

AValiação dos Métodos Indiretos para Diagnóstico da Resistência à Insulina e Disfunção Pancreática na Síndrome dos Ovários Policísticos.

Ana Celly Souza dos Santos (1); Hargila Haglay Gomes de Carvalho (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, hargila_haglay@hotmail.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 da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil, telmaml@yahoo.com.br.

Objetivo: avaliar a prevalência da RI de acordo com os diferentes métodos indiretos e comparar a função das células pancreáticas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos SOP em diferentes estados nutricionais. **Metodologia:** os parâmetros do perfil glicêmico, lipídico, a resistência a insulina (RI) e a função pancreática, foram avaliados em 102 pacientes. As voluntárias foram divididas em três grupos: Grupo I (eutróficas com SOP, n=32); Grupo II (sobrepeso com SOP, n=26), Grupo III (obesas com SOP, n=44). A categorização dos grupos foi realizada pelo índice de massa corporal (IMC), de acordo com a organização mundial de saúde (OMS) foram consideradas eutróficas as mulheres que apresentaram IMC entre 18,5-24,9kg/m², sobrepeso IMC 25kg/m² e obesas 29,9kg/m². O diagnóstico de resistência à insulina foi obtido utilizando-se insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, relação glicemia/insulina e a função pancreática foi estabelecida através do calculo do HOMA – porcentagem de função de célula (HOMA-% -cell). **Resultados:** considerando todos os métodos avaliados a frequência da RI variou de 3,1 a 21,8% no grupo I, 11,5 a 42,3% no grupo II e 47,7 a 75% no grupo III. O QUICKI foi o método que mais detectou a RI em todos os grupos em estudo. Com relação à função pancreática, um padrão hipersecretor em todos os grupos estudados, sendo o grupo II o de maior perfil hipersecretor. **Conclusão:** os resultados deste estudo são de extrema importância do ponto de vista clínico porque contribuem para estabelecer a influencia da SOP para o surgimento da RI, que foi observada na população em estudo independentemente da obesidade associada. **Palavras chave:** síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina e obesidade.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino complexo de etiologia desconhecida e caráter multifatorial, que acomete atualmente cerca de 8-12% das mulheres em idade reprodutiva em todo o

mundo (MORAM *et al.*, 2015). Além das alterações hormonais e reprodutivas (AZEVEDO *et al.*, 2006), a SOP apresenta manifestações clínicas diversificadas, caracterizadas nos últimos anos por alguns estudos no nosso grupo de pesquisa, incluem a presença de fatores de risco para

desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) (AZEVEDO *et al.*, 2011), como hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Sá *et al.*, 2013), diabetes mellitus (DM) (PONTES *et al.*, 2012), disfunção endotelial (AZEVEDO *et al.*, 2006), obesidade, principalmente visceral (COSTA *et al.*, 2010), aumento dos triglicerídeos (TG), diminuição do HDL colesterol (HDL-C), síndrome metabólica (SM) (SOARES *et al.*, 2008) e inflamação crônica de baixo grau (SANTOS *et al.*, 2014).

A relação entre a RI e a SOP foi descrita pela primeira vez em 1980 (BURGHEN *et al.*, 1980), e estudos posteriores demonstraram que aproximadamente 80% das pacientes com SOP apresentam RI (TRAUB, 2011). No Brasil esta frequência é um pouco menor, 33 a 70,5% das pacientes com SOP, variando de acordo com o método de diagnóstico empregado (HAYASHIDA *et al.*, 2004).

O método considerado padrão-ouro para avaliação da sensibilidade à insulina é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico que consiste em uma avaliação *in vivo* a partir de concentrações estabelecidas de insulina (I) e/ou glicose (G) (STUMVOLL *et al.*, 2000). No entanto, a aplicação desta metodologia acaba sendo inviável na prática clínica por se tratar de um procedimento muito invasivo, complexo, demorado e dispendioso. Diante disso os métodos indiretos surgem como uma

boa opção para a avaliação da RI por meio de relações e cálculos que avaliam o efeito da insulina endógena em condições de homeostasia e têm sido mais utilizados na rotina, devido à facilidade de realização e menor custo envolvido (MANUCCI *et al.*, 2003). Na prática clínica os métodos que são constantemente usados para diagnóstico da RI e validados diante do padrão-ouro são os seguintes: HOMA (*Homeostasis model assessment*), QUICK (*Insulin quantitative sensitivity check index*), insulinemia de jejum, relação entre glicemia de jejum e insulinemia (G/I) e o teste de intolerância oral à glicose (TTGO) (GELONEZE *et al.*, 2006).

O mecanismo molecular da resistência à insulina na SOP é diferente de outras condições que levam a RI como o diabetes e a obesidade, sugerindo que a RI na SOP tem etiologia genética distinta (DUNAIF, 1997). A RI na SOP ocorre por uma disfunção das células β -pancreáticas, como observado por Dunaif, em estudo de adipócitos de pacientes com SOP (DUNAIF, 1997). Foi sugerido um defeito pós receptor de sinalização no receptor da insulina, em que ocorre diminuição da fosforilação do receptor da tirosina com excessiva fosforilação de resíduos da serina devido à diminuição da atividade tirosinoquinase e da fosfo-kinase (DUNAIF *et al.*, 1995).

Pacientes com SOP, resistentes a insulina mantêm os níveis de glicemia normal compensados pela hipersecreção da insulina (hiperinsulinemia compensatória), até que ocorra uma exaustão funcional das células beta do pâncreas (AKAMINE *et al.*, 2010). Na SOP, a R.I. parece ser essencial no desenvolvimento da intolerância à glicose e é considerada como um importante defeito na patogênese do diabetes mellitus não insulino dependente (MIONI *et al.*, 2016).

Além disso, a obesidade também é outra característica clínica muito comum na SOP, aproximadamente 33-88% das pacientes encontram-se nesta condição (BEHBOUDI *et al.*, 2016), que quando presente amplia as características inerentes ao hiperandrogenismo, além de piorar o perfil cardiometabólico das pacientes (GLINTBORG, 2016). Acredita-se que a obesidade tenha um papel crucial no desenvolvimento e/ou manutenção da SOP e exerça grande influência nas alterações clínicas e metabólicas associadas à SOP, visto que uma pequena redução do peso (5%) é capaz de melhorar o hiperandrogenismo e o padrão de anovulação presente nas portadoras desta síndrome (SOARES *et al.*, 2016).

Devido à importância da obesidade e da RI para o estabelecimento e manutenção das desordens hormonais e metabólicas associadas à SOP, o objetivo deste estudo foi

avaliar a prevalência da RI de acordo com os diferentes métodos indiretos para diagnóstico e comparar a função das células pancreáticas em mulheres com SOP em diferentes estados nutricionais.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sujeitos

A população em estudo incluiu 102 pacientes com idades entre 19 e 35 anos, recrutadas no ambulatório de ginecologia e endocrinologia da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal-RN. Foram incluídas as pacientes diagnosticadas com SOP conforme os critérios estabelecidos pelo consenso de Rotterdam, em 2003 (16), que estabelece o diagnóstico da SOP através da presença de pelo menos dois dos três seguintes critérios: (a) oligo e/ou anovulação, (b) sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo e (c) ovários policísticos na ultra-sonografia e exclusão de doenças relacionadas (ROTTERDAM, 2003). Aquelas mulheres que apresentaram outras causas de hiperandrogenismo e de irregularidades menstruais semelhantes ao quadro clínico da SOP foram excluídas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRN (parecer número 1.324.736) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE),

conforme resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Design do estudo

Para análise comparativa as pacientes alocadas para o estudo foram alocadas em três grupos distintos, de acordo com o estado nutricional: Grupo I eutrófico (n=32), Grupo II sobrepeso (n=26) e Grupo III obeso (n=44).

Foram analisados alguns parâmetros antropométricos, hormonais, bioquímicos e calculados os índices para determinação da RI e da função pancreática em cada grupo.

A categorização dos grupos foi realizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC), de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO,1997). Foram consideradas eutróficas as mulheres que apresentaram IMC entre 18,5-24,9kg/m², sobrepeso IMC 25kg/m² e obesas 29,9kg/m².

Avaliação Antropométrica

As pacientes foram submetidas a exame clínico constando de medida da massa corporal (kg/m²) e circunferência da cintura (CC) em cm. O peso e altura das voluntárias foi aferido utilizando-se balanças eletrônicas da marca Kratos®, com capacidade de 150kg com estadiômetro acoplado para medição de altura (NHLBI, 2000). A medida da circunferência da cintura foi mensurada no

ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. O IMC foi determinado pela divisão do peso (quilogramas) pela altura (metros) ao quadrado e a classificação foi realizada pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WHO,1997).

Avaliação da pressão arterial sistólica e diastólica

A aferição da pressão arterial foi realizada em local tranquilo, com a voluntária sentada de maneira confortável e com o braço apoiado ao nível do coração, permitindo um repouso de no mínimo cinco minutos. Foi utilizado o aparelho modelo HEM 781 INT, fabricado por OMRON.

Ensaio bioquímicos e hormonais

As pacientes foram submetidas a uma punção venosa, após jejum de 12 horas para coleta de amostra de sangue periférico sem anticoagulante (10mL). Foi analisado o perfil metabólico dos grupos estudados: glicemia de jejum, a glicemia pós prandial, colesterol total, colesterol HDL e colesterol LDL.

As concentrações plasmáticas de glicose, colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e colesterol HDL foram determinadas usando kits comerciais (Labtest Diagnóstica-SA®) pelo método colorimétrico/enzimático no equipamento Bioplus, modelo 2000, e os resultados foram expressos em mg/dL. Os

níveis de LDL-colesterol foram determinados usando a fórmula de Friedewald: (Colesterol Total – [HDL – Triglicerídeos/5]).

A dosagem de insulina foi realizada pelo método de quimiluminescência, no aparelho Immulite 1000® (Diagnostic Products Corporation – Los Angeles, CA – EUA)

Avaliação da RI e função das células pancreáticas

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 12µIU/mL, e a G/I apresentou valores inferiores a 6,4µIU/L (GELONEZE *et al.*, 2006). O índice de HOMA-IR foi calculado aplicando-se a seguinte equação: (glicemia de jejum em mg/dLx0,05551) x insulina de jejum em µU/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 e valores para a população brasileira (GELONEZE *et al.*, 2006). O índice de QUICK foi determinado pela fórmula: QUICKI= 1/(log insulina(µIU/mL) + log glicemia(mg/dL)). Considerou-se RI aqueles valores inferiores a 0,34 (CARMINA *et al.*, 2004).

Para avaliação da função das células foi usada a fórmula matemática HOMA – porcentagem de função de célula (HOMA-% -cell) = [20 x insulina de jejum em µIU/mL]/[glicemia em mg/dL x 0,05551) – 3,5]. Uma mulher saudável na menarca tem 100% de função da célula pancreática. É considerado padrão hipersecretor quando HOMA-% -cell > 00% (MATTHEWS *et al.*, 1985).

Análise Estatística

A análise estatística dos dados foi realizada pelo software estatístico SPSS 17, no qual foi calculada a estatística descritiva das variáveis quantitativas, para observar as medidas de tendência central e dispersão como média, desvio padrão, mediana e valores mínimos e máximos. Todos os dados foram expressos em média e desvio padrão (DP) e testados quanto à normalidade usando o teste de SHAPIRO-WILK. As variáveis foram submetidas ao teste de ANOVA Oneway, bem como as diferentes variáveis de frequência de RI e disfunção pancreática, os resultados foram testados por qui quadrado. A significância estatística foi estabelecida em 5% (p<0,05).

RESULTADOS

A média de idade das 102 mulheres com SOP foi de 24,8 ± 6,3 (16-35 anos), as quais foram separadas em grupos de acordo

com o IMC, uma vez que os valores das médias obtidas entre os grupos mostraram-se significativos entre si ($p= 0,00$). Além disso, podemos observar uma variação significativa para circunferência da cintura ($p= 0,00$) entre os grupos estudados (Tabela 1).

Tabela 1 - Valores das médias, desvio padrão e coeficiente de significância (p) dos parâmetros antropométricos e bioquímicos dos grupos analisados.

Parâmetro	Grupo Tan gôso	Grupo Sobrepeso	Grupo Obeso	P-valor
N	30	25	41	-
Idade (anos)	34,63 ± 3,43	28 ± 4,32	37,66 ± 4,69	0,050*
IMC (kg/m ²)	32,21 ± 3,16	27,54 ± 1,01	37,35 ± 4,39	0,001*
Circunferência da Cintura (cm)	95,2 ± 5,56	85,38 ± 8,58	107,28 ± 12,21	0,001*
Glicose de jejum (mg/dL)	82,25 ± 9,15	81,23 ± 10,78	85,25 ± 12,15	0,626
Glicose pós prandial (mg/dL)	125,47 ± 26,72	96,31 ± 25,49	127,18 ± 37,50	0,010*
Insulina Jejum (µU/mL)	7,81 ± 2,43	5,66 ± 3,41	15,84 ± 5,18	0,001*
Insulina pós prandial (µU/mL)	72,21 ± 21,15	37,18 ± 29,23	102,59 ± 39,01	0,001*
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	109,23 ± 18,25	111,27 ± 9,60	121,82 ± 15,05	0,001*
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	69,69 ± 8,02	70,00 ± 9,51	79,32 ± 8,23	0,001*
Coletorial Total (mg/dL)	175,05 ± 32,29	94,46 ± 42,63	102,11 ± 46,19	0,001*
HDL (mg/dL)	41,55 ± 11,30	45,45 ± 11,04	38,57 ± 10,18	0,007*
LDL (mg/dL)	136,13 ± 41,23	23,81 ± 31,9	120,78 ± 47,07	0,118
Triglicerídeos (mg/dL)	101,81 ± 24,71	22,81 ± 21,39	172,30 ± 68,02	0,001*

Valores expressos em média ± desvio padrão ($n=0,05$)

Houve diferença significativa na pressão arterial sistólica e diastólica entre os três grupos estudados, estando mais elevadas, ainda que dentro dos valores da normalidade, no grupo III, refletindo que o aumento do IMC pode alterar a manutenção da pressão arterial dentro dos valores recomendados pela I Diretriz de Prevenção Cardiovascular.

Com relação ao perfil lipídico, todas as pacientes apresentaram níveis séricos de HDL-c inferiores a 50mg/dL, sugerindo que as alterações desta lipoproteína ocorrem na

SOP independentemente do estado nutricional das pacientes. Observamos uma variação significativa para o parâmetro triglicérido entre os grupos ($p= 0,00$). Os demais parâmetros associados ao perfil lipídico não apresentaram variação significativa.

Quanto aos parâmetros relacionados ao metabolismo da glicose, é possível observar que a glicemia de jejum não apresentou variação significativa entre os grupos, porém a glicemia pós prandial apresentou uma variação significativa ($p= 0,01$). Para a insulina, tanto a de jejum como a pós prandial, observamos uma variação significativa ($p= 0,00$). O grupo de pacientes obesas apresentou valores superiores de glicose pós prandial, insulina de jejum e pós prandial.

A prevalência de RI observada nas 102 pacientes com SOP é mostrada na tabela 2. Considerando todos os métodos avaliados a frequência da RI variou de 3,1 a 21,8% no grupo I, 11,5 a 42,3% no grupo II e 47,7 a 75% no grupo III. O grupo de pacientes obesos mostrou maior frequência de RI independentemente do método utilizado para diagnóstico. O QUICKI foi o método que mais detectou a RI em todos os grupos em estudo (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação do RI através dos métodos indiretos nos diferentes grupos de pacientes com síndrome das ovarios policísticos.

Método	Ponto de corte	Grupo I (n=32)	Grupo II (n=26)	Grupo III (n=41)	p value
		N (%)	N (%)	n (%)	
Insulina de Jejum	>120µU/mL	2 (6,3)	7 (26,9)	27 (64,8)	0,002*
QUICKI	<0,34	7 (21,9)	11 (42,3)	35 (85,8)	0,002*
HOMA-IR	>2,51	1 (3,1)	3 (11,5)	21 (51,2)	0,002*
GT	>5,4	1 (3,1)	5 (19,2)	25 (60,8)	0,002*

A disfunção das células pancreáticas é apresentada no gráfico 1, mostrando um padrão hipersecretor em todos os grupos estudados, sendo o grupo II o de maior perfil hipersecretor.

Gráfico 1 – Distúrbio das células pancreáticas em pacientes com síndrome SOP e distúrbio pelo PNC.



* Associação estatística de células beta insulínica e função pancreática de acordo com o percentual de disfunção da célula beta (PNCM4-4a-1-1).

DISCUSSÃO

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

2006; BARCELLOS *et al.*, 2007; SOARES *et al.*, 2016).

Com relação à idade, as pacientes deste trabalho apresentaram média etária de $24,8 \pm 6,3$ anos, ou seja, muito jovens, como nos estudos prévios que avaliaram anormalidades do metabolismo da glicose e aumento do risco cardiovascular na SOP (AZEVEDO *et al.*, 2006). Considerando que pacientes com SOP tendem a apresentar hipertensão arterial sistêmica (HAS) na quarta década de vida (ELTING *et al.*, 2001) somado aos níveis elevados de lipoproteínas de potencial aterogênico, principalmente o TG e o LDL-c e diminuídos do HDL-c, cardioprotetor, fica evidenciado que as pacientes terão maior predisposição para apresentar doenças cardiovasculares no futuro, sendo menos susceptíveis as pacientes eutróficas (ELTING *et al.*, 2001).

Segundo EHRMANN (2006), as alterações do perfil lipídico apresentam padrões variados na SOP, incluindo aumento dos TG, CT e LDL-c, além da redução do HDL-c (EHRMANN *et al.*, 2006). A hiperinsulinemia causa uma maior liberação de ácidos graxos pelos adipócitos e ao mesmo tempo, no fígado, ocorre uma diminuição da supressão na síntese das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), causando um excesso na liberação dessa última, que por sua vez é rica em TG, ocasionando uma

diminuição nos níveis de HDL-c (BARACAT *et al.*, 2007).

Além disso, as pacientes com SOP apresentaram alterações do metabolismo da glicose mais precocemente do que a população de mulheres brasileiras sem SOP da mesma faixa etária, conforme observado em estudos anteriores (TORQUATO *et al.*, 2003). Nenhuma das adolescentes do presente estudo apresentou IG e DM, porém considerando as 102 mulheres avaliadas, aproximadamente 60% apresentaram RI, o que nos faz acreditar que a SOP é uma doença evolutiva e que a detecção da RI e IG precocemente, pode prevenir a evolução para o DM, desde que medidas profiláticas sejam realizadas (BARCELLOS *et al.*, 2007).

Estudos confirmam que a SOP por si só é capaz de alterar os padrões de secreção de insulina, independentemente do IMC das pacientes estudadas (MIONI *et al.*, 2016), que corroboram com os nossos achados que mostraram um padrão hipersecretor em todos os grupos estudados, sendo o grupo II o de maior perfil hipersecretor (Gráfico 1). A hiperfunção das células na SOP parece ser uma forma de compensar a RI nessas pacientes, com a tentativa de normalizar os níveis de glicemia (MIONI *et al.*, 2016; SOARES *et al.*, 2016) é possível também, que a disfunção ocorra devido a alterações

genéticas nas células pancreáticas (DUNAIF *et al.*, 1995).

Dunaif, em 1997, estudando a sensibilidade à insulina em portadoras da SOP, tanto de peso normal quanto em obesas, verificou que a RI própria da SOP decorre de um defeito intrínseco do receptor insulínico, caracterizado pelo aumento da fosforilação da serina. O agravamento da RI pela obesidade, como foi demonstrado em nossos resultados (Tabela 2) é explicável pelo fato do tecido adiposo ser um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios (COSTA *et al.*, 2010). A coexistência da SOP com a obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre a tolerância à glicose (MARCONDES, 2007).

Quando avaliamos todos os métodos indiretos para diagnóstico da RI, observamos que o QUICKI foi o método que mais detectou a RI em todos os grupos em estudo. Algumas críticas são mencionadas a estes índices, pois medem os parâmetros basais de jejum e refletem a sensibilidade à insulina no tecido hepático e indiretamente, nos tecidos periféricos (BEHBOUDI *et al.*, 2016). Talvez pelo fato da população em estudo ser composta por mulheres jovens, recém diagnosticadas com a SOP, inicialmente não seja estabelecido um quadro de RI propriamente dita e sim, uma redução na

sensibilidade dos tecidos alvo a ação deste hormônio, provavelmente por isso que tenha sido o QUICK o índice que mais apresentou alteração na população estudada.

Nossos resultados corroboram com um estudo de ROMANO *et al.* (2011) que avaliou a RI em pacientes obesas e não obesas, utilizando o QUICKI apresentando uma frequência de 24,7% em pacientes não obesas e 66,7% em pacientes obesas. Em outro estudo, onde PIMENTA *et al.* (2011) comparou a detecção de RI por diferentes métodos indiretos em pacientes com diferentes estados nutricionais, o QUICKI foi o terceiro método que mais detectou a RI apresentando uma frequência de RI de 14% em pacientes eutróficas, 36% em pacientes com sobrepeso e 78% em pacientes obesas, ficando atrás do índice de sensibilidade à insulina e da insulinemia de jejum.

O presente estudo tem muita importância do ponto de vista clínico e seus resultados contribuem para estabelecer a influência da SOP para o surgimento da RI, que foi observada na população em estudo independentemente da obesidade. O método indireto que mais detectou a RI em todos os grupos estudados foi o QUICK, e a disfunção pancreática esteve presente agravando ainda mais as alterações no metabolismo da glicose destas mulheres. Sugerem. No entanto, são necessários mais estudos comparando

pacientes com e sem SOP associada ou não à obesidade, a fim de compreender o mecanismo preciso envolvido em inúmeras características que fundamentam esta doença complexa.

REFERÊNCIAS

- 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**, n. 206, p.65–74, 2010;
- AZEVEDO GD, DUARTE JM, SOUZA MO, COSTA-E-SILVA TD, SOARES EM, MARANHÃO TM. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** v.50, n.5, p. 876-883, 2006;
- AZEVEDO MF, COSTA EC, OLIVEIRA AI, SILVA IB, MARINHO JC, RODRIGUES JA, AZEVEDO GD. Elevated blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: prevalence and associated risk factors. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v.33, n.1, p. 31-36, 2011;
- BARACAT EC, SOARES JUNIOR JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. **Rev Bras Ginecol Obstet.**v.29, n.3, p.117-119, 2007;

BARCELLOS CRG, ROCHA MP, HAYASHIDA SAY, NERY M, MARCONDES JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. **Arq Bras Endocrinol Metabol.** v. 51, p. 601-5, 2007;

BEHBOUDI-GANDEVANI S, RAMEZANI TEHRANI F, ROSTAMI DOVOM M, FARAHMAND M, BAHRI KHOMAMI M, NOROOZZADEH M, KABIR A, AZIZI F. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Gynecol Endocrinol.** , v. 32, n. 5, p. 343-353, 2016;

BROEKMANS FJ, KNAUFF EA, VALKENBURG O, LAVEN JS, EIJKEMANS MJ, FAUSER BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO anovulation and association with metabolic factors. **Int J Gynaecol Obstet.** v. 113, p. 1210-7, 2006;

BURGHEN GA, GIVENS JR, KITABCHI AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 50, p.113-116, 1980;

CARMINA E, LOBO RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary

syndrome. **Fertil Steril.** v. 82, n. 3, p. 661-5, 2004;

COSTA, EDUARDO CALDAS ; SÁ, JOCELINE CÁSSIA FERREZINI DE ; SOARES, ELVIRA MARIA MAFALDO ; LEMOS, TELMA MARIA ARAÚJO MOURA ; MARANHÃO, TÉCIA MARIA DE OLIVEIRA ; AZEVEDO, GEORGE DANTAS . Avaliação do risco cardiovascular por meio do índice LAP em pacientes não obesas com síndrome dos ovários policísticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (Impresso)**, v. 54, p. 630-635, 2010;

DUNAIF A, XIA J, BOOK C, SCHENKER E, TANG Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Invest.** , v. 96, p. 801-810, 1995;

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

EHRMANN, D. A. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 91, n. 1, p. 48-53, 2006;

ELTING MW, KORSEN TJM, BEZEMER PD, SCHOEMAKER J. Prevalence of

diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. **Hum Reprod.** v. 16, p. 556-60, 2001;

GELONEZE B, REPETTO EM, GELONEZE SR, TAMBASCIA MA, ERMETICE MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study.

Diabetes Res Clin Pract. v. 72, n. 2, p. 219-20, 2006;

GELONEZE, BRUNO; TAMBASCIA, MARCOS ANTONIO. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006;

GLINTBORG D. Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome.

Dan Med J. , v. 63, n. 4, 2016;

HAYASHIDA SAY, HALBE HW, MARCONDES JAM, NOMANDO APC, LOPES CMC, GONÇALVES MA, et al.

Comparação entre diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na síndrome dos ovários policísticos. **Ginecol Obstet.** v.15, n. 2, p. 69-77,2004;

I Diretriz Brasileira de Prevenção

Cardiovascular. **Arq Bras Cardiol.** v. 101, n. 6, p. 1-63, 2013;

MANUCCI E, BARDINI G, ROTELLA F, ROTELLA CM. Comparison among different

insulin sensitivity indices in obese patients.

Diabet Med. v.20, n. 6, p. 462-466,2003;

MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF,TURNER RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.** v. 28, n. 7, p. 412-9, 1985;

MIONI R, CÀ AD, TURRA J, AZZOLINI S, XAMIN N, BLEVE L, MAFFEI P, VETTOR R, FALLO F, Hyperinsulinemia and obese phenotype differently influence blood pressure in young normotensive patients with polycystic ovary syndrome. **Endocrine.** n. 3, [Epub ahead of print] ,2016;

MORAN C, ARRIAGA M, ARECHAVALETA-VELASCO F, MORAN S. Adrenal androgen excess and body mass index in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** v.100, n. 3, p.942-950, 2015;

NHLBI - National Heart L and BI. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. [Internet]. [S. l.]: NIH Publication. 2000 [cited 2014 May 3]. p. 88. Available from: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/prctgd_c.pdf

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 2015 Oct 17]; Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v34n2/a06v34n2.pdf>GROOT PC.

ROMANO, L G M et al. Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.33, n.6, p. 310-316, 2011

SÁ, JOCELINE CÁSSIA FERREZINI DE ; COSTA, EDUARDO CALDAS ; SILVA, ESTER DA ; AZEVEDO, GEORGE DANTAS . Variabilidade da frequência cardíaca como método de avaliação do sistema nervoso autônomo na síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (Impresso)**, v. 35, p. 421-426, 2013;

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;

SOARES NP, SANTOS AC, COSTA EC, AZEVEDO GD, DAMASCENO DC, FAYH AP, LEMOS TM. Diet-Induced Weight Loss Reduces DNA Damage and Cardiometabolic Risk Factors in Overweight/Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. **Ann Nutr Metab.** v. 68, n. 3, p. 220-227, 2016;

STUMVOLL M, MITRAKOU A, PIMENTA W, JENSEN T, YKI-JARVIEN H, VAN HAEFTEN T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. **Diabetes Care.** v.23, n. 3, p. 295-301,2000;

TORQUATO MTCG, MONTENEGRO JUNIOR RN, VIANA LAL, SOUZA RAHG, LANNA CMM, LUCAS JCB, BADUIM C, FASS MC. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirao Preto (Sao Paulo), Brazil. **Sao Paulo Med J.** v.121, p. 224-30, 2003.

TRAUB M. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. **World J Diabetes.** v.2, n. 3, p. 33-40,2011;

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