

JOELINE MARIA CLETO CERQUEIRA¹
LAURA OLINDA BREGIEIRO FERNANDES
COSTA²
ANDREA DE ALMEIDA VASCONCELOS
NOGUEIRA³
DANIELA CELESTINO CATÃO DA SILVA⁴
DILÊNIA DE OLIVEIRA CÍPRIANO TORRES⁵
ANA CÉLIA OLIVEIRA DOS SANTOS⁶

Homocisteinemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Homocysteinemia in polycystic ovary syndrome women

Artigo original

Palavras-chave

Síndrome do ovário policístico
Homocisteína
Doenças cardiovasculares
Resistência à insulina
Lipídios

Keywords

Polycystic ovary syndrome
Homocysteine
Cardiovascular diseases
Insulin resistance
Lipids

Resumo

OBJETIVOS: comparar os níveis sanguíneos de homocisteína em mulheres com e sem a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e correlacioná-los com os parâmetros clínicos, hormonais e metabólicos. **MÉTODOS:** estudo tipo corte transversal com 110 mulheres: 56 com SOP e 54 controles normais. As pacientes foram submetidas à anamnese, exame físico e ultrassonografia pélvica, dosagens de homocisteína, da proteína C reativa (PCR), glicose, insulina, hormônio foliculo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoide-estimulante (TSH), tiroxina livre (T4L), prolactina e testosterona. Para análise estatística, foram usados os testes *t* de Student, χ^2 e a correlação de Pearson. A realização da análise multivariada, pelo método "enter", foi utilizada para verificar a associação independente entre as variáveis. **RESULTADOS:** encontrou-se um aumento significativo na média dos níveis plasmáticos de homocisteína nas pacientes com SOP quando comparadas ao Grupo Controle ($5,9 \pm 2,9$ versus $5,1 \pm 1,3$ $\mu\text{mol/L}$; $p=0,01$). Como era esperado, por fazerem parte do quadro clínico da SOP, o índice de massa corpórea, circunferência abdominal, colesterol total, colesterol HDL, triglicerídeos, insulina e HOMA também se mostraram com diferenças significativas entre os dois grupos. Houve correlação da SOP e do IMC com os níveis de homocisteína. A análise multivariada mostrou que a SOP por si só não se correlaciona com altos níveis de homocisteína. **CONCLUSÕES:** pacientes com SOP estão expostas a níveis significativamente altos de homocisteína, porém outros fatores intrínsecos à síndrome, e não identificados neste estudo, seriam os responsáveis por esta alteração.

Abstract

PURPOSE: to compare serum homocysteine levels in polycystic ovary syndrome (PCOS) and non-PCOS women and correlate them with clinical, hormonal and metabolic parameters. **METHODS:** transverse study with carried out on 110 women, including 56 with PCOS and 54 normal controls. Patients were submitted to anamnesis, physical examination and pelvic sonograms and to the determination of homocysteine, C-reactive protein (CRP), glucose insulin, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (Free T4), prolactin, and testosterone. For the statistical analysis, we used the Student's *t* test, Pearson's product-moment correlation coefficient and the χ^2 test. The "enter" method was used to determine independent association between variables. **RESULTS:** there was a significant increase in the average serum homocysteine levels in the group of patients with PCOS compared to controls (5.97 ± 2.95 versus 5.17 ± 1.33 $\mu\text{mol/L}$; $p=0,015$). As expected, since they are affected by PCOS, values of body mass index (BMI), waist circumference, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, insulin and HOMA were significantly different between groups. Serum homocysteine levels, BMI and PCOS were correlated. Multivariate analysis showed that PCOS, by itself, does not correlate with high serum homocysteine levels. **CONCLUSIONS:** PCOS women have significantly higher serum levels of homocysteine that may increase their risk for cardiovascular disease. However, other intrinsic PCOS-related factors, not identified in this study, may be responsible for this alteration.

Correspondência:

Joeline Maria Cleto Cerqueira
Av. Visconde Mamanguape, S/N, Encruzilhada
CEP 52030-010 – Recife (PE), Brasil
Tel: (81) 3182-7700.
E-mail: joelinecerqueira@gmail.com

Recebido

7/2/10

Aceito com modificações

22/3/10

Departamento de Tocoginecologia do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

¹ Médica Tocoginecologista; Mestre pela Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

² Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

³ Médica Tocoginecologista; Mestre pela Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

⁴ Médica Tocoginecologista; Mestre pela Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

⁵ Bioquímica da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

⁶ Professora Adjunta da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE), Brasil.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) constitui um distúrbio plurimetabólico com repercussões sistêmicas importantes, especialmente sobre o sistema cardiovascular, metabolismo glicêmico e perfil lipídico. É a endocrinopatia mais comum na mulher, acometendo 5 a 10% dessa população em idade reprodutiva e representando 20 a 30% dos casos de infertilidade feminina¹⁻⁴.

Apesar dos avanços no conhecimento da doença, a etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida. Alteração na secreção de gonadotrofinas, excessiva produção androgênica e resistência periférica à insulina têm constituído os principais mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SOP^{1,5}.

A hiperinsulinemia compensatória desempenha papel direto e indireto na patogênese da SOP^{5,6}. A resistência à insulina, assim como a idade avançada, a presença de dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes, obesidade, sedentarismo, tabagismo e história familiar precoce para doença coronária, é considerada um fator de risco para doença cardiovascular (DCV). Estas representam a maior causa de mortalidade entre mulheres a partir da quinta década de vida, sendo, portanto, um grande problema de Saúde Pública que exige medidas efetivas de prevenção primária e secundária^{1,7}. Entretanto, metade de todos os pacientes com DCV não apresenta nenhum dos fatores de risco estabelecidos. Sendo assim, a identificação de novos fatores de risco cardiovasculares tem sido o principal instrumento utilizado para nortear ações que acarretem redução da mortalidade e da melhoria da qualidade de vida^{7,8}. Dentre os novos possíveis fatores de risco para DCV, pode-se citar os fatores genéticos; fatores da coagulação – fator V de Leiden, antitrombina III, proteína S; marcadores inflamatórios – amiloide-A, leucócitos totais, fatores quimiotáticos de leucócitos e de plaquetas, e a homocisteína^{7,8}.

Níveis elevados de homocisteína têm sido apontados como fator de risco independente para doença cardiovascular^{9,10} e muitos estudos sugerem que níveis superiores a 10 mmol/L estão associados à doença arterial coronariana, com risco relativo estimado em 1,4 para cada 5 mmol/L acima de 10 mmol/L^{11,12}. Os mecanismos pelos quais a homocisteína favorece o processo de aterosclerose e trombose ainda não são bem conhecidos¹³. Efeitos da homocisteína sobre a parede vascular podem ser evidenciados por lesão da célula endotelial, crescimento da musculatura lisa vascular, aumento da síntese de prostaglandinas, aumento da oxidação do LDL-colesterol com deposição de subprodutos na parede vascular e aumento da adesão plaquetária. Se a homocisteína constitui uma causa, uma consequência ou um marcador para ocorrência de eventos cardiovasculares é fato controverso e ainda precisa ser esclarecido^{8,13-17}.

Os estudos são discordantes quando se tenta associar a SOP com níveis elevados de homocisteína e, estes, com a resistência à insulina. A presença de níveis elevados de homocisteína em mulheres com SOP foi descrita por vários autores^{3,4,9,17-20}, enquanto outros trabalhos não conseguiram evidenciar diferenças significativas nos níveis de homocisteína nos dois grupos de pacientes estudados, SOP e controles²¹⁻²⁴.

Os níveis plasmáticos elevados de insulina podem levar à homocisteinemia, possivelmente por alterações na filtração glomerular ou nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína, como a 5,10 metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHF redutase) ou a cistationina B sintetase¹⁴.

Assim, o objetivo do presente trabalho foi mensurar os níveis sanguíneos de homocisteína em pacientes portadoras de SOP e comparar estes valores com os de um grupo controle de mulheres sem a síndrome, bem como testar a associação dos níveis elevados de homocisteína com algumas variáveis clínicas, hormonais e metabólicas estudadas.

Métodos

O estudo tipo corte transversal, de prevalência, foi desenvolvido no Ambulatório de Endocrinologia Tocoginecológica do Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM) da Universidade de Pernambuco (UPE) no período de setembro de 2006 a março de 2007.

O cálculo do tamanho amostral foi feito para estudo transversal, no Statcalc versão 6, do Epi-Info 3.3 para Windows, tendo como base uma prevalência de níveis elevados da homocisteína de 34,1% para os casos e 4% para os controles, corroborando dados de Schachter et al.³. Foi utilizado um erro α de 5% com um *power* de 80%, sendo a proporção de casos de 1:1. Segundo estes critérios, o tamanho amostral para a realização do estudo foi de aproximadamente 50 participantes em cada grupo. Esta amostra permite garantir que, havendo diferença entre as mulheres com SOP e o Grupo Controle quanto aos níveis de homocisteína, a diferença é real.

Todas as pacientes deveriam ter pelo menos 24 meses após a menarca até no máximo 37 anos de idade e aceitar participar do estudo, portanto todas assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após os devidos esclarecimentos.

Foram excluídas as mulheres grávidas, tabagistas, portadoras de *diabetes mellitus* hiperprolactinemia, tireoidopatias, deficiência de 21-hidroxilase, síndrome de *Cushing*, hiperplasia congênita de suprarenal, neoplasias secretoras de androgênios, usuárias, nos últimos três meses, de anticoncepcional, progestagênios, citrato de clomifeno, corticosteroide, ácido fólico, vitaminas do grupo

B e medicações que interfiram na resistência insulínica (glitazona, metformina, estatinas).

Foram incluídas 56 pacientes com idade entre 16 e 37 anos, portadoras de SOP, segundo o último Consenso Internacional realizado em 2003 em Rotterdam que estabeleceu como critérios diagnósticos pelo menos dois dos seguintes itens²⁵: oligomenorreia e/ou anovulação; sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, excluindo-se outras etiologias de hiperandrogenismo com hiperplasia congênita adrenal, tumores secretores de androgênios e síndrome de *Cushing*; ovários policísticos ao ultrassom, isto é, presença de pelo menos um dos ovários com 12 ou mais cistos de 2 a 9 mm de diâmetro e/ou aumento do volume ovariano (> 10 cm³).

O Grupo Controle foi constituído por 54 mulheres também com idade entre 16 e 37 anos com ciclos menstruais regulares, ausência de sinais evidentes de hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e com ovários normais pela ultrassonografia que procuraram o Setor de Prevenção do Câncer do Colo do Útero do CISAM para realização de Citologia Oncótica. Para melhor comparar os grupos, houve pareamento por idade.

Dentre as variáveis clínicas, foram estudadas: SOP, idade, índice de massa corpórea (IMC), presença de *acantose nigricans*, circunferência abdominal, relação cintura/quadril, níveis pressóricos sistólico e diastólico. Como variáveis metabólicas, foram considerados: níveis plasmáticos de homocisteína, PCR, glicemia de jejum, insulina, HOMA, relação glicemia/insulina, LDL, HDL e colesterol total. Os hormônios dosados foram: hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireoide-estimulante (TSH), tiroxina livre (T4L), prolactina e testosterona. O TSH, T4L e prolactina serviram para descartar outras patologias que cursam com distúrbio menstrual.

De acordo com a rotina do serviço, todas as participantes do estudo foram submetidas à anamnese, exame físico geral, para avaliação da distribuição e quantidade de pelos, presença de *acantose nigricans*, recesso temporal e acne, cálculo do IMC, medidas da cintura, quadril e pressão arterial, exame ginecológico detalhado, exames laboratoriais para dosagens hormonais e bioquímicas e ultrassonografia pélvica. Para avaliação da distribuição e quantidade de pelos, foi utilizado o escore de Ferriman-Gallwey modificado, sendo consideradas hirsutas as mulheres com escore superior a sete. O IMC foi utilizado segundo a fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$. A pressão arterial foi aferida com a paciente sentada após no mínimo cinco minutos de repouso.

Para a coleta de amostras de sangue, foi utilizada uma veia periférica do membro superior depois de observado jejum de 12 horas, sempre pela manhã, durante o período de amenorreia, sem o uso de qualquer medicação prévia.

No caso das pacientes controles e das pacientes do grupo SOP com oligomenorreia, todas foram orientadas a comparecer do 2º ao 7º dia do ciclo menstrual para a coleta do sangue. A ultrassonografia pélvica endovaginal ou abdominal foi realizada logo após os exames laboratoriais, utilizando-se um aparelho Shimadzu 2200, sempre pelo mesmo examinador.

Em cada amostra de sangue, foram dosados os seguintes exames, com seus respectivos métodos: Homocisteína, método Electroquimioluminescência (sistema immulite 2000, diagnostics products corporation, Los Angeles, USA); Proteína C reativa (valor de referência <5,0 mg/L), método Nefelométrico (Newark, DE, USA), glicemia basal (valor de referência <100 mg/dL), colesterol total (valor de referência <200 mg/dL), colesterol HDL (valor de referência >50 mg/dL), colesterol LDL (valor de referência <130 mg/dL) e triglicérides (valor de referência <150 mg/dL), método Espectrofotométrico (Mannheim, Alemanha), insulina basal, TSH, T4 livre, prolactina, testosterona total, LH e FSH, método: Electroquimioluminescência (Mannheim, Alemanha).

Foi considerado nível elevado de homocisteína quando o valor fosse maior ou igual a 10 µmol/L.

Os dados foram inicialmente digitados e armazenados em banco de dados do Excel. A análise estatística foi realizada no programa SPSS (SPSS for Windows, versão 15.0, SPSS Inc. USA). Na verificação da pré-condição de que os dados testados seguem a curva normal, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo detectado que os níveis de homocisteína não apresentaram distribuição normal. Como consequência, esta variável Foi transformada em seu logaritmo (logHcy). Para a comparação das variáveis quantitativas entre os dois grupos, foi utilizado o teste *t* de Student e, para as variáveis qualitativas, o χ^2 . O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para calcular a correlação entre as variáveis. A análise multivariada serviu para testar se a associação entre os níveis de homocisteína e SOP era independente ou devido a outros fatores intrínsecos à síndrome. Primeiramente, realizou-se a análise bivariada e, em seguida, foi aplicada a análise multivariada, através do método "enter", incluindo as variáveis em que $p < 0,20$ (idade, grupo, cintura e IMC), por se encontrarem mais próximas da significância. Considerou-se a diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CISAM, protocolo CEP/CISAM 046/06.

Resultados

A média de idade do grupo de SOP foi de 26,2±6,0 anos e, no Grupo Controle, de 27,7±6,1 anos, não havendo diferença significativa entre os dois grupos. Diferenças

significativas ($p < 0,001$) foram encontradas quando se comparou o índice de massa corpórea ($27,7 \pm 5,4$ versus $24,0 \pm 4,0$), a presença de *acantose nigricans* ($46,4$ versus 0%), assim como o valor da pressão arterial sistólica (PAS) ($117,5 \pm 11,9$ versus $104,0 \pm 10,3$ mmHg) e diastólica (PAD) ($77,7 \pm 9,8$ versus $68,7 \pm 8,1$ mmHg) no grupo de pacientes com SOP e controle, respectivamente. A relação cintura/quadril não se mostrou diferente nos dois grupos. No entanto observamos que a circunferência da cintura era significativamente maior no grupo SOP em relação ao Grupo Controle. Quanto às características hormonais, tanto a relação LH:FSH como os níveis de testosterona foram significativamente mais elevados no grupo SOP em relação ao grupo controle ($p < 0,001$ em ambos) (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as características metabólicas analisadas das pacientes com SOP e do grupo controle. Os níveis de colesterol total e HDL foram significativamente mais elevados no grupo da SOP em relação ao grupo controle ($p < 0,001$ para o HDL e $p < 0,005$ para o colesterol total, assim como outros parâmetros estudados: triglicérides ($p = 0,0$), glicemia de jejum ($p = 0,0$), insulina de jejum ($p < 0,001$), relação glicemia/insulina ($p = 0,0$) e HOMA-IR ($p = 0,0$).

Avaliação dos níveis de homocisteína

A média dos níveis de homocisteína foi mais elevada no grupo da SOP ($5,9 \mu\text{mol/L}$) em relação ao Grupo Controle ($5,1 \mu\text{mol/L}$) e esta diferença de valores foi significativa, $p = 0,01$. Os valores de homocisteína variaram de $2,5$ a $13,8 \mu\text{mol/L}$ no grupo de pacientes com SOP e de $2,8$ a $9,1 \mu\text{mol/L}$ no Grupo Controle.

Foi calculada a correlação entre níveis do logaritmo da homocisteína (loghcy) e parâmetros clínicos e laboratoriais. Observou-se que a variável “grupo” e o IMC apresentaram correlação com os níveis de loghcy ($p < 0,05$).

Foi realizada a análise multivariada entre o loghcy e as seguintes variáveis: grupo, idade, cintura e IMC, obtido pelo método “enter”. Considerando tais variáveis como independentes no modelo de regressão múltipla, observou-se que todas apresentavam-se como variáveis de confusão ($p > 0,05$). Verificou-se que a associação entre a SOP e a hiper-homocisteinemia perdeu a significância quando essa associação foi corrigida pelo efeito do IMC, cintura e idade.

Discussão

Nos últimos anos, a síndrome dos ovários policísticos tem recebido especial atenção pela possibilidade de associação com doenças cardiovasculares. Mulheres com SOP apresentam distúrbios no metabolismo lipídico e glicídico, e, conseqüentemente risco aumentado para desenvolver

Tabela 1 - Comparação entre os parâmetros clínicos e o perfil hormonal (média \pm desvio padrão) de pacientes com SOP e Grupo Controle

Parâmetros clínicos e laboratoriais	SOP (n=56)	Controle (n=54)	Valor de p
Idade (anos)	26,2 \pm 6,0	27,7 \pm 6,1	0,2
IMC (kg/m ²)	27,7 \pm 5,4	24,0 \pm 4,2	<0,01
Acantose nigricans (%)	46,4	0	<0,01
Circunferência Abdominal (cm)	84,5 \pm 11,3	78,9 \pm 10,0	<0,01
Relação cintura/quadril	0,8 \pm 0,0	0,8 \pm 0,0	0,2
Pressão arterial sistólica (mmHg)	117,5 \pm 11,9	104,0 \pm 10,3	<0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77,7 \pm 9,8	68,7 \pm 8,1	<0,01
Razão LH/FSH	2,3 \pm 1,3	1,1 \pm 0,8	<0,01
Testosterona (ng/dL)	0,4 \pm 0,3	0,2 \pm 0,1	<0,01

Tabela 2 - Características metabólicas em pacientes com SOP versus Controle

Características metabólicas	SOP (n=56)	Controle (n=54)	Valor de p
Colesterol total (mg/dL)	176,9 \pm 31,4	159,0 \pm 29,3	0,0
Colesterol HDL (mg/dL)	44,8 \pm 9,2	54,5 \pm 16,7	0,0
LDL-colesterol (mg/dL)	88,6 \pm 35,6	82,6 \pm 29,1	0,4
Triglicérides (mg/dL)	115,6 \pm 69,0	83,1 \pm 38,0	0,0
Glicemia de jejum (mg/dL)	87,9 \pm 12,3	84,3 \pm 7,3	0,0
Insulina de jejum ($\mu\text{UI/mL}$)	15,9 \pm 12,1	9,4 \pm 4,4	0,0
Relação glicemia/insulina	8,0 \pm 4,5	11,0 \pm 5,7	0,0
HOMA-IR	3,6 \pm 3,7	1,9 \pm 0,9	0,0
PCR (mg/L)	2,5 \pm 2,9	2,3 \pm 2,4	0,6
Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$)	5,9 \pm 2,0	5,1 \pm 1,3	0,0

obesidade, hipertensão arterial e *diabetes mellitus* tipo 2²⁶. Embora a SOP possa acelerar o desenvolvimento de um perfil de risco cardiovascular ou mesmo de sinais subclínicos de aterosclerose, as evidências ainda são insuficientes para tentar associá-la com doença cardiovascular precoce²⁷.

A homocisteína tem sido associada a um risco maior de eventos aterotrombóticos^{13,15,28,29}. Vários trabalhos já conseguiram demonstrar uma associação entre elevados níveis de homocisteína e a presença de SOP^{13,18-20}, porém os estudos realizados até hoje são poucos e controversos²¹⁻²⁴. Efeitos tóxicos dos elevados níveis de homocisteína sobre os vasos sanguíneos também já foram descritos^{8,15,16}.

Foi evidenciado, neste estudo, um leve, porém significativo aumento da média dos níveis de homocisteína no grupo da SOP em relação ao grupo controle.

Apesar de significativamente mais elevados no grupo com SOP, os níveis médios de homocisteína encontravam-se dentro da faixa normal em ambos os grupos. No presente estudo, estes níveis foram de $5,9 \mu\text{mol/L}$, o valor máximo encontrado foi de $13,8 \mu\text{mol/L}$ e valor mínimo de $2,5 \mu\text{mol/L}$, enquanto na literatura vigente foram observados valores médios de homocisteína em torno de $10 \mu\text{mol/L}$ nas pacientes com a SOP^{18,19,21}. Uma possível explicação para esta diferença de resultados seria decorrente da

variação dos valores de referência para homocisteína de acordo com a idade, gênero, dieta, área geográfica, fatores genéticos, obesidade, fumo, consumo de caféina e álcool, dentre outros fatores^{13,12,28}. No entanto, todas as pacientes avaliadas neste estudo apresentavam bom estado geral de saúde, não eram hipertensas, nem fumantes. A deficiência da 5,10 metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), o defeito da cistationina β sintetase (CBS) e os níveis de folatos e de vitaminas do complexo B não foram pesquisados neste grupo de pacientes. A vitamina B12 e os níveis de ácido fólico já foram analisados, porém não foram encontradas diferenças significativas entre as pacientes com SOP e controles²⁹. Como a frequência na população geral da mutação da MTHFR e da CBS é de 5-10%³⁰ e 1%³¹, respectivamente, parece improvável que uma possível mutação não-diagnosticada tenha sido responsável pela diferença nos níveis de homocisteína entre as pacientes com SOP e controles do presente estudo, não se fazendo necessária a investigação destas mutações, assim como também não foi pesquisada em outros estudos³⁰⁻³². Por fim, as várias metodologias empregadas nos diversos estudos poderiam justificar esta diferença de valores.

A idade é um dos principais fatores fisiológicos que alteram os níveis plasmáticos de homocisteína. Com a idade, os níveis aumentam e permanecem como fator de risco para doença coronariana, uma vez que estas pacientes apresentam progressivamente, até a menopausa, diminuição dos níveis de estrógenos³³ e maior grau de deficiência de vitaminas, implicados no metabolismo e degradação da homocisteína³⁴.

A resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia resultante são características peculiares à SOP. Altos níveis plasmáticos de insulina podem causar vários efeitos metabólicos deletérios, dentre eles, a elevação da homocisteína, possivelmente por alterações na filtração glomerular renal ou nas enzimas envolvidas no metabolismo da homocisteína, como a MTHFR ou a CBS^{15,28}.

Ao contrário de alguns trabalhos publicados que sugerem que a resistência à insulina seja um fator preditor do aumento dos níveis de homocisteína nas pacientes com SOP^{3,18-20}, o presente estudo não evidenciou esta associação, o que poderia ser explicado pela limitação do tamanho amostral, não sendo suficiente para evidenciar este resultado. Embora os marcadores laboratoriais da RI utilizados neste estudo, como a insulina de jejum, a relação glicose/insulina de jejum e o HOMA (homeostasis model assessment), tenham sido significativamente maiores no grupo das mulheres portadoras da SOP, não foi observada correlação dos níveis de homocisteína com os valores dos marcadores. Por serem métodos indiretos de avaliação da RI, todos estes métodos apresentam limitações³⁵. A insulinemia de jejum constitui uma medida de fácil

utilização em grandes populações, porém não fornece uma boa avaliação da sensibilidade do tecido muscular³⁵, assim como pode haver distorções nos valores obtidos devido à reação cruzada com a pró-insulina. O HOMA é um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pelas simples medidas da glicemia e da insulina no jejum e tem boa correlação com o método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão-ouro na medida da sensibilidade à insulina pela a Sociedade Americana de Diabetes. O *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico permite ao investigador examinar a sensibilidade tecidual à insulina tanto em músculo como em fígado, bem como examinar a resposta de célula beta à glicose em situações de constância de glicemia e insulinemia. Porém, as maiores desvantagens do *clamp* são os custos envolvidos em sua realização, como bombas de infusão, aparelho de análise instantânea de glicose e a necessidade de pessoal altamente especializado e treinado para sua realização³⁵. Com relação ao HOMA, apesar de os parâmetros usados serem exclusivamente de jejum, ele se mostra uma valiosa alternativa às técnicas mais sofisticadas e trabalhosas na avaliação da RI em humanos³⁵. Considera-se como valor de corte para o diagnóstico da RI quando o HOMA-IR for maior que 2,71³⁵.

Acredita-se que o índice de massa corpórea seja um fator preditor dos níveis dos marcadores de risco cardiovascular e, conseqüentemente, da prevalência de diabetes e doenças cardiovasculares em pacientes com SOP³⁶. Foi evidenciada, neste estudo, uma correlação positiva entre os níveis de homocisteína e o IMC. Alguns pesquisadores destacam que é a obesidade, e não a presença de SOP, o maior determinante do aumento dos níveis de marcadores inflamatórios³⁷⁻³⁹. Outros autores afirmam que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia em pacientes com SOP estão associadas a níveis elevados de homocisteína, independentemente da presença de obesidade^{3,18-20}. Em função destes achados, realizou-se uma análise multivariada para avaliar o efeito independente da SOP, da idade, do IMC e da medida da cintura nos níveis plasmáticos de homocisteína.

Pôde-se observar que, embora os valores da homocisteína tenham sido significativamente mais elevados no grupo das mulheres com SOP, a análise multivariada mostrou que a SOP por si só não foi um fator preditor da homocisteinemia, independentemente das outras variáveis. Também vale ressaltar que a relação entre o IMC e os níveis de homocisteína deixou de ser significativa após a introdução das outras variáveis no modelo da análise multivariada. Outros fatores, não investigados neste estudo, como a presença de algum grau de disfunção renal, o consumo de caféina e até a prática regular de atividade física, podem ter contribuído para a elevação dos níveis deste aminoácido.

Por fim, verificou-se que as concentrações plasmáticas de homocisteína nas pacientes com SOP foram mais elevadas do que nas pacientes sem a síndrome, embora ambos os grupos apresentassem concentrações dentro dos limites da normalidade. Ademais, as concentrações séricas de homocisteína não estão associadas a alterações no perfil lipídico ou à resistência à insulina. Após a correção da influência de possíveis fatores de confusão, através da análise multivariada, foi observado que os níveis de homocisteína não se correlacionam com nenhuma variável estudada.

Estes resultados sugerem que a associação da SOP com a homocisteinemia perde significado depois de considerado o efeito do IMC, da idade e da cintura. Nenhuma das variáveis incluídas no modelo pode justificar isoladamente

a elevação da homocisteína, portanto, permanece sem esclarecimento o mecanismo desta elevação. Outros estudos são necessários para avaliar a presença de altos níveis de homocisteína na SOP e, ainda, se estes constituem um real fator de risco independente para doenças cardiovasculares neste grupo de pacientes.

Agradecimentos

Ao Professor João Batista Teles, Especialista em estatística, da Universidade Federal do Piauí. Auxílio Financeiro do Programa de Apoio à Pós-Graduação (PROAP), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370(9588):685-97.
2. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues JN. Polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010;71(1):8-13.
3. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod*. 2003;18(4):721-7.
4. de la Calle M, Gallardo T, Diestro MD, Hernanz A, Pérez E, Fernández-Miranda C. Increased homocysteine levels in polycystic ovary syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(8):292-4.
5. Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):22-4.
6. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, Tourgeman DE, Zhang C, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(6):1654-60.
7. Zlotnik E, Santos Filho RD, Carvalho JAM. A prevenção das doenças cardiovasculares na mulher. *Femina*. 2004;32(1):53-61.
8. Zakai NA, Katz R, Jenny NS, Psaty BM, Reiner AP, Schwartz SM, et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(6):1128-35.
9. Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akku Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. *J Int Med Res*. 2008;36(1):96-105.
10. Abdulle AM, Pathan JY, Moussa N, Gariballa S. Association between homocysteine and endothelial dysfunction markers in stroke disease. *Nutr Neurosci*. 2010;13(1):2-6.
11. Petramala L, Acca M, Francucci CM, D'Erasmus E. Hyperhomocysteinemia: a biochemical link between bone and cardiovascular system diseases? *J Endocrinol Invest*. 2009;32(4 Suppl):10-4.
12. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem*. 1993;39(9):1764-79.
13. Bydlowski SP, Magnanelli AC, Chamone DAF. Hiper-homocisteinemia e doenças vaso-oclusivas. *Arq Bras Cardiol*. 1998;71(1):69-76.
14. Martín-Herrero F, Jiménez-Candil J, Martín-Moreiras J, Pabón P, Cruz-González I, Martín-García A, et al. Homocysteine, cause or consequence? *Int J Cardiol*. 2008;129(2):276-7.
15. Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med*. 2004;71(9):729-34.
16. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(16):2015-22.
17. Ford ES, Smith SJ, Stroup DF, Steinberg KK, Mueller PW, Thacker SB. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: a systematic review of the evidence with special emphasis on case-control studies and nested case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):59-70.
18. Çetinarslan B, Cantürk Z, Türemen E. The plasma homocysteine concentrations and relationship with insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Turk J Endocrinol Metab*. 2005;9(1):23-8.
19. Bayraktar F, Dereli D, Ozgen AG, Yılmaz C. Plasma homocysteine levels in polycystic ovary syndrome and congenital adrenal hyperplasia. *Endocr J*. 2004;51(6):601-8.
20. Badawy A, State O, El Gaward SSH, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;131(1):68-72.
21. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL, Bralley JA, Tucker MJ. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynaecol Res*. 2001;27(3):163-8.
22. Orio F Jr, Palomba S, Di Biase S, Colao A, Tauchmanova L, Savastano S, et al. Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):673-9.
23. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2160-5.

24. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005;58(2):151-4.
25. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
26. Cho LW, Atkin SL. Rischio cardiovascolare nelle donne com síndrome dell'ovaio policistico. *Minerva Endocrinol*. 2007;32(4):263-73.
27. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(7):581-6.
28. Neves LB, Macedo DM, Lopes AC. Homocisteína. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40(5):311-20.
29. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakçi G, Bukulmez O, Akgul E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(3):511-6.
30. Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod*. 2002;17(2):314-9.
31. Tsai MY, Hanson NQ, Schwichtenberg K, Garg U. Amplification refractory mutation system to identify mutations in cystathionine β -synthase deficiency. *Clin Chem*. 1995;41(12 Pt 1):1775-7.
32. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):489-93.
33. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and endocrine system: implications of atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev*. 1999;20(5):738-59.
34. Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993;270(22):2693-8.
35. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):208-15.
36. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(9):505-10.
37. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):525-32.
38. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Viluendas G, Sancho J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):806-11.
39. Kaya C, Cengiz SD, Satiro lu H. Obesity and insulin resistance associated with lower plasma vitamin B12 in PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(5):721-6.