

MARTA FRANCIS BENEVIDES REHME¹
ANA GABRIELA PONTES²
JOSÉ EDUARDO CORRENTE³
JOSÉ GONÇALVES FRANCO JR²
ANAGLÓRIA PONTES²

Contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de síndrome metabólica em mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos

Contribution of hyperandrogenism to the development of metabolic syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome

Artigo Original

Palavras-chave

Síndrome dos ovários policísticos/fisiopatologia
Síndrome x metabólica/etiologia
Obesidade/complicações
Hiperandrogenismo/complicações
Mulheres

Keywords

Polycystic ovary syndrome/fysiopathology
Metabolic syndrome X/etiology
Obesity/complications
Hyperandrogenism/complications
Women

Resumo

OBJETIVO: Avaliar a contribuição do hiperandrogenismo para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) em mulheres obesas com ou sem Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP). **MÉTODOS:** Estudo transversal retrospectivo no qual foram incluídas 60 mulheres obesas com fenótipo clássico da SOP – Consenso de Rotterdam – e 70 obesas sem SOP. A SM foi diagnosticada pelos critérios do NCEP-ATP III. A obesidade foi definida pelo índice de massa corpórea e o hirsutismo, pelo Índice de Ferriman-Gallwey (IFG). As dosagens realizadas foram: testosterona total, sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA), insulina e glicose, colesterol total, HDL e triglicerídios. A resistência insulínica (RI) foi avaliada pelo HOMA-IR e pelo índice de sensibilidade à insulina de Matsuda e De Fronzo. A análise estatística foi realizada com o teste *t* de Student, teste de χ^2 e análise de regressão logística multivariada ($p < 0,05$). **RESULTADOS:** As obesas com SOP apresentaram significativamente maiores valores de IFG ($15,4 \pm 6,1$), circunferência da cintura ($105,6 \pm 11,4$ cm), testosterona ($135,8 \pm 71,4$ ng/dL), SDHEA ($200,8 \pm 109,2$ µg/dL), HOMA-IR ($8,4 \pm 8,5$) e menores valores de ISI ($2,0 \pm 1,8$) quando comparadas às obesas não SOP ($3,2 \pm 2,1$; $101,4 \pm 9,2$ cm; $50,0 \pm 18,2$ ng/dL; $155,0 \pm 92,7$ µg/dL; $5,1 \pm 4,7$; $3,3 \pm 2,7$, respectivamente) ($p < 0,05$). A frequência de SM foi significativamente maior nas obesas com SOP (75%) do que nas obesas não SOP (52,8%) ($p = 0,01$). A análise multivariada não demonstrou contribuição das variáveis IFG, testosterona total e SDHEA para o desenvolvimento da SM ($p > 0,05$). **CONCLUSÃO:** Mulheres obesas com SOP apresentam maior frequência de SM quando comparadas às obesas não SOP. O hiperandrogenismo não mostrou influência nesse grupo de mulheres estudadas.

Abstract

PURPOSE: To assess the contribution of hyperandrogenism to the development of metabolic syndrome (MetS) in obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **METHODS:** Retrospective cross-sectional study conducted on 60 obese women with classic PCOS phenotype – Rotterdam Consensus – and 70 non-PCOS obese women. MetS was diagnosed by the NCEP-ATP III criteria and obesity was defined by body mass index. The Ferriman-Gallwey score (mFG) was used to evaluate hirsutism. The following measurements were performed: total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), glucose and insulin, total cholesterol, HDL, and triglycerides. Insulin resistance was measured using the HOMA-IR and insulin sensitivity index of Matsuda and De Fronzo (ISI). Statistical analysis was performed using the Student's *t*-test, χ^2 test and multivariate logistic regression analysis ($p < 0.05$). **RESULTS:** Obese women with PCOS had significantly higher mFG (15.4 ± 6.1), waist circumference (105.6 ± 11.4 cm), DHEA-S (200.8 ± 109.2 µg/dL), testosterone (135.8 ± 71.4 ng/dL), and HOMA-IR (8.4 ± 8.5) values and lower ISI values (2.0 ± 1.8) than non-obese PCOS women (3.2 ± 2.1 ; 101.4 ± 9.2 cm; 155.0 ± 92.7 µg/dL; 50.0 ± 18.2 ng/dL; 5.1 ± 4.7 and 3.3 ± 2.7 , respectively) ($p < 0.05$). The frequency of MetS was higher in PCOS obese (75%) than non-PCOS obese (52.8%) women ($p = 0.015$). Multivariate analysis did not reveal the contribution of the variables IFG, testosterone, and DHEAS to the development of MetS ($p > 0.05$). **CONCLUSION:** Obese women with PCOS have a higher frequency of metabolic syndrome than non-PCOS obese women, and hyperandrogenism does not contribute to the development of metabolic syndrome in this group of women.

Correspondência

Marta Francis Benevides Rehme
Departamento de Tocoginecologia da UFPR
Rua General Carneiro, 181
CEP: 80060-900
Curitiba (PR), Brasil

Recebido

25/11/2013

Aceito com modificações

20/12/2013

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu e no Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

¹Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Paraná – UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

³Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP – Botucatu (SP), Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Introdução

A Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) é uma desordem endócrina, que afeta 5 a 8% das mulheres em idade reprodutiva, sendo caracterizada pela anovulação crônica, hiperandrogenismo e ovários policísticos à ultrassonografia¹. Mulheres com SOP têm risco aumentado para síndrome metabólica quando comparadas àquelas sem SOP^{2,3}. Os fenótipos hiperandrogênicos, considerados na forma clássica da SOP, apresentam maior risco de Resistência Insulínica (RI)⁴ e alterações metabólicas cardiovasculares⁵. A síndrome metabólica (SM) é descrita como uma associação de fatores de risco, em que a obesidade⁶ predispõe os indivíduos afetados à maior morbidade e mortalidade por Doença Cardiovascular (DCV)^{7,8}. A obesidade está presente em mais da metade das mulheres com SOP, e a frequência de SM nesse grupo de mulheres varia de 2,3 a 46,4%, dependendo da população estudada e do índice de massa corpórea⁹⁻¹². Na população brasileira, a prevalência de SM na SOP em diferentes regiões do país variou entre 28,4 e 38,4%¹²⁻¹⁴.

O tecido adiposo é metabolicamente ativo e contém uma variedade de interação e tipos celulares independentes. A obesidade na SOP é caracterizada predominantemente por um aumento no tamanho da célula gordurosa (obesidade hipertrófica) mais do que o aumento no número de adipócitos (obesidade hiperplásica)¹⁵. Essa hipertrofia resulta em alterações tanto no depósito como na capacidade lipolítica dos adipócitos. É possível que o prejuízo para a função lipolítica do tecido adiposo seja secundário ao hiperandrogenismo nas mulheres com SOP, o que levaria a maior RI. O hiperandrogenismo tem sido apontado como mediador adicional no desenvolvimento da SM nas pacientes com SOP, agravando a adiposidade central e, conseqüentemente, perpetuando a RI^{16,17}.

Existem poucos estudos que associem o hiperandrogenismo à SM^{18,19} e, entre os estudos, existem controvérsias quanto ao papel do hiperandrogenismo para o desenvolvimento de SM em mulheres com SOP. Alguns demonstraram que o hiperandrogenismo contribui no desenvolvimento de anormalidades metabólicas^{18,19}, enquanto outros não encontraram essa associação²⁰. Portanto, nosso objetivo foi avaliar se o hiperandrogenismo contribui para o desenvolvimento de SM em um grupo de mulheres obesas com SOP.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

O cálculo amostral foi baseado na prevalência de SM em mulheres com SOP no Brasil. Utilizando-se a margem de erro de 10%, o cálculo amostral variou de 78 a 91 mulheres obesas com e sem SOP. Foram analisados os prontuários médicos de 130 mulheres, sendo 60 obesas com diagnóstico de SOP e 70 obesas sem SOP entre 20 e 40 anos de idade. As pacientes foram seguidas no Ambulatório de Ginecologia Endócrina do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, no período de junho de 1997 a junho de 2008. Foram excluídas as pacientes que estavam em uso de medicações que pudessem interferir na análise dos dados ou que apresentassem outras endocrinopatias, como hiperprolactinemia, tireoidopatias, hipogonadismo, Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) de início tardio por deficiência da 21-hidroxilase, síndrome de Cushing e tumores produtores de androgênios.

A obesidade foi diagnosticada pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado dividindo-se o peso em quilogramas (kg) pela estatura em metro quadrado (m²). Foram consideradas obesas as mulheres com IMC ≥ 30 kg/m². O diagnóstico de SOP foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelo Consenso de Rotterdam²¹. A anovulação foi caracterizada por oligomenorreia (intervalos menstruais superiores a 35 dias e inferiores a 90 dias) e/ou amenorreia (intervalo menstrual ≥ 90 dias). O hiperandrogenismo clínico foi considerado pela presença de hirsutismo avaliado pelo índice de Ferriman e Gallwey (IFG) modificado (IFG ≥ 8)²² e de hiperandrogenismo bioquímico quando o valor da testosterona total, dosada em pelo menos duas ocasiões, foi superior a 80 ng/dL. A morfologia ovariana foi avaliada pela ultrassonografia utilizando-se o aparelho *Toshiba Power Vision*, com transdutor de 6,0 MHz para a via transvaginal, e de 3,5 MHz para a via abdominal. O diagnóstico de SOP foi confirmado pela presença de pelo menos um ovário com volume igual ou superior 10 cm³ ao ultrassom e/ou presença de 12 ou mais folículos em cada ovário medindo entre 2 e 9 mm de diâmetro²¹.

A SM foi definida de acordo com os critérios do *Third Report of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*²³ modificado pelo Consenso de Rotterdam²¹. Foram consideradas portadoras de SM as mulheres que preenchiam pelo menos 3 das seguintes condições: circunferência da cintura > 88 cm; pressão arterial ≥ 130/85 mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e/ou teste de tolerância à glicose de 75 g oral (TTGO) ≥ 140 mg/dL e < 200 mg/dL aos 120 minutos; triglicérides ≥ 150 mg/dL e HDL < 50 mg/dL. Considerou-se para a medida da cintura a menor circunferência entre o rebordo costal e a crista ilíaca. A pressão arterial foi aferida no braço esquerdo, após repouso de pelo menos dez minutos em temperatura ambiente, utilizando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e estetoscópio.

Todas as dosagens bioquímicas foram realizadas no laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu e as amostras, colhidas após jejum de 12 horas. O colesterol total, HDL (*high-density cholesterol*) e triglicerídeos foram dosados pelo método de química seca, no equipamento Vitrus, modelo 950, da marca Johnson e Johnson®. Foram considerados como valores de referência: triglicerídeos <150 mg/dL; colesterol total <200 mg/dL e HDL-C >50 mg/dL. O valor do LDL-colesterol foi obtido pela fórmula de Friedewald [LDL-colesterol=colesterol total-HDL-C-(triglicerídios/5)] para valores de triglicerídios <400 mg/dL²⁴. A dosagem da glicose foi realizada pelo teste enzimático calorimétrico da glicose-oxidase no equipamento Vitros®, modelo 950. Foi considerado valor normal a glicose de jejum <100 mg/dL²². O teste de tolerância oral à glicose (TTOG) foi feito entre 8 e 9 horas da manhã, com a paciente em jejum de 12 horas, após ingestão de 75 g via oral de glicose anidra por um tempo máximo de 5 minutos. Valores de glicose no TTOG inferiores a 140 mg/dL foram considerados normais. Para a avaliação da sensibilidade à insulina, foi utilizado o método de HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*)²⁵ e o ISI (*Insulin Sensitivity Index*)²⁵. Foram considerados para diagnóstico da resistência insulínica os valores de HOMA-IR >2,71²⁴ e ISI menor do que 4,75²⁶. As dosagens de hormônio luteinizante (LH), testosterona total, sulfato de dihidrotestosterona (SDHEA) e insulina foram realizadas pelo método da quimioluminescência, no aparelho *Immolute 2000 Automated Chemiluminescence, Immunoassay System* (Siemens®, Califórnia, USA). O valor de testosterona total foi considerado normal quando menor do que 80 ng/dL.

A distribuição dos resultados referentes às variáveis quantitativas foi normal e, para a análise estatística, foi utilizado o programa *SAS for Windows*, versão 9.2. (Institute Inc. North Carolina University, NC, USA). Foram calculadas médias e desvio-padrão para as variáveis quantitativas, e a comparação entre elas, considerando as pacientes SOP obesas e obesas não SOP, foi feita utilizando-se o teste *t* de Student. As prevalências dos fatores metabólicos de risco cardiovascular e SM foram apresentados em frequência e porcentagem, tendo sido comparados por meio do teste de diferença de proporções (χ^2). Foi utilizado o teste de Pearson para análise de correlação entre hiperandrogenismo e os fatores de risco metabólico e cardiovascular. Os dados analisados relacionados ao hiperandrogenismo foram IFG, testosterona total, HOMA-IR, SDHEA e insulinemia de jejum e os fatores de risco metabólico e cardiovascular analisados foram pressão arterial sistólica e diastólica, cintura, glicose de jejum, glicose aos 120 minutos, HDL, LDL e triglicerídios. O nível de significância considerado foi de $p < 0,05$.

Resultados

As características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das mulheres obesas com e sem SOP são demonstradas na Tabela 1. Todas as mulheres obesas com SOP apresentavam o fenótipo clássico de Rotterdam que incluía a presença de anovulação crônica associada ao hiperandrogenismo clínico (IFG \geq 8) e bioquímico (testosterona total \geq 80 ng/dL) dosada em pelo menos 2 ocasiões. As mulheres obesas não SOP apresentavam IFG<8, níveis de testosterona total <80 ng/dL e ovários morfológicamente normais ao ultrassom. No grupo das obesas não SOP, 64,3% (45/70) eram anovuladoras e 35,7% (25/70) apresentavam ciclos menstruais regulares. Os grupos de obesas com SOP e sem SOP foram semelhantes quanto à idade, IMC e menarca ($p > 0,05$).

Tabela 1. Características clínicas, bioquímicas e ultrassonográficas das mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos e obesas sem a síndrome

Variáveis	Obesa SOP (n=60)	Obesa não SOP (n=70)	Valor p*
Idade (anos)	28,9±5,3	27,4±5,2	0,1
Menarca (anos)	12,1±1,9	12,4±1,8	0,3
Anovulação (%)**	100 (60/60)	64,3 (45/70)	<0,001
Paridade	0,6±0,9	0,6±0,9	0,8
Peso (kg)	95,3±16,0	90,6±13,8	0,07
Estatura (m)	1,6±0,0	1,6±0,1	0,2
IMC (kg/m ²)	37,4±5,5	36,0±4,3	0,1
CC (cm)	105,6±11,4	101,4±9,2	0,02
IFG	15,4±6,1	3,2±2,1	<0,0001
PA sistólica (mmHg)	126,3±16,5	120,2±20,0	0,06
PA diastólica (mmHg)	81,0±11,0	78,3±10,0	0,1
Volume do OE (cm ³)	11,9±10,1	5,5±2,1	<0,001
Volume do OD (cm ³)	14,4±9,4	6,3±2,3	<0,001
Testosterona total (ng/dL)	135,8±71,4	50,0±18,2	<0,0001
SDHEA (µg/dL)	200,8±109,2	155,0±92,7	0,01
LH (mUI/mL)	6,2±3,2	6,9±5,1	0,3
Glicose de jejum (mg/dL)	97,8±18,2	96,2±17,9*	0,6
Glicose 120 minutos (mg/dL)	136,8±50,0	121,0±41,1	0,05
Insulina de jejum (µUI/mL)	33,6±31,4	20,6±17,5	0,005
HOMA-IR	8,4±8,5	5,1±4,7	0,008
ISI	2,0±1,8	3,3±2,7	0,003
Colesterol total (mg/dL)	191,3±38,6	185,9±33,6	0,4
Triglicerídios (mg/dL)	156,7±82,2	140,2±85,5	0,2
HDL-C (mg/dL)	40,4±11,8	42,7±9,7*	0,2
LDL-C (mg/dL)	119,2±35,7	117,6±26,1	0,7

*Média±DP e teste *t* de Student ($p < 0,05$); **cálculo em porcentagem e teste do χ^2 ($p < 0,05$).

SOP: síndrome dos ovários policísticos; IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura; IFG: Índice de Ferriman-Gallwey; PA: pressão arterial; OE: ovário esquerdo; OD: ovário direito; SDHEA: sulfato de dihidroepiandrosterona; HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance²⁵; ISI: sensitivity insulin index of Matsuda and DeFronzo²⁶; HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*.

As mulheres obesas com SOP apresentaram significativamente maiores valores de IFG ($p < 0,0001$), testosterona total ($p < 0,0001$), DHEAS ($p = 0,0159$), medida da circunferência da cintura, insulina de jejum, HOMA-IR e ISI do que as obesas sem SOP ($p < 0,05$). Não houve diferença entre o perfil lipídico, glicose de jejum e aos 120 minutos e pressão arterial entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Na Tabela 2, observa-se que a frequência de SM foi significativamente mais elevada entre as mulheres obesas com SOP (75,0%) do que nas obesas sem SOP (52,8%) ($p = 0,015$), apesar de os parâmetros isolados de risco cardiovascular não se mostrarem diferentes entre os grupos. Nas mulheres obesas sem SOP, não houve diferença na presença de SM entre as anovuladoras e aquelas que apresentavam ciclos regulares ($p = 0,06$). Na comparação entre os parâmetros clínicos e bioquímicos das mulheres com e sem SOP que apresentaram SM, a diminuição do HDL-C foi o único parâmetro que apresentou diferença

significativa nas obesas com SOP quando comparadas com as obesas sem SOP ($p = 0,01$) (dado não demonstrado).

Para testar a hipótese de que o hiperandrogenismo e/ou a RI podem influenciar os fatores de risco pra SM nas pacientes obesas com e sem SOP, foram analisadas as possíveis correlações entre IFG, testosterona total, SDHEA, HOMA-IR e insulina com a circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, glicose de jejum e aos 120 minutos, HDL, LDL e triglicerídeos nos dois grupos de mulheres obesas com e sem SOP (Tabela 3). O IFG correlacionou-se com a pressão arterial sistólica e glicose aos 120 minutos no grupo das obesas com SOP. O HOMA-IR apresentou relação positiva com a circunferência da cintura, glicose de jejum e aos 120 minutos em ambos os grupos de mulheres obesas, com e sem SOP. No entanto, no grupo das obesas sem SOP, houve correlação entre insulina de jejum e circunferência da cintura, glicose de jejum e aos 120 minutos. A testosterona total e o SDHEA não mostraram correlação entre os fatores metabólicos em ambos os grupos, mas no grupo das obesas sem SOP houve correlação negativa entre testosterona total e circunferência da cintura, SDHEA e triglicerídeos (Tabela 3).

Tabela 2. Prevalência dos fatores metabólicos de risco cardiovascular e da síndrome metabólica entre mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos e obesas sem a síndrome

Variáveis	Obesa SOP (n=60)		Obesa não SOP (n=70)		Valor p*
	n	%	n	%	
CC>88 cm	60	100,0	65	94,2	0,1
PA≥130/85 mmHg	32	53,3	30	44,1	0,3
Glicemia jejum>110 mg/dL	17	30,3	15	24,5	0,6
Triglicerídios≥150 mg/dL	28	46,6	19	29,7	0,07
HDL-C<50 mg/dL	51	85,0	47	71,2	0,1
Síndrome metabólica	45	75,0	37	52,8	0,01

*Teste do χ^2 ($p < 0,05$).

SOP: síndrome dos ovários policísticos; CC: circunferência da cintura; PA: pressão arterial; HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*.

Discussão

Os resultados deste estudo mostram que a SM é mais frequente entre as mulheres obesas com SOP do que nas obesas sem SOP. Na literatura, está bem documentado o papel relevante da obesidade na SM e resistência insulínica²⁷. Ao estudarmos dois grupos de mulheres obesas, com e sem SOP, encontramos que as mulheres obesas com SOP tiveram mais hiperinsulinemia, resistência insulínica e síndrome metabólica do que as mulheres obesas sem SOP.

Tabela 3. Correlação entre Índice de Ferriman-Gallway, testosterona total, *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*, sulfato de dehidroepiandrosterona e insulinemia de jejum com fatores metabólico e de risco cardiovascular: circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum, glicemia aos 120 minutos, HDL-C, LDL-C e triglicerídios entre mulheres obesas com síndrome dos ovários policísticos e sem a síndrome

Variáveis	Obesas com SOP					Obesas sem SOP				
	IFG	TT	HOMA-IR	SDHEA	Ins_0	IFG	TT	HOMA-IR	SDHEA	Ins_0
CC	0,04	0,1	0,2*	-0,02	0,2	0,05	-0,2*	0,2*	-0,1	0,2*
PAS	0,3*	0,2	0,3*	-0,1	0,3*	0,1	0,1	0,2	0,2	0,2
PAD	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,001	0,07	0,2	0,1	0,2
Glicose jejum	0,2	0,01	0,3*	-0,1	0,2	-0,06	0,1	0,5*	-0,08	0,2*
Glicose 120 minutos	0,3*	0,09	0,2*	-0,1	0,1	0,003	-0,02	0,4*	-0,1	0,3*
HDL-C	0,1	0,06	-0,01	0,1	0,02	-0,07	-0,03	-0,03	0,1	-0,0
LDL-C	-0,1	0,2	0,1	-0,03	0,2	-0,1	-0,08	0,19	0,08	0,1
TG	0,002	-0,1	-0,03	0,07	-0,08	-0,02	0,04	0,2	-0,2*	0,1

Teste de Pearson ($p < 0,05$).

SOP: síndrome dos ovários policísticos; IFG: Índice de Ferriman-Gallway; TT: testosterona total; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*; SDHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; Ins_0: insulinemia de jejum; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL-C: *high density lipoprotein cholesterol*; LDL-C: *low density lipoprotein cholesterol*; TG: triglicerídios; *significância ($p < 0,05$).

Estudos têm demonstrado que os adipócitos das mulheres com SOP são hipertrofiados e manifestam anormalidades na lipólise e na ação da insulina, e muitas dessas anormalidades foram atribuídas ao hiperandrogenismo prevalente na SOP, embora defeitos intrínsecos na proliferação e diferenciação do adipócito não possam ser excluídas¹⁵. O excesso de androgênios leva ao aumento da gordura visceral, diminui a sensibilidade à insulina, reduz a lipólise, reduz o HDL e aumenta o LDL²⁸⁻³⁰. O aumento da circunferência da cintura e a diminuição do HDL observados em nossas pacientes foram características marcantes para a definição da SM tanto nas obesas com SOP como obesas não SOP, resultado encontrado também em outros estudos^{2,31}. É interessante não termos observado diferença significativa nos níveis de HDL entre obesas com e sem SOP. Porém, ao compararmos as mulheres obesas que apresentaram SM, as obesas com SOP tiveram níveis significativamente mais baixos de HDL quando comparadas às obesas sem SOP. Baixos valores de HDL em mulheres com SOP têm sido relatados na literatura. Embora haja pouco conhecimento ainda sobre a composição das partículas de HDL, sabemos que a obesidade piora os parâmetros de HDL, o que leva as mulheres obesas a terem um perfil mais aterogênico.

No presente estudo, observou-se elevada frequência de SM entre as mulheres obesas com SOP (75,0%) assim como dos fatores metabólicos isolados. Nossa maior frequência de SM difere de outros estudos^{2,12,14,32} e pode ser explicada pelo fato de que nossa casuística era composta somente de mulheres obesas. A anovulação presente em todas as mulheres obesas com SOP e em 64,3% das obesas sem SOP sugere que a obesidade por si só interfere no padrão menstrual^{33,34}. Embora a anovulação tenha apresentado diferença significativa entre as obesas com e sem SOP, não verificamos diferença entre as mulheres obesas com ciclos regulares e irregulares em relação à frequência de SM. Esse dado é compatível com estudo prévio³⁴, que atribui ao excesso de androgênios, e não à oligomenorreia, um risco independente para aumentar a SM em mulheres.

Os trabalhos que associam hiperandrogenismo à SM são escassos em mulheres adultas com SOP^{28,32}, sendo a maioria realizada em adolescentes^{18,19,35}. Nossos resultados estão em concordância com estudos que associaram os fenótipos hiperandrogênicos em mulheres com SOP à presença de maior RI e SM^{32,34}. No entanto, não conseguimos demonstrar em nosso grupo de mulheres obesas com SOP a influência do hiperandrogenismo no desenvolvimento da SM, mesmo sendo significativamente mais frequente nesse grupo do que nas obesas sem SOP. Outros estudos

também não conseguiram encontrar relação entre perfil metabólico desfavorável e hiperandrogenismo, e nem a relação do hiperandrogenismo como fator adicional para o desenvolvimento da SM^{20,29,36}.

Todas as mulheres obesas com SOP do presente estudo apresentavam hiperandrogenismo clínico (IFG superiores a 8) e bioquímico, enquanto nenhuma das obesas não SOP apresentaram hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico. O hirsutismo é um importante achado para o diagnóstico do hiperandrogenismo, até mesmo na ausência de elevações séricas de androgênios, considerando-se que as dosagens de androgênios devem ser vistas como adjuvantes e não como substitutas da avaliação clínica de outros parâmetros de hiperandrogenismo, como o hirsutismo^{37,38}. A severidade das desordens metabólicas de risco cardiovascular nas mulheres com hirsutismo tem se correlacionado com a severidade da hiperandrogenemia³⁸. Foi interessante observar que na análise de correlação o IFG e não a testosterona total mostrou correlação positiva com a pressão arterial sistólica e a glicose aos 120 minutos no grupo das obesas com SOP.

As limitações do estudo incluem o desenho retrospectivo, a ausência de dosagem de globulina ligadora de hormônios sexuais, conhecida como SHBG, e o ensaio utilizado para testosterona total. A falta da dosagem do SHBG, no entanto, parece não ter interferido em nossos resultados, uma vez que todas as pacientes eram obesas e apresentavam RI, sendo fato conhecido que os níveis de SHBG diminuem com o aumento do IMC e com a RI³⁹. É interessante observar que, apesar de as mulheres obesas não SOP apresentarem hiperandrogenismo relativo devido à diminuição do SHBG, essa situação não parece ter influenciado na presença de SM nesse grupo, que foi significativamente menor do que no grupo das obesas com SOP. Por outro lado, a avaliação da hiperandrogenemia tem sido muito discutida devido à grande variabilidade dos métodos utilizados e à falta de padronização dos valores de referência nas populações estudadas. Para minimizar esse fato, a dosagem da testosterona total foi realizada em duas ocasiões diferentes.

Os resultados do presente estudo demonstraram que mulheres obesas com SOP apresentaram maior frequência de síndrome metabólica do que obesas não SOP, possivelmente relacionado à hiperinsulinemia e à resistência insulínica e não ao hiperandrogenismo. São necessários estudos prospectivos, randomizados e bem estruturados que avaliem as consequências da hiperandrogenemia nas mulheres e que possam evidenciar se a diminuição dos níveis de androgênios circulantes tem algum impacto, diminuindo o risco cardiovascular.

Referências

- Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-9.
- Melo AS, Macedo CS, Romano LG, Ferriani RA, Navarro PA. [Women with polycystic ovary syndrome have a higher frequency of metabolic syndrome regardless of body mass index]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(1):4-10. Portuguese.
- Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):649-55.
- Pontes AG, Rehme MFB, Martins AMVC, Micussi MTABC, Maranhão TMO, Pimenta WP, et al. [Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with anthropometric and biochemical variable]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2012;34(2):74-9. Portuguese.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM- Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38.e25.
- Lacastra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(2):125-39.
- Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, Markham S, Vanvoorhis B, Jagasia DH. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol*. 2005;106(1):131-7.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
- Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266-72.
- Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48-53.
- Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in Southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(1):141-5.
- Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(6):972-9.
- Spritzer PM, Wiltgen D. [Prevalence of metabolic syndrome in patients of south of Brazil with polycystic ovary syndrome (PCOS)]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(1):146-7.
- Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhão TM. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):649-55.
- Villa J, Pratley RE. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep*. 2011;11(3):179-84.
- Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandaraki E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome ... and vice-versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(2):227-37.
- Brand JS, van der Twel I, Grobbee DE, Emmelot-Vok MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):189-207.
- Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1093-9.
- Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(5):335-43.
- Forrester-Dumont K, Galescu O, Kolesnikov A, Raissouni N, Bhangoo A, Ten S, et al. Hyperandrogenism does not influence metabolic parameters in adolescent girls with PCOS. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:434830.
- Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
- Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;140(7):815-30.
- Third report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Friedewald T, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
- 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.
- Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37.
- Homburg R. Androgen circle of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2009;24(7):1548-55.
- Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJ, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4609-14.
- Gambineri A, Repaci A, Patton L, Grassi I, Pocognoli P, Cognigni GE, et al. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(11):797-804.

31. Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca AM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):814-9.
32. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, Knauff EA, Westerveld HE, Fauser BC, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam Consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710-7.
33. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res.* 2010;1364:186-97.
34. Polotsky AJ, Allshouse A, Crawford SL, Harlow SD, Khalil N, Santoro N, et al. Relative contributions of oligomenorrhea and hyperandrogenemia to the risk of metabolic syndrome in midlife women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):E868-77.
35. Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4780-6.
36. Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, Van Voorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1702-9.
37. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgens Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146-70.
38. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
39. Maggio M, Lauretani F, Basaria S, Ceda GP, Bandinelli S, Metter EJ, et al. Sex hormone binding globulin levels across the adult lifespan in women – the role of body mass index and fasting insulin. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(7):597-601.