

A INFLUÊNCIA DA RESISTÊNCIA À INSULINA E DA OBESIDADE NO ESTADO PRÓ INFLAMATÓRIO DE MULHERES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

Ana Celly Souza dos Santos (1); Amanda Gomes Pereira (2); George Dantas Azevedo (3); Márcia Marília Gomes Dantas Lopes (4); Telma Maria Araújo Moura Lemos (5)

1- Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica do Medicamento da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil anacelly17@hotmail.com; 2- Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil, amanda.gomespereira12@gmail.com; 3- Professor do Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil e membro permanente do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde georgedantas@uol.com.br; 4- Professora do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, mariliagdantas@gmail.com; 5- Professora do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, membro permanente do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas e do Programa de Pós Graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica de Medicamentos Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil, telmaml@yahoo.com.br.

Objetivo: avaliar a influência da resistência à insulina (RI) e da obesidade no estado inflamatório de mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **Métodos:** Foram avaliadas 50 mulheres com SOP em idade reprodutiva com relação aos seguintes parâmetros: teste de tolerância à glicose oral (TTGO), a dosagem do perfil lipídico, os indicadores antropométricos de obesidade central, circunferência da cintura (CC), a relação cintura- altura (RCE), o índice de conicidade (índice C) o produto de acumulação lipídica (LAP) e a proteína c reativa ultrasensível (hsCRP). O diagnóstico de resistência à insulina foi obtido utilizando-se insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, relação glicemia/insulina. Para análise dos resultados, aplicou-se a estatística descritiva e a correlação de Pearson. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** As pacientes apresentaram média de idade de $26(\pm 6)$ e de índice de massa corpórea de $34,5(\pm 5,7)$. Foram detectados valores aumentados dos indicadores de obesidade central e de RI nas mulheres avaliadas. A hsCRP apresentou correlações estatisticamente significativas com todos os indicadores de obesidade central e RI exceto a glicemia de jejum e a CC ($p < 0,01$). **Conclusão:** Os resultados deste estudo contribuem para estabelecer a associação entre a RI e o estado inflamatório na SOP, bem como a influência da obesidade nas alterações metabólicas características da síndrome.

Palavras chave: síndrome dos ovários policísticos; resistência à insulina; inflamação e obesidade.

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada a endocrinopatia mais comum na fase reprodutiva da mulher, com prevalência que varia entre 5 a 10%. (1). Estima-se que, no mundo todo, 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade (sendo 4 milhões americanas) apresentem a SOP, a qual é

responsável por 72 a 82% das causas de hiperandrogenismo (2).

A SOP engloba um amplo espectro de sinais e sintomas de disfunção ovariana. Em 2003, o consenso de Rotterdam propôs que a SOP pode ser diagnosticada após a exclusão de outras causas de irregularidade menstrual e

hiperandrogenismo (hiperprolactinemia, formas não-clássicas das hiperplasias adrenais congênitas, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos, hipotireoidismo) e a presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: oligo e/ou anovulação (cujas manifestações clínicas são a oligomenorréia ou amenorréia, o sangramento uterino disfuncional e a infertilidade), níveis elevados de andrógenos circulantes (hiperandrogenemia) e/ou manifestações clínicas do excesso androgênico (hiperandrogenismo, caracterizado por hirsutismo, acne e alopecia) e morfologia policística dos ovários (presença de 12 ou mais folículos, medindo 2 a 9 mm de diâmetro e/ou volume ovariano acima de 10 cm³) à ultra-sonografia (US) (3).

Estudos têm mostrado que a SOP é uma condição heterogênea e crônica e pode ser dividida em três grandes segmentos: manifestações reprodutivas, características metabólicas e sequelas psicológicas (4). Devido à alta incidência da SOP, diversos autores tem tido esta síndrome como objetivo de estudo, uma vez que esta associada a diversas complicações como, por exemplo, doenças cardiovasculares, que tem grande associação com a resistência a insulina e a obesidade (5). Mulheres com SOP apresentam um risco aumentado de desenvolver intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2

(DM2) e hipertensão, sendo observadas ainda diversas anormalidades lipídicas como baixas concentrações da HDL e altas concentrações de triglicérides (6) Isso destaca a importância em melhor compreender a disfunção metabólica associada à SOP, objetivando uma melhor prevenção das complicações em longo prazo, através de um melhor diagnóstico e intervenção (7).

Apesar de não estar incluída nos critérios de diagnóstico da síndrome, a RI e a hiperinsulinemia compensatória a este quadro está presente em mais de 70% das pacientes com SOP (8). Vários estudos confirmam a hipótese de que a RI e a hiperinsulinemia desenvolvem um papel de destaque na patogenia da SOP e parece ser um importante marcador de doença metabólica, com risco cardiovascular (9).

A avaliação da obesidade, principalmente a obesidade abdominal é fundamental para o monitoramento da SOP por estar presente em aproximadamente 80% dessas pacientes (10). Além disso, a obesidade está relacionada diretamente a RI e associadas elevam o risco em desenvolver diabetes mellitus, doença cardiovascular e / ou dislipidemia (11).

Assim, o uso de “ferramentas” clínicas para o diagnóstico da obesidade central com pontos de corte específicos para a SOP é

indispensável (12). Neste contexto a circunferência da cintura (CC) e a relação cintura- estatura (RCE) merecem destaque, e mais recentemente também são utilizados o índice de conicidade (índice C) (13) o qual representa uma estimativa antropométrica do acúmulo relativo de gordura abdominal, e o índice LAP (lipid accumulation product) (14), que determina a acumulação de lipídios em adultos e tendo como base a relação entre uma medida antropométrica, a circunferência da cintura, e um parâmetro bioquímico, os níveis de triglicérides de jejum (15).

Devido ao importante papel que a RI exerce na patogênese da SOP, a avaliação da sensibilidade à insulina associada ao diagnóstico da síndrome é fundamental (16). Atualmente existem alguns métodos de avaliação da RI, o clamp euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da RI, entretanto sua aplicação na prática clínica é inviável, por se tratar de um método invasivo, complexo, demorado e dispendioso (17). E os métodos indiretos que utilizam a glicemia e/ou insulinemia de jejum, tais como: o HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance), o QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index), a insulinemia de jejum (IJ) e a relação glicemia/insulinemia de jejum (G/I), têm sido amplamente utilizados

para diagnóstico da RI na SOP, devido a sua facilidade de execução e o baixo custo (18).

Outra característica marcante nas mulheres com SOP é a inflamação crônica de baixo grau que tem emergido como um dos principais contribuintes para a patogênese da SOP (19). O desenvolvimento do conceito de que a SOP é uma condição inflamatória é novo, interessante para a compreensão dessa condição, e tem implicações em termos de patogenia e complicações da doença (20).

O conceito de inflamação em relação às condições metabólicas como obesidade e resistência insulínica foi estabelecido quando se demonstrou que os adipócitos expressavam uma citocina pró-inflamatória, o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que a expressão deste nos adipócitos de animais obesos estava aumentada, e também que a neutralização do TNF- α levava à diminuição da resistência insulínica nesses animais (21). Estabeleceu-se, assim, a primeira conexão entre aumento da expressão e da concentração plasmática de citocina pró-inflamatória e resistência insulínica. Uma série de trabalhos posteriores na área de obesidade tem confirmado que a obesidade é um estado de inflamação crônica, pois há aumento da proteína c reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) (22). Estudo recente do nosso grupo de pesquisa também demonstrou que a SOP é uma condição

inflamatória caracterizada por concentrações elevadas de PCR (22).

Mediante a importante associação entre RI, obesidade central e na SOP o objetivo deste estudo foi investigar a correlação entre os indicadores antropométricos de obesidade central, os métodos de avaliação clínica para RI e a inflamação na SOP. Esta avaliação é fundamental para uma melhor caracterização das anormalidades metabólicas presentes na síndrome.

MATERIAIS E MÉTODOS

A população em estudo foi composta por 50 mulheres, apresentando média etária de $26,68 \pm 5,88$ anos, recrutadas na Maternidade Escola Januário Cicco da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal-RN. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

As pacientes foram diagnosticadas com SOP de acordo com os critérios definidos pelo consenso de Rotterdam, em 2003 foram incluídas no estudo (3). Os critérios de exclusão adotados foram: hiperprolactinemia, falência ovariana prematura, hipotireoidismo primário, gravidez, diabetes e o uso crônico de alguns medicamentos, dentre eles contraceptivos orais, agentes sensibilizadores

da insulina, antilipêmicos e qualquer outro agente hormonal nos últimos três meses.

As pacientes foram submetidas ao exame clínico constando de medida da massa corporal, estatura e CC. A CC foi mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A RCA foi calculada dividindo-se a CC pela altura também em centímetros. O índice LAP foi determinado pela equação descrita por Kahn: (circunferência da cintura [cm] - 58) x (triglicerídeos [mmol/L]) (14) com o objetivo de rastrear os riscos de RI, doenças cardiovasculares e DM2. Para avaliação do índice C foi utilizada a fórmula proposta por Valdez (21). Os pontos de corte utilizados para as variáveis antropométricas foram os propostos por Pitanga e Lessa, sendo estes valores $\geq 87,5$ cm, $\geq 1,18$ e $\geq 0,53$, respectivamente para CC, índice C e RCE (13). Para o índice LAP foi utilizado o ponto de corte estabelecido por Costa e cols. específico para a SOP (15).

Após jejum prévio de 12 horas, foram coletadas amostras de sangue periférico, para determinação das concentrações séricas de glicose de jejum, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA). O teste oral de tolerância a glicose (TOTG) também foi realizado, as pacientes consumiram 75g de glicose anidra, em até cinco minutos, e uma nova coleta de sangue foi realizada no

intervalo de 2h. Todas as dosagens foram realizadas por ensaios enzimático-colorimétricos, com exceção da HbA que foi realizada pelo método Trivelli que determina a porcentagem total de hemoglobina glicada, por isso apresenta um maior intervalo de referencia. A intolerância à glicose é caracterizada pela glicemia plasmática aos 120 minutos ≥ 140 e < 200 mg/dL, glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (23). e HbA abaixo de 8 % de acordo com o método utilizado para sua determinação. Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas com kits comerciais (Labtest Diagnóstica-SA®) no equipamento Bioplus 2000 (Bioplus®, Barueri/SP). Os níveis séricos de insulina e proteína c reativa ultrasensível (hsCRP) foram determinados pelo método de quimiluminescência, no aparelho Immulite 1000® (Diagnostic Products Corporation – Los Angeles CA, EUA).

O diagnóstico da RI, foi realizado através dos seguintes métodos indiretos: insulinemia de jejum, G/I, índice de HOMA-IR e QUICKI. Considerou-se RI quando a insulina de jejum era superior a 12 μ IU/mL, e a G/I apresentou valores inferiores a 6,4 μ IU/mL (24). O índice de HOMA-IR foi calculado aplicando-se a seguinte equação: (glicemia de jejum em mg/dLx0,05551) x insulina de jejum em μ IU/mL/22,5. A RI foi considerada quando os valores de HOMA-IR

foram maiores ou igual que 2,71, de acordo com a distribuição de valores para a população brasileira (24, 25). O índice de QUICKI foi determinado pela fórmula: $QUICKI=1/(\log \text{ insulina}(\mu\text{IU/mL})+\log \text{ glicemia (mg/dL)})$. Considerou-se RI aqueles valores inferiores a 0,33 (26).

Análise estatística

A distribuição de dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e estatística descritiva foi realizada para observação das medidas de tendência central e de dispersão como média, desvio padrão, mediana e percentis 25 e 75. As correlações entre os parâmetros avaliados foram analisadas utilizando o teste de correlação de Pearson. O pacote estatístico SPSS ® versão 17.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago IL) foi utilizado para esses fins. Em todos os casos, a significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

As características clínicas e bioquímicas das pacientes estudadas podem ser visualizadas na Tabela 1. O grupo SOP apresentou valores superiores para os indicadores antropométricos de obesidade central: IMC ($34,5 \pm 5,7$) kg/m², índice LAP (52 ± 39) cm.mmol/L, índice C ($1,20 \pm 0,07$), circunferência da cintura (92 ± 12) m e relação cintura/altura ($0,58 \pm 0,7$). Também

foi observado um aumento nos seguintes indicadores de resistência insulínica: insulina de jejum ($15,8 \pm 7,7$) $\mu\text{U/mL}$, razão entre glicemia de jejum/insulina de jejum ($12,3 \pm 8,4$) e QUICK $0,36(\pm 0,04)$. As pacientes apresentaram ainda menores valores de HDL-colesterol (38 ± 11) mg/dL e aumento nos triglicerídeos (178 ± 47) mg/dL , caracterizando um perfil lipídico de risco cardiovascular. Os demais parâmetros resultados significativos.

Tabela 1. Parâmetros antropométricos e bioquímicos das mulheres com SOP.

Parâmetros	Média (\pm DP)	Mediana (Percentil 25; Percentil 75)	Referencias
Idade (anos)	26(\pm 6)	25(22;32)	-
IMC (kg/m^2)	34,5(\pm 5,7)	33(28,1;35,2)	18,5–24,9
Índice LAP ($\text{cm}\cdot\text{mmol/L}$)	52(\pm 39)	46,3(22;78)	$\leq 34,9$
Índice C	1,20(\pm 0,07)	1,18(1,16;1,25)	$\geq 1,18$
Circunferência da Cintura (CC) (m)	92(\pm 12)	93(84;100)	< 88
Relação cintura- estatura (RCE)	0,58(\pm 0,7)	0,58(0,52;0,63)	$\geq 0,53$
Colesterol Total (mg/dL)	155(\pm 36)	157(132;177)	≤ 200
Colesterol HDL (mg/dL)	38(\pm 11)	37(32,5;41,5)	≥ 50
Colesterol LDL (mg/dL)	87(\pm 46)	89(72;118)	< 100
Triglicerídeos (mg/dL)	178(\pm 47)	160(96;157)	< 150
Glicemia de Jejum (mg/dL)	76(\pm 11)	74(67;82)	< 99
Glicemia 120 mim (mg/dL)	111(\pm 31)	110(84;127)	< 140
Insulina Jejum ($\mu\text{U/mL}$)	15,8(\pm 7,7)	14,9(4,6;12,7)	> 12
HbA (%)	6,4(\pm 1,4)	6,2(5,3;7,5)	5,0 - 8,0
HOMA	1,88(\pm 1,5)	1,29(0,83;2,68)	$> 2,71$
QUICK	0,36(\pm 0,04)	0,36(0,32;0,39)	$< 0,333$
G/I	12,3(\pm 8,4)	10,5(6,3;15,1)	$< 6,4$
hsCRP (mg/L)	154,7 (\pm 19,33)	154,75(70,4; 274,6)	$< 6,0$

Valores expressos em média \pm desvio padrão e percentis 25 e 75. SOP= síndrome dos ovários policísticos; HOMA-IR= homeostasis model assessment –insulin resistance; G/I: razão entre glicemia de jejum/insulina de jejum; QUICKI: quantitative-insulin-sensitivity check index; IMC: índice de massa corpórea; hsCRP= proteína c reativa ultrasensível; Hba: hemoglobina glicosilada; índice LAP (lipid accumulation product); índice C: índice de concidade. Fonte: Dados da pesquisa.

No tocante da correlação entre a inflamação e os parâmetros de avaliação da intolerância à glicose e resistência insulínica observamos que todos os parâmetros de resistência à insulina e a glicemia aos 120min apresentaram correlações positivas e estatisticamente significativas com a proteína c reativa ultrasensível, que foi o parâmetro escolhido para avaliação da inflamação neste grupo de pacientes (tabela 2)

Tabela 2. Correlação entre a inflamação e os parâmetros intolerância a glicose e resistência insulínica em mulheres obesas com SOP.

Mulheres com SOP (n=50)	Glicemia de jejum.	Glicemia 120 mim	Insulina	G/I	Homa	Quick	
hsCRP	r	0,338	0,365	0,508	0,452	0,50	-0,499
	p	0,17	0,01*	0,00***	0,00**	0,01*	0,000***

*** Nível de significância 0.00; ** Nível de significância 0.01; * Nível de significância 0.05 pelo teste de correlação de Pearson. SOP= síndrome dos ovários policísticos; hsCRP= proteína c reativa ultrasensível; -IR= homeostasis model assessment –insulin resistance; G/I: razão entre glicemia de jejum/insulina de jejum; QUICKI: quantitative-insulin-sensitivity check index. Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os indicadores antropométricos de obesidade central apresentaram correlações positivas e estatisticamente significativas com a proteína c reativa ultrasensível, com exceção da circunferência da cintura (tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre a inflamação e os indicadores antropométricos de obesidade central em mulheres obesas com SOP.

Mulheres com SOP (n=50)	CC	RCE	LAP	Índice C	
hsCRP	r	0,136	0,364	0,392	-0,426
	p	0,35	0,01*	0,00**	0,00**

*** Nível de significância 0.00; ** Nível de significância 0.01; * Nível de significância 0.05 pelo teste de correlação de Pearson. SOP= síndrome dos ovários policísticos; hsCRP= proteína c reativa ultrasensível; CC: circunferência da cintura; RCE: relação cintura altura; LAP: lipid accumulation product; índice C: índice de concidade. Fonte: Dados da pesquisa.

DISCUSSÃO

Os indicadores de obesidade abdominal também são importantes marcadores na predição da inflamação na SOP (27,28,29). Em nosso estudo, foi possível comprovar esses dados por meio da significativa associação apresentada entre os indicadores de obesidade abdominal e a hsCRP, podendo ter como consequência aumento do risco de DCV (30,31).

Alterações no metabolismo da glicose são características da obesidade e apresentam-se ainda mais acentuadas na SOP (32,33,34). Pesquisas sugerem que a glicemia de jejum, isoladamente, não é um parâmetro confiável para o diagnóstico da IG na SOP, pois a maioria das mulheres com SOP e intolerantes à glicose, apresentam glicemia de jejum normal (35,36). Esta afirmação corrobora os nossos achados, pois todas as pacientes avaliadas apresentaram esta condição com média 76 (± 11), dentro dos valores de normalidade, bem como a glicemia pós-TOTG 111(± 31) e a HbA 6,4($\pm 1,4$). A insulina apresentou valores elevados 15,8($\pm 7,7$) e obteve um alto desvio padrão, caracterizando hiperinsulinemia em alguns casos. Este padrão também é demonstrado por diversos estudos, nos quais as pacientes obesas com SOP possuem uma tolerância normal à glicose, no entanto, são mais

resistentes a insulina quando comparadas a mulheres obesas sem a síndrome. (31)

A inflamação foi estabelecida nas mulheres avaliadas através de um aumento significativo nos níveis de hsCRP, confirmando o estado inflamatório característico desta síndrome (tabela 1) (41, 42). A hsCRP é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado em resposta a IL -6 e TNF - α , que desempenha um papel direto na promoção componentes inflamatórios que podem contribuir para o desenvolvimento e progressão da aterosclerose, com ações inibitórias sobre a angiogênese, uma característica que faz com que seja um parâmetro importante para avaliar o risco cardiovascular da SOP (35).

Os níveis de glicose no sangue de pacientes com SOP causar um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio pelas células mononucleares, podendo atuar como um importante fator para a modulação da liberação de TNF - α , desempenhando um papel importante para o desenvolvimento da RI e do hiperandrogenismo através ativação do NF-kB (fator nuclear kappa B) e o consequente aumento na transcrição do gene TNF - α , caracterizando a SOP como um estado pró-inflamatório (36).

A hiperinsulinemia pode ocorrer em resposta ao aumento dos níveis de glicose no

sangue e também pode ser causada por uma redução da depuração de insulina que está presente em indivíduos com RI (34). Portanto, na SOP, hiperinsulinemia de jejum é o resultado de uma combinação de um aumento da secreção de insulina basal e diminuição da depuração hepática de insulina (3, 34, 36). Nossos resultados mostraram que os parâmetros de avaliação da resistência insulínica, QUICK, G/I e a insulina de jejum foram significativamente mais elevados nas mulheres com SOP. Não há consenso na literatura sobre a influência da obesidade sobre essas alterações metabólicas, já que as pacientes com SOP magras também podem apresentar RI (22). O excesso de gordura corporal tem um efeito negativo sobre a sensibilidade à insulina por estimular a produção endógena de glicose basal e, conseqüentemente, gerando uma hiperinsulinemia compensatória (9,34). No entanto, alguns autores afirmam que a RI e a hiperinsulinemia podem ocorrer na SOP independente da obesidade associada (8,20,34).

Em 2011, o HU. W, et al observaram níveis elevados de PCR associados com HOMA-IR em pacientes com SOP quando comparadas com controles saudáveis (37), resultados semelhantes também foram relatados por ROLDAM et al., 2012 (36). Nossos resultados corroboram com os

achados destes autores, pois também encontramos correlações positivas e estatisticamente significativas entre a hsCRP e todos parâmetros de avaliação da RI, com exceção apenas da glicemia de jejum.

Os resultados deste estudo contribuem para estabelecer a associação entre a RI e o estado inflamatório na SOP, bem como a influência da obesidade nas alterações metabólicas características da síndrome. No entanto, são necessários mais estudos comparando pacientes com e sem SOP associada ou não à obesidade, a fim de compreender o mecanismo preciso que envolve as inúmeras características que fundamentam esta doença complexa.

REFERÊNCIAS

1. WHITAKER KN. Polycystic ovary syndrome: an overview. J Pharm Pract. 2011;24(1):94-101
2. AZZIZ R, MARIN C, HOQ L, BADAMGARAV E, SONG P. Health care-related economic burden of the polycystic ovarysyndrome during the reproductive life span. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4650-8.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term

- health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7
4. NANDI A, CHEN Z, PATEL R, PORETSKY L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Elsevier Inc; 2014 Mar;43(1):123–47.
 5. NORMAN RJ, DAVIES MJ, LORD J, MORAN LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2002 Aug;13(6):251–7.
 6. ZHAO Y, FU L, LI R, WANG L-N, YANG Y, LIU N-N, et al. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis. *BMC Med [Internet].* 2012 Jan [cited 2014 Apr 17];10:153.
 7. AKAMINE EH, MARÇAL AC, CAMPOREZ JP, HOSHIDA MS, CAPERUTO LC, BEVILACQUA E, CARVALHO CRO. Obesity induced by high-fat diet promotes insulin resistance in the ovary. *Journal of Endocrinology* 2010, 206:65–74;
 8. PONTES AG, REHME MFB, MARTINS AMVC, MICUSSI MTABC, MARANHÃO TMO, PIMENTA WP, PONTES A. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2012; 34:74-79;
 9. DEKKERS OM, ROMIJN JA, DIEBEN SW, HELMERHORST. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 17(4):495-500, 2011
 10. TEEDE HJ, HUTCHISON S, ZOUNGAS S, MEYER C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine.*; 30(1):45-53, 2006.
 11. COSTA EC, SÁ JC, SOARES EM, LEMOS TM, MARANHÃO TM, AZEVEDO GD. Anthropometric indices of central obesity how discriminators of metabolic syndrome in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jan; 28(1):12-5.
 12. PITANGA FJG , LESSA I. Indicadores antropométricos de obesidade como discriminadores do risco coronariano elevado em mulheres. *Rev. Bras. Cineantropom Desempenho Hum.* 2006;8(1): 14-21

13. KAHN, HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord* 5:26, 2005
14. COSTA, EDUARDO CALDAS et al. Avaliação do risco cardiovascular por meio do índice LAP em pacientes não obesas com síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online]. vol.54, n.7, pp. 630-635, 2010.
15. ROMANO LGM, BEDOSCHI G, MELO AS, ALBUQUERQUE FO, SILVA ACJSR, FERRIANI RA, NAVARRO PA. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011; 33(6):310-6
16. STUMVOLL M, MITRAKOU A, PIMENTA W, JENSSEN T, YKIJARVIEN H, VAN HAEFTEN T. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301.
17. MARTINS WP, SANTANA LF, NASTRI CO, FERRIANI RA, SÁ MFS, REIS RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133(2):203-7.
18. ESCOBAR-MORREALE HF, BOTELLA-CARRETERO JI, VILLUENDAS G, SANCHO J. SAN MILLAN JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 89, p. 806–811, 2004.
19. DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHURI A, MOHANTY P. Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes. *Rev Endocr Metab Dis* 2004;5:189-97.
20. VALDEZ R, SEIDELL JC, AHN YI, WEISS KM. New Index of Abdominal adiposity as an indicator of risk for cardiovascular disease. A Cross-Population Study. *International Journal of Obesity*. 1993; 17:77-82.
21. SANTOS ACS, SOARES NP, COSTA EC, SÁ JCF, AZEVEDO GD, and LEMOS TMAM. The impact of body mass on inflammatory markers and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. v. 20, p.132-135, 2014.

22. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standards of medical care in diabetes—2008 (Position Statement). *Diabetes Care* 31(Suppl. 1): S12–S54, 2008
23. GELONEZE B, REPETTO EM, GELONEZE SR, TAMBASCIA MA, ERMETICE MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005
24. LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 165–169, 1999;
25. CARMINA E, LOBO R. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 [cited 2014 May 16];82(3):661–5. Available from: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>
26. PIMENTA W DE PA, PONTES A. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. CEP [Internet]. [cited 2014 May 17]; Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n2/a06v34n2.pdf> GROOT PC,
27. NADEEM A, NAVEED AK, HUSSAIN MM, RAZA SI. Cut-off values for anthropometric indices for determining insulin resistance in adult Pakistanis. *J Pak Med Assoc.* 2013 Oct;63(10):1220-5.
28. LEMOS JA, MORROW DA, SABATINE MS, MURPHY SA, GIBSON CM, ANTMAN EM, MCCABE CH, CANNON CP, BRAUNWALD E. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003,107: 690–695;
29. DELIGEOROGLU E, VRACHNIS N, ATHANASOPOULOS N, ILIODROMITI Z, SIFAKIS S, ILIODROMITI S, SIRISTATIDIS C, CREATSAS G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. [GynecolEndocrinol.](http://www.gynecolendocrinol.com) 2012, 28:974-978;

30. DEUGARTE CM, BARTOLUCCI AA, AZZIZ R. Prevalence of insulin resistance in polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *FertilSteril* 2005,83:1454-1460;
31. ZHANG CM, ZHAO Y, LI R, YU Y, YAN LY, LI L, LIU NN, LIU P, QIAO J. Metabolic heterogeneity of follicular amino acids in polycystic ovary syndrome is affected by obesity and related to pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014,14:11-13;
32. GONZALEZ F, MINIUM J, ROTE NS, KIRWAN JP. Hyperglycemia Alters Tumor Necrosis Factor Release from Mononuclear Cells in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005. 90:5336-5342;
33. GONZÁLEZ F , SIA C L , STANCZYK F Z ,BLAIR H E , KRUPA M E. Hyperandrogenism exerts an anti-inflammatory effect in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 2012, 42:726-735
34. MOHLIG M, SPRANGER J, OSTERHOFF M, RISTOW M, PFEIFFER A.F, SCHILL T, SCHLOSSER H.W, BRABANT G, SCHOFL C, The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation, *Eur J Endocrinol* 2004 , 150:525-532;
35. DIAMANTI-KANDARAKIS AND DUNAIF. Insulin Resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications.. *Endocrine Reviews* 2012,33:981-1030;
36. REY-ROLDAN E , PEREZ LANA MB , GALLUZZO L , G BLANCO , ONETTO C , STRAMINSKY V , NOLTING MP, et al. Is the polycystic ovary syndrome the causative of the increase in inflammatory markers and metabolic risk? *GynecolEndocrinol* 2012, 29:141-144.;
37. HU W, QIAO J, YANG Y, WANG L, LI R. Elevated C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol.* 2011,157:53-56.