

Marta Francis Benevides Rehme

**O HIPERANDROGENISMO INFLUENCIA NO DESENVOLVIMENTO DE
SÍNDROME METABÓLICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS?**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, da Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do título de Doutor em Ginecologia

Orientadora: Prof^a Adjunta Anaglória Pontes

**Botucatu – SP
2009**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Rehme, Marta Francis Benevides.

O hiperandrogenismo influencia no desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos / Marta Francis Benevides Rehme. – Botucatu : [s.n.], 2009.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista, 2009.

Orientadora: Anaglória Pontes

Assunto CAPES: 40101150

1. Ginecologia 2. Síndrome dos ovários policísticos 3. Hiperandrogenismo

CDD 618.1

Palavras chave: Hiperandrogenismo; Obesidade; Resistência à insulina; Síndrome dos ovários policísticos(SOP); Síndrome metabólica

Dedico este trabalho....

Ao meu marido Rogério, pelo companheirismo e apoio incondicional;

Aos meus filhos Guilherme e Bárbara, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência, sempre me incentivando;

Aos meus pais Benevides e Salma, pela formação que me deram e por estarem sempre presentes nos momentos mais difíceis;

Às minhas irmãs Marcia e Paula, sempre torcendo e vibrando por mim;

Aos alunos, razão principal da qualificação de um docente.

Homenagem

À minha orientadora e amiga Prof^ª. Anaglória Pontes:

Diz o ditado que “quando o aluno está pronto, o mestre aparece”, e você como uma verdadeira mestra, enxergou esta aluna sem que ela mesma tenha percebido!

Obrigada por ter acreditado e me incentivado a iniciar este doutorado.

Você exerceu seu papel de orientadora de maneira impecável deixando de lado a amizade, para com pulso firme extrair o máximo, sempre com a certeza de quem sabia o que estava fazendo.

Muito obrigada por tudo!

Homenagem especial

À Professora Ana Gabriela Pontes

Conhecê-la foi um privilégio. Você é uma pessoa especial!

Jamais esquecerei o carinho e a ajuda incondicional que recebi de você durante todo o período deste estudo, minimizando as barreiras da distância.

Muito obrigada!

Agradecimentos

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP pela oportunidade de ter realizado o doutorado nesta instituição.

Aos colegas, amigos e funcionários do Departamento de Tocoginecologia da UFPR pela solidariedade recebida.

Ao meu amigo, Professor Dr. Newton Sergio de Carvalho (UFPR), que me prestigiou desde o início da minha carreira docente e com quem sempre pude contar nas minhas dificuldades.

À minha amiga, Professora Dra. Claudete Reggiani Melo (UFPR), cujo apoio e amizade me ajudaram a finalizar este trabalho.

Aos meus amigos, Professores Dr. Fernando Cesar de Oliveira Jr, Dr. Carlos Scheidemantel, Dra. Regina Piazzetta e Dra. Julia Cordellini, pela amizade, solidariedade e espírito de união.

À minha secretária pessoal Nizete Lima, pela eficiência e profissionalismo ao conduzir o consultório nos períodos de minha ausência, sempre me incentivando a continuar.

Às minhas pacientes que compreenderam os períodos de ausência e as limitações dos horários.

Às secretárias do Departamento de Ginecologia, em especial Ana Claudia Miro, com quem sempre tive contato, pela gentileza e atenção.

Aos funcionários do Setor de pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela gentileza e atenção dispensada.

Aos funcionários do arquivo médico, pela atenção e disponibilidade.

A Nádia dos Reis Carvalho, responsável pelo Laboratório de Sorologia e Endocrinologia e sua equipe e Maria Salete Sartori, responsável pelo Laboratório de Bioquímica e sua equipe pela disponibilidade e atenção.

Às funcionárias da biblioteca pela confecção da ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas.

À Ana Carolina Freire pela ajuda na formatação e correção ortográfica.

Ao Prof. Ary Elias Sabbag Jr e Marcia Olandoski responsáveis pela análise estatística dos dados.

*“Se a princípio a idéia não for absurda, então
não há esperança para ela.” (Albert Einstein)*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

Introdução	16
Objetivo	23
Casuística e Metodologia	24
Resultados	31
Discussão	40
Conclusões	45
Referências	46
Anexos	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

17 α OHP	- 17alfa-hidroxiprogesterona
ACTH	- Hormônio adrenocorticotrófico
ADA	- <i>American Diabetes Association</i>
DCV	- doença cardiovascular
DM-2	- <i>Diabetes mellitus tipo 2</i>
FSH	- Hormônio folículo-estimulante
GH	- <i>Growth Factor</i> (Hormônio do Crescimento)
HDL-C	- <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HOMA-IR	- <i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
HAC	- Hiperplasia adrenal congênita de início tardio
IFG	- Índice de Ferriman e Gallwey
IL-6	- Interleucina - 6
IGF-1	- <i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IMC	- Índice de Massa Corporal
ISI	- Índice de sensibilidade à insulina
LDL-C	- <i>Low density lipoprotein Cholesterol</i>
LH	- Hormônio luteinizante
LPL	- <i>Lipoprotein lipase</i>
PRL	- Prolactina
SDHEA	- Sulfato de dihidrotestosterona
SHBG	- <i>Sex hormone-binding globulin</i>
SM	- Síndrome Metabólica
SOP	- Síndrome dos ovários policísticos
T4	- Tiroxina livre
TNF α	- Fator alfa de necrose tumoral
TSH	- Hormônio tireoestimulante
TTOG	- Teste de tolerância oral à glicose
WHO	- <i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tecido adiposo, adipocinas e resistência à insulina.....	19
Figura 2: Prevalência da síndrome metabólica encontrada em pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples.....	36
Figura 3: Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com SOP obesas de acordo com a presença de hiperandrogenismo clínico, bioquímico e clinico+bioquímico comparadas com as pacientes obesas simples.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples expressas em valores médios (\pm desvio padrão).....	32
Tabela 2: Freqüência das alterações clínicas encontradas nas pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples.....	33
Tabela 3: Freqüência das anormalidades metabólicas encontradas em pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples.....	35
Tabela 4: Características clínicas e metabólicas das pacientes com SOP obesas e hiperandrogenismo clínico + bioquímico comparadas com as pacientes obesas simples expressas em valores médios (\pm desvio padrão)	38
Tabela 5: Análise multivariada da influência da obesidade, hirsutismo testosterona total, anovulação, insulinemia de jejum e índices de sensibilidade insulínica sobre a probabilidade de síndrome metabólica.....	39

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) afeta 5 a 8% das mulheres no menacme e é caracterizada pela anovulação crônica e hiperandrogenismo. A obesidade central e a resistência insulínica (RI) são freqüentes na SOP e desempenham um papel fundamental na etiopatogenia da síndrome metabólica (SM). O hiperandrogenismo tem sido questionado como um fator importante no desenvolvimento da SM em mulheres com SOP. **Objetivo:** Verificar se o hiperandrogenismo influencia no desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes com SOP. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente os dados clínicos, bioquímicos e ultrassonográficos de 180 mulheres com SOP diagnosticadas pelos critérios de Rotterdam e de 70 mulheres com obesidade simples. As pacientes com SOP foram classificadas de acordo com o índice de massa corporal (IMC) em SOP não obesas e SOP obesas. As pacientes obesas simples não apresentaram hiperandrogenismo clínico nem bioquímico. O índice de sensibilidade à insulínica (ISI) foi avaliado pelo HOMA-IR e ISI de Matsuda e DeFronzo. A SM foi diagnosticada pelos critérios do NCEP-ATP III com modificações sugeridas pelo consenso de Rotterdam. **Resultados:** A média de idade das pacientes foi de $27,3 \pm 4,7$ no grupo das pacientes SOP não obesas; $28,8 \pm 5,0$ nas SOP obesas e $27,4 \pm 5,2$ nas obesas simples ($p=0,0773$), e o IMC foi de $25,1 \pm 3,0$ kg/m²; $37,0 \pm 5,5$ kg/m² e $36,0 \pm 4,2$ kg/m² respectivamente ($p<0,001$). A prevalência de RI e SM não diferiu entre as pacientes obesas com e sem SOP e foi significativamente maior do que nas SOP não obesas ($p<0,001$). Entretanto a prevalência de SM foi maior nas SOP obesas com hiperandrogenismo clínico e

bioquímico quando comparada com as obesas simples ($p=0,003$). **Conclusão:** Nas pacientes com SOP a obesidade, e não o hiperandrogenismo influencia no desenvolvimento de SM. A associação do hiperandrogenismo clínico e bioquímico contribui para o desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes obesas com SOP.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos (SOP); hiperandrogenismo; síndrome metabólica; obesidade; resistência à insulina.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 5-8% of women at menacme and is characterized by chronic anovulation and hyperandrogenism. Central obesity and insulin resistance (IR) are frequent in PCOS and play a leading role in the etiopathogeny of metabolic syndrome (MS). Hyperandrogenism has been suggested as an important factor in the development of MS in women with PCOS.

Objective: To determine whether hyperandrogenism influences the development of metabolic syndrome in patients with PCOS. **Patients and methods:** Clinical, biochemical and ultrasonographic data on 180 women with PCOS, as diagnosed by the Rotterdam criteria, and 70 women with simple obesity were retrospectively analyzed. According to body mass index, PCOS patients were classified as non-obese with PCOS and obese with PCOS. No clinical or biochemical hyperandrogenism was observed in patients with simple obesity. Insulin sensitivity indices (ISI) were assessed as proposed by HOMA-IR and ISI (Matsuda and De Fronzo). MS was diagnosed based on NCEP-ATP III criteria with modifications suggested by the Rotterdam consensus. **Results:** Mean age was 27.3 ± 4.7 among non-obese patients with PCOS, 28.8 ± 5.0 in obese patients with POS, and 27.4 ± 5.2 in those with simple obesity ($p=0.0773$), while BMI was $25.1 \pm 3.0 \text{ kg/m}^2$, $37.0 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ and $36.0 \pm 4.2 \text{ kg/m}^2$, respectively ($p < 0.001$). The prevalence of IR and MS did not differ between obese patients with and without PCOS, and was significantly higher in these patients than in non-obese women with PCOS ($p < 0.001$). The prevalence of MS, however, was higher in obese women with PCOS and clinical and

biochemical hyperandrogenism than in women with simple obesity ($p=0.003$).

Conclusion: In PCOS patients, the development of MS is influenced by obesity, rather than by hyperandrogenism. The association of clinical and biochemical hyperandrogenism is a contributory factor to the development of metabolic syndrome in obese patients with PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome (PCOS); hyperandrogenism; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio heterogêneo e complexo, que afeta 5 a 8% das mulheres na idade reprodutiva (Azziz et al., 2004; Carmina & Azziz, 2006), sendo caracterizada pela presença de anovulação, hiperandrogenismo e/ou ovários policísticos.

Desde a descrição feita por Stein e Leventhal em 1935, os critérios diagnósticos tem sido continuamente debatidos. (Azziz, 2006; Azziz et al., 2009). A definição de SOP estabelecida pela *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) e pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) em 2003, em Rotterdam (*The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*), tem sido amplamente utilizada.

Segundo o consenso de Rotterdam, a SOP é definida pela presença de pelo menos dois entre os seguintes critérios: anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e ovários policísticos ao ultra-som, desde que excluídas outras desordens de etiologia definida que cursam com anovulação e/ou hiperandrogenismo tais como: hiperplasia adrenal congênita (HAC) de início tardio, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, disfunções de tireóide e tumores produtores de androgênios de origem adrenal ou ovariana (Goodarzi & Azziz, 2006). Utilizando-se esses critérios, a SOP pode ser identificada em pacientes com os seguintes fenótipos: A) hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e anovulação crônica, com ovários policísticos; B) hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e anovulação crônica, sem ovários policísticos; (as formas A e B são chamadas de “formas clássicas” ou critério do *National Institute of Health – NIH 1990*)(Zawadzki & Dunaif., 1992) C) hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e ovários policísticos

com ciclos ovulatórios (chamada de “SOP ovulatória”); D) anovulação crônica e ovários policísticos, sem hiperandrogenismo. Tem sido observado que nos fenótipos que apresentam o hiperandrogenismo, a resistência à insulina (RI) e os marcadores de risco cardiovascular parecem estar mais intensamente alterados. (Carmina & Azziz, 2006).

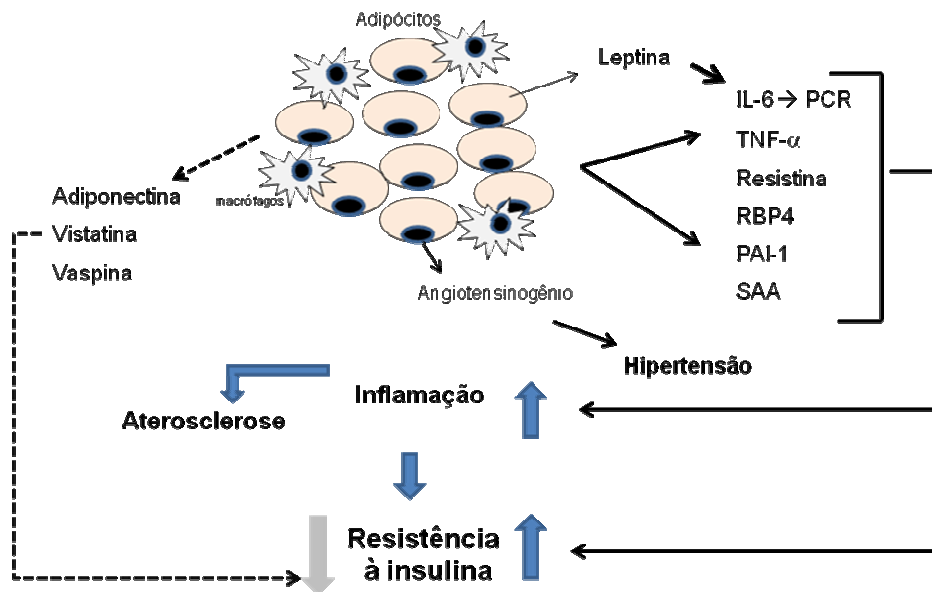
A etiologia da SOP ainda permanece indefinida sendo considerada uma condição de natureza multifatorial e complexa (Tsilchorozidou et al., 2004; Escobar Morreale et al., 2005; Diamanti-Kandarakis & Piperi, 2005; Hughes et al., 2006). Muitas propostas foram aventadas para explicar o seu mecanismo fisiopatológico, entre elas: defeito neuroendócrino primário levando ao aumento exacerbado da frequência e amplitude dos pulsos do hormônio luteinizante (Morales et al., 1996; Dunaif, 1997; Taylor, 1997); alterações na síntese de androgênios resultando em uma maior produção ovariana destes esteróides (Paradisi, 1987; Gilling-Smith, 1994); e anormalidades na ação e secreção da insulina levando à hiperinsulinemia e insulinoresistência (Ehrmann et al., 1995). A hiperinsulinemia contribui para o excesso de androgênios na SOP por vários mecanismos: atuando sinergicamente com o hormônio luteinizante para estimular a secreção dos androgênios pelas células da teca ovariana, e diminuindo a síntese da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) nos hepatócitos, intensificando o aumento dos androgênios livres circulantes. (Nestler et al., 1998; Bach, 1999; Gambineri et al., 2002). Vários dados confirmam a hipótese de que RI e hiperinsulinemia, presentes em 50% a 70% das pacientes com SOP, desempenham um papel importante nesta síndrome, (Dunaif et al.; 1989, Dunaif et al.; 1995; Goodarzi et al.; 2003, Carmina & Lobo, 2004, Legro et al.; 2004, Buggs & Rosenfield, 2005, Goodarzi et al.; 2005) e estas alterações podem ser consequentes a uma combinação de fatores intrínsecos,

genéticos e defeitos na sinalização pós receptor da insulina (Dunaif et al., 2001; Corbould et al., 2006; Corbould et al 2008).

Além da resistência insulínica (Dunaif et al., 1995; Goodarzi et al., 2003; Carmina & Lobo, 2004; de Paula Martins, 2007), a SOP está associada ao *diabetes mellitus* tipo 2 (*DM-2*) (Barcellos et al.; 2007; Dabadghao et al., 2007), dislipidemias (Talbot et al.; 1998; Legro et al., 2001; Diamanti-Kandarakis et al.; 2007a), síndrome metabólica (SM) (Apridonidze et al.; 2005; Dokras et al.; 2005; Carmina et al.; 2005; Orio et al.; 2008) e obesidade (Barber et al., 2006; Escobar-Morreale & San Millan, 2007; Yildiz et al., 2008) presente em pelo menos 50% destas mulheres. (Gambineri et al., 2002).

A obesidade é uma condição na qual a reserva natural de energia estocada no tecido adiposo está aumentada por um desequilíbrio entre a energia obtida pela alimentação e a energia gasta, cuja consequência é hiperplasia e hipertrofia do adipócito (Bray, 2004; Milewicz & Jedrzejuk, 2007). Além da função de armazenamento e mobilização de gorduras, o tecido adiposo é um órgão endócrino que libera adipocinas, como o fator alfa de necrose tumoral ($TNF\alpha$), interleucina-6 (IL-6), leptina, adiponectina, que podem ter a sua produção afetada na obesidade. O aumento de $TNF\alpha$, IL-6 e leptina contribuem para o estado pró-inflamatório, trombótico, hipertensivo e de RI característico da obesidade (Mohamed-Ali et al. 1998; Wajchenberg, 2000; Giorgino et al., 2005; Antuna-Puente et al., 2008).

A adiponectina apresenta um efeito oposto às citocinas, exercendo uma ação antiinflamatória, além de atuar aumentando a sensibilidade à insulina, correlacionando-se negativamente com o aumento da gordura corporal e distribuição da adiposidade visceral. (Yamauchi et al., 2002; Bruun et al., 2003; Goldstein & Scalia, 2004). (Figura 1).



(adaptado da fonte: *Antuna-Puente et al., 2008*)

Figura 1: Tecido adiposo, adipocinas e resistência à insulina

IL-6= Interleucina-6; PCR= proteína C reativa; TNF α = fator alfa de necrose tumoral; RBP4= proteína ligadora do retinol; PAI-1= fator inibidor do ativador de plasminogênio; SAA= amiloide sérico.

A prevalência de obesidade vem aumentando em diversas populações, sendo considerada atualmente como o maior problema de saúde global (WHO, 1997; WHO, 2000; Ford & Giles, 2003) pela associação com doenças metabólicas e cardiovascular (Deprés & Lemieux, 2006; Antuna-Puente et al., 2008). O fato de nem todas as mulheres obesas serem insulinoresistentes ou apresentarem risco elevado para doença cardiovascular (DCV), levou a hipótese de que não seria o excesso de gordura corporal total, mas a distribuição da adiposidade visceral (também chamada de andróide, troncal ou central) que teria maiores implicações na constelação de anormalidades relacionadas a RI (Deprés, 2006; Deprés & Lemieux, 2006; Deprés et al., 2008).

Os adipócitos abdominais hipertrofiados são caracterizados por um estado hiperlipolítico que é resistente à insulina. A insulina apresenta um efeito anti-lipólise, estimulando a síntese da lipase lipoproteica (LPL), enzima cuja ação é

hidrolisar os triglicerídios permitindo o seu armazenamento na célula gordurosa. (Goldeberg & Merkel, 2001; Ek et al., 2002; Wang et al., 2009). O aumento da lipólise visceral acarreta uma maior oferta de ácidos graxos livres para o fígado, estimulando a produção hepática de glicose e favorecendo a hiperinsulinemia. (Mittelman et al., 2002; Deprés & Lemieux, 2006) Esta por sua vez leva à diminuição da produção de SHBG pelo fígado promovendo uma maior quantidade de testosterona livre e conseqüente hiperandrogenemia (Pasquali et al., 1990; Pasquali, 2006; Lordelo et al., 2007; Akin et al., 2008).

As mulheres com SOP, tem maior freqüência de adiposidade do tipo abdominal (Kirchengast & Hubert, 2001), presumivelmente por causa do aumento dos níveis de androgênios, sendo esse tipo de obesidade incriminado como um fator importante no desenvolvimento da síndrome metabólica (Wajchenberg et al., 2000; Gambineri et al., 2002; Deprés & Lemieux, 2006; Laclaustra et al., 2007).

A síndrome metabólica é descrita como uma associação de fatores de risco, entre os quais a obesidade é um fator importante, os quais predisõem os indivíduos afetados à maior morbidade e mortalidade por DCV (Carmina et al.; 2005; Dokras et al.; 2005; Grundy et al., 2005; Orio et al.; 2008.). A definição proposta pelo *Third National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII, 2002) considera para o seu diagnóstico a presença de pelo menos três dos seguintes critérios: circunferência da cintura ≥ 88 cm; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL; triglicerídios ≥ 150 mg/dL e HDL-C < 50 mg/dL. (NCEP ATP III, 2002). Mulheres com SOP apresentam maior freqüência de SM do que mulheres na população geral independente do IMC (Carmina et al., 2005; Gambineri et al., 2009). Ford et al (2002) verificaram uma prevalência de SM de 6% na faixa etária entre 20 e 29 anos a 15% entre 30 e 39 anos na população de

mulheres americanas sem SOP. Nas mulheres com SOP a frequência de SM varia de 2,3% a 46,4% dependendo da população estudada e da presença de obesidade. (Apridonidze et al., 2005; Glueck et al., 2003; Erhmann et al., 2006; Carmina et al., 2006a; Vural et al., 2005). Na população brasileira a prevalência de SM na SOP em diferentes regiões do país variou entre 28,4% a 38,4% (Costa et al.; 2007; Marcondes et al.; 2007 Spritzer & Wiltgen, 2007, Soares et al.; 2008).

A SOP e a SM são duas entidades distintas que estão inter-relacionadas por mecanismos fisiopatológicos em comum, como a obesidade e RI (Glueck et al., 2003; Apridonidze et al., 2005; Marcondes et al., 2007, Costa et al., 2007, Soares et al., 2008).

O hiperandrogenismo tem sido apontado como um mediador adicional no desenvolvimento da SM, agravando a adiposidade central e conseqüentemente perpetuando a insulinoresistência. (Diamanti-Kandaraki et al., 2007b; Kandaraki et al., 2009). Alguns autores atribuem ao hiperandrogenismo um papel relevante aumentando o risco de SM nas mulheres com SOP (Marshall et al., 2006, Coviello et al., 2006, Goverde et al., 2009), enquanto que outros autores não conseguiram mostrar esta relação (Glueck et al., 2003, Dokras et al., 2005).

Marshall et al. (2006) referem que os níveis elevados de androgênios circulantes de origem ovariana desempenham um papel importante no desenvolvimento da SM. Coviello et al. (2006) observaram que a prevalência de SM em adolescentes obesas com SOP foi duas vezes maior quando comparadas com as adolescentes obesas sem SOP do estudo *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*, e o aumento da SM estava associado com os altos níveis de androgênios (aumento de testosterona livre e diminuição de SHBG) concluindo que a hiperandrogenemia era um fator preditivo importante para a SM

nas pacientes com SOP. Goverde et al. (2009) também associou o hiperadrogenismo com a SM nas mulheres com SOP independente do índice de massa corporal. Dokras et al. (2006) não conseguiram comprovar o papel do hiperandrogenismo no desenvolvimento da SM em mulheres com SOP.

A possibilidade dos androgênios aumentarem o risco metabólico e cardiovascular em mulheres com SOP permanece controverso e merece mais estudos (Rizzo & Carmina, 2007).

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é verificar se o hiperandrogenismo influencia no desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes com SOP acompanhadas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

CASUÍSTICA

Este estudo analisou retrospectivamente os dados clínicos e bioquímicos obtidos dos prontuários de 180 pacientes com diagnóstico de síndrome dos ovários policísticos (SOP) e de 70 pacientes obesas sem hiperandrogenismo denominadas no estudo como obesas simples, com idade entre 21 e 41 anos, acompanhadas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de 2003 a 2007.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 07 de maio de 2007 (OF.152/2007-CEP).

O diagnóstico de SOP foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam (*The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004*), tendo sido considerada a presença de no mínimo dois dos seguintes critérios: anovulação, presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico e ovários policísticos ao ultrassom após exclusão de patologias que cursavam com anovulação e/ou hiperandrogenismo. As pacientes com SOP foram separadas em duas categorias de acordo com o índice de massa corporal (IMC): SOP obesas aquelas com IMC igual ou superior a 30 kg/m² (n=117), e SOP não obesas as que apresentavam IMC inferior a 30 kg/m² (n=63).

Para avaliar as repercussões do hiperandrogenismo as pacientes SOP obesas foram separadas em três grupos: hiperandrogenismo clínico (n=23), hiperandrogenismo bioquímico (n=24) e hiperandrogenismo clínico e bioquímico (n=61).

O diagnóstico de obesidade simples foi realizado em mulheres com IMC igual ou superior a 30 kg/m² e que não apresentassem hirsutismo e/ou hiperandrogenemia, e tivessem ovários morfologicamente normais ao ultrassom.

Foram incluídas todas as pacientes cujos prontuários apresentavam dados completos para o diagnóstico de SOP, obesidade simples e síndrome metabólica. Foram excluídas aquelas que estavam em uso de medicações que pudessem interferir na análise dos dados ou que apresentassem outras endocrinopatias que pudessem cursar com anovulação ou obesidade ou hiperandrogenismo, tais como hiperprolactinemia, tireoidopatias, hipogonadismo hiper ou hipogonadotrófico, hiperplasia adrenal congênita (HAC) de início tardio por deficiência da 21-hidroxilase, síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios. A hiperprolactinemia e as tireoidopatias foram afastadas pelas dosagens de prolactina e hormônio tireoestimulante, respectivamente. O hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico foi afastado pelas dosagens de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante. A HAC de início tardio foi excluída pela dosagem da 17 alfa hidroxiprogesterona basal e/ou após o estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). A síndrome de Cushing foi descartada pela dosagem de cortisol após supressão com dexametasona, e os tumores produtores de androgênios pela ultrassonografia e/ou tomografia de ovários ou adrenal.

A síndrome metabólica (SM) foi definida de acordo com os critérios do *Third Report of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII, 2002) com as modificações sugeridas pelo Consenso de Rotterdam (inclusão da glicemia aos 120 minutos junto à glicemia de jejum como um só critério). (*The Rotterdam ESHRE/ASRM– Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, 2004). Foram consideradas portadoras de SM as pacientes que preenchem

pelo menos três das seguintes condições: circunferência da cintura maior que 88 cm; pressão arterial sistólica igual ou maior a 130mmHg e pressão arterial diastólica igual ou maior a 85mmHg; valores de glicemia de jejum igual ou maior a 110mg/dL e/ou igual ou maior a 140mg/dL e menor do que 200 mg/dL aos 120 minutos; valores de triglicerídeos iguais ou maiores a 150mg/dL e/ou HDL-C menor que 50mg/dL.

METODOLOGIA

A anovulação crônica foi caracterizada pelo padrão menstrual de oligomenorréia, definida como intervalos menstruais superiores a 35 dias e inferiores a 90 dias; e pela amenorréia, caracterizada quando o intervalo menstrual foi maior ou igual a 90 dias.

O hirsutismo foi avaliado pelo índice de Ferriman e Gallwey modificado. O hiperandrogenismo clínico foi considerado quando a somatória das nove áreas do corpo, foi maior ou igual a 8 ($IFG \geq 8$) (Hatch et al. 1981). O hiperandrogenismo bioquímico foi definido quando o valor da testosterona total, dosada em pelo menos duas ocasiões, foi superior a 80ng/dL.

A *acantosis nigricans*, marcador clínico da resistência insulínica, foi caracterizada pela presença de hiperpigmentação e espessamento da pele, com aspecto aveludado e rugoso e acentuação das linhas epidérmicas. Foi avaliado na nuca, axila, virilha e região infra-mamária (Hermanns-Lê et al, 2004)

A obesidade foi diagnosticada pelo índice de massa corpórea (IMC), calculada dividindo-se o peso em quilos (kg) pela estatura em metro quadrado (m^2), sendo o resultado expresso em quilograma por metro quadrado (kg/m^2). Para medida do peso e estatura utilizou-se a balança antropométrica da marca Filizola[®],

com capacidade de até 150 kg. De acordo com o critério do *World Health Organization* (WHO, 1997), foram consideradas obesas as mulheres com IMC igual ou superior a 30 kg/m²; pré-obesas quando IMC estava entre 25 e 29,9 kg/m² e peso saudável aquelas com IMC entre 18 e 24,9 kg/m².

A medida da circunferência da cintura (CC) foi realizada com fita métrica de celulose inextensível de 150 centímetros de comprimento, com a paciente em posição ortostática, na fase expiratória. Considerou-se como medida da cintura a menor circunferência entre o rebordo costal e a crista ilíaca (Lean et al, 1995).

A pressão arterial foi aferida no braço esquerdo, cerca de dois a três centímetros da fossa antecubital, com a bolsa de borracha posicionada sobre a artéria braquial, com paciente em posição sentada, após repouso de pelo menos 10 minutos em temperatura ambiente, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio. O valor obtido foi registrado em milímetros de mercúrio (mmHg) (Perloff et al.,1993). A hipertensão foi considerada quando a pressão arterial sistólica foi maior ou igual a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 85 mmHg (SBH, 2002).

As dosagens bioquímicas foram realizadas no laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e as amostras colhidas após jejum de pelo menos oito horas. As dosagens de hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), prolactina (PRL), hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4), testosterona total, sulfato de dihidrotestosterona (SDHEA), cortisol e insulinemia foram realizadas pelo método de quimioluminescência, no aparelho *Immulite 2000 Automated Chemiluminescence, Imunoassay System* (Siemens®®, Califórnia-USA). Foram considerados os seguintes valores de referência: LH (1,1 - 11,6 mUI/ml); FSH (2,8 - 11,3 mUI/ml); PRL (1,9 - 25 ng/ml); TSH (0,4 - 4,0 uIU/dl);

T₄ livre (0,8 - 1,9 ng/dl); testosterona total (15- 80 ng/dL); SDHEA (35-430 ug/dl); insulina (6 a 12 µUI/ml). O cortisol foi dosado após supressão com dexametasona 1 mg administrado às 23 horas do dia anterior à coleta do sangue. O valor de cortisol pós dexametasona menor do que 1,8 µg/dL (Vilar et al., 2008) afastou síndrome de Cushing.

A 17alfa-hidroxiprogesterona (17 α OHP) foi dosada pelo método de radioimunoensaio utilizando-se o “Kit DPC Med Lab”[®]. Os valores de 17 α OHP basal menores do que 2ng/ml e/ou aos 60 minutos menores do que 12ng/ml após administração de ACTH (cortrosyna[®] 0,25µcg via endovenosa). (Dewailly et al., 1986) afastaram a HAC por deficiência da 21 hidroxilase.

O colesterol total, HDL-C (*high-density cholesterol*), LDL-C (*low-density cholesterol*) e triglicerídeos foram dosados pelo método de química seca, no equipamento Vitrus, modelo 950, da marca Johnson e Johnson[®]. Foram considerados como valores de referência: colesterol total desejável <200 mg/dL; HDL-C >50 mg/dL; LDL-C desejável <100 mg/dL e triglicerídeos <150 mg/dL (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2007). O valor do LDL-colesterol foi obtido pela fórmula de Friedewald onde LDL-colesterol = colesterol total – HDL-C – (triglicerídios/5) para valores de triglicerídios <300 mg/dL. (Friedewald et al., 1972).

A dosagem da glicemia foi realizada pelo teste enzimático calorimétrico da glicose-oxidase no equipamento Vitros[®] modelo 950, e o resultado expresso em mg/dL. Foi considerado como valor normal a glicemia de jejum <110 mg/dL. (*American Diabetes Association - ADA, 1997*). Para o diagnóstico de *diabetes mellitus tipo 2 (DM-2)* foram considerados dois valores de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (*ADA, 1993*). O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) foi feito entre oito e nove horas da manhã, com a paciente em jejum de 12 horas, após ingestão

de 75g de glicose anidra por um tempo máximo de cinco minutos. Valores de glicemia no TTOG inferiores a 140 mg/dL foram considerados normais (WHO, 1985). O diagnóstico de *DM-2* foi feito quando, após 120 minutos da ingestão de glicose, a glicemia foi igual ou superior a 200 mg/dL (WHO, 1985).

Para a avaliação da sensibilidade à insulina (ISI) foram utilizados os métodos de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*) (Matthews et al., 1985) e o ISI (Matsuda & DeFronzo, 1999) calculados pelas fórmulas:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times \text{insulina de jejum (\mu U/mL)}}{405}$$

$$\text{ISI} = \frac{10.000}{\sqrt{\frac{\text{Glic } 0' \times \text{Ins } 0' \times \text{Glic } 0' + \text{Glic } 30' + \text{Glic } 60' + \text{Glic } 90' + \text{Glic } 120' \times \text{Ins } 0' + \text{Ins } 30' + \text{Ins } 60' + \text{Ins } 90' + \text{Ins } 120'}{5 \quad 5}}}}$$

Considerou-se resistência à insulina quando os valores de ISI foram menores do que 4,75 (Matsuda e DeFronzo, 1999) e o HOMA-IR superior a 2,71 de acordo com a distribuição de valores para população brasileira normal (Geloneze et al., 2006a, Geloneze et al., 2006b).

Para a avaliação ultrassonográfica dos ovários foi utilizado o aparelho Toshiba Power Vision[®], com transdutor de 6,0 mHz para a via transvaginal, e de 3,5 mHz para a via abdominal. O cálculo do volume ovariano foi obtido pelo produto dos diâmetros longitudinal, ântero-posterior e transversal multiplicado pela constante 0,52 sendo considerado como volume normal a medida entre 3,0 e 9,0 cm³. (O'Herhily et al, 1980). A morfologia ovariana compatível com SOP foi obtida pela presença de pelo menos um ovário com volume igual ou superior 10 cm³ ao

ultrassom e/ou presença de 12 ou mais folículos em cada ovário medindo entre dois e nove milímetros de diâmetro (Rotterdam consensus, 2004).

Análise Estatística

A análise estatística foi feita no programa Statistica 8.0.

Para caracterizar os grupos, procedemos à análise descritiva e utilizamos a média \pm desvio padrão para variáveis quantitativas. Na análise geral dos grupos, em relação às variáveis quantitativas, foi adotado o modelo de Análise de Covariância (ANOVA), com nível de significância global quando $p < 0,05$. Nas comparações dos grupos dois a dois utilizou-se o *Least Significant Difference* (teste LSD). Quando um dos grupos apresentou pequeno número de casos, utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para ambos os testes considerou-se nível de significância 5% ($p < 0,05$).

Para as variáveis qualitativas foram calculadas as freqüências e porcentagens. Para a análise geral dos grupos foi utilizado o teste de Qui-Quadrado considerando-se valores de $p < 0,05$ como indicativo de existência de pelo menos um dos grupos com distribuição de resultados diferente dos demais. Quando da rejeição da hipótese de igualdade entre os grupos, para as comparações dos grupos dois a dois, foi considerado o teste Exato de Fisher, adotando-se para tanto a correção de Bonferroni. Nas comparações que envolveram três grupos o nível de significância considerado foi $p < 0,017$ e nas comparações que envolveram quatro grupos o nível de significância considerado foi $p < 0,008$.

Para avaliação de amostras independentes foi utilizado o teste "t" de Student com nível de significância quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

As características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das pacientes com SOP não obesas, obesas e das obesas simples estão apresentadas nas tabelas 1 e 2. Os grupos foram semelhantes em relação à idade, $27,3 \pm 4,3$ anos nas SOP não obesas, $28,8 \pm 5,0$ nas SOP obesas e $27,4 \pm 5,2$ anos nas pacientes obesas simples.

Entre as 180 pacientes com SOP, 93,3% (168/180) apresentaram o hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, anovulação crônica e/ou ovários policísticos ao ultra-som. Entre pacientes com SOP, 65% eram obesas (n=117/180) e 35% não obesas (n=63/180), destas 28 tinham peso saudável e 35 apresentaram sobrepeso.

Com relação ao IMC, as pacientes SOP não obesas apresentaram média de $25,1 \pm 3,0$ kg/m², as SOP obesas de $37,0 \pm 5,5$ kg/m² e as obesas simples de $36,0 \pm 4,2$ kg/m². Observamos que as pacientes SOP obesas e as obesas simples apresentaram níveis médios significativos de pressão arterial, insulinemia e glicemia de jejum e aos 120 minutos, e valores mais baixos de HDL-C do que as pacientes SOP não obesas. Não houve diferença significativa entre valores de triglicerídios, colesterol total e LDL-C entre os três grupos. Entretanto, as SOP obesas apresentaram significativamente maiores médias de insulinemia de jejum ($p=0,033$) e HOMA-IR ($p=0,041$) do que as obesas simples.

Em valores médios, as pacientes SOP não obesas apresentaram IFG de $10,1 \pm 5,7$ e testosterona total de $98,9 \pm 35,0$ ng/dL; as SOP obesas IFG de $11,7 \pm 6,9$ e testosterona total de $106,2 \pm 64,5$ ng/dL, enquanto que nas obesas simples a média de IFG foi $3,19 \pm 2,1$ e a testosterona total de $50,0 \pm 18,4$ ng/dL ($p < 0,001$). Os volumes ovarianos foram significativamente maiores nas pacientes com SOP

(não obesas e obesas) em relação às obesas simples, que apresentaram volumes ovarianos normais. ($p < 0,001$) (tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples expressas em valores médios (\pm desvio padrão)

Parâmetros	SOP não obesa (N=63)	SOP obesa (N = 117)	Obesa simples (N=70)	p*
Idade (anos)	27,3 \pm 4,7	28,8 \pm 5,0	27,4 \pm 5,2	0,773
Menarca (anos)	12,7 \pm 2,0	12,0 \pm 1,7	12,3 \pm 1,7	0,054
Peso (kg)	63,3 \pm 7,7 ^c	95,0 \pm 16,6 ^a	90,6 \pm 13,8 ^b	<0,001
Estatua (m)	1,60 \pm 0,1	1,60 \pm 0,1	1,58 \pm 0,07	0,190
IMC (kg/m ²)	25,1 \pm 3,0 ^b	37,0 \pm 5,5 ^a	36,0 \pm 4,2 ^a	<0,001
Circunferência da cintura (cm)	79,9 \pm 9,0 ^b	104,4 \pm 12,4 ^a	101,4 \pm 9,2 ^a	<0,001
PA sistólica (mmHg)	111,0 \pm 12,5 ^b	124,4 \pm 16, ^a	120,2 \pm 20,0 ^a	<0,001
PA diastólica (mmHg)	71,0 \pm 9,1 ^b	80,2 \pm 10,8 ^a	78,34 \pm 9,9 ^a	<0,001
Índice de Ferriman-Gallwey	10,1 \pm 5,7 ^a	11,7 \pm 6,9 ^a	3,19 \pm 2,1 ^b	<0,001
Testosterona total (ng/dL)	98,9 \pm 35,0 ^a	106,2 \pm 64,5 ^a	50,0 \pm 18,4 ^b	<0,001
SDHEA (μ g/dL)	202,2 \pm 98,8 ^a	187,6 \pm 101,1 ^a	155,0 \pm 93,3 ^b	0,022
17 α OH P(ng/ml)	2,0 \pm 1,5	1,7 \pm 0,9	2,2 \pm 1,6	0,198
Glicemia jejum (mg/dL)	86,8 \pm 9,9 ^b	97,0 \pm 23,1 ^a	96,2 \pm 18,0 ^a	0,002
Glicemia 120 min (mg/dL)	96,0 \pm 33,2 ^b	128,7 \pm 46,8 ^a	120,9 \pm 41,1 ^a	<0,001
Insulinemia de jejum (μ UI/mL)	10,8 \pm 10,8 ^c	27,3 \pm 25,1 ^a	20,58 \pm 17,5 ^b	<0,001
HOMA-IR	2,46 \pm 3,1 ^c	6,84 \pm 6,9 ^a	5,06 \pm 4,7 ^b	<0,001
ISI	6,22 \pm 3,9 ^a	3,72 \pm 2,7 ^b	3,29 \pm 2,7 ^b	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	185,4 \pm 33,4	190,2 \pm 40,4	185,8 \pm 33,6	0,562
Triglicerídios (mg/dL)	126,7 \pm 114,5	161,9 \pm 98,8	140,1 \pm 85,5	0,068
HDL-C (mg/dL)	52,3 \pm 13,9 ^a	41,3 \pm 11,4 ^b	42,7 \pm 9,71 ^b	<0,001
LDL-C (mg/dL)	111,7 \pm 28,6	118,2 \pm 38,5	117,6 \pm 26,1	0,348
Volume do ovário direito (cm ³)	11,8 \pm 6,2 ^b	14,1 \pm 7,9 ^a	6,3 \pm 2,3 ^c	<0,001
Volume do ovário esquerdo (cm ³)	11,0 \pm 4,9 ^a	12,6 \pm 8,5 ^a	5,5 \pm 2,1 ^b	<0,001

* $p < 0,05$ (significância estatística) Letras a, b, c: comparações entre os grupos.

Letras iguais não diferiram estatisticamente.

IMC = índice de massa corporal; PA= pressão arterial; SDHEA = sulfato de dehidroepiandrosterona;

17 α OH P = 17 alfa hidroxiprogesterona; HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*;

ISI – Índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo; HDL-C - *High Density Lipoprotein*

Cholesterol; LDL-C - *Low Density Lipoprotein Cholesterol*

Na tabela 2 podemos observar que as pacientes com SOP não obesas e obesas apresentaram freqüências semelhantes de anovulação de 96,8% e 98,3%, hirsutismo de 71,4% e 71,8% e hiperandrogenemia de 71,4% e 72,6% respectivamente. Nas mulheres com obesidade simples observamos 64,3% de anovulação e nenhuma apresentou hirsutismo ou hiperandrogenemia.

Tabela 2: Freqüência das alterações clínicas encontradas nas pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples.

Alterações clínicas	SOP não obesa (N=63)		SOP obesa (N = 117)		Obesa simples (N=70)		p*
	N	%	N	%	N	%	
Anovulação crônica	61	96,8 ^a	115	98,3 ^a	45	64,3 ^b	<0,001
Hirsutismo	45	71,4 ^a	84	71,8 ^a	0	0,0 ^b	<0,001
Hiperandrogenemia	45	71,4 ^a	85	72,6 ^a	0	0,0 ^b	<0,001
<i>Acanthosis nigricans</i>	12	19,0 ^c	79	67,5 ^a	31	44,3 ^b	<0,001
HOMA-IR (>2,71)	15	23,8 ^b	95	81,2 ^a	46	70,7 ^a	<0,001
ISI (<4,75)	28	44,4 ^b	98	88,3 ^a	52	82,5 ^a	<0,001
DM tipo 2 (glicemia de jejum)	0	0,0	4	3,4	3	4,4	0,499
DM tipo 2 (glicemia 120 min.)	1	1,6	11	9,6	2	3,2	0,054
Antec. familiar de DM-tipo 2	29	46	68	58,1	43	61,4	0,166

* Análise geral dos grupos (p < 0,05). Comparações entre os grupos valor de p < 0,017 (a, b)

Letras iguais não diferiram estatisticamente.

HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; ISI= Índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo; DM= *diabetes mellitus*

A freqüência de resistência insulínica foi semelhante entre as pacientes obesas com e sem SOP, e significativamente maior do que nas SOP não obesas. A presença de *diabetes mellitus tipo 2* não diferiu entre os grupos, tanto quando avaliado pela glicemia de jejum como pelo TTOG. . Pela glicemia de jejum nenhum caso foi diagnosticado nas pacientes SOP não obesas, 04 casos foram observados entre as SOP obesas e 03 casos entre as obesas simples. Pelo TTOG observamos 01 caso entre as SOP não obesas, 11 entre as SOP obesas (sendo que 04 pacientes também tiveram diagnóstico pela glicemia de jejum), e 02 casos no grupo

das obesas simples que também já tinham sido identificadas pela glicemia de jejum (tabela 2).

A tabela 3 mostra a frequência de anormalidades metabólicas encontradas nos três grupos. Observamos que não houve diferença estatística nas alterações metabólicas individuais entre as mulheres obesas, independente de apresentarem ou não SOP, mas essas alterações foram significativamente maiores do que as encontradas nas pacientes SOP não obesas. A glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL não diferiu entre os grupos, mas aos 120 minutos foi mais frequente nas SOP obesas e obesas simples, sendo essa diferença significativa ($p < 0,001$). O aumento da pressão arterial foi observado em 9,5% ($n=6$) das pacientes SOP não obesas, 28,4% ($n=33$) nas SOP obesas e em 22,0% ($n=15$) das obesas simples. Não houve significância estatística entre a frequência de pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg observada nas obesas simples em relação às SOP não obesas. Entre as alterações metabólicas, a circunferência da cintura > 88 cm foi a anormalidade mais frequente nas pacientes obesas (96,6% nas SOP obesas e 92,8% nas obesas simples) e observadas em 15,9% ($n=10$) das SOP não obesas com diferença estatística. A diminuição do HDL-C ocorreu em 81,7% das SOP obesas e em 71,2% das obesas simples; e o aumento dos triglicerídeos em 44,3% das SOP obesas e em 29,2% das obesas simples. Nas pacientes SOP não obesas, a alteração mais frequente foi a diminuição do HDL – C (43,5%), seguida do aumento de triglicerídeos (18%).

Tabela 3: Frequência das anormalidades metabólicas encontradas nas pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples.

Anormalidades metabólicas	SOP não Obesa (N=63)		SOP Obesa (N = 117)		Obesa simples (N=70)	
	N	%	N	%	N	%

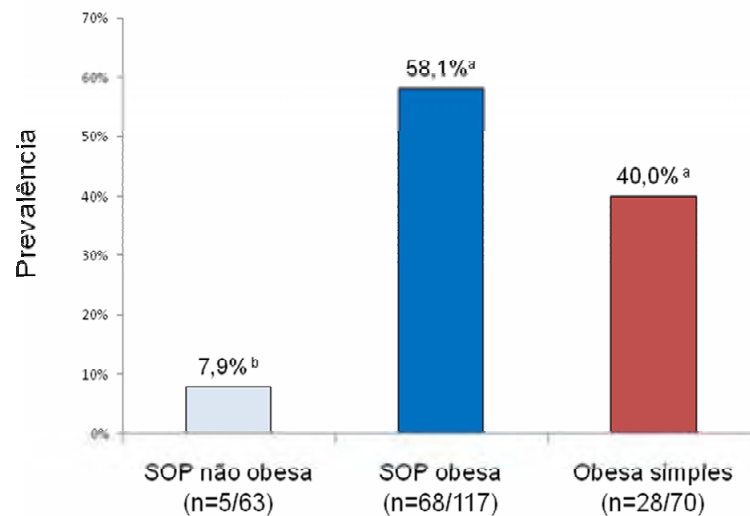


Figura 2: Prevalência da síndrome metabólica encontrada em pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples. a , b ($p < 0,001$).

A figura 3 demonstra a prevalência de SM em pacientes com SOP obesas de acordo com a presença de hiperandrogenismo clínico, bioquímico e clínico e bioquímico comparada com as pacientes obesas simples. Das 117 pacientes SOP obesas, 19,1% ($n=23$) apresentaram hiperandrogenismo clínico, 20,5% ($n=24$) hiperandrogenismo bioquímico e 52,1% ($n=61$) hiperandrogenismo clínico associado ao bioquímico.

A SM foi observada em 39,1% ($n=9/23$) das pacientes com hiperandrogenismo clínico, 45,8% ($n=11/24$) naquelas com hiperandrogenismo bioquímico e em 67,2% ($n=41/61$) das pacientes com hiperandrogenismo clínico associado ao bioquímico sem diferença estatística entre elas. No entanto, quando comparamos as pacientes obesas com SOP com as obesas simples, só encontramos diferença significativa nas pacientes SOP obesas com hiperandrogenismo clínico e bioquímico em relação às obesas simples ($p = 0,003$).

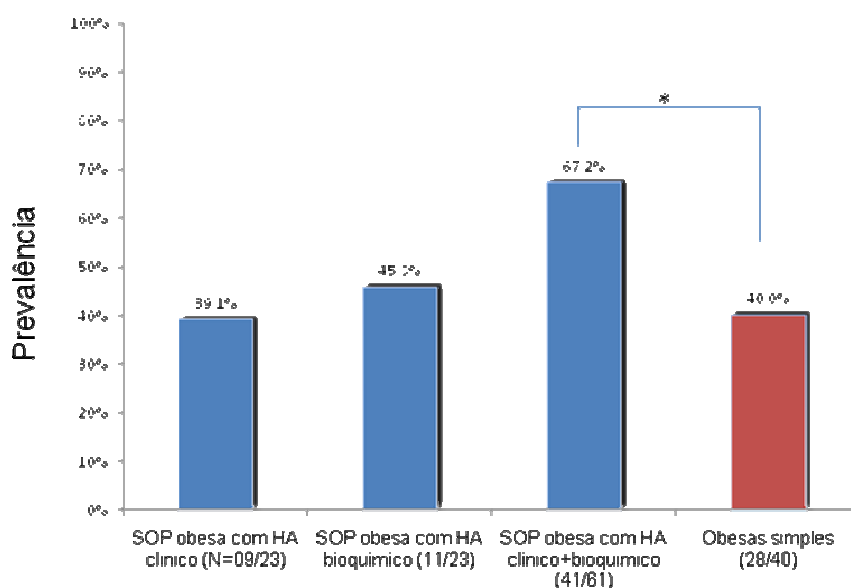


Figura 3: Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com SOP obesas de acordo com a presença de hiperandrogenismo clínico, bioquímico e clínico+bioquímico comparadas com as pacientes obesas simples.

* valor de $p = 0,003$

HA - hiperandrogenismo

A comparação das características clínicas das 61 pacientes SOP obesas que apresentaram hirsutismo associado à hiperandrogenemia com as 70 pacientes obesas simples são apresentadas na tabela 4. Podemos observar que as pacientes SOP obesas com hiperandrogenismo clínico e bioquímico apresentaram valores significativamente mais elevados de circunferência da cintura ($p=0,025$), insulinemia de jejum ($p=0,007$), HOMA-IR ($p = 0,010$), e menores valores de ISI ($p = 0,004$) do que as pacientes obesas simples. Os valores de pressão arterial, glicemia de jejum e aos 120 minutos, triglicerídeos e HDL-C não diferiram entre estas pacientes.

Tabela 4: Características clínicas e metabólicas das pacientes com SOP obesas e hiperandrogenismo clínico + bioquímico comparadas com as pacientes obesas simples expressas em valores médios (\pm desvio padrão).

Parâmetros	SOP obesa com HA clínico+bioquímico (N = 61)	Obesa simples (N=70)	p*
IMC (kg/m ²)	37,4 \pm 5,8	36,0 \pm 4,2	0,129
Circunferência da cintura (cm)	105,5 \pm 11,3	101,4 \pm 9,2	0,025
PA sistólica (mmHg)	126,5 \pm 16,5	120,2 \pm 20,0	0,054
PA diastólica (mmHg)	81,2 \pm 11,1	78,34 \pm 9,9	0,130
Glicemia jejum (mg/dL)	97,5 \pm 18,2	96,2 \pm 18,0	0,677
Glicemia 120 min (mg/dL)	135,9 \pm 50,1	120,9 \pm 41,1	0,073
Insulinemia de jejum (μ UI/mL)	33,2 \pm 31,3	20,58 \pm 17,5	0,007
HOMA-IR	8,3 \pm 8,5	5,06 \pm 4,7	0,010
ISI	2,0 \pm 1,8	3,29 \pm 2,7	0,004
Triglicerídios (mg/dL)	157,4 \pm 81,7	140,1 \pm 85,5	0,252
HDL-C (mg/dL)	40,4 \pm 11,7	42,7 \pm 9,71	0,226

* Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

HA= hiperandrogenismo; IMC = índice de massa corporal; PA = pressão arterial;

HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*; ISI=Índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo; HDL-C = *High Density Lipoprotein Cholesterol*

Na tabela 5 é demonstrada a análise conjunta da influência das variáveis: pacientes SOP não obesas, SOP obesas, obesas simples, hirsutismo ($IFG \geq 8$), hiperandrogenemia (valores de testosterona total > 80 ng/dL), anovulação crônica, hiperinsulinemia (insulinemia de jejum > 12 μ UI/mL) e resistência insulínica (HOMA-IR $> 2,71$ e ISI $< 4,75$) sobre a probabilidade de síndrome metabólica. Observamos diferença significativa entre os grupos de SOP obesas *versus* SOP não obesas (OR= 8,64; $p < 0,001$) e entre as obesas simples *versus* SOP não obesas (OR=5,05; $p=0,036$). Quando comparamos SOP obesa *versus* obesas simples não se observou diferença significativa quanto à probabilidade de síndrome metabólica ($p=0,351$). As demais variáveis: hirsutismo ($p=0,857$), hiperandrogenemia ($p=0,285$); anovulação ($p= 0,598$), hiperinsulinemia ($p=0,515$), resistência insulínica pelo HOMA-IR

($p=0,142$) e ISI ($p=0,644$) não demonstraram significância quanto a presença de SM (tabela 5).

Tabela 5: Análise multivariada da influência da obesidade, hirsutismo, testosterona total, insulinemia de jejum e índices de sensibilidade insulínica sobre a probabilidade de síndrome metabólica.

Variável	Classificação de risco para SM	Valor de p	OR	IC 95% para OR
SOP obesa x SOP não obesa	SOP obesa	<0,001	8,64	2,99 – 24,91
SOP obesa x obesa simples	SOP obesa	0,351	1,71	0,55 – 5,27
SOP não obesa x obesa simples	Obesa simples	0,036	5,06	1,10 – 23,34
Hirsutismo	IFG ≥ 8	0,857	0,93	0,41 – 2,11
Testosterona total	TT > 80 ng/dL	0,285	1,56	0,69 – 3,52
Anovulação	Sim	0,598	1,36	0,43 – 4,30
Insulinemia de jejum (Ins. 0')	Ins 0 > 12 μ UI/mL	0,515	0,46	0,04 – 4,78
Resistência insulínica (HOMA-IR)	HOMA-IR > 2,71	0,142	6,34	0,53 – 75,50
Resistência insulínica (ISI)	ISI < 4,75	0,644	1,36	0,37 – 5,06

(Valor de $p < 0,05$)

SOP= síndrome dos ovários policísticos ; TT = testosterona total; IFG = índice de Ferriman-Gallwey

HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance*; ISI =Índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e DeFronzo

DISCUSSÃO

Ao analisarmos nossos resultados, verificamos que a idade não diferiu entre as pacientes com SOP não obesas, obesas e as obesas simples, demonstrando a homogeneidade entre os grupos quanto à idade. Na caracterização clínica e bioquímica das pacientes com SOP, fica evidente a similaridade entre elas quanto à anovulação, hirsutismo, hiperandrogenemia e morfologia ovariana, os quais diferiram significativamente das pacientes obesas simples, salientando que os critérios de inclusão foram bem definidos para os três grupos. A presença de hirsutismo e os valores de testosterona total foram comparáveis aos de Vieira et al (2007) que também não observaram diferença entre as SOP obesas e não obesas. A frequência da anovulação crônica e hiperandrogenemia entre as SOP não obesas e obesas do presente estudo, diferem dos achados de Liou et al (2008), que observaram uma maior frequência de disfunção ovulatória e valores séricos de testosterona total nas SOP obesas em relação as obesas, em população tailandesa.

O diagnóstico de hirsutismo avaliado pelo índice de Ferriman-Gallwey (Hatch et al., 1981) apresenta limitações devido a subjetividade da análise e da ausência de padronização em populações analisadas (Wild et al., 2005, Martin et al., 2008), entretanto Lobo (2003) considera o hirsutismo um importante achado para o diagnóstico do hiperandrogenismo, até mesmo na ausência de elevações séricas de androgênios. Azziz et al (2009) consideram que a medida de androgênios, incluindo a testosterona livre, deve ser considerada apenas como uma ferramenta adjuvante para o diagnóstico das desordens hiperandrogênicas, e nunca como um critério isolado, ou mesmo como substituto da avaliação clínica de outros parâmetros, como o hirsutismo. Huang et al. (2009) sugerem que elevações isoladas de testosterona total e/ou SDHEA deveriam ser consideradas também como evidência de

hiperandrogenismo, mesmo com valores normais de testosterona livre, podendo servir como critérios para o diagnóstico de SOP quando associados à anovulação crônica.

A avaliação da hiperandrogenemia tem sido muito discutida devido a grande variabilidade dos métodos utilizados e da falta de padronização dos valores de referência nas populações estudadas. No presente estudo, caracterizamos a hiperandrogenemia pela elevação dos valores séricos de testosterona total dosada pelo método de quimioluminescência, pois não tínhamos disponíveis nem a dosagem de testosterona livre e nem de SHBG para obtermos o cálculo do índice androgênico livre. Os ensaios recomendados para a dosagem de testosterona total são os que utilizam a extração no plasma ou soro e separação por cromatografia, por apresentarem melhor sensibilidade e especificidade, uma vez que identificam a estrutura química da molécula. Estes métodos são mais trabalhosos e caros e, por essas razões, pouco disponíveis. A testosterona livre, quando obtida por diálise de equilíbrio, ou calculada baseada na testosterona total é considerada o teste mais útil e clinicamente mais sensível para detectar a hiperandrogenemia na SOP (Rosner et al., 2007, Azziz et al., 2009).

A frequência de *acantosis nigricans*, marcador clínico indireto de RI foi significativamente maior nas SOP obesas do que nas não obesas e obesas simples, mostrando a sobreposição do hiperandrogenismo e RI para o aparecimento desta alteração. A frequência de RI em nosso estudo foi semelhante nos dois grupos de pacientes obesas (SOP obesas e obesas simples), variando entre 70 a 88%, e foi significativamente superior à frequência de RI das SOP não obesas (24 a 44%). Estes dados mostram o papel principal da obesidade na insulinoresistência. Nossos resultados, confirmam o estudo conduzido por Ketel et al. (2008) que mostraram

médias semelhantes de índices de sensibilidade à insulina, obtidas pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico em mulheres com SOP obesas e obesas simples significativamente maiores do que as mulheres não obesas com e sem SOP. Concluíram que grande parte do risco metabólico e cardiovascular nas mulheres com SOP tem como causa a obesidade, e que na presença desta a SOP pode adicionalmente aumentar esse risco.

É importante destacar que, para o diagnóstico de RI, foram considerados dois diferentes critérios, sendo um deles baseado nas medidas de insulinemia e glicemia de jejum, e outro no teste de sobrecarga com glicose. São métodos indiretos e de fácil execução na prática clínica (Geloneze e Tambascia, 2006b). Segundo alguns autores, o método do HOMA-IR correlaciona-se com o clamp euglicêmico e hiperinsulinêmico, (Stumvoll et al., 2000; Mannucci et al., 2003) além de ser o único que apresenta um padrão de corte brasileiro (Geloneze et al 2006a). No entanto, por utilizar parâmetros exclusivos de jejum, no qual a captação de glicose pode estar ocorrendo em tecidos que não dependem da ação da insulina, mede a sensibilidade hepática e indiretamente a periférica (Geloneze e Tambascia, 2006b). Por esta razão associamos o ISI de Matsuda e De Fronzo (1999), que representa melhor o padrão de sensibilidade hepática e periférica à insulina, pois incorpora a glicemia aos 60 e 120 minutos, promovendo uma melhor taxa de sensibilidade e especificidade em comparação ao HOMA-IR. (Matsuda e De Fronzo, 1999, Penesova et al. 2004, Radikova et al 2006).

A frequência das anormalidades metabólicas foi semelhante entre as mulheres obesas, independente da presença ou não da SOP, diferindo significativamente em relação às SOP não obesas. O aumento da circunferência da cintura foi a alteração mais freqüente entre as mulheres obesas, presente em mais

de 90% delas, seguido da redução do HDL-C e aumento dos triglicerídeos. Interessante observar que entre as SOP não obesas, a alteração mais freqüente foi a redução do HDL-C, dado este compatível com os descritos por Yildirim et al (2003) e Gambineri et al (2009). Wenger et al (2003) consideram a diminuição do HDL-C e o aumento dos triglicerídeos como melhores preditores para a DCV nas mulheres do que nos homens.

A prevalência de SM nas pacientes obesas com e sem SOP não mostrou diferença estatística, mas foi significativamente maior do que nas SOP não obesas, indicando o papel preponderante da obesidade no desenvolvimento da SM. Essa nítida relação entre SOP, obesidade e SM tem sido observada por outros autores (Glueck et al.,2003; Apridonidze et al., 2005; Ehrmann et al.,2006; Soares et al., 2008). Entretanto, ao compararmos a prevalência de SM entre SOP obesas que apresentaram hirsutismo ou hiperandrogenemia ou ambos, com as mulheres obesas simples, observamos diferença significativa somente entre as que apresentaram hiperandrogenismo clínico e bioquímico com as obesas simples.

No presente estudo verificamos que os indicadores de sensibilidade à insulina e a circunferência da cintura aumentada foram os únicos parâmetros que se acentuaram no subgrupo das pacientes SOP obesas hiperandrogênicas, e mostraram diferença estatística quando comparadas com as obesas simples. Nossos dados são coerentes com os descritos por Shroff et al (2007) e Goverde et al (2009), ao demonstrarem que os fenótipos hiperandrogênicos nas mulheres com SOP estão fortemente associados com a presença de RI e SM. É possível que androgênios aumentados contribuam para a insulinoresistência nas células adiposas e musculoesqueléticas nas mulheres com SOP, compondo um ciclo vicioso no qual a hiperinsulinemia atua sinergicamente nas células da teca aumentando a

produção de androgênios, os quais por sua vez, contribuem para a insulinoresistência. (Corbald, 2008).

Apesar dos dados na literatura sugerirem que relativos níveis de androgênios e estrogênios possam desempenhar um papel chave na regulação da ação da insulina e na patogênese das alterações metabólicas, esse conceito não está fundamentalmente estabelecido (Diamanti-Kandarakis et al., 2007a; Rizzo e Carmina, 2007; Corbald, 2008). Por outro lado, a patogênese da SM e de cada um dos seus componentes é complexa e não totalmente esclarecida.

Os resultados encontrados em nosso estudo demonstraram que a obesidade foi o fator mais importante na prevalência da RI e da SM nas pacientes com SOP, enquanto que a influência do hiperandrogenismo no desenvolvimento destas anormalidades foi apenas sugerida. A possibilidade que os androgênios possam aumentar o risco metabólico e cardiovascular em mulheres com SOP permanece controverso e merece mais estudos (Rizzo e Carmina, 2007). Concordamos com Kandaraki et al. (2009) quando afirmam ser possível que o excesso de androgênios possa atuar como um modulador na SM, não só agravando a adiposidade central como perpetuando a insulino resistência.

CONCLUSÕES

Nas pacientes com SOP avaliadas:

A obesidade é o fator preponderante no desenvolvimento de síndrome metabólica.

A associação do hiperandrogenismo clínico e bioquímico contribui para o desenvolvimento de síndrome metabólica em pacientes obesas com SOP.

REFERÊNCIAS¹

Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62: 413-37.

Akin F, Bastemir M, Alkis E, Kaptanoglu B. Associations between sex hormone binding globulin and metabolic syndrome parameters in premenopausal obese women. *Indian J Med Sci,* 2008; 62: 407-15.

American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care.* 1997, 20: 1183-97.

Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008 ;34:2-11.

Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:1929-35.

Azziz R, Carmina E, Dewaiylly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril,* 2009; 91:456-8.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2745-9.

¹ International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references.[homepage on the internet].Bethesda:US National Library of Medicine;2003 [last update 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html National Library of Medicine. List of journal indexed in Index Medicus. Washington; 2003.240p

-
- Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:781-5.
- Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:137-45.
- Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:601-5.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
- Bastard JP, Maachi M, Tran Van Nhieu J, Jardel C, Brukert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2084-9.
- Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2583-04.
- Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: E527-33
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:677-705.
- Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;88:57-8.

Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2545-9.

Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004; 82: 661-5.

Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in Southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2006a;154:141-5.

Cooke JP, Oka RK. Does leptin cause vascular disease? *Circulation*. 2002; 106: 1904-5.

Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006; 55:751-9.

Corbould A. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 520-532.

Costa LOBF, Viana AOR, Oliveira M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2007; 29:10-7.

Coviello A, Legro R, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgens levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:492-7.

Dabadghao P, Roberts BJ, Wang J, Davies MJ, Norman RJ. Glucose tolerance abnormalities in Australian women with polycystic ovary syndrome. *Med J Austr*. 2007;187:328-31.

de Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani RA, de Sá MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133: 203-7.

Deprés JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008, 28: 1039-1049.

Deprés JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006, 44: 881-87.

Deprés JP. Is visceral obesity the cause of metabolic syndrome? *Ann Med* 2006, 38:52-63.

Dewailly D, Vantyghen-Haudighet MC, Sainsard C, Burat J, Cappoen JP, Ardalnks K, Kacadot A, Lefebvre J, Fossati P. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:418-23.

Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandarakis HA. Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007b;32:35-47.

Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007a;18:280-5.

Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod.* 2005;11:631-43.

Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol.* 2005, 106:136-7.

Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, Van Voorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006; 86:1702-9.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrejansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38:1165-74.

Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281: 392-9.

Dunaif A, Xia J, Book C, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96: 801-10.

Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.

Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN . Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(1):48-53.

Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1995; 96: 520-27.

Ek I, Arner P, Ryden M, Holm C, Thorne A, Hoffstedt J . A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51:484-92.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hiperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-82.

Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:266-72.

Ford ES, Wayne HG, Dietz WII. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHAES-III). *JAMA* 2002, 287: 356-59

Ford SE, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26:575-81

Friedewald T, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;6:499-503.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-96

Gambineri A, Repaci A, Patton L, Grassi I, Pocognoli P, Cognigni GE, Pasqui F, Pagotto U, Pasquali R. Proeminent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence on the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2009), doi:10.1016/j.numecd.2009.01.007. acesso em 16/07/09

Geloneze B, Repetta EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in a admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006a; 72:219-20.

Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006b;50:208-15.

- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79: 1158-65.
- Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. *Acta Physiol Scand* 2005; 183: 13-30.
- Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism.* 2003; 52:908-15
- Goldberg IJ, Merkel M. Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Front Biosci.* 2001; 6: 388-405.
- Goldstein, BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2563-8
- Goodarzi M, Erickson S, Port S, Jenrich R, Korenman S. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003; 52:713-9.
- Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:193-205.
- Goodarzi MO, Quimones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in mexican – americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005; 84:766-9.
- Goverde AJ, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff EAH, Westerveld HE, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reprod.* 2009; 24:110-7

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel KH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Sarage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.

Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140:815-30.

Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:199-203.

Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hiperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the national Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*. 2009. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.138.

Hughes C, Elgasim M, Layfield R, Atiomo W. Genomic and post-genomic approaches to polycystic ovary syndrome-progress so far: mini review. *Hum Reprod*. 2006;21: 2766-75.

Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome ... and vice-versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53: 227-37.

Ketel IJG, Stehouwer CDA, Serné EH, Korsen TJM, Hompes PGA, Smulders YM, de Jongh RT, Homburg R, Lambalk CB. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3365-72.

Kirchengast S, Hubert J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 2001; 16:1255-60

-
- Koistinen HA, Bastard JP, Dusserre E, Ebeling P, Zegari N, Andreelli F, et al. Subcutaneous adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha is not associated with whole body insulin resistance in obese nondiabetic or in type-2 diabetic subjects. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30: 302-10.
- Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007; 17:125-39
- Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Br Med J*. 1995; 311:158-61.
- Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59 :141-54.
- Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med*. 2001, 111:607-13.
- Liou TH, Yang JH, Hsieh CH, Lee CY, Hsu CS, Hsu MI. Clinical and biochemical presentations of polycystic ovary syndrome among obese and nonobese women. *Fertil Steril*, 2008 .doi.10.1016/j.fertnstert.2008.09.003.
- Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome?. *Fertil Steril*. 2003; 80:259-61.
- Lordelo RA, Mancini MC, Cercato C, Halpern A. Hormonal axes in obesity: cause or effect?. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51: 34-41.
- Manucci E, Bardini G, Rotella F, Rotella CM. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet Med*. 2003;20:462-66.

Marcondes JAM, Hayashida SAY, Barcellos CRG, Rocha MP, Maciel GAR, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq. Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51:972-9.

Marshall J. Obesity in adolescent girls: is excess androgen the real bad actor? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 393-5.

Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93:1105-20.

Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-9.

Merkel M, Eckel RH, Goldberg IJ (2002) Lipoprotein lipase: genetics, lipid uptake, and regulation. *J Lipid Res.* 2002; 43:1997–06.

Milewicz A, Jedrzejuk D. Clinical aspects of obesity in the gynecological endocrinological practice. *Maturitas* 2007, 56: 113-21.

Mittelman SD, Van Citters GW, Kirkman EL, Bergman RN. Extreme insulin resistance of the central adipose depot *in vivo*. *Diabetes* 2002; 51: 755-61.

Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes* 1998; 22: 1145-58.

-
- Morales AJ, Laughin GA, Butzow T, Maheshwari H, Bauman G , Yen SS. Insulin somatotropic, and luteinizing hormone axes in non-obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 30: 435-42.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, De Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998, 83:2001-5.
- O'Herhily C, De Crespigny LJ, Robinson HP. Monitoring ovarian follicular development with real time ultrasound. *Br J Obstet Gynecol.* 1980;87:613-8.
- Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2008, 60:39-51.
- Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77:1095-105.
- Paradisi R, Venturosi R, Capelli M. Effect of alpha-adrenergic blockade on pulsatile LH, FSH and PRL secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65: 841-6.
- Pasquali R, Casimirri F, Platè L, Capelli M. Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm Metab Res.* 1990; 22(5):303-6.
- Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006, 54:363-71
- Penesova A, Radikova Z. Comparison of insulin sensitivity indices calculated from standart 3 –sample and frequently sampled oralk glucose tolerance test. *Endocr Regul.* 2004; 38: 167-71.

Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88:2460-70.

Radikova Z, Koska J, Huckova M, Ksinantova L, Imrich R, Vidas M, Trnovec T, Langer P, Sebkova E, Klimes I. Insulin sensitivity indices: a proposal of cut-off points for simple identification of insulin-resistant subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006; 114: 249-56

Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.

Rizzo M, Rini GB, Carmina E . Androgen excess and cardiovascular risk. *Minerva Endocrinol*. 2007; 32:67-71

Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position Statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:405-413.

Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 4609-14.

Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008; 89: 649-55.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq. Bras. de Cardiol*. 2007; 88 Suppl.1.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Available from:<http://www.diabetes.org.br/politicas/diretrizes.online.php>

Sociedade Brasileira de Hipertensão Arterial, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. São Paulo: SBH/SBC/SBN; 2002.

Spritzer PM, Wiltgen D. Prevalence of metabolic syndrome in patients of south of Brazil with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 51(1):146-7

Stein IFG, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obst Gynecol*. 1935;29:181-191.

Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvien H, Haeften TV, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23:295-301.

Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1998, 51: 415-22.

Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, Hall J. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women of PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 2248-56.

The Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997; 20: 1183-97

The Rotterdam, ESHRE/ASRM – Sponsered PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2004;19: 41-7.

The Rotterdam, ESHRE/ASRM – Sponsered PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.

Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) – final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.

Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004, 60: 1-17.

Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomes JM, Gutierrez C. Resistin, adiponectin, grelin, leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obst Res*. 2004;12:962-71.

Vieira CS, Gomes MKO, Rodrigues PC, Pinto APM, Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. Avaliação da função das células β -pancreáticas através de um modelo matemático de HOMA em portadoras de síndrome dos ovários policísticos: comparação entre obesas e não obesas. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007; 29 :141-6.

Vilar F, Freitas MC, Naves LA, Canadas V, Albuquerque JL, Botelho CA, Egito CS, Arruda MJ, Silva LM, Arahata CM, Agra R, Lima LH, Azevedo M, Casulari LA. The role of non invasive dynamic test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31: 1008-13

Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005; 20:2409-13.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738

Wang H and Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Articles in Press Am J Physiol Endocrinol Metab* (March 24, 2009).doi:10.1152/ajpendo.90920.2008, acesso em 03 de abril de 2009.

-
- Wenger NK. Coronary heart disease: the female heart is vulnerable. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 46: 199-29
- Wild RA, Veseley S, Beebel L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwet self-scoring I:performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4112-4.
- World Health Organisation. Diabetes mellitus: Report of WHO study group (Technical Report Series, No. 727).WHO:Geneva, 1985.
- World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva,1997.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froquel P, Fougelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8: 1288-95.
- Yildiz B, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 162-68
- Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1358-64
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome.* Cambridge: Blackwell Scientific; 1992.p.377-84.

ANEXOS

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

 **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu 

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

 Registrado no Ministério da Saúde em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de maio de 2.007

OF. 152/2007-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof. Dr^a. Anaglória Pontes
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

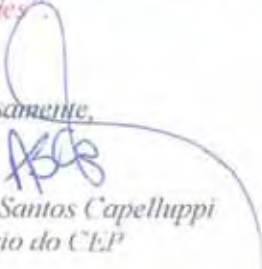
Prezada Prof^a Anaglória,

De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa "Frequência da síndrome metabólica em pacientes anovuladoras crônicas com hiperandrogenismo (síndrome dos ovários policísticos) e mulheres ovuladoras crônicas sem hiperandrogenismo", a ser conduzido pela Dr^a Marta Francis Benevides Rehme, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07 de maio de 2.007.

Situação do Projeto: APROVADO.

OBS: Ao final da execução deste projeto, deverá ser apresentado ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,


Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

Anexo 2:



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
 CÂMPUS DE BOTUCATU
 FACULDADE DE MEDICINA
Seção de Pós-Graduação

Fis.
Proc.
Rub.

BOTUCATU, SP - RUBIÃO JÚNIOR - CEP 18.618-970 - PABX (0xx14) 3811-6022

JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO TÍTULO DO PROJETO DE PESQUISA

Declaramos que o Projeto de Pesquisa " Frequência da síndrome metabólica em pacientes anovuladoras crônicas com hiperandrogenismo (síndrome dos ovários policísticos) e mulheres anovuladoras crônicas sem hiperandrogenismo", aprovado pelo CEP em 07 de maio de 2007, teve seu título alterado para " O hiperandrogenismo influencia no desenvolvimento da síndrome metabólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos?", sem nenhuma alteração no seu conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.

A presente alteração foi efetuada somente para adequação do título da Tese de Doutorado.

Botucatu, 15 de julho de 2009

Nome/Assinatura do(a) aluno(a) _____

Marta Francis Benevides Rehme
 Marta Francis Benevides Rehme

Nome/Assinatura do(a) orientador (a) _____

Anaglória Pontes
 Anaglória Pontes

Programa de Pós Graduação em **Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia**

16127 16/07/2009 0000000 COMITE DE ETICA EM PESQUISA PPG - UNESP

Anexo 3: Características clínicas e bioquímicas de pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples (valores médios \pm desvio padrão)

	SOP não Obesa N=68	SOP Obesa N = 127	Obesa simples N=70	p*
Gestações (número)	0,5 \pm 0,9 ^a	0,9 \pm 1,6 ^a	0,9 \pm 1,2 ^a	0,119
Partos (número)	0,3 \pm 0,7 ^a	0,5 \pm 0,8 ^a	0,6 \pm 0,9 ^a	0,143
Abortos (número)	0,2 \pm 0,5 ^a	0,4 \pm 1,4 ^a	0,4 \pm 0,9 ^a	0,572
Medida do clitóris (mm ²)	25,9 \pm 15,6 ^{a,b}	33,7 \pm 42,7 ^a	21,1 \pm 13,5 ^b	0,041
Insulina 120 min (μ U/mL)	80,7 \pm 72,2 ^a	191,3 \pm 288,5 ^b	127,9 \pm 118,6 ^{a,b}	0,006
Relação G/I	12,9 \pm 9,7 ^a	5,8 \pm 4,7 ^b	7,9 \pm 6,7 ^c	<0,001
QUICKI	0,35 \pm 0,04 ^a	0,31 \pm 0,03 ^b	0,32 \pm 0,04 ^c	<0,001
LH (mIU/mL)	9,8 \pm 6,7 ^a	6,3 \pm 3,4 ^b	6,8 \pm 5,1 ^b	<0,001
FSH (mIU/mL)	5,5 \pm 1,5 ^a	5,0 \pm 1,7 ^a	5,5 \pm 2,6 ^a	0,104
PRL (ng/mL)	13,9 \pm 7,3 ^a	11,4 \pm 7,4 ^a	12,7 \pm 7,2 ^a	0,066
TSH (μ UI/mL)	2,0 \pm 0,9 ^a	2,3 \pm 1,2 ^{a,b}	2,7 \pm 1,8 ^b	<0,014
T4 livre (ng/dL)	1,3 \pm 0,3 ^a	1,4 \pm 1,1 ^a	1,3 \pm 0,3 ^a	0,532

* Valores p<0,05 indicam significância estatística; médias com mesma letra sem significância estatística.

Relação G/I= relação glicemia de jejum/insulina de jejum; QUICKI = *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*; LH= hormônio luteinizante; FSH=hormônio folículo-estimulante; PRL= prolactina; TSH= hormônio tireoestimulante; T₄ Livre = Tiroxina livre

Anexo 4: Frequência de resistência a insulina pelos diferentes métodos e de alterações da glicemia em pacientes com SOP não obesas, SOP obesas e obesas simples

Métodos	SOP não Obesa (N=68)	SOP Obesa (N = 127)	Obesa simples N=70	p*
Insulinemia de jejum	20 (31,7%) ^a	95 (81,2%) ^b	43 (66,1%) ^b	<0,001
Relação Glicemia/Insulina	16 (25,4%) ^a	81 (69,2%) ^b	35 (53,8%) ^b	<0,001
QUICKI	20 (31,7%) ^a	97 (82,9%) ^b	47 (72,3%) ^b	<0,001
Glicemia de jejum alterada	6 (8,8%) ^a	29 (23,0%) ^a	17 (25,0%) ^a	0,028
Intolerância a glicose	1 (1,6%) ^a	14 (11,5%) ^a	10 (15,8%) ^a	0,024

*Valores de p< 0,017 (significância estatística) . Frequências com a mesma letra sem significância estatística. Insulinemia de jejum (> 12 μ UI/mL); Relação glicemia de jejum/insulina de jejum (< 6,4); QUICKI = *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (<0,333); Glicemia de jejum alterada (\geq 126 mg/dL); Intolerância à glicose (\geq 140 mg/dL)

Anexo 5: Características clínicas de pacientes SOP obesas com fenótipo hiperandrogênico e obesas simples em relação a presença ou ausência de síndrome metabólica.

(valores médios \pm desvio padrão)

Parâmetros	SOP obesa HA clínico+bioquímico (N=61)		valor p (1)x(2)	Obesidade simples (N=70)		valor p (3) x (4)	valor de p (1) x (3)
	(1) c/SM N=41 (67,2%)	(2) s/SM N=20 (32,8%)		(3) c/SM N=28 (40%)	(4) s/SM N=42 (60%)		
	Idade (anos)	29,6 \pm 5,7		27,5 \pm 4,1	0,153		
IMC (Kg/m ²)	37 \pm 5,3	38,2 \pm 6,7	0,436	38,2 \pm 5,0	34,6 \pm 2,9	0,001	0,356
IFG	14,8 \pm 5,5 ^a	16,4 \pm 7,3	0,345	2,9 \pm 2,0 ^b	3,4 \pm 2,3	0,416	0,000
Circ cintura (cm)	105,9 \pm 10,6	104,9 \pm 12,8	0,759	105,8 \pm 8,4	98,5 \pm 8,7	0,001	0,966
PA sistólica (mmHg)	129,3 \pm 18,1	120,9 \pm 10,6	0,027	124,3 \pm 15,3	117,3 \pm 22,4	0,129	0,241
PA diastólica (mmHg)	83,9 \pm 11,4	75,6 \pm 7,9	0,005	82,4 \pm 11,3	75,5 \pm 8,0	0,008	0,581
Glic. jejum	100,8 \pm 20,8	90,5 \pm 33	0,009	104,1 \pm 25,2	90,9 \pm 8,4	0,012	0,550
Glic. 120min	147,7 \pm 54,6	110,5 \pm 24,3	0,001	145,1 \pm 43,5	104,1 \pm 29,7	0,000	0,838
Ins jejum (μ UI/mL)	36,4 \pm 35,3	26,6 \pm 20,2	0,173	30,4 \pm 23	14,4 \pm 8,9	0,002	0,407
HOMA-IR	9,45 \pm 9,74	5,98 \pm 4,56	0,063	7,91 \pm 6,11	3,29 \pm 2,14	0,001	0,432
ISI	1,92 \pm 1,75	2,31 \pm 1,88	0,454	2,07 \pm 1,44	4,10 \pm 3,03	0,001	0,729
TT(ng/dL)	131,2 \pm 82 ^c	122,3 \pm 37,7	0,205	51,2 \pm 19,6 ^d	49,4 \pm 18	0,727	0,000
DHEA-S (μ g/dL)	193,8 \pm 107,3	216,5 \pm 111,6	0,450	158,6 \pm 88,2	152,6 \pm 97,5	0,810	0,187
CT (mg/dL)	195,1 \pm 36	180,8 \pm 41,9	0,152	197,8 \pm 37,2	177,1 \pm 28,4	0,013	0,830
TG (mg/dL)	192,7 \pm 78,6	90,5 \pm 33	0,000	192,7 \pm 100,2	99,3 \pm 42,2	0,000	0,903
HDL-C (mg/dL)	36,4 \pm 8,4 ^f	48,3 \pm 13,7	0,002	41,9 \pm 9,5 ^e	43,4 \pm 10	0,538	0,017
LDL-C (mg/dL)	119,7 \pm 32,8	114,5 \pm 40,8	0,516	121,6 \pm 26,5	115 \pm 25,9	0,324	0,930

p < 0,05 (1) SOP obesa com HA clínico+bioquímico c/ SM; (2) SOP obesa com HA clínico+bioquímico s/ SM;

(3) Obesa simples c/ SM; (4) Obesa simples s/ SM

HA= hiperandrogenismo ; SM= síndrome metabólica ;IMC= índice de massa corporal ;PA= pressão arterial

HOMA-IR= *Homeostasis Model Assessment Insulin-Resistance Index* ; ISI= Índice de Sensibilidade à Insulina de Matsuda e De Fronzo ; SDHEA=sulfato de dihidroepiandrosterona; CT= colesterol total; TG= triglicerídios

HDL-C=*High Density Lipoprotein – Cholesterol* ; LDL-C = *Low Density Lipoprotein – Cholesterol*