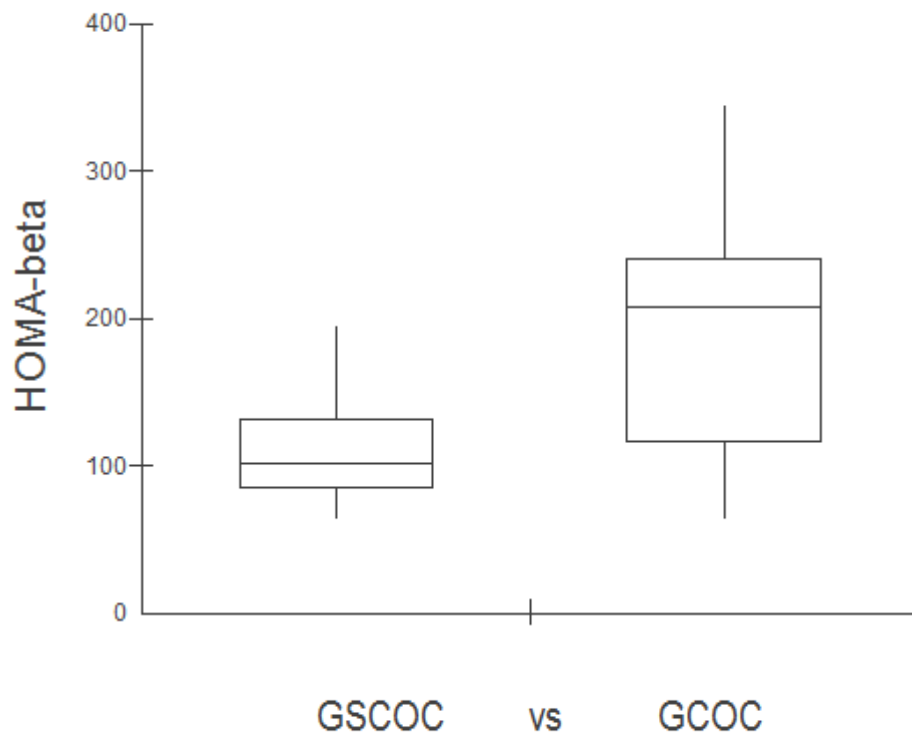


Figura 3 - Medianas e Intervalos quartis do HOMA- beta das mulheres que utilizam (GCOC) e não utilizam contraceptivo oral combinado (GSCOC).

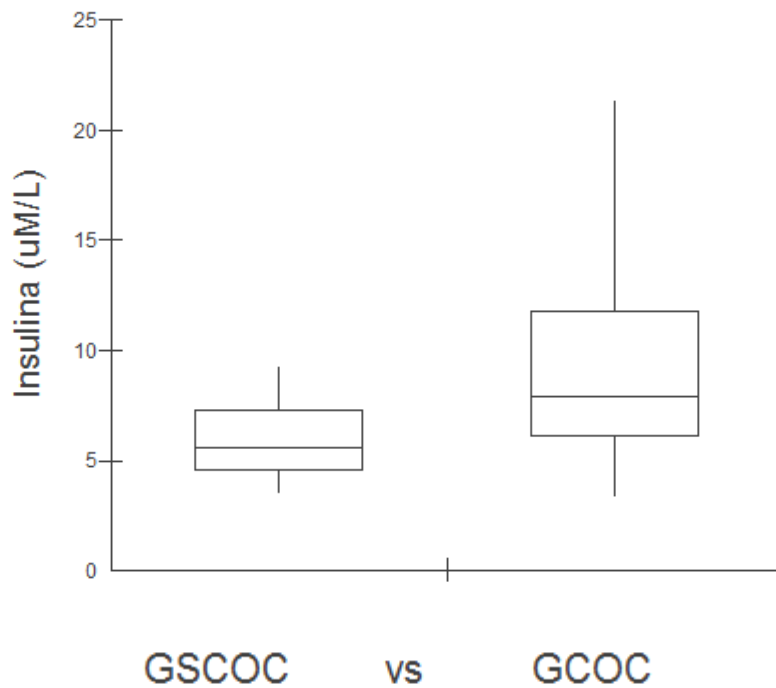


Figura 4 - Medianas e Intervalos quartis da insulina das mulheres que utilizam (GCOC) e não utilizam contraceptivo oral combinado (GSCOC).

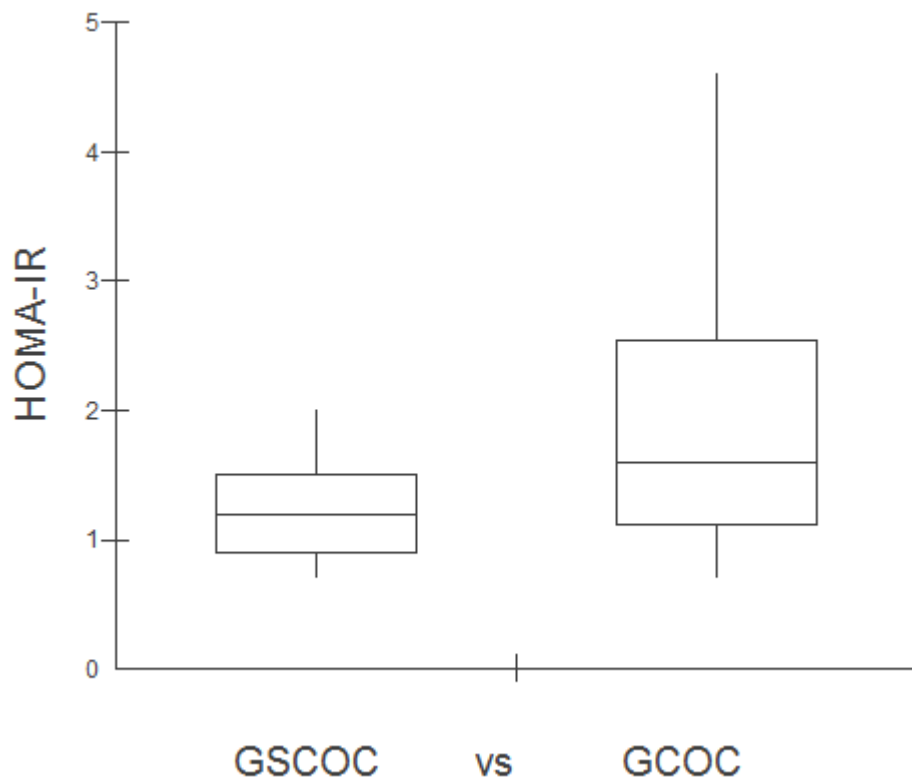


Figura 5 - Medianas e Intervalos quartis do HOMA-IR das mulheres que utilizam (GCOC) e não utilizam contraceptivo oral combinado (GSCOC).

Na **Tabela 4** são expostas as análises de correlação entre o HOMA- β e HOMA-IR e as variáveis do perfil lipídico de jejum. Observada correlação linear moderada e positiva entre o HOMA-IR e o colesterol total ($r=0,34$ e $p=0,02$). Já na análise de correlação do HOMA- β verificou-se correlação linear moderada e positiva com os triglicérides ($r=0,41$ e $p<0,01$), com o colesterol total ($r=0,40$ e $p<0,01$) e fraca com a LDL ($r=0,30$ e $p=0,04$).

No entanto, como observado na **Tabela 5** quando realizada a análise de associação linear multivariada, verificou-se significância de associação independente somente entre o uso de COC e o HOMA- β com razão de chance de 8,15 para um intervalo de confiança de (1,02 - 64,94-) e de $p=0,04$.

Tabela 4 - Correlação entre as variáveis do perfil lipídico e os índices de HOMA-IR e HOMA-beta das mulheres que utilizam (GCOC) e não utilizam contraceptivo oral combinado (GSCOC).

Cruzamentos	Força da Correlação – R	Valor de p*
HOMA-IR vs TG	0,24	0,11
HOMA-IR vs CT	0,34	0,02
HOMA-IR vs HDL	0,07	0,65
HOMA-IR vs LDL	0,25	0,10
HOMA-IR vs PCR	0,04	0,79
HOMA- β vs TG	0,41	< 0,01
HOMA- β vs CT	0,40	< 0,01
HOMA- β vs HDL	0,07	0,66
HOMA- β vs LDL	0,30	0,04

CT – Colesterol total; HDL – Lipoproteína de alta densidade; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; TG – Triglicerídeos. *Teste de Correlação de *Spearman*.

Tabela 5 - Resultados da regressão multivariada do HOMA-IR e HOMA-beta das mulheres que utilizam (GCOC) e não utilizam contraceptivo oral combinado (GSCOC).

Cruzamentos	OR	IC	Valor de p*
HOMA-IR vs CT	1,00	0,96 – 66,87	0,63
HOMA-IR vs COC	1,00	0,94 - 1,05	0,85
HOMA- β vs TG	1,01	0,97 - 1,05	0,37
HOMA- β vs CT	1,00	0,95 - 1,04	0,89
HOMA- β vs LDL	1,00	0,95 - 1,05	0,95
HOMA- β vs COC	8,15	1,02 - 64,94	0,04

CT – Colesterol total; HDL – Lipoproteína de alta densidade; IC – Intervalo de Confiança; LDL – Lipoproteína de baixa densidade; OR – *Odds Ratio*; TG – Triglicerídeos. *Teste de Associação Independente por Regressão Linear Multivariada.

8 DISCUSSÃO

Ainda é pouco discutido a influência do uso do contraceptivo oral combinado nas alterações das taxas do HOMA-IR e HOMA- β . Objetivamos neste estudo testar a hipótese de que existe diferença na sensibilidade insulínica de mulheres que utilizam e não utilizam COC. Verificamos também se existe correlação entre os índices do HOMA-IR e HOMA- β e o perfil lipídico de jejum nessa população. Os resultados apontam que as mulheres que utilizam COC apresentam diminuição da sensibilidade insulínica compensado com aumento da atividade das células beta-pancreáticas. Embora não seja possível, devido ao desenho do estudo, estabelecer relação de causalidade, essa hipótese ganha força pela regressão logística multivariada, a qual sugere associação independente entre o HOMA- β e o uso de COC, com uma chance oito vezes maior de mulheres que utilizam COC apresentarem diminuição da sensibilidade insulínica, comparado ao grupo que não utiliza COC.

Os achados deste estudo são reforçados pelas características da amostra. Apesar de não ter sido selecionada de forma probabilística, fatores que poderiam interferir diretamente nos resultados como sobrepeso e obesidade, tabagismo, idade, doenças metabólicas e fármacos foram excluídos na formação dos grupos. Embora não tenha sido possível definir apenas um tipo de COC (formulação e marca), bem como controlar a dieta das voluntárias, a amostra foi constituída de forma caracteristicamente homogênea.

As progestinas dos COC, potencializadas pelos estrogênios, influenciam no metabolismo lipídico e induzem a hiperinsulemia. Já na década de 70, isto foi apontado, em um trabalho de revisão, onde se levantava a hipótese de que o uso de COC poderia levar ao desenvolvimento da resistência à insulina e exercer outras ações metabólicas indesejáveis em mulheres com síndrome do ovário policístico. O mesmo estudo apontava criticamente os efeitos metabólicos imediatos e de longo prazo dos COC⁽⁵³⁾. Possivelmente o uso do COC poderia aumentar o risco a longo prazo de desenvolvimento de doenças cardiovasculares⁽⁵⁴⁾, uma vez que já se sabe que a resistência insulínica é considerada um fator de risco independente para doenças isquêmicas do coração⁽⁵⁵⁾.

Segundo Beck⁽⁵³⁾, as progestinas, hormônios sintéticos que simulam os efeitos da progesterona, promovem diminuição da sensibilidade insulínica. As progestinas parecem produzir um leve mas significativo efeito na resistência periférica à insulina⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Isso foi visualizado no nosso trabalho quando identificamos que o Homa-IR e o HOMA- β das mulheres em uso de COC, foi maior do que as que não utilizavam. O HOMA- β não só estava maior, como também acima dos valores de normalidade.

Em geral, o progestagênio reduz a absorção de glicose nos músculos e no tecido adiposo. Essa diminuição da sensibilidade insulínica é compensada por um aumento na ação das células beta-pancreáticas produzindo maiores quantidades de insulina⁽⁵⁹⁾. A manutenção da glicemia normal, depende principalmente da capacidade funcional das células-pancreáticas em secretar insulina e da sensibilidade tecidual à ação da insulina⁽⁶⁰⁾.

A diminuição da sensibilidade insulínica, caracteriza-se por falhas das células-alvo em responder aos níveis normais de insulina circulantes, resultando hiperinsulinemia compensatória^(61,62). Logo, para se verificar a diminuição da sensibilidade à insulina é necessário observar os valores do HOMA-IR e HOMA- β . Uma vez que os receptores de insulina estão menos sensíveis, os valores de glicemia plasmática se mantêm mais elevados, o que provoca uma retroalimentação positiva das células β -pancreáticas^(61,62).

Na continuidade dessa cascata fisiopatológica, a alteração da sensibilidade insulínica provoca diminuição da atividade da enzima lipase lipoproteica e conseqüente diminuição na captação e utilização dos triglicerídeos pelo tecido muscular⁽⁶³⁾. Além disso, a insulina em períodos de excesso de carboidrato, estimula a síntese de ácido graxo no fígado, o que por conseqüência eleve especialmente os triglicerídeos^(64,65). Esse possivelmente é o mecanismo presente nas mulheres em uso de COC, o que explica os valores dos triglicerídeos 100% maior quando comparado a mulheres que não utilizam os COC, também apontado pelo nosso estudo. Logo, a diminuição da sensibilidade insulínica, eleva a quantidade dos triglicerídeos plasmáticos e conseqüentemente da VLDL e LDL circulantes e da lipemia pós-prandial, nessa população⁽⁶⁶⁾.

Tanto o aumento da insulina circulante como dos lipídios promove disfunção e inflamação endotelial em indivíduos saudáveis⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾. Steinberg *et al*⁽⁷⁰⁾ em 1996, já mostraram que pacientes obesos normoglicêmicos com resistência insulínica (RI) apresentam disfunção endotelial semelhante a Diabetes Mellitus tipo 2 em comparação com controle magro. A resistência insulínica causa disfunção endotelial através da indução de distúrbios na ativação da via fosfatidilinositol 3-cinase, que regula a expressão de óxido nítrico nas células endoteliais, além de aumentar o estresse oxidativo e os níveis de endotelina-1 (ET-1), a atividade do sistema renina-angiotensina, agravando o relaxamento vascular dependente do endotélio^(67,68,71,72).

Isso corrobora com outro estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, onde foi verificado que mulheres em uso de COC apresentam renina plasmática mais elevada que mulheres que não utilizam COC⁽⁷³⁾. Reciprocamente a disfunção endotelial pode aumentar a resistência insulínica, reduzindo o fluxo sanguíneo nos tecidos, causado por um desequilíbrio entre o óxido nítrico e a expressão de ET-1⁽⁷⁴⁾. Além de associar-se a alteração da vasodilatação dependente do endotélio, a resistência insulínica contribui para diminuição da complacência arterial e ambas alterações contribuem para a instalação da hipertensão arterial⁽⁷⁵⁾. Vale ressaltar que neste estudo, não foi demonstrada associação independente entre aumento dos triglicerídeos e do colesterol total no GCOC, e diminuição da sensibilidade insulínica. Por outro lado, somente o uso de COC, na análise multivariada, se manteve como fator preditor independente. Esse dado pode sugerir as progestinas sejam o gatilho que desencadeia toda a cascata de diminuição da sensibilidade insulínica que consequentemente provoca mudanças no metabolismo lipídico (diminuição da lipólise) e o aumento da inflamação subclínica, como observado em outros estudos⁽⁷⁶⁾.

A proteína C reativa (PCR) é um marcador inflamatório, encontrado elevado em pessoas com resistência insulínica e Diabetes Mellitus tipo 2, sendo a mesmo também um possível fator que contribui na disfunção endotelial⁽⁷⁾. Observa-se nos indivíduos com resistência insulínica a produção aumentada de citocinas pelos adipócitos, como adiponectina, leptina, resistina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6). Possivelmente a resistência insulínica provocada pelo uso dos COC é o elo entre o estado pró-inflamatório que, associado a alteração do metabolismo lipídico

pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares em mulheres que utilizam COC^(14,76).

9 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

As limitações do trabalho são:

- Não houve divisão da amostra por tipo de progestinas associadas ao etinilestradiol.
- Não houve controle do perfil nutricional da população estudada.
- Não foi utilizado o método padrão ouro, o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, para avaliação da resistência insulínica.

Perspectivas do estudo:

- Realizar um trabalho de coorte prospectiva.
- Estudar o efeito do exercício físico nessa população.

10 CONCLUSÃO

Mulheres que utilizam COC apresentam Homa-IR e Homa- β maior que mulheres que não utilizam. Isso sugere que essas mulheres apresentam menor sensibilidade insulínica, o que corrobora com as alterações lipídicas encontradas nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Merrick TW, Berqu E. The Determinants of Brazil's Recent Rapid Decline in Fertility. 1983.
2. Merrick TW. The evolution and impact of policies on fertility and family planning: Brazil, Colombia, and Mexico. Roberts G, editor. New York/London: Praeger; 1990;(Population policy: contemporary issues).
3. Vieira EM, Badiani R, Dal Fabbro AL, Rodrigues Junior AL. Características do uso de métodos anticoncepcionais no Estado de São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2001;36(3):263–70.
4. Burkamn RT, Collins JA, Shulman LP, Williams KJ. Current Perspectives on Oral Contraceptive Use. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2):S4–12.
5. Santos MCS, Rebelo ACS, Zuttin RS, César MC, Catai AM, Silva E. Influência do uso de contraceptivos orais nos níveis lipídicos e nas respostas cardiorrespiratórias de mulheres saudáveis e sedentárias. *Rev Bras Fisioter*. 2008;12(3):188–94.
6. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta B de A, Santos ACN dos, Gomes Neto M, et al. Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who are not. *Arq Bras Cardiol [Internet]*. 2014;103(3):245–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317941>.
7. Santos ACN dos, Petto J, Oliveira FTO de, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):320–5.
8. Petto J, Silveira DW, Santos ACN, Seixas CR, Espírito Santo DGC, Oliveira FTO, et al. Postprandial Lipemia and Subclinical Inflammation on Active Women Taking Oral Contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(3):215–23.
9. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lípidos - do Metabolismo À Aterosclerose. Savier. The Authors; 2011.
10. Wajchenberg BL, Santomauro ATMG, Nery M, Santos RF, Silva MELR, Ursich MJM, Rocha DM. Resistência à insulina:métodos diagnósticos e fatores que influenciam a ação da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(2):76-85.
11. Josse AR, Garcia-Bailo B, Fischer K, El-Sohemy A. Novel Effects of Hormonal Contraceptive Use on the Plasma Proteome. *PLoS ONE*. 2012;7(9):e45162.
12. Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3863–70.

13. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão (Brasil). Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo 2010: Resultados Gerais da Amostra; 2012. [acesso em 2012 Jul 20]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/Resultados_Gerais_da_Amostra/resultados_gerais_amostra.pdf. IBGE.
14. Amiri M, Tehra A, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017;73:22-35.
15. Giribela CRG, Rubira MC, Melo NR, Plentz RDM, Angelis K De, Moreno H, et al. Effect of a Low-Dose Oral Contraceptive on Venous Endothelial Function in Healthy Young Women: Preliminary Results. *Clinics*. 2007;62(2):151–8.
16. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, Sanger N, Mittmann K, Palombo-Kinne E, et al. Effects of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg dienogest on lipid metabolism during 1 year of conventional or extended-cycle use. *Contraception*. Elsevier Inc.; 2010;81(1):57–61.
17. Bjørnholm M, Zierath JR. Insulin signal transduction in human skeletal muscle: identifying the defects in Type II diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2005;33:354–7.
18. Koistinen H a, Zierath JR. Regulation of glucose transport in human skeletal muscle. *Ann Med*. 2002;34(6):410–8.
19. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Bioquímica*. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
20. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica*. Third Edit. New York: Worth Publishers, Inc.; 2002.
21. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Gatto GJ. *Bioquímica*. Sétima edi. Guanabara Koogan; 2014.
22. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12).
23. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*. 1992;35(4):389–97.
24. Yki-Jarvinen H, Koivisto V. Natural Course of Insulin Resistance in Type I Diabetes. *N Engl J Med [Internet]*. 1986;315(4). Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198607243150404>.
25. Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo RA. Metabolic Effects of Low-Dose Insulin Therapy on Glucose Metabolism in Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes*. 1988;37(November):1470–7.

26. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Bruneck Study. *Diabetes*. 1998;47(20):1643–9.
27. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;6(34):109–15.
28. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;3(14):173–94.
29. Ioannou GN, Bryson CL, Boyko EJ. Prevalence and trends of insulin resistance, impaired fasting glucose, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2007;21(6):363–70.
30. Laakso M, Sarlund H, Salonen R, Suhonen M, Pyörälä K, Salonen JT, et al. Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Insul Resist [Internet]*. 1991;11(4):1068–76. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0025915745&partnerID=40&md5=8237b9bd971aeab80f3e440243900e1c>.
31. Kocelak P, Chudek J, Olszanecka-Glianianowicz M. Prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese women according to the different diagnostic criteria. *Minerva Endocrinol*. 2012;3(37):247–54.
32. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child [Internet]*. 2005;90(1):10–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1720077&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
33. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes*. 2005;54(6):1640–8.
34. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002;32 Suppl 3:14–23.
35. Paolisso G, Tataranni PA, Bogardus C, Howard B V, Ravussin E. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM. *Diabetologia*. 1995;38(10):1213–7.
36. Guo Z. Intramyocellular lipid kinetics and insulin resistance. *Lipids Health Dis*. 2007;6:18.
37. Kelley DE, Goodpaster BH. Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001;5(24):933–41.

38. Yu C, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J Biol Chem*. 2002;277(277).
39. Bergman R, Kim S, Catalano K, Hsu I, Chiu J, Kabir M, et al. Why Visceral Fat is Bad: Mechanisms of the Metabolic Syndrome. *Obesity*. 2006.
40. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):1756–60.
41. Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: The portal theory revisited. *Obes Rev*. 2012;13(SUPPL.2):30–9.
42. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, Ivo P, Bittencourt H De, Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and B -Cell Dysfunction. 2015;2015.
43. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, et al. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2010;59(1):172–81.
44. Kasdorf G, Kalkhoff RK. Prospective studies of insulin sensitivity in normal women receiving oral contraceptive agents. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(4):846–52.
45. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estudo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Rev Bras Atividade Física Saúde [Internet]*. 2001;6(2):5–18. Available from: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931>.
46. Sposito A, Caramelli B, Fonseca F, Bertolami M. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88.
47. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(supl.1):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):553.
48. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, HAM, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013 p. 1–20.
49. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499–502.

50. Matthews DR. Insulin resistance and beta-cell function--a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2001;3 Suppl 1:S28-33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11685826>.
51. Gorson D. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) Evaluation Uses the Computer Program. *Diabetes Care* 1998 Dec; 21(12): 2191-2192. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.12.2191>.
52. DeFronzo RA. Lilly lecture. The triumvirate: Beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
53. Beck P. Effect of progestins on glucose and lipid metabolism. *Ann New York Acad Sci*. 1977;286:434-45.
54. Lidegaard, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med*. 2012 Jun 14; 366(24): 2257-66.
55. Després J, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(15):952-7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199604113341504>.
56. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;88(5):1927-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727935>.
57. Cagnacci A, Tirelli A, Cannoletta M, Pirillo D, Volpe A. Effect on insulin sensitivity of Implanon vs. GnRH agonist in women with endometriosis. *Contraception*. 2005;72(6):443-6.
58. Wiegratz I, Kuhl H. Metabolic and clinical effects of progestogens. *Eur J Contracept Reprod Heal Care* [Internet]. 2006;11(3):153-61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13625180600772741>.
59. Biswas A, AC Viegas O, Coeling Bennink HJT, Korver T, Ratnam SS. Implanon® contraceptive implants: Effects on carbohydrate metabolism. *Contraception*. 2001;63(3):137-41.
60. Casella M, Hässig M, Reusch CE. Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: Evaluation over a 4-month period. *J Feline Med Surg*. 2005;7:163-71.
61. Ye J. Role of insulin in the pathogenesis of free fatty acid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2007;7(1):65-74.
62. Mlinar B, Marc J, Janež A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta*. 2007;375(1-2):20-35.

63. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther.* 2008;117:354–73.
64. Foretz M, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. Sterol regulatory element binding protein-1c is a major mediator of insulin action on the hepatic expression of glucokinase and lipogenesis-related genes. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 1999;96(22):12737–42. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.96.22.12737>.
65. Rezende FAC, Monteiro JBR. Composição corporal: influência na ação da insulina, leptina, lipase lipoproteica e lipase hormôniosensível. *Nutr Rev da Soc Bras Aliment e Nutr.* 2005;30:131–40.
66. Lin CY, Chen MF, Lin LY, Liao CS, Lee YT, Su TC. Insulin resistance is the major determinant for microalbuminuria in severe hypertriglyceridemia: implication for high-risk stratification. *InternMed.* 2008;47:1091–7.
67. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6072–6.
68. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439–51.
69. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: Sites and Mechanisms. *Circulation.* 2002;105:576–82.
70. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601–10.
71. Kuboki K, Jiang Z, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo: A Specific Vascular Action of Insulin. *Circulation.* 2000;101:676–81.
72. Galvão R, Plavnik FL, Ribeiro FF, Ajzen SA, Christofalo DMDJ, Kohlmann Jr O. Effects of Different Degrees of Insulin Sensitivity on Endothelial Function in Obese Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):45–
73. Petto J, Cerqueira DGLES, Santos CS, Santos ACN, Oliveira SS, Ladeia AMT. Comparação da renina plasmática entre mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. In: 27o Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2015. p. 4.

74. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888–904.
75. Kelly CJG, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JMC. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(2):742–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836314>.
76. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(3):813–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988310>.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Projeto: **O uso de contraceptivo oral combinado interfere na sensibilidade insulínica?**

Pesquisador Responsável: **Ana Marice Teixeira Ladeia**

Pesquisador Colaborador: **Candice Rocha Seixas**

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: **Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**

Telefones para contato: **(71) 99964 2420 - (71) 99300 9677**

Nome do voluntário: _____

Idade: _____ anos R.G. _____

Responsável legal (quando for o caso): _____

R.G: _____

O Sr.^(a) _____ está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa “**O uso de contraceptivo oral combinado interfere na sensibilidade insulínica?**”, de responsabilidade da pesquisadora Ana Marice Teixeira Ladeia.

Justificativa e Objetivo

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar o efeito do contraceptivo oral na resistência insulínica.

Este trabalho se justifica no fato de verificar os riscos do uso do contraceptivo oral. Por fim, o presente trabalho ajudará a entender a influência que os contraceptivos de última geração têm na sensibilidade insulínica.

Passos do Estudo

Em primeiro lugar se faz necessário dizer que todas as informações pessoais (nome, endereço, fotos e dados pessoais) não serão expostas na pesquisa. **É necessário também**

dizer que os participantes não terão nenhuma despesa financeira relacionada à pesquisa.

O primeiro passo de nosso trabalho é coletar os dados clínicos através de um questionário padrão e de um exame físico.

No segundo passo será realizado um exame de sangue em jejum de 12 horas, em um laboratório especializado. Nesse exame serão coletados 10ml de sangue para dosagem do perfil lipídico, da insulina e da glicemia. Posteriormente calculado com esses valores o HOMA-IR e HOMA- β .

Todos os resultados dos testes serão armazenados e repassados ao voluntário no final da pesquisa.

Esse estudo não apresenta nenhum risco de agravamento da condição clínica do participante, nem de contágio de outras doenças. Todo o material utilizado é esterilizado e descartável e os exames serão realizados em laboratório especializado e por profissionais habilitados e experientes.

Qualquer dúvida do voluntário em relação a algum procedimento poderá ser sanada diretamente com o pesquisador responsável ou colaboradores.

Fica assegurado o direito do voluntário, a qualquer momento do estudo, desistir de participar da pesquisa.

Eu, _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito.

Ou

Eu, _____, RG nº _____, responsável legal por _____, RG nº _____ declaro ter sido informado e concordo com a sua participação, como voluntário, no projeto de pesquisa acima descrito.

Salvador, ____ de _____ de 2015.

Nome e assinatura da voluntária ou seu responsável legal

Nome e assinatura do responsável por obter o consentimento

Testemunha

Testemunha



ANEXOS

Anexo 1 - Questionário Internacional de Atividade Física

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome:

Data: ___/___/___

Idade: _____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia:

Quantos anos completos você estudou:

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito Boa () Boa () Regular () Ruim

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

() Sim () Não - **vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você faz em uma semana **USUAL** ou **NORMAL** como parte do seu trabalho remunerado ou não

remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**: _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **vá para a questão 1d.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**? _____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**? _____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem a forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a questão 2e**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício) _____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para a questão 3c**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**? _____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar com **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 3e.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para seção 4**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre**?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 4c**

4b. Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **vá para questão 4e**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis:

Anexo 2 – Questionário Padrão e Exame Físico

QUESTIONÁRIO PADRÃO E EXAME FÍSICO

Data: ___/___/_____

Horário: ___:___

1. Momento

♥ Identificação:

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/_____

Idade: _____

Sexo: ()F ()M

Grau de instrução: () 1º grau () 2º grau () 3º grau Outro: _____

Profissão: _____ Telefone: _____ Etnia: _____

2. Momento

♥ Fármacos

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Qual(is): _____

➤ Finalidade: _____

➤ Dosagem: _____

♥ Tabagismo

A. () Não fumante B. () Fumante Quantidade: _____ Tempo de uso: _____

C. () Ex-fumante Tempo de uso: _____ Tempo de abstinência: _____

3. Momento

♥ Contraceptivo oral

A. () Não utiliza

B. () Utiliza:

➤ Qual utiliza: _____

➤ Tempo de uso: _____

4. Momento**♥ Limitações ao exercício**

A. () Gonartrose C. () Labirintite B. () Relatos de hipoglicemia D. () Hipotensão postural

5. Momento

♥ **Massa corpórea:** _____kg **Altura:** _____cm **IMC:**_____ **CA:**_____

♥ TA em repouso:

#####	PA em supino (mmHg)	PA em sedestação (mmHg)	PA em ortostase (mmHg)
Braço D.			
Braço E.			

Anexo 3 – Aprovação do Comitê de Ética

Instituto de
Ensino

IMES

INSTITUTO MANTENEDOR DE ENSINO SUPERIOR

FTC
FACULDADE DE TECNOLOGIA E GESTÃO

Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER DO CEP/IMES

O protocolo nº 3390 **Título do projeto:** Comparação da lipemia pós prandial em mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral, teve **PARECER considerado APROVADO**, na Reunião Plenária do CEP/IMES realizada em 13 de junho de 2011.

(X) Aprovado
() Não Aprovado
() Projeto com Pendências
() Aprovado com Recomendações

Dar conhecimento ao pesquisador, e lembrar a necessidade de entrega do relatório final.

Atenciosamente,


Juliana Vieira
ASSISTENTE ADMINISTRATIVA

Anexo 4 – Produção Intelectual durante o Mestrado



39660

Índice de Homa em mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral

JEFFERSON PETTO, CANDICE ROCHA SEIXAS, LARISSA CARDOSO FEITOSA, JOYCE FERREIRA BACELAR, DOUGLAS G L DO ESPÍRITO SANTO CERQUEIRA, PAULO RICARDO PINTO BARBOSA, ALAN CARLOS NERY DOS SANTOS e ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA

Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA, BRASIL - Faculdade Social, Salvador, BA, BRASIL.

Introdução: Estudos apontam correlação positiva entre a resistência insulínica e a inflamação subclínica. Estudo publicado em 2013 verificou que mulheres em uso de contraceptivo oral de baixa dosagem (CO) apresentam valores de proteína C reativa (PCR) mais elevados que mulheres que não utilizam CO. Portanto, os objetivos deste trabalho foram verificar se existe diferença entre o Índice de Homa (IH) de mulheres que utilizam e não utilizam CO e se existe correlação entre o IH e PCR e entre a insulina e PCR. **Delineamento:** Estudo comparativo de corte transversal. **Método:** Incluídas mulheres, com idade entre 20 e 30 anos, eutróficas, que utilizavam ou não utilizavam CO há pelo menos um ano, com triglicérides de jejum abaixo de 150mg/dL, classificadas como irregularmente ativas através do IPAQ-versão longa. Excluídas mulheres com comprometimento hepático, em uso de corticoides, fumantes, com processo inflamatório agudo ou crônico, com PCR acima de 10 mg/L ou com HAS diagnosticada. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo CO (GCO) formado por mulheres em uso de CO e grupo sem CO (GSCO) formado por mulheres que não utilizam nenhum método contraceptivo a base de hormônios. Após jejum de 12h foram coletados 5ml de sangue para dosagem do perfil lipídico, da insulina, da glicemia e da PCR. A insulina foi mensurada pelo método de quimioluminescência, a glicemia pelo método enzimático colorimétrico e a PCR por turbidimetria. **Estatística:** Utilizado o teste *t de Student* bidirecional para amostras independentes na comparação dos valores da insulina e do IH. Utilizado o teste de *Pearson* para verificar a correlação entre PCR e o IH e entre a PCR e a Insulina. **Resultados:** A partir do cálculo amostral prévio, foram selecionadas 48 mulheres divididas igualmente entre os grupos. A média de idade, índice de massa corporal, PCR, glicemia, insulina e IH respectivamente do GCO e do GSCO foram: 23±1.3 vs 23±2.0 anos; 22±1.4 vs 22±1.0 kg/m²; 1.8 (0.5 – 2.2) vs 0.7 (0.5 – 0.9) mg/L; 86±8.8 vs 84±7.9 mg/dL; 10.2±4.4 vs 6.4±2.9 uM/L; 1.6±0.98 vs 1.0±0.79. Verificada diferença significativa entre o IH (p=0.026); entre a insulina (p=0.026) e entre a PCR (p=0.044). O poder dos resultados calculado após a análise foi de 82%. Não foi verificada correlação entre a insulina e a PCR (p=0.861) e entre o IH e a PCR (p=0.747). **Conclusão:** Neste estudo os valores do IH foram maiores nas mulheres que utilizam CO e não houve correlação entre a PCR e o IH e entre a PCR e a insulina.



www.cardiol.br

www.arquivosonline.com.br

Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 105, Nº 3, Suplemento 1, Setembro 2015

TEMAS LIVRES APRESENTADOS NO



**18 DE SETEMBRO A
21 DE SETEMBRO DE 2015**

CURITIBA - PR

229

Índice de Homa em Mulheres Irregularmente Ativas que Utilizam e Não Utilizam Contraceptivo Oral

JEFFERSON PETTO, CANDICE ROCHA SEIXAS, DOUGLAS G. L. DO ESPÍRITO SANTO CERQUEIRA, CAMILA SILVA SANTOS, PAULO RICARDO PINTO BARBOSA, ALAN CARLOS NERY DOS SANTOS E ANA MARICE TEIXEIRA LADEIA

Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA, Brasil – Faculdade Social, Salvador, BA, Brasil.

Introdução: Estudos apontam correlação positiva entre a resistência insulínica e a inflamação subclínica. Estudo publicado em 2013 verificou que mulheres em uso de contraceptivo oral de baixa dosagem (CO) apresentam valores de proteína C reativa (PCR) mais elevados que mulheres que não utilizam CO. Portanto, os objetivos deste trabalho foram verificar se existe diferença entre o Índice de Homa (IH) de mulheres que utilizam e não utilizam CO e se existe correlação entre o IH e PCR e entre a insulina e PCR. **Delineamento:** Estudo comparativo de corte transversal. **Método:** Incluídas mulheres, com idade entre 20 e 30 anos, eutróficas, que utilizavam ou não utilizavam CO há pelo menos um ano, com triglicérides de jejum abaixo de 150 mg/dL, classificadas como irregularmente ativas através do IPAQ-versão longa. Excluídas mulheres com comprometimento hepático, em uso de corticoides, fumantes, com processo inflamatório agudo ou crônico, com PCR acima de 10 mg/L ou com HAS diagnosticada. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo CO (GCO) formado por mulheres em uso de CO e grupo sem CO (GSCO) formado por mulheres que não utilizam nenhum método contraceptivo a base de hormônios. Após jejum de 12h foram coletados 5ml de sangue para dosagem do perfil lipídico, da insulina, da glicemia e da PCR. A insulina foi mensurada pelo método de quimioluminescência, a glicemia pelo método enzimático colorimétrico e a PCR por turbidimetria. **Estatística:** Utilizado o teste t de Student bidirecional para amostras independentes na comparação dos valores da insulina e do IH. Utilizado o teste de Pearson para verificar a correlação entre PCR e o IH e entre a PCR e a Insulina. **Resultados:** A partir do cálculo amostral prévio, foram selecionadas 48 mulheres divididas igualmente entre os grupos. A média de idade, índice de massa corporal, PCR, glicemia, insulina e IH respectivamente do GCO e do GSCO foram: 23 ± 1.3 vs 23 ± 2.0 anos; 22 ± 1.4 vs 22 ± 1.0 kg/m²; 1.8 (0.5 – 2.2) vs 0.7 (0.5 – 0.9) mg/L; 86 ± 8.8 vs 84 ± 7.9 mg/dL; 10.2 ± 4.4 vs 6.4 ± 2.9 uM/L; 1.6 ± 0.98 vs 1.0 ± 0.79 . Verificada diferença significativa entre o IH ($p = 0.026$); entre a insulina ($p = 0.026$) e entre a PCR ($p=0.044$). O poder dos resultados calculado após a análise foi de 82%. Não foi verificada correlação entre a insulina e a PCR ($p = 0.861$) e entre o IH e a PCR ($p = 0.747$). **Conclusão:** Neste estudo os valores do IH foram maiores nas mulheres que utilizam CO e não houve correlação entre a PCR e o IH e entre a PCR e a insulina.

Anexo 5 – Artigo Submetido

Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia



INSULINAL SENSITIVITY IN WOMEN USING ORAL CONTRACEPTIVE

Journal:	<i>Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia</i>
Manuscript ID	RBGO-2017-0077
Manuscript Type:	Original Article
Confirm the relevant theme about Gynecology and Obstetrics:	General Gynecology
Keyword:	Insulin sensitivity, Insulin resistance, Atherosclerosis, Lipid profile, Contraceptives

SCHOLARONE™
Manuscripts

Only

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

RBGO-2017-0077_Main Document

Insulinal sensitivity in women using oral contraceptive
Sensibilidade insulínica em mulheres que utilizam contraceptivo oral

Keywords

Insulin sensitivity; Insulin resistance; Atherosclerosis; Lipid profile; Contraceptives

Descritores

Sensibilidade à insulina; Resistência a insulina; Aterosclerose; Perfil lipídico; Anticoncepcionais

Abstract

Objective: To test the hypothesis that there is a difference between the insulin sensitivity of women using and not using oral contraceptives (COC).

Methods: The sample was divided into two groups: the COC group (GCOC) formed by women using COC and the non-COC group (GSCOC) formed by women who did not use any hormonal contraceptive method. After a 12-hour fast, 5 ml of blood was collected to measure the lipid profile, insulin and glycemia. Subsequently, the Homa-IR (HIR) and Homa-Beta (H β) indices were calculated with these values.

Results: We selected 44 women equally divided between the groups. There was a significant difference between insulin ($p = 0.02$) and between CRP ($p = 0.04$). The mean of the lipid profile variables: triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL respectively of GCOC and GSCOC were: 88 ± 72 vs 49 ± 40 mg/dL ($p < 0.01$); 207 ± 38 vs 183 ± 30 mg/dL ($p = 0.02$); 134 ± 36 vs 125 ± 27 mg/dL ($p = 0.34$); 54 ± 13 vs 48 ± 11 mg/dL ($p = 0.10$). Finally, the mean HIR and H, respectively, of GCOC and GSCOC were: $1.6(1.1 - 2.5)$ vs $1.2(0.9 - 1.5)$ ($p = 0.03$); $207(116-241)$ vs $101(86-132)$ ($p < 0.01$). Positive and moderate linear correlation was observed between HIR and total cholesterol ($r = 0.34$ and $p = 0.02$). In the H β correlation analysis, we observed a moderate and positive linear correlation with triglycerides ($r = 0.41$ and $p < 0.01$), with total cholesterol ($r = 0.40$ and $p < 0.01$) and with To LDL ($r = 0.30$ and $p = 0.04$).

Conclusion: Women who use COC have H β and HIR higher than those who do not.

Resumo

Objetivo: Testar a hipótese de que existe uma diferença entre a sensibilidade à insulina de mulheres que utilizam e não utilizam anticoncepcionais orais (COC).

Métodos: a amostra foi dividida em dois grupos: o grupo COC (GCOC) formado por mulheres que usam COC e o grupo não COC (GSCOC) formado por mulheres que não utilizaram nenhum método contraceptivo hormonal. Após um jejum de 12 horas, foram coletados 5 ml de sangue para medir o perfil lipídico, insulina e glicemia. Posteriormente, os índices Homa-IR (HIR) e Homa-Beta (H β) foram calculados com estes valores.

Resultados: Selecionamos 44 mulheres igualmente divididas entre os grupos. Houve diferença significativa entre insulina ($p = 0,02$) e entre CRP ($p = 0,04$). A média das variáveis do perfil lipídico: triglicérides, colesterol total, LDL e HDL, respectivamente, de GCOC e GSCOC foram: 88 ± 72 vs 49 ± 40 mg / dL ($p < 0,01$); 207 ± 38 vs 183 ± 30 mg / dL ($p = 0,02$); 134 ± 36 vs 125 ± 27 mg / dL ($p = 0,34$); 54 ± 13 vs 48 ± 11 mg / dL ($p = 0,10$). Finalmente, o HIR médio e H, respectivamente, de GCOC e GSCOC foram: $1,6 (1,1 - 2,5)$ vs $1,2 (0,9 - 1,5)$ ($p = 0,03$); $207 (116-241)$ vs $101 (86-132)$ ($p < 0,01$). Correlação linear positiva e moderada foi observada entre HIR e colesterol total ($r = 0,34$ e $p = 0,02$). Na análise de correlação de Hs, observamos uma correlação linear moderada e positiva com triglicérides ($r = 0,41$ e $p < 0,01$), com colesterol total ($r = 0,40$ e $p < 0,01$) e com LDL ($r = 0,30$ e $p = 0,04$).

Conclusão: As mulheres que usam COC têm H β e HIR superiores às que não o fazem.

Introduction

Recent studies have found that women on combined low-dose oral contraceptives (COCs) exhibit higher triglycerides, postprandial lipemia, and C-reactive protein than women who do not take this medication.⁽¹⁻³⁾

According to Petto et al. this is possibly due to the lower production and activity of the lipoprotein lipase enzyme responsible for cleaving the triglyceride molecules of the lipoproteins (chylomicrons and VLDLs) in the blood so that they are later absorbed by the muscles and used as a substrate for energy production.⁽¹⁾

According to these authors, what triggers this mechanism is the decrease of the insulin sensitivity caused by the progestins found in the COC. The reduction of insulin sensitivity in muscle cells inhibits the production and action of the lipoprotein lipase enzyme, which increases triglycerides and postprandial lipemia, which causes subclinical inflammation, marked by elevated C-reactive protein.^(1,3,4)

Although little discussed there is a difference between decreased insulin sensitivity and insulin resistance. Decreased insulin sensitivity occurs when insulin cell membrane receptors (IRS) have difficulty recognizing insulin. This decrease in insulin sensitivity decreases the absorption of glucose by adipose and muscle cells. Increased circulating plasma glucose values stimulate β -pancreatic cells to produce more insulin in an attempt to correct glucose uptake, primarily by muscle tissue. In these cases, it is observed that, although there is a decrease in insulin sensitivity, plasma levels of fasting and postprandial glucose levels are within limits considered normal. Regarding insulin resistance, the compensatory mechanism is not enough. It is observed, therefore, an alteration of glycemic metabolism evidenced mainly by elevation of postprandial glycemia, which may evolve into Diabetes Melitus.

One of the main ways to assess insulin sensitivity or resistance is through the HOMAIR (HIR) and HOMAbeta cell ($H\beta$) indices. These are indices calculated from the dosages of insulin and fasting glycemia. Because they are easily reproducible and have high sensitivity and specificity, they are among the most commonly used markers in clinical practice to evaluate insulin sensitivity and beta-pancreatic cell function.⁽⁴⁻⁶⁾ In the decrease of the insulin sensitivity it is noticed a change only of the $H\beta$, with consequent increase of the function of the beta-pancreatic cells. In the insulin resistance both HIR and $H\beta$ are altered. In the study by Josse et al. HIR and $H\beta$ were compared among women who used and did not use a hormone-based contraceptive.⁽⁷⁾ The authors found that the use of hormone-based contraceptives causes elevation of $H\beta$ but not HIR.

However, in this study, the groups were composed of women using different hormone-based contraceptives (oral, injectable and intrauterine contraceptives) and the presence of polycystic ovarian syndrome and Body Mass Index (BMI).⁽⁸⁾

Therefore, the present study was designed to test the hypothesis that there is a difference between the function of beta-pancreatic cells in women who use and do not use COC. This hypothesis will be tested by measuring the HIR and $H\beta$ indices. We also aimed to test the hypothesis that there is an association between these indices and the fasting lipid profile in this population.

Methods

Sample

1 The research is characterized as a comparative cross-sectional observational study. The present study has
2 as a predictor variable the use of COC and as outcome variable the Homa-IR and Homa-Beta indexes.

3 The population consisted of 44 eutrophic women, irregularly active, aged between 19 and 30 years,
4 nulliparous, with fasting triglycerides below 150mg / dL and fasting glycemia below 100mg / dL, who used
5 and did not use COC. All the participants were students of the Social Faculty, Salvador, BA - Brazil.

6 The sample was divided into two groups: the COC group (GCOC) consisting of 22 women using low
7 dose COC of ethinylestradiol (15-30 mcg) for at least one year; And the non-COC group (GSCOC),
8 comprised of 22 women who had not used any type of hormone-based contraceptive for at least one year.

9 To determine if participants were irregularly active, the International Physical Activity Questionnaire -
10 a long version, developed by the World Health Organization and the US Centers for Disease Control and
11 Prevention was used.⁽⁶⁾

12 We excluded women who reported familial dyslipidemia, hypo or hyperthyroidism, history of
13 alcoholism or smoking, polycystic ovarian syndrome, hypo or hyperlipidic diet, use of dietary or anabolic
14 supplements, hypolipidemic, corticoid, diuretic or beta- Blockers. Also excluded were women who
15 presented systemic arterial blood pressure values of 140 / 90mmHg, waist circumference \geq 80cm, or
16 laboratory abnormalities of either pyruvic glutamic transaminase (TGP), oxidative (OR) or creatinine. TGP
17 and TGO were evaluated in order to identify pancreatic and hepatic diseases and creatinine to identify the
18 presence of renal dysfunction.

19 All the participants answered the semi-structured questionnaire, elaborated by the authors of the
20 research, and underwent physical examination. The physical examination consisted of resting arterial
21 pressure (BP), total body mass, height and waist circumference.

22 The Body Mass Index (BMI) was calculated with mass and height measurements, according to the
23 Quetelet equation: $BMI = \text{mass (kg)} / \text{height}^2 \text{ (cm)}$. The BMI cutoff points adopted were those
24 recommended by the IV Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis
25 Department of Atherosclerosis of the Brazilian Society of Cardiology, that is, low weight (BMI <18.5);
26 Eutrophy (BMI 18.5-24.9); Overweight (BMI 25-29.9) and obesity (BMI \geq 30).⁽⁷⁾

27 The abdominal circumference was obtained with metric and inelastic tape, brand Starrett®, with a
28 measurement definition of 0.1cm. It was measured in the lowest curvature located between the last rib and
29 the iliac crest without compressing the tissues and adopting as reference the values recommended by the
30 Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis Department of Atherosclerosis of
31 the Brazilian Society of Cardiology.⁽⁸⁾

32 **Laboratory Data Collection Protocol**

33 All participants were referred to the Laboratory of Clinical Pathology in the city of Salvador, BA - Brazil, to
34 perform blood collections. After the antecubital vein was punctured, 10 ml of blood were collected for the
35 determination of triglycerides, high density lipoprotein (HDL), total cholesterol, insulin, glycemia and
36 glutamic and oxidative glutamic transaminases. Low density lipoprotein (LDL) and very low density
37 lipoprotein (VLDL) were calculated by the Friedewald equation.⁽⁹⁾

38 The samples were collected with the volunteers fasting for 12 hours. They were instructed not to
39 change their diet on the test week, to have no physical exertion other than usual and not to drink alcoholic
40

1 drinks 24 hours before the laboratory examination. Blood was collected by a trained professional and in a
2 laboratory environment appropriate for this type of procedure.

3 The values of triglycerides, HDL, total cholesterol and glycemia were obtained by the enzymatic
4 colorimetric method of Trinder.⁽¹⁰⁾ TGP and TGO were measured by the Reitman-Frankel colorimetric
5 method.⁽⁹⁾

6 Homa-IR (HIR) and Homa-Beta (H β), which respectively evaluate insulin resistance and pancreatic
7 beta cell function, were calculated by Matheus equations: $HIR = \text{fasting glucose} \times 0.0555 \times \text{insulin fasting} /$
8 22.5 and $H\beta = (20 \times \text{fasting insulin}) / (\text{fasting glycemia} \times 0.0555) - 3.5$.⁽⁹⁾

9 The sample calculation was performed in the program GraphPadStatMate 2.0 for Windows.
10 Adopted a 5% alpha and 80% beta and considering a significant difference of 20% between H values
11 among the groups, it was necessary 36 women, that is, 18 for each group.

12 **Statistic**

13 Initially to verify the distribution of the data were applied symmetry and kurtosis tests and the Shapiro-Wilk
14 test. The values of the variables with normal behavior were described in mean and standard deviation and
15 the values of the non-parametric variables, in median and interquartile range.

16 For the intergroup comparison of the parametric variables, we used the non-paired bidirectional
17 Student t test and the non-parametric variables the Mann-Whitney test.

18 The correlation between the HIR and H β values was also verified with all variables of the lipid profile
19 - triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL. To verify the association between HIR and H β and the
20 variables of the lipid profile, the Sperman correlation coefficient was used. Multivariate logistic regression
21 analysis was used to identify independent predictors of HIR and H β change. Variables that presented
22 statistical significance of correlation with HIR (total cholesterol) and H β (triglycerides, total cholesterol and
23 LDL) were included in the logistic regression model, along with the use of COC. The cut-off point used in
24 the logistic regression for the HIR was 1.2 and for the H β was 167. These points were adopted by the
25 characteristics of the sample as recommended by Ghiringhello et al.⁽¹¹⁾ The calibration of the model was
26 tested by the Homer and Lemershow test and it was calibrated ($p = 0.07$).

27 All analyzes were performed in the statistical package SPSS version 13.0, adopting a significance
28 level of 5%.

29 **Ethical aspects**

30 Throughout the study the guidelines on human research in the Declaration of Helsinki and Resolution
31 466/12 of the National Health Council were observed. This study was submitted and approved by the
32 Research Ethics Committee of the Faculty of Science and Technology of Salvador - BA under the number
33 3390/2010.

34 All participants received detailed information about the study objectives, risks and benefits involved
35 in the procedures and signed the informed consent form. Two routes were completed, one being in the
36 participant's possession and the other in the researcher's possession.

37 **Results**

Table 1 presents the clinical and anthropometric characteristics of the sample. Note the homogeneity between groups and the difference between systolic blood pressure values ($p < 0.02$), which is higher in the GCOC.

Table 1. Clinical and anthropometric characteristics of women using and not using combined oral contraceptives (n = 44)

Variables	GCOC (n = 22)	GC (n = 22)	p-value
Age (years)	23 ± 3,4	23 ± 3,1	0,98
Body Mass Index (kg / m ²)	19 ± 2,8	20 ± 2,1	0,07
Waist Circumference (cm)	70 ± 5,9	73 ± 7,8	0,32
Systolic Blood Pressure (mmHg)	111 ± 9,7	118 ± 8,8	0,02*
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	70 (70 – 80)	77 (74 – 80)	0,18
Transaminase Pyruvic Glutamic (U / L)	14 ± 3,4	15 ± 4,2	0,16
COC Time of Use (years)		3,7 ± 2,3	-

GCOC - Combined Oral Contraceptive Group; GC - Control Group; COC - Combined Oral Contraceptive; * Two-way Student's t test for independent samples; # Bidirectional Mann-Whitney Test

Table 2 shows the GCOC values for plasma triglycerides ($p < 0.01$), total cholesterol ($p = 0.02$), VLDL ($p < 0.01$) 0.01) and TG / HDL ratio ($p < 0.01$) higher than GC.

Table 2. Comparison of fasting lipids (mg / dL) between the groups studied

Variables	GCOC (n = 22)	GC (n = 22)	p-value
Triglycerides (mg / dL)	49 (40 – 64)	88 (72 – 111)	< 0,01 [#]
Total Cholesterol (mg / dL)	183 ± 29,7	207 ± 38,2	0,02*
HDL (mg/dL)	48 ± 11,2	54 ± 13,0	0,10
LDL (mg/dL)	125 ± 27,2	134 ± 36,4	0,34
VLDL (mg/dL)	10 (8 – 13)	18 (14 – 22)	< 0,01 [#]

GCOC - Combined Oral Contraceptive Group; GC - Control Group; HDL - High Density Lipoprotein; LDL - Low Density Lipoprotein; VLDL - Very Low Density Lipoprotein. * Two-way t-test for independent samples; # Bidirectional Mann-Whitney Test

Table 3 shows the comparison between fasting blood glucose ($p = 0.50$), fasting insulin ($p = 0.01$), HIR ($p = 0.03$) and Hb ($p < 0.01$) Between GCOC and GSCOC. It should be noted that although the glycemia was equal between the groups, the GCOC presented higher insulin, HIR and Hb values. The same is shown in **figures 1, 2 and 3**.

Table 3. Comparison of HOMA-IR and HOMA-beta (n = 44)

Variável	GSCOC (n = 22)	GCOC (n =22)	p-value
Glycemia (mg / dL)	83 ± 5,7	82 ± 7,1	0,50
Insulin (uM / L)	6 (5 - 7)	8 (6 - 12)	0,01 [#]
HOMA-IR	1,2 (0,9 - 1,5)	1,6 (1,1 - 2,5)	0,03 [#]
HOMA-beta	101 (86 - 132)	207 (116 - 241)	< 0,01 [#]

GCOC - Combined Oral Contraceptive Group; GSCOC - Combined Oral Contraceptive Group; # Bidirectional Mann-Whitney Test

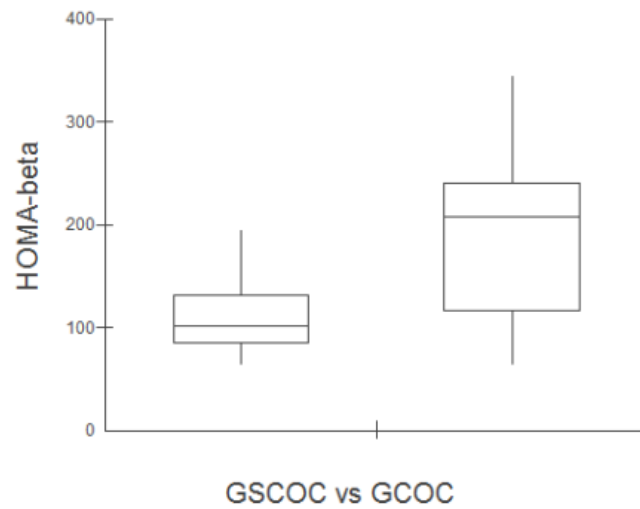


Figure 1. Medians and HOMA-beta quartiles of the groups studied

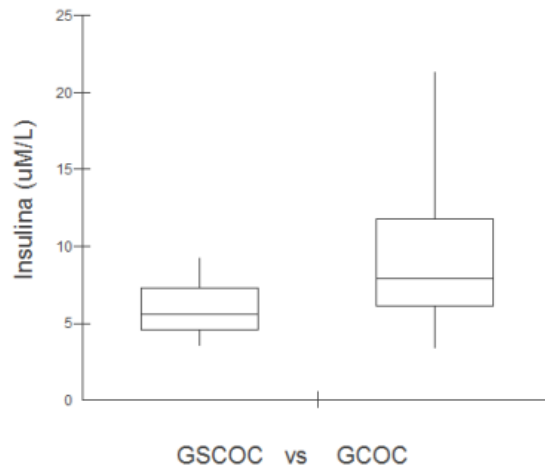


Figure 2. Median and Insulin quartiles of the groups studied

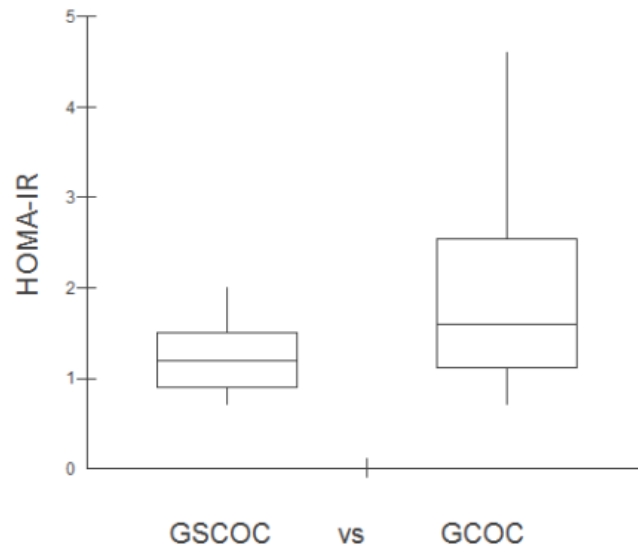


Figure 3. Medians and HOMA-beta quartiles of the groups studied

Table 4 shows the correlation analyzes between the Homa- β and Homa-IRe variables of the fasting lipid profile. Positive and moderate linear correlation was observed between HIR and total cholesterol ($r = 0.34$ and $p = 0.02$). In the H β correlation analysis, we observed a moderate and positive linear correlation with triglycerides ($r = 0.41$ and $p0.01$), with total cholesterol ($r = 0.40$ and $p0.01$) and with To LDL ($r = 0.30$ and $p = 0.04$).

Table 4. Correlation between the variables of the lipid profile and the HOMA-IR and HOMA-beta indices

Crossings	Correlation Strength	p-value*
HIR vs TG	0,24	0,11
HIR vs CT	0,34	0,02
HIR vs HDL	0,07	0,65
HIR vs LDL	0,25	0,10
H β vs TG	0,41	< 0,01
H β vs CT	0,40	< 0,01
H β vs HDL	0,07	0,66
H β vs LDL	0,30	0,04

CT - Total Cholesterol; HDL - High density lipoprotein; H β -HOMA-beta; HIR-HOMA-IR; LDL - Low density lipoprotein; TG - Triglycerides; * Spearman Correlation Test

However, as observed in table 5 when multivariate linear association analysis was performed, there was a significant association between COC and H β with odds ratio of 8.15 for a confidence interval of (1, 02 = 64.94) and p = 0.04.

Table 5. Multivariate linear regression results of HOMA-IR and HOMA-beta

Crossing	OR	IC	p value*
HIR vs CT	1,00	0,96 - 66,87	0,63
HIR vs COC	1,00	0,94 - 1,05	0,85
HB vs TG	1,01	0,97 - 1,05	< 0,01
HB vs CT	1,00	0,95 - 1,04	< 0,01
HB vs LDL	1,00	0,95 - 1,05	0,04
HB vs COC	8,15	1,02 - 64,94	0,11

CT - Total Cholesterol; HDL - High density lipoprotein; H β -HOMA-beta; HIR-HOMA-IR; IC - Intervalo de Confiança; LDL - Low density lipoprotein; OR - Odds Ration; TG - Triglycerides. * Independent Association Test by Multivariate Linear Regression

Discussion

In this study we aimed to test the hypothesis that there is a difference in the H β values of women who use and do not use COC. In addition, we also verified if there is a correlation between the HIR and H β indices and the fasting lipid profile in this population. Although it is not possible, due to the study design, to establish a causal relationship, the results indicate that women who use COC present decreased insulin sensitivity compensated with increased beta-pancreatic cell activity. This was confirmed by linear regression, identifying an independent association between H β and COC use, with an eightfold increase in COC women. The results are reinforced by the characteristics of the sample. Although not selected in a probabilistic way, factors that could directly interfere in the results such as overweight and obesity, smoking, age, metabolic diseases and drugs were excluded in the groups' formation. It was not possible to define just one type of COC (formulation and label), such as controlling the diet of the volunteers, but even then, the sample was constituted in a characteristically homogeneous way.

1 Since the 1970s, studies have shown that progestins influence lipid metabolism and induce
2 hyperinsulinemia, as in studies in 2003 by Diamanti et al., a review that also raised the hypothesis that
3 COC use could aggravate insulin resistance and exert other undesirable metabolic actions in women with
4 polycystic ovary syndrome.⁽¹²⁾ Possibly the use of COC may increase the long-term risk of developing type
5 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases, since insulin resistance is already known to be considered
6 an independent risk factor for ischemic heart disease.^(12,13) At the time, the authors said that the challenge
7 was to critically explore the immediate and long-term metabolic effects of COCs so that physicians could
8 treat polycystic ovary syndrome more safely.⁽¹²⁾

9
10 However, these authors did not describe the pathophysiological mechanism that causes the
11 decrease of insulin sensitivity in this population. According to Beck, progestins, synthetic hormones that
12 mimic the effects of progesterone, promote decreased insulin sensitivity.⁽¹⁴⁾ In an attempt to decrease the
13 dosages of ethinyl estradiol in oral contraceptives, new formulas were created by introducing into their
14 compositions progestins such as gestodene and levonorgestrel.⁽¹⁵⁾ These new formulations gave rise to the
15 third and fourth generation low-dose pills currently being marketed, the so-called COCs.

16
17 Decreased insulin sensitivity causes increased blood glucose. In an attempt to compensate for this
18 increase, beta-pancreatic cells increase their action by producing larger amounts of insulin. In order to
19 verify the decrease in insulin sensitivity, it is necessary to observe the values of IR and H β . Since insulin
20 receptors are less sensitive, plasma glucose levels remain higher, which results in positive feedback from
21 β -pancreatic cells, releasing larger doses of insulin into the bloodstream to correct circulating glucose
22 values. Therefore, the HIR will be within normal values, but the H β will be increased. This is due to the fact
23 that insulin sensitivity is decreased by some authors, as it is not characterized as insulin resistance since
24 the HIR values are within normal values.⁽¹⁶⁾

25
26 In this study, the same was observed. Although both the HIR and H β values of women in COC use
27 were higher than those of women in the non-COC group, only the H β values in the COC group were above
28 normal values. This, corroborates the idea that these women have decreased sensitivity of the insulin
29 receptors, which causes an increase in the activity of beta-pancreatic cells.

30
31 In the continuity of this pathophysiological cascade, the decrease in insulin sensitivity causes a
32 decrease in lipoprotein lipase activity and a consequent decrease in the uptake and use of triglycerides by
33 muscle tissue.⁽¹⁷⁾ This raises the amount of plasma triglycerides and consequently of circulating VLDL and
34 LDL and postprandial lipemia.⁽¹⁷⁾ Both increased circulating insulin and lipids promote endothelial
35 dysfunction and inflammation in healthy individuals.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Steinberg et al. in 1996 have already shown that
36 normoglycemic obese patients with insulin resistance (IR) present endothelial dysfunction similar to type 2
37 diabetes compared to lean control.⁽²¹⁾ Insulin resistance causes endothelial dysfunction by inducing
38 disturbances in the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway, which regulates the expression
39 of nitric oxide in endothelial cells, in addition to increasing oxidative stress, endothelin-1 (ET-1) levels, the
40 activity of the renin-angiotensin system, aggravating vascular relaxation dependent on the
41 endothelium.^(18,19,22,23) This, again corroborates with data from the literature. In another study by Petto et al.
42 it was found that women taking COC had higher plasma renin levels than women who did not use COC.⁽²⁴⁾
43 Conversely, endothelial dysfunction can increase insulin resistance by reducing blood flow in tissues
44 caused by an imbalance between nitric oxide and ET-1 expression.⁽²⁵⁾ In addition to altering endothelium-

1 dependent vasodilation, insulin resistance contributes to a decrease in arterial complacence and both
2 changes contribute to the establishment of arterial hypertension.⁽²⁶⁾ It is emphasized that the increase in
3 triglycerides and total cholesterol in the GCOC is not associated with a decrease in insulin sensitivity. Only
4 the use of COC is that in the multivariate analysis it remained as an independent predictor. Ratifying, that
5 the progestins possibly are the key that triggers the whole cascade of insulin sensitivity decrease that
6 consequently causes changes in lipid metabolism (decrease in lipolysis) and consequent increase in
7 subclinical inflation, as observed in other studies.⁽²⁷⁾

8
9
10
11 C-reactive protein (CRP) is an inflammatory marker found to be high in people with insulin
12 resistance and type 2 diabetes mellitus, and is also a possible cause of endothelial dysfunction.⁽²⁸⁾
13 Adiponectin, leptin, resistin, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) are observed in
14 individuals with insulin resistance. Possibly not only the insulin resistance but also the decrease in the
15 insulin sensitivity caused by the use of COCs is the link between the pro-inflammatory state that,
16 associated with altered lipid metabolism may increase the risk of cardiovascular diseases in women who
17 use COC.^(3,27) Therefore, monitoring of the insulin, HIR and H β values of this population should be
18 performed before and during COC administration, especially in women who have other risk factors such as
19 obesity, sedentarism and polycystic ovary.
20
21
22
23
24
25

26 Conclusion

27 According to the results obtained in the present study, women who use COC present H β and HIR above
28 that of women who do not use COC. Still, women in COC use H β above normal values, which
29 characterizes decreased insulin sensitivity. This may be the beginning of the different metabolic
30 dysfunctions, especially lipid, found in this population.
31
32
33
34

35 References

- 36 1. Petto J, Silveira DW, Santos ACN, Seixas CR, Espírito Santo DGC, Oliveira FTO, et al. Postprandial
37 Lipemia and Subclinical Inflammation on Active Women Taking Oral Contraceptive. *Int J Cardiovasc Sci*.
38 2015;28(3):215–23.
39
- 40 2. Josse AR, Garcia-Bailo B, Fischer K, El-Sohemy A. Novel Effects of Hormonal Contraceptive Use
41 on the Plasma Proteome. *PLoS One*. 2012;7(9):13–5.
42
- 43 3. Petto J, Vasques LMR, Pinheiro RL, Giesta B de A, Santos ACN dos, Gomes Neto M, et al.
44 Comparison of postprandial lipemia between women who are on oral contraceptive methods and those who
45 are not. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;103(3):245–50. Available from:
46 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25317941>
47
- 48 4. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, Defronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of Individuals
49 With Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes*. 2005;54:333–9.
50
- 51 5. Otten J, Ahrén B, Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-
52 euglycaemic clamp: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2014;57:1781–8.
53
- 54 6. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário
55 Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estudo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. *Rev Bras*
56 *Atividade Física Saúde* [Internet]. 2001;6(2):5–18. Available from:
57 <https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>
58
59
60

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

<https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/RBAFS/article/view/931>

7. Sposito A, Caramelli B, Fonseca F, Bertolami M. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88.
8. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, H AM, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATROSCLEROSE. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013 p. 1–20.
9. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499–502.
10. Casella M, Hässig M, Reusch CE. Home-monitoring of blood glucose in cats with diabetes mellitus: Evaluation over a 4-month period. *J Feline Med Surg.* 2005;7:163–71.
11. Ghiringhello MT, Vieira JGH, Tachibana TT, Hauache OM, Oliveira CHMC, Khawali C, et al. Distribution of HOMA-IR in Brazilian Subjects with Different Body Mass Indexes. *Arq Bras Endocrinol e Metab.* 2006;50(3):573–4.
12. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon J-P, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003;88(5):1927–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12727935>
13. Després J, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais G, Moorjani S, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(15):952–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199604113341504>
14. Beck P. Effect of progestins on glucose and lipid metabolism. *Ann New York Acad Sci.* 1977;286:434–45.
15. Giribela CRG, Rubira MC, Melo NR, Plentz RDM, Angelis K De, Moreno H, et al. Effect of a Low-Dose Oral Contraceptive on Venous Endothelial Function in Healthy Young Women: Preliminary Results. *Clinics.* 2007;62(2):151–8.
16. Quintão ECR, Nakandakare ER, Passarelli M. Lípidos - do Metabolismo À Aterosclerose. Savier. The Authors; 2011.
17. Chapman MJ, Sposito AC. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. *Pharmacol Ther.* 2008;117:354–73.
18. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: Results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6072–6.
19. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439–51.
20. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: Sites and Mechanisms. *Circulation.* 2002;105:576–82.
21. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2601–10.
22. Kuboki K, Jiang Z, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, et al. Regulation of Endothelial

<https://mc04.manuscriptcentral.com/rbgo-scielo>

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
- Constitutive Nitric Oxide Synthase Gene Expression in Endothelial Cells and In Vivo: A Specific Vascular Action of Insulin. *Circulation*. 2000;101:676–81.
23. Galvão R, Plavnik FL, Ribeiro FF, Ajzen SA, Christofalo DMDJ, Kohlmann Jr O. Effects of Different Degrees of Insulin Sensitivity on Endothelial Function in Obese Patients. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(1):45–51.
24. Petto J, Cerqueira DGLES, Santos CS, Santos ACN, Oliveira SS, Ladeia AMT. Comparação da renina plasmática entre mulheres que utilizam e não utilizam contraceptivo oral. In: 27º Congresso de Cardiologia do Estado da Bahia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2015. p. 4.
25. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888–904.
26. Kelly CJG, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JMC. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(2):742–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11836314>
27. Santos ACN dos, Petto J, Oliveira FTO de, Diogo DP, Ladeia AMT. Proteína C Reativa em Usuárias de Contraceptivo Oral: Fatores Relacionados e Risco Cardiovascular. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(4):320–5.
28. Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004;27(3):813–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14988310>

Anexo 6 – Artigos Publicados

Postprandial Lipemia and Subclinical Inflammation on Active Women Taking Oral Contraceptive

Internacional Journal of Cardiovascular Sciences. 2015;28(3):215-223

215

ORIGINAL MANUSCRIPT

Postprandial Lipemia and Subclinical Inflammation on Active Women Taking Oral Contraceptive

Jefferson Petto^{1,2}, Djeinyne Wagemacker Silveira^{1,3}, Alan Carlos Nery dos Santos¹, Candice Rocha Seixas¹, Douglas Gibran Cerqueira do Espírito Santo², Francisco Tiago Oliveira de Oliveira², Cleber Santos Luz⁴, Ana Marice Teixeira Ladeia¹

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador, BA – Brazil

²Faculdade Social – Salvador, BA – Brazil

³Faculdade Adventista da Bahia – Cachoeira, BA – Brazil

⁴Universidade Federal da Bahia – Departamento de Fisioterapia – Salvador, BA – Brazil

Abstract

Background: Women taking oral contraceptives (OC) have higher fasting lipid profile, postprandial lipemia (PPL) and C-reactive protein (CRP) than women not taking OC. Exercise has shown good results in controlling lipid and inflammatory levels.

Objective: To compare fasting lipid, PPL and CRP levels among regularly active and irregularly active women taking OC.

Methods: The study evaluated forty-four women taking OC, from the city of Salvador, BA, stratified into two groups: active group (AG; n=22), composed of physically active women and irregularly active group (IAG; n=22) composed of irregularly active women. In both groups, after 12-hour fasting, fasting lipid profile and CRP were assessed. Then, the volunteers took a compound containing 25g fat and triglycerides were measured to check PPL. Mann-Whitney's test was used to compare PPL and CRP.

Results: The delta values of triglycerides representing PPL respectively for the AG and the IAG were: 93±38.4 mg/dL vs. 163±49.6 mg/dL and 89±50.9 mg/dL vs. 156±47.6 mg/dL (p<0.01). The CRP values respectively for the AG and the IAG were: 1.1 mg/L (0.4-2.1 mg/L) and 2.1 mg/L (0.8-3.4 mg/L) (p=0.04).

Conclusion: In this study, physically active women taking OC presented triglycerides and fasting LDL, PPL and CRP significantly lower than irregularly active women taking OC.

Keywords: Exercise; Basal metabolism; Hormones; Primary prevention; Dyslipidemias

Introduction

Recent studies have shown that women taking combined oral contraceptive (COC) have triglycerides, fasting low-density lipoprotein (LDL), postprandial lipemia (PPL) and C-reactive protein (CRP) greater than women that do not take COC¹⁻³.

Although the clinical consequences of this increase are not known, studies in healthy populations have suggested that increased LDL and CRP is a strong predictor of vascular disease^{4,5}. Around 17,800 individuals of both sexes presenting low-density lipoprotein (<130 mg/dL)

and CRP >2 mg/L have been evaluated in the JUPITER⁵ study. The group that received no drug treatment showed higher incidence of myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, stroke and death from cardiovascular disease⁵.

Similarly, the PPL, while not deemed as a conventional risk factor for development of cardiovascular diseases, today it is considered as the best predictor of cardiovascular risk than conventional factors, even in healthy individuals^{6,7}. The meta-analysis by Hokason and Austin⁸ highlighted that the magnitude of PPL in women is related to the 76.0% increase in the risk of developing heart disease⁸. The

Corresponding author: Jefferson Petto

Av. Dom João VI, 275 – Brotas – 44657-086 – Salvador, BA – Brazil

E-mail: gfpecba@bol.com.br

DOI: 10.5935/2359-4802.20150031

Manuscript received on March 16, 2015; approved on May 19, 2015; revised on June 03, 2015.

Diabetes Tipo III: mito ou realidade?

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017.16(1):35-39 35

Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício 2017.16(1):35-39

REVISÃO

Diabetes tipo III: mito ou realidade?

Diabetes type III: myth or reality?

Sidney Souza de Oliveira, Ft.*, Candice Rocha Seixas*, Alan Carlos Nery dos Santos*, Ana Marice Teixeira Ladeia**, Jefferson Petto, M.Sc. ***

Mestrando do Programa de Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina, Salvador (EBMSP), Pesquisador do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa Cardiovascular e Metabólica da Faculdade Social da Bahia, **Médica, Professora Adjunta do Programa de Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina, Salvador, BA, Coordenador do Grupo Interdisciplinar de Pesquisa Cardiovascular e Metabólica da Faculdade Social da Bahia, *Pesquisador da Faculdade Social, Salvador, BA, Coordenador do Grupo de Fisioterapia e Pesquisa Cardiovascular, Discente do Programa de Doutorado da EBMSP*

Recebido em 12 de setembro de 2016; aceito em 15 de dezembro de 2016.

Endereço para correspondência: Jefferson Petto, Av. Oceânica, 2717, Ondina, 40170-110 Salvador BA, E-mail: jeffersonpetto@yahoo.com.br

Resumo

Sabe-se que indivíduos com Diabetes Mellitus (DM) tipo II podem apresentar maior risco de desenvolver Doença de Alzheimer (DA). Assim, investigações têm sido conduzidas com o intuito de identificar a relação entre DM e DA. Outro ponto interessante é a possibilidade de haver um novo tipo de DM, caracterizada especificamente pela resistência insulínica cerebral. Nesse aspecto, o objetivo deste trabalho foi investigar na literatura evidências científicas sobre a existência de um novo tipo de DM, que poderá ser chamada de DM tipo III. Para esta revisão foram consultadas as bases de dados Lilacs, Medline, Scielo e Pubmed, utilizando em cruzamento os seguintes descritores: diabetes mellitus, doença de Alzheimer, hiperglicemia, peptídeos β -amilóides e seus correlatos em inglês e espanhol. Incluídos apenas artigos originais que utilizaram humanos ou animais, publicados entre 2000 e 2015, que versassem sobre a influência da insulina sobre a função cerebral. Dezesesseis manuscritos compuseram a discussão deste trabalho, os quais relatam a existência de receptores específicos de insulina nos neurônios, sendo a insulina responsável pela sua proteção contra a deposição de peptídeos β -amilóides, neurotoxinas presentes em DA, que são moléculas geradas por clivagem proteolítica da proteína precursora da amiloide. Além disso, em situações de resistência insulínica cerebral, esses peptídeos promovem disfunção neural. Curiosamente, o mais intrigante é que alterações na ação da insulina cerebral independem da presença de DM tipo I ou II. Conclui-se de acordo com as evidências, que há fortes indícios científicos de um novo tipo de DM, então denominada de DM tipo III, caracterizada pela resistência insulínica cerebral.

Palavras-chave: diabetes mellitus, hiperglicemia, insulina cerebral, doença de Alzheimer.

Abstract

It is known that individuals with type II diabetes mellitus (DM) may increase the risk of developing Alzheimer's disease (AD). Thus, investigations have been conducted in order to identify the relationship between DM and DA. Another interesting point is the possibility of existing new type of DM, specifically associated with insulin resistance in the brain. In this regard, the objective of this study was to investigate the literature evidence on the existence of a new type of DM, which can be called DM III. For this review we consulted Lilacs, Medline, Scielo and Pubmed databases using the following combination of key words: diabetes mellitus, Alzheimer's disease, hyperglycemia, β -amyloid peptides and their correlates in English and Spanish. Included only original articles that used humans or animals, published between 2000 and 2015, aiming at the influence of insulin on brain function. Sixteen manuscripts were included in the discussion of this paper, which reported the existence of specific insulin receptors in neurons, and insulin the responsible for its protection against the deposition of β -amyloid peptides, neurotoxins present in AD, which are molecules generated by proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein. Moreover, in situations of brain insulin resistance,

these peptides promote neural dysfunction. Interestingly, the most intriguing is that changes in brain insulin action are independent of having type I or II DM. It is concluded that there is strong scientific evidence of a new type of DM, called type III DM characterized by brain insulin resistance.

Key-words: diabetes mellitus, hyperglycemia, cerebral insulin, Alzheimer's disease.

Introdução

O cérebro é um órgão formado principalmente por tecido nervoso: células da glia e neurônios. O tecido nervoso utiliza basicamente como substrato energético a glicose, uma falha na captação desse carboidrato provoca alterações na função dos neurônios. Acreditava-se que o cérebro juntamente com as hemácias, a mucosa intestinal e os túbulos renais não necessitavam da insulina para absorver a glicose [1]. No entanto, estudos na década de 2000 demonstraram a necessidade da insulina no cérebro para que o mesmo absorva adequadamente a glicose e a utilize como proteção das sinapses neurais [2-4].

A glicose atravessa a barreira hematoencefálica por difusão facilitada através de transportadores chamados de Proteínas Transportadoras de Glicose (GLUTs). Tais transportadores, ao contrário do que se pensava antes, são sensíveis à insulina e seu funcionamento depende diretamente da ação insulínica [5]. A administração de glicose pode melhorar a memória em seres humanos, e os efeitos da glicose sobre a memória parecem ser modulados pela sensibilidade à insulina, ou seja, níveis adequados de glicose necessitam de níveis adequados de insulina [6].

A insulina, que nos tecidos muscular e adiposo ajuda as células a armazenarem carboidratos e gorduras, no cérebro, age como regulador do metabolismo da glicose, influenciando diretamente na neurotransmissão, na aprendizagem, na memória e na neuroproteção [7]. Outros efeitos sobre as funções do sistema nervoso como a modulação do ciclo de apetite e saciedade, função reprodutiva, liberação de neurotransmissores, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal são também influenciados diretamente pela ação insulínica no sistema nervoso central [8].

A resistência insulínica afeta a passagem da insulina através da barreira hematoencefálica [9]. Isso contribui para disfunção cognitiva, redução da memória, aumento da atividade inflamatória no sistema nervoso central, ruptura do eixo adrenal hipotálamo-hipófise e, através da formação de placas senis, favorece o desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA) [10]. Caracteriza-se por elevações de insulina periférica crônica, e é acompanhada por níveis reduzidos de insulina no cérebro e redução na atividade da insulina cerebral, causando um aumento do risco de deterioração da memória relacionado com a idade e a DA. Os possíveis mecanismos através dos quais estes riscos são maiores incluem os efeitos da hiperinsulinemia periférica na memória, inflamação do SNC, e regulação do peptídeo beta-amilóide [4].

Deteriorização nas sinapses causam perda de memória no início da DA, isso parece ser causado por oligômeros solúveis do β -amilóide, também conhecidos como ligantes difusíveis derivados do β -amilóide (ADDLs) [11], que agem como ligantes patogênicos altamente específicos localizados nas sinapses particulares. Esta ligação provoca estresse oxidativo, perda de espinhos sinápticos, e redistribuição ectópica dos receptores críticos a plasticidade e memória que seriam os receptores de insulina [12].

Já se relata a existência de um mecanismo de proteção natural que protege as sinapses contra a deterioração causada pelos ADDLs, e tem como principal responsável a insulina, que causa uma redução acentuada da ligação de ADDLs patogênicos nos receptores de insulina.

Diante dessas descobertas e da relação direta entre a resistência insulínica e a DA, alguns trabalhos apontam para a existência de um novo tipo de diabetes. Portanto, a presente revisão buscou evidências científicas que apoiem a ideia de um novo tipo de diabetes que afeta especificamente o sistema nervoso central, caracterizada pela resistência insulínica cerebral, denominada de Diabetes Mellitus Tipo III.

Métodologia

Revisão sistematizada da literatura, realizada no período de julho a dezembro de 2015. Foram consultadas as bases de dados Lilacs, Medline, Scielo e Pubmed, utilizando em cruzamento os seguintes descritores: diabetes mellitus, doença de Alzheimer, hiperglicemia, peptídeos β -amilóides e seus correlatos em inglês e espanhol.

Para a composição da discussão desta pesquisa foram utilizados apenas artigos originais, analíticos ou descritivos, feitos com seres humanos ou animais, publicados entre 2000 e 2015. Excluídos os artigos de revisão, teses de mestrado e doutorado, bem como os artigos que não discutiam especificamente sobre o tema.

Resultados

Foram encontrados 62 artigos dos quais 11 foram excluídos por abordarem apenas os aspectos clínicos da Diabete Mellitus e da Doença de Alzheimer e outros 35 artigos por serem trabalhos de revisão. Restaram, portanto, 16 artigos que compuseram a discussão deste trabalho.

Discussão

Em condições fisiológicas, a glicose é a fonte primária de energia para o cérebro e o fornecimento contínuo desse substrato é essencial para manter o funcionamento desse tecido. Até 2000, acreditava-se que a insulina era responsável pela difusão adequada da glicose, através da membrana plasmática, somente nas células musculares e adiposas. Entretanto, em 2001, McAllister *et al.* [2] publicaram um artigo no qual foram pesquisados os mecanismos de transporte e absorção da glicose cerebral. Evidenciou-se, neste artigo, a necessidade da insulina como facilitador da passagem da glicose pela membrana plasmática neuronal.

Já em 2009, Yin *et al.* [3] verificaram que os transportadores cerebrais de glicose (GLUT 1 e 3) são afetados severamente diante da resistência insulínica, comprometendo a absorção da glicose pelos neurônios. Finalmente em 2011, no estudo de Cheng *et al.* [4] foram encontrados receptores específicos de insulina no hipocampo e no córtex cerebral, ratificando definitivamente que o tecido nervoso depende da insulina para a adequada absorção da glicose.

Embora haja produção de insulina pelo sistema nervoso central, a maior parte dela é de origem pancreática e, segundo Umegaki [11], a resistência à insulina presente na maioria dos indivíduos com DM tipo II pode induzir a deficiência da insulina no sistema nervoso central. Estudo realizado por Dou *et al.* [12] aponta a DM tipo II como causa da diminuição de memória e aprendizagem, constatada pela interrupção da sinalização dos receptores de insulina quando testados em ratos geneticamente modificados. Isso novamente aponta para a ideia de que a resistência insulínica não ocorre apenas nos tecidos muscular e adiposo, mas também no tecido cerebral central.

Estudo [13] que investigou se a resistência à insulina estaria associada à redução na taxa metabólica de glicose em áreas conhecidas por serem vulneráveis em pacientes com DA, seus resultados sugerem que a resistência à insulina pode ser o fator de risco para o desenvolvimento da DA e em parte devido à efeitos prejudiciais sobre as reduções na taxa metabólica de glicose cerebral.

De acordo com Biessels *et al.* [14], o próprio cérebro se torna resistente à insulina, independentemente do restante do corpo, e isso promove ou mesmo desencadeia eventos fisiopatológicos que apoiam a ideia de um tipo de DM essencialmente cerebral. Fato confirmado pelo estudo de Bonfim *et al.* [15], no qual foi visto que a sinalização da insulina é interrompida no cérebro, através de mecanismos semelhantes, mas independentes aos que conduzem a resistência à insulina no DM tipo II.

Para Y Zhong *et al.* [16], que investigaram as funções de hiperinsulinemia e a resistência à insulina no cérebro, pacientes com hiperinsulinemia apresentam piores funções cognitivas do que aqueles sem hiperinsulinemia. Da mesma forma, os idosos com resistência à insulina apresentaram menores escores cognitivos do que aqueles sem resistência insulínica, ou seja, tanto a hiperinsulinemia quanto a resistência à insulina cerebral causam diminuição da memória. Seguindo esse raciocínio o estudo de Takeda *et al.* [17], realizado em camundongos, constatou que ao se bloquear a atividade da insulina no cérebro ocorre comprometimento da memória e da capacidade de aprendizado nestes animais.

O que também pode ser confirmado nos estudos de Farris *et al.* [18] que afirmam que Hiperinsulinemia (ambos em jejum e após uma carga de glicose) tem sido correlacionada com demência em pacientes não diabéticos, com evidência epidemiológica sugerindo os efeitos da insulina no cérebro diretamente em vez de por meio de fatores vasculares.

Dentre os estudos que pesquisaram sobre a ação da insulina no encéfalo, o estudo de Freude *et al.* [19] identificou que a insulina pancreática age especificamente sobre os neurônios,

não interferindo no entanto na absorção da glicose pelas células da glia. Segundo os autores, a insulina pancreática não age também nas células endoteliais cerebrais, diferentemente do que ocorre nas células endoteliais dos tecidos periféricos.

Para Zhao *et al.* [20], fatores que afetam a sinalização dos receptores de insulina neuronal e causam resistência à insulina favorecem a ação dos peptídeos dos oligômeros β -amilóides, proteínas que perturbam as sinapses cerebrais, e são a gênese da DA. Isso é consistente com outro estudo realizado por esse autor [21], apontando a insulina como um protetor dos neurônios contra o ataque dos peptídeos dos oligômeros β -amilóides, evitando a toxicidade e a disfunção dos neurônios por essas moléculas.

O mesmo afirma Ho L *et al.* [22] em seu estudo que é consistente com a hipótese de que a resistência à insulina pode ser um mecanismo subjacente responsável pelo aumento do risco relativo observado na neuropatia da DA e apresenta a primeira evidência para sugerir que a sinalização dos receptores de insulina pode influenciar a produção de peptídeos β amilóides no cérebro.

Finalmente o estudo conduzido por De la Monte *et al.* [23] aponta forte evidência de que a resistência insulínica cerebral representa a forma de DM que seletivamente aflije o cérebro. Os estudos em humanos e em animais mostraram também que a deficiência no mecanismo de sinalização da insulina pode ocorrer na ausência de DM Tipo I ou II.

Portanto, os dados apontam que a resistência insulínica cerebral é intrinsecamente uma doença causada por deficiências neuroendócrinas seletivas na ação da insulina no cérebro, independente se o indivíduo apresenta DM tipo I ou II. Este estudo fornece uma forte razão para um estudo futuro e mais aprofundado dos mecanismos subjacentes e associação entre a resistência à insulina e a redução na taxa metabólica de glicose cerebral. O desafio para estudos futuros será determinar qual estratégia preventiva deverá ser aplicada em pacientes com resistência à insulina cerebral, a fim de evitar os danos por ela causados. Muitas dessas estratégias, tais como exercícios físicos, são de baixo risco e custo, com inúmeros benefícios para a saúde e para melhorar a função cognitiva em adultos com comprometimento leve da cognição.

Conclusão

Conclui-se que há fortes indícios científicos que apontam para a existência de um novo tipo de DM, que poderá ser chamada de DM tipo III, caracterizada pela resistência à insulina cerebral. Essa ideia é apoiada pelos resultados mostrados nos estudos, os quais observaram que o mecanismo de interrupção da sinalização de insulina cerebral é semelhante ao que conduz a resistência à insulina na DM tipo I ou II. Essa alteração leva finalmente a diminuição da memória e a morte neuronal. Portanto, diante das evidências científicas aqui apresentadas, sugere-se a denominação de um novo tipo de DM, que especificamente afeta as células neuronais do cérebro, chamada de DM tipo III.

Referências

1. Silverthorn DU. Fisiologia humana: uma abordagem integrada. São Paulo: Manole; 2003.
2. McAllister MS, Krizanac-Bengez L, Macchia F, Naftalin RJ, Pedley KC, Mayberg MR, et al. Mechanisms of glucose transport at the blood-brain barrier: an in vitro study. *Brain Res* 2001;904(1):20-30.
3. Liu Y1, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Brain glucose transporters, O-GlcNAcylation and phosphorylation of tau in diabetes and Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009;111(1):242-9.
4. Cheng D, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(6):424-30.
5. McEwen BS, Reagan LP. Glucose transporter expression in the central nervous system: relationship to synaptic function. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):13-24.
6. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004;490(1-3):97-113.
7. Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res* 2012;2012:384017.

8. Jagua A, Marín RA, Granados LA, Ávila V. Insulina cerebral. *Colomb Méd* 2008;39(1):107-16.
9. Umegaki H. Neurodegeneration in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:258-65.
10. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29(4):494-511.
11. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Ageing* 2010;39(1):8-10.
12. Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005;12(6):646-55.
13. Baker LD, Cross D, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. Insulin resistance is associated with Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes. *Arch Neurol* 2011;68(1):51-7.
14. Biessels GJ, Kappelle LJ. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1041-4.
15. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest* 2012;122(4):1339-53.
16. Zhang Y, Zhou B, Zhang F, Wu J, Hu Y, Liu Y, Zhai Q. Amyloid- β induces hepatic insulin resistance by activating JAK2/STAT3/SOCS-1 signaling pathway. *Diabetes* 2012;61(6):1434-43.
17. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, Sawada K, Kunieda T, Takeuchi D et al. Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and Abeta deposition in an Alzheimer mouse model with diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(15):7036-41.
18. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(7):4162-7.
19. Freude S, Plum L, Schnitker J, Leiser U, Udelhoven M, Krone W et al. Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes* 2005;54(12):3343-8.
20. Zhao WQ, De Felice FG, Fernandez S, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, et al. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors. *FASEB J* 2008;22(1):246-60.
21. Zhao WQ, Lacor PN, Chen H, Lambert MP, Quon MJ, Krafft GA et al. Insulin receptor dysfunction impairs cellular clearance of neurotoxic oligomeric a β . *J Biol Chem* 2009;284(28):18742-53.
22. Ho L, Qin W, Pompl PN, Xiang Z, Wang J, Zhao Z et al. Diet-induced insulin resistance promotes amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2004;18:902-4.
23. Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1101-13.

Resposta hipotensora pós-exercício físico de alta intensidade não resistido em indivíduos com hipertensão arterial controlada

Rev Bras Hipertens vol. 22(1):33-7, 2015.

ARTIGO ORIGINAL

33

Resposta hipotensora pós-exercício físico de alta intensidade não resistido em indivíduos com hipertensão arterial controlada

Hypotensive response after high intensity exercise in subjects with non-weathered controlled hypertension

Jefferson Petto^{1,2}, Diego Passos Diogo¹, Sidney de Souza Oliveira¹, Alan Carlos Nery dos Santos^{1,2}, Candice Rocha Seixas^{1,2}, Wagner Santos Araújo¹, Francisco Tiago Oliveira de Oliveira¹, Ana Marice Teixeira Ladeira²

RESUMO

Introdução: O exercício físico é importante recurso terapêutico no controle dos valores pressóricos de indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS). Segundo as principais diretrizes brasileiras, os exercícios em intensidade moderada são os mais indicados para redução da pressão arterial. Contudo, poucos artigos versam sobre o efeito agudo hipotensor do exercício não resistido de alta intensidade em indivíduos com HAS. **Objetivo:** Testar a hipótese de que o exercício não resistido de alta intensidade provoca diminuição dos valores pressóricos em indivíduos com HAS. **Métodos:** Estudo prospectivo analítico no qual foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 40 e 65 anos, sedentários com diagnóstico de HAS primária crônica controlada. Todos os voluntários foram submetidos a dois testes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). Um MAPA basal e sete dias após a um MAPA pós-exercício de alta intensidade intervalado não resistido em esteira ergométrica. Coletados os valores da pressão arterial nos períodos matutino, vespertino, noturno e de sono. **Resultados:** Avaliados 18 indivíduos, 12 mulheres. Verificadas diferenças significativas ($p < 0,05$) nas médias das pressões arteriais (mmHg) sistólica no período noturno (126 ± 10 versus 122 ± 12); diastólica nos períodos vespertino e noturno (78 ± 9 versus 75 ± 8) (78 ± 8 versus 76 ± 9); e média nos períodos matutino e vespertino (103 ± 8 versus 94 ± 9) (97 ± 10 versus 91 ± 8), respectivamente, da MAPA basal em comparação à MAPA exercício. **Conclusão:** Neste estudo, uma sessão de exercício físico de alta intensidade não resistido realizado em esteira ergométrica provocou diminuição dos valores das pressões arteriais sistólica, diastólica e média em indivíduos com HAS crônica controlada.

PALAVRAS-CHAVE

Pressão arterial; medicina física e reabilitação; monitorização ambulatorial da pressão arterial.

ABSTRACT

Introduction: Exercise is important therapeutic tool in the control of blood pressure values of patients with systemic hypertension (SH). According to the principal Brazilian guidelines, exercises at moderate intensity are the most suitable for lowering blood pressure. However, little is known about the effects of high-intensity exercise in individuals with hypertension. **Objective:** To evaluate the acute effect on blood pressure values, the high-intensity exercise in individuals with chronic hypertension controlled primary. **Methods:** A prospective analytical study in which we included individuals of both sexes, aged between 40 and 65 years with sedentary diagnosis of chronic primary hypertension controlled. All subjects were tested twice Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). A basal ABPM and seven days after a post-exercise high intensity interval ABPM. Listed the values of blood pressure in the morning, afternoon, night and sleep periods. **Results:** This study assessed 18 individuals, 12 women. Observed significant differences ($p < 0.05$) in mean systolic blood pressure (mmHg) at night (126 ± 10 versus 122 ± 12); diastolic in the afternoon and evening periods (78 ± 9 versus 75 ± 8) (78 ± 8 versus 76 ± 9); and average in the morning and afternoon (103 ± 8 versus 94 ± 9) (97 ± 10 versus 91 ± 8) respectively of basal MAP compared to exercise ABPM. **Conclusion:** In this study a session of high-intensity exercise caused a reduction of systolic blood pressure, diastolic and mean in subjects with chronic hypertension controlled.

KEYWORDS

Blood pressure; physical and rehabilitation medicine; rehabilitation; blood pressure monitoring, ambulatory.

Recebido em: 10/05/2014. Aprovado em: 06/01/2015.

¹Grupo de Fisioterapia e Pesquisa Cardiovascular – Salvador (BA), Brasil.

²Programa *Stricto Sensu* da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Salvador (BA), Brasil.

Correspondência para: Jefferson Petto – Avenida Dom João VI, 275 – Brotas – CEP: 44657-086 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: gfpecta@bol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.