

*Ana Gabriela Pontes Santos*

*Prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre em Ginecologia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Adj. 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*

Santos, Ana Gabriela Pontes.

Prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e *diabetes mellitus* tipo 2 em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) / Ana Gabriela Pontes Santos. – Botucatu : [s.n.], 2009

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2009.

Orientador: Anaglória Pontes

Assunto CAPES: 40101150

1. Ovários - Doenças - Diagnóstico 2. Ginecologia 3. Metabolismo

CDD 618.11

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; Intolerância à glicose; Prevalência; Resistência à insulina; Síndrome dos ovários policísticos

Dedico este trabalho...

*aos meus pais Antônio  
e Selma, luz e inspiração  
da minha vida, os meus  
agradecimentos por nunca  
me deixarem desistir*

*à minha irmã Cecília,  
amiga de todas as horas e exemplo de  
generosidade.*

*à minha madrinha Sueli,  
sempre presente em  
todos os momentos*

## Homenagens

*A Professora Doutora Anaglória Pontes,  
mãe científica e amiga  
minha eterna gratidão  
pela paciência em me ensinar  
e pela orientação deste trabalho*

*A Professora Marta Francis Benevides Rehme  
exemplo de médica e professora universitária,  
minha homenagem e gratidão  
pela amizade, companheirismo  
e pela fundamental participação na tabulação  
dos dados.*

## **Agradecimentos**

*Aos professores que me tornaram médica e motivaram em mim a vontade de ensinar.*

*Às minhas pacientes que permitiram a realização deste trabalho e que me fazem acreditar que ser médica vale a pena.*

*Aos amigos Daniel Fonseca Pereira, Fabiana Takahashi Correa, Iracema Penteado Bissacot e Patrícia Tieko Konta, por estarem sempre presentes.*

*Ao Professor Doutor Paulo Traiman, Chefe da Disciplina de Ginecologia, pela disponibilidade e carinho a mim dedicado.*

*Às Professoras Doutora Eliana Aguiar Petri Nahás e Doutora Anice Maria Vieira de Camargo Martins pela amizade, disponibilidade e apoio.*

*Aos docentes e médicos do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia pela amizade e disponibilidade.*

*À Professora Doutora Lídia Raquel de Carvalho pela atenção e disponibilidade na realização das análises estatísticas.*

*À Professora Carmem Sílvia pela realização da revisão ortográfica.*

*Aos funcionários do arquivo médico pela disponibilidade e atenção.*

*A Nádia dos Reis Carvalho, bióloga responsável pelo Laboratório de Sorologias e Endocrinologia e às funcionárias Maria Angélica Martins Batista Ribeiro e Neomara Camargo pela disponibilidade e atenção.*

*À Maria Salete Sartori, bióloga responsável pelo Laboratório de Bioquímica, pela disponibilidade e atenção.*

*Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia Aparecida Benedita Vasques, Ana Cláudia Miro e Regina Célia Gamito pela gentileza e atenção.*

*À Sandra Aparecida de Carvalho Cruz, pela competência na digitação desta tese.*

*À Cristiane Abe pela disponibilidade e competência na formatação deste trabalho.*

*À Luciana Pizzani e Selma Maria de Jesus, pela confecção da ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas.*

*À Nivaldete Costa Fernandes Cruz, pela orientação no levantamento bibliográfico.*

*“Para um grande sonho tornar-se verdadeiro, a primeira condição é ter uma grande capacidade de sonhar, a segunda é a perseverança – a fé no sonho”*

*Hans Selye*

## Resumo

Santos AGP. **Prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)**. Botucatu 2009 Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

**Introdução:** A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum em mulheres no menacme, com prevalência variando entre 5 a 10%. Em vários estudos, pacientes com SOP apresentam risco aumentado para o desenvolvimento das anormalidades do metabolismo da glicose. O diabetes mellitus está entre as 10 maiores causas de mortalidade no Brasil decorrente das complicações micro e macrovasculares.

**Objetivo:** Avaliar a prevalência de resistência à insulina (RI), intolerância à glicose (IG) e diabetes mellitus tipo 2 (DM) nas pacientes com diagnóstico de SOP.

**Casuística e Metodologia:** Foram avaliados retrospectivamente os dados clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos de 247 pacientes com o diagnóstico de SOP. Para a avaliação do grau de RI, utilizou-se um grupo de 101 mulheres com ciclos menstruais regulares sem hiperandrogenismo. O diagnóstico de RI foi obtido utilizando-se os seguintes valores de corte: insulinemia  $> 12 \mu\text{IU/ml}$ , HOMA-IR  $> 2,71$ , QUICKI  $< 0,333$ , ISI  $< 4,75$  e relação glicemia / insulina  $< 6,4$ . O diagnóstico de IG e DM tipo 2 foi realizado por meio do teste de tolerância à glicose oral (TTGO) de acordo com os critérios do WHO, 1985 e comparado ao diagnóstico pela glicemia de jejum (ADA, 2003). Para a análise estatística dos resultados, foi utilizado o teste de qui-quadrado para a associação entre as variáveis, e para as variáveis quantitativas foram utilizadas a estatística descritiva e análise de variância seguida do método de Tukey ou t de student.



**Resultados:** As pacientes com SOP apresentaram idade entre 12 a 40 anos ( $24,8 \pm 6,3$ ) e índice de massa corpórea entre 18,3 a 54,9 Kg/m<sup>2</sup> ( $32,5 \pm 7,6$ ). O percentual de pacientes obesas foi de 64%. A RI foi detectada em 54,2% das pacientes pela relação glicemia / insulina, em 59,9% pelos índices de HOMA-IR e QUICKI, em 70,6% pelo ISI e 61,9% apresentaram insulinemia > 12 µIU/ml. A RI foi maior quanto maior o IMC e esteve presente em aproximadamente 79,5% das mulheres obesas. A prevalência de IG foi de 10,1%, e de DM tipo 2 de 5,7%, de acordo com o TTGO, e foi maior com o aumento da idade e do IMC. De acordo com a glicemia plasmática de jejum, somente 1,2% das pacientes apresentaram DM tipo 2, e 9,3% apresentaram glicemia de jejum alterada. O TTGO identificou 11 casos de diabetes mellitus tipo 2 em que não houve a detecção pela glicemia de jejum.

**Conclusões:** No grupo de pacientes com SOP, a prevalência de RI variou de 54,2% a 70,6% e foi relacionada ao aumento do IMC. A prevalência de IG e DM tipo 2 foi de 10,1% e 5,7%, respectivamente, sendo maior quanto maior a idade e o IMC. O TTGO identificou mais casos de DM tipo 2 que a glicemia plasmática de jejum.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus; intolerância à glicose; prevalência; resistência à insulina; Síndrome dos ovários policísticos.

## **Abstract**

Santos AGP. **Prevalence of insulin resistance, impaired glucose tolerance and type-2-diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome.** Botucatu 2009 Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

**Introduction:** The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrinopathy in women during menacme, with a prevalence ranging from 5 to 10%. In several studies, patients with PCOS have shown increased risk for developing glucose metabolism abnormalities. Diabetes mellitus is among the 10 major causes of mortality resulting from micro and macrovascular causes in Brazil.

**Objective:** To evaluate the prevalence of insulin resistance (IR), impaired glucose tolerance (IGT) and type-2 diabetes mellitus (DM) in patients diagnosed with PCOS.

**Subjects and Methodology:** The clinical, biochemical and ultrasonographic data of 247 patients diagnosed with PCOS were retrospectively analyzed. To compare IR levels, a group of 101 women with regular cycles without hyperandrogenism was used. IR diagnosis was performed by using the following cutoff values: insulinemia  $> 12 \mu\text{IU/ml}$ , HOMA-IR  $> 2.71$ , QUICK  $< 0.333$ , ISI  $< 4.75$  and glycemia / insulin ratio  $< 6.4$ . The GI and type-2 DM diagnosis was performed by means of the oral glucose tolerance test (OGTT), according to WHO criteria, 1985 and compared with fasting plasma glucose diagnosis (ADA, 2003). The results were interpreted by the chi-square test for association between variables, and descriptive statistics and analysis of variance followed by Tukey's or Student's t tests were used for quantitative variables.

**Results:** The patients with PCOS showed to be 12 to 40 years old ( $24.8 \pm 6.3$ ) and a body mass index (BMI) from 18.3 to 54.9 Kg/m<sup>2</sup> ( $32.5 \pm 7.6$ ). The percentage of obese patients was 64%. IR was detected in 54.2% of the patients by the glucose / insulin relationship, in 59.9% by the HOMA-IR and QUICKI indexes, in 70.6% by ISI, and 61.9% showed insulinemia  $> 12 \mu\text{IU/ml}$ . The higher the IR, the higher the BMI, and it was present in approximately 79.5% of the obese women. According to OGTT, 5.7% of the patients showed type-2 DM, and 10.1% IGT, and the prevalence of these abnormalities increased with age and BMI. According to fasting plasma glucose, 1.2% of the patients showed type-2 DM, and 9.3% impaired fasting glucose. The OGTT identified 11 cases of type- 2 DM in which detection by fasting plasma glucose did not occur.

**Conclusions:** In the patients of PCOS, IR prevalence ranged from 54.2% to 70.6%, and the higher the BMI, the higher it showed to be. The prevalence of IGT and type-2 DM was 10.1% and 5.7%, respectively, and the higher the age and BMI, the higher it showed to be. OGTT identified a larger number of patients with type-2 DM with than fasting plasma glucose.

**Key words:** diabetes mellitus; impaired glucose tolerance; prevalence; insulin resistance; polycystic ovary syndrome.

## Lista de Quadros e Tabelas

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Diagnóstico da glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus de acordo com os critérios da ADA, 2003 e WHO, 1985 .....                                                                   | 35 |
| <b>Tabela 1.</b> Valores médios ( $\pm$ desvios-padrão) dos parâmetros clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos das pacientes com SOP.....                                                                                       | 38 |
| <b>Tabela 2.</b> Frequência das alterações clínicas apresentadas pelas pacientes com SOP .....                                                                                                                                     | 39 |
| <b>Tabela 3.</b> Prevalência de resistência à insulina nas 247 pacientes com SOP de acordo com os diferentes métodos de avaliação .....                                                                                            | 40 |
| <b>Tabela 4.</b> Valores médios dos parâmetros clínicos, bioquímicos e dos métodos de avaliação de resistência à insulina das 247 pacientes com SOP e de 101 mulheres com ciclos regulares sem hiperandrogenismo.....              | 41 |
| <b>Tabela 5.</b> Prevalência de resistência à insulina em pacientes com SOP avaliada pelos diferentes métodos, de acordo com o IMC .....                                                                                           | 42 |
| <b>Tabela 6.</b> Prevalência de glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com SOP, de acordo com os critérios da ADA, 2003 e WHO, 1985 .....                                      | 43 |
| <b>Tabela 7.</b> Características clínicas e bioquímicas das 247 pacientes com SOP com o diagnóstico de tolerância normal à glicose, IG e DM tipo 2 de acordo com os critérios do <i>World Health Organization</i> (WHO, 1985)..... | 45 |

## Lista de abreviaturas

17 $\alpha$ OHP = 17alfahidroxiprogesterona

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico

ASRM = *American Society for Reproductive Medicine*

ADA = *American Diabetes Association*

DM = diabetes mellitus

DHEA-S = Sulfato de dehidroepiandrosterona

DPC = *Diagnostic Products Corporation*

ESHRE = *European Society for Human Reproduction & Medicine*

FSH = hormônio foliculo – estimulante

HDL-C = *High Density Lipoprotein-Cholesterol*

HOMA-IR = *Homeostasis Model Assesment for Insulin-Resistance*

IDF = *International Diabetes Federation*

IFG = índice de Ferriman-Gallwey

IG = intolerância à glicose

IMC = índice de massa corpórea

ISI = índice de sensibilidade à insulina

LDL-C = *Low Density Lipoprotein-Cholesterol*

LH = hormônio luteinizante

NIH-NICHHD = *National Institute of Health-National Institute of Child Health and Human Development*

PRL = prolactina

QUICKI = *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*

RI = resistência à insulina

SHBG = *Sex Hormone Binding Globulin*

SOP = síndrome dos ovários policísticos

T4 livre = tiroxina livre

TG = triglicerídeos

TSH = hormônio tireoestimulante

WHO = *World Health Organization*

## Sumário

|                        |    |
|------------------------|----|
| Resumo                 |    |
| Abstract               |    |
| Introdução .....       | 15 |
| Objetivo .....         | 24 |
| Modelo do Estudo ..... | 25 |
| Casuística .....       | 26 |
| Metodologia .....      | 28 |
| Resultados .....       | 37 |
| Discussão .....        | 46 |
| Conclusões .....       | 57 |
| Referências .....      | 58 |
| Anexos .....           | 78 |

## Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum durante o menacme, com uma prevalência que varia entre 5 a 10% (Franks, 1995; Knochenhauer et al., 1998; Taylor, 1998).

Inicialmente descrita em 1844 por Chereau e Rokitansky (Chereau, 1844; Rokitansky, 1844), em 1935, Irving Stein e Michael Leventhal relataram 7 casos de pacientes que apresentavam disfunção menstrual, hirsutismo, infertilidade e ovários aumentados de tamanho (Stein e Leventhal, 1935).

O conceito de SOP é amplo e tem sido definido de diferentes maneiras. Em 1990, o *National Institutes of Health Consensus Conference / National Institute of Child Health and Human Development* (NIH/NICHHD) estabeleceu os critérios diagnósticos para a SOP que se baseavam na presença do hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e da anovulação crônica após exclusão das outras doenças como alterações da tireóide, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia congênita de supra-renal de início tardio e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou supra-renal. (Zawadski e Dunaif, 1992).

Ultimamente, a *European Society for Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) juntamente com a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), em um consenso realizado em Rotterdam na Holanda, em 2003, incluiu a morfologia ovariana ao ultra-som como sendo um dos critérios diagnósticos (Rotterdam PCOS *Consensus*, 2004). Ficou estabelecido que, para realizar o diagnóstico de SOP, são necessários dois dos três critérios a seguir: história de anovulação crônica (amenorréia e/ou oligomenorréia), hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia temporal, clitorimegalia, oleosidade da pele e do couro



cabeludo) e /ou laboratorial (hiperandrogenemia) e ovários policísticos ao ultra-som (Balen et al., 2003; Bucket et al, 2003) com exclusão de outras condições clínicas que cursam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo.

A etiologia da SOP permanece mal definida, com fisiopatologia complexa de caráter multifatorial (Azziz, 2003; Escobar e Morreale et al., 2005; Teede e Bronwyn, 2007).

Várias hipóteses são aventadas para explicar o mecanismo fisiopatológico da SOP, como defeitos na secreção hipotalâmica com conseqüente aumento da freqüência e amplitude dos pulsos de LH (Yen et al., 1970; Morales, 1996; Dunaif, 1997; Taylor, 1997), desregulação das células tecais em resposta ao LH (Paradisi, 1987; Gilling-Smith, 1994) e a resistência à insulina e aos fatores de crescimento similares à insulina (Ehrmann, 1995; Willis e Franks, 1995; Homburg, 1998). Recentemente também tem sido proposto na SOP, uma hipersensibilidade das células tecais à ação da insulina, defeito intrínseco e não decorrente do estímulo crônico pelo LH e que poderia ocorrer na ausência da resistência à insulina (Baillargeon e Nestler, 2006).

Vários dados confirmam a hipótese de que a resistência à insulina e à hiperinsulinemia exercem papel patogênico na SOP (Buggs e Rosenfield, 2005). A relação entre resistência à insulina (RI) e SOP foi descrita pela primeira vez em 1980 (Burghen et al., 1980), e estudos posteriores demonstraram que a RI é uma característica da SOP com uma prevalência estimada de 50 a 90% (Carmina e Lobo, 2004; DeUgarte et al.,2005; De Paula Martins, 2006). Além disso, em 1921, Achard e Thiers realizaram os primeiros relatos da associação do hirsutismo com a hiperinsulinemia descrevendo a “Diabética Barbada” (Achard e Thiers,1921).

A insulina está envolvida na secreção ovariana de androgênios, através do aumento da expressão do gene CYP17 e da atividade do citocromo P450c17 (Rosenfield, 1990). A ação da insulina no ovário é mediada pela ocupação de seus próprios receptores do fator de crescimento insulina-símile (IGF-1). Esta ocupação, num estado de hiperinsulinemia, acarreta prejuízo da aromatização de andrógenos a estrógenos (Cara e Rosenfield, 1988; Adashi, 1991). A insulina diminui a síntese hepática de IGFBP-1 e da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de androgênios circulantes (Nestler, 1997).

O mecanismo molecular da resistência à insulina na SOP é diferente de outras condições que levam a RI como o diabetes e a obesidade, sugerindo que a RI na SOP tem etiologia genética distinta (Dunaif, 1997). A RI na SOP ocorre por uma disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas, como observado por Dunaif, em estudo de adipócitos de pacientes com SOP (Dunaif, 1997). Foi sugerido um defeito pós-receptor de sinalização no receptor da insulina, em que ocorre diminuição da fosforilação do receptor da tirosina com excessiva fosforilação de resíduos da serina devido à diminuição da atividade tirosino-quinase e da fosfo-kinase (Dunaif, 1995). Pacientes com SOP, resistentes a insulina mantêm os níveis de glicemia normal compensados pela hipersecreção da insulina (hiperinsulinemia), até que ocorra uma exaustão funcional das células beta do pâncreas (Saad et al, 1991). Na SOP, a R.I. parece ser essencial no desenvolvimento da intolerância à glicose (Modan et al., 1985; De Fronzo et al., 1992) e é considerada como um importante defeito na patogênese do diabetes mellitus não insulino dependente (NIDDM) (Kahn, 1994). A RI é definida como uma diminuição na resposta dos tecidos alvo à insulina e tem sido associada ao DM tipo 2 desde 1930 (Gerich, 2003). Este distúrbio impede a absorção de glicose e desordena o metabolismo lipídico nos tecidos sensíveis à

insulina, particularmente o músculo, fígado e tecido adiposo (Gerich,1988; Reush,1998; Kahn e Flier, 2000; Saltiel, 2001). No músculo, esta condição se manifesta por transporte ineficiente da glicose com subsequente disfunção do armazenamento do glicogênio, (Gerich,1988, Kahn e Flier, 2000, Saltiel, 2001) e no fígado, a RI diminui o armazenamento pós-prandial de glicose com supressão da glicogenólise e gliconeogênese no jejum e nos estados pós-prandiais, respectivamente (Reush,1998). A habilidade da insulina em inibir a lipólise no tecido adiposo também é alterada (Gerich;1988, Reush;1998, Saltiel; 2001).

A RI resulta de causas genéticas e ambientais e varia consideravelmente entre os indivíduos (Fujimoto, 2000). Apesar da RI ter papel importante e definido na patogênese do DM 2 , este pode ocorrer na ausência de RI (Kalant et al; 1982 , Groop et al; 1993,). Muitos indivíduos obesos que apresentam RI não desenvolvem DM tipo 2 (Gerich,1988). Nestes casos, a compensação da redução da sensibilidade à insulina ocorre pelo aumento da secreção de insulina pela célula  $\beta$ -pancreática. A RI, por si só, não é suficiente para causar o DM tipo 2, pois o desenvolvimento deste distúrbio envolve também um defeito na célula  $\beta$ -pancreática, ou seja, para que ocorra o DM tipo 2 deve ocorrer um desequilíbrio entre os mecanismos de homeostase glicêmica (Porte;1991, Kahn; 2000). Neshier et al, em 1987, reportaram que o grau de RI era o mesmo entre pacientes obesos com DM ou com tolerância normal à glicose, entretanto a secreção de insulina estava reduzida em mais de 80%, em pacientes com peso normal e pacientes obesos com DM tipo 2. Estudos confirmam a presença de uma variedade de defeitos na secreção de insulina não somente em pacientes com DM tipo 2, mas também em indivíduos com tolerância normal à glicose com alto risco de desenvolver a doença, como aqueles que apresentam histórico familiar de DM e de acordo com a etnia (Boden et al; 1999,

Vaag et al;1995, Weyer et al; 2001).Causas específicas de disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas em pacientes com DM tipo 2 incluem: declínio inicial da massa de células  $\beta$ -pancreáticas; aumento da apoptose e diminuição da regeneração celular; longo estado de resistência à insulina seguida de exaustão das células  $\beta$ -pancreáticas; glicotoxicidade induzida pela dessensibilização das células  $\beta$ ; e toxicidade lipídica das células  $\beta$  com deposição amilóide (Kahn, 2001). É bem estabelecido que ambas, disfunção da célula  $\beta$ -pancreática e resistência à insulina, desenvolvem um papel importante na etiologia do DM tipo 2 (Gerich, 2003).

A síndrome dos ovários policísticos é considerada como uma desordem metabólica (Carmina, 1999; Nestler, 1998), e pacientes com SOP apresentam risco aumentado de desenvolver resistência à insulina com hiperinsulinemia, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (Ehrmann et al.,1999; Legro et al.,1999; Azziz et al., 2004), bem como a síndrome metabólica e disfunção endotelial (Carmina et al., 2004; Apridonize et al., 2005; Orio et al., 2008).

Além disso, a obesidade é outra característica clínica comum em mulheres com SOP, ocorrendo em 50 a 90% dos casos (Pasquali e Gambineri, 2006). Entretanto, a causa desta forte associação permanece desconhecida (Dunaif 1997; Poretsky et al., 1999; Azziz et al., 2004; Erhmann, 2005). Apesar da obesidade ser um fator aditivo e deletério da RI, mulheres com SOP apresentam resistência periférica à insulina independentemente do índice de massa corpórea (Nestler, 1998).

Por outro lado, na população geral, aproximadamente 35-45 milhões de pessoas no mundo apresentam intolerância à glicose (Roman e Harris, 1997) e é globalmente aceito que a intolerância à glicose (IG) representa um estágio

intermediário na história natural do diabetes mellitus tipo 2 (Tuomihehto et al., 1992; Beck-Nielsen e Groop; 1994; Lindahl, 1999).

O diabetes mellitus tipo 2 tem sido considerado como um importante problema clínico e de saúde pública em todo o mundo (Roman e Harris, 1997) e está associado à alta morbidade e mortalidade e substancial perda na qualidade de vida, em decorrência das complicações micro-vasculares e macro-vasculares. É caracterizado por um estado de hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção e ação da insulina ou em ambos (Morrish et al., 2001). Este estado de hiperglicemia crônica é associado a longo prazo, com dano, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente os olhos, rins, coração, vasos sanguíneos e sistema nervoso. O diabetes é a principal causa de cegueira, amputações de membro inferior e insuficiência renal nos Estados Unidos (WHO, 2003). A idade, o grau e o tipo de obesidade e hereditariedade são considerados como os fatores de risco universais para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (Evehart et al., 1985), assim como a inatividade física e o nível sócio-econômico são considerados fatores predisponentes para o desenvolvimento da doença (Brito et al., 2001). O diabetes mellitus é a “ponta do iceberg” dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares que incluem a hipertensão, a dislipidemia e a obesidade, e este conjunto de fatores constituem a síndrome metabólica (Torquato et al., 2003).

Nos Estados Unidos, cerca de 16 milhões de adultos apresentam o diagnóstico de diabetes e cerca de 90-95% destes apresentam diabetes mellitus tipo 2. De acordo com o *Diabetes Health Economic Study Group*, do *International Diabetes Federation* (IDF), é esperado que 300 milhões de indivíduos sejam acometidos pelo diabetes mellitus no mundo em 2025, principalmente na China, Índia e Estados Unidos (Gruber et al., 1988, King et al., 1993).

No Brasil, o diabetes mellitus (DM) está entre as 10 maiores causas de mortalidade (Malerbi et al., 1992). Em estudo multicêntrico brasileiro (Malerbi et al., 1992), foi demonstrada uma prevalência de DM de 7,6% para a população geral entre 30-69 anos de idade e de IG de 7,8% e de 2,7% de DM e 5,9% de IG para pacientes entre 30-39 anos. Nesse estudo, a idade, obesidade e a presença de história familiar de diabetes foram os mais importantes fatores associados com um aumento da prevalência. Torquato et al., 2003, em Ribeirão Preto, encontraram uma prevalência de DM de 12,1% e 7,7% de IG em indivíduos entre 30-69 anos e de 3,0% de DM e 3,5 de IG na faixa etária de 30-39 anos.

A RI varia de acordo com a população estudada e, na SOP, apresenta valores superiores aos da população geral (Dunaif A, 1989; Carmina e Lobo, 2004; DeUgarte et al.,2005). A prevalência de resistência à insulina variou de 64% em americanas (DeUgarte et al., 2005) a 79,2%, em italianas (Carmina e Lobo, 2004). No Brasil, a prevalência de RI encontrada em mulheres com SOP variou de 33,0 a 70,5%, de acordo com o método de avaliação de sensibilidade à insulina utilizado (Hayashida et al., 2004, De Paula Martins et al., 2006). Diferenças na sensibilidade à insulina tem sido descritas entre as diversas populações étnicas, provavelmente em decorrência da variabilidade de expressão gênica (Dunaif et al.,1992). Dunaif et al., em 1993, ao estudar mulheres com SOP, encontrou maior RI em caribenhas - hispânicas do que em brancas. Kauffmann et al., em 2002, verificaram, em pacientes com SOP, que as americanas - mexicanas apresentaram níveis mais altos de insulina e maior RI do que as brancas.

A resistência à insulina combinada com disfunção da célula  $\beta$ -pancreática aumenta a prevalência de IG e DM (Erhmann et al., 1999; Legro et al., 1999). Em vários estudos, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres

com SOP é de 2,5-17,7% (Legro et al., 1999; Ehrmann et al., 1999; Weerakiet et al., 2001; Gambineri et al., 2004; Barcellos et al., 2007; Dabadghao et al., 2007; Wei et al., 2008). Dahlgren et al., 1992, reportaram a prevalência de DM tipo 2 em 15% das mulheres com SOP em comparação a 2,3% do grupo controle pareado por idade. Nos Estados Unidos, em estudos clínicos prospectivos, foi demonstrada em mulheres com SOP uma prevalência de IG de 31% a 35% e de DM tipo 2 de 7,5% a 10% (Legro et al., 1999; Ehrmann et al., 1999). Na Austrália, em 2007, em mulheres com SOP encontrou-se uma prevalência de DM de 4% e de IG de 15,6% (Dabadghao et al., 2007). Barcellos et al., em 2007, em único estudo brasileiro, encontraram uma prevalência de 4,8% de DM tipo 2 e de 27% de IG. A prevalência de diabetes mellitus na SOP também sofre influência da raça e etnia (Ehrmann, 2005), assim como da história familiar de diabetes mellitus (Sir-Petermann et al., 2002; Yildiz et al., 2003; Ehrmann, 2005). Ehrmann et al., em 2005, ao estudar 408 pacientes com SOP com média etária de  $28,7 \pm 0,3$  e IMC de  $36,2 \pm 0,4$ , verificaram que 44% das pacientes diabéticas e 39% das pacientes com IG, apresentavam antecedente familiar positivo de DM. Também verificaram valores mais elevados de insulina em mulheres negras do que em brancas.

O diabetes mellitus tipo 2 é freqüentemente não diagnosticado até que as complicações apareçam, e cerca de 1/3 dos indivíduos deixam de realizar este diagnóstico (Hirsh, 2008). Sendo assim, é recomendado que se realize o rastreamento do diabetes em todos os indivíduos adultos, com índice de massa corpórea (IMC)  $\geq 25$ , com idade  $\geq 45$  anos e com um ou mais fatores de risco para o diabetes (histórico familiar, população étnica de alto risco, sedentarismo, HDL-L  $< 35$  mg/dl, TG  $> 250$  mg/dl, hipertensão arterial, histórico de DCV, DM gestacional, macrossomia, abortamentos de repetição e mortalidade perinatal) sendo que a

síndrome dos ovários policísticos, por si só, é considerada como um destes fatores. Hoje, a SOP tem sido aceita pela American Diabetes Association (ADA) como um dos maiores fatores predisponentes ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2. De acordo com as recomendações da ADA (Hirsh et al., 2008), o rastreamento para indivíduos de risco deve ser realizado a cada 3 anos.

Recentemente, a Sociedade do Excesso de Androgênios (AES) recomenda que todas as pacientes com diagnóstico de SOP realizem o TTGO de 2 horas, que pacientes com teste de tolerância normal à glicose sejam reavaliadas a cada 2 anos, e pacientes com IG devam ser avaliadas anualmente. A identificação precoce das mulheres afetadas pela IG com a instituição da mudança do estilo de vida e tratamentos farmacológicos pode evitar a progressão para o diabetes mellitus tipo 2 (Salley et al., 2007).

Considerando a estreita relação entre SOP, resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus, e sendo o DM tipo 2 um problema de saúde pública com conseqüências a longo prazo, justifica-se a preocupação em estudar esse grupo de mulheres com SOP, pois a oportunidade de diagnosticar e tratar esses distúrbios precocemente pode prevenir os efeitos deletérios e reduzir a mortalidade nesse grupo de pacientes.



## **Objetivo**

Verificar a prevalência de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos (SOP), acompanhadas no ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP.

## **Modelo do estudo**

Realizado estudo retrospectivo por meio da análise dos prontuários das pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP), buscando avaliar, através de protocolo pré-estabelecido, informações sobre parâmetros clínicos, bioquímicos, hormonais e metabólicos que permitissem realizar a avaliação da resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2.

## Casuística

Foram avaliados os dados médicos de 247 mulheres com o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos (SOP), seguidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de 1997-2007.

O estudo foi realizado respeitando as normas éticas estabelecidas pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) com aprovação em 01/03/2004.

### **Critérios de inclusão:**

Foram incluídas mulheres com idade compreendida entre 12 a 40 anos, que apresentavam menarca há pelo menos dois anos e que, após revisão dos prontuários médicos, preenchiam pelo menos dois dos seguintes critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam (Rotterdam Consensus, 2004) para o diagnóstico de SOP :

oligomenorréia e /ou amenorréia;

hiperandrogenismo clínico (caracterizado por acne, hirsutismo, alopecia, oleosidade do couro cabeludo) e/ ou hiperandrogenemia;

ovários policísticos ao ultra-som, ou seja, a presença de 12 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2 e 9mm em cada ovário ou volume ovariano  $\geq 10 \text{ cm}^3$ .

### **Critérios de Exclusão:**

Foram excluídas as pacientes portadoras de outras doenças que cursavam com anovulação crônica e ou hiperandrogenismo, como a hiperprolactinemia, distúrbios da tireóide, hiperplasia adrenal congênita de início

tardio forma não clássica, síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem ovariana ou supra-renal. Também se excluíram as mulheres em uso de medicação hormonal ou qualquer outra medicação com ação no eixo hipotálamo-hipófise-ovário como antidiabéticos, drogas anti-androgênicas e corticóides, dentro dos 90 dias que antecederam a avaliação laboratorial.

A hiperprolactinemia e as doenças da tireóide foram excluídas por meio das dosagens de prolactina (PRL), hormônio tireo-estimulante (TSH) e tetra-iodotironina livre ( $T_4$ ), respectivamente.

A hiperplasia adrenal congênita de início tardio: foi excluída por meio da dosagem basal da 17alfahidroxiprogesterona e ou, após, com o estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) (cortrosyna 0,25 $\mu$ cg via endovenosa) aos 60'. Considerou-se como alterados valores basais superiores a 2ng/ml e aos 60' superiores a 12ng/ml (Dewailly et al., 1986).

Nas pacientes com sinais clínicos de hipercortisolismo como "giba de búfalo", pletora, "estrias violáceas", distribuição centrípeta de gordura e hipertensão arterial, a síndrome de Cushing foi excluída por meio da realização do teste simples da dexametasona que consistiu na administração de 1mg (2 comprimidos de 0,5mg) de dexametasona, às 23 horas, com dosagem do cortisol basal às 8 horas da manhã do dia seguinte. O teste foi considerado positivo quando os níveis de cortisol foram superiores a 5  $\mu$ g/dl.

Tumores produtores de androgênios de origem adrenal: foi realizada a ultra-sonografia de abdome total ou tomografia computadorizada de supra-renais nas pacientes com sinais abruptos de virilização.

## Metodologia

### **Avaliação clínica:**

Os parâmetros clínicos obtidos dos prontuários médicos e a metodologia utilizada para avaliação foram:

**Padrão menstrual:** a amenorréia foi definida como o intervalo menstrual maior que 90 dias e, a oligomenorréia, como ciclos com intervalos superiores a 35 dias e inferiores a 90 dias.

**Índice de Ferriman-Gallwey modificado:** adotado para a avaliação do hirsutismo, conforme Hatch et al., 1981. Avalia-se a presença de pêlos terminais em nove áreas do corpo com índices que variam de 0 (ausência de pêlos terminais) a 4 (grande número de pêlos terminais). A paciente foi considerada hirsuta quando o somatório das áreas foi maior ou igual a 8.

***Acantosis nigricans:*** diagnosticada pela presença de hiperpigmentação e espessamento da pele, com aspecto aveludado e rugoso e acentuação das linhas de pele (Hermanns-Lê et al., 2002). Foi pesquisada em região de dobras como a nuca, axila, região inframamária e raiz de coxas.

**Acne:** para a avaliação do grau de acne, foi adotado o Índice de Rosenfield (Rosenfield, 1993), que classifica a acne em três graus (1, 2 ou 3), de acordo com a presença de pápulas e/ou pústulas.

**Clítoris:** Foram realizadas medidas de seus diâmetros. Considerou-se clitorimegalia quando a medida do índice clitorideano foi superior a 35 mm<sup>2</sup> (Tagatz et al., 1979):

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| Clítoris= (diâmetro longitudinal X diâmetro transversal) |
|----------------------------------------------------------|

**Circunferência da cintura:** a medida da circunferência da cintura foi realizada com fita métrica de celulose inextensível com total de 150 cm, dividida em centímetros, estando a paciente em posição ortostática, na expiração. Foi realizada considerando como medida da cintura a menor circunferência entre o rebordo costal e a crista ilíaca (Lean et al., 1995). Segundo os critérios do *International Diabetes Federation* (IDF consensus, 2005), a circunferência da cintura para mulheres deve ser menor ou igual a 80cm.

**Índice de Massa Corpórea (IMC):** calculado por meio do índice de Quetelet, cujo valor é obtido pela razão peso/altura<sup>2</sup>.

O peso e estatura foram obtidos por meio da balança antropométrica da marca Filizola, com capacidade de até 150kg. Para o diagnóstico da obesidade em adultos, foi utilizado o critério do *World Health Organization* (WHO, 1997) que considera como baixo peso IMC abaixo de 18, peso saudável IMC entre 18-24,9, pré-obeso IMC entre 25-29,9, e obesidade IMC maior ou igual a 30. Em adolescentes, foram considerados os critérios do *Centers for Disease Controls and Prevention* (CDC 2000), que considera como peso saudável IMC entre o percentil 5 a 85 da curva de IMC para idade, sobrepeso quando o IMC está entre o percentil 85 a 95 da curva, e obesidade quando o IMC está acima do percentil 95 da curva.

**Pressão arterial:** foi medida utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio, em temperatura ambiente. A pressão foi aferida no braço esquerdo, cerca de dois a três cm 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. O valor obtido foi registrado em milímetros de mercúrio (mmHg) (Perloff et al., 1993). A hipertensão arterial foi considerada quando a pressão arterial sistólica foi maior ou igual a 130mmHg e/ou pressão

arterial diastólica igual ou superior a 85mmHg, ou então, em pacientes que relataram hipertensão arterial em uso de anti-hipertensivos independentemente dos valores aferidos. Para as adolescentes, o diagnóstico de hipertensão arterial foi realizado por meio dos critérios recomendados pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002, que considera os valores de PA abaixo do percentil 90 como normotensão; entre os percentis 90 e 95, como limítrofe; e iguais ou superiores ao percentil 95, como hipertensão arterial (SBH, 2002).

#### **Avaliação ultra-sonográfica:**

Todas as pacientes foram submetidas à ultra-sonografia transvaginal e, quando com hímen íntegro, realizou-se à ultra-sonografia pélvica, no aparelho Toshiba Power Vision, utilizando-se transdutor de 6,0 MHz para a via transvaginal, e de 3,5 MHz para a via abdominal.

O diagnóstico ultra-sonográfico de ovários policísticos foi feito de acordo com os critérios estabelecidos segundo o Consenso de Rotterdam (Rotterdam PCOS Consensus, 2004):

- presença de 12 ou mais folículos com diâmetro médio entre 2-9 mm na periferia ovariana, ou aumento volume ovariano ( $\geq 10\text{cm}^3$ ) em pelo menos 1 dos ovários; na presença de folículo ovariano com diâmetro médio  $\geq 10$  mm, repetiu-se a ultra-sonografia no ciclo menstrual seguinte;
- em mulheres com ciclos menstruais regulares, foi realizado a ultra-sonografia entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual.

O cálculo do volume ovariano foi realizado pelo produto dos três diâmetros (longitudinal, ântero-posterior e transversal) multiplicado pela constante 0,52 (O'Herhily et al, 1980):

$$\text{Volume ovariano} = \text{longitudinal} \times \text{ântero-posterior} \times \text{transversal} \times 0,52$$

#### **Avaliação laboratorial:**

As dosagens hormonais foram realizadas após jejum noturno de, no mínimo, 8 horas:

#### **Hormônio folículo-estimulante (FSH) e Hormônio luteinizante (LH):**

Dosados pelo método de quimioluminescência no aparelho *Immulite 2000 automated Chemiluminescence, Immunoassay System* (Siemens, Califórnia-USA). Valores normais de referência em mIU/ml: LH=1,1 -11,6 e FSH=3,0-14,4 (fase folicular); LH=17-77 e FSH=5,8-21 (meio do ciclo) e LH até 14,7 e FSH=1,2- 9 (fase lútea). O valor mínimo detectável para o LH foi de 0,7mIU/ml e para o FSH, de 0,1 mIU/ml.

**Prolactina (PRL):** dosada pelo método de quimioluminescência pelo equipamento Immulite 2000. Considerou-se como valor de referência até 25ng/ml.

**17alfahidroxiprogesterona:** dosada pelo método de radioimunoensaio, utilizando o "Kit DPC Med Lab".

**Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-S):** dosado pelo método de quimioluminescência no equipamento Immulite 2000. O valor de referência considerado foi de 35-430µg/dL.

**Testosterona total:** foram realizadas em pelo menos duas ocasiões pelo método de quimioluminescência no equipamento Immulite 2000. Valor de referência até 80ng/dL.



**Hormônio Tireo-estimulante (TSH), Tiroxina livre (T<sub>4</sub>), anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e Anti-tireoglobulina (anti-TIG):** Dosados por quimioluminescência no aparelho Immulite 2000. Valores de referência para o TSH: 0,4-4 µIU/ml, T<sub>4</sub>: 0,8-1,9 ng/dl, Anti-TPO < 35 IU/ml e Anti-TIG: < 40 IU/ml.

**Cortisol basal:** dosado pelo método de quimioluminescência no aparelho Immulite 2000. Valores de referência: 5-25µg/dL.

A insulina foi dosada pelo método de quimioluminescência no aparelho Immulite 2000 em valores expressos em µIU/ml.

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.

O perfil lipídico consistiu em dosagens do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos. Foram dosados pelo método de química seca, no equipamento Vitrus, modelo 950, da marca Johnson e Johnson. Valores de referência em mg/dL: colesterol total desejável menor que 200; HDL-colesterol > 50 para adultos e > 40 para adolescentes; LDL-colesterol desejável <100 e triglicerídeos <150 (SBC, 2007).

#### **Avaliação da resistência à insulina:**

Para o diagnóstico da RI, foram utilizadas amostras basais da glicemia e insulinemia de jejum obtidas através do teste de tolerância à glicose (TTGO). Para verificar o grau de RI nas pacientes com SOP, foram avaliados dados clínicos, bioquímicos e os parâmetros de avaliação de RI em um grupo de 101 mulheres com

ciclos menstruais regulares sem hiperandrogenismo, normais quanto aos distúrbios do metabolismo da glicose.

A RI foi avaliada por meio dos seguintes métodos:

**Relação glicemia de jejum / insulina de jejum:** os valores de referência para a RI considerados foram glicemia (mg/dL) / insulina ( $\mu$ IU/ml) < 6,4 (Carmina e Lobo, 2004).

**Insulinemia :** Considerou-se RI quando a insulinemia basal foi superior a 12  $\mu$ IU/ml (Carmina e Lobo, 2004).

**Índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) HOMA-IR:** calculado através do modelo matemático descrito por Matthews et al., 1985, utilizando as medidas de glicemia e insulina de jejum através da seguinte equação:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mg/dl)} \times \text{insulina } (\mu\text{IU/ml}) / 405$$

A RI foi considerada quando HOMA-IR maior do que 2,71 de acordo com a distribuição de valores para a população brasileira normal (Gelonezi et al., 2006).

**Índice de QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*):** calculado através das medidas da glicemia e insulina de jejum (Katz et al., 2000):

$$\text{QUICKI} = 1 / (\log \text{insulina}(\mu\text{IU/ml}) + \log \text{glicemia (mg/dl)})$$

Considerou-se RI valores inferiores a 0,333 (Carmina e Lobo, 2004).

**Índice de sensibilidade à insulina (ISI):** obtido pela fórmula expressa por 10000/ raiz quadrada do produto da glicemia e insulina de jejum multiplicado pelo produto das médias da glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60, 90, e 120 minutos (Matsuda e De Fronzo, 1999):

$$ISI = \frac{10.000}{\sqrt{G_{I0} \times I_{ns0} \times \left( \frac{G_{I10} + G_{I30} + G_{I60} + G_{I90} + G_{I120}}{5} \right) \times \left( \frac{I_{ns30} + I_{ns60} + I_{ns90} + I_{ns120}}{5} \right)}}$$

A RI foi considerada quando  $ISI < 4,75$ .

### **Avaliação da intolerância à glicose e do diabetes mellitus:**

Para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus, todas as pacientes com SOP foram submetidas ao teste de tolerância à glicose oral (TTGO).

#### **Teste de tolerância à glicose oral (TTGO de 75 g):**

Para a avaliação da IG e do DM foi realizado o teste de tolerância à glicose com 75 gramas de glicose anidra, sem restrição calórica, por via oral, dissolvida em 300ml de água, entre 8 e 9 horas da manhã, após jejum noturno de 12 horas. O líquido foi ingerido em um tempo máximo de 5 minutos. Amostras de sangue para dosagem de glicemia e insulina foram obtidas imediatamente, antes e após 30, 60, 90 e 120 minutos de ingestão de glicose por via oral. Para a realização do teste de tolerância à glicose, algumas considerações foram observadas, segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2007):

- atividade física normal;
- ausência de infecções, ingestão de medicamentos ou inatividade.

Para a realização do diagnóstico de glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus, foram utilizados os critérios recomendados pela ADA, 2003 e pelo WHO, 1985. Segundo a ADA, o diagnóstico de diabetes mellitus foi realizado quando os valores de glicemia de jejum foram maiores ou iguais a 126mg/dl. Considerou-se como glicemia de jejum alterada quando os

valores de glicemia de jejum se situaram entre 100 e 125mg/dl. De acordo com o WHO, a intolerância à glicose foi diagnosticada quando os valores de glicemia, após 120 minutos da ingestão de glicose, eram maiores ou iguais a 140mg/dl e menores que 200mg/dl, e o diabetes mellitus quando estes valores foram superiores ou iguais a 200mg/dl conforme apresentado na quadro 1.

**Quadro 1.** Diagnóstico da glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus de acordo com os critérios da ADA, 2003 e WHO, 1985

| <b>Categoria</b>           | <b>Jejum<br/>(ADA, 2003)</b> | <b>2 horas após 75g de<br/>glicose (WHO,1985)</b> |
|----------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|
| Glicemia nl (ng/dl)        | < 100                        | <140                                              |
| Intolerância à glicose     | ---                          | ≥140 e <200                                       |
| Glicemia de jejum alterada | ≥100 e <126                  | ---                                               |
| Diabetes mellitus          | ≥126                         | ≥200                                              |

### **Análise Estatística:**

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com SOP (Legro et al., 1999; Ehrmann et al., 1999) o que resultou numa estimativa amostral de 216 pacientes, com margem de erro de 4%.

Todas as variáveis foram expressas em médias  $\pm$  desvio padrão e em freqüências (%). Para as variáveis qualitativas, foi calculada a distribuição de freqüências. Para o estudo da associação entre as variáveis, foi utilizado o teste do qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas, foram utilizadas a estatística descritiva e a análise de variância seguida do método de Tukey ou o teste *t* de Student. O valor de  $p < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi feita utilizando o programa *Statistical Analysis system (SAS), for Windows*, versão 9.1.3. (SAS, Inc .North-Caroline-Cary).

## Resultados

As características clínicas, bioquímicas e ultra-sonográficas estão apresentadas nas tabelas 1 e 2.

A média de idade das 247 mulheres com SOP foi de  $24,8 \pm 6,3$  (12-40 anos) e do IMC de  $32,5 \pm 7,6$  kg/m<sup>2</sup> (18,3-54,9). De acordo com o IMC, 64% (158/247) eram obesas, 18,6% (46/247) pré-obesas e 17,4% (43/247) apresentavam peso saudável. A amenorréia ocorreu em 76,5% (189/247) e a oligomenorréia em 21,5% (53/247). A média da menarca foi de  $12,1 \pm 1,7$  (7-19 anos).

O hirsutismo (IFG  $\geq 8$ ) esteve presente em 75% (185/247), a hiperandrogenemia (testosterona total maior ou igual a 80 ng/dl) em 65,6% (162/247), a *acantosis nigricans* em 49,6% (123/247), a acne em 36,4% (90/247) e a clitorimegalia em 62,3% (154/247) dos casos.

A hipertensão arterial ocorreu em 11,3% (28/247) das pacientes. A história familiar de diabetes foi relatada em 57% (141/247) e foi mais freqüente nas pacientes com RI 60,8% (90/148), glicemia de jejum alterada 69,6% (16/23), intolerância à glicose 60% (15/25) e diabetes mellitus tipo 2 71,4% (10/14).

Com relação à cor de pele, 96,7% (233/241) se auto-intitularam como brancas, 3,3% (8/241) como negras e 6 pacientes não referiram à cor de pele.

**Tabela 1.** Valores médios ( $\pm$  desvios-padrão) dos parâmetros clínicos, bioquímicos e ultra-sonográficos das pacientes com SOP.

| <b>Parâmetro</b>                    | <b>Média<br/>(<math>\pm</math>desvio-padrão)</b> |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Idade (anos)                        | 24,8 $\pm$ 6,3                                   |
| Peso (Kg)                           | 83,4 $\pm$ 21,0                                  |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )            | 32,5 $\pm$ 7,6                                   |
| Pressão arterial sistólica          | 119 $\pm$ 16,3                                   |
| Pressão arterial diastólica         | 76 $\pm$ 10,9                                    |
| Circunferência da cintura (cm)      | 94,8 $\pm$ 16,2                                  |
| Índice de Ferriman-Gallwey          | 11,4 $\pm$ 6,22                                  |
| Clitóris (mm <sup>2</sup> )         | 29,6 $\pm$ 33,6                                  |
| Testosterona total (ng/dL)          | 102,3 $\pm$ 57,8                                 |
| DHEA-S ( $\mu$ g/dL)                | 192,4 $\pm$ 99,0                                 |
| LH ( $\mu$ IU/ml)                   | 7,8 $\pm$ 5,44                                   |
| FSH ( $\mu$ IU/ml)                  | 5,1 $\pm$ 1,85                                   |
| Colesterol total ( mg/dL)           | 163,8 $\pm$ 37,5                                 |
| LDL-C (mg/dL)                       | 112,7 $\pm$ 33,04                                |
| HDL-C (mg/dL)                       | 45,1 $\pm$ 13,32                                 |
| Triglicerídeos (mg/dL)              | 141,8 $\pm$ 95,7                                 |
| Glicemia de jejum (mg/dL)           | 90,8 $\pm$ 12,2                                  |
| Glicemia aos 120 minutos (mg/dl)    | 113,6 $\pm$ 42,3                                 |
| Insulinemia de jejum ( $\mu$ IU/ml) | 22,3 $\pm$ 22,7                                  |
| G/I                                 | 8,1 $\pm$ 7,99                                   |
| HOMA-IR                             | 5,3 $\pm$ 6,0                                    |
| QUICKI                              | 0,32 $\pm$ 0,04                                  |
| ISI                                 | 10,6 $\pm$ 12,8                                  |
| OD (cm <sup>3</sup> )               | 14,4 $\pm$ 20,7                                  |
| OE (cm <sup>3</sup> )               | 11,5 $\pm$ 7,3                                   |

DHEA-S: dehidropiandrosterona sulfato  
 FSH: hormônio folículo-estimulante  
 G/I: razão entre glicemia de jejum e insulina de jejum  
 HDL: high-density cholesterol

IMC: Índice de Massa Corpórea  
 LDL: low-density cholesterol  
 LH: hormônio luteinizante  
 OD: ovário direito  
 OE: ovário esquerdo

**Tabela 2.** Freqüência das características clínicas apresentadas pelas pacientes com SOP.

| <b>Alteração clínica</b>                           | <b>n</b> | <b>%</b> |
|----------------------------------------------------|----------|----------|
| Amenorréia                                         | 189      | 76,5     |
| Oligomenorréia                                     | 53       | 21,5     |
| Hirsutismo (IFG $\geq$ 8)                          | 185      | 75,0     |
| Hiperandrogenemia (testosterona $\geq$ 80ng/dL)    | 162      | 65,6     |
| Acantose                                           | 123      | 49,6     |
| Acne                                               | 90       | 36,4     |
| Clitorimegalia                                     | 154      | 62,3     |
| Circunferência da cintura $\geq$ 80 cm             | 191      | 77,3     |
| Obesidade                                          | 158      | 64,0     |
| Pré-obeso                                          | 46       | 16,6     |
| Peso saudável                                      | 43       | 17,4     |
| HA (PAS $\geq$ 130 e/ou PAD $\geq$ 85)             | 28       | 11,3     |
| História familiar de diabetes                      | 141      | 57,0     |
| Antecedente familiar de hipertensão                | 103      | 41,7     |
| Antecedente familiar de infarto agudo do miocárdio | 38       | 15,3     |
| Antecedente familiar de trombose                   | 10       | 4,0      |
| Antecedente familiar de acidente vascular cerebral | 36       | 14,6     |

HA: hipertensão arterial



A prevalência de RI observada nas 247 pacientes com SOP é mostrada na tabela 3. Verifica-se que a freqüência de RI variou de 54,2% a 70,6% de acordo com os diferentes métodos de avaliação. Não foram observadas diferenças significativas entre as freqüências de RI nas 54 pacientes adolescentes e nas adultas jovens. Nas adolescentes, a RI ocorreu em 62,9% (34/54) pela glicemia/insulina, em 67% (36/54) pela insulinemia e pelos índices de HOMA-IR e QUICKI e em 81,4% pelo ISI (44/54).

**Tabela 3.** Prevalência de resistência à insulina nas 247 pacientes com SOP de acordo com os diferentes métodos de avaliação.

| Método                         | SOP |      |
|--------------------------------|-----|------|
|                                | n   | %    |
| Insulinemia >12 ( $\mu$ IU/ml) | 153 | 61,9 |
| G/I (<6,4)                     | 134 | 54,2 |
| HOMA-IR (>2,71)                | 148 | 59,9 |
| QUICKI (<0,333)                | 148 | 59,9 |
| ISI (<4,75)                    | 173 | 70,6 |

G/I: razão entre glicemia de jejum / insulina de jejum  
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance  
ISI: índice de sensibilidade à insulina  
QUICKI: Quantitative-Insulin-Sensitivity Check Index

A avaliação do grau de RI entre as pacientes com SOP e mulheres com ciclos regulares é apresentada na tabela 4. Verificou-se os valores médios dos parâmetros clínicos, bioquímicos e dos métodos de avaliação de RI nas 247 pacientes com SOP e em 101 mulheres com ciclos menstruais regulares sem hiperandrogenismo, provenientes da mesma região. As mulheres com SOP apresentaram menor idade, maior IMC e maior grau de RI do que as mulheres com ciclos regulares.

**Tabela 4.** Valores médios dos parâmetros clínicos, bioquímicos e dos métodos de avaliação de RI das 247 pacientes com SOP e de 101 mulheres com ciclos menstruais regulares sem hiperandrogenismo.

| Parâmetro                          | SOP        | Ciclos regulares | p      |
|------------------------------------|------------|------------------|--------|
| Idade                              | 24,8±6,4   | 33,7±6,4         | <0,001 |
| IMC                                | 32,6±7,6   | 25,5±3,3         | <0,001 |
| Circunferência abdominal           | 94,9±16,3  | 79,0±7,9         | <0,001 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg)  | 118,9±16,3 | 106,1±11,5       | <0,001 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 76±10,9    | 71,4±8,8         | <0,001 |
| HDL-C (mg/dl)                      | 45,1±13,3  | 35,5±14,9        | <0,001 |
| Triglicerídeos (mg/dl)             | 141,8±95,7 | 98,3±55,5        | <0,001 |
| Colesterol total (mg/dl)           | 163,9±37,5 | 176,7±33,1       | 0,09   |
| LDL-C (mg/dl)                      | 112,8±33,0 | 124,6±50,6       | 0,011  |
| Glicemia em jejum (ng/dl)          | 90,8±12,2  | 84,0±6,6         | <0,001 |
| Insulinemia de jejum (µUI/ml)      | 22,3±22,7  | 10,5±9,3         | <0,001 |
| G / I                              | 8,0±8,0    | 14,0±15,6        | <0,001 |
| HOMA-IR                            | 5,2±5,8    | 2,2±1,8          | <0,001 |
| QUICKI                             | 0,32±0,04  | 0,36±0,04        | <0,001 |
| ISI                                | 6,4±3,4    | 10,6±12,8        | <0,001 |

p: análise de variância (teste de Tukey); p<0,05 estatisticamente significativa

IMC: Índice de Massa Corpórea

LDL-C: Low-density cholesterol

HDL-C: High-density cholesterol

G/I: razão entre glicemia de jejum / insulina de jejum

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance

QUICKI: Quantitative-Insulin-Sensitivity Check Index

ISI: índice de sensibilidade à insulina

Na tabela 5, é apresentada a prevalência de RI nas pacientes com SOP, de acordo com o IMC, por meio dos diferentes métodos de avaliação. Observou-se uma maior prevalência de RI no grupo das pacientes obesas do que nas pré-obesas e nas com peso saudável.

**Tabela 5.** Prevalência de resistência à insulina em pacientes com SOP, avaliada pelos diferentes métodos, de acordo com o IMC.

|                                   | <b>Peso saudável</b>   | <b>Pré-obeso</b>       | <b>Obeso</b>            | <b>p</b> |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|----------|
|                                   | <b>n (%)</b>           | <b>n (%)</b>           | <b>n (%)</b>            |          |
| Insulinemia jejum >12m $\mu$ l/ml | 9 (20,4) <sup>b</sup>  | 20 (43,4) <sup>b</sup> | 124 (78,5) <sup>a</sup> | <0,05    |
| G/I <6,4                          | 7 (16,2) <sup>b</sup>  | 17 (36,9) <sup>b</sup> | 110 (69,6) <sup>a</sup> | <0,05    |
| HOMA-IR >2,71                     | 7 (16,3) <sup>c</sup>  | 16 (34,8) <sup>b</sup> | 125 (79,1) <sup>a</sup> | <0,05    |
| QUICKI < 0,333                    | 7 (16,3) <sup>c</sup>  | 16 (34,8) <sup>b</sup> | 125 (79,1) <sup>a</sup> | <0,05    |
| ISI < 4,75                        | 16 (37,2) <sup>c</sup> | 25 (54,3) <sup>b</sup> | 132 (91,0) <sup>a</sup> | <0,05    |

Teste de Tukey: p<0,05 estatisticamente significativa  
 Médias com mesma letra não diferem estatisticamente  
 G/I: razão entre glicemia de jejum / insulina de jejum  
 HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance  
 ISI: índice de sensibilidade à insulina  
 QUICKI: Quantitative-Insulin-Sensitivity Check Index

A prevalência de glicemia de jejum normal, tolerância normal à glicose, glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com SOP é apresentada na tabela 6.

Conforme os critérios do *World Health Organization* (WHO, 1985), das 247 pacientes com SOP avaliadas, 5,7% (14/247) apresentaram DM tipo 2, 10,1% (25/247) IG e 84,2% (208/247) apresentaram tolerância normal à glicose. Quando a glicemia de jejum foi analisada, de acordo com as recomendações da Associação

*Americana de Diabetes* (ADA, 2003), 1,2% (3/247) das pacientes apresentaram DM tipo 2, 9,3% (23/247) glicemia de jejum alterada e 89,5% (221/247) glicemia de jejum normal. Levando-se em consideração a idade das pacientes, observou-se que somente duas adolescentes apresentaram glicemia de jejum alterada e nenhuma apresentou IG e DM tipo 2. Quanto ao IMC, apenas uma paciente com peso saudável apresentou glicemia de jejum alterada (1/43), uma apresentou IG (1/43) e nenhuma apresentou DM tipo 2. Nas pacientes pré-obesas (n=46), três apresentaram glicemia de jejum alterada, uma apresentou IG e uma apresentou DM tipo 2. Das 149 mulheres obesas, 23 apresentaram IG e 13 apresentaram DM tipo 2.

**Tabela 6.** Prevalência de glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com SOP, de acordo com os critérios da ADA, 2003 e WHO, 1985

| Categoria                     | Glicemia de jejum<br>(ADA, 2003) |      | TTGO<br>(WHO, 1985) |      |
|-------------------------------|----------------------------------|------|---------------------|------|
|                               | n                                | %    | n                   | %    |
| Normal                        | 221                              | 89,5 | 208                 | 84,2 |
| Glicemia de jejum alterada    | 23                               | 9,3  | -                   | -    |
| I.G.                          | -                                | -    | 25                  | 10,1 |
| DM <sub>2</sub>               | 3                                | 1,2  | 14                  | 5,7  |
| Total das pacientes avaliadas | 247                              | 100  | 247                 | 100  |

ADA: *American Diabetes Association*

WHO: *World Health Organization*

I.G.: intolerância à glicose

DM 2: diabetes mellitus tipo 2

Na tabela 7, estão representadas as características clínicas e bioquímicas das 247 mulheres com SOP, para o diagnóstico das anormalidades do metabolismo da glicose, de acordo com os critérios do *World Health Organization* (WHO, 1985).

As mulheres com IG e DM apresentaram idade significativamente maior ( $p < 0,0001$ ) do que aquelas com tolerância normal à glicose. Também houve diferença significativa entre as pacientes com IG e DM com o grupo de tolerância normal à glicose em relação ao peso ( $p = 0,0002$ ), índice de massa corpórea ( $p = 0,0002$ ) e circunferência abdominal ( $p < 0,0001$ ). Os valores de testosterona total, colesterol total e LDL-colesterol não foram significativos entre os três grupos analisados. Os valores de HDL-colesterol ( $p = 0,0001$ ) e triglicerídeos ( $p < 0,0001$ ) apresentaram diferença significativa, sendo que os níveis de HDL se apresentaram menores nas pacientes com IG e DM do que nas com tolerância normal à glicose, e os de triglicerídeos, maiores.

As mulheres com IG e DM apresentaram níveis de insulinemia ( $p < 0,0001$ ) maiores do que o grupo com tolerância normal a glicose. As pacientes com IG e DM apresentaram marcada resistência à insulina pelo HOMA-IR ( $p < 0,0001$ ), QUICKI ( $p < 0,0001$ ), ISI ( $p < 0,0001$ ) e pela relação glicemia de jejum/insulina de jejum ( $p < 0,001$ ) em comparação com o grupo de tolerância normal à glicose.

**Tabela 7.** Características clínicas e bioquímicas das 247 pacientes com SOP com o diagnóstico de tolerância normal à glicose, IG e DM tipo 2 de acordo com os critérios do *World Health Organization* (WHO, 1985).

| Parâmetro                      | Normal                  | IG                       | DM                       | p       |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
| <b>Nº de pacientes</b>         | <b>206</b>              | <b>25</b>                | <b>14</b>                |         |
| Idade (anos)                   | 23,8±5,9 <sup>b</sup>   | 29,4±6,6 <sup>a</sup>    | 31,8±5,84 <sup>a</sup>   | <0,0001 |
| Peso (Kg)                      | 81,5±21,1 <sup>b</sup>  | 92,0±18,0 <sup>a</sup>   | 96,2±16,7 <sup>a</sup>   | =0,002  |
| IMC (Kg/m <sup>2</sup> )       | 31,7±7,53 <sup>b</sup>  | 36,3±6,3 <sup>a</sup>    | 38,2±6,0 <sup>a</sup>    | =0,0002 |
| Circunferência da cintura (cm) | 92,6±15,9 <sup>b</sup>  | 106,2±13,8 <sup>a</sup>  | 107,4±12,4 <sup>a</sup>  | <0,0001 |
| Testosterona total (ng/dL)     | 98,5±48,0 <sup>a</sup>  | 125,1±111,2 <sup>a</sup> | 116,5±46,7 <sup>a</sup>  | 0,06    |
| Colesterol total (mg/dL)       | 180,6±34,9 <sup>a</sup> | 191,8±52,7 <sup>a</sup>  | 203,6±37,0 <sup>a</sup>  | 0,06    |
| HDL-C (mg/dL)                  | 46,6±13,1 <sup>b</sup>  | 38,1±11,2 <sup>a</sup>   | 34,7±10,9 <sup>a</sup>   | 0,0001  |
| Triglicerídeos (mg/dL)         | 127,1±79,1 <sup>b</sup> | 202,8±135,0 <sup>a</sup> | 252,0±128,6 <sup>a</sup> | <0,0001 |
| LDL-C (mg/dL)                  | 111,3±30,0 <sup>a</sup> | 116,5±49,5 <sup>a</sup>  | 133,0±39,9 <sup>a</sup>  | 0,09    |
| Insulinemia de jejum (mIU/ml)  | 18,6±18,0 <sup>b</sup>  | 37,3±30,8 <sup>a</sup>   | 50,0±36,8 <sup>a</sup>   | <0,0001 |
| G/I                            | 8,66±8,3 <sup>b</sup>   | 5,31±5,9 <sup>a</sup>    | 3,51±2,63 <sup>a</sup>   | 0,01    |
| HOMA-IR                        | 4,3±4,28 <sup>b</sup>   | 9,4±7,9 <sup>a</sup>     | 13,9±9,9 <sup>a</sup>    | <0,001  |
| QUICKI                         | 0,33±0,04 <sup>b</sup>  | 0,29±0,03 <sup>a</sup>   | 0,27±0,02 <sup>a</sup>   | <0,0001 |
| ISI                            | 18,8±13,3 <sup>b</sup>  | 4,9±7,4 <sup>a</sup>     | 2,17±1,16 <sup>a</sup>   | 0,003   |

Médias com mesma letra não diferem estatisticamente  
 p: análise de variância (Teste de Tuckey); p<0,05 estatisticamente significativa  
 G/I: relação entre glicemia de jejum / insulina de jejum  
 HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for insulin resistance  
 IMC: Índice de massa corpórea  
 QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index  
 IG: intolerância à glucose  
 DM: diabetes mellitus  
 LDL-C: Low-density cholesterol  
 HDL-C: High-density cholesterol  
 ISI: índice de sensibilidade à insulina

## Discussão

Os resultados do presente estudo confirmam que a SOP é um distúrbio heterogêneo com ampla variabilidade clínica e bioquímica e que acomete mulheres em idade reprodutiva (Broekmans et al., 2006; Carmina e Azziz, 2006). As características clínicas e bioquímicas das pacientes com SOP do presente estudo são semelhantes às descritas por diferentes autores (Gambineri et al., 2004; Barcellos et al., 2007; Dabadghao et al., 2007).

Com relação à idade, as pacientes deste trabalho apresentaram média etária de  $24,8 \pm 6,3$  anos, ou seja, muito jovens, como nos estudos prévios que avaliaram anormalidades do metabolismo da glicose na SOP (Ehrmann et al., 1999; Legro et al., 1999; Weerakiet et al., 2001; Gambineri et al., 2004; Barcellos et al., 2007; Dabadghao et al., 2007) e diferindo somente do estudo de Wei et al., 2008, em que as chinesas apresentaram média de idade de  $32,7 \pm 4,4$  anos. Além disto, as pacientes com SOP apresentaram alterações do metabolismo da glicose mais precocemente do que a população de mulheres brasileiras sem SOP da mesma faixa etária, conforme observado em estudos anteriores (Malerbi et al., 1992; Torquato et al., 2003). Nenhuma das adolescentes do presente estudo apresentou IG e DM, porém, aproximadamente 67% apresentaram RI, o que nos faz acreditar que a SOP é uma doença evolutiva e que a detecção da RI e IG precocemente, pode prevenir a evolução para o DM, desde que medidas profiláticas sejam realizadas (Solomon et al., 2001; Palmert et al., 2005).

Nestas mulheres com SOP, a baixa prevalência da cor negra decorreu, provavelmente, do fato da maioria das pacientes se auto-intitular como branca e também da população brasileira ser heterogênea, devido à miscigenação. A cor de

pele, definida pela concentração de melanina, é um critério artificial, e menos de 1% dos genes que constituem o patrimônio genético de um indivíduo são implicados na transmissão da cor de pele (Kabengele, 2004). Estes dados são coerentes com os de Malerbi et al., em 1992 e de Torquato et al., em 2003, ao estudarem a prevalência de DM na população brasileira em indivíduos entre 30-69 anos, em que não foi observada diferença significativa nas taxas de DM entre a cor de pele branca e não-branca.

A história familiar de diabetes esteve presente em 57% dos casos, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento das anormalidades do metabolismo da glicose, pois o DM tipo 2 apresenta caráter essencialmente genético além da contribuição do fator ambiental (Everhart et al., 1985, Gerich, 1998).

A resistência à insulina apresenta papel patogênico na SOP (Dunaif, 1997). A alta prevalência de RI em pacientes com SOP independente do IMC fez com que a RI ocupasse uma posição de destaque na síndrome (Goodarzi et al., 2005). Dunaif, em 1997, estudando a sensibilidade à insulina em portadoras da SOP, tanto de peso normal quanto em obesas, verificou que a RI própria da SOP decorre de um defeito intrínseco do receptor insulínico, caracterizado pelo aumento da fosforilação da serina. O agravamento da RI pela obesidade é explicável pelo fato do tecido adiposo ser um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios (Vendrell et al., 2004). A coexistência da SOP com a obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre a tolerância à glicose (Dunaif et al., 1989; Norman et al., 1995; Legro et al., 2002).

Encontramos no presente estudo uma prevalência de RI que variou de 54,2 a 70,6%, utilizando-se os vários critérios para estimar a sensibilidade à insulina e baseados nos pontos de corte utilizados por Carmina e Lobo et al., 2004 (para a



insulinemia, relação glicemia de jejum / insulinemia de jejum, QUICKI e ISI), e por Gelonezi et al., 2006 ( para o HOMA-IR).

Não observamos diferença significativa entre as frequências de RI entre os grupos com idade entre 12 e 19 anos e acima de 20. Este achado pode ser decorrente do fato das pacientes do presente estudo serem muito jovens, com idade média de  $24,8 \pm 6,3$  anos, corroborando com os resultados de DeUgarte et al., 2005, cuja média de idade ( $27,4 \pm 7,5$  anos) foi semelhante ao do presente trabalho.

A prevalência de RI foi maior de acordo com o aumento do índice de massa corpórea. A prevalência de RI entre as pacientes obesas variou de 69,6% a 91,0%, dependendo do método de avaliação utilizado.

Hayashida et al., em 2004, ao estudarem 62 pacientes com SOP com média de idade de 25 anos, também verificaram prevalência de RI de 61,3% pelos índices de HOMA-IR e QUICKI e aumento significativo da frequência de RI com o aumento do índice de massa corpórea (IMC), utilizando os mesmos pontos de corte para RI do presente trabalho. Porém, encontraram somente 33% de RI pela insulinemia e 35% pela relação G/I e isto, provavelmente, ocorreu por terem sido adotados valores de corte para estes métodos de avaliação de RI diferentes aos do presente estudo (insulinemia  $> 20 \mu\text{U/ml}$  e relação G/I  $< 4,5$  versus insulinemia  $> 12 \mu\text{U/ml}$  e relação G/I  $< 6,4$ ).

Comparando-se o grau de RI entre mulheres com SOP e normais, (ciclos menstruais regulares sem hiperandrogenismo) advindas da mesma região, embora as normais apresentassem maior idade, menor IMC e circunferência da cintura, estes achados são semelhantes aos observados por Carmina e Lobo em 2004. Estes autores, ao estudar prospectivamente 267 pacientes italianas com SOP e 50 controles com média de idade e IMC de  $24,3 \pm 0,3$  anos e  $27,6 \pm 0,4 \text{ Kg/m}^2$ ,

respectivamente, encontraram níveis significativamente mais altos de insulina entre as mulheres com SOP comparados aos controles, utilizando os mesmos pontos de corte para o diagnóstico de RI adotados no presente estudo, com exceção do HOMA-IR em que foi adotado o ponto de corte para  $RI > 4,7$ . Neste trabalho, a prevalência de RI foi de 65,4% pela relação glicemia de jejum pela insulina de jejum, 77% pelo HOMA-IR e 79,2% pelo QUICKI. Estes autores também observaram aumento da prevalência de RI com o aumento do IMC (95,3% das pacientes deste estudo com RI apresentaram  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ).

Também estão de acordo com os de DeUgarte et al., em 2005, que avaliaram a RI em americanas pelo método do HOMA-IR, em 270 pacientes com SOP e 260 controles. Foi observada uma prevalência de RI na SOP de 64%. Também verificaram maior prevalência de RI entre as obesas, não encontrando variação com a idade e também com a raça, possivelmente pelo baixo número de mulheres da raça negra no estudo.

E ainda, concordam com os de De Paula Martins et al., em 2006, ao estudarem 105 mulheres brasileiras com SOP com média etária de  $23,8 \pm 5,8$  anos e média de IMC de  $27,8 \pm 7,4 \text{ Kg/m}^2$ , e 51 controles com média etária de  $28,4 \pm 6,0$  anos e de IMC de  $26,9 \pm 8,8 \text{ Kg/m}^2$ , avaliando a concordância entre os métodos de avaliação de RI. Estes autores encontraram uma prevalência de RI que variou de 44,8 a 51,4% quando utilizaram respectivamente a insulinemia, QUICKI e HOMA-IR, e de 64,8 a 70,5% utilizando o ISI e a área sob a curva de insulina. Observaram boa concordância entre o ISI e os índices de HOMA-IR e QUICKI, reafirmando dados da literatura que consideram estes métodos de avaliação de RI aplicáveis na prática clínica e em estudos populacionais, por serem mais simples e menos dispendiosos

(Haffner et al., 1996, Bonora et al., 2000, Stumvoll et al., 2000, Mannucci et al., 2003).

Os critérios diagnósticos utilizados para o diagnóstico da RI foram baseados na glicemia e insulina de jejum, e apenas um deles, no teste de tolerância à glicose (ISI). O ISI foi o método que mais detectou casos de RI entre as pacientes com SOP (70,6%). Este índice de sensibilidade à insulina baseado na realização do TTGO foi descrito por Matsuda e De Fronzo, em 1999. É o que melhor representa o padrão de sensibilidade hepática e periférica à insulina (Matsuda e De Fronzo, 1999).

Pela insulinemia de jejum, encontramos uma prevalência de RI de 61,9%, superior à encontrada pelos índices de HOMA-IR e QUICKI, porém a insulinemia é alvo de várias críticas quanto a sua interpretação (Geloneze e Tambascia, 2006). É um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual e apresenta baixas correlações com a ação da insulina in vivo (Olefsky et al., 1973).

Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de RI semelhante entre os índices de HOMA-IR e QUICKI (59,9%). Algumas críticas são mencionadas a estes índices, pois medem os parâmetros basais de jejum e refletem a sensibilidade à insulina no tecido hepático e indiretamente, nos tecidos periféricos (Gelonezi e Tambascia, 2006). Por outro lado, Matthews et al., 1985, descreveram pela primeira vez o modelo matemático do HOMA para uma população de indivíduos hígidos com menos de 35 anos, peso corporal normal, considerando  $HOMA-IR = 1$  e  $HOMA-\beta = 100\%$ . Encontraram uma correlação positiva e significativa entre a RI avaliada pelo HOMA-IR e pelo clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado hoje o padrão ouro para a avaliação da RI, porém método invasivo e dispendioso (ADA, 1998, Stumvoll et al., 2000, Mannucci et al., 2003).

Na opinião de Gelonezi e Tambascia, 2006, o HOMA-IR é uma valiosa alternativa as técnicas mais sofisticadas e trabalhosas e é considerado um método adequado para estudos populacionais nos quais só se dispõe de dados do jejum. A literatura mostra divergência entre os pontos de corte para o HOMA (Taniguchi et al., 2000; Acosta et al., 2002; Kuroe et al., 2003; Bravata et al., 2004). Esta variação provavelmente decorre das diferenças entre as populações estudadas, além da falta de padronização das condições para a realização das medidas da insulinemia que varia com fatores como estresse, exercício físico e ritmo pulsátil da secreção insulínica (Holman et al., 1980; Leblanc et al., 1983; Matthews et al., 1985). No Brasil, Geloneze et al., 2006, ao estudarem população brasileira com média de idade de  $40 \pm 12$  anos e IMC de  $34 \pm 10$  Kg/m<sup>2</sup> encontraram um valor de corte para o HOMA-IR de 2,71.

Os critérios para a detecção da RI neste estudo, apesar de não serem os de melhor acurácia, nem sempre apresentarem pontos de corte definidos para a população brasileira, e serem influenciados por fatores hormonais e metabólicos, como a obesidade e nem sempre se correlacionarem com o clamp, são de fácil utilização, mostrando uma prevalência semelhante de RI às observadas pela literatura (Legro et al., 1998; Matsuda e De Fronzo, 1999; Katz et al., 2000; Geloneze et al., 2006 e Vasques et al., 2008).

A prevalência de IG e DM tipo 2, de acordo com os critérios do *World Health Organization* (WHO, 1985), foi de 10,1% e 5,7% respectivamente, superior às encontradas para a população geral em mulheres com a mesma idade (Harris et al., 1987; Malerbi et al., 1992; Dunstan et al., 2002; Torquato et al., 2003).

Esses resultados são comparáveis aos de Barcellos et al., 2007, que encontraram uma prevalência de 27% de IG e 4,8% de DM tipo 2 em trabalho

retrospectivo com 85 mulheres brasileiras com SOP, com média etária de  $25,5 \pm 5,4$  anos e IMC de  $28,5 \pm 6,6$  Kg/m, e de Dabagdhao et al., 2007, que observaram prevalência de 15,6% de IG e 4,0% de DM tipo 2, ao realizarem estudo retrospectivo com 372 mulheres australianas com SOP com média de idade de  $30,3 \pm 5,6$  anos e de IMC de  $35,1 \pm 8,0$  Kg/m e, diferem dos observados por Erhmann et al., 1999 e Legro et al., 1999 em estudos prospectivos em população americana com SOP com média de idade e IMC semelhante ao do presente estudo. Esses autores encontraram uma prevalência de IG de 35% e 31% e DM tipo 2 de 10,0% e 7,5%, respectivamente. 73% das pacientes estudadas por Legro et al., 1999, apresentaram  $IMC \geq 27$  Kg/m<sup>2</sup>, sendo que a IG e o DM tipo 2 foram mais freqüentes no grupo das pacientes obesas. Nos EUA, a prevalência de DM tipo 2 entre mulheres com SOP é cerca de 10 vezes maior do que em mulheres normais (Erhmann et al., 1999; Legro et al., 1999). Provavelmente, a elevada prevalência de IG e DM é consequência da RI associada à obesidade (Dabagdhao et al., 2007). Os resultados do presente estudo são inferiores aos descritos por Weerakiet et al., 2001 que, ao estudar 79 pacientes tailandesas com SOP com idade e IMC semelhante aos deste trabalho, encontraram 22,8% de IG e 15,2% de DM tipo 2. É provável que a alta prevalência de IG e DM na população tailandesa decorre do fato das sul-asiáticas apresentarem altas concentrações de insulina e menor sensibilidade à insulina do que as mulheres brancas (Wijeyaratne et al., 2002).

E são superiores aos de Gambineri et al., 2004, que ao realizarem estudo prospectivo com 121 mulheres italianas com SOP, verificaram prevalência de 15,7% de IG e 2,5% de DM tipo 2, apesar de apresentarem médias de idade e IMC semelhantes às deste trabalho.

E, também, são superiores aos observados por Wei et al., 2008, em população chinesa de 356 pacientes com SOP e 974 controles, que encontraram 7,6% de IG e 3,1% de DM *versus* 2,9% de IG e 0,2% de DM tipo 2 no grupo controle. Estes achados podem ter sido influenciados pelo IMC, visto que na população por eles estudada apenas 12,6% das pacientes eram obesas e 27,5% apresentavam sobrepeso.

No presente estudo, a média do IMC foi de  $32,5 \pm 7,6 \text{Kg/m}^2$  e a obesidade foi encontrada em 64% das pacientes. Além disto, as pacientes com SOP apresentaram maior circunferência da cintura que as controles normais. As pacientes com IG e DM apresentaram valores de IMC e de circunferência abdominal maiores do que as mulheres com tolerância normal à glicose, resultado comparável aos achados anteriores da literatura (Legro et al., 1999; Gambineri et al., 2004; Dabagdhao et al., 2007; Wei et al., 2008). Este dado demonstra que a obesidade, particularmente a obesidade central, aumenta o risco de DM tipo 2 (Dabagdhao et al., 2007). Outro achado importante que reforça o papel da obesidade no desenvolvimento do DM tipo 2, é que não encontramos nenhuma paciente com peso saudável com DM, e somente uma apresentou intolerância à glicose. Isto está de acordo com dados da literatura que afirmam que a prevalência de DM e IG aumenta, substancialmente, em mulheres com SOP e obesas (Boudreaux et al., 2006). Uma pequena redução no peso corpóreo pode ser suficiente para restaurar a ovulação, aumentar a sensibilidade à insulina, aumentar a concentração de SHBG, melhorar as taxas de concepção e reduzir as de abortamento (Kiddy et al., 1992; Huber-Buchholtz et al., 1999; Pasquali et al., 2000; Crosignani et al., 2003; Moran et al., 2003). Segundo Knowler et al., 2002, a perda de peso é o tratamento inicial para as obesas com SOP.

A prevalência de RI, glicemia de jejum alterada, IG e DM tipo 2 no presente estudo foi maior nas pacientes que apresentaram antecedente familiar de diabetes mellitus. Nossos dados são semelhantes aos referidos por Legro et al., 1999; Yildiz et al., 2003 e Ehrmann et al., 2005 em pacientes com SOP com história familiar de DM. Gambineri et al., 2004, apesar de terem encontrado maior prevalência de IG e DM entre as mulheres com antecedente familiar positivo para o DM, não encontraram diferença significativa com o grupo de tolerância normal à glicose.

Com relação aos níveis de testosterona total, não observamos diferença significativa entre as pacientes com IG e DM tipo 2 e tolerância normal à glicose. Estes achados se assemelham aos de Dabagdhao et al., 2007, e diferem dos de Weerakiet et al., 2001 e Gambineri et al., 2004, que encontraram diferença significativa entre os valores médios de testosterona nas pacientes com IG e DM e nas com tolerância normal à glicose. Sabe-se que a hiperinsulinemia leva à diminuição da síntese hepática da SHBG com aumento dos níveis de androgênios circulantes (Plymate et al., 1988), porém existem limitações em se definir o hiperandrogenismo através dos andrógenos pela variabilidade e inacurácia dos métodos laboratoriais disponíveis (Rossner, 1997; Gluek et al., 2003).

Sabemos que associada ao risco de desenvolvimento de DM, a prevalência de dislipidemia está aumentada nas mulheres com SOP, especialmente com valores mais elevados de triglicérides e inferiores de HDL-colesterol (Hahn et al., 2005; Carmina et al., 2006). No presente trabalho, verificamos valores médios superiores de colesterol total, LDL-C e triglicérides, e diminuição do HDL-C nas pacientes com IG e DM, em comparação com grupo de tolerância normal à glicose, com diferença significativa em relação ao HDL-C e triglicérides. Meiorow et al., 1996,

também encontraram uma diminuição dos valores de HDL-colesterol e aumento dos triglicerídeos em pacientes com SOP e anormalidades da glicose.

A grande variabilidade na prevalência de IG e DM provavelmente decorre das diferenças entre as populações estudadas. É conhecida a influência dos fatores genéticos, ambientais e estilo de vida na frequência das anormalidades do metabolismo da glicose (Hamman, 1992; Kahn, 1994; Taniguchi et al., 2000).

Com relação ao TTGO, é importante considerar que a absorção da glicose pelo trato digestório varia consideravelmente entre indivíduos normais, e a própria sobrecarga de glicose pode induzir a variados graus de supressão na produção hepática de glicose e também induzir a sua própria metabolização. Ainda, as variáveis glicemia e insulina estão em constante mudança durante o teste por efeito dos hormônios do eixo entero - tissular (Geloneze e Tambascia, 2006).

Ao comparar o TTGO com a glicemia de jejum, verificamos que o diagnóstico de DM tipo 2 pelo TTGO foi superior à glicemia de jejum, pois o TTGO identificou 11 pacientes com DM tipo 2 as quais não foram diagnosticadas pela glicemia de jejum. Os resultados do presente estudo são semelhantes aos encontrados em estudos prévios em diferentes populações que mostraram que o TTGO é superior à glicemia de jejum para o diagnóstico do DM tipo 2, em pacientes com SOP (Legro et al., 1999; Weerakiet et al., 2001; Dabadghao et al., 2007; Barcellos et al., 2007). Isto confirma que os níveis de glicemia plasmática de jejum são pobres preditores em avaliar o DM tipo 2 em pacientes com SOP (Legro et al., 1999). A glicemia de jejum subdiagnostica um número significativo de pacientes com SOP com anormalidades do metabolismo da glicose, demonstrando que pacientes com SOP, com IG ou DM podem apresentar glicemia plasmática de jejum normal. (Ehrmann et al., 1999; Legro et al., 1999; Palmert et al., 2002).



O TTGO propicia que as anormalidades do metabolismo da glicose possam ser diagnosticadas precocemente e deve ser realizado, rotineiramente, em todas as mulheres com SOP. A oportunidade de se diagnosticar e tratar mulheres jovens com IG e DM pode prevenir as complicações do DM a longo prazo. Os resultados aqui apresentados demonstraram que a RI e as anormalidades do metabolismo da glicose são freqüentes na SOP e que a prevalência destas alterações aumentou com o IMC.

## Conclusões

Nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP):

1. a prevalência de resistência à insulina varia de 54,2% a 70,6%, de acordo com o método de avaliação utilizado e é maior quanto maior o índice de massa corpórea;

2. a prevalência de intolerância à glicose é de 10,1% e de diabetes mellitus tipo 2 é de 5,7%, e é maior com o aumento da idade e índice de massa corpórea;

3. o teste de tolerância à glicose oral (TTGO) identifica um maior número de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 do que a glicemia plasmática de jejum.

## Referências<sup>1</sup>

Achard C, Thiers J. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med.* 1921;86:51-64.

Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Polelak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the homeostasis model assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130:1227-31.

Adashi EY. Insulin and related peptides in hyperandrogenism. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:72-81.

American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Diabetes Care.* 1998;21:310-04.

Apridonize 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, 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.

Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80:252-4.

---

<sup>1</sup> 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](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) National Library of Medicine. List of journal indexed in Index Medicus. Washington; 2003. 240p.

Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity of insulin? *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:22-4.

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003;9:505-14.

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 Metabol.* 2007; 51:601-5.

Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states: sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1994; 94:1714-21.

Boden G, Chen X, Polansk M. Disruption of circadian insulin secretion is associated with reduced glucose uptake in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999;48:2182-8.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monaumi T, Muggeo M. Homeostasis model assesment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23:57-63.

Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep.* 2006;6:77-83.

Bravata DM, Wells CK, Conacto J, Kernan WN, Brass LM, Gulaski BI. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in US population. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:1214-7.

Brito IC, Lopes AA, Araújo LMB. Associação da cor da pele com diabetes mellitus tipo 2 e intolerância a glicose em mulheres obesas de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2001;45:475-80.

Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO anovulation and association with metabolic factors. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 113:1210-7.

Bucket WM, Bouzayen R, Watkin KL, Tuland T, Tan SL. Ovarian stromal echogenicity in women with normal and polycystic ovaries. *Human Reprod*. 2003;18:598-603.

Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:677-705.

Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50:113-6.

Cara JF, Rosenfield RL. Somatomedin C Insulin like growth factor (IGF-1) enhances LH binding to rat interstitial cells. *Clin Res*. 1988;36:901.

Carmina E, Azziz R. Diagnosis, phenotype and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;88:57-8.

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1897-9.

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*. 2006;154:141-5.

Chereau A. Mémoires pour servir à l'étude des maladies des ovaries. Paris: Fortin Masson et Cie;1844.

Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigkians E, Gessati A, Ragni G. Overweigh and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvement in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod*. 2003;18:1928-32.

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

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Linstedt G, Crona N, Knutsson F, Lunderberg PA, Oden A. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965:a long tean follow-up fousing on natural history and evenlating hormones. *Fertil Steril*. 1992;57:505-13.

De Paula Martins W, Santana LF, Nastri CO, Ferriani RA ,Sá MFS, Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur Obst Gynecol Reprod Biol*. 2006;133:203-7.

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferriannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care*. 1992;15:318-68.

DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83:1454-60.

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.

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

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992;41:1257-66.

Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decrease in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*. 1993;42:1462-8.

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: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18:774-800.

Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, DeCorteen MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2002; 25:829-34.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22:141-6.

Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev*. 1995; 16:322-53.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-36.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26:251-282.

Everhart J, Knowler WC, Bennett PH. Incidence and risk factors for non-insulin-dependent diabetes. In: Harris MI, Hamman RF, editors. *Diabetes in America*. Bethesda: NIH Publication; 1985. p.1-35.

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1995;333:853-61.

Fujimoto WY. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*. 2000;108:9-14.

Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati MC, Labate-Morselli AM, Pagotto U, Pasquali R. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with



polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes*. 2004; 53:2353-8.

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

Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da Resistência Insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:208-15.

Genuth S, Alberti KG, Benett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffs M, Stern M, Tuomihehto J, Zimmet P. The Expert Committee on the diagnosis and Classification of the Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26:3160-7.

Gerich JE. Contributions of insulin-resistance and insulin-secretory defects to the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:447-56.

Gerich JE. Role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1988;2:307-26.

Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion *versus* impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*. 1998;19:491-503.

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.

Gluek CL, 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.

Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG. B-cell function: a key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:137-45.

Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: errors of metabolism or of methods? *Diabetologia*. 1993;36:1326-31.

Gruber W, Jander T, Jeese B. The economics of diabetes and diabetes care. International Diabetes Federation. Brussels: Belgium; 1988.

Haffner SM, Kennedy E, Gonzales C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1996;19:1138-41.

Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadabeck B, Hermann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res*. 2005;37:438-44.

Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev*. 1992;8:287-338.

Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US population aged 20-74yr. *Diabetes*. 1987;36:523-34.

Hatch R. Hirsutism implications etiology and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140:815-30.

Hayashida SAY, Halbe HW, Marcondes JAM, Nomando APC, Lopes CMC, Gonçalves MA, Dolce RB, Fonseca AM. Comparação entre diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na SOP. *Rev Ginecol Obstet.* 2004;15:69-77.

Hermans-Lê T, Hermans JF, Pierard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:12-4.

Hirsh I, Abrahamson M, Ahmann A, Blonde L, Inzucchi S, Korythowski MT, Maryniuk M, Mayer-Davis E, Silverstein JH, Toto R, Dunbar SA, Kirkman SE. Standards of medical care in diabetes 2008. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl:12-54.

Holman RR, Turner RC. The basal plasma glucose: a single relevant index of maturity onset diabetes. *Clin Endocrinol.* 1980;14:279-86.

Homburg R. Involvement of growth factors in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12:391-7.

Huber-Buchholtz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1470-4.

International Diabetes Federation. The IDF consensus of the metabolic syndrome. 2005:[cited 2008 jan 10]. Available from: [www.idf.org/webdata/docs/Metabolic-syndrome-definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic-syndrome-definition.pdf)

Kabengele M. Uma abordagem conceitual das noções de raça, racismo, identidade e etnia. In: Brandão, AA. *Cadernos PENESB.* Niterói: EduFF; 2004.p.15-34.

Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106:473-81.

Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes.* 1994;43:1066-84.

Kahn SE. The importance of the  $\beta$ -cell in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2000;108 Suppl 6a:2S-8S.

Kahn SE. Clinical review 135: the importance of  $\beta$ -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4047-58.

Kalant N, Leibovici D, Fukushima N, Kuyumijan J, Ozaki S. Insulin responsiveness of superficial forearm tissues in type 2 (non-insulin-depend) diabetes. *Diabetologia.* 1982; 22:239-44.

Katz A, Nimbi SS, Mather K. Quantitative Insulin Sensitivity Check index (QUICKI): a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.

Kauffmann R, Baker V, DiMarino P, Gimpel T, Castracane V. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1362-9.

Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;36:105-11.

King H, Rewers M, WHO Ad Hoc Diabetes reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care.* 1993;16:157-77.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women in the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.

Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.

Kuroe A, Matsuma T, Suzuki H, Kurose T, Seixo Fukushima M, Yasuda K, Yamada Y, Ysami M, Ikeda M, Nakai Y, Taniguchi A. Impaired beta-cell function and insulin sensitivity in Japanese subjects with normal glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003;59:71-7.

Lean ME, Hans TS, Van Leer EM, Seidell JC. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 1995;311:1401-5.

Leblanc J, Tremblay A, Richard D, Nadeau A. Daily variations of plasma glucose and insulin in physically trained and sedentary subjects. *Metabolism.* 1983;32:552-7.

Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 2128-33.

Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-8.

Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:165-9.

Lindahl B, Weinehall L, Asplund K, Hallmans G. Screening for impaired glucose tolerance. Results from a population-based study in 21,057 individuals. *Diabetes Care.* 1999;22:1988-92.

Malerbi DA, Franco LJ. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. *Diabetes Care.* 1992;15:1509-16.

Manucci E, Bardini G, Rotella F, Rotella CM. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet Med.* 2003;20:462-66.

Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999; 22:1462-70.

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

Meirow D, Raz I, Yossepowitch O, Brzezinki A, Rosler A, Schenker JG, Berry EM. Dyslipidaemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies? *Human Reprod.* 1996;11:1848-53.

Modan M, Halkin H, Shlomo A, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, Shitrit A, Fuchs Z. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest.* 1985;75:809-17.

Morales AJ, Laughin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann, 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.

Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:812-9.

Morrish NJ, Wang S-L, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. The WHO Multinational Study Group: mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia.* 2001;44:14-21.

Nesher R, Della Casa L, Litvin Y, Sinai J, Del Rio G, Pevsner B, Wax Y, Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes: quantitative contributions of pancreatic and peripheral responses to glucose homeostasis. *Eur J Clin Invest.* 1987;17:266-74.

Nestler JE. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the generalist. *Fertil Steril.* 1998;70:811-2.

Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997;15:111-22.

Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;63:329-35.

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R, Grummer-Strawn LM, Roche AF, Johnson CL. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics*. 2002;109:45-60.

O'Herhily C, De Crespigny LJ, Robinson HP. Monitoring ovarian follicular development with real time ultrasound. *Br J Obstet Gynecol*. 1980;87:613-8.

Olefsky JM, Farquhar JW, Reaven GM. Relationship between fasting plasma insulin level and insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes*. 1973; 22:507-13.

Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2008;60:39-51.

Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1017-23.

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, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with



metformin added to hypocaloric diet on body composition fat distribution and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2767-74.

Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1092:158-74.

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

Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:460-4.

Poretsk L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev.* 1999; 20:535-82.

Porte D Jr.  $\beta$ -cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes.* 1991;40:166-80.

Reush JE. Focus on insulin resistance in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Educ.* 1998;24:188-93.

Rokitansky C. A manual of pathological anatomy. 2 ed. Philadelphia: Blanchard, Lea 1855. 246 (tr.by Edward Sieveking from original German edition of 1844).

Roman SH, Harris J. Management of diabetes mellitus from a public health perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:4443-74.

Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Desregulation of cytochrome P450c17 alpha as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1990;53:785-91.

Rosenfield RI, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescents girls. Clinical expressions of androgenexcess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:507-32.

Rossner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2014-5.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.*2004;19:41-7.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 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.

Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two step model for development of non insulin dependent diabetes. *Am J Med.* 1991; 90:229:35.

Salley KE, Wickham EP, Cheang KI. Position Statement: glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a position statement of the androgen excess society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-56.

Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell.* 2001;104:517-29.

Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Perez-Bravo F. Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2002;45:959-64.

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.

Solomon CG, Hu FB, Dunaif A. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2001;286:2421-26.

Statiscal Analysis System (SAS) Institute Inc. SAS for Windows, Cary: SAS/STAT; 1996.160p

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935; 29:181-91.

Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvien H, Haefliger 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.

Tagatz GE, Kopher RA, Naghel TC, Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. Obst Gynecol. 1979; 54:562-4.

Taniguchi A, Fukushima M, Sakai M, Kataoka K, Nagata I, Dai K, Arakawa H, Nagasaka S, Tokuyama K, Nakai Y. The role of the body mass index and resistant variant in Japanese. Metabolism. 2000;49:1001-5.

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.

Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998; 27:877-902.

Teede HJ, Stuckey BGA. Polycystic ovary syndrome and abnormal glucose tolerance. *MJA.* 2007;187:324-5.

The Expert Committee on the diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.

Torquato MTCG, Montenegro Júnior RN, Viana LAL, Souza RAHG, Lanna CMM, Lucas JCB, Baduim C, Fass MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *São Paulo Med J.* 2003;121:224-30.

Tuomihehto J, Knowler WC, Zimmet P. Primary prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabet Metab Rev.* 1992; 8:339-53.

Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose production in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;95:690-8.

Vasques AC, Rosade LE, De Cassia GR, Geloneze B. Critical analysis on the use for the homeostasis model assessment (HOMA) indexes in the evaluation of the

insulin resistance and the pancreatic beta cells functional capacity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52:32-9.

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

Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuang-Soongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asia women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75:177-84.

Wei HJ, Young R, Kuo IL, Liaw CM, Chiang HS, Yeh CY. Prevalence of insulin resistance and determination of risk factors for glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study of chinese infertility patients. *Fertil Steril.* In press 2008.

Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care.* 2001;24:89-94.

WHO. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. 1997; Geneva 3-5 June.

Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol.* 2002;57:343-50.

Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3788-90.

World Health Organization. Diabetes mellitus: Report of WHO study group (Technical Report Series, No.727). WHO:Geneva,1985.

Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;30:435-42.

Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayaktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2870-4.

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.

**Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em 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, 01 de dezembro de 2.006*

*OF.639/2006-CEP*

*Ilustríssima Senhora  
Prof. Dr. Anaglória Pontes  
Departamento de Ginecologia e Obstetria  
Faculdade de Medicina de Botucatu*

*Prezada Dr<sup>a</sup> Anaglória,*

*De ordem da Senhora Coordenadora deste CEP, informo que nesta data (01/12/2006), foi autorizada a inclusão da Dr<sup>a</sup> Ana Gabriela Pontes Santos, para execução do Projeto de Pesquisa "Prevalência de intolerância a glicose e diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (Estudo retrospectivo de 1.997 a 2.003)", orientado por Vossa Senhoria.*

*Projeto de Pesquisa aprovado pelo CEP em 01 de março de 2.004.*

*Atenciosamente,*

*Alberto Santos Capelluppi  
Secretário do CEP*

## Anexo 2. Protocolo clínico de avaliação de prontuários – SOP

### Identificação:

|       |        |
|-------|--------|
| Nome: |        |
| RG:   | Idade: |

### Dados do Exame Físico Geral

|       |         |      |
|-------|---------|------|
| Peso: | Altura: | IMC: |
| PA:   |         | RCQ: |

### História Clínica

|                                              |                                                       |                                   |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Menarca:                                     | <input type="checkbox"/> Infertilidade. Há qto tempo? |                                   |
| Ciclos Menstruais:                           |                                                       |                                   |
| IGF: / / / / / / / / / / =                   | G                      P                      A       |                                   |
| <input type="checkbox"/> Acne                | <input type="checkbox"/> Clitóris                     | <input type="checkbox"/> Alopecia |
| <input type="checkbox"/> Acantosis Nigricans | <input type="checkbox"/> HAS                          | <input type="checkbox"/> IG       |
| <input type="checkbox"/> Oligoamenorréia     | <input type="checkbox"/> Amenorréia                   | <input type="checkbox"/> DM       |
| Outros:                                      |                                                       |                                   |

### Antecedente Familiar

|                                         |                                |                                   |
|-----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> DM             | <input type="checkbox"/> DCV   | <input type="checkbox"/> Trombose |
| <input type="checkbox"/> Infarto        | <input type="checkbox"/> HAS   | <input type="checkbox"/> AVC      |
| <input type="checkbox"/> Câncer de Mama | <input type="checkbox"/> Mioma |                                   |

### Dosagens Hormonais

|                                                     |                       |           |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| TL:                                                 | TT:                   | DHEA-S    |
| 17 $\alpha$ OPH <sub>4</sub>                        |                       |           |
| LH:                                                 | FSH:                  | PRL:      |
| TSH:                                                | T <sub>4</sub> livre: | Anti-TPO: |
| Cortisol pós teste simples com Dexametasona (1mg):  |                       |           |
| Teste de ACTH: 17 $\alpha$ OPH <sub>4</sub> - zero: |                       | - 60 min: |

|         |   |   |   |
|---------|---|---|---|
| US = OD | X | X | = |
| OE      | X | X | = |
| ÚTERO   | X | X | = |
| EE:     |   |   |   |

### Dosagens Bioquímicas

|                     |          |          |          |          |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|
| CT                  | HDL – C  |          |          |          |
| Triglicerídes       | LDL – C  |          |          |          |
| GTT 75g V.O.        | data     |          | data     |          |
|                     | glicemia | insulina | glicemia | insulina |
| 0                   |          |          |          |          |
| 30'                 |          |          |          |          |
| 60'                 |          |          |          |          |
| 90'                 |          |          |          |          |
| 120'                |          |          |          |          |
| G/I jejum = (< 4,5) |          |          |          |          |
| G/I 120' = (< 1,0)  |          |          |          |          |
| Homa = (> 3,0)      |          |          |          |          |
| Quicki = (< 0,34)   |          |          |          |          |

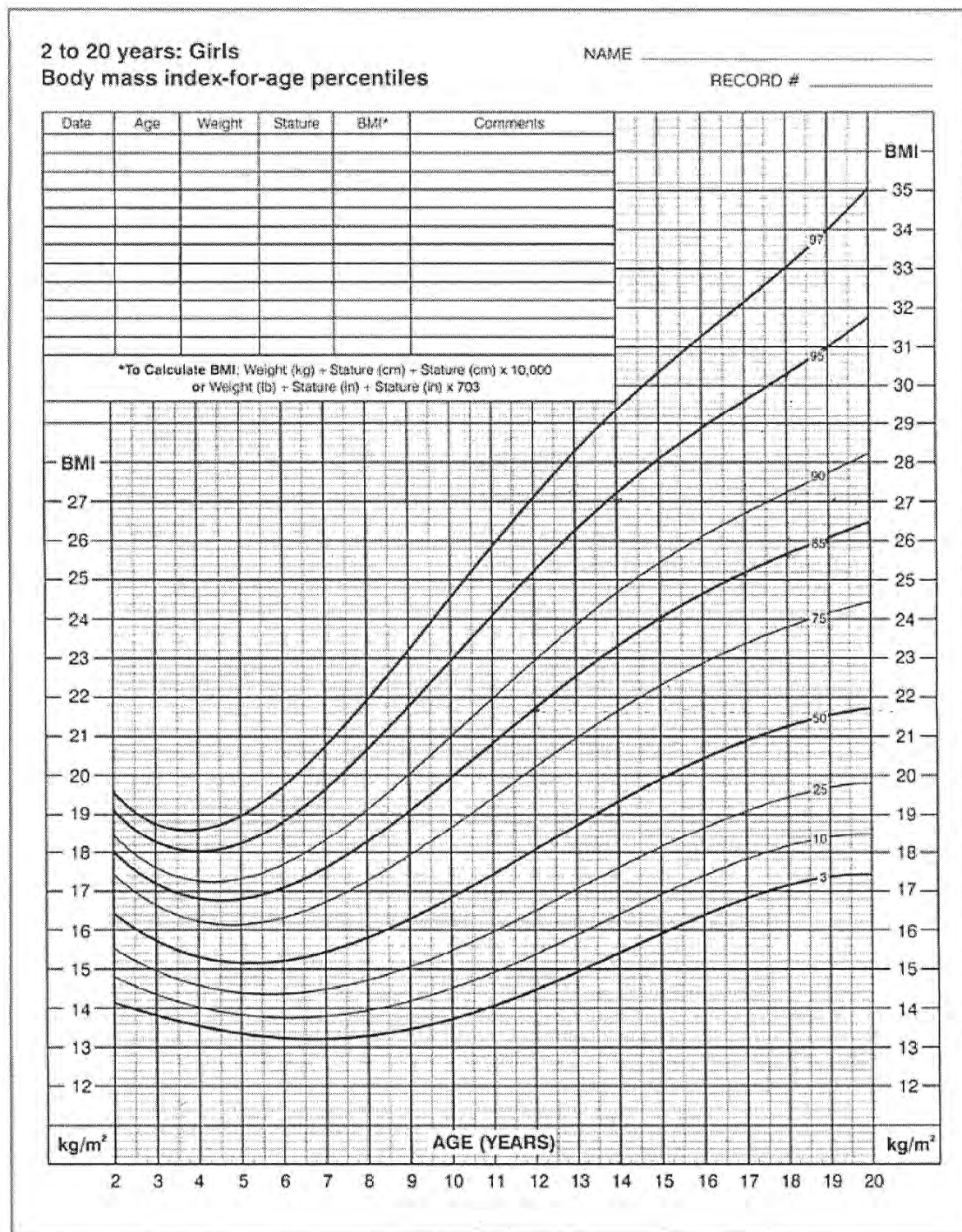


**Anexo 3.** Valores médios ( $\pm$  desvios-padrão) dos parâmetros clínicos e bioquímicos das pacientes com SOP

| <b>Parâmetro</b>                        | <b>Média<br/>(<math>\pm</math> desvio-padrão)</b> |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Estatura                                | 1,6 $\pm$ 0,05                                    |
| 17alfahidroxiprogesterona basal (ng/ml) | 1,82 $\pm$ 1,0                                    |
| 17alfahidroxiprogesterona 60' (ng/ml)   | 4,39 $\pm$ 2,2                                    |
| Cortisol                                | 13,4 $\pm$ 6,03                                   |
| CPDx                                    | 1,13 $\pm$ 1,24                                   |
| PRL (ng/ml)                             | 12,5 $\pm$ 7,47                                   |
| TSH (mIU/ml)                            | 2,24 $\pm$ 1,04                                   |
| T4                                      | 1,38 $\pm$ 0,93                                   |

CPDx: Cortisol pós-dexametasona  
PRL: prolactina  
T4: Tiroxina livre  
TSH: hormônio tireo-estimulante

**Anexo 4.** Percentis de índice de massa corpórea para a idade em meninas de 2 a 20 anos (CDC, 2000)



**Anexo 5.** Valores de pressão arterial (PA) referentes ao percentis 90 e 95 de pressão arterial para meninas de 1 a 17 anos de idade, de acordo com o percentil de estatura

| Idade (anos) | Percentil | PA Sistólica (mmHg) por percentil de altura |     |     |     |     |     |     | PA Diastólica (mmHg) por percentil de altura |     |     |     |     |     |     |
|--------------|-----------|---------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|              |           | 5%                                          | 10% | 25% | 50% | 75% | 90% | 95% | 5%                                           | 10% | 25% | 50% | 75% | 90% | 95% |
| 1            | 90        | 98                                          | 98  | 99  | 101 | 102 | 103 | 104 | 52                                           | 52  | 53  | 53  | 54  | 55  | 55  |
|              | 95        | 101                                         | 102 | 103 | 104 | 106 | 107 | 108 | 56                                           | 56  | 57  | 58  | 58  | 59  | 60  |
| 2            | 90        | 99                                          | 99  | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 57                                           | 57  | 58  | 58  | 59  | 60  | 60  |
|              | 95        | 103                                         | 103 | 104 | 106 | 107 | 108 | 109 | 61                                           | 61  | 62  | 62  | 63  | 64  | 64  |
| 3            | 90        | 100                                         | 101 | 102 | 103 | 104 | 105 | 106 | 61                                           | 61  | 61  | 62  | 63  | 64  | 64  |
|              | 95        | 104                                         | 104 | 106 | 107 | 108 | 109 | 110 | 65                                           | 65  | 66  | 66  | 67  | 68  | 68  |
| 4            | 90        | 101                                         | 102 | 103 | 104 | 106 | 107 | 108 | 64                                           | 64  | 65  | 65  | 66  | 67  | 67  |
|              | 95        | 105                                         | 106 | 107 | 108 | 109 | 111 | 111 | 68                                           | 68  | 69  | 69  | 70  | 71  | 71  |
| 5            | 90        | 103                                         | 103 | 105 | 106 | 107 | 108 | 109 | 66                                           | 67  | 67  | 68  | 69  | 69  | 70  |
|              | 95        | 107                                         | 107 | 108 | 110 | 111 | 112 | 113 | 71                                           | 71  | 71  | 72  | 73  | 74  | 74  |
| 6            | 90        | 104                                         | 105 | 106 | 107 | 109 | 110 | 111 | 69                                           | 69  | 69  | 70  | 71  | 72  | 72  |
|              | 95        | 108                                         | 109 | 110 | 111 | 113 | 114 | 114 | 73                                           | 73  | 74  | 74  | 75  | 76  | 76  |
| 7            | 90        | 106                                         | 107 | 108 | 109 | 110 | 112 | 112 | 71                                           | 71  | 71  | 72  | 73  | 74  | 74  |
|              | 95        | 110                                         | 111 | 112 | 113 | 114 | 115 | 116 | 75                                           | 75  | 75  | 76  | 77  | 78  | 78  |
| 8            | 90        | 108                                         | 109 | 110 | 111 | 112 | 114 | 114 | 72                                           | 72  | 73  | 74  | 74  | 75  | 76  |
|              | 95        | 112                                         | 113 | 114 | 115 | 116 | 117 | 118 | 76                                           | 77  | 77  | 78  | 79  | 79  | 80  |
| 9            | 90        | 110                                         | 111 | 112 | 113 | 114 | 116 | 116 | 74                                           | 74  | 74  | 75  | 76  | 77  | 77  |
|              | 95        | 114                                         | 115 | 116 | 117 | 118 | 119 | 120 | 78                                           | 78  | 79  | 79  | 80  | 81  | 81  |
| 10           | 90        | 112                                         | 113 | 114 | 115 | 116 | 118 | 118 | 75                                           | 75  | 76  | 77  | 77  | 78  | 78  |
|              | 95        | 116                                         | 117 | 118 | 119 | 120 | 122 | 122 | 79                                           | 79  | 80  | 81  | 81  | 82  | 83  |
| 11           | 90        | 114                                         | 115 | 116 | 117 | 119 | 120 | 120 | 76                                           | 77  | 77  | 78  | 79  | 79  | 80  |
|              | 95        | 118                                         | 119 | 120 | 121 | 122 | 124 | 124 | 81                                           | 81  | 81  | 82  | 83  | 83  | 84  |
| 12           | 90        | 116                                         | 117 | 118 | 119 | 121 | 122 | 123 | 78                                           | 78  | 78  | 79  | 80  | 81  | 81  |
|              | 95        | 120                                         | 121 | 122 | 123 | 125 | 126 | 126 | 82                                           | 82  | 82  | 83  | 84  | 85  | 85  |
| 13           | 90        | 118                                         | 119 | 120 | 121 | 123 | 124 | 124 | 79                                           | 79  | 79  | 80  | 81  | 82  | 82  |
|              | 95        | 122                                         | 123 | 124 | 125 | 126 | 128 | 128 | 83                                           | 83  | 84  | 84  | 85  | 86  | 86  |
| 14           | 90        | 120                                         | 121 | 122 | 123 | 124 | 125 | 126 | 80                                           | 80  | 80  | 81  | 82  | 83  | 83  |
|              | 95        | 124                                         | 125 | 126 | 127 | 128 | 129 | 130 | 84                                           | 84  | 85  | 85  | 86  | 87  | 87  |
| 15           | 90        | 121                                         | 122 | 123 | 124 | 126 | 127 | 128 | 80                                           | 81  | 81  | 82  | 83  | 83  | 84  |
|              | 95        | 125                                         | 126 | 127 | 128 | 130 | 131 | 131 | 85                                           | 85  | 85  | 86  | 87  | 88  | 88  |
| 16           | 90        | 122                                         | 123 | 124 | 125 | 127 | 128 | 129 | 81                                           | 81  | 82  | 82  | 83  | 84  | 84  |
|              | 95        | 126                                         | 127 | 128 | 129 | 130 | 132 | 132 | 85                                           | 85  | 86  | 87  | 87  | 88  | 88  |
| 17           | 90        | 123                                         | 123 | 124 | 126 | 127 | 128 | 129 | 81                                           | 81  | 82  | 83  | 83  | 84  | 85  |
|              | 95        | 127                                         | 127 | 128 | 130 | 131 | 132 | 133 | 85                                           | 86  | 86  | 87  | 88  | 88  | 89  |