

Maria Fernanda Moreira Ferraz

**EFEITO DA METFORMINA EM MULHERES
OBESAS COM A SÍNDROME DE
HIPERANDROGENISMO-RESISTÊNCIA
INSULÍNICA-ACANTOSE NIGRICANS**

Maria Fernanda Moreira Ferraz

**EFEITO DA METFORMINA EM MULHERES
OBESAS COM A SÍNDROME DE
HIPERANDROGENISMO-RESISTÊNCIA
INSULÍNICA-ACANTOSE NIGRICANS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, área de Concentração em Ginecologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP), para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Anaglória Pontes

BOTUCATU

2001

DADOS CURRICULARES

Maria Fernanda Moreira Ferraz

NASCIMENTO 04.10.1969 – JUNDIAÍ/SP

NACIONALIDADE BRASILEIRA

FILIAÇÃO Luiz Fernando da Silveira Ferraz

Maria Eunice Moreira Ferraz

1989/1992 Curso de Graduação - Faculdade de Medicina
de Presidente Prudente – UNIVERSIDADE DO
OESTE PAULISTA - UNOESTE

1993/1994 Curso de Graduação (continuação) – Faculdade
de Medicina de Botucatu – UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA - UNESP

1995/1997 Residência Médica na área básica de Ginecologia
e Obstetrícia, da Faculdade de Medicina de
Botucatu - UNESP

1997 Título de Especialista em Ginecologia e
Obstetrícia (TEGO)

1998/2001 Curso de Pós-graduação em Ginecologia e
Obstetrícia, nível de Mestrado, da Faculdade de
Medicina de Botucatu - UNESP

1998/2001 Professora do Departamento de Ginecologia e
Obstetrícia da Faculdade de Medicina de
Presidente Prudente - UNOESTE

DEDICATÓRIA

A Deus,

presença em minha vida. Pela grande proteção nas inúmeras viagens em dias cansativos...

Às pacientes,

pela confiança depositada nessa pesquisa e por toda esperança e carinho transmitidos durante esse trabalho.

Aos meus pais Luiz Fernando e Maria Eunice,

o início de tudo, o alicerce tão fundamental onde busco ensinamentos, força..., e os recebo com o maior amor. Perdoem-me pelos momentos de preocupação com as minhas viagens e, principalmente, pelas ausências.

***Às minhas irmãs Maria Cristina, Maria Rita, Maria de Fátima
e Maria Cláudia***

pela nossa eterna e grande união, motivo de imensa
alegria em minha vida.

***Ao meus queridos tios Ranulpho (in memorian) e Maria Luiza
Ferraz Niero,***

pelo apoio recebido em minha formação profissional.

Ao meu estimado cunhado Luiz Fernando Nazari Rossatto,

pela indispensável ajuda neste trabalho;

A Júnior,

pela compreensão nos momentos mais difíceis.

DEDICATÓRIA ESPECIAL

À Profa. Dra. Anaglória Pontes,

seus ensinamentos, sempre com muita honestidade no que faz, formaram a estrutura mais digna que eu poderia levar por toda a minha carreira profissional e nas pesquisas. Àquela que jamais deixou de incentivar, transmitindo confiança e credibilidade. Dizer-lhe muito obrigada é muito pouco...

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Edgard Guariento Guimarães,

pelos importantes e primeiros aprendizados na Ginecologia e Obstetrícia . Agradeço pela acolhida para uma continuidade na Universidade.

À Dra. Tereza Angélica V. L. Pauletti ,

minha sincera gratidão pelo carinho e amizade com que realizou os exames de ultra-sonografia dessa pesquisa.

À Profa. Dra. Walkyria de Paula Pimenta,

pelos ensinamentos transmitidos contribuindo para o enriquecimento científico ao longo da realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Samuel Fabre Sanches,

pela dedicação de seu tempo à análise estatística dos resultados desse trabalho, minha admiração.

Agradeço ainda, a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

ao Prof. Dr. Rogério Dias, pelos ensinamentos recebidos em minha formação profissional sempre com muito incentivo e apoio, minha eterna admiração;

ao Prof. Dr. Laurival A. De Luca, incentivador da qualificação profissional, pela existência desse curso de pós-graduação;

à Profa. Titular Marilza Vieira da Cunha Rudge, exemplo a ser seguido;

aos professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu, responsáveis pela minha formação;

à Dra. Anice Maria Martins pela amizade e ajuda nessa pesquisa;

à estimada Antônia Fátima de Campos Perez, funcionária do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo carinho e dedicação com que auxiliou essa pesquisa;

à Dra. Adriana Polachini do Valle, médica patologista clínica, pelos ensinamentos transmitidos;

à equipe multiprofissional do Laboratório Clínico e Laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das

Clínicas - Faculdade de Medicina de Botucatu, pela efetuação das dosagens hormonais e bioquímicas indispensáveis a este trabalho;

à Cristiane Abe, secretária da Pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, pela grande ajuda durante todo esse trabalho;

a Renato Antunes Ribeiro, técnico em computação, pelo auxílio durante esse curso;

à bibliotecária Elza Numata pela elaboração da ficha catalográfica e à Rosemary Cristina da Silva, pela revisão das referências bibliográficas;

aos funcionários da seção de Pós-graduação, Vera, Regina e Natanael, pela gentileza nas informações;

ao Departamento Médico-Científico do Laboratório BIOBRÁS S.A., pelo medicamento gentilmente cedido.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	12
LISTA DE TABELAS.....	15
LISTA DE ABREVIATURAS.....	18
Resumo.....	20
1 INTRODUÇÃO.....	22
2 OBJETIVOS.....	43
3 PACIENTES E MÉTODOS.....	45
3.1 Seleção das Pacientes.....	45
3.2 Métodos.....	52
3.2.1 <i>Avaliação Clínica.....</i>	<i>54</i>
3.2.2 <i>Avaliação da Resistência Insulínica.....</i>	<i>55</i>
3.2.3 <i>Dosagens Hormonais.....</i>	<i>59</i>
3.2.4 <i>Perfil Lipídico.....</i>	<i>63</i>
3.2.5 <i>Dosagens Bioquímicas Hepática e Renal.....</i>	<i>64</i>
3.2.6 <i>Avaliação Ultra-sonográfica.....</i>	<i>64</i>
3.3 Análise Estatística.....	66
4. RESULTADOS.....	68
5. DISCUSSÃO.....	100
6. CONCLUSÕES.....	118
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
Anexos.....	176
Abstract.....	202

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Possíveis mecanismos fisiopatológicos das inter-relações entre obesidade, resistência insulínica e hiperandrogenismo adaptado de Wajchenberg et al., 1992; Pasquali et al. (1997); Nestler & Jakubowicz (1996).....	34
Figura 2 - Mecanismos de ação da metformina.....	40
Figura 3 - Representação esquemática da metodologia.....	53
Figura 4 - Médias \pm desvio padrão do IMC nos tempos basal, 2, 4 e 6 meses de tratamento em pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	70
Figura 5 - Médias \pm desvio padrão da RCQ nos tempos basal, 2,4 e 6 meses de uso da metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	70
Figura 6 - Média \pm desvio padrão do Índice de Ferriman e Gallwey das pacientes com síndrome de HAIR-AN nos tempos basal 2, 4 e 6 meses.....	72
Figura 7 - Médias \pm desvio padrão dos níveis de glicemia durante o TTGO, antes e após 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	76
Figura 8 - Médias \pm desvio padrão dos níveis de Insulina durante o TTGO, antes e após 6 meses de uso da metformina,	

	nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	76
Figura 9 -	ASCG antes e aos 6 meses de tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN	79
Figura 10 -	ASCI antes e com 6 meses de tratamento com metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN	79
Figura 11 -	Índice de sensibilidade à insulina antes e após 6 meses de uso de metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	81
Figura 12 -	Relação G/I jejum e aos 120 minutos do TTGO, antes e após 6 meses de tratamento, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	81
Figura 13 -	Relação G/I jejum, comparando-se seus níveis basais com 2,4 e 6 meses de uso da metformina.....	82
Figura 14 -	Médias dos níveis de LH, FSH, LH/FSH e sua análise estatística, antes e durante o tratamento com metformina na síndrome de HAIR-AN.....	83
Figura 15 -	Níveis de testosterona total (ng/dL), testosterona livre (pg/dL), SHBG (nmol/L), Índice de Androgêneos Livres (IAL), androstenediona (ng/mL) e DHEA-S (microg/dL) nas pacientes com síndrome de HAIR-AN antes e	

	durante os 6 meses de uso da metformina.....	90
Figura 16 -	Médias \pm desvio padrão dos níveis de estradiol (pg/mL) e estrona (pg/mL) antes e durante o tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	91
Figura 17 -	Comportamento da prolactina (ng/mL) antes e durante o uso da metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	92
Figura 18 -	Colesterol total, triglicérides HDL-colesterol e LDL-colesterol antes e durante o tratamento com metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Níveis de Insulina (μ IU/mL) e Área Sob a Curva de Insulina (ASCI) de mulheres ovulatórias obesas durante o Teste de Tolerância à Glicose Oral, segundo Reis et al.(1995).....	47
Tabela 2 – Características clínicas das pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	50
Tabela 3 – Níveis hormonais basais das pacientes com Síndrome de HAIR-AN.....	51
Tabela 4 – Critérios para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus pelo TTGO (75G) segundo a WHO (1980, 1985).....	57
Tabela 5 – Padrão do ciclo menstrual das pacientes com síndrome de HAIR-AN antes e durante os 6 meses de uso da metformina.....	69
Tabela 6 – Análise estatística do IMC (Kg/m^2) e RCQ durante o estudo.....	71
Tabela 7 – Valores plasmáticos da glicose (mg/dL), insulina (μ IU/mL), ASCG (mg/dL. 2h) e ASCI (μ IU/mL. 2h) durante o TTGO, antes do tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	74
Tabela 8 – Valores plasmáticos da glicose (mg/dL), insulina (μ IU/mL), ASCG (mg/dL. 2h) e ASCI (μ IU/mL. 2h)	

durante o TTGO, com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	75
Tabela 9 – Análise estatística da glicemia (mg/dL) durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	77
Tabela 10–Análise estatística da insulina (μ IU/mL) durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	78
Tabela 11– Valores estatísticos do ASCG e ASCI antes e após 6 meses de tratamento.....	80
Tabela 12 – Análise estatística do Índice de Sensibilidade à Insulina, das pacientes deste estudo, antes e após 6 meses de tratamento.....	80
Tabela 13 - Níveis de testosterona total (ng/dL), testosterona livre (pg/dL) e SHBG (nmol/L) antes e durante o tratamento com metformina.....	85
Tabela 14 – Análise estatística da testosterona total, testosterona livre, SHBG e IAL das pacientes estudadas, comparando-se seus níveis basais com 2, 4 e 6 meses de uso da metformina.....	86
Tabela 15 – Análise estatística do índice de androgênios livres nas pacientes com síndrome de HAIR-AN com uso da metformina.....	87

Tabela 16 – Índice de Androgênios Livres (IAL), níveis de androstenediona ($\Delta 4$) (ng/mL) e DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$) antes e durante o tratamento com metformina.....	88
Tabela 17 – Análise estatística do DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$) e androstenediona ($\Delta 4$) (ng/mL) nos tempos 2, 4 e 6 meses de tratamento com a metformina, comparando-se com os valores basais.....	89
Tabela 18 – Análise estatística do colesterol total (mg/dL), HDL-c (mg/dL), LDL-c (mg/dL) e triglicerídeos (mg/dL) durante o estudo.....	94
Tabela 19 – Valores do volume ovariano e número de folículos na avaliação ultra-sonográfica basal, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	95
Tabela 20 – Valores do volume ovariano e número de folículos na avaliação ultra-sonográfica após 6 meses de tratamento, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.....	96
Tabela 21 – Análise estatística do número de folículos ovarianos antes e após 6 meses de tratamento com metformina.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
ASCG	Área Sob a Curva de Glicose
ASCI	Área Sob a Curva de Insulina
AST	Aspartato aminotransferase
BT	Bilirrubina Total
CT	Colesterol Total
$\Delta 4$	Androstenediona
DHEA-S	Sulfato de Deidroepiandrosterona
E1	Estrona
E2	Estradiol
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
G	Glicemia
I	Insulina
IAL	Índice de Androgênios Livres
ISI	Índice de Sensibilidade à Insulina
LH	Hormônio Luteinizante
PRL	Prolactina
SHBG	Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais
TESTO L	Testosterona Livre
TESTO T	Testosterona Total
TG	Triglicerídeos
TTGO	Teste de Tolerância à Glicose Oral

RESUMO

INTRODUÇÃO: Resistência Insulínica (IR) e Hiperandrogenismo (HA) na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), acompanhada de Acantose Nigricans (AN), denomina-se síndrome de HAIR-AN. Tem sido relacionada com risco aumentado para diabetes mellitus e doença cardiovascular. Estudam-se agentes que melhoram a resistência insulínica na SOP. **OBJETIVO:** Avaliar a eficácia da metformina em mulheres obesas com síndrome de HAIR-AN. **PACIENTES/MÉTODOS:** 16 mulheres receberam metformina (850mg/duas vezes ao dia/seis meses). Avaliaram-se: padrão do ciclo menstrual, Índice de Massa Corpórea (IMC), Relação Cintura Quadril, Índice de Ferriman e Gallwey (IFG), acantose nigricans, Teste de Tolerância à Glicose Oral, Área Sob a Curva de Glicemia (ASCG) e Insulina (ASCI), Glicemia/Insulina, Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI), Testosterona total e livre, Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais (SHBG), Índice de Androgênios Livres (IAL), Androstenediona, Sulfato de Deidroepiandrosterona, Hormônio Luteinizante/Folículo Estimulante, Prolactina, Estradiol, Estrona, Perfil lipídico e Ultra-sonografia transvaginal. **RESULTADOS:** Houve melhora dos ciclos menstruais, redução significativa do IMC, IFG, glicemia (jejum e 120min), ASCI, testosterona livre e colesterol total. Os níveis de testosterona total, androstenediona e IAL diminuíram significativamente aos quatro meses de tratamento mas retornaram aos valores basais com seis meses. Aumentou ($p < 0,05$) o ISI e a relação glicemia/insulina. **CONCLUSÃO:** A metformina é eficaz na síndrome de HAIR-AN: reduz o peso, a resistência insulínica, melhora a intolerância à glicose, os ciclos menstruais e o hiperandrogenismo.

Palavras-chave: hiperandrogenismo, resistência insulínica, anovulação crônica, metformina e obesidade.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Hiperandrogenismo (HA), Resistência Insulínica (IR) e Acantose Nigricans (AN), chamada *HAIR-AN Syndrome*, foi descrita em 1983 por Barbieri & Ryan. De acordo com esses autores era uma endocrinopatia subdiagnosticada porque a mulher com hiperandrogenismo não era comumente triada para resistência insulínica ou acantose nigricans.

Os primeiros relatos da associação de hirsutismo e hiperinsulinemia ocorreram em 1921 quando Achard & Thiers descreveram a “Diabética Barbada”. Aproximadamente uma década após, Stein & Leventhal (1935) descreviam a associação entre amenorréia e ovários policísticos sem correlacionarem com resistência insulínica.

Mais tarde, Kahn et. al (1976), associaram hiperandrogenismo, resistência insulínica e acantose nigricans baseando-se em uma distinta desordem acometendo meninas adolescentes, com designação da “síndrome tipo A”. Essas meninas eram virilizadas (aumento do volume muscular, clitorimegalia, calvície temporal, voz grave) e tinham resistência insulínica, diabetes mellitus e acantose nigricans. A síndrome tipo B ocorria em mulheres na pós-menopausa com resistência insulínica, hiperandrogenismo e história de doenças auto-imunes. O mecanismo celular de resistência insulínica na síndrome tipo B era a presença de anticorpos anti-receptor de insulina (Kahn et al., 1976).

Posteriormente, Flier et al. (1985), definiram um terceiro tipo de resistência insulínica, tipo-C, onde a anormalidade ocorre após a ligação da insulina ao seu receptor, e as pacientes apresentam características semelhantes as do tipo A. Nessa mesma década, vários autores (Burghen et al., 1980; Taylor et al., 1982; Barbieri et al., 1983; Flier et al., 1985; Stuart et al., 1987; Dunaif et al., 1987) relataram a associação de níveis elevados de insulina em mulheres portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), estabelecendo-se assim, uma correlação positiva entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo na SOP.

A heterogeneidade de manifestações clínicas da Síndrome dos Ovários Policísticos vem desafiando os melhores esforços dos pesquisadores em explicar sua etiopatogenia, com controvérsias se a síndrome representa uma ou múltiplas etiologias e ainda hoje sua etiologia é desconhecida (Hacihanefioglu, 2000). Além do que, a falta de ovulação associada a hirsutismo, obesidade, infertilidade e microcistos ovarianos, também está correlacionada com outras desordens endocrinológicas (Yen, 1980).

Em 1990, a *National Institutes of Health Consensus Conference*, como tentativa de uma padronização clínica para SOP, estabeleceram os seguintes critérios para o seu diagnóstico: a) disfunção menstrual tipo oligo ou amenorréia; b) hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne e alopecia androgênica) e/ ou hiperandrogenemia; c) exclusão de outras desordens, tais como Hiperprolactinemia, Hiperplasia de Adrenal Congênita de manifestação tardia, doenças da Tireóide, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios (Zawadzki & Dunaif, 1992).

Mais tarde, Franks (1995) denominou como Anovulação Crônica Hiperandrogênica (ACH), a associação de hiperandrogenismo e anovulação crônica em mulheres que não apresentavam moléstias subjacentes da adrenal ou da hipófise.

Estudos têm associado resistência insulínica na SOP com vários distúrbios metabólicos tais como : obesidade, dislipidemias, tolerância diminuída à glicose, risco aumentado para desenvolver diabetes mellitus e doença cardiovascular (Arslanian et al., 2001; Cibula et al., 2000; Conn et al., 2000; Escobar-Morreale et al., 2000; Louks et al., 2000).

A resistência insulínica representa uma condição onde a concentração de insulina considerada “normal” não produz um efeito biológico normal (Kahn, 1978). Nessa eventualidade, a célula beta do pâncreas tem papel fundamental, visto que, havendo reserva funcional, é capaz de elevar a síntese de insulina para compensar a resistência à sua utilização periférica (Barbieri & Hornstein, 1988). Para que haja aumento dos níveis séricos de insulina, deve haver resistência insulínica periférica, decréscimo de sua taxa de depuração hepática ou aumento de sua síntese pancreática (Barbieri & Hornstein, 1988)

Nas primeiras descrições da síndrome de HAIR-AN os autores já relatavam a sua ocorrência tanto em mulheres obesas como não-obesas (Barbieri et al., 1988; Nestler et al., 1989). A obesidade aumenta o risco para doença cardiovascular de maneira direta (Koch & Koch 1999). Reis et al, (1995), discriminando as pacientes com SOP em obesas e não-obesas, demonstraram que a hiperinsulinemia é um distúrbio freqüente na SOP, independente

da obesidade, porém é agravado por ela. A intolerância à glicose na obesidade abdominal é, ao menos parcialmente, devido a menor utilização de glicose mediada pela insulina (Pasquali et al., 1997).

Uma possível correlação entre resistência insulínica, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e dislipidemia associada à intolerância à glicose ou diabetes mellitus é denominada de Síndrome Metabólica (Alberti & Zimmet, 1998), antiga Síndrome X descrita por Reaven na década de 80. Os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica, propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) são: glicemia de jejum maior que 109 mg/dL ou glicemia de 2 horas, após sobrecarga de 75g de glicose, maior que 139 mg/dL; resistência insulínica; hipertensão arterial (pressão arterial sistólica e diastólica acima de 139 e 89 mmHg, respectivamente); hipertrigliceridemia maior que 150mg/dl e o HDL menor 35 mg/dl; obesidade central (IMC maior que 29Kg/m²) com cintura superior a 80cm em mulheres e 94cm em homens; microalbuminúria (acima de 19 microg/minuto (Alberti & Zimmet, 1998).

A relação entre a resistência insulínica e obesidade, particularmente aquela distribuída na parte superior do corpo, leva a uma diminuição da depuração de insulina pelo fígado, aumentando ainda mais a insulinemia (Pasquali et al., 1997; Speroff et al., 1995). Em pacientes obesas, a concentração de

receptores para insulina por adipócito está diminuída (Kahn et al., 1993). Entre as várias condições clínicas ligadas à resistência insulínica, a obesidade parece ser a mais prevalente e, por isso, a melhor estudada (Vicennati & Pasquali, 2000). A obesidade está presente em aproximadamente 44% das mulheres com SOP (Carmina & Lobo, 1999) sendo a obesidade visceral ou andróide (relação cintura quadril superior a 0,80) relacionada com resistência insulínica. Em mulheres com SOP, a obesidade contribui de maneira sinérgica para a resistência insulínica (Morin-Papunen et al., 2000).

A insulina, o fator de crescimento insulina símile tipo I (IGF- I) e o tipo II (IGF II), formam parte de uma família de proteínas com características estruturais semelhantes e funções biológicas sobrepostas. A insulina inicia sua ação em receptores de superfície específicos. Esses receptores são de natureza glicoproteica e sua estrutura formada de quatro unidades, duas unidades alfa que contém o sítio de ligação ao hormônio e duas unidades beta, que contém atividade tirosina-quinase. Ao unir-se à insulina, a subunidade alfa estimula a autofosforilação dos resíduos tirosina da subunidade beta. O receptor fosforilado ativa as fosfatases e quinases (segundos mensageiros) os quais, por sua vez, fosforilam proteínas específicas intracelulares ampliando sua cascata (Pardo-Palma, 1999).

O passo inicial na ação da insulina está na ligação desse hormônio com receptores de superfície das células (Moller & Flier, 1991) que ocasiona uma mudança na conformação do receptor resultando na ativação da proteína específica tirosina-quinase, ativadora intrínseca do receptor (Moller & Flier, 1991), (Goldfine, 1987). O receptor por si só é fosforilado (autofosforilação) conduzindo para ampliação do favorecimento na ativação da quinase iniciando uma fosforilação em cascata (Goldfine, 1987; Moller & Flier, 1991).

Subsequentes eventos incluem modulações intracelulares das atividades enzimáticas e, importantemente, estimulação da capacidade celular para captura e uso da glicose. Perturbações em alguns desses pontos podem resultar em resistência insulínica (Pardo-Palma, 1999).

O IGF-I é capaz de ligar-se ao receptor de insulina, porém com uma afinidade 100 a 1.000 vezes inferior a da insulina. A insulina por ter estruturas semelhantes ao receptor de IGF-I é capaz de ligar-se à este, porém com uma afinidade 500 vezes inferior ao fator de crescimento insulina-símile. O receptor IGF-II é totalmente diferente dos dois anteriores, pois não tem afinidade à insulina (Blundell et al., 1980, Häring & Obermaier-Kusser, 1990)..

Veldhuis et al., em 1985, demonstraram a presença de receptores de insulina e IGF-I em células da granulosa de

cerdos (Adashi et al., em 1985) e a presença de receptores de IGF-I em células da granulosa de ratas. Poretsky, (1991), demonstraram a de receptores de insulina em estroma ovariano de mulheres normais e com SOP. Em células da granulosa de mulheres normais, Hernández et al., em 1992, identificaram receptores IGF-I e IGF-II. Nas células da teca- intersticiais do ovário humano, também demonstrou-se a presença de receptores para insulina, IGF-I e IGF-II (El-Roeiy et al., 1993).

Barbieri et al. (1986), observaram que a insulina em altas concentrações estimulava a produção de andrógenos pelas células da teca em estroma ovariano obtido de mulheres com insulino resistência e hiperandrogenismo. A insulina atua sinergicamente com LH aumentando a produção de andrógenos pelas células tecais e do estroma de mulheres normais (Bergh et al., 1993). A insulina aumenta a capacidade de união do LH ao seu receptor e aumenta a ação de várias enzimas envolvidas na esteroidogênese (Magoffin et al., 1993). Tem ainda um efeito inibitório direto sobre a síntese de IGFBP-1. Ao diminuir a IGFBP-1 aumenta a concentração intraovárica de IGF-I potencializando sua ação. A insulina suprime os níveis circulantes da globulina transportadora dos hormônios sexuais(SHBG), aumentando a fração livre de androgenios. Os androgenios aumentados favorecem

atresia folicular e esta, como consequência, provoca uma diminuição da produção de estrogênios (Plymate et al., 1988).

O papel da secreção da insulina na patogênese da SOP tem sido assunto de importantes debates (Morin-Papunen et al., 2000). Na célula beta-pancreática normal, a insulina é secretada em resposta ao estímulo da glicose de modo bifásico, ou seja, com uma fase precoce, seguindo-se de aumento progressivo na secreção de insulina (segunda fase), ao longo de um estímulo presente de hiperglicemia (De Fronzo et al., 1979). Defeitos na fase precoce da secreção de insulina resultam em uma segunda fase hiperinsulinêmica podendo produzir, secundariamente, resistência insulínica pois, defeitos na produção de insulina na primeira fase ocasionam *down-regulation* nos receptores de insulina e em eventos pós-receptor (Mandarino et al., 1986). Holte et al. (1994) demonstraram, durante o teste de tolerância à glicose (TTG-endovenoso), que mulheres com SOP têm exagerada resposta na fase precoce e conseqüentemente resistência insulínica. Outros investigadores demonstraram defeitos na fase precoce da secreção de insulina e demora da hiperinsulinemia em mulheres com SOP (Ehrmann et al., 1995).

Dunaif em 1997, mostrou que o defeito da sensibilidade à insulina na SOP, pode encontrar-se na excessiva fosforilação sérica do receptor de insulina, o qual, em mudança,

inibe a insulina intracelular proximal que impulsiona a cascata, conduzindo para prejuízo da glicose oxidada e não-oxidada.

As pacientes com SOP têm aumento da atividade ovariana da enzima citocromo P450c17alfa e, essa enzima, está envolvida na biossíntese de androgenio através de suas atividades 17-alfa-hidroxilase e 17,20-liase (Nestler & Jakubowicz, 1996). Nas células da teca ovariana, o citocromo P450c17alfa converte a progesterona em 17alfa-hidroxiprogesterona através da atividade 17alfa-hidroxilase e também, converte a 17alfa-hidroxiprogesterona em androstenediona pela atividade 17,20-liase. Por sua vez a androstenediona é transformada em testosterona pela enzima 17beta-redutase. Esse padrão excessivo de androgenios produz atresia folicular e anovulação (Nestler & Jakubowicz, 1996; Ehrmann et al., 1995).

O citocromo p45017alfa está também presente na glândula adrenal e anormalidades intrinsecas dessa enzima poderia explicar um certo grau de hiperandrogenismo adrenal nas mulheres com SOP (Nestler & Jakubowicz, 1996).

Vinte a quarenta por cento das mulheres obesas com SOP têm mostrado intolerância a glicose ou Diabetes Mellitus não insulino-dependente (Dunaif, 1995). Recentemente, os estudos na síndrome de HAIR-AN têm confirmado essa alta incidência (Ehrmann et al., 1999; Legro et al., 1999; Cibula et al.,

2000). Escobar-Morreale et al., 2000, demonstraram alta prevalência de SOP em mulheres com diabetes mellitus tipo I. Assim como, Conn et al.(2000), verificaram incidência elevada de ovários policísticos em mulheres com diabetes mellitus tipo II. Além disso, o aumento da relação cintura quadril que traduz massa de gordura central correlaciona-se com resistência insulínica (Wajchenberg et al., 1992; Pardo-Palma, 1999; Taylor, 1998a).

A resistência insulínica pode ocorrer tanto em mulheres anovulatórias obesas como em não-obesas (Dunaif et al., 1989a). De acordo com Dunaif et al., 1992, a resistência à insulina na SOP difere daquela encontrada na obesidade. Na SOP, a diminuição na sensibilidade à insulina no adipócito é mais intensa e não depende das alterações na tolerância à glicose. Também não existem evidências de que o número e a afinidade dos receptores de insulina estejam diminuídos, como ocorre na obesidade (Jialal et al., 1987; Buffington et al., 1991).

A hiperinsulinemia tem sido relacionada, com risco aumentado para doença cardiovascular e dislipidemias (Taylor, 1998a). O fluxo aumentado de ácidos graxos livres, quando na presença de hiperinsulinemia, na obesidade abdominal, leva a aumento da síntese hepática de triglicérides, com produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL); e estas, por serem

anormais na composição não se fixam, como as VLDL normais, ao receptor LDL e são potencialmente aterogênicas (Wajchenberg et al, 1992). Premolli et al. (2000) em um estudo observacional com quatro grupos de pacientes (SOP e ovulatórias obesas, SOP e ovulatórias não-obesas) verificaram a influência conjunta da SOP e da obesidade no metabolismo lipídico. Mostraram que as alterações no perfil lipídico nas pacientes com SOP, estão relacionadas apenas à obesidade, pois, nessas pacientes, não encontraram elevação de nenhum componente do perfil lipídico em comparação com os grupos-controle.

Os possíveis mecanismos fisiopatológicos das interrelações entre obesidade, resistência à insulina e hiperandrogenismo são mostrados na Figura 1.

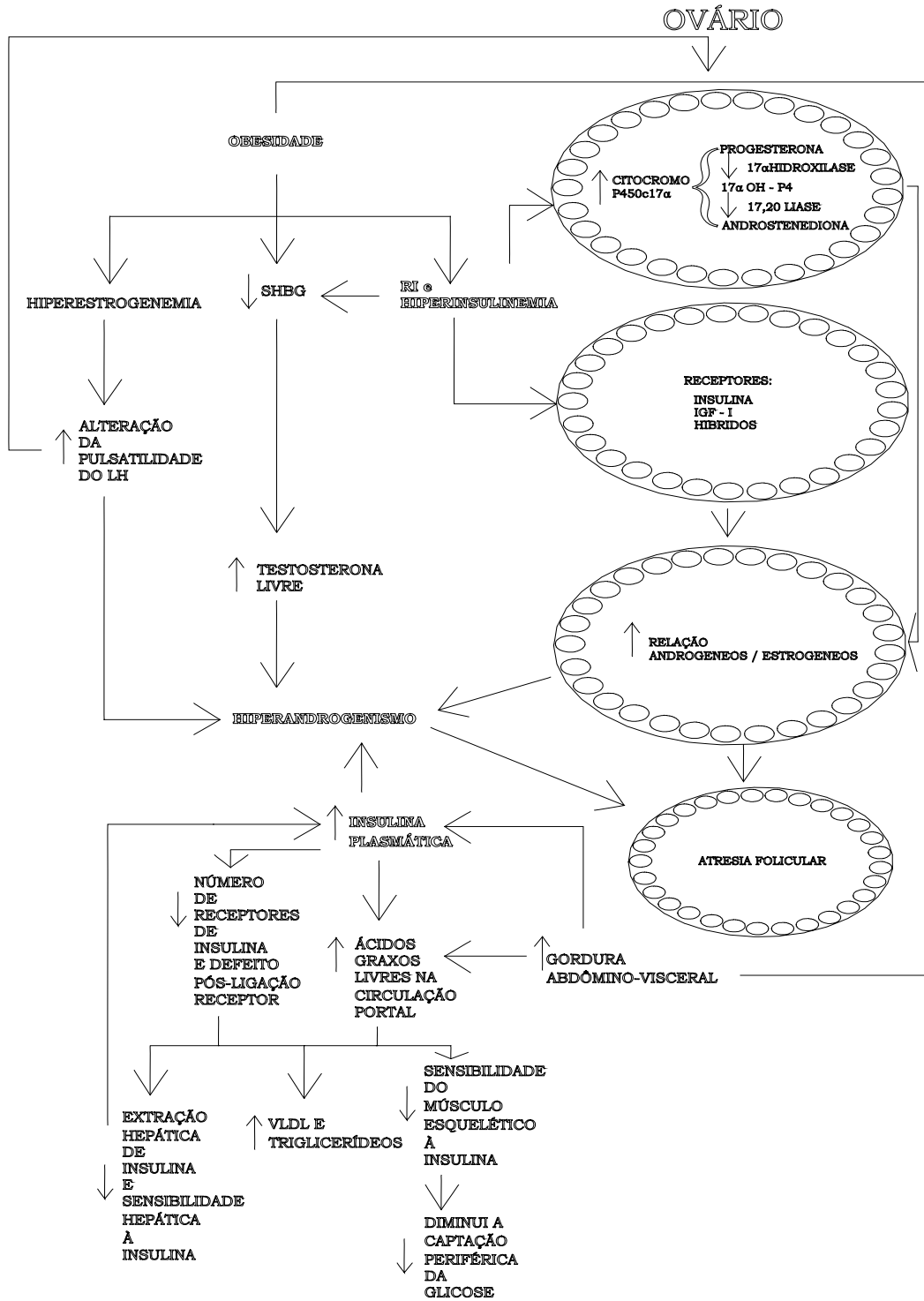


Figura 1–Possíveis mecanismos fisiopatológicos das inter-relações entre obesidade, resistência insulínica e hiperandrogenismo adaptado de Wajchenberg et al.,

1992; Nestler & Jakubowicz (1996); Pasquali et al. (1997).

Vários métodos para identificar a resistência insulínica têm sido demonstrados em pacientes com SOP, desde a simples mensuração da glicemia e insulinemia de jejum, passando pelo TTG oral ou endovenoso, até o sofisticado e dispendioso clamp euglicêmico hiperinsulinêmico (DeFronzo et al., 1979; Parra et al., 1994; Legro et al., 1998; Matsuda & DeFronzo, 1999; McDonald et al., 2000). A técnica do clamp euglicêmico consiste na melhor maneira de se avaliar essa resistência insulínica (DeFronzo et al., 1979; Matsuda & DeFronzo, 1999).

O teste de tolerância à glicose oral (TTGO) com dosagens de glicemia e insulinemia é o que mais tem sido utilizado, tanto em curvas de 2 horas (Norman et al., 1995) e (Reis et al., 1995), como em curvas de três horas (Azzis et al., 1995). Mota em 1993, definiu que o teor sérico da insulina, em qualquer tempo, é cerca de um terço do valor da glicemia nas mulheres normais, enquanto que na resistência à insulina os valores se aproximam ou mesmo ultrapassam aos da glicose. Pupo & Pupo, (1989), consideraram resistentes à insulina as pacientes que tivessem a área sob a curva da insulina (ASCI) maior que 300 μ IU/ml. 3 horas.

A simples mensuração da glicemia e insulinemia de jejum, tem sido utilizada nas pesquisas com pacientes com SOP

(Carmina et al., 1992; Parra et al., 1994; Morin-Papunen et al., 1998; Ehrmann et al., 1999). Parra et al., 1994 concluíram em sua pesquisa, avaliando grupos de mulheres com SOP, que tanto a hiperinsulinemia de jejum (maior que 16,8 μ IU/ml) como a relação glicemia/insulina de jejum, quando menor que 4,5, podem diferenciar mulheres com SOP e hiperinsulinemia, daquelas com SOP e normoinsulinemia. Encontraram uma sensibilidade de 75% e uma especificidade de 61% para a glicemia basal e uma sensibilidade de 79% e especificidade de 73% para a relação glicemia/insulina de jejum.

A maioria dos estudos têm demonstrado, com maior frequência, a relação glicemia/insulina (Crave et al., 1995; Legro et al., 1998) e a Área Sob a Curva de Insulina (ASCI), obtida do Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO), para avaliação da resistência insulínica (Reis et al., 1995; Norman et al., 1995; Azziz et al., 1995; Grassiotto, 1998; Soares, 1999; Arie, 2000; DeLeo, 2000; Pasquali et al., 2000).

Legro et al., em 1998, examinaram a correlação entre os níveis de glicose e insulina de jejum e após estimulação com o TTGO. Utilizaram a relação glicemia/insulina, a área sob a curva de insulina e de glicose e a razão desta ASCG/ASCI comparados com parâmetros do índice de sensibilidade à insulina obtidos pelo Teste Endovenoso de Tolerância a Glicose. O índice de

sensibilidade a insulina foi obtido pelo *Minimal-Model* (Bergman, 1989) e a área sob a curva foi determinada de acordo com a fórmula de Tai, 1994. Concluíram que a relação glicemia/insulina de jejum tem uma boa especificidade e sensibilidade para a mensuração em pacientes obesas, com SOP e não-hispânicas. A vantagem do índice de sensibilidade à insulina pelo método *Glucose Minimal Model* (MINMOD), é de permitir a avaliação da sensibilidade à insulina sob as condições dinâmicas do Teste Endovenoso de Tolerância à Glicose. McDonald et al., em 2000, concluíram que o índice de sensibilidade a insulina, utilizando-se do teste endovenoso de tolerância a glicose, obtido pelo *MINIMAL-MODEL*, resulta na avaliação da sensibilidade à insulina, o que não é aplicável com eficácia para os valores da glicemia e portanto não é aconselhável em mulheres com intolerância à glicose.

Já o teste de tolerância à glicose oral, ao contrário do endovenoso, não evita as diferenças individuais em absorção de glicose e as interferências do estímulo pelo trato gastrointestinal na liberação de insulina (Mahabeer et al., 1989).

Recentemente, Matsuda & DeFronzo em 1999, descreveram um método simples que produz um Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI) proveniente de medidas da glicemia e insulina durante o TTGO. Esses autores mostraram uma boa

correlação do ISI com o clamp euglicêmico mas não com a relação glicemia/insulina.

Muitos esquemas terapêuticos têm sido utilizados para o tratamento da SOP baseando-se na sua sintomatologia e, as pesquisas, direcionam-se para o emprego de novas drogas com atuação na resistência insulínica .

A metformina é uma biguanida obtida através da união de duas moléculas de guanidina e eliminação de amônio (Filizola et al., 1995). A droga foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA). A substituição de dois hidrogênios por grupos metila, aumenta a estabilidade metabólica da molécula evitando-se a formação de metabólitos potencialmente perigosos (Hollenbeck et al., 1991). A absorção da metformina ingerida por via oral é rápida e, ao cair na corrente sanguínea, não se liga a proteínas plasmáticas, circulando, portanto, de forma livre. A vida média biológica é curta, 2,8 horas, e se relaciona com o clearance de creatinina, indicando que existe acúmulo da droga em caso de insuficiência renal (Filizola et al., 1995; Joncas, 1972).

A metformina é considerada uma droga “anti-hiperglicemiante”, por sua capacidade de reduzir a hiperglicemia do paciente diabético sem provocar hipoglicemia (Giuliano et al., 1993). O efeito é extrapancreático, ou seja, amplia a resposta celular à ação da insulina (Dunn et al., 1984). A metformina

também tem um efeito redutor do peso corporal (Quintão, 1992). É possível que esse efeito decorra de uma certa ação anorexígena que a metformina provoca em alguns pacientes (Joncas, 1972). A figura 2 mostra os mecanismos de ação da metformina.

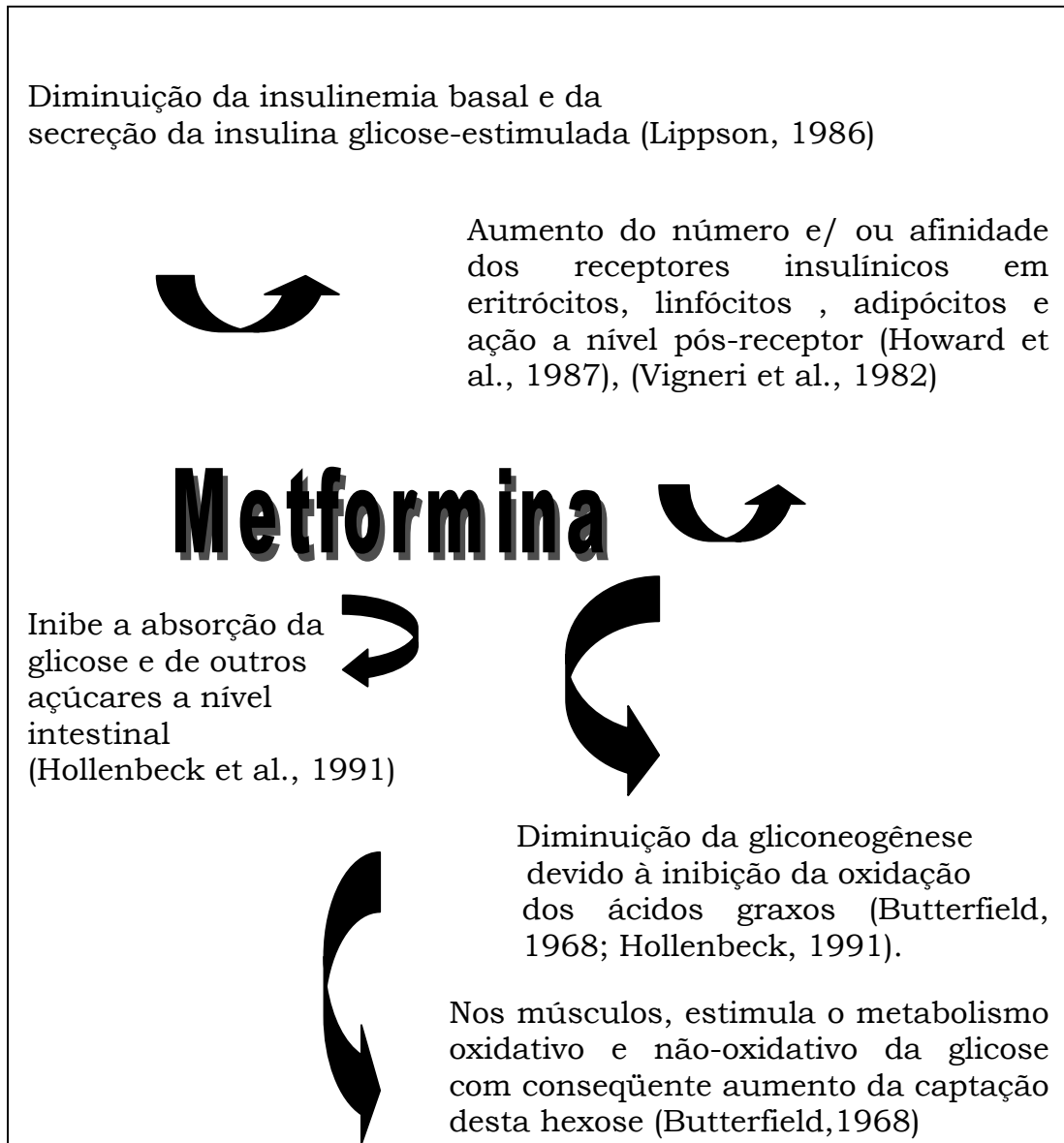


Figura 2 – Mecanismos de ação da metformina.

A metformina apresenta contra-indicações tais como: diabetes mellitus com tendência à cetose; infecções severas,

traumatismos e cirurgias; complicações crônicas do diabetes (nefropatia e retinopatia); insuficiência renal de qualquer etiologia; hepatopatia; uso abusivo de álcool - possibilidade de dano hepático concomitante e diminuição da oxidação do lactato pelo etanol; enfermidades cardíacas, vasculares ou respiratórias; gestação (Jabsa et al., 1981). O efeito indesejável mais temível é o surgimento de acidose lática que ocorre em pacientes nas quais, o uso da droga estaria contra-indicado (Bailey, 1993).

A descoberta da metformina ocorreu em 1950, na França, sendo Sterne, em 1959, o primeiro a utilizá-la como medicamento anti-hiperglicemiante (Kalkhoff et al., 1983). Os primeiros ensaios clínicos ocorreram tardiamente no Canadá, em 1960, estabelecendo-se que a droga era útil nos pacientes obesos com diabetes mellitus não-insulino-dependentes (Mahler, 1987).

Em 1994, apareceram os primeiros relatos de uso da metformina em mulheres anovulatórias hiperandrogênicas. Velazquez et al (1994) evidenciaram uma redução dos níveis insulínicos, melhora do padrão menstrual e inclusive gravidez, após oito semanas de tratamento, com simultâneas reduções do peso corporal e das concentrações da testosterona total e livre, acompanhado de aumento da Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais (SHBG). Subseqüentes estudos como o de Nestler & Jakubowicz (1996), reportaram que, mulheres obesas

com SOP, diminuíram a concentração de insulina e reduziram a atividade da enzima citocromo P45017alfa, melhorando o hiperandrogenismo. Açbay & Guinndogdu, em 1996, avaliando 16 com resistência insulínica, obesas e SOP, utilizaram metformina (850mg, duas vezes ao dia) por dez semanas, com grupo placebo. Esses autores não encontraram melhora da resistência insulínica e do peso. Entretanto, os achados de Ehrmann et al.(1997), quando estudaram mulheres obesas, não diabéticas com SOP, mostraram que a hiperinsulinemia e o excesso de androgênios não melhoraram com o uso da metformina. Estudos mais recentes mostram melhora do hiperandrogenismo com diminuição da resistência insulínica (Diamanti-Kandarakis et al., 1998; Moghetti et al.,2000).

Medicamentos que possam diminuir os níveis de insulina e conseqüentemente melhorar a resistência insulínica e o hiperandrogenismo ovariano, têm sido ultimamente utilizados apresentando resultados controversos (Nestler & Jakubowicz, 1996; Ehrmann et al, 1997; Diamanti-Kandarakis et al, 1998).

Esse estudo foi motivado a avaliar a eficácia de uma outra modalidade terapêutica para as mulheres com SOP e resistência insulínica que interferisse no mecanismo, hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, e não somente como vinha

ocorrendo até anos recentes em que as opções de tratamento eram apenas baseadas em sua sintomatologia.

2 OBJETIVO

Avaliar a eficácia da metformina em mulheres obesas com a síndrome de HAIR-AN, quanto às características clínicas envolvidas na síndrome, a resistência insulínica, ao padrão hormonal e ao perfil lipídico, por um período de 6 meses.

3 **PACIENTES E MÉTODOS**

3.1 Seleção das Pacientes

Foi realizado estudo clínico, prospectivo e intervencionista no período de março de 1998 a fevereiro de 1999.

Foram avaliadas, inicialmente, 19 mulheres portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), obesas, apresentando resistência insulínica e acantose nigricans.

As mulheres foram selecionadas do Ambulatório de Ginecologia Endócrina da Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista (UNESP), quando receberam informações sobre a metodologia do trabalho e os objetivos pretendidos com a sua realização. Todas concordaram em participar do estudo com o parecer favorável do Comitê de Ética em

Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, conforme as determinações legais que regem a pesquisa envolvendo seres humanos.

Durante o estudo, três pacientes perderam o seguimento. A primeira, engravidou no segundo mês de uso da medicação; a segunda, foi submetida a tratamento cirúrgico, colecistectomia, após cinco meses do início da pesquisa e a última, abandonou o tratamento no terceiro mês.

Os critérios de inclusão foram:

- diagnóstico da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), baseado no Consenso de 1990 pelo *National Institutes of Health – National Institutes of Child Health and Development* (NIH-NICHHD): a) disfunção menstrual (tipo oligomenorréia ou amenorréia); b) hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) e/ou hiperandrogenemia; c) exclusão de outras doenças, tais como hiperprolactinemia, hiperplasia de adrenal congênita de início tardio, tumores produtores de androgênios, doenças da tireóide e síndrome de cushing (Zawadzki & Dunaif, 1992);
- Obesidade: caracterizada através do Índice de Massa Corpórea (IMC) (Garrow & Webster, 1985) form.(1):

$$\text{IMC} = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m}^2\text{)} \quad (1)$$

Foram utilizados os critérios da Organização Mundial da Saúde de 1997 para o diagnóstico de obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 1997);

- presença de Resistência Insulínica: demonstrada através do Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) 75g, pelo valor da Área Sob a Curva de Insulina (ASCI). Adotamos como diagnóstico de resistência à insulina, ASCI maior que 6.000 ($\mu\text{IU/mL} \cdot 2 \text{ h}$), baseado nos resultados de Reis et al.(1995), com o grupo caracterizado por mulheres ovulatórias obesas (Tabela 1).

Tabela 1 - Níveis de Insulina ($\mu\text{IU/mL}$) e Área Sob a Curva de Insulina (ASCI) de mulheres ovulatórias obesas durante o Teste de Tolerância à Glicose Oral, segundo Reis et al.(1995).

	Tempo (minutos)					ASCI ($\mu\text{IU/mL} \cdot 2 \text{ h}$)
	0	30	60	90	120	
Média	5,8	44,3	67,1	55,3	49,0	5.827,1
Desvio Padrão	1,79	29,6	36,2	38,2	42,2	2.925,9

- presença de Acantose Nigricans: caracterizada por hiperpigmentação papilomatosa da pele, mais freqüentemente encontrada na vulva, axila e nuca (Grasinger , 1993);

Os critérios de exclusão foram :

- uso de medicação hormonal ou de qualquer outra medicação que interferisse no eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, no metabolismo de carboidratos e no perfil lipídico nos últimos noventa dias;
- evidências clínicas ou laboratoriais de doença hepática e renal;
- Hiperprolactinemia ou doenças da Tireóide: evidenciadas através das dosagens de Prolactina (PRL), Hormônio Tireo-Estimulante (TSH), e Tetra-iodotironina livre (T4livre);
- Síndrome de Cushing: evidenciada através do teste de supressão da dexametasona (dosagem de cortisol às 8h da manhã, após a administração de 1 mg de dexametasona às 23h do dia anterior). O teste era considerado positivo quando os níveis do cortisol eram superiores a 5µg/dL.
- Hiperplasia de Adrenal Congênita de início tardio (Deficiência da 21-hidroxilase): diagnosticada através do Teste do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH): realizado através da

administração, por via endovenosa, de ACTH (Cortrosyn®), 250µg. Este teste era considerado positivo quando os níveis de 17αHidroxiprogesterona, aos 60 minutos, eram superiores a 12ng/mL (New,1993; Dewailly et al.,1986).

- Diabetes Mellitus: utilizando-se os critérios de duas glicemias de jejum maiores ou iguais a 126 mg/dL recomendados pela *American Diabetes Association (ADA) (1997) (The Expert Committe on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 1997)*.

As características clínicas e laboratoriais das pacientes na admissão ao estudo estão apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente.

Tabela 2 – Características clínicas das pacientes com síndrome de HAIR-AN

Pac	Idade (anos)	G/P/A	CM	Peso (kg)	Altura (m)	IMC (kg/m ²)	RCQ	Clitóris (mm)	IFG	AN
1	26	0/0/0	A	115,800	1,56	47,58	0,98	3 × 5	21	I
2	20	0/0/0	O	77,500	1,52	33,54	1,01	3 × 3	16	M
3	34	2/2/0	A	86,000	1,52	37,22	0,96	4 × 3	15	M
4	21	0/0/0	A	99,500	1,59	39,36	0,96	4 × 4	25	I
5	24	0/0/0	A	78,000	1,57	31,64	0,85	4 × 4	16	L
6	25	1/1/0	O	90,200	1,58	36,13	0,83	3 × 3	15	M
7	39	2/2/0	O	110,000	1,53	46,99	1,01	3 × 4	12	M
8	14	0/0/0	O	80,100	1,60	30,90	0,88	3 × 3	11	M
9	35	0/0/0	O	87,700	1,56	36,04	0,89	3 × 4	9	L
10	23	0/0/0	R	74,000	1,57	30,00	0,86	6 × 5	18	M
11	25	0/0/0	A	95,800	1,60	37,42	1,01	5 × 5	15	I
12	31	2/2/0	O	81,900	1,54	34,53	0,87	3 × 3	18	M
13	28	0/0/0	R	124,700	1,65	45,80	0,95	3 × 4	15	M
14	30	0/0/0	A	92,400	1,63	34,78	0,94	3 × 3	2	L
15	17	0/0/0	O	81,100	1,64	30,15	0,92	6 × 4	15	M
16	40	6/1/5	O	88,100	1,57	35,81	0,93	5 × 5	12	I

G/P/A= Gestação/Paridade/Aborto

CM = padrão do Ciclo Menstrual

A=Amenorréia

O=Oligomenorréia

R=Regular

IMC=Índice de Massa Corpórea(peso/altura²)

RCQ=Relação Cintura (cm)/ Quadril (cm)

*Diâmetro longitudinal (mm) ×
Diâmetro transversal (mm)

IFG=Índice de Ferriman e Gallwey

AN = Acantose Nigricans

L=Leve M=Moderada I=Intensa

Tabela 3 – Níveis hormonais basais das pacientes com Síndrome de HAIR-AN.

Pac	LH mIU/ mL	FSH mIU/m L	LH/FS H	TEST T ng/dL	TEST L pg/dL	SHBG nmol/L	IAL	Δ4 ng/ mL	DHEA- S microg/ mL	E2 pg/ mL	E1 pg/ mL	PRL ng/ mL
1	6,40	3,10	2,06	85,22	10,94	11,50	25,69	3,17	183,00	44,90	94,89	9,60
2	1,00	3,50	0,29	50,41	3,22	22,20	7,87	4,99	250,00	42,20	57,56	7,20
3	3,20	4,40	0,73	158,50	8,07	30,80	17,84	4,26	358,00	28,80	50,45	9,30
4	2,60	2,10	1,24	174,73	10,36	22,80	26,57	2,15	214,00	43,90	21,97	7,10
5	4,40	5,00	0,88	147,01	7,45	28,20	18,07	3,84	314,00	58,70	91,52	13,20
6	1,10	5,80	0,19	63,29	3,19	27,30	8,04	2,95	199,00	31,60	42,65	7,10
7	2,30	5,90	0,39	42,41	1,70	42,90	3,43	1,63	147,00	27,70	31,09	12,20
8	2,30	1,40	1,64	78,60	7,14	21,40	12,73	4,99	506,00	173,00	196,85	19,30
9	1,40	1,80	0,78	36,16	2,58	20,00	6,27	2,13	130,00	45,80	110,03	10,80
10	2,80	7,50	0,37	42,84	3,34	16,40	9,06	3,37	280,00	29,50	70,28	7,40
11	1,30	2,20	0,59	81,80	6,84	11,50	24,66	4,49	150,00	42,40	46,48	5,30
12	8,80	4,80	1,83	77,38	6,76	35,20	7,62	3,83	96,90	43,10	130,85	5,80
13	1,10	5,50	0,20	40,70	1,71	22,20	6,36	1,60	171,00	28,00	24,29	5,90
14	10,20	4,60	2,22	95,83	6,77	33,40	9,95	5,33	148,00	44,90	164,87	7,20
15	9,20	6,80	1,35	62,19	5,89	28,50	7,57	3,67	235,00	43,50	38,85	12,40
16	4,48	9,60	0,47	264,88	9,83	27,60	33,27	6,26	64,60	147,00	66,71	16,90
\bar{X}	3,91	4,63	0,95	93,87	5,99	25,12	14,06	3,67	215,41	54,69	77,46	9,79
DP	3,10	2,25	0,68	63,58	3,04	8,41	9,09	1,37	109,89	42,24	51,20	4,09

Níveis referenciais de normalidade para a fase folicular

LH (mIU/mL) = 1,1 a 11,6

FSH (mIU/mL) = 3 a 14,4

TESTO T (ng/dL) = 20 a 81

TESTO L (pg/dL) = 0 a 3,9

SHBG (nmol/L) = 18 a 114

E2 (pg/mL) = 0 a 160

E1 (pg/mL) = 37,2 a 137,7

Δ4 (ng/mL) = 0,4 a 2,7

DHEA-S (microg/dL) = 35 a 430

E2 (pg/mL) = 0 a 160

E1 (pg/mL) = 37,2 a 137,7

PRL (ng/mL) = até 25

$$IAL = \frac{\text{Testosterona Total} \times 0,03467}{SHBG} \times 100$$

Nota. Para a conversão da testosterona total (ng/dL) para (nmol/L), multiplicou-se por 0,03467

3.2. Métodos

As mulheres selecionadas para o estudo foram submetidas ao tratamento com metformina, administrada diariamente, por via oral, em doses de 850mg (um comprimido) no desjejum e no horário do jantar, durante 6 meses. Foram instruídas a manter a dieta que usualmente já utilizavam, durante todo o período de uso da medicação.

O presente estudo consistiu-se em avaliações clínicas, laboratoriais, e ultra-sonográficas realizadas antes do início da metformina e com dois, quatro e seis meses de tratamento.

Todas as dosagens laboratoriais foram realizadas no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas de Botucatu – UNESP. As mulheres iniciaram o estudo na fase folicular do ciclo menstrual, ou em qualquer período, nos casos de oligomenorréia (ciclos com intervalos maiores que 35 dias e menores que 90 dias) e amenorréia (intervalos maiores que 90 dias).

O resumo esquemático da metodologia realizada em todas as pacientes estudadas está demonstrado na Figura 3.

	Antes	Basal	MESES		
			2	4	6
Avaliação Clínica					
•Padrão do Ciclo Menstrual	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•IMC	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•RCQ	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•IFG	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•Acantose Nigricans	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Avaliação da Resistência Insuliníca					
•G/I jejum	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•TTGO (75 g)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Curva de Glicemia e Insulina	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ASCG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ASCI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ISI	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
G/I jejum	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
G/I 120min	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosagens Hormonais					
•LH, FSH, LH/FSH	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• E2, E1, PRL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
• Δ4, DHEA-S	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
•Testo T, Testo L, SHBG, IAL	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Perfil Lipídico					
•Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicerídeos	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dosagens Bioquímicas Hepática e Renal					
•AST, ALT, Bilirrubina T, Uréia, Creatinina	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ultra-sonografia	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

REALIZADO NÃO REALIZADO

FIGURA 3 – Representação esquemática da metodologia.

3.2.1 Avaliação Clínica

- Padrão do Ciclo Menstrual: avaliado através de anamnese.
- Índice de Massa Corpórea (IMC): o peso e a altura foram obtidos após esvaziamento vesical em balança de regulação manual da marca Filizola (Brasil), graduada a cada 100 gramas, com capacidade até 150 kg. O critério utilizado para o diagnóstico de obesidade foi o da Organização Mundial da Saúde de 1997. Considerou-se IMC maior que 18,5, baixo peso; 18,5 – 24,9, normal; 25 – 29,9, pré-obesidade; 30 a 34,9, obesidade classe I; 35 a 39,9, obesidade classe II e; maior que 40, obesidade classe III (WHO, 1997).
- Relação Cintura Quadril (RCQ), foi calculada segundo a fórmula (2):

$$\text{RCQ} = \text{Cintura (cm)}/\text{Quadril (cm)} \quad (2)$$

Utilizou-se para suas medidas, fita de celulose inextensível, dividida em centímetros, com total de 1,5 metros, estando a paciente em posição ortostática. Considerou-se como cintura, a menor circunferência entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca e, como quadril, a maior circunferência medida sobre os grandes trocânteres, segundo a Organização Mundial da Saúde.

Foi considerada distribuição ginecóide quando RCQ menor que 0,80 e androgênica quando RCQ maior ou igual a 0,80 (Landin & Krotkieswski, 1989)

- Índice de Ferriman e Gallwey (IFG) modificado: utilizado para a classificação do hirsutismo, conforme os critérios adotados por Hatch et al. (1981). Considerou-se presença de hirsutismo, índice maior ou igual a 8.
- Acantose Nigricans: foi avaliada quanto a sua melhora clínica.
- Clitóris: foram realizadas medidas de seus diâmetros form.(3):

$$\text{Clitóris} = (\text{Diâmetro longitudinal} \times \text{Diâmetro transversal}) \quad (3)$$

Considerou-se clitorimegalia quando essa medida era maior que 6,5 e 4,4 mm respectivamente (Verkauf et al., 1992) e, índice clitorideano, superior a 35mm² (Tagatz et al., 1979)

- Pressão Arterial: medida em mmHg utilizando-se o aparelho esfigmomanômetro (*Tycos*®).
- A avaliação clínica foi realizada sempre pelo mesmo observador.

3.2.2 Avaliação da Resistência Insulínica - *Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO), 75g*

Realizado no período de dois a sete dias que antecederam ao início do uso da Metformina (pré-tratamento) e repetido com seis meses de tratamento, para determinação das curvas glicêmicas e insulinêmicas.

Após jejum noturno de 10 – 12 horas realizava-se o TTGO, com as mulheres sentadas, e a veia do antebraço era puncionada com cânula tipo *butterfly* número 21.

Após a colheita basal, administravam-se 75g de glicose (Dextrosol®), dissolvida em 200mL de água (WHO, 1985). O líquido era ingerido por um tempo máximo de 5 minutos, sendo o tempo zero marcado do início da ingestão. Foram colhidas amostras nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos. Colhia-se um volume de 3,5 mL para dosagem de insulina e, 3,5 mL para dosagem da glicose, com o gel separador para dosagem da glicose em tubos com gel separador. Para a realização das dosagens de insulina, as amostras eram centrifugadas, a 2.500 rotações por minuto(rpm), durante 10 minutos e estocadas a - 20°C até a realização do ensaio .

A dosagem da glicose era realizada no mesmo dia da colheita, pelo teste enzimático colorimétrico, glicose- oxidase, *Kit Merch-Biotrol*® e o resultado expresso em mg/dL.

Utilizando-se o TTGO (75g), os critérios para diagnóstico de diabetes mellitus e intolerância à glicose foram da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1985).(Tabela 4):

Tabela 4 – Critérios para o diagnóstico de intolerância à glicose e diabetes mellitus pelo TTGO (75G) segundo a WHO (1980, 1985).

	Tolerância à Glicose Normal			Tolerância à Glicose Diminuída			Diabetes Mellitus		
	Jejum	I	120 min	Jejum	I	120 min	Jejum	I	120 min
WHO 1985	≥ 115								
	e	< 200	< 140						
	< 140	ou		< 140	e	≥ 140	≥ 140	ou	≥ 200
	< 140	≥ 200	< 140			< 200			
	ou								
	< 115	< 200	< 140						

As dosagens de insulina no soro foram determinadas pelo método de radioimunoensaio já descrito anteriormente, em valores expressos em µIU/mL .Os erros intra e inter-ensaios não ultrapassaram 5, 2 % e 7, 2 %, respectivamente.

Os níveis de glicemia e insulina durante o TTGO foram utilizados para a avaliação da resistência insulínica, de acordo com os seguintes parâmetros:

Área Sob a Curva de Glicose (**ASCG**) (mg/dL . 2h) e Área Sob a Curva de Insulina (**ASCI**) (µIU/mL . 2h): soma das áreas dos trapézios nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos . A

área de cada trapézio foi calculada multiplicando-se a média de suas alturas pelo comprimento de sua base (Tai, 1994). Nas ordenadas foram colocados os valores da Glicemia (G) ou Insulina (I) e nas abscissas, os tempos durante o TTGO. Considerou-se resistência insulínica ASCI > 6.000, baseando-se nos resultados de Reis et al., 1995 form. (4) e (5), respectivamente.

$$ASCG = \frac{(Gli0+Gli30) \times 30}{2} + \frac{(Gli30+Gli60) \times 30}{2} + \frac{(Gli60+Gli90) \times 30}{2} + \frac{(Gli90+Gli120) \times 30}{2} \quad (4)$$

$$ASCI = \frac{(Ins0+Ins30) \times 30}{2} + \frac{(Ins30+Ins60) \times 30}{2} + \frac{(Ins60+Ins90) \times 30}{2} + \frac{(Ins90+Ins120) \times 30}{2} \quad (5)$$

Relação **Glicemia/ Insulina** em jejum e aos 120 minutos. Os valores de normalidade considerados foram, G/I jejum $\geq 4,5$ e aos 120min ≥ 1 (Legro et al., 1998). form.(6):

$$\mathbf{Glicemia/ Insulina = G (mg/dL) / I (\mu IU/mL)}$$

(6)

Os valores de normalidade considerados foram, G/I jejum $\geq 4,5$ e aos 120min ≥ 1 (Legro et al., 1998).

- Índice de Sensibilidade à Insulina (**ISI**), obtido pela fórmula expressa por 10.000 dividido pela raiz quadrada do produto da glicemia e insulina de jejum mutiplicado pelo produto das médias da glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min do TTGO (Matsuda & De Fronzo, 1999) form. (7):

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{Gi0 \times Ins0 \times \frac{Gi0 + Gi30 + Gi60 + Gi90 + Gi120}{5} \times \frac{Ins0 + Ins30 + Ins60 + Ins90 + Ins120}{5}}}$$

(7)

3.2.3 Dosagens Hormonais

As amostras de sangue foram obtidas em jejum de no mínimo 8 horas, nos tempos basal (dia do início da metformina, antes da primeira dose) e aos 2, 4 e 6 meses de tratamento. Foram colhidos 30 mL de sangue em cada tempo, com cânula tipo *butterfly* 21. As amostras sanguíneas foram separadas em 10 mL, para a execução da avaliação laboratorial (Glicemia, Perfil Lipídico, Hepática e Renal) e 20 mL foram centrifugados a 2.500 rpm por 10 minutos, quando o soro era separado e congelado a - 20°C para realização das dosagens hormonais.

As dosagens da **Insulina** no soro foram determinadas pelo método de radioimunoensaio, empregando-se

para tanto a insulina DSL-1600 (*Diagnostic Systems* –Texas). O erro intra-ensaio e a dose mínima detectada foram de 5,2% e 0,06 μ IU/mL, respectivamente. Os resultados foram expressos em μ IU/mL

O **Hormônio Luteinizante (LH)** e o **Hormônio Folículo-Estimulante (FSH)** foram dosados pelo método quimioiluminescência, no aparelho *IMMULITE* DPC MED LAB, com *Kit da DPC (Diagnostic Products Corporation - USA)*. Valores normais referenciais 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); LH até 14 e FSH = 1,2 - 9 (fase lútea). Os erros intra-ensaios foram de 5,7% e 6,4%, respectivamente. Os resultados de ambos hormônios foram expressos em mIU/mL. A dose mínima detectada do LH foi 0,7 mIU/mL e do FSH, 0,1mIU/mL. Foi calculado ainda, a relação LH (mIU/mL) / FSH(mIU/mL) em todos os tempos do estudo.

A **Prolactina (PRL)** foi dosada pelo método quimioiluminescência, utilizando-se *Kit* DPC. O erro intra-ensaio foi de 6,2% e a dose mínima detectada, 0,5ng/mL. Considerou-se valor normal referencial até 25 ng/mL.

O **Estradiol (E2)** foi dosado pelo método quimioiluminescência, utilizando-se *Kit* da DPC. O erro intra-

ensaio foi de 9,3% e a dose mínima detectada, 12pg/mL. Os valores normais referenciais foram: a) fase folicular: indetectável – 160 pg/mL; b) período peri-ovulatório: 34 – 400 pg/mL; c) fase lútea: 27 – 246 pg/mL.

A **Estrona (E1)** foi dosada por radioimunoensaio utilizando-se o *Kit* do laboratório DSL (Diagnostic Systems Laboratories). Os resultados foram expressos em pg/mL. O erro intra-ensaio foi de 6,4% e a dose mínima detectada, 1,2 pg/mL. Valores normais referenciais considerados (pg/mL): 37,2 – 137,7 (fase folicular); 49,8- 114,1 (fase lútea) e 59,9 – 229,2 (período peri-ovulatório).

O **Sulfato de Deidroepiandrosterona (DHEA-S)** foi dosado pelo método quimioiluminescência. O erro intra-ensaio foi de 8,24% e a dose mínima detectada, 2 µg/dL Os resultados foram expressos em µg/dL. O valor referencial normal foi de 35 – 430 µg/dL.

A **Androstenediona (Δ4)** foi dosada por radioimunoensaio de fase sólida , utilizando-se *Kit* da DPC. O erro intra-ensaio foi de 5,7% e a dose mínima detectada, 0,04ng/mL. Os resultados foram expressos em ng/mL. O valor normal referencial foi de 0,4 – 2,7ng/mL.

A **Testosterona Total** e a **Testosterona Livre** foram dosadas no plasma por radioimunoensaio de fase sólida,

utilizando-se *Kit* da DPC. O erro intra-ensaio foi de 7,4 e 3,8%, respectivamente. A dose mínima detectada da Testosterona Total foi de 10ng/dL e da testosterona Livre, 0,15 pg/mL. Os resultados foram expressos em ng/dL (Testosterona Total) e pg/mL (Testosterona Livre). Os valores referenciais foram de 20 – 81ng/dL (Testosterona Total) e 0 – 3,9 pg/mL (Testosterona Livre).

A **Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais (SHBG)** foi dosada pelo método quimioiluminescência utilizando-se *Kit* da DPC. Os resultados foram expressos em nmol/L. O erro intra-ensaio foi de 6,46%. O valor referencial de normalidade foi de 18 – 114 nmol/L, levando-se em consideração mulheres com níveis de testosterona total normais.

O **Índice de Androgênios Livres (IAL)** foi obtido utilizando-se os valores da Testosterona Total e do SHBG (Siiteri & Simberg, 1986) form. (8):

$$\text{IAL} = \frac{\text{Testosterona Total} \times 0,03467}{\text{SHBG}} \times 100$$

(8)

Para a conversão da Testosterona Total de ng/dL para nmol/L, multiplicou-se seu valor por 0,03467 (Young, 1987).

3.2.4 Perfil Lipídico

O perfil lipídico consistiu-se em dosagens de Colesterol Total, Lipoproteína de Alta Densidade (HDL), Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL) e Triglicerídeos (TG). Foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico utilizando-se reagentes comerciais específicos da marca *Sera-Pack* (Bayer,USA), com exceção do LDL o qual foi calculado pela fórmula de Friedewald (Friedewald et al., 1972) form. (9):

$$\mathbf{LDL = Colesterol Total - (HDL+ VLDL)} \quad \mathbf{(9)}$$

A Lipoproteína de Muito Baixa Densidade (VLDL) foi calculada pelo valor dos Triglicerídeos dividido por cinco.

A leitura foi processada pelo analisador bioquímico automático, modelo RAXT (*Technicon*, USA). Os valores foram expressos em mg/dL. Valores referenciais (mg/dL): a) Colesterol Total: desejável- menor que 200, limítrofe - de 200 a 239 e elevado - maior ou igual a 240; b) HDL: acima de 35; c) LDL: desejável - inferior a 130, limítrofe - de 130 a 159 e elevado- superior a 159.

Triglicerídeos: de 10 a 19 anos – até 130 e acima de 19 anos – até 200.

3.2.5 *Dosagens Bioquímicas (Hepática e Renal)*

As dosagens da Alanina aminotransferase (ALT), do Aspartato aminotransferase (AST), e das Bilirrubinas foram realizadas pelo método (*UV – test*). A leitura foi processada pelo Analisador Bioquímico Automático modelo RAXT (*Technicon, USA*) a 37°C. Os resultados foram expressos em U/L (AST e ALT) e em mg% (Bilirrubinas). Valores referenciais (U/L): AST (de 7 a 45) e ALT (de 9 a 44). A faixa de normalidade para a Bilirrubina total foi de 0,1 a 1,4 mg%.

As dosagens de Uréia e Creatinina foram realizadas pelo método enzimático colorimétrico. Os resultados foram expressos em mg/dL. A faixa de normalidade da uréia foi de 10 a 45 mg/dL e da creatinina, de 0,6 a 1,0 mg/dL.

3.2.6 *Avaliação Ultra-sonográfica*

Todas as mulheres foram submetidas à ultrasonografia antes e com 6 meses de uso da metformina. Os exames foram realizados pelo mesmo observador.

Sempre que possível, utilizou-se a via transvaginal, com o aparelho *Shimadzu*, modelo *Shimasonic SDL - 310* (*Shimadzu Corporation Kyoto*) com transdutor de 5,0 mhz).

Para a via abdominal, foram utilizados transdutores de 3,5 mhz com o mesmo aparelho.

Os volumes ovarianos foram obtidos através do produto dos seus três diâmetros multiplicado por uma constante (0,52) (O'Herlihy et al., 1980) form. (10):

$$\text{Volume Ovariano} = \text{Longitudinal} \times \text{Ântero-posterior} \times \text{Transverso} \times 0,52$$

(10)

Para a classificação dos ovários policísticos, pela ultra-sonografia, utilizamos os critérios descritos por Adams et al.(1986): presença de 10 ou mais cistos distribuídos periféricamente, com diâmetro de 2 a 8 mm, associado ao aumento do estroma.

3.3 Análise Estatística

Os resultados foram apresentados através de tabelas, figuras e medidas de posição e variabilidade:

- Média da Amostra (\bar{X}), Desvio Padrão da Amostra (DP), Erro Padrão da Média (EP), Mediana (M)

As variáveis em estudo foram analisadas durante todos os tempos da pesquisa (basal, 2, 4 e 6 meses), através do *Teste-t de Student*, para as variáveis com distribuição normal (Montgomery, 1997) e pelo Teste não-paramétrico de Wilcoxon (Dixon & Massey, 1969) especificamente para: IMC, RCQ, IFG, ASCG, ASCI, relação Glicemia/Insulina (jejum e 120 minutos), Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI), relação LH/FSH e Índice de Androgênios Livres (IAL)

Os testes foram feitos ao nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O programa utilizado foi o *Statistica for Windows* versão 5.1 série 796 (Statsoft).

RESULTADOS

A idade das 16 pacientes estudadas variou de 14 a 40 anos, com média \pm desvio padrão de $27,00 \pm 7,48$ anos. Com relação ao ciclo menstrual: oito pacientes (50%) apresentavam oligomenorréia; seis (37,5%), encontravam-se em amenorréia e; duas (12,5%), tinham ciclos menstruais regulares. Durante o período de seis meses observou-se, quanto ao padrão do ciclo menstrual, melhora com intervalos regulares na maioria das pacientes (12/14) (Nº1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15 e 16). Duas (Nº 4 e 14), permaneceram em amenorréia durante todo o tratamento (Tabela 5).

Todas as pacientes referiram a ocorrência de episódios de evacuações líquidas ou semi-líquidas durante o primeiro mês de tratamento, como único efeito colateral.

Tabela 5 – Padrão do ciclo menstrual das pacientes com síndrome de HAIR-AN antes e durante os 6 meses de uso da metformina

Pac	CICLO MENSTRUAL			
	BASAL	MESES		
		BASAL - 2	2 - 4	4 - 6
1	A	A	(1M)	(2M)
2	O	(2M)	(2 M)	(2M)
3	A	(1M)	(2M)	(2M)
4	A	A	A	A
5	A	(1M)	(2M)	(1M)
6	O	(1M)	(2 M)	(1M)
7	O	(1M)	(2M)	(2M)
8	O	(2M)	(2M)	(2M)
9	O	(2M)	(2M)	(2M)
10	R	(2M)	(2M)	(2M)
11	A	A	A	A
12	O	A	(1M)	(1M)
13	R	(2M)	(2M)	(3M)
14	A	A	A	(2M)
15	O	(1M)	(2M)	(2M)
16	O	(2M)	(2M)	(2M)

Regular (R) = intervalo de 25 a 35 dias

Oligomenorréia (O) = intervalos maiores que 35 dias

Amenorréia (A) = intervalos maiores que 3 meses

(1M)=1 MENSTRUACÃO

(2M)= 2 MENSTRUACÕES

(3M)=3 MENSTRUACÕES

A maioria das pacientes (10/16) (62,5%) tinham antecedente familiar de diabetes mellitus (№ 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13,14 e 16). Todas as pacientes apresentavam obesidade androgênica (IMC \geq 30 e RCQ $>$ 0,80) sendo que, 43,75% com obesidade tipo I, 37,5% tipo II e 18,75% tipo III. Durante o

tratamento com a metformina pudemos observar redução significativa do IMC (Teste não-paramétrico de Wilcoxon) aos 2, 4 e 6 meses (Figura 4).

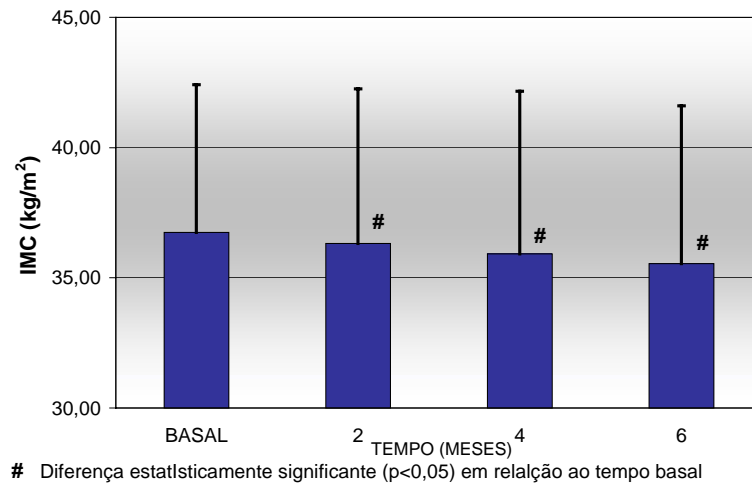


Figura 4 – Médias \pm desvio padrão do IMC nos tempos basal, 2, 4 e 6 meses de tratamento em pacientes com síndrome de HAIR-AN.

A relação cintura/quadril não teve alteração significativa, durante os 6 meses do tratamento (Figura 5)

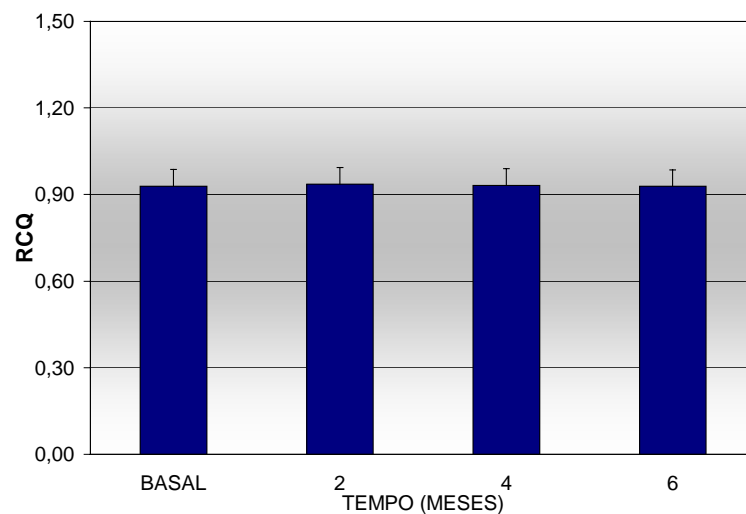


Figura 5 – Médias \pm desvio padrão da RCQ nos tempos basal, 2,4 e 6 meses de uso da metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

A tabela 6 mostra as análises estatísticas do IMC e RCQ durante todo o tratamento.

Tabela 6 - Análise estatística do IMC (Kg/m²) e RCQ durante o estudo

IMC (kg/m²) e RCQ	n	T	Z_(calculado)	p
IMC - Basal IMC - 2 meses	16	20,00	2,48	0,013*
IMC - Basal IMC - 4 meses	16	17,00	2,64	0,008*
IMC - Basal IMC - 6 meses	16	13,00	2,84	0,004*
RCQ - Basal RCQ - 2 meses	16	30,00	1,083	0,2787
RCQ - Basal RCQ - 4 meses	16	54,00	0,341	0,7333
RCQ - Basal RCQ - 6 meses	16	60,00	0,414	0,6791

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = soma dos scores

O índice de ferriman e gallwey variou de 2 a 25, com hirsutismo presente em 93,75% (15/16) sendo normal em apenas uma (Nº 14). O IFG apresentou redução significativa, com 6 meses do tratamento (Figura 6).

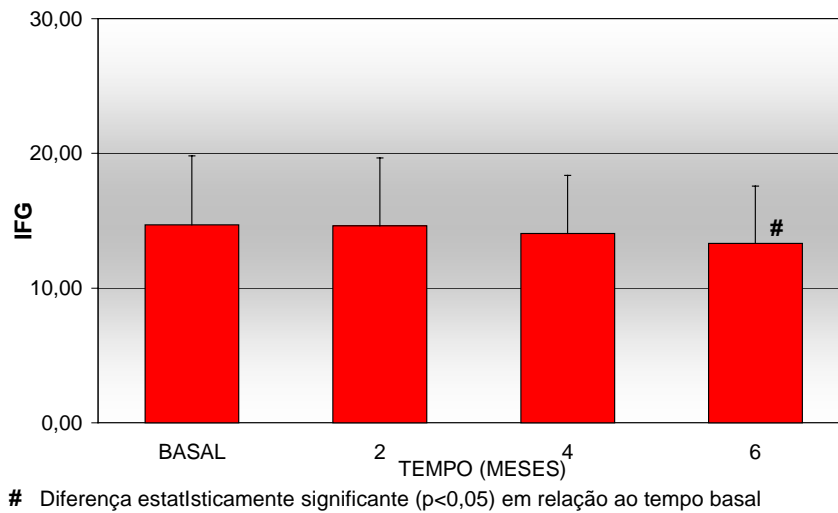


Figura 6 – Média \pm desvio padrão do Índice de Ferriman e Gallwey das pacientes com síndrome de HAIR-AN nos tempos basal 2, 4 e 6 meses.

A acantose nigricans estava presente em todas as pacientes, em regiões da nuca, axila e virilha, com maior frequência e intensidade na nuca.

As medidas do clitóris se encontraram dentro dos padrões normais de acordo com os critérios utilizados e, permaneceram inalteradas durante todo o tratamento.

Quanto à fertilidade das mulheres do estudo, sete (43,75%) (N^o 1, 2, 4, 5, 9, 11 e 14) apresentavam infertilidade primária e três (18,75%) (N^o 6, 12, e 16), secundária. Duas pacientes tinham sido submetidas a laqueadura tubárea (N^o 3 e 7). Três pacientes negaram relação sexual até o momento (N^o 8, 10 e 15) e uma (N^o 13) utilizava contracepção de barreira.

De acordo com os critérios da World Health Organization (WHO) de 1980, 1985, durante o TTGO (75g), encontramos 50% de pacientes com tolerância à glicose diminuída (Nº 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11 e 16) e uma (6,25%) com diabetes mellitus (Nº 9). As demais, encontravam-se com níveis normais de tolerância à glicose (Nº 5, 8, 10, 12, 13, 14, 15) conforme a Tabela 7.

O uso da metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN mostrou redução significativa da glicemia de jejum e aos 120 minutos obtida através do TTGO comparando-se seus valores basais com seis meses de tratamento.

Todas as pacientes apresentavam resistência insulínica (ASCI > 6.000) na admissão ao estudo. Os níveis de insulina durante o TTGO antes do tratamento estão referidos na Tabela 7.

A tabela 8 mostra os níveis de glicose e insulina durante o TTGO, com 6 meses de uso da metformina. Observamos redução da glicemia de jejum e aos 120 min ($p < 0,05$).

Tabela 7 – Valores plasmáticos da glicose (mg/dL), insulina (μIU/mL), ASCG (mg/dL. 2h) e ASCI (μIU/mL. 2h) durante o TTGO, **antes** do tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL (ANTES)												
PAC	GLICEMIA						INSULINA					
	0min	30min	60min	90min	120 min	ASCG	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	ASCI
1	102,00	168,00	161,00	136,00	153,00	17.775,00	131,57	771,68	6.382,94	675,39	888,37	250.199,34
2	99,00	201,00	192,00	168,00	150,00	20.565,00	96,28	181,88	540,51	2.002,50	4.354,58	148.509,60
3	94,00	160,00	177,00	173,00	161,00	19.125,00	45,36	783,43	810,70	309,84	392,06	63.680,40
4	97,00	174,00	219,00	216,00	183,00	22.470,00	62,00	217,83	629,98	2.182,14	663,81	101.785,65
5	99,00	160,00	150,00	140,00	139,00	17.070,00	16,79	125,03	199,12	159,18	175,82	17.389,05
6	106,00	115,00	117,00	118,00	140,00	14.190,00	21,50	138,09	114,07	114,07	149,93	13.558,35
7	112,00	169,00	202,00	165,00	157,00	20.115,00	31,78	118,29	300,49	308,53	244,63	25.965,45
8	90,00	153,00	145,00	130,00	123,00	16.035,00	30,02	264,63	199,24	241,49	172,89	24.204,45
9	111,00	227,00	170,00	238,00	216,00	23.955,00	123,45	109,38	146,13	142,06	602,73	22.819,80
10	91,00	120,00	113,00	118,00	125,00	13.770,00	10,39	67,62	52,06	53,70	54,22	6.170,55
11	107,00	149,00	187,00	193,00	181,00	20.190,00	26,98	99,14	156,07	255,06	341,29	20.832,15
12	78,00	110,00	116,00	98,00	118,00	12.660,00	35,23	360,86	439,00	362,24	283,51	39.644,10
13	99,00	137,00	130,00	105,00	100,00	14.145,00	29,17	217,00	334,26	158,16	46,96	22.424,55
14	92,00	150,00	156,00	136,00	126,00	16.530,00	6,37	162,47	92,39	79,87	68,03	11.157,90
15	91,00	162,00	91,00	117,00	132,00	14.445,00	31,05	309,16	125,67	133,62	206,39	20.615,10
16	112,00	201,00	204,00	162,00	164,00	21.150,00	87,93	753,23	4.227,82	3.110,00	2.836,50	286.593,15
\bar{X}	98,75	159,75	158,13	150,81	148,00	17.761,88	49,12	292,48	921,90	642,99	717,61	67.221,85
DP	9,42	31,75	37,65	39,93	29,12	3.434,47	39,53	249,37	1.768,69	925,25	1.180,62	87.280,61

Tabela 8 – Valores plasmáticos da glicose (mg/dL), insulina (μ IU/mL), ASCG (mg/dL. 2h) e ASCI (μ IU/mL. 2h) durante o TTGO, com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ORAL (COM 6 MESES)												
PAC	GLICEMIA						INSULINA					
	0min	30min	60min	90min	120 min	ASCG	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min	ASCI
1	94,00	154,00	128,00	109,00	113,00	14.835,00	50,93	299,82	366,69	258,28	201,95	31.536,90
2	84,00	160,00	145,00	126,00	93,00	15.585,00	24,44	348,45	485,56	495,97	263,36	44.216,40
3	85,00	175,00	153,00	157,00	150,00	18.075,00	51,37	557,10	445,19	518,50	339,81	51.491,40
4	94,00	158,00	167,00	162,00	164,00	18.480,00	66,49	212,10	301,78	329,61	376,32	31.946,85
5	87,00	107,00	80,00	81,00	81,00	10.560,00	9,53	175,61	65,71	75,35	47,64	10.357,65
6	101,00	161,00	128,00	121,00	129,00	15.750,00	24,68	222,66	156,09	100,19	136,31	16.783,05
7	102,00	168,00	212,00	192,00	149,00	20.925,00	51,20	314,57	402,01	446,89	443,49	42.324,45
8	74,00	126,00	155,00	135,00	141,00	15.705,00	44,96	144,05	254,62	220,38	255,40	23.076,90
9	82,00	169,00	195,00	187,00	130,00	19.710,00	13,13	104,20	127,30	146,13	151,42	13.797,15
10	88,00	122,00	115,00	114,00	58,00	12.720,00	5,37	123,95	62,42	59,32	7,42	7.562,55
11	98,00	136,00	150,00	142,00	133,00	16.305,00	29,85	143,45	239,49	218,27	182,03	21.214,50
12	85,00	110,00	122,00	115,00	69,00	12.720,00	16,67	246,28	268,58	235,49	55,11	23.587,20
13	84,00	120,00	112,00	107,00	100,00	12.930,00	13,49	190,68	135,90	90,74	44,46	13.388,85
14	79,00	139,00	179,00	124,00	57,00	15.300,00	9,32	129,02	246,43	130,68	23,24	15.672,30
15	97,00	177,00	154,00	141,00	142,00	17.745,00	16,04	154,63	108,97	91,36	91,45	12.261,15
16	98,00	222,00	258,00	162,00	199,00	23.715,00	52,24	784,93	356,58	717,23	657,78	66.412,85
\bar{X}	89,50	150,25	153,31	135,94	119,25	16.316,25	29,98	259,47	251,46	258,40	204,82	26.601,88
DP	8,35	30,05	43,11	30,09	40,25	3.388,60	19,73	180,75	134,35	193,55	179,16	16.836,01

As médias dos níveis glicêmicos e insulinêmicos durante o TTGO estão demonstradas nas Figuras 7 e 8.

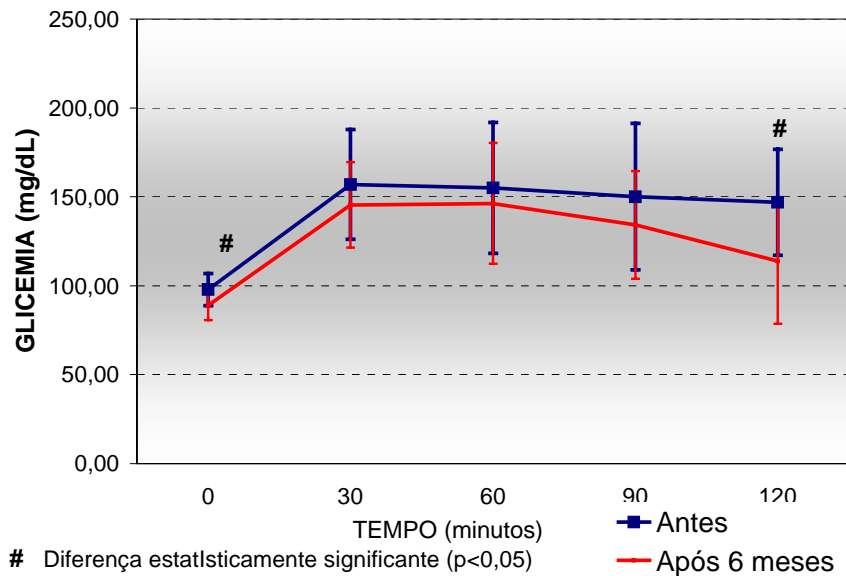


Figura 7 – Médias \pm desvio padrão dos níveis de glicemia durante o TTGO, antes e após 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

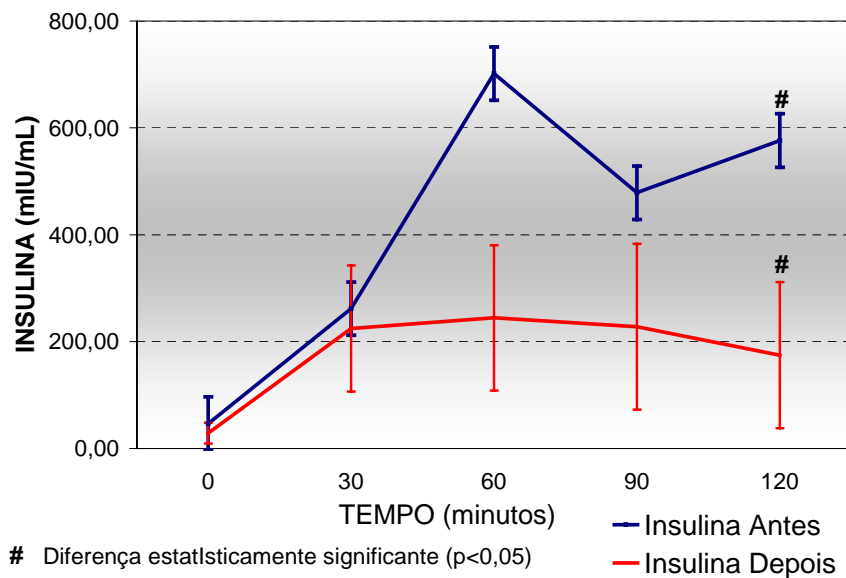


Figura 8 – Médias \pm desvio padrão dos níveis de Insulina durante o TTGO, antes e após 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

Tabela 9 – Análise estatística da glicemia (mg/dL) durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

GLICEMIA (mg/dL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	T (calculado)	GL	P
G-0min- Antes	98,75	9,42						
G-0min-6 meses	89,50	8,35	16	9,25	8,72	4,24	15	0,001*
G-30min-Antes	159,75	31,75						
G-30min-6 meses	150,25	30,05	16	9,50	27,30	1,39	15	0,184
G-60min-Antes	158,13	37,65						
G-60min-6 meses	153,31	43,11	16	4,81	37,59	0,51	15	0,616
G-90min-Antes	150,81	39,93						
G-90min-6 meses	135,94	30,09	16	14,88	28,98	2,05	15	0,058
G-120min-Antes	148,00	29,12						
G-120min-6meses	119,25	40,25	16	28,75	35,27	3,26	15	0,005*

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

As médias da insulina durante o TTGO, antes e com 6 meses de tratamento com metformina estão demonstradas na Figura 8 e Tabela 10. Houve redução, porém, não significativa dos níveis de insulina durante o TTGO.

Tabela 10 – Análise estatística (teste t de Student) da insulina ($\mu\text{IU/mL}$) durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

Insulina ($\mu\text{IU/mL}$)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	t (calculado)	GL	p
I-0min-antes	49,12	39,53						
I-0min-6meses	29,98	19,73	16	19,1	37,26	2,05	15	0,057
I-30min-antes	292,48	249,37						
I-30min-6meses	259,47	180,75	16	33,0	161,65	0,817	15	0,426
I-60min-antes	921,90	1.768,69						
I-60min-6meses	251,46	134,35	16	670,4	1.719,82	1,58	15	0,139
I-90min-antes	642,99	925,25						
I-90min-6meses	258,40	193,55	16	384,6	788,71	1,95	15	0,070
I-120min-antes	717,61	1.180,62						
I-120min-6meses	204,82	179,16	16	512,8	1.101,39	1,86	15	0,082

I = insulina

A ASCG diminuiu, mas não com significância (Figura 9 e Tabela 11). As pacientes desse estudo mostraram redução significativa da ASCI com seis meses de uso da metformina (Figura 10 e Tabela 11).

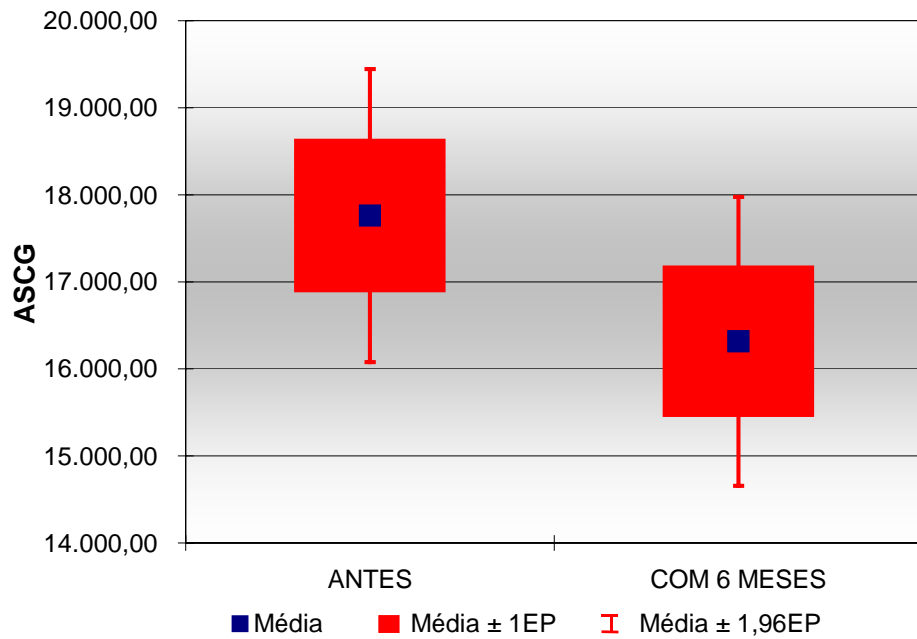
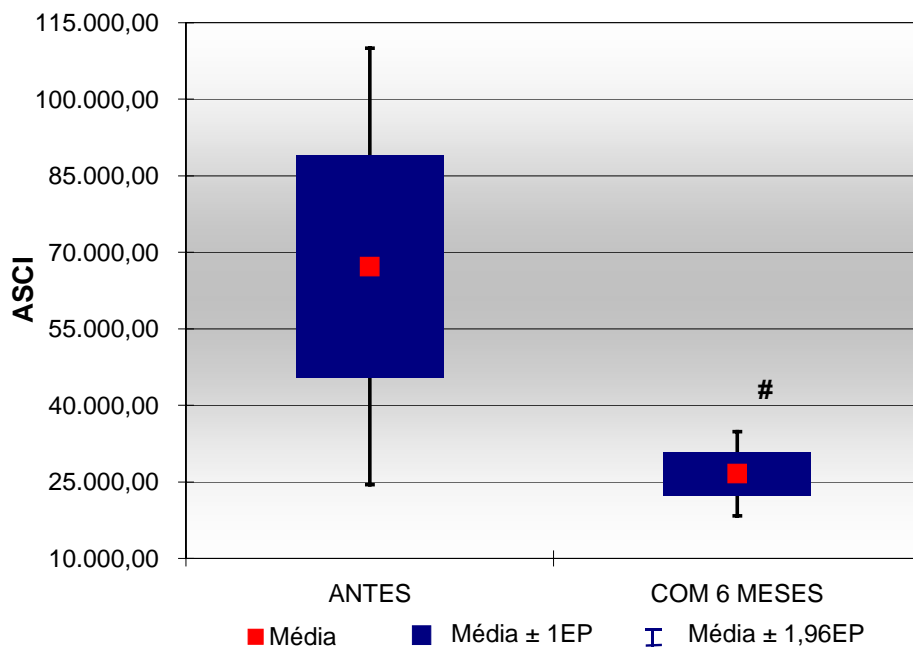


Figura 9 – ASCG antes e aos 6 meses de tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.



Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

Figura 10 - ASCI antes e com 6 meses de tratamento com metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

Tabela 11 - Valores estatísticos do ASCG e ASCI antes e após 6 meses de tratamento

IFG	n	T	Z_(calculado)	p
ASCG - Antes	16	32	1,86	0,063
ASCG - 6 meses				
ASCI - Antes	16	25	2,22	0,026*
ASCI - 6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

A insulinemia diminuiu em todos os tempos de realização do TTGO (0, 30, 60, 90 e 120 min), porém, não foi significativo em nenhum desses tempos.

Através do Índice de Sensibilidade a Insulina (ISI), obtido do TTGO, também verificamos melhora da resistência insulínica com aumento significativo desse índice (Tabela 12 e Figura 11).

Tabela 12 – Análise estatística (teste não paramétrico de Wilcoxon) do Índice de Sensibilidade à Insulina, das pacientes deste estudo, antes e após 6 meses de tratamento

ISI	N	T	Z_(calculado)	p
ISI-Antes				
ISI-6 meses	16	19	2,53	0,011*

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

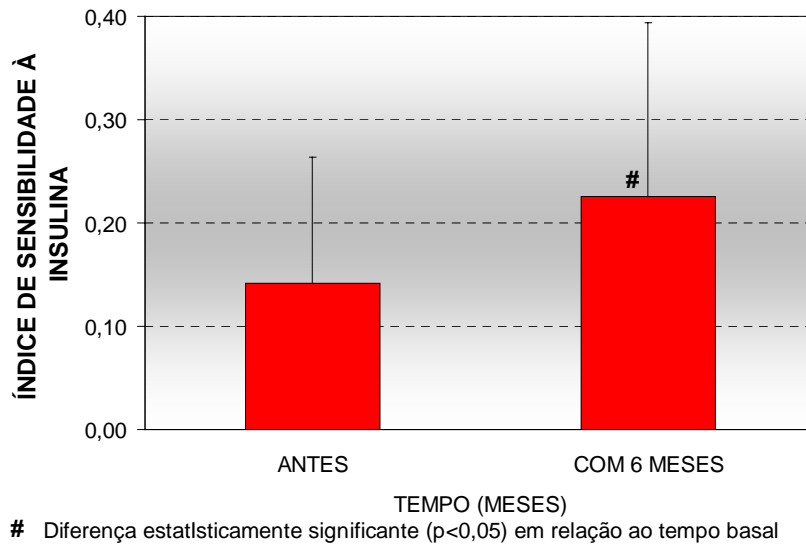


Figura 11 – Índice de sensibilidade à insulina antes e após 6 meses de uso de metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

Quanto a relação glicemia/insulina de jejum e aos 120 minutos, as pacientes mostraram aumento significativo dessa relação apenas aos 120 minutos (figura 12).

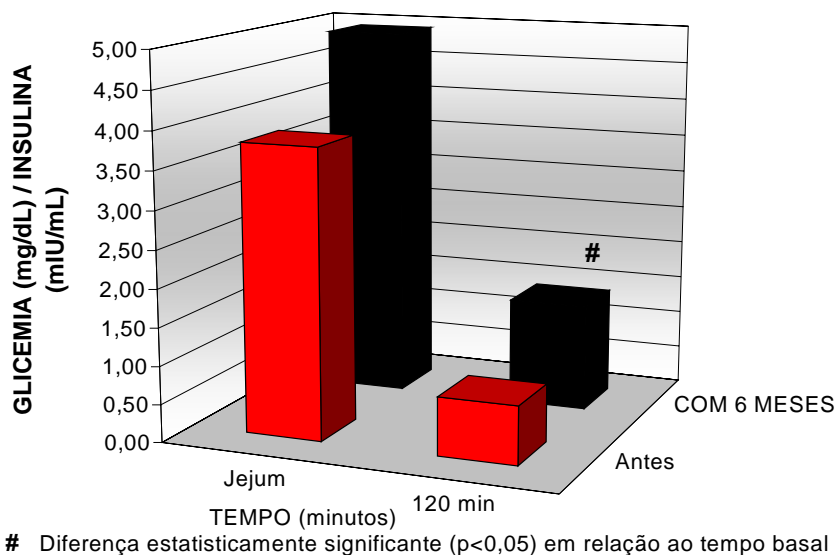


Figura 12 – Relação G/I jejum e aos 120 minutos do TTGO, antes e após 6 meses de tratamento, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

Avaliamos também a relação G/I com dosagens no jejum, a cada dois meses, durante todo o tratamento. Essa relação apresentou aumento significativo apenas com 6 meses de tratamento (Figura 13).

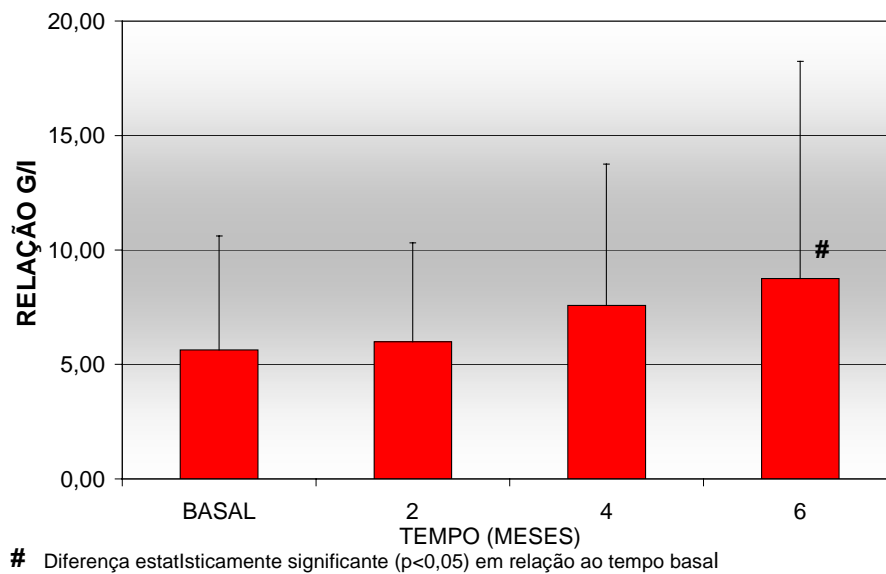


Figura 13 - Relação G/I jejum, comparando-se seus níveis basais com 2,4 e 6 meses de uso da metformina.

Os níveis basais de LH variaram de 1,00 a 10,20 mIU/mL com média de $3,91 \pm 3,10$. O FSH basal variou de 1,40 a 9,60 mIU/mL com média de $4,63 \pm 2,25$. A relação LH/FSH das pacientes estudadas encontrava-se com valores maiores que 2 em apenas duas pacientes (N^o 1 e 14). O LH teve redução aos 6 meses de tratamento, mas não suficiente para apresentar diferença significativa ($p=0,05$). O FSH não teve diferença significativa durante todo o tratamento. A relação LH/FSH mostrou aumento

significativo ($p < 0,05$) aos 6 meses do uso da metformina (Figura 14).

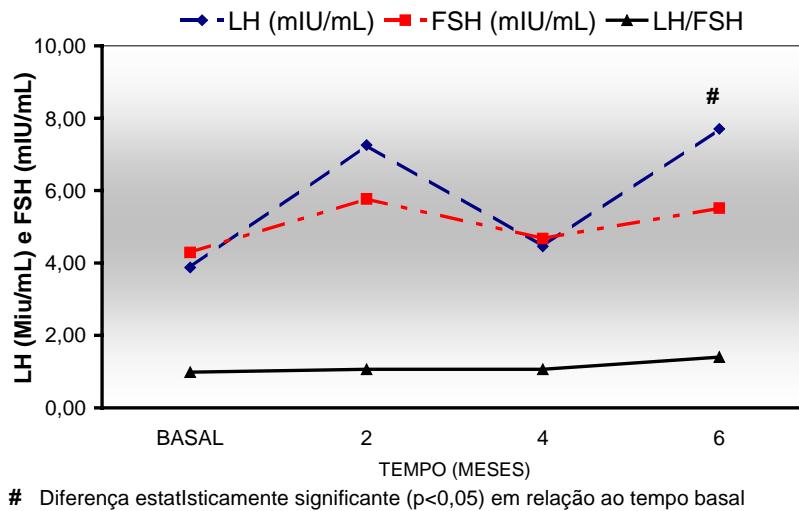


Figura 14 - Médias dos níveis de LH, FSH, LH/FSH e sua análise estatística, antes e durante o tratamento com metformina na síndrome de HAIR-AN.

As dosagens hormonais dos androgênios e suas análises estatísticas encontram-se na Tabela 13 .

A testosterona total estava aumentada em 43% (7/16) das pacientes, com variação de 36,11 a 264,88 ng/dL e média de $93,87 \pm 62,58$ (Tabela 13 e Figura 15). Na análise dos resultados da testosterona total, houve redução ($p < 0,05$) quando comparamos os valores basais com 2 e 4 meses de tratamento, porém, seus valores retornaram aos níveis comparáveis aos basais com 6 meses do tratamento (Tabela 14).

A testosterona livre teve variação de 1,70 a 10,94 pg/dL na avaliação basal encontrando-se aumentada em 62,5% (10/16) das pacientes estudadas (Tabela 13 e Figura 15). Os níveis de testosterona livre reduziram aos 4 e 6 meses de uso da metformina, quando comparados aos valores iniciais, sendo essas diferenças estatisticamente significativas (Tabela 14).

O SHBG estava diminuído (3/16) em 18,75% das mulheres na admissão (Tabela 13 e Figura 15). O SHBG que já se encontrava em médias diminuídas, não sofreu alterações significantes (Tabela 14).

Em relação ao índice de androgênios livres, as pacientes apresentavam variação de 3,43 a 33,27. Comparando-se seus valores basais com 2, 4 e 6 meses de uso da metformina encontramos redução ($p < 0,05$) com 4 meses de tratamento, porém, este índice retornou próximo aos níveis basais, aos 6 meses (Figura 15, Tabela 15).

Tabela 13 - Níveis de testosterona total (ng/dL), testosterona livre (pg/dL) e SHBG (nmol/L) antes e durante o tratamento com metformina

PAC	TEMPO (meses)											
	BASAL			2			4			6		
	Testo T (ng/dL)	Testo L (pg/dL)	SHBG (nmol/L)	Testo T (ng/dL)	Testo L (pg/dL)	SHBG (nmol/L)	Testo T (ng/dL)	Testo L (pg/dL)	SHBG (nmol/L)	Testo T (ng/dL)	Testo L (pg/dL)	SHBG (nmol/L)
1	85,22	10,94	11,50	56,13	5,48	7,00	57,82	7,66	7,30	86,28	6,14	10,30
2	50,41	3,22	22,20	39,16	3,57	34,40	27,30	5,01	25,60	31,36	2,64	17,80
3	158,50	8,07	30,80	80,15	5,04	22,40	71,74	4,38	24,20	142,85	2,69	26,40
4	174,73	10,36	22,80	115,36	9,97	14,50	114,45	7,75	18,50	166,80	9,85	21,40
5	147,01	7,45	28,20	40,95	8,51	24,60	112,81	4,79	32,00	208,93	8,23	27,40
6	63,29	3,19	27,30	56,86	4,28	26,00	34,14	2,18	21,70	52,45	2,57	39,80
7	42,41	1,70	42,90	37,77	1,45	42,20	47,83	2,80	32,60	54,30	2,47	49,70
8	78,60	7,14	21,40	61,73	4,41	12,80	43,18	5,07	14,20	49,75	4,06	11,90
9	36,16	2,58	20,00	28,30	2,87	22,80	19,61	3,81	17,60	36,05	2,81	26,00
10	42,84	3,34	16,40	41,07	3,09	26,00	30,57	3,17	32,30	40,39	2,79	31,10
11	81,80	6,84	11,50	93,91	8,82	14,30	56,32	7,84	10,00	100,82	6,10	13,50
12	77,38	6,76	35,20	53,88	5,87	21,90	54,15	3,53	38,30	79,11	4,57	31,10
13	40,70	1,71	22,20	40,42	3,13	19,20	22,88	2,64	26,70	19,37	1,09	22,10
14	95,83	6,77	33,40	74,27	4,84	34,90	75,45	4,23	37,40	78,95	3,73	32,10
15	62,19	5,89	28,50	57,50	5,17	23,30	24,43	1,74	29,90	26,58	3,13	24,00
16	264,88	9,83	27,60	87,73	4,23	25,80	128,34	7,31	21,80	101,98	4,27	30,80
\bar{X}	93,87	5,99	25,12	60,32	5,06	23,26	57,56	4,62	24,38	79,75	4,20	25,96
DP	62,58	3,04	8,41	24,08	2,32	8,91	34,71	2,04	9,26	54,03	2,32	10,25
EP	15,65	0,76	2,10	6,02	0,58	2,23	8,68	0,51	2,31	13,51	0,58	2,56
$\bar{X}+1DP$	156,46	9,03	33,52	84,41	7,36	32,17	92,27	6,66	33,64	133,78	6,52	36,21
$\bar{X}+2,13DP$	227,27	12,47	43,04	111,66	9,98	42,25	131,54	8,98	44,11	194,92	9,15	47,81
$\bar{X}+1EP$	109,52	6,75	27,22	66,35	5,62	25,48	66,24	5,13	26,70	93,26	4,78	28,52
$\bar{X}+2,13EP$	127,22	7,61	29,60	73,16	6,28	28,01	76,06	5,71	29,31	108,54	5,43	31,42

Testo = testosterona
T = total L = livre

Tabela 14 – Análise estatística (teste t de Student) da testosterona total, testosterona livre, SHBG e IAL das pacientes estudadas, comparando-se seus níveis basais com 2, 4 e 6 meses de uso da metformina

Testo T (ng/dL), Testo L (pg/dL), SHBG (nmol/L)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	t _(calculado)	GL	P
TESTO – T – basal	93,87	62,58						
TESTO – T – 2	60,32	24,08	16	33,55	49,57	2,71	15	0,016*
TESTO – T – basal	93,87	62,58						
TESTO – T – 4	57,56	34,71	16	36,31	33,74	4,30	15	0,001*
TESTO – T – basal	93,87	62,58						
TESTO – T – 6	79,75	54,03	16	14,12	45,70	1,24	15	0,235
TESTO – L – basal	5,99	3,04						
TESTO – L – 2	5,05	2,32	16	,94	2,27	1,66	15	0,118
TESTO – L – basal	5,99	3,04						
TESTO – L – 4	4,62	2,04	16	1,37	2,03	2,69	15	0,017*
TESTO – L – basal	5,99	3,04						
TESTO – L – 6	4,20	2,32	16	1,79	2,10	3,41	15	0,004*
SHBG – basal	25,12	8,41						
SHBG – 2	23,26	8,91	16	1,86	6,68	1,12	15	0,282
SHBG – basal	25,12	8,41						
SHBG – 4	24,38	9,26	16	0,74	6,47	0,46	15	0,655
SHBG – basal	25,12	8,41						
SHBG – 6	25,96	10,25	16	-0,84	6,48	-0,52	15	0,610

* Diferença estatisticamente significativa (p < 0,05)

n = número de elementos da amostra

DP da Dif = desvio padrão da diferença

Dif = diferença da média

GL = graus de liberdade

Tabela 15 – Análise estatística (teste não paramétrico de Wilcoxon) do índice de androgênios livres nas pacientes com síndrome de HAIR-AN com uso da metformina

IAL	N	T	Z_(calculado)	p
IAL-Basal	16	40	1,45	0,148
IAL-2 meses				
IAL-Basal	16	3	3,36	0,001*
IAL-4 meses				
IAL-Basal	16	49	0,98	0,326
IAL-6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

Os níveis basais da androstenediona estavam aumentados em 75% das mulheres, variando de 1,60 a 6,26 ng/mL, com média e desvio padrão de $3,67 \pm 1,37$. A androstenediona apresentou diminuição significativa aos 4 meses de uso da metformina, porém, seus valores continuaram reduzidos em relação ao início do estudo sem significância ($p=0,05$). Os valores médios da androstenediona estão demonstrados na Figura 15 e Tabela 16.

A DHEA-S encontrava-se dentro dos níveis de normalidade em 93,75% (15/16) das pacientes na avaliação basal, entretanto todas tinham teste do ACTH normal na admissão ao

estudo. O sulfato de deidroepiandrosterona não apresentou diferenças significativas (Figura 15 e Tabela 17).

Tabela 16 – Índice de Androgênios Livres (IAL), níveis de androstenediona ($\Delta 4$) (ng/mL) e DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$) antes e durante o tratamento com metformina

PAC	TEMPO (meses)											
	BASAL			2			4			6		
	IAL	$\Delta 4$ (ng/dL)	DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$)	IAL	$\Delta 4$ (ng/dL)	DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$)	IAL	$\Delta 4$ (ng/dL)	DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$)	IAL	$\Delta 4$ (ng/dL)	DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$)
1	25,69	3,17	183,00	27,80	3,44	195,00	27,46	3,26	159,00	29,04	5,30	217,00
2	7,87	4,99	250,00	3,95	3,13	280,00	3,70	3,14	237,00	6,11	3,44	227,00
3	17,84	4,26	358,00	12,41	3,58	333,00	10,28	2,74	259,00	18,76	2,35	231,00
4	26,57	2,15	214,00	27,58	2,60	77,40	21,45	1,99	85,00	27,02	2,90	59,30
5	18,07	3,84	314,00	5,77	2,85	326,00	12,22	3,54	313,00	26,44	2,40	395,00
6	8,04	2,95	199,00	7,58	3,75	263,00	5,45	2,69	231,00	4,57	2,71	167,00
7	3,43	1,63	147,00	3,10	1,42	137,00	5,09	2,10	129,00	3,79	1,47	119,00
8	12,73	4,99	506,00	16,72	3,60	495,00	10,54	3,59	550,00	14,49	4,18	631,00
9	6,27	2,13	130,00	4,30	1,88	150,00	3,86	3,96	163,00	4,81	2,01	183,00
10	9,06	3,37	280,00	5,48	2,58	360,00	3,28	2,27	362,00	4,50	2,75	336,00
11	24,66	4,49	150,00	22,77	4,65	140,00	19,53	3,84	166,00	25,89	4,38	136,00
12	7,62	3,83	96,90	8,53	4,13	112,00	4,90	3,07	124,00	8,82	3,25	115,00
13	6,36	1,60	171,00	7,30	2,76	164,00	2,97	2,32	237,00	3,04	1,28	133,00
14	9,95	5,33	148,00	7,38	5,58	171,00	6,99	4,10	156,00	8,53	3,65	128,00
15	7,75	3,67	235,00	8,56	4,08	314,00	2,83	1,80	290,00	3,84	3,43	255,00
16	33,27	6,26	64,60	11,78	2,31	80,20	20,41	4,19	111,00	11,47	2,34	77,50
\bar{X}	14,06	3,67	215,41	11,31	3,27	224,85	10,06	3,04	222,13	12,57	2,99	213,11
DP	9,09	1,37	109,89	8,14	1,06	118,05	7,93	0,79	117,27	9,66	1,07	143,36
EP	2,27	0,34	27,47	2,04	0,26	29,51	1,98	0,20	29,32	2,41	0,27	35,84
\bar{X}_{+1DP}	23,15	5,03	325,29	19,46	4,33	342,90	17,99	3,83	339,39	22,23	4,06	356,47
$\bar{X}_{+2,13DP}$	33,43	6,58	449,62	28,67	5,52	476,47	26,96	4,72	472,07	33,15	5,27	518,67
\bar{X}_{+1EP}	16,33	4,01	242,88	13,35	3,54	254,36	12,04	3,24	251,44	14,98	3,26	248,95
$\bar{X}_{+2,13EP}$	18,90	4,39	273,96	15,65	3,83	287,75	14,29	3,46	284,61	17,72	3,56	289,50
M	9,50	3,75	191,00	8,06	3,29	183,00	6,22	3,11	189,50	8,67	2,83	175,00

Valores normais para a fase folicular:

Androstenediona (ng/mL) = $\Delta 4$ = 0,4 a 2,7 DHEA-S ($\mu\text{g/mL}$) = 35 a 430

Tabela 17 – Análise estatística (teste t de Student) do DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$) e androstenediona ($\Delta 4$) (ng/mL) nos tempos 2, 4 e 6 meses de tratamento com a metformina, comparando-se com os valores basais

DHEA-S ($\mu\text{g/dL}$) e ($\Delta 4$) (ng/mL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	$t_{(\text{calculado})}$	GL	p
DHEA-S-Basal	215,41	109,89						
DHEA-S-2 meses	224,85	118,05	16	-9,44	50,04	-0,75	15	0,462
DHEA-S-Basal	215,41	109,89						
DHEA-S-4 meses	222,13	117,27	16	-6,72	56,17	-0,48	15	0,639
DHEA-S-Basal	215,41	109,89						
DHEA-S-6 meses	213,11	143,36	16	2,29	70,49	0,13	15	0,898
$\Delta 4$-Basal	3,67	1,37						
$\Delta 4$-2 meses	3,27	1,06	16	0,395	1,25	1,27	15	0,224
$\Delta 4$-Basal	3,67	1,37						
$\Delta 4$-4 meses	3,04	0,79	16	0,629	1,07	2,35	15	0,033*
$\Delta 4$-Basal	3,67	1,37						
$\Delta 4$-6 meses	2,99	1,07	16	0,676	1,31	2,06	15	0,057

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

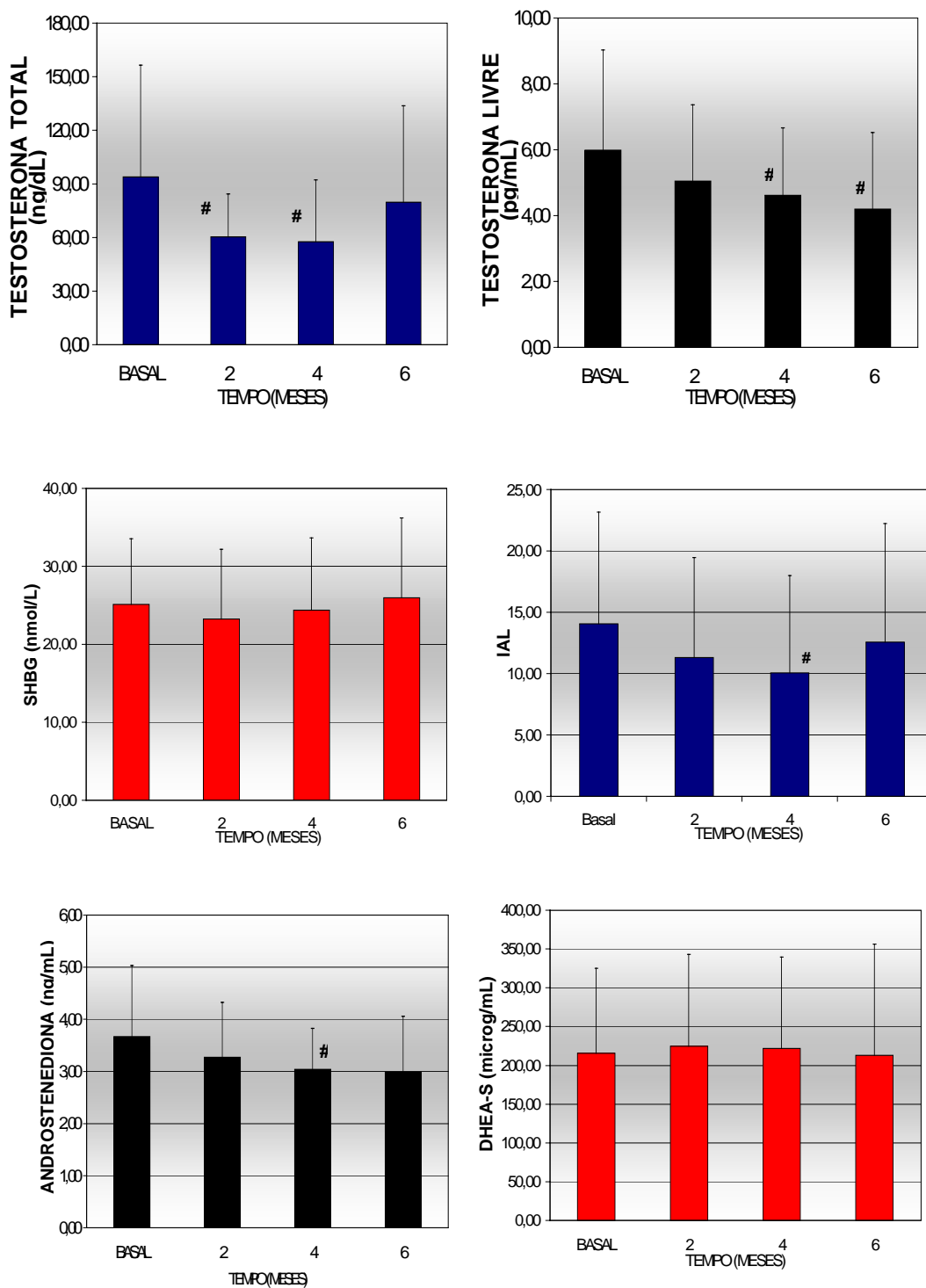


Figura 15 – Níveis de testosterona total (ng/dL), testosterona livre (pg/dL), SHBG (nmol/L), Índice de Androgêneos Livres (IAL), androstenediona (ng/mL) e DHEA-S (microg/dL) nas pacientes com síndrome de HAIR-AN antes e durante os 6 meses de uso da metformina.

Os níveis de estradiol encontravam-se entre 27,70 (pg/mL) e 173,00 (pg/mL) na admissão ao estudo. A estrona apresentou variação de 21,97 (pg/mL) a 196,85 (pg/mL) na avaliação basal. O estradiol não apresentou diferenças significativas durante todo o estudo, porém, a estrona, quando comparada aos valores basais, apresentou redução significativa somente aos 4 meses do tratamento (Figura 16).

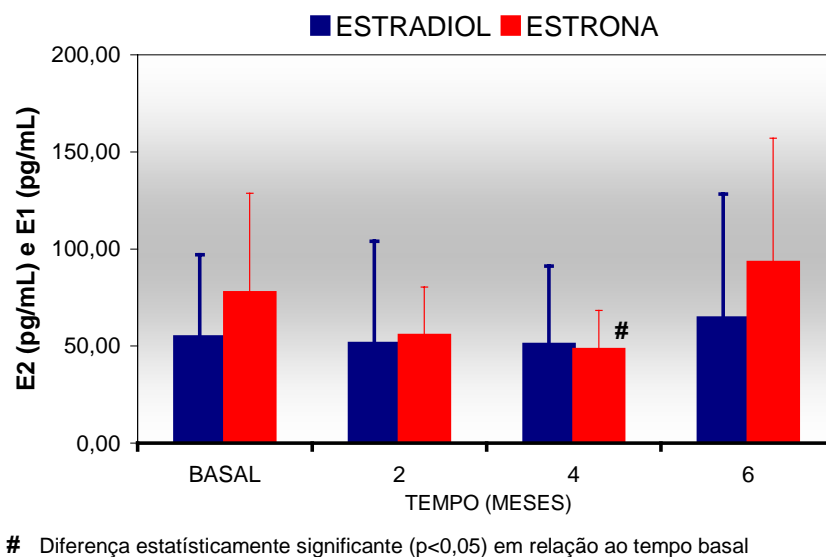


Figura 16 – Médias \pm Desvio Padrão dos níveis de estradiol (pg/mL) e estrona (pg/mL) antes e durante o tratamento com metformina, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

A Prolactina encontrava-se em níveis de normalidade (menor que 25 ng/dL) em todas as pacientes. Foi avaliada comparando-se seus valores basais com 2, 4 e 6 meses de

tratamento com a metformina e não encontramos diferenças estatisticamente significantes (Figura 17).

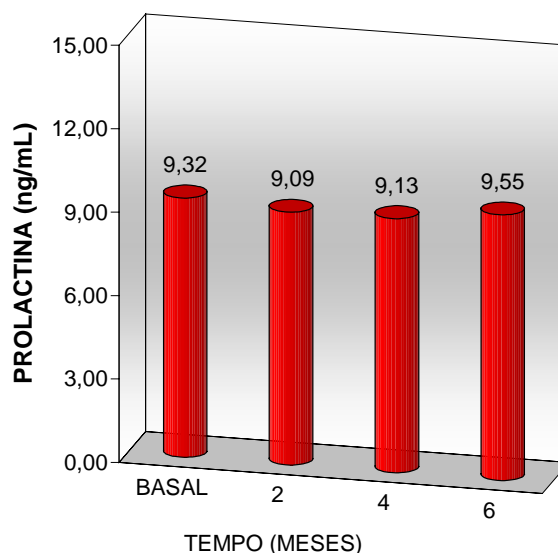


Figura 17 – Comportamento da prolactina (ng/mL) antes e durante o uso da metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

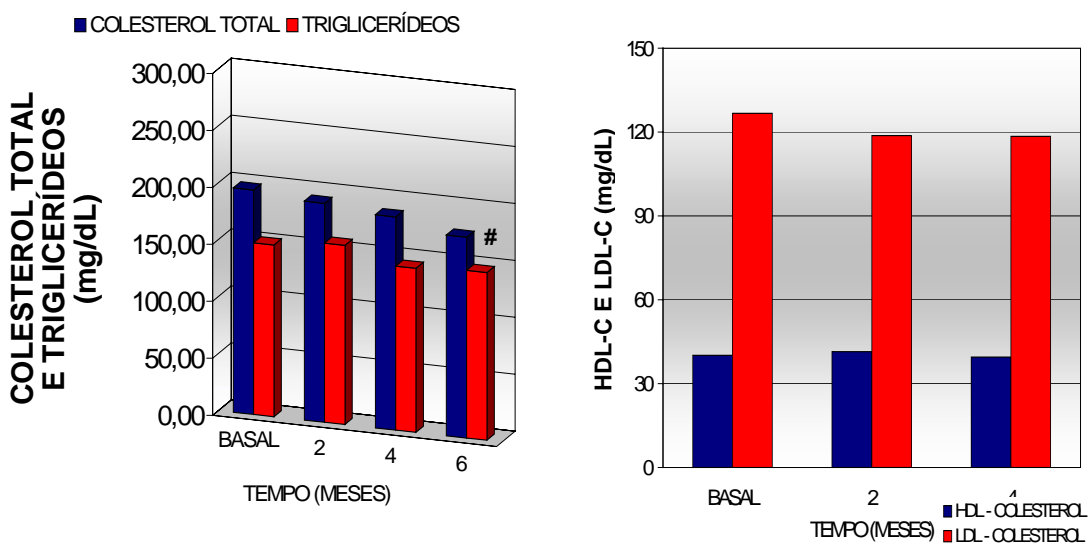
O perfil lipídico basal mostrou o colesterol total menor que 200 (mg/dL) (desejável) em oito pacientes (Nº 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11 e 16), de 200 a 239 (mg/dL)(limítrofe) em seis pacientes (Nº 1, 5, 12, 13, 14 e 15) e maior ou igual a 240 (mg/dL) (elevado) em duas, (Nº 3 e 9).

O HDL-colesterol, em níveis basais, estava diminuído (< 35 mg/dL) em oito pacientes (50%) (Nº 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 e 13). O LDL-colesterol apresentava-se elevado em quatro pacientes (Nº 1, 3, 9 e 15), limítrofe em três pacientes (Nº 5, 12 e 13)

e desejável (menor que 130mg%) em nove pacientes (Nº 2, 4, 6, 7, 8, 10, 11 e 15). Os triglicerídeos variaram de 38 a 285 mg/dL.

O perfil lipídico foi analisado comparando-se aos níveis basais e não encontramos diferenças significativas com dois e quatro meses de uso da metformina (Tabela 18).

Aos 6 meses foram avaliados os níveis do colesterol total e triglicerídeos encontrando-se redução significativa do colesterol total quando comparada aos índices basais. Os triglicerídeos não apresentaram diferenças significativas durante todo o tratamento (Tabela 18) e (Figuras 18). Por problemas técnicos, infelizmente não foram realizadas as dosagens do HDL-c e o cálculo do LDL-c.



Diferença estatisticamente significativa (p<0,05) em relação ao tempo basal

Figura 18 – Colesterol total e triglicerídeos HDL-colesterol e LDL-colesterol antes e durante o tratamento com metformina nas pacientes com síndrome de HAIR-AN.

Tabela 18 - Análise estatística (teste t de Student) do colesterol total (mg/dL), HDL-c (mg/dL), LDL-c (mg/dL) e triglicérides (mg/dL) durante o estudo

COLESTEROL TOTAL (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) e Triglicérides (mg/dL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	t_(calculado)	GL	p
CT-Basal	197,06	38,83						
CT-2 meses	192,19	24,78	16	4,88	25,62	0,76	15	0,458
CT-Basal	197,06	38,83						
CT-4 meses	187,25	26,7	16	9,81	26,26	1,49	15	0,156
CT-Basal	197,06	38,83						
CT-6 meses	176,25	19,04	16	20,81	32,74	2,54	15	0,023*
HDL-Basal	40,12	14,21						
HDL-2 meses	41,46	11,81	15	-1,34	15,84	0,30	14	0,423
HDL-Basal	40,12	14,21						
HDL-4 meses	39,46	10,18	13	0,66	19,85	1,46	12	0,479
LDL-Basal	126,68	35,05						
LDL-2 meses	118,73	20,02	15	7,95	46,99	1,26	14	0,414
LDL-Basal	126,68	35,05						
LDL-4 meses	126,15	26,61	13	0,53	67,93	1,28	12	0,280
TG-Basal	150,81	67,61						
TG-2 meses	157,38	76,65	16	-6,56	53,07	-0,495	15	0,628
TG-Basal	150,81	67,61						
TG-4 meses	144,00	69,80	16	6,81	46,60	0,585	15	0,567
TG-Basal	150,81	67,61						
TG-6 meses	147,25	77,48	16	3,56	49,79	0,286	15	0,779

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

CT = colesterol total

Todas as pacientes apresentavam, na admissão, níveis normais de AST, ALT, Bilirrubinas, Uréia e Creatinina. As Transaminases (AST e ALT), as Bilirrubinas e a creatinina foram avaliadas comparando-se seus valores basais com 6 meses de uso da metformina e não foram encontradas diferenças significativas. Durante todo o tratamento os níveis de uréia permaneceram dentro da normalidade.

A avaliação da ultrasonográfica basal mostrou ovários micropolicísticos em todas as pacientes (Tabela 19).

Tabela 19 – Valores do volume ovariano e número de folículos na avaliação ultra-sonográfica basal, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

PAC	OVÁRIOS			
	BASAL			
	DIREITO		ESQUERDO	
	VOL	Nº FO	VOL	Nº FO
1	23,34	12	16,35	13
2	12,74	14	17,01	15
3	12,19	11	15,86	15
4	19,75	16	17,31	14
5	17,00	13	12,00	11
6	9,09	10	5,08	8
7	18,63	13	8,42	4
8	4,21	11	4,93	11
9	12,79	6	33,28	12
10	5,80	11
11	32,33	16	33,18	25
12	12,59	7	16,32	11
13	4,83	11	18,69	13
14	18,70	15	21,47	18
15	7,24	11	5,85	11
16	12,58	13	14,39	10
\bar{X}	13,99	11,88	16,01	12,73
DP	7,47	2,80	9,29	5,54

VOL = VOLUME (cm3)

Nº FO = NÚMERO DE FOLÍCULOS

PACIENTES QUE REALIZARAM ULTRA-SONOGRAFIA VIA ABDOMINAL (Nº 8, 10, 15)

Após 6 meses de tratamento, houve redução significativa no número de folículos ovarianos mas não do volume ovariano das pacientes estudadas (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 – Valores do volume ovariano e número de folículos na avaliação ultra-sonográfica após 6 meses de tratamento, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN

PAC	OVÁRIOS			
	6 MESES			
	DIREITO		ESQUERDO	
	VOL	Nº FO	VOL	Nº FO
1	6,22	7	16,47	14
2	9,61	7	16,55	10
3	10,30	6	10,13	6
4	3,27	0	11,76	0
5	24,55	10	19,68	11
6	10,81	8	7,96	9
7	11,43	0	8,04	0
8	6,51	0	4,95	0
9	13,77	6	11,33	6
10	4,37	0	6,32	3
11	28,13	15	29,82	20
12	10,86	11	9,04	5
13	5,81	3	4,86	0
14	16,64	8	23,47	9
15
16	11,86	...	29,60	4,00
\bar{X}	11,61	5,79	14,00	6,47
DP	7,01	4,68	8,35	5,82

VOL = VOLUME (cm³)

Nº FO = NÚMERO DE FOLÍCULOS

PACIENTES QUE REALIZARAM ULTRA-SONOGRAFIA VIA ABDOMINAL (Nº 8, 10, 15)

Tabela 21 – Análise estatística (teste t de Student) do número de folículos ovarianos antes e após 6 meses de tratamento com metformina

OVÁRIOS	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	$t_{(\text{calculado})}$	GL	P
Volume D – Antes	14,43	7,50						
Volume D – 6 meses	11,60	7,01	15	2,83	6,38	1,60	14	0,1176
Volume E – Antes	16,73	8,52						
Volume E – 6 meses	14,54	8,38	14	2,19	8,34	0,85	13	0,3761
Nº Foliculos D – Antes	11,50	3,24						
Nº Foliculos D - 6 meses	8,10	3,28	10	3,40	3,36	1,99	9	0,0185*
Nº Foliculos E – Antes	13,80	4,87						
Nº Foliculos E - 6 meses	9,40	4,81	10	4,40	3,66	2,37	9	0,0050*

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

D = Direito

E = Esquerdo

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

A avaliação clínica e laboratorial antes e durante o tratamento com metformina está demonstrado na Tabela 22.

DISCUSSÃO

A natureza multifatorial do hiperandrogenismo e a etiologia ainda desconhecida da síndrome dos ovários policísticos refletem os vários esquemas terapêuticos disponíveis para uso nessa síndrome. Nos últimos sete anos aproximadamente, uma nova modalidade de tratamento relacionada com resistência insulínica tem sido alvo de vários estudos.

Atualmente está claro que a SOP é uma entidade clínica com múltiplos aspectos envolvidos e tem consequências metabólicas a curto e longo espaço de tempo como: obesidade, dislipidemias, diabetes mellitus não-insulino dependente, risco aumentado de doenças cardiovasculares e hipertensão arterial (Taylor, 1998a).

A etiologia da SOP permanece desconhecida entretanto, há indícios de que a resistência insulínica, o excesso de androgênios e a secreção anormal na pulsatilidade das gonadotrofinas sejam as chaves para determinar essa síndrome (Guzick, 1998).

A síndrome dos ovários policísticos ocorre em cerca de 5 a 10 % das mulheres em idade reprodutiva (Van Hoof et al., 2000) e, de acordo com Barbieri & Ryan (1983), 5% das pacientes com SOP têm a chamada síndrome de HAIR-AN. Aproximadamente 60% das mulheres com SOP são obesas e essas têm demonstrado maior resistência insulínica que a população geral de mulheres obesas (Bachmann, 1998). Barbieri & Hornstein (1998) e Conway et al. (1990) reportaram a ação da insulina como potente estimulante da androgenese ovariana. O declínio isolado da testosterona após redução do peso pode ser causado por uma importante parte de testosterona em mulheres obesas, sendo o produto da conversão da androstenediona da gordura abdominal.

Moggetti et al. (2000), concluiu que o tratamento com metformina na SOP independentemente da mudança de peso das pacientes melhora a sensibilidade à insulina e hiperandrogenismo regularizando os ciclos menstruais. Esse estudo foi realizado em pacientes obesas, portadoras de

hiperandrogenismo, resistência insulínica e acantose nigricans – Síndrome de HAIR-AN.

É bem conhecido que a obesidade está relacionada com a resistência insulínica. Entretanto, mulheres com SOP podem apresentar resistência insulínica, sejam elas obesas ou não (Dunnaif et al., 1989a; Reis et al., 1995)

Nossos resultados mostram redução significativa do peso a partir de dois meses de tratamento com a metformina até o final do estudo, demonstrada através do IMC, sem mudanças da RCQ. Entretanto, mesmo com essa redução do peso, 87,5% das pacientes (14/16) continuaram obesas e apenas 12,5% (2/16) tornaram-se pré-obesas, de acordo com os critérios da WHO (1997). Assim, continuaram a apresentar as características que poderiam estar sendo responsáveis pela resistência insulínica, pelos níveis elevados de androgênios e reduzidos de SHBG, durante todo o estudo.

Assemelhando-se ao nosso trabalho, a diminuição verificada do IMC sem redução da RCQ também foi verificada em pacientes obesas com SOP, sem restrições de dieta (Velazquez et al., 1997). Kolodziejczyk et al., em 2000, utilizando 500 mg, três vezes ao dia, encontraram redução significativa do IMC porém diferentemente do nosso estudo, observaram uma diminuição da RCQ. Entretanto, outros trabalhos em pacientes obesas com SOP,

não mostraram redução significativa do IMC (Açbay & Gündogdu, 1996; Nestler & Jakubowicz, 1996; Erhmann et al., 1997; Morin-Papunen et al., 1998; Nestler et al., 1998; Grassiotto, 1998; Diamantti-Kandarakis et al., 1998).

Sabendo-se que a melhora dos parâmetros relacionados com a síndrome de HAIR-AN pode ocorrer pela simples redução do peso dessas pacientes e que a obesidade tem efeitos independentes e importantes na sensibilidade insulínica, alguns autores como, Nestler & Jakubowicz (1997), Moghetti et al., (2000), têm demonstrado que os efeitos da metformina independem da redução do peso, ou seja, encontraram melhora da resistência insulínica e do hiperandrogenismo em pacientes obesas e não-obesas que não tiveram redução do IMC. Entretanto, de acordo com Pasquali et al. (1983), Dale et al. (1992) e Reis et al. (1995), a resistência insulínica é mais evidenciada em associação com a obesidade, particularmente quando a obesidade é de distribuição andróide (Bringer et al., 1993).

A redução do peso nas pacientes com a síndrome de HAIR-AN, resulta em diminuição dos níveis androgênicos, aumento do SHBG e regulariza a frequência dos ciclos menstruais, restaurando a ovulação (Bates & Whitworth, 1982; Kiddy et al., 1992). A melhora do padrão do ciclo menstrual encontrada nas pacientes com uso da metformina está de acordo com os

resultados obtidos por Velazquez et al. (1997); Morin-Papunen et al. (1998); Diamant-Kandarakis et al. (1998) quando observaram regularização do ciclo menstrual de mulheres com SOP, utilizando metformina por 4 a 6 meses. Nestler et al. (1998) realizaram um estudo prospectivo randomizado e encontraram maiores taxas de ovulação em pacientes que utilizaram a metformina, como também, estas pacientes apresentaram melhores respostas ao citrato de clomifeno. Concluíram que se a hiperinsulinemia aumenta a produção de testosterona, diminui o SHBG e impede a ovulação; a metformina aumentaria a sensibilidade periférica à insulina, diminuindo os níveis de testosterona livre e melhorando a função ovulatória.

Nesse estudo, 87,5% das pacientes, antes de iniciarem o uso da metformina, apresentavam oligomenorréia e amenorréia. Com o tratamento, observamos regularização do ciclo menstrual em 85,71% dessas pacientes. Vários estudos vêm demonstrando regularização do ciclo menstrual mesmo sem alteração do IMC. Velazquez et al. (1994) demonstraram essa melhora em pacientes, obesas ou não, que mantiveram inalterado o IMC. Esses mesmos autores em 1997, observaram regularização do ciclo menstrual também em pacientes que tiveram redução do peso. Morin-Papunen et al., em 1998, estudaram mulheres obesas com a SOP em uso da metformina e observaram melhora da

ciclicidade menstrual, na maioria das pacientes, mesmo sem ter ocorrido alteração significativa do IMC.

Mais recentemente, Kolodziejczyk et al. (2000) verificaram melhora do padrão dos ciclos menstruais em mulheres que receberam metformina, por quatro meses, as quais tiveram também diminuição do IMC. Moghetti et al. (2000) avaliaram o uso da metformina na SOP por seis meses, com grupo placebo, e encontraram melhora do padrão do ciclo menstrual independentemente da diminuição do IMC, o que foi também compatível com os estudos de Pasquali et al. (2000).

Em estudos realizados no Brasil, Sabino (2000), avaliando o uso da metformina na SOP observaram que, após três meses de tratamento, 90% das pacientes que utilizaram a metformina apresentaram regularização do ciclo menstrual. Maciel, em 2000, avaliando também a metformina em mulheres com SOP e observaram o mesmo resultado.

Quanto ao hirsutismo, em nosso estudo, pudemos observar diminuição significativa do Índice de Ferriman e Gallwey apenas aos seis meses do tratamento. Esses resultados são comparáveis aos de Pasquali et al. (2000) e de Kolodziejczyk et al. (2000), apesar desse último já ter encontrado aos três meses melhora do hirsutismo. Ao contrário de nossos resultados, Morin-Papunen et al. (1998), não encontraram redução significativa do

IFG por um período de seis meses de uso da metformina utilizando 500mg, três vezes ao dia.

Sabendo-se que as pacientes tiveram diminuição da resistência insulínica e que esta relaciona-se com a lesão acantose nigricans, podemos explicar a melhora clínica dessa lesão nas pacientes estudadas (Flier et al., 1985).

O excesso de androgênios das adrenais na fisiopatologia da SOP tem sido documentado desde 1937. Esse aumento de androgênios adrenais está evidente em cinquenta a sessenta por cento dos casos de SOP, quando é considerado qualquer dos diversos métodos de medida desses esteróides androgênios (Carmina et al., 1992; Anttila et al., 1991; Dale et al., 1992).

Questiona-se se o hiperandrogenismo que acompanha a hiperinsulinemia na SOP seria primário a esta ou decorrente dos níveis elevados de insulina. Trabalhos de Geffner et al. (1986) e Dale et al. (1992), usando agonista do GnRH para excluir a função ovariana, demonstraram que não ocorre alteração das taxas de insulina dos indivíduos, sugerindo que a alteração da insulina precede ao aumento dos androgênios. Outros estudiosos, como Poretsky (1991), Dunnaif et al. (1991) e Declue et al. (1991), comprovaram que a hiperinsulinemia antecede a elevação androgênica quando observaram normalização dos níveis séricos

de testosterona ao tratarem a resistência insulínica, reforçando a afirmação anterior. Outros investigadores encontraram melhora na resistência insulínica durante tratamento com anti-androgênicos (Moggetti et al., 1996). Nas raras síndromes de extrema resistência à insulina e hiperandrogenismo, defeitos moleculares específicos na ação da insulina têm sido claramente identificado como a causa da resistência insulínica (Moller & Flier, 1991; Taylor et al., 1998). A secreção aumentada de andrógenos e a resistência insulínica podem ocorrer tanto em mulheres anovulatórias obesas como em não-obesas, porém a relação entre resistência insulínica e obesidade, particularmente aquela distribuída na parte superior do corpo, leva a uma diminuição da depuração de insulina pelo fígado, aumentando ainda mais a insulinemia (Speroff et al., 1995). De acordo com Dunaif et al. (1992) a resistência à insulina na SOP difere daquela encontrada na obesidade. Na SOP, a diminuição na sensibilidade à insulina no adipócito é mais intensa e não depende das alterações na tolerância à glicose. Também não existem evidências de que o número e a afinidade dos receptores de insulina estejam diminuídos, como ocorre na obesidade (Jialal et al., 1987; Buffington et al., 1991).

A resistência à insulina é definida como uma resposta biológica subnormal, resultando em elevadas concentrações de insulina (Moller & Flier, 1991).

Entretanto, o diagnóstico de RI é problemático desde que existe uma ampla faixa de sensibilidade à insulina em indivíduos normais, além do que aproximadamente 25% dessas pessoas têm valores sobrepostos aos com RI (Dunaif, 1989)

Apesar de haverem estudos populacionais que relacionam as taxas de insulina as de glicose (Savage et al., 1979; Reaven, 1980), é difícil estabelecerem-se critérios que definam a resistência insulínica pois as curvas obtidas referem-se às populações monitorizadas sob dietas específicas em tempos controlados.

Após estabelecer-se o diagnóstico de resistência insulínica, nossa objetivo foi tentar elucidar o comportamento dessas mulheres hiperinsulinêmicas durante o tratamento com a metformina, avaliando-se principalmente o efeito da droga após seis meses de tratamento.

As mulheres desse estudo apresentaram melhora da resistência insulínica verificada através da redução da ASCI ($p < 0,05$), do aumento do Índice de Sensibilidade à Insulina (ISI) e aumento também da relação glicemia/insulina de jejum e aos 120min. Entretanto, ao verificarmos o parâmetro ASCI, apesar da redução significativa com seis meses de tratamento, todas as pacientes continuaram com valores acima de $6.000 \mu\text{IU/mL}$. 2h, ou seja, maiores que a média da ASCI do grupo de mulheres

obesas ovulatórias de Reis et al. (1995). Esse grupo de Reis (1995) era composto de seis pacientes (6/9) (66,7%) com curvas hiperinsulinêmicas durante o TTGO e de três pacientes (3/9) (33,33%) com curvas normais de insulina. Sendo assim, pudemos verificar ainda que as pacientes tiveram valores da ASCI maiores que a média mais dois desvios-padrão da ASCI das pacientes obesas, ovulatórias e normoinsulinêmicas do grupo de Reis et al. (1995). Nosso trabalho mostra que a área sob a curva de insulina acima de 6.000 $\mu\text{IU/mL.2h}$ é comparável com os estudos de Murakawa et al. (1999) que relata níveis limítrofes de 6.000 $\mu\text{IU/mL.2h}$ com sensibilidade de 76,4% e especificidade de 76,0% para o diagnóstico de resistência insulínica.

A glicemia e insulina de jejum que avaliam clinicamente a ação de insulina não se correlacionam com testes mais sensíveis (Dunaif, 1997).

Parra et al. em 1994, utilizando a relação glicemia/insulina concluíram em seus estudos que essa relação no jejum quando $\leq 4,5$ pode diferenciar satisfatoriamente mulheres com SOP e hiperinsulinêmicas daquelas com SOP e normoinsulinêmicas. Nos últimos anos, a resistência insulínica na SOP foi avaliada pelo TTGO (75g), utilizando-se ASCI.

Em relação ao teste de tolerância à glicose oral, sabemos que as diferenças individuais na absorção de glicose e as

interferências do estímulo pelo trato gastrointestinal não são evitadas (Mehabeer et al., 1989). Porém, é uma técnica amplamente utilizada com determinação simultânea das taxas de insulina e as condições fisiológicas são mantidas (Barbieri & Hornstein, 1988).

O Índice de Sensibilidade à Insulina de acordo com Matsuda & DeFronzo (1999) é o que mais se correlaciona com a técnica do clamp euglicêmico. Entretanto, esses autores não encontraram a mesma correlação quando compararam a glicemia/insulina de jejum e aos 120 minutos. As pacientes tiveram aumento significativo desse índice com seis meses de tratamento com a metformina. Ainda em nosso estudo, observamos que tanto a relação glicemia/insulina de jejum como a de 120 minutos do TTGO tiveram aumento significativo e que seus valores médios compatíveis com resistência insulínica antes do tratamento, tornaram-se normais pelos parâmetros de Legro et al. (1998), portanto, com melhora da resistência insulínica.

Essa melhora da resistência insulínica foi compatível com vários estudos que utilizaram a metformina na SOP (Morin-Papunen et al., 1998; Ünlühizarci et al., 1999; De Leo et al., 2000; Moghetti et al., 2000) mas diferem de outros que mostraram que a resistência insulínica permaneceu inalterada (Crave et al., 1995; Açbay & Gündogdu, 1996; Ehrmann et al. 1997). O fato é que os

trabalhos são em sua grande maioria com pequeno número de pacientes, por pouco tempo e com parâmetros metodológicos questionáveis.

A hiperinsulinemia pode levar à hipertensão arterial sistêmica (HAS) por estar associada ao aumento da reabsorção tubular de sódio e por ter um efeito aterogênico direto sobre a parede dos vasos sanguíneos. A resistência à insulina ainda tem sido relacionada ao aumento dos níveis de triglicérides (TG) e diminuição de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Guzick et al., 1996; Cibula et al., 2000).

Na análise dos androgênios séricos nossos resultados mostraram que a metformina na dose utilizada apresentou aos quatro meses redução significativa dos níveis de testosterona livre e total, androstenediona e do IAL, embora não tenhamos encontrado alterações significativas nas concentrações séricas do SHBG, o que está de acordo com os estudos de Diamnatti-Kandarakis et al. (1998). Entretanto, aos seis meses do estudo a testosterona livre e a androstenediona permaneceram diminuídas enquanto que, a testosterona total e o IAL retornaram aos valores próximos aos basais.

Kolodziejczyk et al. (2000) utilizando a metformina na dose de 500 mg, três vezes ao dia por três meses, encontraram redução da testosterona livre e total, aumento significativo do

SHBG, melhora do hirsutismo, sem diferenças nos níveis de LH e LH/FSH o que assemelha-se aos nossos resultados quanto a redução da testosterona livre e total aos valores de LH e a relação LH/FSH, mas não comparável às concentrações de SHBG.

O SHBG é uma globulina plasmática que se liga e transporta a diidrotestosterona e a testosterona e, em menor grau, o estradiol. Alterações nos níveis sanguíneos do SHBG afetam o metabolismo e o clearance desses esteróides, além de influenciar sua biodisponibilidade e ação tecidual (Plymate et al., 1981). Estudos mostram uma relação inversa entre os níveis séricos do SHBG de mulheres obesas e não obesas (Peiris et al., 1989).

A hiperinsulinemia diminui o SHBG (Pasquali et al., 1997; Gennarely, 1998; Nestler et al., 1991). A obesidade abdominal também diminui o SHBG (Evans et al., 1988). Assim, como todas as pacientes deste estudo eram obesas e hiperinsulinêmicas os níveis de SHBG estavam diminuídos, porém, não sofreram alterações durante todo o uso da metformina. Pasquali et al. (2000), em seu estudo com a metformina, também não encontraram variações do SHBG, diferentemente do estudo de Ünlühizarci et al. (1999); Kolodziejczyk et al. (2000).

Em nosso estudo a redução significativa da estrona aos quatro meses, junto com a redução do peso comprova a sua conversão periférica no tecido adiposo.

Quanto ao perfil lipídico, aos seis meses observamos diminuição no colesterol total mas não nos triglicerídeos demonstrando que a metformina melhora não só a obesidade como hiperinsulinemia e também a hipercolesterolemia, considerados fatores de risco para doença cardiovascular

Meirow et al.,1996, encontraram uma diminuição do HDL e aumento dos triglicérides em pacientes com SOP. Afirmam estar a resistência à insulina ligada à dislipidemia nas pacientes com SOP, o que está de acordo com os achados de Velázquez et al., 1994 e Robinson et al., 1996. Também Lindsted et al., 1991 e Dahlgren et al, 1992, mostraram maior prevalência de hipertensão arterial e diabetes mellitus em mulheres com SOP quando atingem a menopausa.

As comparações do padrão hormonal entre mulheres obesas e não-obesas, com SOP, tiveram resultados conflitantes (Pasquali & Casimiri, 1993; Holte et al., 1994). A concentração de LH encontra-se em níveis mais elevados em mulheres com SOP não-obesas do que nas obesas em alguns estudos (Dale et al., 1992; Pasquali & Casimiri, 1993) mas não em todos (Dunnaif et al., 1988). Dale et al. (1992), sugeriu em seu estudo que mulheres com SOP deveriam ser divididas em dois grupos: obesas com resistência insulínica e níveis hiperinsulinêmicos apresentando LH normal ou discretamente elevado e grupo de mulheres com peso

normal, normoinsulinêmicas, apresentando níveis elevados de LH. Esses mesmos autores não mostraram diferenças significativas quanto aos hormônios andrógenos dessas pacientes.

A hiperprolactinemia tem sido relatada em mulheres com SOP (Yen, 1980), no entanto em nosso estudo foram excluídas mulheres com SOP que apresentassem hiperprolactinemia. Durante todo esse estudo os níveis da PRL não se alteraram.

O diagnóstico de diabetes mellitus e intolerância à glicose até pouco tempo era feito de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1980, 1985) e ultimamente é realizado pelos parâmetros preconizados da *American Diabetes Association* (ADA), de 1997.

Estudos mostram que os critérios da ADA (1997) são menos sensíveis que o TTGO (75g) (WHO, 1980, 1985) para o diagnóstico de diabetes mellitus em grupos populacionais (Gomez-Perez, 1998; Gimeno et al., 1998).

Os parâmetros para diagnóstico de tolerância à glicose diminuída pela WHO (1985) são: glicemia de jejum menor que 140 mg/dL e aos 120 minutos maior ou igual a 140 e menor que 200 mg/dL. Para diabetes mellitus pela WHO (1985) são: glicemia de jejum maior ou igual a 140 mg/dL ou aos 120 minutos maior ou igual a 200 mg/dL.

Enquanto que os da ADA são: para intolerância à glicose de jejum maior ou igual a 110 e menor que 126 mg/dL e para a diabetes mellitus maior ou igual a 126 mg/dL. Para confirmação do diagnóstico de diabetes mellitus a amostra de jejum deverá ser repetida em dias diferentes.

Apesar de não ter sido o objetivo desse estudo, verificamos nas pacientes com síndrome de HAIR-AN que o TTGO (75g), conforme os critérios da WHO (1985, 1985) foi mais sensível em detectar tolerância à glicose diminuída e diabetes mellitus do que a glicemia de jejum preconizada pela ADA (1997). Esses dados estão de acordo com estudos realizados com SOP ou não (Dunaif et al., 1987; Reis et al., 1985; Ehrmann et al., 1999).

Pelos critérios da ADA encontramos apenas 13,3% das pacientes com tolerância à glicose diminuída e nenhuma com diabetes mellitus. Enquanto que utilizando-se a WHO (1980, 1985) verificamos que 46,67% das pacientes apresentaram tolerância à glicose diminuída e 6,6% diabetes mellitus.

Observamos em nossos resultados que o uso da metformina, melhorou significativamente a intolerância à glicose demonstrada através da redução dos valores aos 120 minutos do TTGO. Esses resultados foram diferentes dos resultados de Soares (1999), que não observou melhora da intolerância à glicose com uso da metformina na dose de 500mg por dois meses. Porém,

nossos resultados foram semelhantes com o estudo de Diamanti-Kandarakis et al. (1998).

Quando se utiliza a metformina é importante lembrar das interações medicamentosas desse droga como por exemplo com os tiazídicos, os quais são conhecidos hiperglicemiantes, assim como também lembrar das contra-indicações em pacientes com níveis de uréia e creatinina elevados.

CONCLUSÕES

Frente aos resultados desse estudo podemos concluir que a terapêutica com metformina na dose de 850mg, duas vezes ao dia por um período de seis meses, nas pacientes com síndrome de HAIR-AN, foi eficaz em:

- regularizar o intervalo dos ciclos menstruais em 85,71% das pacientes;
- reduzir significativamente o hirsutismo e o índice de massa corpórea sem alteração da relação cintura/quadril;
- o teste de tolerância à glicose oral foi mais eficaz em detectar intolerância e diabetes mellitus nessas pacientes que a glicemia de jejum (56,25% × 18,75%), devendo ser realizado de rotina em mulheres obesas com síndrome de HAIR-AN;

- a metformina reduz significativamente a resistência insulínica e melhora a intolerância à glicose;
- o tratamento com a metformina não modificou os níveis de LH, FSH, estradiol, sulfato de didroepiandrosterona e globulina carreadora dos hormônios sexuais;
- os níveis de testosterona livre diminuíram significativamente aos quatro e seis meses do tratamento, enquanto que, a testosterona total, androstenediona e o índice de androgênios livres, declinaram ($p < 0,05$) aos quatro meses com retorno a valores pré-tratamento aos seis meses;
- o perfil lipídico não sofreu alterações durante os quatro meses de uso da droga; aos seis meses, houve redução significativa do colesterol total.
- não houve comprometimento de transaminases ou da função renal com o uso da metformina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AÇBAY, Ö., GÜNDOĞDU, S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? **Fertil. Steril.**, v.65, p.946-9, 1996.

ACHARD, C., THIERS, J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). **Bull. Acad. Nati. Med.**, v.86, p.51-64, 1921.

ACIÉN, P., QUEREDA, F., MATA LLÍN, P., VILLARROYA, E., LÓPEZ-FERNÁNDEZ, J.A., ACIÉN, M., MAURI, M., ALFAYATE, R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. **Fertil. Steril.**, v.72, p.32-40, 1999.

ADAMS, J., FRANKS, S., POLSON, D.W., MASON, H.D., ABDULWAHID, N., TUCKER, M., MORRIS, D.V., PRICE, J., JACOBS, H.S. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. **Lancet**, v.1, p.1375-7, 1985.

ADAMS, J., POLSON, D.W., FRANKS, S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and cardiopathic hirsutism. **Br. Med. J.**, v.293, p.355-9, 1986.

ADASHI, E.Y., RESNICK, C.E., D'ERCOLE, A.J., SVODOBA, M.E.,
VAN WYK, J.J. Insulin-like growth factors as intraovarian
regulators of granulosa cell growth, and function. **Endocr
Rev**, v.6, p.400-20, 1985.

ALBERTI, K.G.G.M., ZIMMET, P. Definition, diagnosis and
classification of diabetes mellitus and its complications. Part
1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**,
v.15, p.539-53, 1998

ANTTILA, L., DING, Y., RUUTIAINEN, K., ERKKOLA, R., IRJALA,
K., HUHTAINIEMI, I. Clinical features and circulating
gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women
with polycystic ovarian disease. **Serum bioactive LH and
insulin in PCOS**, v.55, p.1057-61, 1991.

AQUINO CARLOS, P., HERNÁNDEZ VALENCIA, M. Resistencia a la
insulina en el síndrome de ovario poliquístico/Resistance to
insulin in polycystic ovary syndrome. **Ginecol. Obstet. Méx.**,
v.66, p.446-51, 1998.

ARIE, W.M.Y. Síndrome dos ovários policísticos: contribuição para o estudo da resistência à insulina. **Rev. Ginec. Obstet.**, v.11, p.34-45, 2000.

ARSLANIAN, S.A., LEWY, V.D., DANADIAN, K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.86, p.66-71, 2001.

ASUNCIÓN, M., CALVO, R.M., MILLÁN, J.L.S., SANCHO, J., AVILA, S., ESCOBAR-MORREALE, H.F. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from Spain. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.2434-8, 2000.

AZZIZ, R. The time has come to simplify the evaluation of the hirsute patient. **Fertil. Steril.**, v.74, p.870-2, 2000.

AZZIZ, R., BRADLEY JR, E.L., POTTER, H.D., PARKER, C.R., BOOTS, L.R. Chronic hyperinsulinemia and the adrenal androgen response to acute corticotropin- (1-24) stimulation

in hyperandrogenic women. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.172, p.1251-6, 1995.

BACHMANN, G.A. Polycystic ovary syndrome: metabolic challenges and new treatment options. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, p.87-8, 1998.

BAHIA, L., DIMETZ, T., GAZOLLA, H., CLEMENTE, E., GOMES, M.B. Interrelações entre SHBG e esteróides sexuais com medidas antropométricas, pressão arterial e lipídios em mulheres com e sem diabetes mellitus tipo 2/Interrelationship between SHBG and sexual steroids with anthropometric measurements, arterial pressure and lipids in women with and without diabetes mellitus type 2. **Arq. bras. endocrinol. metabol.**, v.44, p.239-47, 2000.

BAILEY, C.J. Metformin – on update. **Gen. Pharmacol.**, v.24, p.1299-309, 1993.

BAILEY, C.J. Metformin: a useful adjunct to insulin therapy?. **Diabet Med.**, v.17, p.83-4, 2000.

BAILEY, C.J., TURNER, R.C. Metformin drug therapy. **N. Engl. J. Med.**, v.334, p.574-9, 1996.

BALLANTYNE, C.M., GRUNDY, S.M., OBERMAN, A., KREISBERG, R.A., HAVEL, R.J., FROST, P.H., HAFFNER, S.M. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. **J of Clin Endocrin Metabol.**, v.85, p.2089-92, 2000.

BARBIERI, R.L. Clinical aspects of the hyperandrogenism-insulin resistance-acanthosis nigricans syndrome. **Seminars in Reproductive Endocrinology**, v.12, p.26-31, 1994.

BARBIERI, R.L., HORNSTEIN, M.D. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism: cause and effect. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, v.17, p.685-703, 1988.

BARBIERI, R.L., RYAN, K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.147, p.90-101, 1983.

BARBIERI, R.L., MAKRIS, A., RYAN, K.J. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. **Fertil. Steril.**, v.40, p.237-41, 1983.

BARBIERI, R.L., SMITH, S., RYAN, K.J. The role of hyperinsulinemia on the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. **Fertil Steril.**, v.50, p.197-203, 1988.

BARBIERI, R.L., MAKRIS, A., RANDALL, R.W., DANIELS, G., KISTNER, R.W., RYAN, K.J. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.62, p.904-10, 1986.

BATES, G.W., WHITWORTH, N.S. Effects of body weight reduction on plasma androgens in obese infertile women. **Fertil. Steril.**, v.38, p.406-9, 1982.

BATRINOS, M.L. Diagnostic dilemmas in polycystic ovarian syndrome. **Annals New York Academy of Sciences**, p.230-4, 1991.

BAVENHOLM, P.N., PIGON, J., ÖSTENSON, C.G., EFENDIC, S.
Insulin sensitivity of suppression of endogenous glucose
production is the single most important determinant of
glucose tolerance. **Diabetes Care**, v. 50, p.1449-54, 2001.

BEIS, S.J., GOSHMAN, L.M., NEWKIRK, G.L. Risk factors for
metformin-associated lactic acidosis. **World Med. J.**, v.98,
p.56-7, 1999.

BEM-RAFAEL, Z., ORVIETO, R. Polycystic ovary syndrome: a single
gene mutation or na evolving set of symptoms. **Curr. Opin.
Obstet. Gynecol.**, v.12, p.169-73, 2000.

BERGA, S.L. The obstetrician-gynecologist's role in the practical
management of polycystic ovary syndrome. **Am J Obstet
Gynecol**, v.179, p.S109-13, 1998.

BERGH, C., CARLSSON, B., OLSSON, J.H., SELLESKOG, U.,
HILLENSJÖ, T. Regulation of androgen production in cultured
human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin.
Fertil. Steril., v.59, p.323-31, 1993.

BERGMAN, R.N. Lilly lecture toward physiological understanding of glucose tolerance: minimal-model approach. **Diabetes**, v.38, p.1512-1527, 1989.

BJÖRNTORP, P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v.20, p.291-302, 1996.

BLUNDELL, T.L., HUMBEL, R.E. Hormone families: pancreatic hormones and homologous growth factors. **Nature**, v. 287, p.781-7, 1980.

BOOTS, L.R., POTTER, S., POTTER, H.D., AZZIZ, R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. **Fertil. Steril.**, v.69, p.286-92, 1998.

BRAY, G.A. The obese patient. In: LOYD JUNIOR, H.S. eds. *Major problems in internal Medicine*. Philadelphia: 1976. IXv.450p.

BRINGER, J., LEFEBVRE, P., BOULET, F. et al. Body composition and regional fat distribution in polycystic

ovarian syndrome: relationship to hormonal and metabolic profiles. **Ann NY Acad Sci**, v687, p.115-23, 1993.

BUFFINGTON, C.K., GIVENS, J.R., KITABCHI, A.E. Opposing actions of dehydroepiandrosterone and testosterone on insulin sensitivity. **Diabetes**, v.40, p.693-700, 1991.

BURGHEN, G.A., GIVENS, J.R., KITABCHI, A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.50, p.113-6, 1980.

BUTTERFIELD, W.J.H., WHICHELOW, M.B.E. Effect of diet, Sulphonylureas and phenphormin on peripheral glucose uptake in diabetes and obesity. **Lancet**, v.2, p.785, 1968.

CARMINA, E. Polycystic ovarian syndrome-na update on diagnostic evaluation. **J Indian. Med. Assoc.**, v.97, p.41-2, 1999.

CARMINA, E., LOBO, R.A. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? **Fertil. Steril.**, v.71, p.319-22, 1999.

CARMINA, E., LOBO, R.A. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.84, n.6, p.1897-9, 1999.

CARMINA, E., KOYAMA, T., CHANG, L., STANCZYK, F.Z., LOBO, R.A. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.167, p.1807-12, 1992.

CELIS LÓPEZ, A. Rol de la resistencia a la insulina en la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico/Rule of insulin resistance in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. **Ginecol. Obstet. Mex.**, v.45, p.154-8, 1999.

CHANG, R.J., NAKAMURA, R.M., JUDD, H.L., KAPLAN, S.A. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.57, p.356-9, 1983.

CIAMPELLI, M., FULGHESU, A.M., CUCINELLI, F., PAVONE, V., CARUSO, A., MANCUSO, S., LANZONE, A. Heterogeneity in beta cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral

insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **Hum. Reprod.**, v.12, p.1897-901, 1997.

CIARALDI, T.P., EL-ROEIY, A., MADAR, Z., REICHART, D., OLEFSKY, J.M., YEN, S.S.C. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.75, p.577-83, 1992.

CIARALDI, T.P., MOLINA, J.M., OLEFSKY, J.M. Insulin action kinetics in adipocytes from obese and noninsulin-dependent diabetes mellitus subjects: identification of multiple cellular defects in glucose transport. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.72, p.876-82, 1991.

CIBULA, D., CÍFKOVA, R., FANTA, M., POLEDNE, R., ZIVNY, J., SKIBOVÁ, J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. **Hum. Reprod.**, v.15, p.785-9, 2000.

CONN, J.J., JACOBS, H.S. Managing hirsutism in gynaecological practice. **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.105, p.687-96, 1998.

CONN, J.J., JACOBS, H.S., CONWAY, G.S. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. **Clin. Endocrinol.**, v.52, p.81-6, 2000.

CONWAY, G.S., JACOBS, H.S. Acanthosis nigricans in obese women with the polycystic ovary syndrome: disease spectrum not distinct entity. **Postgrad. Med. J.**, v.66, p.536-8, 1990.

CONWAY, G.S., JACOBS, H.S., HOLLY, J.M.P., WASS, J.A.H. Effects of luteinising hormone, insulin, insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor small binding protein in the polycystic ovary syndrome. **Clinical Endocrinology**, v.33, p.593-603, 1990.

CRAVE, J.C., FIMBEL, S., LEJEUNE, H., CUGNARDEY, N., DÉCHAUD, H., PUGEAT, M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women., **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.80, p.2057-62, 1995.

DAHLGREN, E., JANSON, P.O., JOHANSSON, S., MATTSON, L.A., LINSTEDT, G., CRONA, N., KNUTSSON, F., LUNDBERG, P.A., ODEN, A. Women with polycystic ovary syndrome wedge

resected in 1956 to 1965: A long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. **Fertil. Steril.**, v.57, p.505-13, 1992.

DALE, P.O., TAMBO, T., VAALER, S., ABYHOLM, T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. **Fertil. Steril.**, v.58, p.487-91, 1992.

DECLUE, T.J., SHAH, S.C., MARCHESE, M., MALONE, J.I. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistance female. **J Clin Endocrinol Metab**, v.72, p.1308-11, 1991.

DELEO, V., LA MARCA, A., DITTO, A., MORGANTE, G., CIANCI, A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v.72, p.282-5, 1999.

DELEO, V., LA MARCA, A., MORGANTE, G., LA MARCA, A., MORGANTE, G. Metformin and ovarian steroidogenesis in PCOS women. **Clin. Endocrinol.**, v.52, p.243, 2000a.

DELEO, V., LA MARCA, A., ORVIETO, R., MORGANTE, G. Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.1598-600, 2000b.

DEFRONZO, R.A., BARZILAI, N., SIMONSON, D.C. Mechanism of metformin action in obese and lean non-insulin-dependent diabetic subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.73, p.1294-301, 1991.

DEFRONZO, R.A., TOBIN, J.D., ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am. J. Physiol.**, v.237, p.214-23, 1979.

DETAILLE, D., WIERNSPERGER, N., DEVOS, P. Cellular and molecular mechanisms involved in insulin's potentiation of glycogen synthase activity by metformin. **Biochem. Pharmacol.**, v.58, p.1475-86, 1999.

DEWAILLY, D. Definition and significance of polycystic ovaries. **Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.**, v.11, p.349-68, 1997.

DEWAILLY, D., VANTYGHEM-HAUDIQUET, M.C., SAINSARD, C.,
BUVAT, J., CAPPOEN, J.P., ARDAENS, K., RACADOT, A.,
LEFEBVRE, J., FOSSATI, P. Clinical and biological
phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. **J. Clin.
Endocrinol. Metab.**, v.63, p.418-23, 1986.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E., KOULI, C., TSIANATELI, T.,
BERGIELE, A. Metformin and polycystic ovary syndrome.
Clin. Endocrinol., v.52, p.243-6, 2000.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E., KOULI, C., TSIANATELI, T.,
BERGIELE, A. Therapeutic effects of metformin on insulin
resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary
syndrome. **Eur. J. Endocrinol.**, v.138, p.269-74, 1998.

DIAMANTI-KANDARAKIS, E., ZAPANTI, E. Insulin sensitizers and
antiandrogens in the treatment of polycystic ovary syndrome.
Ann. N. Y. Acad. Sci., v.900, p.203-12, 2000.

DUNAIF, A. Resistência à insulina e hiperandrogenismo
ovariano/insulin resistance and ovarian hyperandrogenism.
Arq. Bras. Endocrinol. Metab., v.37, p.7-17, 1993.

DUNAIF, A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Am. J. Med.**, v.98, p.33S-9S, 1995.

DUNAIF, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. **Endoc. Rev.**, v.18, p.774-800, 1997.

DUNAIF, A., GRAF, M. Insulin administration alters gonadal steroid Metab independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Invest.**, v.83, p.23-9, 1989b.

DUNAIF, A., GRAF, M., MENDELI, J., LAUMAS,V., DOBRJANSKY, A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.65, p.499-507, 1987.

DUNAIF, A., GREEN, G., FUTTERWEIT, W., DOBRAJANSKY. Suprecion of hyperandrogenism does not improve peripheral

or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome.

J. Clin. Endocrinol. Metab., v.70, p.699-704, 1990.

DUNAIF, A., GREEN, G., PHELPS, R.G., LEBUOL, M., FUTTERWEIT, W., LEWY, L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 73, p.590-5, 1991.

DUNAIF, A., MANDELI, J., FLUEHR, H., DOBRJANSK, A. The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.66, p.131-9, , 1988.

DUNAIF, A., SEGAL, K.R., FUTTERWEIT, W., DOBRJANSK, A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v.38, p.1165-74, 1989a.

DUNAIF, A., SEGAL, K.R., SHELLEY, D.R., GREEN, G., DOBRJANSK, A., LICHOLAI, T. Evidence for distinctive and

intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. **Diabetes**, v.41, p.1257-65, 1992.

DUNAIF, A., SORBARA, L., DELSON, R., GREEN, G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in caribbean-hispanic women. **Diabetes Care**, v.42, p.1462-8, 1993.

DUNN, F.L., RASKIN, P., BILHEIMER, D.W., GRUNDY, S.M. The effect of diabetic control on very low-density lipoprotein. Triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. **Metabolism**, v.33, p.117, 1984.

EHRMANN, D.A. Attenuation of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome: what are the options?. **J. Endocrinol. Invest.**, v.21, p.632-5, 1998.

EHRMANN, D.A. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v.28 p.423-38, 1999.

EHRMANN, D.A., BARNES, R.B., ROSENFELD, R.L., CAVAGHAN, M.K., IMPERIAL, J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care**, v.22, p141-6, 1999.

EHRMANN, D.A., CAVAGHAN, M.K., IMPERIAL, J., STURIS, J., ROSENFELD, R.L., POLONSKY, K.S. Effects os metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.82, p.524-30.1997.

EHRMANN, D.A., STURIS, J., BYRNE, M.B., KARRISON, T., ROSENFELD, R.L., POLONSKY, K.S. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. **Am. Soc. Clin. Invest.**, v.96, p.520-7, 1995.

EL-ROEIY, A., CHEN, X., ROBERTS, V.J., LEROITH, D., ROBERTS JUNIOR, C.T., YEN, S.S.C. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-II and the IGF-I, IGF-II, and insulin receptor genes and localization of the gene products in the human ovary. **J. Clin. Endocrinol Met**, v.77, p.1411-8, 1993.

ELKIND-HIRSCH, K.E., MCWILLIAMS, R.B. Pregnancy after treatment with the insulin-sensitizing agent troglitazone in an obese woman with the hyperandrogenic, insulin-resistant acanthosis nigricans syndrome. **Fertil. Steril.**, v.71, p.943-7, 1999.

ESCOBAR-MORREALE, H.F., ROLDÁN, B., BARRIO, R., ALONSO, M., SANCHO, J., CALLE, H., GARCIA-ROBLES, R. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.4182-7, 2000.

EVANS, D.J., BARTH J.H., BURKE, C.W. Body fat topography in women with androgen excess. **Int. J. Obes.**, v.12, p.157-62, 1988.

FERRIMAN, D., GALLWEY, J.D. Clinical assessment of body hair growth in women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.21, p.1440-7, 1961.

FILIZOLA, R.G., JUNIOR, E.L.S., NASCIMENTO, A.X. Metformina – caracterização bioquímica, mecanismo de ação, indicações e

contra-indicações na síndrome diabética. **Cienc. Cult. Saúde**, v.14, p.14-9, 1995.

FLIER, J.S., EASTMAN, R.C., MINAKER, K.J., MATTESON, D., ROWE, J.W. Acantosis nigricans in obese women with hyperandrogenism: characterization of a insulin-resistant state distinct from the type A and B syndrome . **Diabetes**, v.34, p.101-7, 1985.

FLIER, J.S., KAHN, C.R., ROTH, J. Receptors, antireceptor antibodies and mechanisms of insulin resistance. **N. Engl. J. Med.**, v.300, p.413-9, 1979.

FRANKS, S. Polycystic ovary syndrome. **Med. Prog.**, v.333, p.853-61, 1995.

FRANKS, S., GILLING-SMITH, C., WATSON, H., WILLIS, D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v.28, p.361-78, 1999.

FRANKS, S., HARANI N., WATERWORTH D., BATTY S., WHITE, D., WILLIAMSON, R., CARTHY, C. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. **Hum. Reprod.**, v.12, p.2641, 1997.

FRIEDWALD, W.T., LEVY, R.J., FREDERICKSON, D.S. Estimation of the concentration of lowdensity lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v.18, p.499-502, 1972.

FULGHESU, A.M., CICUNELLI, F., PAVONE, V., MURGIA, F., GUIDO, M., CARUSO, S., LANZONE, A. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. **Hum. Reprod.**, v.14, p.611-7, 1999.

GANDAR, R., SPIZZO, M., COLLIN, D. Diagnostic et traitement du syndrome des ovaires polykystiques./diagnosis and treatment os polycystic ovary syndrome. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)**., v.28, p.510-8, 1999.

GARROW, J.S., WEBSTER, J. Quetelet index (W/H₂) as a measure of fatness. **Int. J. Obstet.**, v.9, p.147-53, 1985.

GEFFNER, M.E., KAPLAN, S.A., BERSH, N., GOLDE, D.W., LANDAW, E.M., CHANG, R.J. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. **Fertil Steril**, v.45, p.327, 1986.

GENNARELLI, G., HOLTE, J., WIDE, L., BERNE, C., LITHELL, H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? **Hum. Reprod.**, v.13, p.535-41, 1998.

GIMENO, S.G.A., IUNES, M., FERREIRA, S.R.G., FRANCO, L.J.,
The japanese-brazilian diabetes study group, comparison of glucose tolerance categories according to world health organization and american diabetes association diagnostic criteria in a population-based study in brazil. **Diabetes Care**, v.21, p.1889-92, 1998.

GIUGLIANO, D., QUATRARO, A., CONSOLI, A., CONSOLI, G.,
MINEI, A., CERIELLO, A., De ROSA, N., D'ONOFRIO, E.
Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. **Eur. J. Clin.Pharmacol.**, v.44, p.107-12, 1993.

GLUECK, C.J., WANG, P., FONTAINE, R., TRACY, T., SIEVE-SMITH, L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. **Metabolism**, v.48, p.511-9, 1999.

GOLDFINE, I.D. The insulin receptor: molecular biology and transmembrane signaling. **Endocr. Ver.**, v.8, p.235-55, 1987.

GOMEZ-PEREZ, F.J., AGUILAR-SALINAS, C.A., LOPEZ-ALVARENGA, J.C., PEREZ-JAUREGUI, J., GUILLEN-PINEDA, L.E., RULL, J.A. Lack of agreement between the world health organization category of impaired glucose tolerance and the american diabetes association category of impaired fasting glucose. **Diabetes Care**, v.21, p.1886-8, 1988.

GRASINGER, C.C., WILD, R.A., PARKER, I.J. Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. **Fertil. Steril.**, v.59, p.583-6, 1993.

GRASSIOTTO, O.R. Redução da resistência insulínica em mulheres com anovulação crônica hiperandrogênica e sua repercussão nos níveis dos androgênios e da glubolina ligadora dos hormônios sexuais. Campinas, 1998. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP.

GUZICK, D. Polycystic ovary syndrome: symptomatology, pathophysiology and epidemiology. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, p.S89-93, 1998.

GUZICK, D.S., BERGA, S.L., WING, R., WINTERS, S.J., SMITH, D.
Endocrine consequences of of weight loss in obese,
hyperandrogenic, anovulatory women. **Fertil. Steril.**, v.61,
p.598-604, 1994.

HACIHANEFIOGLU, B. Polycystic ovary syndrome nomenclature:
chaos? **Fertil. Steril.**, v.73, p.1261-2, 2000.

HARING, H., OBERMAIER-KUSSER, B. The insulin receptor: its
role in insulin action and in pathogenesis of insulin
resistence. In: ALBERTI, K.G.M.M., KRALL, L.P., eds. *The
diabetes annual/5*. Amsterdam: 1990,p.537-67.

HASEGAWA, I., MURAKAWA, H., SUZUKI, M., YAMAMOTO, Y.,
KURABAYASHI, T., TANAKA, K. Effect of troglitazone on
endocrine and ovulatory performance in women with insulin
resistance-related polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**,
v.71, p.323-7, 1999.

HATCH, R., ROSENFELD, R.L., RIM, M.H., TREDWAY, D.
Hirsutism: implications, etiology and management. **Am. J.
Obstet. Gynecol.**, v.140, p.815-30, 1981.

HERNÁNDEZ, E.R., HURWITZ, A., VERA, A., PELLICER, A., ADASHI, E.Y., LEROITH, D., ROBERTS JUNIOR, C.T. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors and their receptors in the human ovary. **J Clin Endocrinol Met**, v.74, p.419-25, 1992.

HICKNER, R.C., RACETTE BINDER, E.F. FISHER, J.S., KOHRT, W.M. Suppression of whole body and regional lipolysis by insulin: effects of obesity and exercise. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.84, p.3886-95. 1999.

HOHLEUWERGER, R., SILVA, V.C.G., BORDALLO, M.A.N., HENRIQUES, J.L.M., GAZOLLA, H.G., ZANELLA, M.T. Hiperandrogenismo e/ou anovulação crônica de causa não definida: ênfase no papel da insulina. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v.40, p.250-7, 1996.

HOLLENBECK, C.B., JOHSON, P., VARASTEY, B.B., CHEN, Y., REAVEN, G.M. Effects of metformin on glucose, insulin and lipid metabolism in patients with mild hypertriglyceridemia and non-insulin dependent diabetes by glucose tolerance test criteria. **Diab. Metabol.**, v.17, p.483-9, 1991.

HOLTE, J., BERGH, T., BERNE, C., BERGLUND, L., LITHELL, H.
Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.78, p.1052-8, 1994.

HOLTE, J., BERGH, T., BERNE, C., WIDE, L., LITHELL, H.
Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.80, p.2586-93, 1995.

HOWARD, B.V., ABBOT, W.G.H., EGUSA, G., TASKINEN, M.R.
Coordination of very low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B metabolism in human: Effects of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Am. Heart. J.**, v.113, p.522-6, 1987.

HUNTER, M.H., STERRETT, J.J. Polycystic ovary syndrome: it's not just infertility. **Am. Fam. Physician**, v.62, p.1079-88, 2000.

IBÁÑEZ, L., POTAU, N., MARCOS, M.V., De ZEGHER, F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.3251-5, 2000.

JABSA, Z., MISSANA, A.M., FARKAS, A. Metformina: Hipoglucemiante oral de alternativa. **Bol. Hosp. S. Juan Dios**, v.28, p.282-7, 1981.

JIALAL, I., NAIKER, P., REDDI, K., MOODLEY, J., JOUBERT, S.M. Evidence for insulin resistance in monobase patients with polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.64, p.1066-9, 1987.

JONCAS, F. Quatre annés d'étude clinique de la metformine chez 47 patients diabétiques. **Unión Med.**, v.101, p.65-70, 1972.

KAHN, C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. **Metabolism.**, v.27, p.1893-1902, 1978.

KAHN, C.R., FLIER, J.S., BAR, R.S., ARCHER, J.A., GORDEN, P., MARTIN, M.M., ROTH, J. The syndromes of insulin resistance

and acanthosis nigricans. **N. Engl. J. Med.**, v.294 p.739-45, 1976.

KHAN, S.E., PRIGEON, R.L., McCULLOCH, D.K. et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. **Diabetes.**, v.42, p.1663-72, 1993.

KALKHOFF, R.K., HARTZ, A.H., RUPLEY, D., KISSEBAH, A.H., KELBER, S. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate, tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. **J. Lab. Clin. Med.**, v.1023, p.621-7, 1983.

KASHYAP, A.S., KASHYAP, S. Haemolytic anaemia due to metformin. **Postgrad. Med.**, v.76, p.125-6, 2000.

KATAKAM, P.V.G., UJHELYI, M.R., HOENIG, M., MILLER, A.W. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats. **Hypertension**, v.35, p.108-12, 2000.

KE, W.X., SHAN, G.Q., HUA, S.Y. Different responses of insulin, c-peptide, and testosterone to an oral glucose tolerance test in

two groups of women with polycystic ovarian syndrome. **Acta Obstet. Gynecol. Scand.**, v.75, p.166-9, 1996.

KIDDY, D.S., HAMILTON-FAIRLEY, D., BUSH, A., SHORT, F., ANAYAOKU, V., REID, M.J., FRANKS, S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. **Clin. Endocrinol**, v.36, p.105-11, 1992.

KIM, L.H., TAYLOR, A.E., BARBIERI, R.L. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? **Fertil. Steril.**, v.73, p.1097-8, 2000.

KOCH, F., KOCH, M.F. Obesidad, hipertension y síndrome metabólico. **Rev. Méd. Tucumán**, v.5(2), p.75-91, 1999.

KOŁODZIEJCZYK, B., DULEBA, A.J., SPACZYNSKI, R.Z., PAWELCZYK, L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v.73, p.1149-54, 2000.

KOLTERMAN, O.G., GRAY, R.S., GRIFFIN, J., BURSTEIN, P., INSEL, J., SCARLETT, J.A., OLEFSKY, J.M. Receptor and postreceptor defects contribute to the insulin resistance in noninsulin-dependent diabetes mellitus. **Am. Soc. Clin. Invest.**, v.68, p.957-69, 1981.

KONDOH, Y., UEMURA, T., ISHIKAWA, M., YOKOI, N., HIRAHARA, F. Classification of polycystic ovary syndrome into three types according to response to human corticotropin-releasing hormone. **Fertil. Steril.**, v.72, p.15-20, 1999.

KOSKINEN, P., ERKKOLO, R., PENTTILÄ, T.A., IRJALA, K., ANTTILA, L. Optimal use of hormone determinations in the biochemical diagnosis of the polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v.65, p.517-22, 1996.

LAMARCA, A., EGBE, TO., MORGANTE, G., PAGLIA, T., CIANCI, A., DE LEO, V., CIANCI, A. Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17alpha response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. **Hum. Reprod.**, v.15, p.21-3, 2000.

LANDIN, K., KROTKIEWSKI, M., SMITH, U. Importance of obesity for the metabolic abnormalities associated with an abdominal fat distribution. **Metabolism**, v.38, n.6, p.572-6, 1989.

LARNER, J. Mediators of Postreceptor Action of Insulin. **Am. J. Med.**, v.74, p.38-51, 1983.

LEFEBVRE, P., BRINGER, J., RENARD, E., BOULET, F., CLOUET, S., JAFFIOL, C. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. **Nutrition and management of PCOS**, v. 12, s.1. 1997.

LEGRO, R.S. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: treating a phenotype without a genotype. **Mol. Cell. Endocrinol.**, v.145, p.103-10, 1998.

LEGRO, R.S. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, p.S101-8, 1998.

LEGRO, R.S., 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.**, v.83, p.2694-8, 1998.

LEGRO, R.S., KUNSELMAN, A.R., DODSON, W.C., 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.**, v. 84, n.1, p.165-9, 1999.

LINDSTEDT, G., LUNDBERG, P.A., LAPIDUS, L. et al. Low sex hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of NIDDM: 12-yrs follow-up population study of women in Gothenburg, Sweden. **Diabetes.**, v.40, p.123-8, 1991.

LIPPSON, L.G. Diabetes in the elderly: diagnosis, pathogenesis, and therapy. **Am J Med**, v.80, s.5, p.10-21, 1986.

LOUCKS, T.L., TALBOTT, E.O., MCHUGH, K.P., KEELAN, M., BERGA, S.L., GUZICK, D.S. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? **Fertil. Steril.**, v.74, p.547-52, 2000.

- MACIEL, G.A.R. Tratamento da síndrome dos ovários policísticos com metformina: avaliação de resultados clínicos e laboratoriais. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.23, p.123, 2001.
- MAGOFFIN, D.A., WEISTMAN, S.R. Differentiation of ovarian theca-interstitial cells *in vitro*: regulation of 17-hydroxylase message ribonuclaire acid expression by luteinizing hormone and insulin-like growth factor-I. **Endocrinology**, v.132, p.1945-51, 1993.
- MAHLER, R.J. Hiperinsulinemia and non-insulin dependent diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v.316, p.110-2, 1987.
- MANDARINO, L.J., MADAR, Z., KOLTERMAN, O.G., BELL, J.M., OLEFSKY, J.M. Adipocyte glycogen synthase and pyruvate dehydrogenase in obese and type II diabetic subjects. **Am. J. Physiol.**, v.251, p.E489-96, 1986.
- MANSON, J.E., WILLETT, W.C., STAMPFER M.I. et al. Body weight and mortality among women. **New Engl. J. Med.**, v.333, p.677-85, 1995.

MARCA, A.I., MORGANTE, G., PAGLIA, T., CIOTTA. L., CIANCI. A., DE LEO, V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v.72, p.985-9, 1999.

MARINHO, R.M., SABINO, S.M., BARRETO DE MELO, M.A. Uso do Metformin no tratamento da síndrome de ovários policísticos. **Femina**, v.27, p.153-8, 1999.

MATHER, K.J., VERNA, S., CORENBLUM, B., ANDERSON, T.J. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.1851-6, 2000.

MATSUDA, M., DEFRONZO, R.A. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing., **Diabetes Care**, v.22, p.1462-70, 1999.

MEHABEER, S., JIALAL, I., NORMAN, R.J., NAIDOO, K., REDDI, K., JOUBERT, S.M. Insulin and C-peptide secretion in non-obese patients with polycystic ovarian disease. **Horm. Metabol. Res.**, v.21, p.502-6, 1989.

MCDONALD, C., DUNAIF, A., FINEGGOD, D. Minimal-model estimates of sensitivity are insensitive to errors in glucose effectiveness. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.2504-8, 2000.

MEIROW, D., RAZ, I., YOSSEPOWITCH O., BRZEZINSK, A., SCHENKER, J.G., et al. Dyslipidemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different etiologies? **Human Reprod.**, v.11, p.1848-53, 1996.

MENDONÇA, H.C., FERRIANI, R.A. Concentração sérica de leptina na síndrome dos ovários policísticos. Correlação com resistência à insulina e parâmetros metabólicos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.23, p.124-5, 2001.

MELO, M.A.B. Avaliação da leptina em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos – estudo de suas relações com a testosterona, o estradiol, o FSH e a insulina. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.23, p.333, 2001.

MODAN, M., HARRIS, M.I., HALKIN, H. Evaluation of WHO and NDDG criteria for impaired glucose tolerance. **Diabetes**, v.38, p.1630-5, 1989.

MOGHETTI, P., CASTELLO, R., NEGRI, C., TOSI, F., PERRONE, F., CAPUTO, M., ZANOLIN, E., MUGGEO, M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.139-46, 2000.

MOGHETTI, P., TOSI, F., CASTELLO, R., MAGNANI, C.M., NEGRI, C., BRUN, E., FURLANI, L., CAPUTO, M., MUGGEO, M. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.81, p.952-60, 1996.

MOLLER, D.E., FLIER, J.S. Insulin resistance – mechanisms, syndromes, and implications. **N. Engl. J. Med.**, v.325, p.938-948, 1991.

MONTGOMERY, D.C. Design and analysis of experiments. New York: John Wiley, 1997. p.48.

MORENO GONZALEZ, M. Resistencia insulinica y obesidad / insulin resistance and obesity. **Bol. Esc. Med.**, v.26, p.21-5, 1997.

MORIN-PAPUNEN, L.C., KOIVUNEN, R.M., RUOKONEN, A. et al. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome. **Fertil and Steril.**, v.69, p.691-6, 1998.

MORIN-PAPUNEN, L.C., VAUHKONEN, I., KOIVUNEN, R.M., RUOKONEN, A., TAPANAINEN, J.S. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. **Hum. Reprod.**, v.15, p.1266-74, 2000.

MOTA, E.L.A. Comportamento dos níveis séricos de insulina e de androgênios em pacientes com síndrome dos ovários policísticos, hiperandrogenismo e acantosis nigricans. São Paulo, 1993. Dissertação de mestrado. Escola Paulista de Medicina.

MURAKAWA, H., HASEGAWA, I., KURABAYASHI, T., TANAKA, K.
Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene
citrate. **J. Reprod. Med.**, v.44, p.23-7, 1999.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis
of diabetes mellitus and other categories of glucose
intolerance. **Diabetes**, v.28, p.1039-57, 1979.

NESTLER, J.E. Polycystic ovary syndrome: a disorder for the
generalist. **Fertil. Steril.**, v.70, p.811-2, 1998.

NESTLER, J.E. Editorial: sex hormone-binding globulin: a marker
for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? **J. Clin.
Endocrinol. Metab.**, v.76, p.273-4, 1993.

NESTLER, J.E., JAKUBOWICZ, D.J. Decreases in ovarian
cytochrome p450c17 α activity and serum free testosterone after
reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. **N.
Engl. J. Med.**, v.335, p.617-23, 1996.

NESTLER, J.E., CLORE, J.N., BLACKARD, W.G. The central role of
obesity (hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the

polycystic ovary syndrome. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.161, p.1095-97, 1989.

NESTLER, J.E., JAKUBOWICZ, D.J., EVANS, W.E., PASQUALI, R.
Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v.338, p.1876-80, 1998.

NESTLER, J.E., POWERS, L.P., MATT. D.W., STEINGOLD, K.A.,
PLYMATA, S.R., RITTMASER, R.S., CLORE, J.N.,
BLACKARD, W.G. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.72, p.83-9, 1991.

NEW, M.I. Neoclassical congenital adrenal hyperplasia and the polycystic ovarian syndrome. **Annals New York Academy of Sciences**, p.193-205, 1993.

NEW, M.I., LORENZEN, F., LERNER, A.J., KOHN, B., OBERFIELD, S.E., POLLACK, M.S., DUPONT, B., STONER, E., LEVY, D.J., PANG, S., LEVINE, L.S. Genotyping steroid 21-hydroxylase

deficiency: hormonal reference data. **J. Clin. Endocrinol. Metds.**, v.57, p.320-6, 1983.

NORMAN, R.J., MASTERS, S.C., HAGUE, W. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. **Fertil. Steril.**, v.63, p.329-35, 1995.

O'HERLIHY, C., DECRESPINGNY, L., LOPATA, A., JOHNSTON, I., HOULT, I., ROBINSON, H. Preovulatory follicular size a comparison of ultrasound and laparoscopic measurements. **Fertil. Steril.**, v.34, n.1, p.24-6, 1980.

PARDO-PALMA, R.A. Síndrome de ovários poliúísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. **Rev. Obstet. Ginecol. Venez.**, v.59, p.117-136, 1999.

PARRA, A., RAMÍREZ, A., MONTEROS, A.E. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. **Rev. Invest. Clin.**, v.46, p.363-8, 1994.

PASQUALI, R., CASIMIRRI, F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in

premenopausal women. **Clin. Endocrinol.**, v.39, p.1-16, 1993.

PASQUALI, R., ANTENUCCI, D., CASIMIRRI, F., VENTUROLI, S., PARADISI, R., FABBRI, R., BALESTRA, V., MELCHIONDA, N., BARBARA, L. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.68, p.173-9, 1989.

PASQUALI, R., CASIMIRRI, F., VENTUROLI, S., PARADISI, R., MATHIOLI, L., CAPELLI, M., MELCHIONDA, M., NABO, G. resistance in patients with polycystic ovaries. **Acta. Endocrinol.**, v.104, p.110-6, 1983.

PASQUALI, R., CASIMIRRI, F., VICENNATI, V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. **Hum. Reprod.**, v.12, p.82-7, 1997.

PASQUALI, R., GAMBINERI, A., BISCOTTI, D., VICENNATI, V., GAGLIARDI, L., COLITTA, D., FIORINI, S., COGNIGNI, G.E., FILICORI, M., MORSELLI-LABATE, A.M. 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.**, v.85, p.2767-74, 2000.

PEIRIS, A.N., AIMAN, E.J., DRUCKER, W.D., KISSEBACH, A.H. The relative contributions of hepatic and peripheral tissues to insulin resistance in hyperandrogenic women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.68, p.715-20, 1989.

PINHO NETO, J.S., CASTELAR, E., RIBEIRO, C. L., PINHO SALES, F. S., LIMA, J.C. Síndrome dos ovários policísticos (SOP) aspectos controversos. **Femina**, v.29, p.267-72, 2001.

PLYMATE, S.R., FARISS, B.L., BASSETT, M.L., MATEJ, L. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol.Metab.**, v.52, p.1246-48, 1981.

PLYMATE, S.R., MATEJ, L.A., JONES, R.E., FRIEDL, K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.67, p.460-4, 1988.

PORETSKY, L. On paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. **Endocr. Rev.**, v.12, p.3-13, 1991.

PORETSKY, L., SMITH, D., SEIBEL, M., PAZIANOS, A., MOSES, A.C., FLIER, J.S. Specific insulin binding sites in the human ovary. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.59, p.809-11, 1984.

PREMOLI, A.C.G., MOURA, M.D., FERRIANI, R.A., SÁ, M.F.S., REIS, R.M. Perfil lipídico em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.22, p.89-94, 2000.

PUPO, A.A., PUPO, Y.K.A. Estudo comparativo sobre a influência do corticosteróide deflazacort (DL458)* e prednisona na tolerância à glicose e a secreção de insulina em mulheres normais. **Folha Médica**, v.99, p.179-82, 1989.

QUINTÃO, E.C.R. Hiperlipidemias: Etiologia, In: ____, ed. **Colesterol e Arteriosclerose**, Rio de Janeiro, p.71-123, 1992.

RAJU, B., RESTA, C., TIBALDI, J.T. Department of internal medicine flushing hospital medical center flushing, New York,

metformin and late gastrointestinal complications. **Am. J. Med.**, v.109, p.260-1, 2000.

REAVEN, G.M. Insulin-independent diabetes mellitus: metabolic characteristics. **Metabolism.**, v.29, p.445-54, 1980.

REIS, R.M. Resistência à Insulina e Hiperandrogenismo na Síndrome dos Ovários Policísticos. Dissertação de Mestrado apresentada ao Departamento de GO da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, 1993.

REIS, R.M., FOSS, M.C., DIAS DE MOURA, M., FERRIANI, R.A., SIVA DE SÁ, M.F. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovarysyndrome and its relationship with hyperandrogenism. **Gynecol. Endocrinol.**, v.9, p.45-50, 1995.

ROBINSON, S., HENDERSON, A.D., GELDING, S.V., et al. Dyslipidemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. **Clin. Endocrinol.**, v.44, p.277-284, 1996.

ROBINSON, S., ROBIN, D.A., DEACON, A., WHEELER, M.J., CLAYTON, R.N. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, v.99, p.232-8, 1992.

SABINO, S.M. Avaliação Do Uso Da Metformina Em Pacientes Portadores Da Síndrome Dos Ovários Policísticos. Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de pós-graduação em GO da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG, 2000.

SANTURE, M., PITRE, M., GAUDREAU, N., MARETTE, A., NADEAU, A., BACHELARD, H. Effect of metformin on the vascular and glucose metabolic actions of insulin in hypertensive rats. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.**, v.278, p.G682-92, 2000.

SAVAGE, P.J., FLOCK, E.V., MAKU, M.E., BLIX, P.M., RUBENSTEIN, A.H., BENNETT, P.H. C-peptide and insulin secretion in pima indians and caucasians: constant fractional hepatic extraction over a wide range of insulin concentrations and in obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.48, p.594-8, 1979.

SIITERI, P.K., SIMBERG, N.H. Changing concepts of active androgens in blood. **Clin. Endocrinol. Metab.**, v.15, p.247-58, 1986.

SOARES, E.M.M. Avaliação do emprego da metformina em mulheres portadoras de síndrome dos ovários policísticos, obesas e hiperinsulinêmicas. Natal, 1999. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diagnóstico e classificação do diabetes mellitus e tratamento do diabetes mellitus tipo 2.** Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/diabetes/consenso>>. Acesso em: 17 ago. 2001.

SOMANI, B.L., BANGAR, S.S., BHALWAR, R. American diabetes association criteria for diabetes diagnosis. **Diabetes Care**, v.22, p.366, 1999.

SPEROFF, L., GLASS, R.H., KASE, N.G. et al. Anovulação e o ovário policístico. **Endocrinol. Ginecol. Clin. e Infertil.**, v.5, p.477-502, 1995.

STEIN, I.F., LEVENTHAL, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Cent. Assoc. Obstet. Gynecol.**, v.1-3, p.181-91, 1934.

STEIN, I.F., LEVENTHAL, M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v.29, p.181, 1935.

STUART, C.A., PRINCE, M.J., PETERS, E.J., MEYER III, W.J. Hyperinsulinemia and hyperandrogenemia: In vivo androgen response to insulin infusion. **Obstet. Gynecol.**, v.69, p.921-5, 1987.

TAGATZ, G.E., KOPHER, R.A., NAGEL, T.C., OKAGAKI, T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. **Obstet. Gynecol.**, v.54, p.562-4, 1979.

TAI, M.M. A Mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. **Diabetes Care**, v.17, p.152-4, 1994.

TAKAHASHI, K., OKADA, M., OZAKI, T., UCHIDA, T., YAMASAKI, H., KITAO, M. Transvaginal ultrasonographic morphology in

polycystic ovarian syndrome. **Gynecol. Obstet. Invest.**, v.39, p.201-6, 1995.

TAYLOR, A.E. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. **Am J Obstet Gynecol**, v.179, p.S94-100, 1998a.

TAYLOR, A.E. Polycystic ovary syndrome. **Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.**, v.27, p.877-902, 1998b.

TAYLOR, S.I., DONS, R.F., HERNANDEZ, E., ROTH, J., GORDEN, P. Insulin resistance associated with androgen excess in women with auto-antibodies to the insulin receptor. **Am. Intern. Med.**, v.97, p.851-55, 1982.

THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v.20, p.1183-97, 1997.

TRITOS, N.A., MANTZOROS, C.S. Clinical Review 97: syndromes of severe insulin resistance. **J Clin Endocrinol Society**, v.83, p.3025-30, 1998.

ÜNLÜHIZARCI, K., KELESTIMUR, F., BAYRAM, F., SAHIN, Y., TUTUS, A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. **Clin. Endocrinol.**, v.51, p.231-6, 1999.

VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. **Am J Clin Nutrition**, v.4, p.20-34, 1956.

VAN HOOFF, M.H.A., VOORHORST, F.J., KAPTEIN, M.B.H., HIRASING, R.A., KOPPENAAL, C., SCHOEMAKER, J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. **Fertil. Steril.**, v.74, p.49-58, 2000.

VEGT, F., NIJPELS, G., DEKKER, J.M., BOUTER, L.M., STEHOUWER, C.D.A., HEINE, R.J. The 1997 american diabetes association criteria versus the 1985 world health

organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance. **Diabetes Care**, v.21, p.1686-90, 1998.

VELAZQUEZ, E.M., MENDOZA, S., HAMER, T., SOSA, F., GLUECK, C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. **Metabolism**, v.43, p.647-54, 1994.

VELAZQUEZ, E.M., MENDOZA, S.G., WANG, P., GLUECK, C.J. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. **Metabolism**, v.46, p.454-7, 1997.

VELDHUIS, J.D., DEMERS, L.M. A role for somatomedin C as a differentiating hormone and amplifier of hormone action on ovarian cells: studies with synthetically pure human somatomedin C and swine granulosa cells. **Biophysic Res Commun**, v.130, p.234-40, 1985.

VELDHUIS, J.D., KOLP, L.A., TOAFF, M.E., STRAUSS III, J.F., DEMERS, L.M. Mechanisms subserving the trophic actions of insulin on ovarian cells: *in vitro* studies using swine granulosa cells. **J Clin Invest**, v.72, p.1046, 1983.

VERKAUF, B.S., VON THRON, J., O'BRIEN, W.F. Clitoral size in normal women. **Obstet Gynecol**, v.80, p.41-4, 1992.

VICENNATI, V., PASQUALI, R. Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.85, p.4093-8, 2000.

VIGNERI, R., PEZZINO, V., WONG, K.Y., GOLDFINE, I.D. Comparison of the *in vitro* effect of biguanides and sulfonylureas on insulin binding to its receptor in target cells. **J. Clin. Endocrinol. Meta.**, v.54, p.55-9, 1982.

WAJCHENBERG, B.L., MALERBI, D.A.C., LUZ, P.L., ROCHA, M.S. A síndrome da resistência à insulina. Parte I. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.58, p.128-40, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Second Report of the Expert Committee on Diabetes Mellitus*. **World Health Organ. Tech. Rep. Ser.**, n. 646, 1980.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Report of the Expert Committee on Diabetes Mellitus*. **World Health Organ. Tech. Rep. Ser.**, n. 727, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity*. Geneva **World Health Organ** , 1997.

YEN, S.S.C. The polycystic ovary syndrome. **Clin. Endocrinol.**, v.12, p.177-208, 1980.

YOUNG. D.S. Implementation of SI units for clinical laboratory data. **Ann. Intern. Med.**, v.106, p.114-29, 1987.

ZAWADZKI, J.K., DUNAIF, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: DUNAIF, A., GIVENS, J.R., HASELTINE, F.P., MERRIAM, G.R. (Eds.). **Polycystic ovary syndrome**. Boston: Blackwell Scientific, 1992. p.377-84.

ZIMMET, P., COLLIER, G. Clinical efficacy of metformin against insulin resistance parameters: sinking the iceberg. **Drugs**, v.58, suppl 1, p.21-8, 1999.

ANEXOS

Anexo A - Valores do peso (kg) e altura (m) antes e durante o tratamento com metformina.

Pac	PESO (kg)				ALTURA (m)			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	115,80	113,80	115,50	108,30	1,56	1,56	1,56	1,56
2	77,50	75,30	74,00	72,90	1,52	1,52	1,52	1,52
3	86,00	84,40	84,10	82,20	1,52	1,52	1,52	1,52
4	99,50	99,00	100,00	101,70	1,59	1,59	1,59	1,59
5	78,00	75,40	74,00	74,10	1,57	1,57	1,57	1,57
6	90,20	90,10	90,10	87,50	1,58	1,58	1,58	1,58
7	110,00	110,80	107,80	108,80	1,53	1,53	1,53	1,53
8	80,10	79,00	76,50	75,20	1,61	1,61	1,61	1,61
9	87,10	86,80	81,70	79,70	1,56	1,56	1,56	1,56
10	74,00	73,40	70,50	73,70	1,57	1,57	1,57	1,57
11	95,80	94,60	93,90	92,20	1,60	1,60	1,60	1,60
12	81,90	80,70	79,20	78,60	1,54	1,54	1,54	1,54
13	124,70	125,70	128,00	129,00	1,65	1,65	1,65	1,65
14	92,40	88,90	87,60	86,80	1,63	1,63	1,63	1,63
15	81,10	77,80	78,40	77,30	1,64	1,64	1,64	1,64
16	88,10	90,00	89,30	87,50	1,57	1,57	1,57	1,57
\bar{X}	91,41	90,36	89,41	88,47	1,58	1,58	1,58	1,58
DP	14,60	15,23	16,24	15,97	0,04	0,04	0,04	0,04
EP	3,65	3,81	4,06	3,99	0,01	0,01	0,01	0,01
$\bar{X} + 1DP$	106,01	105,58	105,65	104,44	1,62	1,62	1,62	1,62
$\bar{X} + 2,13DP$	122,53	122,81	124,03	122,50	1,66	1,66	1,66	1,66
$\bar{X} + 1EP$	95,06	94,16	93,47	92,46	1,59	1,59	1,59	1,59
$\bar{X} + 2,13EP$	99,19	98,47	98,07	96,98	1,60	1,60	1,60	1,60

Anexo B - Medidas da cintura (cm) e quadril (cm) antes e durante o uso da metformina.

Pac	CINTURA (cm)				QUADRIL (cm)			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	124,00	125,00	125,00	121,00	126,00	123,00	126,00	122,00
2	103,00	101,00	101,00	100,00	102,00	101,00	100,00	101,00
3	108,00	110,00	109,00	110,00	113,00	110,00	108,00	108,00
4	109,00	108,00	110,00	113,00	114,00	115,00	113,00	115,00
5	93,00	92,00	91,00	93,00	110,00	107,00	107,00	107,00
6	96,00	96,00	94,00	94,00	115,00	110,00	110,00	108,00
7	123,00	120,00	119,00	121,00	122,00	122,00	121,00	124,00
8	91,00	90,00	89,00	89,00	103,00	101,00	100,00	101,00
9	100,00	100,00	96,00	96,00	112,00	112,00	106,00	109,00
10	83,00	83,00	80,00	83,00	96,00	96,00	95,00	97,00
11	112,00	111,00	106,00	108,00	111,00	109,00	106,00	108,00
12	96,00	96,00	96,00	92,00	110,00	107,00	107,00	107,00
13	127,00	130,00	131,00	131,00	134,00	131,00	137,00	144,00
14	102,00	100,00	95,00	99,00	108,00	107,00	105,00	107,00
15	94,00	90,00	90,00	91,00	102,00	101,00	100,00	101,00
16	102,00	102,00	100,00	101,00	109,00	109,00	107,00	107,00
\bar{X}	103,94	103,38	102,00	102,63	111,69	110,06	109,25	110,38
DP	12,59	13,21	13,89	13,48	9,53	9,13	10,71	11,49
EP	3,15	3,30	3,47	3,37	2,38	2,28	2,68	2,87
$\bar{X} + 1DP$	116,53	116,59	115,89	116,10	121,22	119,19	119,96	121,86
$\bar{X} + 2,13DP$	130,78	131,53	131,62	131,35	132,01	129,53	132,07	134,86
$\bar{X} + 1EP$	107,09	106,68	105,47	105,99	114,07	112,35	111,93	113,25
$\bar{X} + 2,13EP$	110,65	110,41	109,40	109,81	116,77	114,93	114,95	116,50

Anexo C - Valores do IMC (kg/m²) e RCQ antes e durante os 6 meses de uso da metformina na síndrome de HAIR-AN.

Pac	IMC (kg/m ²)				RCO			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	47,58	46,76	47,46	44,50	0,98	1,02	0,99	0,99
2	33,54	32,59	32,03	31,55	1,01	1,00	1,01	0,99
3	37,22	36,53	36,40	35,58	0,96	1,00	1,01	1,02
4	39,36	39,16	39,56	40,23	0,96	0,94	0,97	0,98
5	31,64	30,59	30,02	30,06	0,85	0,86	0,85	0,87
6	36,13	36,09	36,09	35,05	0,83	0,87	0,85	0,87
7	46,99	47,33	46,05	46,48	1,01	0,98	0,98	0,98
8	30,90	30,48	29,51	29,01	0,88	0,89	0,89	0,88
9	36,04	35,67	33,57	32,75	0,89	0,89	0,91	0,88
10	29,94	29,78	28,60	29,90	0,86	0,86	0,84	0,86
11	37,42	36,95	36,68	36,02	1,01	1,02	1,00	1,00
12	34,53	34,03	33,40	33,14	0,87	0,90	0,90	0,86
13	45,80	46,17	47,02	47,38	0,95	0,99	0,96	0,91
14	34,78	33,46	32,97	32,67	0,94	0,93	0,90	0,93
15	30,15	28,93	29,15	28,74	0,92	0,89	0,90	0,90
16	35,81	36,58	36,30	35,57	0,93	0,93	0,93	0,94
\bar{X}	36,74	36,32	35,93	35,54	0,93	0,94	0,93	0,93
DP	5,67	5,93	6,24	6,06	0,06	0,06	0,06	0,06
EP	1,42	1,48	1,56	1,52	0,01	0,01	0,01	0,01
$\bar{X} + 1DP$	42,41	42,25	42,17	41,60	0,99	0,99	0,99	0,99
$\bar{X} + 2,13DP$	48,83	48,97	49,23	48,46	1,05	1,06	1,06	1,05
$\bar{X} + 1EP$	38,16	37,80	37,49	37,05	0,94	0,95	0,95	0,94
$\bar{X} + 2,13EP$	39,76	39,48	39,25	38,77	0,96	0,97	0,96	0,96
M	35,92	35,88	34,83	34,10	0,94	0,93	0,92	0,92

Anexo D - Valores do índice de ferriman e gallwey e clítoris das pacientes com síndrome de HAIR-AN, nos tempos basal, 2, 4 e 6 meses de uso de metformina.

Pac	IFG				CLITÓRIS (mm)							
	Tempo (meses)				Tempo (meses)							
	BASAL	2	4	6	BASAL		2		4		6	
					DL	DT	DL	DT	DL	DT	DL	DT
1	21	20	18	18	3	5	3	5	3	5	3	5
2	16	16	16	11	3	3	3	3	3	3	3	3
3	15	15	15	15	4	3	4	3	4	3	4	3
4	25	25	20	18	4	4	4	4	4	4	4	4
5	16	16	15	14	4	4	4	4	4	4	4	4
6	15	15	14	11	3	3	3	3	3	3	3	3
7	12	12	12	12	3	4	3	4	3	4	3	4
8	11	11	11	10	3	3	3	3	3	3	3	3
9	9	9	9	9	3	4	3	4	3	4	3	4
10	18	18	18	18	6	5	6	5	6	5	6	5
11	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5
12	18	18	18	18	3	3	3	3	3	3	3	3
13	15	15	15	15	3	4	3	4	3	4	3	4
14	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
15	15	15	15	15	6	4	6	4	6	4	6	4
16	12	12	12	12	5	5	5	5	5	5	5	5
\bar{X}	14,69	14,63	14,06	13,31	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8
DP	5,12	5,04	4,31	4,25	0,4	1,1	0,4	1,1	0,4	1,1	0,4	1,1
EP	1,28	1,26	1,08	1,06	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
$\bar{X} + 1DP$	19,81	19,67	18,37	17,57	4,9	4,6	4,9	4,6	4,9	4,6	4,9	4,6
$\bar{X} + 2,13DP$	25,60	25,38	23,25	22,38	6,1	5,5	6,1	5,5	6,1	5,5	6,1	5,5
$\bar{X} + 1EP$	15,97	15,89	15,14	14,38	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
$\bar{X} + 2,13EP$	17,42	17,31	16,36	15,58	4,4	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3	4,4	4,3
M	15,00	15,00	15,00	14,50	3	4	3	4	3	4	3	4

DL = diâmetro longitudinal

DT = diâmetro transversal

Anexo E - Valores estatísticos do índice de ferriman e gallwey das pacientes com síndrome de HAIR-AN, nos tempos 2, 4 e 6 meses comparando-se com os valores basais.

IFG	n	T	Z_(calculado)	p
IFG - Basal	16	0	1,83	0,068
IFG - 4 meses				
IFG - Basal	16	0	2,20	0,028*
IFG - 6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

Anexo F – Avaliação clínica da acantose nigricans e pressão arterial (mmHg) durante o estudo.

Pac	ACANTOSE NIGRICANS				PRESSÃO ARTERIAL (mmHg)							
	Tempo (meses)				Tempo (meses)							
	BASAL	2	4	6	BASAL		2		4		6	
				PS	PD	PS	PD	PS	PD	PS	PD	
1	I	I	I	L	140	80	120	80	130	80	130	90
2	M	L	L	L	120	80	110	70	110	70	110	70
3	M	M	M	M	120	70	110	70	110	70	120	70
4	I	I	I	I	130	80	130	80	120	80	145	100
5	L	L	L	L	110	70	120	80	100	70	120	80
6	M	M	L	L	110	70	120	80	120	80	120	80
7	M	M	M	M	120	80	130	80	120	80	130	90
8	M	M	M	M	110	60	160	100	130	80	130	80
9	L	L	L	L	130	80	120	80	120	80	130	80
10	M	M	M	M	120	80	130	80	120	80	120	80
11	I	I	I	I	120	80	120	80	120	80	120	80
12	M	M	M	M	110	70	130	80	110	70	130	70
13	M	M	M	M	120	80	110	70	110	70	120	80
14	L	L	L	L	140	90	120	80	120	80	130	90
15	M	M	M	M	120	80	120	80	110	70	120	80
16	I	I	M	L	120	70	120	80	110	70	130	90

I = intensa

M = moderada

L = leve

PS = pressão arterial sistólica

PD = pressão arterial diastólica

Anexo G – Análise estatística da glicemia (mg/dL) durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina.

GLICEMIA (mg/dL)	\bar{X}	Desvio Padrão	N	Dif	DP da Dif	t (calculado)	GL	p
G-0min- Antes	98,75	9,42						
G-0min-6 meses	89,50	8,35	16	9,25	8,72	4,24	15	0,001*
G-30min-Antes	159,75	31,75						
G-30min-6 meses	150,25	30,05	16	9,50	27,30	1,39	15	0,184
G-60min-Antes	158,13	37,65						
G-60min-6 meses	153,31	43,11	16	4,81	37,59	0,51	15	0,616
G-90min-Antes	150,81	39,93						
G-90min-6 meses	135,94	30,09	16	14,88	28,98	2,05	15	0,058
G-120min-Antes	148,00	29,12						
G-120min-6meses	119,25	40,25	16	28,75	35,27	3,26	15	0,005*

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

Anexo H – Relação glicemia (mg/dL)/insulina (μ IU/mL) de jejum e aos 120 minutos, durante o TTGO, antes e com 6 meses de uso da metformina.

	GLICEMIA (mg/dL) / INSULINA (μIU/mL)			
	Jejum		120min	
	Antes	6 meses	Antes	6 meses
Pac				
1	0,78	1,85	0,17	0,56
2	1,03	3,44	0,03	0,35
3	2,07	1,65	0,41	0,44
4	1,56	1,41	0,28	0,44
5	5,90	9,13	0,79	1,70
6	4,93	4,09	0,93	0,95
7	3,52	1,99	0,64	0,34
8	3,00	1,65	0,71	0,55
9	0,90	6,25	0,36	0,86
10	8,76	16,39	2,31	7,82
11	3,97	3,28	0,53	0,73
12	2,21	5,10	0,42	1,25
13	3,39	6,23	2,13	2,25
14	14,44	8,48	1,85	2,45
15	2,93	6,05	0,64	1,55
16	1,27	1,87	0,05	0,30
\bar{X}	3,79	4,93	0,77	1,41
DP	3,53	3,94	0,71	1,84
EP	0,88	0,99	0,18	0,46
$\bar{X} + 1DP$	7,33	8,87	1,48	3,25
$\bar{X} + 2,13DP$	11,32	13,33	2,28	5,33
$\bar{X} + 1EP$	4,67	5,91	0,94	1,87
$\bar{X} + 2,13EP$	5,67	7,03	1,14	2,39
M	4,12	4,47	5,16	5,91

Anexo I -Análise da relação glicemia (mg/dL)/insulina (μ IU/mL) de jejum e aos 120 minutos, antes e com 6 meses de tratamento com a metformina.

Glicemia (mg/dL)/ Insulina (μIU/mL)	n	T	Z_(calculado)	p
G/I jejum - Antes	16	42	1,34	0,179
G/I jejum - 6 meses				
G/I 120min - Antes	16	12	2,90	0,004*
G/I 120min - 6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

Anexo J - Relação glicemia (mg/dL)/insulina (μ IU/mL) jejum, das pacientes estudadas, nos tempos basal, 2, 4 e 6 meses de uso de metformina.

Pac	G/I Jejum			
	Tempo (meses)			
	BASAL	2	4	6
1	0,86	5,11	1,85	3,25
2	2,04	3,47	2,67	2,96
3	2,66	2,14	3,45	6,21
4	1,37	3,09	1,97	1,41
5	17,14	4,64	14,31	15,02
6	6,10	7,44	9,13	17,56
7	2,66	4,30	5,08	4,89
8	3,00	4,22	4,67	6,71
9	3,47	6,67	8,81	7,64
10	16,64	18,40	14,84	40,00
11	5,12	2,97	5,24	2,68
12	4,77	8,36	19,37	6,47
13	5,84	1,93	1,99	4,84
14	10,42	12,41	19,65	12,10
15	5,58	7,79	5,66	5,61
16	2,45	3,00	2,49	2,56
\bar{X}	5,63	6,00	7,58	8,74
DP	4,97	4,31	6,18	9,50
EP	1,24	1,08	1,55	2,38
$\bar{X} + 1DP$	10,61	10,31	13,76	18,25
$\bar{X} + 2,13DP$	16,23	15,19	20,75	29,00
$\bar{X} + 1EP$	6,88	7,07	9,12	11,12
$\bar{X} + 2,13EP$	8,28	8,30	10,87	13,81
M	4,12	4,47	5,16	5,91

Anexo K - Análise estatística da relação glicemia (mg/dL)/insulina (μ IU/mL) jejum, nos tempos basal, 2, 4 e 6 meses de uso de metformina, comparando-se aos valores basais.

G(mg/dL) / I (μIU/mL)	n	T	Z_(calculado)	p
G-I-Basal	16	41	1,40	0,163
G-I-2 meses				
G-I-Basal	16	33	1,81	0,070
G-I-4 meses				
G-I-Basal	16	24	2,28	0,023*
G-I-6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

Anexo L – Níveis de LH (mIU/mL), FSH (mIU/mL) e relação LH (mIU /mL)/FSH (mIU/mL) antes e durante o estudo.

PAC	TEMPO (meses)											
	BASAL			2			4			6		
	LH (mIU /mL)	FSH (mIU /mL)	LH/ FSH	LH (mIU /mL)	FSH (mIU /mL)	LH/ FSH	LH (mIU /mL)	FSH (mIU /mL)	LH/ FSH	LH (mIU /mL)	FSH (mIU /mL)	LH/ FSH
1	6,40	3,10	2,06	9,80	5,70	1,72	8,80	5,00	1,76	31,40	6,00	5,23
2	1,00	3,50	0,29	2,20	3,60	0,61	4,40	3,40	1,29	5,10	4,50	1,13
3	3,20	4,40	0,73	3,10	4,00	0,78	3,80	5,80	0,66	3,30	5,20	0,63
4	2,60	2,10	1,24	2,60	2,80	0,93	4,40	2,30	1,91	4,20	2,20	1,91
5	4,40	5,00	0,88	3,80	5,50	0,69	4,00	6,40	0,63	14,80	7,90	1,87
6	1,10	5,80	0,19	15,30	5,40	2,83	3,40	6,40	0,53	6,30	7,20	0,88
7	2,30	5,90	0,39	2,50	7,60	0,33	2,80	6,90	0,41	3,80	6,90	0,55
8	2,30	1,40	1,64	1,50	2,90	0,52	3,30	3,40	0,97	10,90	5,20	2,10
9	1,40	1,80	0,78	1,40	4,00	0,35	3,10	4,40	0,70	4,60	4,10	1,12
10	2,80	7,50	0,37	0,69	5,20	0,13	0,69	5,20	0,13	3,40	6,40	0,53
11	1,30	2,20	0,59	4,00	4,00	1,00	5,60	4,80	1,17	4,20	4,40	0,96
12	8,80	4,80	1,83	5,80	5,80	1,00	6,20	5,40	1,15	7,90	6,90	1,14
13	1,10	5,50	0,20	38,90	17,60	2,21	2,00	1,20	1,67	0,84	6,00	0,14
14	10,20	4,60	2,22	8,20	5,60	1,46	9,00	6,10	1,48	10,60	6,20	1,71
15	9,20	6,80	1,35	9,10	6,80	1,34	5,40	3,50	1,54	4,20	3,70	1,14
16	4,48	9,60	0,47	10,60	6,60	1,60	31,10	9,70	3,21	4,20	3,80	1,10
\bar{X}	3,91	4,63	0,95	7,47	5,82	1,09	6,12	4,99	1,20	7,48	5,41	1,38
DP	3,10	2,25	0,68	9,34	3,43	0,73	7,01	2,02	0,75	7,29	1,54	1,16
EP	0,78	0,56	0,17	2,34	0,86	0,18	1,75	0,50	0,19	1,82	0,39	0,29
$\bar{X}+1DP$	7,01	6,88	1,64	16,81	9,25	1,83	13,14	7,01	1,95	14,78	6,95	2,55
$\bar{X}+2,13DP$	10,52	9,42	2,41	27,38	13,14	2,66	21,08	9,30	2,80	23,03	8,70	3,86
$\bar{X}+1EP$	4,69	5,19	1,12	9,80	6,68	1,28	7,88	5,50	1,39	9,31	5,80	1,67
$\bar{X}+2,13EP$	5,56	5,82	1,32	12,45	7,65	1,49	9,86	6,07	1,60	11,37	6,23	2,00
M	2,70	4,70	0,75	3,90	5,45	0,96	4,20	5,10	1,16	4,40	5,60	1,13

Níveis referenciais de normalidade para a fase folicular:

LH (mIU/mL) = 1,1 a 11,6

FSH (mIU/mL) = 3 a 14,4

LH/FSH < 2

Anexo M – Análise estatística do LH(mIU/mL)/FSH(mIU/mL) nos tempos 2, 4 e 6 meses, comparando-se com os valores basais.

LH (mIU/mL) / FSH (mIU/mL)	N	T	Z_(calculado)	p
LH/FSH-Basal	16	63,0	0,26	0,796
LH/FSH-2 meses				
LH/FSH-Basal	16	58,0	0,52	0,605
LH/FSH-4 meses				
LH/FSH-Basal	16	30,0	1,96	0,049*
LH/FSH-6 meses				

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

T = soma dos menores scores

Z_(calculado) = somatório dos scores

Anexo N - Níveis de estradiol (E2) (pg/mL), estrona (E1) (pg/mL) e prolactina (PRL) (ng/mL) antes e durante o tratamento com metformina.

Pac	TEMPO (meses)											
	BASAL			2			4			6		
	E2 (pg/ Ml)	E1 (pg/ mL)	PRL (ng/ mL)	E2 (pg/ mL)	E1 (pg/ mL)	PRL (ng/ mL)	E2 (pg/ mL)	E1 (pg/ mL)	PRL (ng/ mL)	E2 (pg/ mL)	E1 (pg/ mL)	PRL (ng/ mL)
1	44,90	94,89	9,60	19,90	69,50	7,60	32,60	51,24	8,50	166,00	157,08	12,30
2	42,20	57,56	7,20	23,00	36,23	6,60	57,40	22,74	6,00	29,10	30,92	6,30
3	28,80	50,45	9,30	50,00	63,18	8,90	31,40	26,80	9,10	34,30	22,66	7,60
4	43,90	21,97	7,10	27,30	18,24	7,70	55,60	17,54	8,00	36,30	31,96	9,20
5	58,70	91,52	13,20	41,60	40,74	11,30	30,00	47,19	15,70	247,00	252,84	28,70
6	31,60	42,65	7,10	149,00	78,31	7,00	26,80	45,25	7,70	57,70	71,73	4,00
7	27,70	31,09	12,20	20,00	33,59	12,60	49,00	20,05	14,00	39,30	36,82	12,50
8	173,00	196,85	19,30	20,70	54,14	10,60	24,90	70,20	10,70	22,10	103,62	9,50
9	45,80	110,03	10,80	22,30	35,18	9,30	34,60	52,71	10,10	127,00	153,17	7,70
10	29,50	70,28	7,40	19,90	33,59	6,80	23,90	50,79	9,80	19,90	180,00	7,00
11	42,40	46,48	5,30	26,10	80,82	5,80	32,00	52,40	6,40	35,80	82,38	6,20
12	43,10	130,85	5,80	37,20	89,65	5,50	60,50	68,85	6,20	34,10	103,58	3,90
13	28,00	24,29	5,90	202,00	105,39	20,30	136,00	80,13	13,10	20,80	40,31	6,90
14	44,90	164,87	7,20	42,80	71,60	6,90	35,00	52,86	5,20	56,60	83,11	6,60
15	43,50	38,85	12,40	27,20	34,98	9,40	21,80	33,56	6,50	19,90	58,27	14,80
16	147,00	66,71	16,90	92,20	41,14	5,00	161,00	79,84	15,70	84,80	80,27	9,90
\bar{X}	54,69	77,46	9,79	51,33	55,39	8,83	50,78	48,26	9,54	64,42	93,05	9,57
DP	42,24	51,20	4,09	52,67	24,91	3,74	40,32	20,12	3,45	63,80	64,06	5,91
EP	10,56	12,80	1,02	13,17	6,23	0,93	10,08	5,03	0,86	15,95	16,02	1,48
$\bar{X}+1DP$	96,93	128,66	13,89	104,00	80,31	12,57	91,10	68,37	13,00	128,22	157,11	15,48
$\bar{X}+2,13DP$	144,73	186,58	18,52	163,60	108,49	16,80	136,72	91,13	16,90	200,41	229,59	22,18
$\bar{X}+1EP$	65,25	90,26	10,82	64,49	61,62	9,77	60,86	53,29	10,41	80,37	109,06	11,05
$\bar{X}+2,13EP$	77,20	104,74	11,98	79,39	68,67	10,82	72,27	58,98	11,38	98,42	127,18	12,72

Níveis de normalidade para a fase folicular:

E2 (pg/mL) = 0 a 160

E1 (pg/mL) = 37,2 a 137,7

PRL (ng/mL) = até 25

Anexo O - Análise estatística do estradiol (pg/mL) e estrona (pg/mL) nos tempos 2, 4 e 6 meses, comparando-se com os valores basais.

E2 (pg/mL) e E1 (pg/mL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	t_(calculado)	GL	p
E2-Basal	54,69	42,24						
E2-2 meses	51,33	52,67	16	3,36	69,93	0,192	15	0,850
E2-Basal	54,69	42,24						
E2-4 meses	50,78	40,32	16	3,91	49,34	0,317	15	0,756
E2-Basal	54,69	42,24						
E2-6 meses	64,42	63,80	16	-9,73	74,78	-0,521	15	0,610
E1-Basal	77,46	51,20						
E1-2 meses	55,39	24,91	16	22,07	53,84	1,639	15	0,122
E1-Basal	77,46	51,20						
E1-4 meses	48,26	20,12	16	29,20	45,90	2,545	15	0,022*
E1-Basal	77,46	51,20						
E1-6 meses	93,05	64,06	16	-15,59	63,56	-0,981	15	0,342

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

Anexo P – Análise estatística da prolactina (PRL) (ng/mL) com 2, 4 e 6 meses do tratamento, comparando-se com os valores basais.

PROLACTINA (ng/mL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	t_(calculado)	GL	p
PRL-Basal	9,79	4,09						
PRL-2 meses	8,83	3,74	16	0,96	5,36	0,719	15	0,483
PRL-Basal	9,79	4,09						
PRL-4 meses	9,54	3,45	16	0,25	3,52	0,284	15	0,780
PRL-Basal	9,79	4,09						
PRL-6 meses	9,57	5,91	16	0,23	5,36	0,168	15	0,869

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

Anexo Q – Valores do colesterol total (mg/dL) e triglicerídeos (mg/dL) com 2, 4 e 6 meses de uso da metformina.

PAC	TEMPO (meses)							
	COLESTEROL				TRIGLICERÍDEOS			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	226,00	218,00	218,00	193,00	85,00	115,00	110,00	100,00
2	173,00	181,00	160,00	168,00	285,00	330,00	300,00	352,00
3	267,00	234,00	247,00	199,00	213,00	255,00	262,00	286,00
4	142,00	173,00	170,00	151,00	116,00	173,00	208,00	147,00
5	226,00	185,00	178,00	169,00	229,00	164,00	159,00	150,00
6	162,00	180,00	143,00	156,00	79,00	80,00	52,00	71,00
7	164,00	152,00	166,00	159,00	133,00	103,00	113,00	103,00
8	155,00	186,00	193,00	195,00	182,00	175,00	118,00	173,00
9	246,00	227,00	209,00	166,00	182,00	291,00	194,00	149,00
10	144,00	147,00	155,00	157,00	38,00	46,00	42,00	38,00
11	169,00	203,00	201,00	174,00	229,00	159,00	176,00	175,00
12	211,00	192,00	185,00	177,00	162,00	94,00	94,00	100,00
13	206,00	196,00	204,00	191,00	178,00	116,00	130,00	108,00
14	212,00	224,00	188,00	202,00	108,00	139,00	106,00	113,00
15	237,00	192,00	207,00	208,00	85,00	124,00	124,00	162,00
16	213,00	185,00	172,00	155,00	109,00	154,00	116,00	129,00
\bar{X}	197,06	192,19	187,25	176,25	150,81	157,38	144,00	147,25
DP	38,83	24,78	26,70	19,04	67,61	76,65	69,80	77,48
EP	9,71	6,19	6,68	4,76	16,90	19,16	17,45	19,37
$\bar{X}+1DP$	235,89	216,97	213,95	195,29	218,42	234,02	213,80	224,73
$\bar{X}+2,13DP$	279,82	245,00	244,16	216,83	294,92	320,74	292,78	312,40
$\bar{X}+1EP$	206,77	198,38	193,93	181,01	167,71	176,54	161,45	166,62
$\bar{X}+2,13EP$	217,75	205,39	201,48	186,39	186,84	198,22	181,20	188,54

Anexo R – Valores do HDL-colesterol (mg/dL) e LDL-colesterol (mg/dL) com 2, 4 e 6 meses de uso da metformina.

PAC	TEMPO (meses)							
	HDL-COLESTEROL				LDL-COLESTEROL			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	44,00	39,00	40,00	...	165,00	156,00	156,00	...
2	24,00	24,00	22,00	...	92,00	91,00	178,00	...
3	47,00	46,00	52,00	...	177,00	137,00	143,00	...
4	44,00	41,00	42,00	...	75,00	97,00	86,00	...
5	34,00	32,00	30,00	...	146,00	120,00	116,00	...
6	18,00	45,00	128,00	119,00
7	35,00	32,00	36,00	...	102,00	99,00	107,00	...
8	33,00	39,00	40,00	...	86,00	112,00	129,00	...
9	35,00	36,00	35,00	...	175,00	133,00	135,00	...
10	49,00	43,00	42,00	...	87,00	95,00	105,00	...
11	34,00	39,00	34,00	...	89,00	132,00	132,00	...
12	39,00	45,00	44,00	...	140,00	128,00	122,00	...
13	22,00	30,00	33,00	...	148,00	143,00	145,00	...
14	61,00	72,00	129,00	124,00
15	50,00	170,00
16	73,00	59,00	63,00	...	118,00	95,00	86,00	...
\bar{X}	40,13	41,47	39,46	...	126,69	118,73	126,15	...
DP	14,21	11,81	10,18	...	35,05	20,02	26,61	...
EP	3,55	3,05	2,82	...	8,76	5,17	7,38	...
$\bar{X}+1DP$	54,33	53,27	49,64	...	161,74	138,75	152,76	...
$\bar{X}+2,13DP$	70,39	66,62	61,14	...	201,35	161,37	182,84	...
$\bar{X}+1EP$	43,68	44,52	42,28	...	135,45	123,90	133,53	...
$\bar{X}+2,13EP$	47,69	47,96	45,47	...	145,35	129,74	141,87	...

Anexo S - Valores da AST (IU/L), ALT (IU/L) e BT (mg%) antes e durante o tratamento com a metformina.

PAC	TEMPO (meses)											
	Basal			2			4			6		
	AST (IU/ mL)	ALT (IU/ mL)	BT (mg %)	AST (IU/ mL)	ALT (IU/ mL)	BT (mg %)	AST (IU/ mL)	ALT (IU/ mL)	BT (mg %)	AST (IU/ mL)	ALT (IU/ mL)	BT (mg %)
01	18,00	18,00	0,20	15,00	19,00	0,30	16,00	17,00	0,20	24,00	16,00	0,20
02	12,00	15,00	0,50	12,00	18,00	0,50	10,00	15,00	0,20	16,00	9,00	0,20
03	20,00	33,00	0,40	25,00	31,00	0,40	17,00	28,00	0,40	21,00	14,00	0,40
04	12,00	14,00	0,10	15,00	15,00	0,30	6,00	21,00	0,40	25,00	17,00	0,20
05	12,00	13,00	1,10	9,00	5,00	1,10	9,00	5,00	2,00	7,00	6,00	1,60
06	11,00	9,00	0,50	12,00	12,00	0,40	20,00	7,00	0,40	5,00	10,00	0,30
07	19,00	36,00	0,64	19,00	42,00	1,50	21,00	43,00	1,70	38,00	18,00	1,40
08	17,00	12,00	0,60	15,00	14,00	0,40	14,00	9,00	0,50	8,00	10,00	0,40
09	7,00	7,00	0,40	39,00	6,00	0,40	11,00	7,00	0,40	3,00	7,00	0,60
10	8,00	7,00	0,70	10,00	10,00	0,50	9,00	6,00	0,50	7,00	8,00	0,50
11	14,00	15,00	0,50	18,00	22,00	0,40	14,00	12,00	0,60	18,00	13,00	0,30
12	9,00	11,00	0,60	12,00	16,00	0,30	11,00	15,00	0,60	13,00	9,00	0,40
13	10,00	14,00	0,20	13,00	13,00	0,50	18,00	19,00	0,30	14,00	13,00	0,20
14	14,00	14,00	0,50	14,00	14,00	0,70	12,00	15,00	0,90	26,00	24,00	0,50
15	9,00	8,00	0,50	5,00	6,00	0,50	6,00	6,00	0,30	9,00	6,00	0,30
16	13,00	17,00	0,30	16,00	16,00	0,40	20,00	23,00	0,30	17,00	24,00	0,20
\bar{X}	12,81	15,19	0,48	15,56	16,19	0,54	13,38	15,50	0,61	15,69	12,75	0,48
DP	3,97	8,26	0,24	7,70	9,45	0,32	4,90	10,01	0,52	9,44	5,78	0,42
EP	0,99	2,06	0,06	1,93	2,36	0,08	1,22	2,50	0,13	2,36	1,44	0,10
$\bar{X}+1DP$	16,78	23,44	0,72	23,27	25,64	0,86	18,27	25,51	1,12	25,12	18,53	0,90
$\bar{X}+2,13DP$	21,27	32,77	0,99	31,97	36,32	1,22	23,81	36,83	1,71	35,79	25,06	1,37
$\bar{X}+1EP$	13,81	17,25	0,54	17,49	18,55	0,62	14,60	18,00	0,74	18,05	14,19	0,59
$\bar{X}+2,13EP$	14,93	19,58	0,61	19,66	21,22	0,71	15,98	20,83	0,88	20,71	15,83	0,70

Níveis referenciais de normalidade:

AST = 7 a 45 mg%

ALT = 9 a 44mg%

BT = 0,1 a 1,4mg%

Anexo T - Análise estatística da AST (IU/L), ALT (IU/L) e BT (mg%) antes e após 6 meses de uso da metformina.

AST (IU/L), ALT (IU/L) e BT (mg%)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	$t_{(\text{calculado})}$	GL	p
AST-Antes	12,81	3,97						
AST-6 meses	12,31	5,10	16	0,500	4,41	0,45	15	0,657
ALT-Antes	15,19	8,26						
ALT-6 meses	16,13	9,66	16	-0,938	6,23	-0,60	15	0,556
BT-Antes	0,48	0,24						
BT-6 meses	0,48	0,42	16	0,00	0,28	0,04	15	0,972

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

Anexo U - Valores da uréia (mg/dL) e creatinina (mg/dL) antes e durante o tratamento com a metformina.

Pac	URÉIA (mg/dL)				CREATININA (mg/dL)			
	Tempo (meses)				Tempo (meses)			
	BASAL	2	4	6	BASAL	2	4	6
1	38,00	24,00	14,00	14,00	0,74	0,69	0,73	0,74
2	30,00	22,00	20,00	24,00	1,07	0,80	1,03	0,81
3	32,00	17,00	24,00	22,00	0,64	0,72	0,77	0,67
4	22,00	26,00	26,00	22,00	0,66	0,70	0,69	0,66
5	41,00	29,00	41,00	25,00	0,89	0,79	0,91	0,79
6	37,00	14,00	35,00	32,00	0,66	0,67	0,68	0,63
7	61,00	28,00	27,00	33,00	0,82	0,79	0,83	0,74
8	29,00	32,00	36,00	36,00	1,28	0,64	0,63	0,70
9	26,00	23,00	42,00	20,00	0,64	0,59	0,60	0,63
10	56,00	20,00	26,00	37,00	0,67	0,63	0,64	0,76
11	32,00	21,00	19,00	20,00	1,57	0,78	0,79	0,73
12	29,00	23,00	21,00	24,00	1,35	0,73	0,74	0,71
13	31,00	21,00	27,00	30,00	0,73	0,76	0,71	0,81
14	14,00	12,00	16,00	10,00	0,61	0,58	0,65	0,55
15	35,00	40,00	23,00	29,00	0,74	0,95	0,69	0,76
16	27,00	17,00	39,00	21,00	0,76	0,59	0,77	0,70
\bar{X}	33,75	23,06	27,25	24,94	0,86	0,71	0,74	0,71
DP	11,62	6,99	8,85	7,53	0,29	0,10	0,11	0,07
EP	2,91	1,75	2,21	1,88	0,07	0,02	0,03	0,02
\bar{X}_{+1DP}	45,37	30,05	36,10	32,47	1,16	0,81	0,85	0,78
$\bar{X}_{+2,13DP}$	58,51	37,95	46,10	40,98	1,49	0,92	0,98	0,86
\bar{X}_{+1EP}	36,66	24,81	29,46	26,82	0,94	0,74	0,77	0,73
$\bar{X}_{+2,13EP}$	39,94	26,78	31,96	28,95	1,02	0,77	0,80	0,75

Níveis Referenciais de Normalidade:

Uréia (mg%) = 10 a 45

Creatinina (mg%) = 0,6 a 1,0

Anexo V - Análise estatística da uréia (mg/dL) e creatinina (mg/dL) aos 2, 4 e 6 meses de tratamento comparando-se aos níveis basais.

URÉIA (mg/dL) e CREATININA (mg/dL)	\bar{X}	Desvio Padrão	n	Dif	DP da Dif	$t_{(calculado)}$	GL	p
URÉIA - BASAL	33,75	11,62						
URÉIA - 2meses	23,06	6,99	16	10,69	11,93	3,58	15	0,003*
URÉIA - BASAL	33,75	11,62						
URÉIA - 4meses	27,25	8,85	16	6,50	14,10	1,84	15	0,137
URÉIA - BASAL	33,75	11,62						
URÉIA - 6meses	24,93	7,53	16	8,82	9,08	3,87	15	0,331
CREATININA - BASAL	0,86	0,29						
CREATININA - 2meses	0,71	0,10	16	0,15	0,28	2,15	15	0,048*
CREATININA - BASAL	0,86	0,29						
CREATININA - 4meses	0,74	0,11	16	0,12	0,28	1,75	15	0,279
CREATININA - BASAL	0,86	0,29						
CREATININA - 6meses	0,71	0,07	16	0,15	0,28	2,16	15	0,218

* Diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$)

n = número de elementos da amostra

Dif = diferença da média

DP da Dif = desvio padrão da diferença

GL = graus de liberdade

Anexo X - - Teste do ACTH das pacientes com síndrome de HAIR-NA.

PACIENTES	CORTISOL (microg/dL)		17°HP4 (ng/mL)	
	0 (min)	60 (min)	0 (min)	60(min)
1	16,12	53,94	2,73	3,21
2	13,9	31,2	0,35	2,34
3	5,6	40,4	0,82	2,42
4	26,73	27,33	3,14	3,46
5	19,72	23,94	2,58	2,49
6	12,03	28,08	3,01	10,23
7	10,8	28,9	0,09	0,75
8	19,9	32,7	0,7	1,69
9	16,2	29,2	0,99	1,43
10	9,3	30,12	0,42	2,91
11	17,2	35,4	0,42	2,6
12	26,8	28,4	1,27	1,85
13	9,6	22,6	0,47	0,1
14	19,2	36,9	0,55	2,01
15	33,9	50	4,56	5,79
16	12,3	28,2	1,01	9,12
\bar{X}	16,83	32,96	1,44	3,28
DP	7,47	8,71	1,32	2,80
EP	1,87	2,18	0,33	0,70
$\bar{X} + 1DP$	24,30	41,66	2,77	6,08
$\bar{X} + 2,13DP$	32,74	51,50	4,26	9,24
$\bar{X} + 1EP$	18,70	35,13	1,77	3,98
$\bar{X} + 2,13EP$	20,81	37,59	2,15	4,77

Anexo Y – Critérios para diagnóstico de tolerância à glicose diminuída e diabetes mellitus segundo a National Diabetes Data Group, 1979; a World Health Organization (WHO) (1980 e 1985), a American Diabetes Association (ADA) (1997) e WHO (1999).

	Tolerância à Glicose Normal (mg/dL)			Tolerância à Glicose Diminuída (mg/dL)			Diabetes Mellitus		
	Jejum	60 min	120 min	Jejum	60 min	120 min	Jejum	60 min	120 min
NNDG	< 115	< 200	< 140	< 140	≥ 200	≥ 140 e < 200	≥ 140	...	≥ 200
WHO 1980	≥ 115 e < 140	< 200	< 140	< 140	≥ 200	≥ 140 e < 200	≥ 140	...	≥ 200
WHO 1985	≥ 115 e < 140	...	< 140	< 140	≥ 200	≥ 140 e < 200	≥ 140	...	≥ 200
ADA* 1997	< 110	...	< 140	≥ 110 e < 126	e	≥ 140 e < 200	≥ 126 [§]	ou	≥ 200 [§]
WHO 1999	< 126	...	≥ 140	≥ 110 e < 126	...	< 140	≥ 126	...	≥ 200

I = Intermediário

* Tolerância à glicemia de jejum diminuída.. > 110 e < 126 **ou** ≥ 200 (120 minutos – se realizado)

§ Deverá ser repetido em dias diferentes

Anexo X – Avaliação clínica e laboratorial (média ± DP) antes e durante o tratamento de metformina em pacientes obesas com síndrome de HAIR-AN.

	ANTES DO TRATAMENTO ($\bar{X} \pm DP$)	2 MESES ($\bar{X} \pm DP$)	4 MESES ($\bar{X} \pm DP$)	6 MESES ($\bar{X} \pm DP$)	NÍVEIS REFERENCIAIS DE NORMALIDADE (FASE FOLICULAR)
PESO (kg)	91,41 ± 14,60	90,36 ± 15,23 **	89,41 ± 16,24 §	88,47 ± 15,97 §§	...
IMC (kg/m ²)	36,74 ± 5,67	36,32 ± 5,93 **	35,93 ± 6,24 §	35,54 ± 6,06 §	< 25,00
RCQ	0,93 ± 0,06	0,94 ± 0,06	0,93 ± 0,06	0,93 ± 0,06	< 0,80
IFG	14,69 ± 5,12	14,63 ± 5,04	14,06 ± 4,31	13,31 ± 4,25 *	< 8,00
G/IJejum (mg/dL)/(μIU/mL)	5,63 ± 4,97	6,00 ± 4,31	7,58 ± 6,18	8,74 ± 9,50 **	≥ 4,50
GJejum (mg/dL) ▽	98,75 ± 9,42	89,50 ± 8,35 §	< 110,00
IJejum (μIU/mL) ▽	49,12 ± 39,53	29,98 ± 19,73	≤ 16,80
G _{120 min} (mg/dL) ▽	148,00 ± 29,12	119,25 ± 40,25 §	< 140,00
G/IJejum (mg/dL)/(μIU/mL) ▽	3,79 ± 3,53	4,93 ± 3,94	≥ 4,50
G/I _{120min} (mg/dL)/(μIU/mL) ▽	0,77 ± 0,71	1,41 ± 1,84 §	≥ 1,00
ASCG (mg/dL. 2h) ▽	17.761,88 ± 3.434,47	16.316,25 ± 3.388,60	...
ASCI (μIU/mL. 2h) ▽	67.221,85 ± 87.280,61	26.601,88 ± 16.836,01 *	≤ 6.000,00
ISI ▽	0,14 ± 0,12	0,23 ± 0,17 **	...
LH (mIU/mL)	3,91 ± 3,10	7,47 ± 9,34	6,12 ± 7,01	7,48 ± 7,29	1,10 a 11,60
FSH (mIU/mL)	4,63 ± 2,25	5,82 ± 3,43	4,99 ± 2,02	5,41 ± 1,54	3,00 a 14,40
LH/FSH	0,95 ± 0,68	1,09 ± 0,73	1,20 ± 0,75	1,38 ± 1,16 *	< 2,00
TESTO T (ng/dL)	93,87 ± 62,58	60,32 ± 24,08 **	57,56 ± 34,71 §	79,75 ± 54,03	20,00 a 81,00
TESTO L (pg/dL)	5,99 ± 3,04	5,05 ± 2,32	4,62 ± 2,04 **	4,20 ± 2,32 §	0,00 a 3,90
SHBG (nmol/L)	25,12 ± 8,41	23,26 ± 8,91	24,38 ± 9,26	25,96 ± 10,25	18,00 a 114,00
IAL	14,06 ± 9,09	11,31 ± 8,14	10,06 ± 7,93 §	12,57 ± 9,66	...
Δ ₄ (ng/dL)	3,67 ± 1,37	3,27 ± 1,06	3,04 ± 0,79 *	2,99 ± 1,07	0,40 a 2,70
DHEA-S (μg/mL)	214,41 ± 109,89	224,85 ± 118,05	222,13 ± 117,27	213,11 ± 143,36	35,00 a 430,00
E ₂ (pg/mL)	54,69 ± 42,24	51,33 ± 52,67	50,78 ± 40,32	64,42 ± 63,80	0,00 a 160,00
E ₁ (pg/mL)	77,46 ± 51,20	55,39 ± 24,91	48,26 ± 20,12 **	93,05 ± 64,06	37,20 a 137,70
PRL (ng/mL)	9,79 ± 4,09	8,83 ± 3,74	9,54 ± 3,45	9,57 ± 5,91	até 25

Nota. Os valores são Média ± DP
 ▽ Valores obtidos durante o TTGO

* p < 0,05 comparado com valores antes do tratamento
 ** p < 0,025 comparado com valores antes do tratamento

§ p < 0,01 comparado com valores antes do tratamento
 §§ p < 0,001 comparado com valores antes do tratamento

ABSTRACT

INTRODUCTION: Insulin Resistance (IR) and Hyperandrogenism (HA) in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), accompanied of Acanthosis Nigricans (AN), it denominates HAIR-AN syndrome. It has been related with risk increased for diabetes mellitus and cardiovascular disease. They study agents that improve insuline resistance in PCOS. **OBJECTIVE:** Evaluate metformin effectiveness in obese women with HAIR-AN syndrome. **PATIENTS/METHODS:** 16 women received metformin (850mg/two times a day/6 months). They evaluated: menstrual cycle standard, Corporal Mass Index (BMI), Waist Hip Ratio, Ferriman's Index and Gallwey (FIG), acanthosis nigricans, Oral Glucose Tolerance Test, Area under the curves for Glycemia (ASCG) and Insulin (ASCI), Glycemia/Insulin, Insulin Sensitivity Index (ISI), Total and free Testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), Free Androgens Index (FAI), Androstenedione, Deidroepiandrosterona's Sulfate, luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), Prolactine, Estradiol, Estrone, lipidic profile and transvaginal Ultrasonographic. **RESULTS:** There was menstrual cycles improvement, significant reduction of BMI and IFG, of glycemia of fast and at 120 min, of ASCI, of free testosterone, androstenedione and total cholesterol. The levels of total testosterone, IAL decreased significantly at four treatment months but they returned to the basal values with six months. It increased ($p < 0,05$) ISI and glycemia/insulin. **CONCLUSION:** Metformin is effective in HAIR-AN syndrome: it reduces the weight, the insulin resistance, improvement the intolerance to the glucose, the menstrual cycles and hyperandrogenism.

Autorizo a reprodução deste trabalho
Botucatu, 31 de agosto de 2001
MARIA FERNANDA MOREIRA FERRAZ