

ANA GABRIELA PONTES¹

MARTA FRANCIS BENEVIDES REHME²

ANICE MARIA VIEIRA DE CAMARGO MARTINS¹

MARIA TEREZA ALBUQUERQUE BARBOSA CABRAL MICUSSI³

TÉCIA MARIA DE OLIVEIRA MARANHÃO⁴

WALKYRIA DE PAULA PIMENTA⁵

ANA GLÓRIA PONTES⁶

Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas

Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with anthropometric and biochemical variables

Artigo Original

Palavras-chave

Síndrome do ovário policístico
Resistência à insulina
Obesidade
Índice de massa corporal

Keywords

Polycystic ovary syndrome
Insulin resistance
Obesity
Body mass index

Resumo

OBJETIVO: Analisar a prevalência de resistência à insulina de acordo com diferentes medidas antropométricas e bioquímicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. **MÉTODOS:** Foram analisadas, retrospectivamente, 189 pacientes com síndrome dos ovários policísticos. O diagnóstico de resistência à insulina foi obtido utilizando-se insulinemia, HOMA-IR, QUICKI, índice de sensibilidade à insulina e relação glicemia/insulina. Foram utilizados o índice de massa corpórea e o *lipid accumulation product*. Para análise dos resultados, aplicou-se a estatística descritiva, a ANOVA, o pós-teste de Tukey e a correlação de Pearson. **RESULTADOS:** As pacientes apresentaram média de idade de $24,9 \pm 5,2$ e de índice de massa corpórea de $31,8 \pm 7,6$. O percentual de pacientes obesas foi de 57,14%. Dentre os métodos de investigação de resistência à insulina, o índice de sensibilidade à insulina foi a técnica que mais detectou (56,4%) a presença de resistência à insulina nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos. Em 87% das pacientes obesas, detectou-se a resistência à insulina. A relação glicemia/insulinemia de jejum e o índice de sensibilidade à insulina apresentaram correlação forte com o *lipid accumulation product*. **CONCLUSÃO:** A prevalência de resistência à insulina variou de acordo com o método utilizado e foi maior quanto maior o índice de massa corpórea. O *lipid accumulation product* também está relacionado à resistência à insulina.

Abstract

PURPOSE: To analyze the prevalence of insulin resistance, according to different biochemical and anthropometric measurements in women with polycystic ovary syndrome. **METHODS:** A total of 189 patients with polycystic ovary syndrome were retrospectively analyzed. Insulin resistance diagnosis was performed using fasting insulin, HOMA-IR, QUICKI, insulin sensibility index and glucose/fasting insulin ratio. Body mass index and lipid accumulation product were used. Data were analyzed statistically by descriptive statistics, ANOVA, Tukey post-test, and Pearson's correlation. **RESULTS:** The polycystic ovary syndrome patients had a mean age of 24.9 ± 5.2 and a mean body mass index of 31.8 ± 7.6 . The percentage of obese patients was 57.14%. Among the methods of insulin resistance investigation, the insulin sensibility index was the technique that most detected (56.4%) the presence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. The insulin resistance was detected in 87% of obese patients. The fasting glucose/fasting insulin ratio and insulin sensibility index were strongly correlated with lipid accumulation product. **CONCLUSION:** The prevalence of insulin resistance varied according to the method used, and it was greater the higher the body mass index. Lipid accumulation product was also related to insulin resistance.

Correspondência:

Maria Thereza Albuquerque Barbosa Cabral Micussi.
Avenida General Gustavo Cordeiro de Farias, s/n – Petrópolis
CEP: 59010-180
Natal (RN), Brasil

Recebido

12/12/2011

Aceito com modificações

16/01/2012

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

¹ Programa de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

² Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

³ Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

⁴ Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

⁵ Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

⁶ Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é considerada a endocrinopatia mais comum durante a vida reprodutiva da mulher, com prevalência que varia entre 5 a 10% das mulheres em idade fértil¹. É caracterizada por anovulação crônica e hiperandrogenismo, apresentando fisiopatogenia complexa de caráter multifatorial^{2,3}. Vários estudos confirmam a hipótese de que a resistência à insulina (RI) e a hiperinsulinemia desenvolvem papel patogênico na SOP e parece ser um importante marcador de doença metabólica, com risco cardiovascular^{2,3}.

Os mecanismos envolvidos na RI são complexos, com contribuições genética e ambiental. As anormalidades no metabolismo da insulina identificadas na SOP são específicas e incluem redução na secreção, excreção hepática e na sinalização dos receptores de insulina⁴. A RI pode ser definida como um estado metabólico, no qual o mecanismo de homeostase da glicose normal falha em funcionar de forma adequada⁴.

Em 1980, Burghen, Givens e Kitabchi⁵ descreveram pela primeira vez a relação entre RI e SOP, e estudos posteriores demonstraram que a RI é uma característica da SOP com frequência estimada de 50 a 90%^{4,6-8}. Também demonstraram que a presença de RI ocorre independente do índice de massa corpórea (IMC)⁹⁻¹².

A frequência da RI varia de acordo com a população analisada, na SOP, apresenta valores superiores aos da população em geral^{6,7,9}. A prevalência da RI variou de 64% em americanas⁷ a 79,2%, em italianas⁶. No Brasil, a prevalência da RI observada em mulheres com SOP variou de 33,0 a 70,5%, de acordo com o método de avaliação à insulina utilizada^{8,13}.

Embora o método considerado padrão-ouro para a avaliação da sensibilidade à insulina seja o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, este é muito invasivo, complexo, demorado e dispendioso, não sendo viável para aplicação na prática clínica¹⁴. Métodos indiretos de investigação de RI têm sido utilizados para rotina, devido à facilidade de realização e menor custo¹⁵. São eles: índice de sensibilidade à insulina (ISI), descrito por Matsuda e DeFronzo¹⁶ (que utiliza o teste de tolerância à glicose oral); insulinemia de jejum; relação glicemia/insulinemia de jejum; HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*) e QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), que são baseados na glicemia e/ou insulinemia de jejum. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar a prevalência da RI de acordo com as diferentes medidas antropométricas e bioquímicas em mulheres com SOP.

Métodos

Foram incluídas, retrospectivamente, 189 pacientes com o diagnóstico de SOP, acompanhadas no

Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de 1997 a 2007. Foram incluídas mulheres com idades compreendidas entre 16 a 40 anos e diagnosticadas com SOP, de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam¹⁷. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, em 01 de março de 2004.

Foram excluídas: pacientes com intolerância à glicose (IG); diabéticas; que apresentassem outras doenças, que cursavam com anovulação crônica e/ou hiperandrogenismo (hiperprolactinemia, distúrbios da tireoide, hiperplasia adrenal congênita de início tardio, Síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios de origem adrenal ou ovariana); e as que estivessem em uso de qualquer medicação que interferisse no eixo hipotálamo-hipófise-ovário há menos de 90 dias.

Foram analisados: o padrão menstrual, no qual a amenorreia foi definida por ausência de menstruação por, no mínimo, 3 meses, e a oligomenorreia por menstruações com intervalos maiores que 35 e inferiores a 90 dias; o Índice de Ferriman-Gallwey modificado¹⁸ (considerada hirsuta quando o somatório das áreas fosse maior ou igual a 8); *acantosis nigricans* foi pesquisada em regiões de dobras como a nuca, axila, região inframamária e raiz de coxas¹⁹ e acne classificada em três graus²⁰. A circunferência da cintura foi obtida considerando como medida da cintura a menor circunferência entre o rebordo costal e a crista ilíaca, com limite de corte de 88 cm²¹. O IMC foi calculado por meio do índice de Quetelet²², cujo valor é obtido pela razão peso e estatura², considerando-se peso normal se os valores estivessem entre 18,5 e 24,9, sobrepeso entre 25,01 e 29,9 e obesidade acima de 30 kg/m². A pressão arterial foi aferida utilizando a técnica recomendada por Perloff et al.²³. Foram diagnosticadas como hipertensas as pacientes que apresentaram pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 85 mmHg, ou as que estivessem em uso de anti-hipertensivos²⁴.

Os valores de testosterona total plasmática foram obtidos pelo método de quimioluminescência no equipamento Immulite 2000 (*Diagnostic Products Corporation* – Los Angeles CA, EUA) e com valor de normalidade de até 80 ng/dL.

O teste de tolerância à glicose oral (TTGO) foi realizado administrando-se 75 g de glicose anidra, sem restrição calórica, por via oral, dissolvida em 300 mL de água, entre 8 e 9 horas da manhã, após jejum noturno de 12 horas. O líquido foi ingerido em um tempo máximo de cinco minutos. Amostras de sangue para dosagem de glicemia e insulina foram obtidas, imediatamente, antes

e após 30, 60, 90 e 120 minutos de ingestão de glicose por via oral. A concentração plasmática de glicose foi determinada pelo teste enzimático calorimétrico da glicose – oxidase no equipamento Vitrus, modelo 950, e o resultado expresso em mg/dL. A insulina foi dosada pelo método de quimioluminescência no aparelho Immulite 2000, em valores expressos em $\mu\text{UI/mL}$.

Foram realizadas dosagens do colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos, utilizando-se o método de química seca, no equipamento Vitrus, modelo 950, da marca Johnson e Johnson. Considerou-se como valores normais, colesterol total igual ou abaixo a 200 mg/dL, HDL-colesterol maior ou igual a 50 mg/dL, LDL-colesterol abaixo de 100 mg/dL e triglicerídeos abaixo de 150 mg/dL²⁴.

Tabela 1. Características clínicas e bioquímicas das pacientes com síndrome dos ovários policísticos

Parâmetro	Média (\pm DP)	Referência
Idade (anos)	24,9 \pm 5,2	-
Peso (kg)	81,5 \pm 21,3	-
IMC	31,8 \pm 7,6	18,5–24,9 kg/m ²
Pressão arterial sistólica	116,3 \pm 14,4	<130 mmHg
Pressão arterial diastólica	75,1 \pm 10,4	<85 mmHg
Circunferência da cintura	92,2 \pm 16,0	<88 cm
Índice de Ferriman-Gallwey	11,0 \pm 6,0	<8
Testosterona total	98,4 \pm 46,2	<80 ng/dL
Colesterol total	182,6 \pm 34,8	\leq 200 mg/dL
LDL-C	111,9 \pm 29,7	<100 mg/dL
HDL-C	46,7 \pm 12,9	\geq 50 mg/dL
Triglicerídeos	126,7 \pm 80,9	<150 mg/dL
Glicemia de jejum	87,8 \pm 6,8	<100 mg/dL
Glicemia aos 120 minutos	99,2 \pm 21,3	<140 mg/dL

DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corpórea; LDL: *low-density cholesterol*; HDL: *high-density cholesterol*.

Tabela 2. Frequência de resistência à insulina entre as 189 mulheres com síndrome dos ovários policísticos de acordo com os diferentes métodos

Métodos	SOP	
	n	%
Insulinemia de jejum (>12 $\mu\text{UI/mL}$)	93	49,5
G/1 (<6,4)	79	42,0
HOMA-IR (>2,71)	87	46,3
QUICKI (<0,333)	87	46,3
ISI (<4,75)	106	56,4

G/1: razão entre glicemia de jejum/insulinemia de jejum; HOMA-IR: *homeostasis model assessment-insulin resistance*; ISI: índice de sensibilidade à insulina; QUICKI: *quantitative-insulin-sensitivity check index*.

Para diagnóstico da RI, foram utilizadas a insulinemia de jejum, relação glicemia de jejum/insulinemia de jejum, índice de HOMA-IR, QUICKI e ISI. Considerou-se RI quando a insulinemia basal era superior a 12 $\mu\text{UI/mL}$ ⁶, e a relação glicemia de jejum/insulinemia de jejum apresentou valores inferiores a 6,4 $\mu\text{UI/mL}$ ⁶.

O índice de HOMA-IR foi calculado pelo modelo matemático descrito por Matthews et al.²⁵, aplicando-se a seguinte equação: $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mg/dL)} \text{ versus } \text{insulina } (\mu\text{UI/mL})/405$. A RI foi considerada quando os valores de HOMA-IR foram maiores que 2,71, de acordo com a distribuição de valores para a população brasileira normal²⁶. O índice de QUICKI foi determinado pela fórmula: $\text{QUICKI} = 1/(\log \text{insulina}(\mu\text{UI/mL}) + \log \text{glicemia (mg/dL)})$. Considerou-se RI aqueles valores inferiores a 0,33⁶. O ISI foi obtido pela equação expressa da divisão de 10.000 pela raiz quadrada do produto da glicemia e insulina de jejum, multiplicado pelo produto das médias da glicemia e insulina nos tempos 0, 30, 60, 90, e 120 minutos. A RI foi considerada quando os valores do ISI foram menores que 4,75¹⁶.

Utilizando uma medida antropométrica (circunferência da cintura) e outra bioquímica (concentração de triglicerídeos), avaliou-se o *lipid accumulation product* (LAP). Sua determinação em mulheres é dada pela seguinte equação: $(\text{circunferência da cintura [cm]} - 58) \times (\text{triglicerídeos [mmol/L]})^3$, com o objetivo de rastrear os riscos de RI, doença cardiovasculares e diabetes melito do tipo 2²⁷.

Para a análise dos resultados, foram utilizadas as médias, o desvio padrão e as frequências. Para as variáveis quantitativas, foi utilizada a análise de variância, seguida do método de Tukey. A correlação de Pearson foi utilizada para relacionar a RI com IMC e o LAP. O nível de significância, adotado nos procedimentos estatísticos, foi de 95% de confiança. A análise estatística foi feita utilizando o programa *Statistical Analysis System* (SAS), for Windows, versão 9.1.3. (SAS, Inc. North-Caroline-Cary).

Resultados

As características clínicas e bioquímicas das pacientes estudadas podem ser visualizadas na Tabela 1. Em relação ao padrão menstrual, 77,8% apresentaram amenorreia, 20,1% oligomenorreia e 2,1% ciclo menstrual normal. O hirsutismo esteve presente em 72% das pacientes, a *acantosis nigricans* em 44,7% e a acne em 38,8%. A hiperandrogenemia ocorreu em 65% das pacientes.

A frequência de RI variou de 42 a 56,4%, de acordo com os diferentes métodos utilizados. O ISI foi o método que mais detectou a RI entre as pacientes (56,4%), seguido da insulinemia de jejum (49,6%), QUICKI e HOMA-IR (46,3%) e a relação glicemia e insulinemia de jejum (42%), como pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 3. Frequência de resistência à insulina de acordo com o índice de massa corpórea em mulheres com síndrome dos ovários policísticos

Métodos indiretos de RI	Peso normal 37		Sobrepeso 44		Obesidade 108		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Insulinemia jejum >12 mU/mL	7	19 ^b	20	45 ^b	87	80 ^a	0,0001
G/I <6,4	5	14 ^c	18	41 ^b	75	69 ^a	<0,0001
HOMA-IR >2,71	5	14 ^b	16	36 ^b	85	78 ^a	<0,0001
QUICKI <0,333	5	14 ^c	16	36 ^b	85	78 ^a	<0,0001
ISI <4,75	10	27 ^c	25	57 ^b	95	87 ^a	<0,0001

RI: resistência à insulina; ANOVA e pós-teste de Tukey: $p < 0,05$ estatisticamente significante; ^{a,b,c} médias com mesma letra não diferem estatisticamente; G/I: razão entre glicemia de jejum/insulina de jejum; HOMA-IR: *homeostasis model assessment-insulin resistance*; ISI: índice de sensibilidade à insulina; QUICKI: *quantitative-insulin-sensitivity check index*.

Tabela 4. Correlação entre as medidas antropométricas e bioquímica com os métodos de diagnóstico para resistência à insulina

Métodos indiretos de RI	LAP		CC		IMC	
	r	Valor p	r	Valor p	r	Valor p
Insulinemia jejum >12 mU/mL	0,1	0,05	0,4	<0,001*	0,4	<0,001*
G/I <6,4	-0,3	<0,001*	-0,3	<0,002*	-0,4	<0,001*
HOMA-IR >2,71	0,1	0,1	-0,06	0,05	0,3	<0,002*
QUICKI <0,333	0,1	0,1	-0,06	0,05	0,3	<0,002*
ISI <4,75	-0,2	<0,001*	0,05	0,5	-0,3	<0,0001*

RI: resistência à insulina; correlação de Pearson (r): $p < 0,05$ estatisticamente significante; G/I: razão entre glicemia de jejum/insulina de jejum; HOMA-IR: *homeostasis model assessment-insulin resistance*; ISI: índice de sensibilidade à insulina; QUICKI: *quantitative-insulin-sensitivity check index*.

A prevalência de RI nas mulheres com SOP, de acordo com o IMC, pode ser visualizada na Tabela 3. A prevalência de RI nas pacientes obesas foi significativamente maior quando comparada com as com sobrepeso e peso normal.

Dentre os métodos de detecção de RI, somente a relação glicemia/insulinemia de jejum e o ISI apresentaram correlação forte com o LAP. A relação glicemia/insulinemia de jejum também apresentou correlação forte com a circunferência da cintura. O IMC apresentou correlação significativa com os métodos de avaliação indireta da RI (Tabela 4).

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^{6,28}. As pacientes apresentaram média etária de $24,9 \pm 5,2$ anos com IMC de $31,8 \pm 7,6$ kg/m², ou seja, muito jovens, como nos estudos prévios que avaliaram a RI na SOP^{6-8,11,13,29,30}.

A obesidade isoladamente é caracterizada como um fator de risco para o desenvolvimento da RI. Dunaif³¹, estudando a sensibilidade e a RI em portadoras da SOP, tanto entre as com peso normal quanto nas obesas,

decorre de um defeito intrínseco do receptor insulínico, caracterizado pelo aumento da fosforilação da serina³¹. O agravamento da RI pela obesidade é explicável pelo fato de o tecido adiposo ser um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias que interferem no metabolismo dos carboidratos e lipídios. A coexistência da SOP com a obesidade exerce um efeito sinérgico e deletério sobre o metabolismo da glicose²⁹⁻³¹.

Neste estudo foi verificada uma prevalência de RI que variou entre 42 a 56,4%, utilizando-se cinco critérios para estimar a sensibilidade à insulina e baseados nos pontos de corte utilizados por Carmina e Lobo⁶ para a insulinemia de jejum, relação glicemia de jejum/insulinemia de jejum, QUICKI e ISI e, por Geloneze et al.²⁶, para o HOMA-IR. Os resultados mostram que os cinco critérios utilizados, com maior ou menor acurácia, possibilitam confirmar que a RI é comum em pacientes com SOP. Todavia, ao se correlacionar a RI de acordo com o IMC, observou-se que a frequência de RI aumenta progressivamente com o IMC.

O ISI foi o que mais detectou RI (27% entre as com peso normal, 57% entre as com sobrepeso e 87% entre as obesas com SOP). Esse índice é o que melhor representa o padrão de sensibilidade hepática e periférica à insulina, dentre os métodos utilizados, e mostra boa correlação com a técnica do *clamp* euglicêmico por realizar várias

medidas e não apenas uma de jejum, as quais podem levar a resultados falso-negativos¹⁶.

Mulheres obesas com SOP foram as que apresentaram maior RI, independente do método utilizado, com uma variação de 69% pela relação glicemia e insulinemia de jejum a 87% pelo ISI. É importante salientar que a RI detectada pelo HOMA-IR e QUICKI apresentou o mesmo percentual. Neste estudo, mostrou-se que ambos os métodos podem ser utilizados indistintamente para avaliação da RI, independente do IMC.

Como neste estudo, Hayashida et al., em 2004¹³, observaram, em 62 pacientes com SOP com média de idade de 25 anos, um aumento significativo na RI com o aumento do IMC e do percentual semelhante de RI detectado pelo HOMA-IR e QUICKI. Em outro estudo⁸, com 105 mulheres brasileiras com SOP com média etária de 23,8±5,8 anos e média de IMC de 27,8±7,4 kg/m², observou-se variação na prevalência de RI de 44,8 a 51,4% quando utilizaram, respectivamente, a insulinemia, QUICKI e HOMA-IR. A variação foi de 64,8 a 70,5% quando se utilizou o ISI e a área sob a curva de insulina. Além disso, observou-se boa concordância entre o ISI e os índices de HOMA-IR e QUICKI, reafirmando dados da literatura que consideram estes métodos de avaliação de RI aplicáveis na prática clínica e em estudos populacionais, por serem mais simples e menos dispendiosos^{14,15,32,33}.

Algumas críticas são mencionadas ao HOMA-IR e QUICKI para se avaliar a RI. Tais métodos medem os parâmetros basais de jejum e refletem a sensibilidade à insulina no tecido hepático e, somente indiretamente, nos tecidos periféricos²⁶, embora tenha sido verificada correlação significativa com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico^{25,34}.

Os pontos de corte para o HOMA-IR variam entre os diferentes estudos^{30,35}. Os resultados do presente trabalho utilizaram o valor de corte de 2,71 baseado na população

brasileira³⁴, com média de idade de 40±12 anos e IMC 34±10 kg/m². Deve-se levar em conta também a falta de padronização entre os laboratórios para a dosagem de insulina. No presente estudo, a insulinemia de jejum mostrou uma prevalência semelhante ao QUICKI e HOMA-IR, utilizando-se o ponto de corte de 12 mUI/mL e não o de 20 mUI/mL padronizado para a população americana³⁶. Mesmo a insulinemia de jejum também sendo alvo de várias críticas quanto à interpretação, devido ao fato de ser um método indireto de avaliação da sensibilidade tecidual e apresentar baixas correlações com a ação da insulina *in vivo*²⁶.

Como o IMC, o LAP também apresenta relação com a RI. É de se esperar que as mulheres com SOP apresentem maior quantidade de gordura abdominal e perfil lipídico desfavorável em relação às hípidas³⁷. Apresentaram, portanto, valores superiores para o LAP. Essa medida representa um importante indicador não só de RI³⁷, mas também de risco cardiovascular, diabetes tipo 2 e mortalidade²⁷. Esses resultados têm particular importância quando se considera que a RI pode ser influenciada por fatores étnicos e raciais e por fatores hormonais e metabólicos, dentre eles a obesidade^{26,38}, sendo este um importante fator para o desencadeamento da RI.

Os resultados do presente estudo, em consonância com a literatura, confirmam que a prevalência de RI varia de acordo com o método utilizado, e embora estes sejam de fácil execução, não existe um método indireto ideal para avaliação da RI. Apesar das limitações, o diagnóstico de RI pode ser o primeiro marcador identificável de risco para doença cardiovascular em pacientes com SOP. Desta forma, mulheres com SOP obesas e com RI devem ser orientadas quanto à perda de peso com reeducação alimentar e exercício físico regular, enquanto que aquelas com peso normal seguem de forma precoce essas orientações quanto aos hábitos de vida saudáveis.

Referências

- Whitaker KN. Polycystic ovary syndrome: an overview. *J Pharm Pract.* 2011;24(1):94-101.
- Teede HJ, Stuckey BG. Polycystic ovary syndrome and abnormal glucose tolerance. *Med J Aust.* 2007;187(6):324-5.
- Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(3):677-705.
- Traub ML. Assessing and treating insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *World J Diabetes.* 2011;2(3):33-40.
- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113-6.
- Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82(3):661-5.
- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1454-60.
- Martins WP, Santana LF, Nastro 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.
- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38(9):1165-74.

10. Tfayli H, Arslanian S. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in youth: the evolving chameleon. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(2):165-74.
11. Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, Legro RS. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2011;28(12):1445-54.
12. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3626-31.
13. 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. *Rev Ginecol Obstet.* 2004;15(2):69-77.
14. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(3):295-301.
15. Manucci E, Bardini G, Rotella F, Rotella CM. Comparison among different insulin sensitivity indices in obese patients. *Diabet Med.* 2003;20(6):462-6.
16. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):1462-70.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS. Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
18. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;140(7):815-30.
19. Hermmans-Le T, Hermmans JF, Piérard GE. Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(1):12-4.
20. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescents girls. Clinical expressions of androgen excess. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(3):507-32.
21. Hans TS, Van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ.* 1995;311(7017):1401-5.
22. World Health Organization. Obesity preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1997.
23. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
24. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(Suppl 1):1-18.
25. Matthews D, 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 concentration in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
26. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(2):219-20.
27. Kahn HS. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26.
28. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113(10):1210-7.
29. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63.
30. Vieira CS, Gomes MKO, Rodrigues PC, Pinto APM, Reis RM, Ferriani RA, et al. Avaliação da função das células β -pancreáticas através do modelo matemático de HOMA em portadoras de síndrome dos ovários policísticos: comparação entre obesas e não-obesas. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):141-6.
31. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.
32. Haffner SM, Kennedy E, Gonzalez C, Stern MP, Miettinen H. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1996;19(10):1138-41.
33. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care.* 2000;23(1):57-63.
34. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstica da resistência insulínica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):208-15.
35. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Polelak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the homeostasis model assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130(11):1227-31.
36. Kauffmann RP, Baker VM, DiMarino P, Gimpel T, Castracane V. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1362-9.
37. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1726-31.
38. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(1):153-9.