

Estudo amostral das influências das fases folicular e lútea do ciclo menstrual no perfil lipídico

Influence of the menstrual cycle in the lipid profile of premenopausal women

Renato Jorge Alves¹, Taiane Yuri Maieda Kitayama², Carolina Yumi Fujimoto², Roberto Alexandre Franken³

Resumo

Introdução: As modificações hormonais podem mostrar alterações do perfil lipídico nas diferentes fases do ciclo menstrual, principalmente devido alterações nos concentrações séricas de estrogênio. Pouco se pesquisa em nosso meio sobre o impacto dessas variações hormonais no perfil lipídico. **Objetivo:** Avaliar as alterações do perfil lipídico plasmático durante as fases folicular e lútea do ciclo menstrual. **Método:** Estudo prospectivo, realizado com 10 mulheres saudáveis, média de idade 23 anos, com ciclo menstrual regular, nos últimos seis meses ou mais. Foram realizadas coletas durante as fases folicular e lútea de cada paciente, definidas no 4º e 21º dias do ciclo, após 12 horas de jejum. Analisou-se colesterol total e frações, triglicérides, glicose, TGO, TGP, creatinina, ácido úrico, hemograma e urina I. Foram comparados os dados laboratoriais das coletas nos dois momentos do ciclo através da análise de variância (teste T-Student). **Resultados:** Houve diferença significativa nos valores do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), 106 e 93 mg/dL, ($p=0,03$), e nos de glicose, 86 e 92 mg/dL ($p=0,03$), entre as fases folicular e lútea, respectivamente. Em relação às variáveis colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) e triglicérides, não foram encontradas diferenças significantes. **Conclusão:** As concentrações séricas de LDL-c reduziram

na fase lútea, em comparação à fase folicular. Alterações de perfil lipídico podem ocorrer no ciclo menstrual e deveriam ser levadas em consideração.

Descritores: Ciclo Menstrual, Fase folicular, Fase luteal, Mulheres

Abstract

Introduction: There is a strong relation between ovarian hormones and risk of cardiovascular diseases. It is important to consider the influences of these hormones and its physiological fluctuations in the menstrual cycle which can be divided in different phases. These fluctuations can show alterations of the lipid profile with lower or higher values of plasmatic estrogen. However, this subject is almost unknown regarding the impact of these hormones variations in the lipid profile. **Aim:** To analyze possible variations in the plasmatic concentrations of the lipid profile during different phases of the menstrual cycle. **Method:** Prospective study, carried out in 10 premenopausal women, mean age 23 years old with regular menstrual cycle considering the last six months. We analyzed the serum levels of total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, triglycerides, glucose, hepatic function, renal function, uric acid. The data were compared using variance analyses (T-Student test). **Results:** There were significant difference in the glucose values, 86 and 92 ($p=0,03$) and LDL-c, 106 and 93, ($p=0,03$), between the follicular and luteal phases of the patients collections, respectively. The other variables, total cholesterol, HDL-c, VLDL-c and triglycerides, didn't show significant statistical differences. **Conclusion:** LDL-c concentration decreased in the luteal phase compared to the follicular phase. Lipid profile changes may occur in the menstrual cycle and should be taken into consideration.

Key words: Menstrual cycle, Follicular phase, Luteal phase, Women

Introdução

Doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de mortalidade no mundo. Estas taxas são

1. Professor Instrutor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica. Chefe do Ambulatório de Lípidos da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Medicina

2. Médica Interna da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia São Paulo de São Paulo. Departamento de Medicina

3. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Departamento de Clínica Médica

Trabalho realizado: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Departamento de Medicina

Endereço para correspondência: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Medicina. Renato Jorge Alves. Rua Dr. Cesário Motta Júnior, 112 - Vila Buarque - 01221020 - São Paulo, SP - Brasil. Telefone: (11) 2176.7000 / E-mail: renatoalves178@gmail.com

Conflito de interesses: Todos os autores declaram que não existe qualquer tipo de Conflito de Interesses.

menores em mulheres no período pré-menopausa, devido as concentrações séricas de estrogênio, fato que melhora o perfil lipídico, por reduzir a colesterolemia⁽¹⁾.

Hipertensão arterial, tabagismo, diabetes *mellitus*, histórico familiar de doença aterosclerótica prematura, dislipidemias, obesidade, sedentarismo e idade avançada são fatores de risco já bem estabelecidos ao desenvolvimento da doença cardiovascular⁽²⁻⁵⁾. Entre estes fatores, o perfil lipídico, está diretamente ligado ao aparecimento de aterosclerose⁽⁶⁾. As concentrações séricas de colesterol e/ou triglicérides podem apresentar alterações devido a diversos fatores extrínsecos, como dieta e estilo de vida, além de fatores intrínsecos como idade, gênero e variação hormonal, este último diretamente relacionado ao sexo feminino⁽⁷⁾.

O ciclo menstrual pode ser dividido em fases: menstrual, folicular, ovulatória e lútea.

Em mulheres com ciclo menstrual regular, evidenciou-se redução da fase folicular, com queda da concentração sérica de estrogênio⁽⁸⁾, este fato estaria associado ao aumento da colesterolemia total e de LDL-c.

Apesar do extenso conhecimento a respeito de estrogênios exógenos, a associação entre hormônios endógenos, ciclo menstrual e concentrações séricas lipídicas plasmáticas ainda não é completamente esclarecida⁽⁹⁾.

Devido tais considerações entre hormônios ovarianos, perfil lipídico e doença cardiovascular, é importante considerar não apenas a existência desses hormônios e suas influências, mas também suas flutuações fisiológicas ao longo do ciclo menstrual.

Pouco se pesquisa a respeito do impacto dessas variações hormonais no perfil lipídico, o que seria de grande importância, visto que, tais alterações do ciclo, mesmo sendo pequenas, podem ser clinicamente relevantes ao longo do tempo e podem se correlacionar com o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares^(10,11).

Métodos

Casuística: estudo prospectivo, realizado com 10 mulheres saudáveis e sem fatores de risco para a doença cardiovascular, com idade entre 22 e 24 anos. Este número de participantes foi baseado em casuísticas de outras pesquisas já realizadas.

Dinâmica do estudo: coletas de sangue e urina foram realizadas no ambulatório central da Santa Casa de São Paulo, no quarto e no vigésimo primeiro dias do ciclo menstrual de cada paciente, após 12 horas de jejum. Analisou-se colesterol total e frações, triglicérides, glicose, TGO, TGP, creatinina, ácido úrico, hemograma e urina I. O estudo foi aprovado

pelo comitê de ética e pesquisa institucional, sob número 078/12, em 2012.

• Critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão: mulheres de 18 a 40 anos com ciclo menstrual regular, nos últimos seis meses pelo menos.

Exclusão: usuárias de hipolipemiantes, anti-hipertensivos, anticoncepcionais ou qualquer outro tipo de medicação hormonal, há pelo menos um mês; além de mulheres com fatores de risco para doença cardiovascular (diabetes, tabagismo, obesidade e/ou síndrome metabólica).

Para a caracterização da obesidade foi determinado o índice de massa corpórea (IMC), pelo quociente entre peso (em quilogramas) e altura ao quadrado (em metros). Foram consideradas obesas as que apresentaram IMC superior a 30. A determinação do peso foi realizada por meio de balança digital da marca Filizola, em Kg, com as mulheres sem calçados, vestindo avental. A altura foi medida utilizando-se estadiômetro de parede.

Estatística

Foi realizada análise descritiva dos dados. Para as variáveis numéricas foram calculadas, média e desvio-padrão.

Para responder ao objetivo do estudo, foram descritas as variáveis avaliadas com uso de medidas segundo fase da coleta. Para comparar os grupos (1ª e 2ª coletas) em relação às variáveis estudadas, empregou-se o teste t de *Student*.

Resultados

Os dados demográficos das participantes do estudo estão apresentados na tabela 1.

Após a caracterização da amostra, foram analisados os resultados dos exames laboratoriais colhidos. Ácido úrico, creatinina, glicose, TGO, TGP, hemograma e urina I foram realizados para enquadrar as participantes nos critérios de inclusão/exclusão e afastar possíveis causas secundárias de dislipidemia na amostra.

Os resultados apresentados na tabela 2 mostram que há diferença significativa nos valores de glicose ($p = 0,026$) entre a 1ª e a 2ª coleta, sendo este valor maior na 2ª, ou seja, na fase lútea. Em relação às outras variáveis, não foram encontradas diferenças significantes entre os momentos da coleta.

A tabela 3 apresenta os dados principais do estudo: colesterol total, HDL-c, LDL-c, VLDL-c e triglicérides.

A tabela mostra que há diferença significativa ($p = 0,03$) entre os valores de LDL-c, sendo maior na fase folicular em comparação à lútea.

Tabela 1

Dados demográficos.

Variável	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N
Idade(anos)	22,78	0,67	23	22	24	10
Peso(Kg)	64,89	11,27	62	54	89	10
Altura(m)	1,67	0,06	1,67	1,59	1,77	10
IMC	23,28	3,03	22	20	29	10

IMC= índice de massa corpórea (kg/m²); DP= desvio padrão; N= número da amostra; Kg=kilograma; m=metro.

Tabela 2

Análise laboratorial.

Variável	Coleta	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Ácido Úrico(mg/dL)	1 ^a	4,80	1,11	4,95	3,1	6,5	10	0,495
	2 ^a	4,96	1,06	4,65	4	7	10	
Creatinina (mg/dL)	1 ^a	0,68	0,13	0,7	0,5	0,9	10	0,482
	2 ^a	0,63	0,14	0,7	0,4	0,8	10	
Glicose (mg/dL)	1 ^a	85,56	4,72	86	80	95	10	0,026
	2 ^a	91,67	7,14	95	77	100	10	
TGO(U/L)	1 ^a	17,67	3,57	17	12	23	10	0,061
	2 ^a	22,00	4,90	22	16	31	10	
TGP (U/L)	1 ^a	20,33	4,47	19	16	31	10	0,489
	2 ^a	23,33	10,55	22	11	43	10	
Hb(g/L)	1 ^a	13,88	0,74	13,9	12,8	14,9	10	0,457
	2 ^a	13,74	0,62	14	12,8	14,5	10	
Ht(%)	1 ^a	40,13	2,05	40	36,9	42,8	10	0,514
	2 ^a	40,54	1,92	40,3	38	43,8	10	
Leucócitos	1 ^a	7,27	1,79	7,2	4,8	9,9	10	0,736
	2 ^a	7,01	1,87	6,6	4,8	10,2	10	
Plaquetas	1 ^a	301,11	57,65	306	210	394	10	0,060
	2 ^a	271,67	54,42	289	157	342	10	

TGO= transaminase glutâmico oxalacética; TGP=transaminase glutâmico pirúvica; Hb=hemoglobina; Ht=hematócrito

Tabela 3

Análise das variáveis relacionadas ao perfil lipídico.

Variáveis (mg/dL)	Coleta	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo	N	p
Colesterol total	1 ^a	183,78	18,38	189	143	206	10	0,14
	2 ^a	172,22	26,15	176	131	210	10	
HDL-c	1 ^a	58,67	10,30	60	39	71	10	0,80
	2 ^a	58,00	9,15	60	42	68	10	
LDL-c	1 ^a	106,11	20,41	105	77	140	10	0,03
	2 ^a	93,44	26,97	96	57	136	10	
VLDL-c	1 ^a	19,00	10,64	16	10	45	10	0,53
	2 ^a	20,78	6,48	17	14	31	10	
Triglicérides	1 ^a	93,22	52,97	77	52	223	10	0,43
	2 ^a	104,11	32,07	87	72	154	10	

HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c= colesterol de lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c= colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade; DP= desvio padrão; N= número da amostra

Em relação às variáveis, colesterol total, HDL-c, VLDL-c e triglicérides, não foram encontradas diferenças significantes.

A figura 1 mostra a diferença encontrada nos valores de LDL-c.

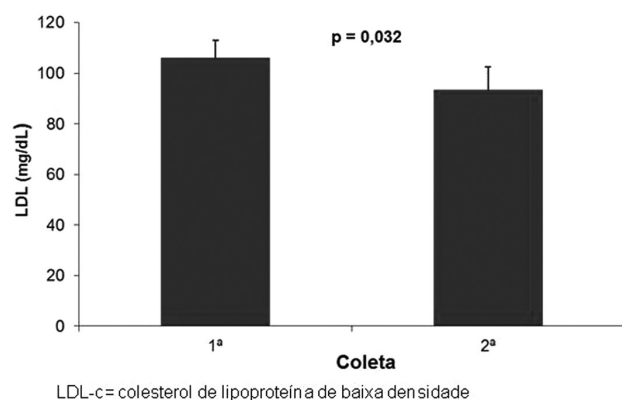


Figura 1. Valores de LDL-c obtidos nas 1ª e 2ª coletas.

Com relação às frações LDL/HDL e colesterol/HDL, detectou-se tendência à melhora do perfil lipídico na fase lútea. Os resultados encontrados foram: LDL/HDL= 1,8 e 1,6; colesterol total/HDL= 3,1 e 3,0; respectivamente nas fases folicular e lútea (1ª e 2ª coletas).

Discussão

A doença aterosclerótica começa precocemente, sendo que adolescentes já poderão apresentar evidência da doença, inclusive no sexo feminino⁽¹²⁾. Apesar disso, mulheres apresentam redução do risco cardiovascular na fase pré-menopausal⁽¹³⁾.

O ciclo menstrual pode ser dividido em fases: menstrual, folicular, ovulatória e lútea. Na fase folicular, há um aumento de FSH, que estimula o desenvolvimento dos folículos imaturos até que um deles amadureça e comece a produzir estrogênio. Esse hormônio estimula a secreção de LH até um pico, após o qual ocorre a fase ovulatória. Nos primeiros dias do ciclo, há maior concentração de FSH, enquanto por volta do 14º dia, predominam LH e estrogênio. Por fim, na fase lútea, há grande secreção de progesterona⁽¹¹⁾. Tais flutuações podem significar mudanças no perfil lipídico ao longo das fases do ciclo, relacionados com as concentrações séricas de estrogênio.

Poucos estudos da literatura utilizaram dados hormonais das pacientes para caracterizarem as fases do ciclo menstrual⁽⁸⁾.

Sabe-se que estrogênio aumenta o catabolismo de LDL (provavelmente por ativação dos receptores desta lipoproteína), aumenta as concentrações séricas de HDL-c e reduz as de LDL-c e de triglicérides⁽¹⁴⁾.

Na fase lútea há aumento das concentrações séricas de estrogênio, sendo menores as concentrações de LDL e, consequentemente, das relações LDL/HDL e colesterol/HDL⁽¹⁰⁾. Este perfil favorece a atenuação no risco de doença arterial coronária (DAC)^(15,16).

A concentração sérica de HDL poderia se elevar na fase lútea. Mesmo não sendo significativa, este aumento reduziria o risco de DAC ao longo do tempo^(17,18).

A relação entre hormônios ovarianos e o risco de doença cardiovascular é comprovada pelo fato de mulheres, no período pré-menopausa, apresentarem menos risco de desenvolver doença aterosclerótica, em relação a homens da mesma idade^(19,20). Tal "vantagem" parece desaparecer após a menopausa, quando nota-se diminuição da produção destes hormônios⁽²¹⁾. Além disso, observou-se que a ooforectomia bilateral causou redução na produção de estrogênio, e se associou ao aumento do risco de doença cardiovascular⁽¹⁹⁾.

O efeito dos estrogênios exógenos estaria relacionado ao aumento da síntese de VLDL, inibição da lipases hepática e lipoprotéica, além de promover ativação nos receptores de LDL. Sendo assim, a ação de estrógenos exógenos seria teoricamente benéfica, no entanto, a associação de hormônios sexuais endógenos e níveis lipídicos em mulheres saudáveis no período fértil permanecem incertos^(9,22).

Procuramos em nossa pesquisa, elucidar se havia diferença relevante nas concentrações séricas lipídicas de mulheres jovens e saudáveis em diferentes fases de seu ciclo menstrual. Avaliou-se a possível influência do ciclo menstrual no perfil lipídico de mulheres em idade reprodutiva, saudáveis e com rígido controle metabólico. As participantes do estudo foram submetidas à coleta de exames laboratoriais em duas fases do ciclo: folicular e lútea. A princípio, realizou-se questionário sobre data da última menstruação, duração e regularidade do ciclo. A partir daí, foram calculadas as duas datas que corresponderiam às variações hormonais das fases do ciclo menstrual. A variável LDL diferiu entre as duas coletas, sendo menor na 2ª, ou seja, na fase lútea.

Não foram encontradas diferenças significantes entre HDL, VLDL, Colesterol total e triglicérides em nossa pesquisa.

A discrepância dos resultados pode ter ocorrido devido prováveis diferenças dos critérios de cada estudo. Foram usadas diferentes datas para determinação de cada fase do ciclo menstrual. Além disso, o número da amostra poderia interferir nos resultados.

Em nossa pesquisa, outro fator limitante seria o número de coletas, realizada tanto em um mesmo ciclo (coletas foram feitas em apenas duas fases distintas do ciclo menstrual), quanto em ciclos diferentes (foi feita apenas a análise de um ciclo por paciente). Ainda, deve-se levar em conta que existem consideráveis diferenças no número de dias de um ciclo menstrual

e, muitas vezes, diferenças para a mesma mulher em ciclos diferentes. Por isso, em nosso trabalho, procuramos por voluntárias com ciclos regulares e rígido controle metabólico.

Provavelmente pelo fato dessas voluntárias serem jovens e estarem saudáveis, as concentrações lipídicas encontravam-se dentro da normalidade.

Alguns pesquisadores não evidenciaram quaisquer diferenças de perfil lipídico durante o ciclo menstrual nas mulheres estudadas^(21,23). Entretanto, em nossa pesquisa, mesmo com número não muito elevado de voluntárias, mas semelhante à maioria dos outros estudos da literatura, demonstrou-se diferença significativa nas concentrações séricas de LDL-c.

Outro resultado relevante em nossa pesquisa foi o aumento significativo da concentração sérica glicêmica na fase lútea, comparada à fase folicular.

Em outros estudos, demonstrou-se também redução da sensibilidade à insulina na fase lútea, comparada à fase folicular^(24,25). Dado este que corrobora nossos achados de aumento na glicemia, pois haveria maior resistência à insulina na fase lútea.

Seria possível avaliar aumento do risco cardiovascular em relação às fases do ciclo com maior número de voluntárias.

Diferentes fases do ciclo devem ser levadas em consideração na avaliação do perfil lipídico de mulheres jovens⁽²⁶⁾.

Atualmente, quando se discute a relevância ou não do alcance de metas lipídicas fixas, nas Sociedades brasileira, europeia e americana de aterosclerose, fatores hormonais que alteram concentrações séricas lipídicas deveriam ser vistos com mais cautela e atenção.

Sendo assim, seria prudente avaliar criteriosamente as flutuações nas concentrações plasmáticas das lipoproteínas, principalmente em mulheres que possuem valores lipídicos limítrofes.

Conclusão

Concentrações séricas de LDL-c reduziram na fase lútea, em comparação à fase folicular. Alterações de perfil lipídico podem ocorrer no ciclo menstrual e deveriam ser levadas em consideração.

Referências Bibliográficas

1. Magkos F, Patterson BW, Mittendorfer B. No effects of menstrual cycle phase on basal very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006; 291:E1243-9.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-97.
3. Howard BV, Lee ET, Cowan LD, Devereux RB, Galloway JM, Go OT, et al. Rising tide of cardiovascular disease in American Indians: the strong heart study. *Circulation.* 1999; 99:2389-95.
4. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996; 3:213-9.
5. McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PWF, Ordovas JM, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2001; 154:229-36.
6. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 88(Suppl 1):2-19.
7. Wallace M, Hashim YZH, Wingfield M, Culliton M, McAuliffe F, Gibney MJ, et al. Effects of menstrual cycle phase on metabolic profiles in premenopausal women. *Hum Reprod.* 2010; 25:949-54.
8. Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB Jr, Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57:262-7.
9. Mumford SL, Schisterman EF, Siega-Riz AM, Browne RW, Gaskins AJ, Trevisan M, et al. A longitudinal study of serum lipoproteins in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:80-5.
10. Barnett JB, Woods MN, Lamon-Fava S, Shaefer EJ, McNamara JR, Spiegelman D, et al. Plasma lipid and lipoprotein levels during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:776-82.
11. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest.* 1975; 5:699-706.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338:1650-6.
13. Kannel WB, Hjortland C, McNamara PM, Gordon NT. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1976; 85:447-52.
14. Haffner SM, Valdez RA. Endogenous sex hormones: impact on lipids, lipoproteins, and insulin. *Am J Med.* 1995; 98(1A):40S-47S.
15. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Epidemiol.* 1992; 2:23-8.
16. von Mühlen D, Langer RD, Barrett-Connor E. Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol.* 2003; 91:1311-5.
17. Mattsson LA, Silfverstolpe G, Samsioe G. Lipid composition of serum lipoproteins in relation to gonadal hormones during the normal menstrual cycle. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1984; 17:327-35.
18. Nduka EU, Agbedana EO. Total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and steroid hormone changes in normal weight women during the menstrual cycle. *Int J Gynecol Obstet.* 1993; 41:265-8.
19. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *New Engl J Med* 1987; 316:1105-10.

20. Kannel WB, Wilson PW. Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med*. 1995; 155:57-61.
21. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. four prospective american studies. *Circulation*. 1989; 79:8-15.
22. Guazzelli CA, Lindsey PC, de Araújo FF, Barbieri M, Petta CA, Aldrighi JM. Evaluation of lipid profile in adolescents during long-term use of combined oral hormonal contraceptives. *Contraception*. 2005;71:118-21.
23. Basdevant A, De Lignieres B, Bigorie B, Guy-Grand B. Estradiol, progesterone and plasma lipids during the menstrual cycle. *Diabete Metab*. 1981; 7:1-4.
24. Yeung EH, Zhang C, Mumford SL, Ye A, Trevisan M, Chen L, et al. Longitudinal study of insulin resistance and sex hormones over the menstrual cycle: the BioCycle Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:5435-42.
25. Escalante Pulido JM, Alpizar Salazar M. Changes in insulin sensitivity, secretion and glucose effectiveness during menstrual cycle. *Arch Med Res*. 1999; 30:19-22.
26. Tonolo G, Ciccarese M, Brizzi P, Milla S, Dessole S, Puddu L, et al. Cyclical variation of plasma lipids, apolipoproteins, and lipoprotein(a) during menstrual cycle of normal women. *Am J Physiol*. 1995; 269:E1101-5.

Artigo recebido: 01/12/2014

Artigo aprovado: 14/04/2015