

Resistência Insulínica e Perfil Metabólico em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos de Peso Normal e Sobrepeso/Obesidade

artigo original

Valesca Mansur Kuba
Patricia M. Cavalieri
Ângela Casillo Christóforo
Raul Faria Junior
Rosângela Caetano
Cláudia Medina Coeli
Amanda Athayde

Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE), Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a sensibilidade insulínica e o perfil metabólico em portadoras de SOP com peso normal e sobrepeso/obesas. **Material e Métodos:** Foram avaliadas, retrospectivamente, 49 pacientes, entre 18 e 45 anos, divididas em 2 grupos, conforme o índice de massa corporal (IMC): grupo 1 (18,5–24,9 kg/m²) e grupo 2 (25–40 kg/m²). Dados coletados: pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD); valores basais e após TOTG da glicose, insulina, e da relação glicose/insulina; área sob a curva para glicose e insulina; HOMA-IR, HOMA-β; perfil lipídico; testosterona total (T) e livre (TL). **Resultados:** Maiores médias de níveis pressóricos, insulina, triglicerídeos, TL e índices de resistência insulínica, além de menores níveis de HDL, foram encontrados no grupo 2. Não houve correlação entre o IMC com nenhum dos dados, nem da TL e dos índices de RI com o perfil lipídico. **Conclusões:** A obesidade está associada a maior prevalência de RI e DM na SOP, independentemente da história familiar de DM. A ausência de correlação entre os índices de RI e da TL com o perfil lipídico sugerem que outros fatores, como os ácidos graxos livres (AGL), possam estar envolvidos na patogênese da dislipidemia na SOP. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1026-1033)

Descritores: Síndrome dos ovários policísticos; Resistência insulínica; Obesidade; Síndrome metabólica

ABSTRACT

Insulin Resistance and Metabolic Profile in Lean and Overweight/Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients.

Objective: To evaluate insulin sensitivity and the metabolic features in normal weight and overweight/obese patients with PCOS. **Subjects and Methods:** Forty-nine (49) patients from 18 to 45 years were retrospectively evaluated and divided into 2 groups, according to the body mass index (BMI): group 1 (18.5–24.9 kg/m²) and group 2 (25–40 kg/m²). Collected data: systolic and diastolic blood pressure; fasting and after OGTT glucose, insulin and glucose/insulin ratio; area under the curve for glucose and insulin; HOMA-IR and HOMA-β; lipidic profile; free (FT) and total testosterone (T) levels. **Results:** Greater averages of pressoric levels, insulin resistance (IR) indices, triglycerides and the FT levels, in addition to lower HDL levels, were found in group 2. Neither correlation between the IMC with none of data nor of the FT and IR indices with the lipid profile were found. **Conclusions:** Obesity is associated with insulin resistance and diabetes mellitus in PCOS, independently on familiar history of DM. The absence of correlation between the IR indices and the FT with the lipidic profile suggests that other factors, such as the free fatty acids, can be involved in the pathogenesis of dyslipidemia in PCOS. (Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/6:1026-1033)

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Obesity; Metabolic syndrome

Recebido em 12/12/05
Revisado em 24/03/06
Aceito em 16/06/06

A SÍNDROME DOS OVÁRIOS micropolicísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum na idade fértil, acometendo de 5 a 10% das mulheres, sendo caracterizada por irregularidade menstrual, anovulação crônica e hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acne, alopecia) e/ou laboratorial (1). Tais alterações poderiam resultar da responsividade hipofisária do LH maior ao hormônio estimulador da secreção do LH e FSH (GnRH), da hiperatividade do sistema enzimático P-450c17, levando a um aumento da secreção de andrógenos adrenais e ovarianos, ou ainda de uma ação estimuladora da insulina sobre a esteroidogênese ovariana e adrenal, através da sua ligação a receptores específicos, ou da somatomedina C (IgF-I), presentes nas células tecais (2).

A resistência insulínica (RI) acomete cerca de 50% das portadoras de SOP, aumentando significativamente o risco de doenças cardiovasculares (DCV), diabetes tipo 2 (DM2) e dislipidemia, a qual é caracterizada por aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), hipertrigliceridemia e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) (3,4). Embora a obesidade seja muito comum nas portadoras de SOP, a RI nessas pacientes independe do peso e índice de massa corporal (IMC). Em aproximadamente 50% dos casos estudados (4), ela decorre de um defeito intrínseco da sinalização do receptor insulínico, resultante do aumento da fosforilação à serina (4). A concomitância da obesidade agravaria a RI e a síndrome metabólica (SM), ao se somarem outros defeitos na sinalização do receptor insulínico (5).

O *clamp* euglicêmico e hiperinsulinêmico é considerado o teste padrão-ouro para o diagnóstico da RI. No entanto, é extremamente laborioso e caro, sendo inexecutável da prática, na maioria dos serviços (6). Por isso, tem-se aferido a sensibilidade insulínica através de métodos mais simples, como o teste oral de tolerância à glicose com a dosagem de insulina (TOTG), o cálculo da relação glicose/insulina (G/I), a insulinemia de jejum ou basal (IB) e pós-prandial, além do *homeostatic model assessment* (HOMA) (4,7-9).

Em nosso estudo avaliamos vários índices de RI na SOP, tanto em pacientes de peso normal como em sobrepeso/obesas, e os correlacionamos com o IMC, perfil metabólico e hormonal das mesmas.

MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica em Pesquisas (CEP) do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE). Os seus dados foram utiliza-

dos para a realização da monografia como pré-requisito para a obtenção do título de pós-graduação em Endocrinologia, pela Dra Patricia Mugayar Cavalieri, pela PUC-RJ, sob a orientação da autora.

O estudo proposto é transversal e retrospectivo, realizado através do levantamento de dados de prontuários de pacientes matriculadas no Ambulatório de Endocrinologia Feminina do IEDE, entre janeiro de 2001 e maio de 2005. Selecionamos 49 prontuários de pacientes em idade fértil, entre 18 e 45 anos, com diagnóstico de SOP baseado nos critérios diagnósticos do *National Institute of Child Health and Human Development*, que estabelece três critérios mínimos para o diagnóstico de SOP: presença de irregularidade menstrual, associada ao hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, excluindo-se outras causas de hiperandrogenismo (hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita, tumores ovarianos e adrenais virilizantes) (1). O perfil androgênico foi avaliado pelo grau de hirsutismo (índice de Ferriman-Gallwey > 8) (10), acne, alopecia androgênica e hipertrofia muscular, redução do tom da voz e clitoromegalia (1). Nenhuma delas utilizou medicações que pudessem interferir com as dosagens hormonais, o metabolismo da glicose, e/ou com o perfil lipídico, por pelo menos três meses antes das coletas de sangue, para os testes laboratoriais abaixo referidos. As dosagens hormonais e a ultrassonografia transvaginal preferencialmente (ou pélvica, quando necessária) foram realizadas entre o 3º e o 8º dias do ciclo menstrual.

As pacientes foram divididas em dois grupos conforme o IMC: entre 18,5 e 24,9 kg/m² (grupo 1) e com IMC entre 25 e 40 kg/m² (grupo 2). O grupo 1 foi constituído de 20 pacientes, com média de idade de 27,78 ± 8,05 anos (X ± SD) e o grupo 2, de 29 pacientes com média de 32,72 ± 10,9 anos.

Os dados clínicos avaliados foram idade, pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e IMC.

Os dados hormonais foram: testosterona total (T) e livre (TL). Os parâmetros metabólicos avaliados foram dosagem de glicose em jejum ou basal (GB), dosagem de insulina de jejum (IB), dosagem de glicose aos 60 e 120 minutos após a ingestão de 75 g de glicose anidra (TOTG), relação glicose/insulina de jejum (G/I basal), relação glicose/insulina após 120 minutos (G/I 120'), HOMA-IR, HOMA-β e área sob a curva (AUC) para a glicose e a insulina. O perfil lipídico incluiu a dosagem do colesterol total (CT), HDL-c e triglicerídeos (TG). O LDL-colesterol (LDL-c) foi calculado pela fórmula de Friedwald (11).

Para a avaliação da intolerância glicídica usamos os critérios da American Diabetes Association (12);

foram também calculados o HOMA-IR e HOMA- β (13). Para o diagnóstico da hipertensão e dislipidemia utilizamos os critérios do NCEP, ATP III (14).

Os métodos de dosagem descritos nesse trabalho foram, para a glicose, o enzimático (kit COBAS INTEGRA Glucose HK Liquid, Roche®); para a insulina, quimioluminescência de fase sólida (kit IMMULITE/IMMULITE 1000, da DPC®); para testosterona total, quimioluminescência (kit ACS: 180, Bayer®); para testosterona livre, radioensaio (kit Coat-a-Count Free Testosterone, da DPC®); e, para colesterol total, HDL, triglicerídeos, o enzimático colorimétrico (kit COBAS INTEGRA, Roche®).

Os valores normais de referência para os hormônios foram: TT: 14,0–76,0 ng/dl; TL: 0,3–3,2 pg/ml.

Análise estatística

As médias de idade, IMC, PAS, PAD, níveis de testosterona total e livre entre os dois grupos foram medidas através do teste paramétrico t de Student.

As medianas dos valores da glicemia de jejum e após 2 h, insulinemia após 2 h e do HOMA- β foram comparadas pelo teste não paramétrico Mann-Whitney.

Para a correlação dos parâmetros clínicos e laboratoriais entre os grupos foi utilizada a correlação de Pearson. Avaliamos as seguintes correlações: IMC com PAS, PAD, glicemia basal, CT, TG, HDL; índices de RI (HOMA-IR, IB, G/I basal, G/I 120') com CT, LDL, HDL e TG; Testosterona livre com HOMA-IR, HOMA- β , CT, TG, HDL.

Os cálculos foram realizados através do programa GraphPad InStat.

RESULTADOS

A análise estatística não evidenciou diferença significativa em relação à idade dos grupos, sendo a média \pm desvio-padrão ($X \pm SD$) do grupo 1, de $27,78 \pm 8,05$ anos, e a do grupo 2, $32,72 \pm 10,90$ anos ($p = 0,10$). Na tabela 1 constam os valores das médias, desvio-padrão ($X \pm SD$) e do coeficiente de significância (p) dos dados clínicos, metabólicos e hormonais dos grupos 1 e 2.

A diferença entre as médias da PA sistólica e diastólica dos grupos 1 e 2 foi extremamente significativa ($p < 0,0002$ e $p < 0,0001$). Todas as pacientes do

Tabela 1. Valores das médias, desvio-padrão e medianas dos parâmetros metabólicos e hormonais dos grupos 1 e 2.

	GRUPO 1	GRUPO 2	p
Idade	27,78	32,72 \pm 10,9	0,10
IMC	22,2 \pm 2,7	30,7 \pm 2,8	0,0001
PAS	108,5 \pm 9,3	124,48 \pm 18	0,0002
PAD	68 \pm 6,96	80,5 \pm 11,37	0,0001
Glicose basal	83,5*	88*	0,24
Glicose 120'	90*	101*	0,107
Insulina jejum	8,9 \pm 4,9	16,2 \pm 10,1	0,0017
Insulina 120'	51,2*	79,6*	0,02
Relação G/I basal	13 \pm 8,2	6,7 \pm 2,78	0,003
Relação G/I 120'	2,5 \pm 1,38	1,6 \pm 0,94	0,04
HOMA-IR	1,9 \pm 1	3,6 \pm 2,58	0,003
HOMA- β	144,2*	265*	0,018
AUC glicose	1623 \pm 1364	4277 \pm 2995	0,003
AUC insulina	4650 \pm 3641	9118 \pm 8047	0,045
Colesterol total	182 \pm 28,8	187,7 \pm 29,9	0,52
Triglicerídeos	90,3 \pm 33,3	140,5 \pm 115,6	0,044
LDL	105,8 \pm 32,8	115 \pm 31	0,34
HDL	57,9 \pm 12	45,8 \pm 13,8	0,03
Testosterona total	51,71 \pm 20,267	57,62 \pm 47,41	0,64
Testosterona livre	1,464 \pm 1,134	2,288 \pm 1,055	0,05

* valores em mediana

IMC: índice de massa corpórea em kg/m²; PAS: pressão arterial sistólica em mmHg; PAD: pressão arterial diastólica em mmHg; AUC: área sob a curva; p: coeficiente de significância; glicose, HDL, LDL e Triglicerídeos em mg/dl; insulina em μ U/ml; testosterona total em ng/ml; testosterona livre em pg/ml.

grupo 1 eram normotensas, enquanto 14/29 (48%) das pacientes do grupo 2 apresentaram PA \geq 130/85 mmHg.

No 1º grupo, o padrão ecográfico micropolicístico dos ovários foi encontrado em 83% das pacientes (15/18) e no 2º grupo, em 80% (20/25).

No grupo 1, a T foi realizada em 10 pacientes e, no grupo 2, em 19. Apenas 1/10 do grupo 1 apresentou aumento da T acima do valor de referência, e no grupo 2, apenas 3/19 pacientes.

No 1º grupo, a TL foi realizada em 14 pacientes, e no 2º grupo, em 17 pacientes; no 1º grupo, 1/14 apresentou aumento da TL, enquanto no 2º grupo, 4/17 pacientes. A análise estatística entre as médias da testosterona livre, ao contrário da testosterona total, foi considerada estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Em relação aos parâmetros metabólicos, não houve diferença estatisticamente significativa das medianas das glicemias basais e após 120 minutos da ingestão de glicose anidra entre os grupos 1 e 2; entretanto houve diferença entre as médias das insulinemias de jejum e das insulinemias após 120 minutos ($p < 0,0017$ e $p < 0,02$, respectivamente). Conseqüentemente, o grupo 2 apresentou menor relação G/I basal ($6,7 \pm 2,7$ no grupo 2 vs. $13 \pm 8,2$ no grupo 1, $p < 0,003$) e após 120 minutos ($1,64 \pm 0,94$ no grupo 2 vs. $2,5 \pm 1,38$ no grupo 1, $p < 0,04$). A diferença entre as médias dos valores do HOMA-IR e dos valores do HOMA- β foram significantes ($p < 0,003$ e $p < 0,018$, respectivamente).

No grupo 1 havia 1/20 pacientes diabéticas e 1/20 pacientes com intolerância glicídica (gráfico 1), ambas com idade inferior a 30 anos. No grupo 2 havia 1/29 pacientes diabéticas e 6/29 pacientes intolerantes. Entre as intolerantes, 29% (2/6) tinham menos de 30 anos e, 66,6%, mais de 30 anos.

Não houve correlação dos seguintes parâmetros, nos grupos: IMC com PAS, PAD, perfil lipídico, glicemias basais e após 120'; índices de RI (insulinemia basal, HOMA-IR, G/I basal e 120') com o perfil lipídico; níveis de TL com perfil lipídico, HOMA-IR e HOMA- β .

DISCUSSÃO

A SOP é uma endocrinopatia complexa e heterogênea, freqüentemente associada a RI, que ocorre em mais de 50% das portadoras, a despeito do peso normal (4,5,15,16). O nosso estudo evidenciou um aumento marcante de todos os índices que avaliam a sensibili-

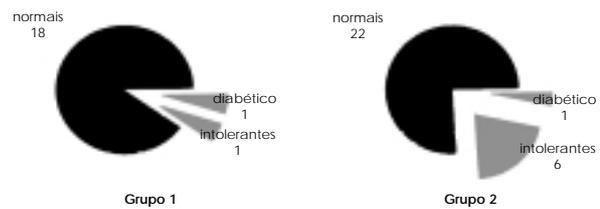


Gráfico 1. Distribuição das pacientes com glicemias normais, intolerância glicídica e diabetes nos grupos 1 e 2

dade insulínica, no grupo de sobrepeso/obesas com SOP, em comparação com as de peso normal, o que pode estar relacionado à síndrome metabólica. Tais resultados corroboram os de Morales e cols. (5), que avaliaram 8 pacientes de peso normal com SOP, 8 obesas com SOP, pareando-as com o mesmo número de pacientes de peso normal e obesas com função ovulatória normal. Eles concluíram que as pacientes de peso normal e SOP apresentaram uma RI leve, e que a obesidade agravava a RI e a hiperinsulinemia. Dunaif e cols. (4), estudando a sensibilidade insulínica em portadoras de SOP, tanto de peso normal quanto em obesas, concluíram que a RI, própria da síndrome, decorria de um defeito intrínseco do receptor insulínico, caracterizado pelo aumento de sua fosforilação à serina. O agravamento da RI pela obesidade é perfeitamente explicável pelo fato de o tecido adiposo atualmente ser reconhecido como um órgão endócrino, capaz de secretar várias substâncias que interferem com o metabolismo dos carboidratos e lipídios (17) como a resistina (que antagoniza a ação da insulina), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). A IL-6 é uma citocina que aumenta a atividade da lipase lipoprotéica e, conseqüentemente, a síntese hepática de TG e ácidos graxos livres (AGL), ambos agravando a RI (18). Já o TNF- α , outra citocina, inibe a fosforilação do receptor insulínico (19), reduzindo a sensibilidade insulínica no tecido adiposo, fígado e músculos.

A manutenção da PA depende do volume intravascular e do tônus vasomotor. Em relação aos dados clínicos, observamos o aumento marcante da pressão arterial com o ganho ponderal: enquanto todas as portadoras de SOP com peso normal eram normotensas, no grupo 2, 48% apresentaram hipertensão arterial sistólica e 34%, hipertensão arterial diastólica. No nosso estudo, o IMC não se correlacionou com a PA, com o perfil lipídico, ou com os índices de RI, mostrando não ser um bom parâmetro para avaliação da RI e síndrome metabólica, devendo ser substituído pela medida da cintura, mais sensível para detecção da

obesidade central e hiperinsulinemia (20). A hipertensão arterial sistêmica poderia ser causada pela hiperinsulinemia (comum na obesidade central), a qual levaria ao aumento da reabsorção de água e sódio pelos túbulos renais, além de estimular a atividade simpática e a síntese de endotelina-1 (21).

Um dos critérios diagnósticos da SOP é o hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial, mas em nosso estudo apenas 10% das pacientes de peso normal (1/10) e 21% do grupo sobrepeso/obesas (4/19) apresentaram níveis de testosterona total acima do valor máximo de referência. Vários autores demonstraram que boa parte das portadoras de SOP não apresentam anormalidades nos níveis de andrógenos circulantes (22,23).

As limitações em se definir o hiperandrogenismo através da determinação dos andrógenos circulantes resultam, em parte, da variabilidade e inacurácia dos métodos laboratoriais disponíveis (24,25). Tais limitações decorrem de vários fatores: da grande variação dos níveis da testosterona total, mesmo na população normal; da influência da SHBG; da falta de sua padronização conforme faixa etária e IMC; e de não estarem incluídos na sua determinação outros andrógenos que podem estar aumentados na SOP (22).

Alguns consideram a dosagem da TL um marcador um pouco mais sensível para o hiperandrogenismo, embora seus níveis também variem consideravelmente (22). Os melhores métodos de ensaio são os de diálise de equilíbrio e a precipitação da testosterona com sulfato de amônio, que são muito laboriosos. Assim, outros índices que reflitam melhor a testosterona bioutilizável vêm sendo testados (26). Ao contrário da dosagem da T, houve diferença significativa da TL entre os 2 grupos: das pacientes do primeiro grupo, 7% apresentaram aumento da TL, enquanto no segundo grupo, 23,5%. Esse fato pode ser explicado à luz da redução da síntese hepática da SHBG, resultante da hiperinsulinemia marcante no grupo 2 (27,28). Contudo, a TL não se correlacionou com os índices de RI (HOMA-IR), nem com a secreção insulínica (HOMA-β). Os dados da literatura são controversos: alguns (29) não encontraram correlação entre a RI (avaliada pelo HOMA-IR) e a TL, mas sim da secreção insulínica (aferida pelo HOMA-β) com a TL, reforçando o papel da hiperinsulinemia na patogênese do hiperandrogenismo na SOP (30-32). Outros (33) encontraram relação tanto dos índices de RI quanto da secreção insulínica com a TL.

Um fato relevante é que 5% (1/20) das pacientes de peso normal eram intolerantes e 5% diabéticas (1/20), embora nenhuma dessas tivesse

história familiar de diabetes (DM), contrastando com outras sete desse grupo, com história familiar positiva e glicemias normais. No grupo 2, por outro lado, 20,6% delas eram intolerantes (6/29), e 3,4% diabéticas (1/29); entre as intolerantes 66,6% (4/6) tinham história familiar de DM negativa e só 33,3% (2/6), história familiar positiva. Embora a maioria dos estudos valorize a história de DM2 em familiar de primeiro grau como um fator de risco importante (7,34), a SOP, por si só, aumenta o risco de intolerância glicídica e DM, independentemente do IMC, idade e história familiar (35), devido à alteração funcional do receptor insulínico e da captação da glicose pelos transportadores de membrana, especialmente o GLUT-4. A obesidade — particularmente a central — pode agravar esse quadro, aumentando a probabilidade de um indivíduo com SOP apresentar disfunção da célula β (36). Portanto, a coexistência da SOP com a obesidade exerceria um efeito sinérgico e deletério sobre a tolerância glicídica (37).

Outro dado relevante e divergente da literatura foi a idade de aparecimento da intolerância glicídica e DM2: no grupo de peso normal, tanto a intolerante quanto a diabética tinham menos de 30 anos, ao passo que no grupo sobrepeso/obesas, 29% (2/6) das intolerantes tinham menos de 30 anos e 66,6%, acima dessa idade. Alguns preconizam realizar o TOTG em todas as portadoras de SOP, sejam magras ou obesas, apenas acima de 30 anos (38). Porém, considerando o risco de 2 a 2,5 vezes maior de intolerância e DM nessa população, especialmente na presença de oligomenorréia (22,39), reafirmamos a importância de se rastrear tais pacientes com o TOTG, inclusive as menores de 30 anos. Assim, sugerimos que outros estudos com uma amostra maior sejam realizados para investigar o impacto da história familiar de DM2, bem como da idade, etnia, padrão menstrual e obesidade central sobre a prevalência de DM2 nessa população. A importância disso reside no fato de que, ao se diagnosticar a intolerância glicídica precocemente, tais pacientes possam prevenir a evolução para DM, mudando o seu estilo de vida tão logo o diagnóstico seja realizado (38,40).

A maioria dos estudos relata um aumento da prevalência de dislipidemia em portadoras de SOP (3,38,41,42), caracterizada por hipercolesterolemia, aumento dos níveis de TG e redução dos níveis do HDL. Não observamos aumento do CT e LDL, embora as últimas possam ser mais aterogênicas. No entanto, as alterações dos níveis de TG e HDL, mais frequentes no grupo 2, são concordantes com a maioria dos estudos. A elevação dos AGL, decorrentes da

hiperinsulinemia, favorece o maior influxo hepático de AGL e produção acelerada de VLDL e TG, bem como a hidrólise das partículas de LDL repletas de TG pela lipase hepática, com conseqüente formação de moléculas de LDL pequenas e densas. As moléculas de HDL, também repletas de TG (HDL3), são rapidamente degradadas e excretadas pelos rins, comprometendo a sua função cardioprotetora (43). Para reverter esse quadro e prevenir a DCV, que é 4 a 11 vezes mais freqüente na SOP, enfatizamos a importância do emagrecimento através de dietas hipocalóricas, tratamento farmacológico ou cirúrgico (na obesidade mórbida, quando devidamente indicada), além da prática regular de exercícios físicos, visando respectivamente a redução dos níveis do TG e aumento do HDL. Os agentes sensibilizadores da insulina, como a metformina e as tiazolidinedionas, também têm sido empregados com sucesso, reduzindo os níveis de LDL, PAI-I (fator inibidor da ativação do plasminogênio), fibrinogênio, glicemia e da proteína C reativa, além de aumentar os níveis de HDL e melhorar a disfunção endotelial (44,45).

Gostaríamos, também, de ressaltar uma peculiaridade: os índices de RI não se correlacionaram com o perfil lipídico, embora vários autores afirmem que a RI e a hiperinsulinemia tenham um papel importante na patogênese das dislipidemias na SOP (7,46). Acreditamos que outros fatores, além da RI, como os ácidos graxos livres (AGL), sejam importantes na patogênese da dislipidemia (43,47). Como os AGL não participam das fórmulas matemáticas que aferem esses índices de RI, é de se esperar que os mesmos não se correlacionem com a dislipidemia, na SOP (48).

Observamos, também, que não houve correlação entre os níveis da TL com o perfil lipídico. Embora alguns advoguem tal correlação (7,46), acreditamos que, similarmente à variabilidade da T, os níveis TL também flutuam e não sejam tão sensíveis para o diagnóstico de hiperandrogenismo na mulher hirsuta (24). Ressaltamos, no entanto, que a falta de correlações significantes entre as variáveis avaliadas poderia ser, ao menos em alguns casos, explicada em função do menor poder devido ao tamanho da amostra nos grupos. Por exemplo, considerando um erro alfa de 0,05, o tamanho de amostra no menor grupo (n= 21) teria um poder de 0,80 ou mais para a detecção de correlações significativas apenas para valores de R iguais ou maiores que 0,54. Assim, aguardamos que futuramente outros estudos com uma amostragem maior elucidem vários aspectos controversos na SOP.

AGRADECIMENTOS

À Dra Wanda Misson Rua, pela contribuição na coleta dos dados.

REFERÊNCIAS

1. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(4):877-902.
2. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;327:157-62.
3. Amowitz LL, Sobel B. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):439-58.
4. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28(2):341-57.
5. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC, et al. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(8):2854-64.
6. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2694-8.
7. Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, DeZegher E. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(6):2870-4.
8. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2031-6.
9. Ünlühizarci K, Karababa Y, Bayram F, Kelestimur FI. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):1-7.
10. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-6.
11. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basical & Clinical Endocrinology*. USA: Lange, 2001. cap. 20, p. 716-44.
12. 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* 1997;20(7):1183-97.
13. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA. Homeostasis model assessment insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
14. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

15. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean woman with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 α activity and serum androgens. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(12):4075-9.
16. Hayashida SAY, Halbe HW, Marcondes JAM, Normando APC, Lopes CMC, Gonçalves MA, et al. Comparação entre diferentes índices de avaliação da sensibilidade à insulina na síndrome dos ovários policísticos. **Rev Ginecol Obstet** 2004;15(2):69-77.
17. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, Gutierrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obes Res** 2004;12:962-71.
18. Sopasakis VR, Sandquit M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. **Obes Res** 2004;12:454-60.
19. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). **AJP-Endocrinol Metab** 2001;281:392-9.
20. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>>. Accessed in: 7 aug. 2005.
21. Reaven G. Syndrome X 10 years after. **Drugs** 1999;58 (Suppl 1):19-20.
22. The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** 2004;81 (1):19-25.
23. Boots LR, Potter S, Potter HD, Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. **Fertil Steril** 1998;69(2):286-92.
24. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(6):2014-5.
25. Gluek CL, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. **Metabolism** 2003;53(7).
26. Vermeulen A, Verdonk L, Kaufman J. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84 (10):3666-72.
27. Ehrmann, DA. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 2005;352:1223-36.
28. Pelusi C, Pasquali R. Polycystic ovary syndrome in adolescents: Pathophysiology and treatment implications. **Treat Endocrinol** 2003;2(4):215-30.
29. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG. β -Cell function: A key pathological determinant in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;90(1):310-5.
30. Vrbíková J, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89 (6):2942-5.
31. Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and β -cell function in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care** 2002;25(7):1217-22.
32. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. **Fertil Steril** 2005;83(6):1717-23.
33. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care** 1999;22(1):141-5.
34. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;90(1):66-71.
35. Legro RS, Kulselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84(1):165-9.
36. Dunaif A, Finegood DT. β -cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(3):942-7.
37. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. **Diabetes** 1989;38:1165-74.
38. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. **Endocr Pract** 2005;11(2):125-34.
39. Solomon CG, Lu FB, Dunaif A, Edwards JR, Willet WC, Hunter DI, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA** 2001;286:2421-6.
40. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2005;87(3):1017-23.
41. Wild RA. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;61(5):946-51.
42. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, et al. Altered composition of high-density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(10):3389-94.
43. Kwiterovich PO. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. **Am J Cardiol** 2000;86(suppl):5L-10L.
44. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(5):2160-5.
45. Paradisi G, Steinberg HO, Heparad MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(2):576-80.
46. Premoli ACG, Moura MD, Ferriani RA, Sá MFS, Reis RM. Perfil lipídico em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **RBGO** 2000;22(2):89-94.

-
47. Haber EP, Curi R, Carvalho CRO, Carpineli AR. Secreção da insulina: Efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45(3):219-27.
48. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistense in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2004;89(3):1273-6.

Endereço para correspondência:

Valesca Mansur Kuba
Rua Siqueira Campos 112
28010-010 Campo dos Goytacazes, RJ
E-mail: vmkuba@uol.com.br