



Artigo original

Significado cardiometabólico do excesso de peso/obesidade numa população de 263 mulheres inférteis com síndrome do ovário poliquístico



Pedro Marques^{a,*}, Florbela Ferreira^b, Ana Paula Soares^c, Joaquim Nunes^c, Sandra Sousa^c, Ana Aguiar^c e Carlos Calhaz-Jorge^c

^aServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil

^bServiço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Lisboa Norte (CHLN), Hospital de Santa Maria

^cDepartamento de Obstetrícia/Ginecologia e Medicina da Reprodução, Unidade de Medicina da Reprodução, CHLN, Hospital de Santa Maria

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido a 21 de Junho de 2014

ACEite a 10 de Dezembro de 2014

Palavras-chave:

Síndrome do ovário poliquístico

Obesidade

Insulino-resistência

Síndrome metabólica

RESUMO

Introdução: A síndrome do ovário poliquístico (SOP) afeta 6-20% das mulheres em idade reprodutiva. A obesidade tem sido associada a diversas anomalias metabólicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e impacto do excesso de peso/obesidade nas características clínico-laboratoriais de mulheres inférteis com SOP.

Métodos: Revisão dos processos clínicos de mulheres inférteis com SOP (critérios Rotterdam, 2003) acompanhadas na Unidade de Medicina da Reprodução do CHLN-Hospital Santa Maria, entre Janeiro 2004-Junho 2013. As mulheres com SOP e excesso de peso/obesas ($\text{índice de massa corporal (IMC)} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) foram comparadas com as com SOP e não obesas para diferentes parâmetros clínico-laboratoriais.

Resultados: Foram identificadas 263 mulheres com SOP. A média de idades foi 30 anos; 156 (59,3%) tinham excesso de peso/obesidade; 193 (80,4%) tinham perímetro da cintura $> 80 \text{ cm}$; 13 (4,9%) eram hipertensas. Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico foi identificado em 125 (47,5%). Anomalias do metabolismo glicídico, hipertrigliceridemia e colesterol-HDL baixo foram encontradas em 26 (11,9%), 21 (9,1%) e 105 (45,5%), respectivamente. Identificou-se um elevado número de mulheres insulino-resistentes (41%), predominantemente em associação com excesso de peso/obesidade (88% dos casos insulino-resistentes).

A análise comparativa entre doentes com excesso de peso/obesas e com peso normal identificou maiores taxas de insulino-resistência, hiperandrogenismo, hipertensão, bem como valores médios mais elevados de perímetro da cintura, insulina, triglicerídeos, colesterol-LDL, glicemia, e valores mais baixos de colesterol-HDL e SHBG no primeiro grupo (com significado estatístico).

Foram estabelecidas correlações positivas entre o IMC e a insulinemia, glicemia, triglyceridemia e o índice HOMA-IR, e verificaram-se correlações negativas entre o IMC e os níveis de LH, estradiol, SHBG e colesterol-HDL.

Conclusão: O estado ponderal das mulheres com SOP provou constituir um fator decisivo para o metabolismo glicídico e para os restantes componentes cardiometabólicos. O excesso de peso, como fator determinante de consequências adversas para a saúde, deve ser valorizado e tratado atempadamente nas mulheres com SOP.

© 2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos os direitos reservados.

Weight excess/obesity cardiometabolic significance in a population of 263 infertile women with polycystic ovary syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Polycystic ovary syndrome

Obesity

Insulin-resistance

Metabolic syndrome

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 6-20% of reproductive-age women. Obesity has been associated with several cardiometabolic abnormalities. We aimed to evaluate the prevalence and the impact of weight excess/obesity in clinico-laboratorial features of infertile women with PCOS.

Methods: We reviewed clinical records of infertile PCOS women (Rotterdam criteria, 2003) surveilled at Reproductive Medicine Unit at CHLN-Hospital de Santa Maria, between January 2004 and June 2013.

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedro.miguel.sousa.marques@gmail.com (P. Marques).

Overweight and obese PCOS (body mass index (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) were compared with non-obese for several clinico-biochemical features.

Results: We identified 263 PCOS women. The mean age was 30 years; 156 (59.3%) were overweight or obese, 193 (80.4%) had waist circumference $> 80 \text{ cm}$, 13 (4.9%) were hypertensive. Clinical and/or biochemical androgen excess was identified in 125 (47.5%). Glucose abnormalities in oral glucose tolerance test, hypertriglyceridemia and low cholesterol-HDL were detected in 26 (11.9%), 21 (9.1%) and 105 (45.5%), respectively. We identified an elevated number of insulin-resistant women (41%), predominantly associated with overweight or obesity (accounting for approximately 88% of the insulin-resistant cases).

Comparative analyses between overweight/obese and normal weight PCOS women revealed higher rates of insulin-resistance, androgen excess, hypertension; higher mean values of waist circumference, insulin, triglycerides, cholesterol-LDL, glycemia; and lower mean values of cholesterol-HDL and SHBG in the former group (with statistical significance).

Significant positive correlations were established between BMI and the levels of insulin, serum glucose, triglycerides and HOMA-IR index, and negative correlations were obtained between BMI and LH, estradiol, SHBG and cholesterol-HDL.

Conclusion: Body weight status was proven as a decisive factor for glucose metabolism, as well as for other cardiometabolic features in PCOS. Overweight, as the major factor determining long-term health consequences, should have prompt screening and management in PCOS women.

©2014 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introdução

A síndrome do ovário poliquístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais frequentes, afetando cerca de 6-20% das mulheres em idade reprodutiva. Esta prevalência depende dos critérios de diagnóstico considerados e da população estudada^{1,2,3}. O diagnóstico de SOP é atualmente estabelecido com base no consenso da ESHRE/ASRM (Roterdão 2003)⁴, que pressupõe a presença de 2 dos seguintes critérios: oligoamenorreia ou anovulação; hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico; morfologia ovárica poliquística, na ausência de outra causa para o quadro. A morbilidade inerente à SOP inclui insulino-resistência, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, hipertensão e doença cardiovascular. A infertilidade é um elemento comum do quadro clínico e deve-se sobretudo à existência de períodos longos de anovulação, embora outros mecanismos tenham sido descritos (competência oocitária diminuída, disfunção precoce do desenvolvimento embrionário, alterações endometriais que comprometem a implantação)^{5,6,7}.

A prevalência da obesidade na população em geral tem vindo a aumentar^{8,9} e tem sido associada a um número significativo de doenças e distúrbios cardiometabólicos que conferem importante morbidade e mortalidade¹⁰. A obesidade encontra-se frequentemente associada à SOP, estimando-se que afete cerca de 40-50% das mulheres com SOP^{11,12}. Estudos recentes têm reportado prevalências crescentes da obesidade em mulheres com SOP. Yildiz *et al* concluíram que a prevalência da obesidade nas mulheres com SOP tem vindo a aumentar, de cerca de 51% em 1987-1990 para 74% em 2000-2002¹³. No entanto, existem estudos com prevalências significativamente mais baixas, como por exemplo em Itália, onde foi reportada uma prevalência de apenas 14%¹⁴. Por sua vez, a SOP parece ser mais prevalente entre as mulheres obesas¹⁵. A obesidade por si só é um fator patogénico para distúrbios metabólicos, insulino-resistência, disfunção lipídica, hipertensão, e é admitido que atue em sinergia com fatores intrínsecos da SOP^{16,17}.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência e o impacto do excesso de peso/obesidade nas características cardiometabólicas clínico-laboratoriais de uma coorte de mulheres inférteis com SOP.

Material e métodos

Foi conduzido um estudo retrospectivo, onde se procedeu a uma revisão de processos clínicos de mulheres inférteis com SOP acompanhadas na Unidade de Medicina da Reprodução (UMR) do

CHLN-Hospital de Santa Maria, entre Janeiro de 2004 e Junho de 2013. Foram incluídas todas as mulheres que cumpriam os seguintes critérios: diagnóstico de SOP com base nos critérios ESHRE/ASRM (Roterdão 2003)⁴ e exclusão de outras endocrinopatias anovulatórias, nomeadamente falência ovárica primária ($\text{FSH} \geq 40.0 \text{ U/L}$); hiperplasia suprarrenal congénita (17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) $\geq 3.0 \text{ ng/mL}$); hiperprolactinemia (prolactina $\geq 29.0 \text{ ng/mL}$) e hipogonadismo hipogonadotrófico (níveis de FSH e LH baixos ou inapropriadamente normo-baixos, e níveis de estradiol indetectáveis ou muito baixos¹⁸).

Os registos clínicos foram revistos e procedeu-se ao registo de dados referentes à anamnese, exame objetivo (presença de hirsutismo, peso, altura, tensão arterial, perímetro abdominal) e exames complementares, nomeadamente da avaliação bioquímica da UMR protocolada para SOP (LH, FSH, estradiol, testosterona total, TSH, prolactina, 17-OH-P, *sex hormone-binding globulin* (SHBG), perfil lipídico, insulina e prova de tolerância à glicose oral (PTGO)) e da descrição ecográfica dos ovários (morfologia poliquística foi admitida quando visualizados 12 ou mais folículos com dimensões compreendidas entre 2-9 mm e/ou volume ovárico superior a 10 cm^3).

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado com base na fórmula peso (kg)/(altura (m)²)¹⁹ e as mulheres foram distribuídas por dois grupos para análise comparativa: 1) SOP com excesso de peso/obesidade em caso de IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (SOP-ob); 2) SOP sem excesso de peso em caso de IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ (SOP-n).

Oligoamenorreia foi considerada na presença de ciclos menstruais com intervalos superiores a 35 dias. Hiperandrogenismo bioquímico foi definido para testosterona total $\geq 73 \text{ ng/dL}$, estipulado de acordo com o limite de referência definido pelo nosso laboratório atendendo à ausência de um valor universalmente aceite²⁰ (alguns autores têm utilizado valores de referência inferiores, como 70 ng/dL²¹ ou 67 ng/dL²²). Hipertrigliceridemia foi diagnosticada para triglyceridemia $\geq 150 \text{ mg/dL}$. Os critérios definidos pela *American Diabetes Association* foram utilizados para diagnóstico de DM2 (glicemia em jejum $\geq 126 \text{ mg/dL}$ e ou glicemia às 2h na PTGO $\geq 200 \text{ mg/dL}$), anomalia da glicemia em jejum (AGJ) (para glicemias em jejum entre 100-125 mg/dL) e tolerância diminuída à glicose (TDG) (para glicemias às 2h na PTGO compreendidas entre 140-199 mg/dL)²³. Em caso de AGJ, TDG ou DM2, a PTGO foi considerada positiva.

Para aferir a insulino-resistência recorreu-se a dois instrumentos: 1) HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin-resistance index*), calculado através da formula HOMA-IR= [insulinemia em

jejum x glicemia em jejum ($\text{mg/dL}/405$; foi considerada insulino-resistência para valores de HOMA-IR $\geq 2.5^{24}$; 2) razão glicemia em jejum/insulinemia em jejum (G/I); foi considerada insulino-resistência para valores de G/I $< 7,2^{25}$.

Os dados foram inseridos e analisados estatisticamente no programa IBM SPSS versão 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, U.S.A.). Foi usada estatística descritiva para sumarizar os dados. Os testes estatísticos foram aplicados consoante o tipo de variável em análise: testes Qui-quadrado e teste de Fisher para variáveis categóricas; Testes t e ANOVA para comparação de variáveis contínuas; o coeficiente de correlação de Pearson foi usado para analisar correlações entre variáveis contínuas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

Um total de 263 mulheres inférteis com SOP foram incluídas no estudo e as suas características clínico-laboratoriais representadas na tabela 1. A média de idades foi de 30 anos. O IMC mediano foi $27,8 (\pm 6,5) \text{ kg/m}^2$, 156 (59,3%) mulheres apresentavam excesso de peso/obesidade (SOP-ob); 193 mulheres tinham um perímetro abdominal superior a 80 cm. Todas as mulheres tinham oligo/amenorreia e a infertilidade era primária em 80,2%. Na população estudada constatou-se a presença de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico em 47,5%; 45,5% apresentava níveis baixos de colesterol-HDL; antecedentes familiares de DM2 foram encontrados em 31,9%. Os parâmetros usados para assumir insulino-resistência indicaram uma proporção aproximada de 40% de mulheres com SOP insulino-resistentes (HOMA-IR $\geq 2,5$ e G/I $< 7,2$ em 41,6% e 40,6%, respetivamente). Hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e distúrbios do metabolismo glucídico verificaram-se em 4,9%, 9,1% e 11,9%, respetivamente.

O grupo de mulheres com excesso de peso/obesidade apresentou significativamente maior proporção de casos com hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, níveis baixos de colesterol-HDL, hipertensão arterial, insulino-resistência e história familiar de DM2, bem como maior perímetro da cintura (tabela 2). As SOP-ob apresentaram ainda (com significado estatístico) níveis mais elevados de insulina em jejum, glicemia em jejum e glicemia às 2h-PTGO, colesterol-LDL e triglicerídeos quando comparados com os SOP-n; por sua vez, nas SOP-ob verificaram-se níveis mais baixos de SHBG (tabela 2).

Na tabela 3 estão representados os coeficientes de correlação de Pearson entre os diferentes parâmetros clínico-laboratoriais e o IMC. Destacam-se como correlações significativas positivas, a relação entre o IMC e níveis de insulina em jejum, glicemia em jejum e glicemia às 2h-PTGO e triglicerídeos. Por sua vez, a variar na razão inversa em relação ao IMC, destacam-se os níveis de LH, estradiol, SHBG e colesterol-HDL. Os parâmetros indicadores de insulino-resistência (HOMA-IR, G/I) correlacionam-se também com o IMC.

Discussão

A obesidade é um dos aspetos centrais nas mulheres com SOP pela sua elevada prevalência e por condicionar diversas consequências cardiometabólicas^{26,27,28}. A obesidade surge como o fator mais relevante para o desenvolvimento de insulino-resistência, intolerância à glicose, dislipidemia, patologia cardiovascular e disfunção reprodutiva nas mulheres com SOP²⁹. Existem inclusivamente autores que afirmam que o excesso de peso/obesidade é o único fator condicionante de morbilidade nas mulheres com SOP, e que condições como o hiperandrogenismo ou a anovulação crônica por si só não são relevantes para as

alterações cardiometabólicas nesta população^{30,31}. Na nossa amostra, a prevalência da obesidade/excesso de peso foi de 59,3%, ligeiramente superior à maioria dos estudos^{11,12,29}, o que pode dever-se a uma sobrevalorização enviesada, pois este estudo incluiu apenas mulheres inférteis e sabe-se que o excesso de peso está intrinsecamente relacionado com infertilidade^{32,33}. Assim, a prevalência de obesidade obtida não deverá ser extrapolada para a população portuguesa com SOP. Contudo, pode refletir a prevalência da obesidade nas mulheres portuguesas com SOP e disfunção reprodutiva acompanhadas em consultas de infertilidade.

Tabela 1

Características clínico-laboratoriais da amostra de 263 mulheres inférteis com SOP

Características clínico-laboratoriais	SOP (n=263)
<i>Idade (anos)</i>	30 (± 4)
<i>Idades por categoria:</i>	
< 35 anos	231 (87,8%)
≥ 35 anos	32 (12,2%)
<i>Idade da menarca (anos)</i>	13 (± 2)
<i>Duração da infertilidade (meses)</i>	41 (± 30)
<i>Infertilidade primária</i>	211 (80,2%)
<i>IMC (kg/m^2)</i>	27,8 ($\pm 6,5$)
<i>Excesso de peso/obesidade (IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)</i>	156 (59,3%)
<i>Categorias IMC:</i>	
Baixo peso ($< 18,5 \text{ kg/m}^2$)	2 (0,8%)
Peso normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$)	105 (39,9%)
Excesso de peso ($25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$)	69 (26,2%)
Obesidade grau I ($30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$)	45 (17,1%)
Obesidade grau II ($35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$)	25 (9,5%)
Obesidade grau III ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$)	17 (6,5%)
<i>Peso (kg)</i>	73,2 ($\pm 17,8$)
<i>Perímetro da cintura (cm)</i>	93,6 ($\pm 14,7$)
<i>Perímetro da cintura > 80 cm</i>	193 (80,4%)
<i>Missing 23</i>	
<i>Hipertensão</i>	13 (4,9%)
<i>História familiar de DM2</i>	84 (31,9%)
<i>Hábitos tabágicos</i>	71 (27,0%)
<i>Ovários com morfologia poliquística</i>	242 (92,0%)
<i>Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial</i>	125 (47,5%)
<i>Oligo/amenorreia</i>	263 (100%)
<i>Avaliação laboratorial:</i>	
FSH (2.5-10.2 U/L)	5,0 ($\pm 2,0$)
LH (1.9-12.5 U/L)	9,1 ($\pm 5,8$)
Estradiol (19.5-144.0 pg/mL)	68,8 ($\pm 67,2$)
Testosterona total ($< 73 \text{ ng/dL}$)	62,8 ($\pm 31,7$)
Prolactina (2.8-29.0 ng/mL)	12,4 ($\pm 6,2$)
TSH (0.55-4.78 $\mu\text{U/mL}$)	2,5 ($\pm 1,9$)
17-OH-P (0.1-3.0 ng/mL)	1,5 ($\pm 0,7$)
SHBG (18-144 nmol/L)	43,8 ($\pm 39,9$)
Insulina em jejum (3-25 mU/L)	12,6 ($\pm 10,8$)
Colesterol total ($< 190 \text{ mg/dL}$)	182,0 ($\pm 34,6$)
Colesterol-LDL ($< 110 \text{ mg/dL}$)	112,9 ($\pm 33,9$)
Colesterol-HDL ($> 50 \text{ mg/dL}$)	53,5 ($\pm 14,9$)
Triglicerídeos ($< 150 \text{ mg/dL}$)	88,8 ($\pm 43,9$)
Glicemia em jejum ($< 100 \text{ mg/dL}$)	86,7 ($\pm 9,2$)
Glicemia às 2h-PTGO ($< 140 \text{ mg/dL}$)	96,6 ($\pm 27,4$)
LH/FSH ≥ 2	102 (41,0%)
<i>Missing 14</i>	
<i>Hipertrigliceridemia ($\geq 150 \text{ mg/dL}$)</i>	21 (9,1%)
<i>Missing 33</i>	
<i>Colesterol-HDL baixo ($< 50 \text{ mg/dL}$)</i>	105 (45,5%)
<i>Missing 32</i>	
<i>PTGO positiva</i>	26 (11,9%)
<i>[AG]=15; TDG=10; DM2=1</i>	
<i>Missing 44</i>	
<i>HOMA-IR</i>	2,7 ($\pm 2,4$)
<i>HOMA-IR $\geq 2,5$</i>	91 (41,6%)
<i>Missing 10</i>	
<i>G/I</i>	10,9 ($\pm 8,6$)
<i>G/I < 7,2</i>	89 (40,6%)
<i>Missing 44</i>	

Os dados são apresentados como: valor médio (\pm desvio padrão) para variáveis contínuas; contagem absoluta (percentagem da amostra) para variáveis categóricas.

AG: anomalia da glicemia em jejum; DM2: diabetes mellitus tipo 2; G/I: razão glicemia em jejum/insulinemia em jejum; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin-resistance index; IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; SOP: síndrome do ovário poliquístico; TDG: tolerância diminuída à glicose.

Tabela 2

Análise comparativa das características clínico-laboratoriais do grupo de mulheres inférteis com SOP e com excesso de peso/obesas (SOP-ob) vs mulheres inférteis com SOP e sem excesso de peso ou obesidade (SOP-n)

Características clínico-laboratoriais	SOP-ob (n=156)	SOP-n (n=107)	p
<i>Idade (anos)</i>	30 (± 4)	30 (± 3)	0,735
<i>Idades por categoria</i>			
< 35 anos	133 (85,3%)	98 (91,6%)	0,123
≥ 35 anos	23 (14,7%)	9 (8,4%)	
<i>Idade da menarca (anos)</i>	12,6 ($\pm 1,9$)	13,1 ($\pm 1,9$)	0,011
<i>Duração da infertilidade (meses)</i>	42 (± 30)	40 (± 31)	0,470
<i>Infertilidade primária</i>	120 (76,9%)	91 (85,0%)	0,104
<i>IMC (kg/m²)</i>	31,7 ($\pm 5,6$)	22,2 ($\pm 1,7$)	0,000
<i>Peso (kg)</i>	83,4 ($\pm 15,9$)	58,5 ($\pm 6,2$)	0,000
<i>Perímetro da cintura (cm)</i>	102,1 ($\pm 12,4$)	81,3 ($\pm 7,1$)	0,000
<i>Perímetro da cintura > 80 cm</i>	138 (97,2%)	55 (56,1%)	0,000
	Missing 14	Missing 9	
<i>Hipertensão</i>	12 (7,7%)	1 (0,9%)	0,013
<i>História familiar de DM2</i>	60 (38,5%)	24 (22,4%)	0,006
<i>Hábitos tabágicos</i>	43 (27,6%)	28 (26,2%)	0,802
<i>Ovários com morfologia poliquística</i>	144 (92,3%)	98 (91,6%)	0,833
<i>Hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial</i>	84 (53,8%)	41 (38,3%)	0,013
<i>Oligo/amenorreia</i>	156 (100%)	107 (100%)	
<i>Avaliação laboratorial:</i>			
FSH (2.5-10.2 U/L)	5,2 ($\pm 2,1$)	4,9 ($\pm 1,9$)	0,281
LH (1.9-12.5 U/L)	8,8 ($\pm 5,6$)	9,6 ($\pm 6,1$)	0,273
Estradiol (19.5-144.0 pg/mL)	62,0 ($\pm 58,0$)	78,8 ($\pm 77,9$)	0,068
Testosterona total (< 73 ng/dL)	65,6 ($\pm 35,9$)	58,5 ($\pm 23,5$)	0,098
Prolactina (2.8-29.0 ng/mL)	12,4 ($\pm 6,3$)	12,3 ($\pm 6,0$)	0,883
TSH (0.55-4.78 µU/mL)	2,6 ($\pm 1,5$)	2,4 ($\pm 2,5$)	0,359
17-OH-P (0.1-3.0 ng/mL)	1,5 ($\pm 0,7$)	1,5 ($\pm 0,7$)	0,778
SHBG (18-144 nmol/L)	31,8 ($\pm 25,8$)	63,2 ($\pm 49,9$)	0,000
Insulina em jejum (3-25 mU/L)	15,9 ($\pm 12,2$)	7,1 ($\pm 3,8$)	0,000
Colesterol total (< 190 mg/dL)	182,2 ($\pm 37,1$)	181,7 ($\pm 30,5$)	0,924
Colesterol-LDL (< 110 mg/dL)	117,3 ($\pm 36,8$)	105,9 ($\pm 27,4$)	0,014
Colesterol-HDL (> 50 mg/dL)	48,5 ($\pm 12,7$)	61,5 ($\pm 14,6$)	0,000
Triglicerídeos (< 150 mg/dL)	95,5 ($\pm 45,5$)	78,2 ($\pm 39,2$)	0,002
Glicemia em jejum (< 100 mg/dL)	87,8 ($\pm 9,7$)	84,9 ($\pm 8,2$)	0,016
Glicemia às 2h-PTGO (< 140 mg/dL)	101,1 ($\pm 26,7$)	89,5 ($\pm 8,2$)	0,002
LH/FSH ≥ 2	47 (32,2%)	55 (53,4%)	0,001
	Missing 10	Missing 10	
<i>Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL)</i>	14 (10,0%)	7 (7,8%)	0,568
	Missing 16	Missing 17	
<i>Colesterol-HDL baixo (< 50 mg/dL)</i>	88 (62,4%)	17 (18,9%)	0,000
	Missing 15	Missing 17	
<i>PTGO positiva</i>	18 (13,4%)	8 (9,4%)	0,370
	Missing 22	Missing 22	
<i>HOMA-IR</i>	3,4 ($\pm 2,7$)	1,5 ($\pm 0,9$)	0,000
<i>HOMA-IR ≥ 2,5</i>	80 (58,0%)	11 (13,6%)	0,000
	Missing 18	Missing 26	
<i>G/I</i>	8,1 ($\pm 6,0$)	15,6 ($\pm 10,1$)	0,000
<i>G/I < 7,2</i>	78 (56,5%)	11 (13,6%)	0,000
	Missing 18	Missing 26	

Os dados são apresentados como: valor médio (\pm desvio padrão) para variáveis contínuas; contagem absoluta (percentagem da amostra) para variáveis categóricas.

AGJ: anomalia da glicemia em jejum; DM2: diabetes mellitus tipo 2; G/I: razão glicemia em jejum:insulinemia em jejum; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin-resistance index; IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral; SOP: síndrome do ovário poliquístico; TDG: tolerância diminuída à glicose.

No nosso estudo verificaram-se prevalências elevadas de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, dislipidemia, insulino-resistência e distúrbios do metabolismo glicídico. A análise comparativa evidenciou proporções mais elevadas de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, hipertrigliceridemia, níveis baixos de colesterol-HDL, hipertensão arterial, insulino-resistência, bem como maior perímetro da cintura nas SOP-ob. Estes dados estão globalmente em concordância com a literatura científica^{11,26,29,34,35,36}. Apesar da insulino-resistência e dos distúrbios metabólicos poderem estar associados ao SOP independentemente da obesidade, a verdade é que mulheres obesas com SOP exibem maior insulino-resistência e prevalência/gravidade de desequilíbrios metabólicos, o que implica ao peso/massa corporal um papel relevante na condição de SOP. Por outro lado, intervenções no estilo de vida que favoreçam a perda de

Tabela 3

Coeficientes de correlação de Pearson entre o IMC e diferentes variáveis contínuas

	IMC
<i>Idade</i>	r=-0,045; p=0,471
<i>Idade da menarca</i>	r=-0,272; p=0,000
<i>Duração da infertilidade</i>	r=0,088; p=0,153
<i>Perímetro da cintura</i>	r=0,899; p=0,000
FSH	r=-0,048; p=0,444
LH	r=-0,164; p=0,010
Estradiol	r=-0,156; p=0,014
Testosterona total	r=0,091; p=0,167
Prolactina	r=0,063; p=0,323
TSH	r=0,074; p=0,251
17-OH-P	r=-0,098; p=0,143
SHBG	r=-0,354; p=0,000
Insulina em jejum	r=0,442; p=0,000
Colesterol total	r=-0,108; p=0,103
Colesterol-LDL	r=0,103; p=0,121
Colesterol-HDL	r=-0,525 p=0,000
Triglicerídeos	r=0,238; p=0,000
Glicemia em jejum	r=0,161; p=0,014
Glicemia às 2h-PTGO	r=0,242; p=0,000
HOMA-IR	r=0,437; p=0,000
G/I	r=-0,429; p=0,000

r, coeficiente de correlação de Pearson; valores positivos indicam correlações proporcionais; valores negativos indicam variação na razão inversa. p: p<0,05 significa correlação com significado estatístico.

G/I: razão glicemia em jejum:insulinemia em jejum; HOMA-IR: homeostasis model assessment for insulin-resistance index; IMC: índice de massa corporal; PTGO: prova de tolerância à glicose oral.

peso têm-se demonstrado determinantes na melhoria global das co-morbilidades associadas ao SOP, e por conseguinte, devem ser promovidas sobretudo junto das mulheres obesas com SOP^{37,38}.

O hiperandrogenismo está diretamente relacionada com o excesso de peso/obesidade na SOP. Têm sido reportados níveis mais elevados de testosterona total nas mulheres obesas com SOP do que nas com peso normal^{29,33}. Tal parece estar associado à hiperprodução androgénica quer pelo ovário, quer pela supra-renal, estimulada pela hiperinsulinemia na obesidade^{11,34}. Por outro lado, o tecido adiposo é um importante reservatório de hormonas esteróides sexuais, incluindo os androgénios^{11,39}. Na nossa população de SOP-ob verificaram-se taxas significativamente mais altas de hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico (53,8% vs 38,3%; p=0,013). No entanto, embora variem na mesma razão, não se detetou uma correlação estatisticamente significativa entre o IMC e a concentração de testosterona total, contrariando a maioria dos estudos, onde se têm estabelecido correlações positivas significativas entre o IMC e as concentrações séricas de androgénios^{22,29,33,40}.

A dislipidemia é uma anomalia metabólica muito comum nas mulheres com SOP, podendo atingir prevalências de 70%³⁵. O perfil lipídico caracteriza-se habitualmente por uma diminuição dos níveis do colesterol-HDL e/ou elevação dos níveis de triglicerídeos/colesterol-LDL⁴¹. Uma meta-análise recente reporta níveis de triglicerídeos 26 mg/dL superior nas mulheres com SOP do que nos controlos, bem como concentrações médias de colesterol-HDL 6 mg/dL inferiores⁴². Admite-se que o hiperandrogenismo tenha um papel importante na diminuição dos níveis de colesterol-HDL, bem como na sua qualidade⁴¹. A dislipidemia está associada à obesidade e é um dos fatores que acarreta maior morbidade cardiométrabólica, devido ao aumento da aterogénesse, insulino-resistência, stress oxidativo, atividade pró-inflamatória e hiperatividade plaque-tária^{43,44}. Admite-se um efeito sinérgico entre obesidade e a SOP na deterioração do perfil lipídico²⁹. No nosso estudo verificou-se hipertrigliceridemia em 9,1% das mulheres analisadas e 45,5% apresentaram níveis baixos de colesterol-HDL, sobretudo as SOP-ob (62,4%). Verificaram-se ainda correlações significativas entre o IMC e os triglicerídeos (variaram na razão direta) e entre o IMC e o colesterol-HDL (variaram na razão inversa).

A insulino-resistência, definida como sensibilidade diminuída à ação metabólica da insulina, é muito comum no SOP e está diretamente associada com a obesidade⁴⁵. Estima-se que afete entre 14-24% das mulheres com SOP²⁹, e pode atingir prevalências mais elevadas em mulheres inférteis com SOP (28,4%)⁴⁵. A insulino-resistência resulta de defeitos intrínsecos de sinalização da insulina e da sua atividade sobre os seus receptores⁴⁶, da diminuição da clearance de insulina devido a efeitos inibitórios dos níveis altos de androgénios⁴⁷, do excesso de adiposidade⁴⁸ e da hiperprodução de citocinas inflamatórias⁴⁹. Na população em análise, a prevalência de insulino-resistência foi estimada em 41%, um valor mais elevado do que é habitualmente encontrado na literatura^{29,45}, e que poderá estar relacionado com a elevada prevalência de excesso de peso/obesidade na nossa amostra. No nosso estudo encontrou-se uma correlação positiva entre o IMC e insulino-resistência. A insulino-resistência deve ser aferida nas mulheres com SOP, sobretudo nas obesas, e quando presente deve conduzir ao despiste de distúrbios do metabolismo glicídico e lipídico^{25,45}.

Vários estudos têm reportado taxas mais elevadas de AGJ, TDG e DM2 em mulheres com SOP^{26,36}. Estes distúrbios são agravados na presença de excesso de peso/obesidade, pois os efeitos da obesidade somam-se aos efeitos da SOP, acelerando a progressão para AGJ, TDG ou DM2^{29,36,50}. Na nossa amostra, a realização da PTGO identificou distúrbios do metabolismo glicídico em 11,9%, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre as SOP-ob e as SOP-n, apesar da correlação positiva significativa entre IMC e a glicemia em jejum e às 2h-PTGO. Assim, tal como proposto por vários autores, parece-nos razoável rastrear periodicamente distúrbios do metabolismo glicídico nas mulheres com SOP, independentemente do IMC^{26,50,51,52}.

Existem diversos doseamentos laboratoriais importantes para estabelecer o diagnóstico definitivo de SOP e rastrear distúrbios metabólicos. O doseamento da SHBG pode ser relevante para identificar desequilíbrios metabólicos subclínicos e estabelecer o risco cardiometabólico das mulheres com SOP²⁹. A SHBG correlaciona-se negativamente com o IMC⁵³, tal como constatado no nosso estudo. Por sua vez, a condição de SOP (independentemente do IMC) envolve concentrações de SHBG mais baixas do que na população em geral. Esta relação parece ser mediada pela insulina, que inibe a produção hepática de SHBG, aumentando assim a biodisponibilidade periférica dos androgénios^{29,37,54}. Assim, níveis baixos de SHBG podem envolver a existência de hiperinsulinismo e predizer o risco de AGJ/TDG/DM2²⁹.

Em suma, o estado ponderal provou ser determinante para as características cardiometabólicas das mulheres com SOP. O excesso de peso/obesidade confere maior predisposição para insulino-resistência, hiperandrogenismo, hipertensão arterial e dislipidemia. Por tanto, a implementação de medidas para reduzir o peso nesta população deve surgir como um dos principais objetivos na abordagem desta população, por forma a prevenir e/ou melhorar precocemente as várias consequências cardiometabólicas inerentes à condição de SOP.

Responsabilidades éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais.

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes.

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram que não aparecem dados de pacientes neste artigo.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007;370:685-97.
2. March WA, Moore VM, Wilson KJ, Philips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. 2010;25:544-51.
3. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27:3067-73.
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81:19-25.
5. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol. 2014;6:1-13.
6. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Ann Intern Med. 2000;132:989-93.
7. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. BMC Med. 2010;8:41.
8. Ruesten A, Steffen A, Floegel A, van der A DL, Masala G, Tionneland A, et al. Trend in obesity prevalence in European adult cohort population during follow-up since 1996 and their predictions to 2015. Plos ONE. 2011;6:e27455.
9. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity in Australia among US adults, 1999-2008. J Am Med Assoc. 2010;303:235-41.
10. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. Obes Rev. 2002;10:975-104S.
11. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002;26:883-96.
12. Hoeger K. Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001;28:85-97.
13. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:162-68.
14. Targher G, Solagna E, Tosi F, Castello R, Spiazzi G, Zoppini G, et al. Abnormal serum alanine aminotransferase levels are associated with impaired insulin sensitivity in young women with polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2009;32:695-700.
15. Martínez-Bermejo E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Minerva Endocrinol. 2007;32:129-40.
16. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2038-49.
17. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, et al. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index. Plos ONE. 2014;9(4):e92995.
18. Wang JG, Lobo RA. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:1394-7.
19. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. Obesity Facts. 2008;1:106-16.
20. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. Fertil Steril. 2014;101(4):1129-34.
21. Bailey AP, Hawkins LK, Missmer SA. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2014;doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.035. [Epub ahead of print]
22. Sung Y, Oh J, Chung H, Lee H. Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2014;101(3):840-5.
23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2013;36:Suppl1:S1-S110.
24. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. Diabetologia. 1985;28:12-9.
25. Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2011;20(1):37-43.
26. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(4):347-63.
27. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes. 1989;38:1165-74.
28. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, Lanska V, Platiolova H, Zamrazil V, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2003;18:980-4.
29. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. Obesity Rev. 2013;14:95-109.
30. Lang S, Liou T, Lin H, Hsu C, Tzeng C, Hsu M. Obesity is the predominant predictor of impaired glucose tolerance and metabolic disturbance in polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91:1167-72.

31. Hernández-Mijares A, Bañuls C, Gómez-Balaguer M, Bergoglio M, Víctor VM, Rocha M. Influence of obesity on atherogenic dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:549-56.
32. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10:2107-11.
33. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92:1163-92.
34. Tosi F, Negri C, Brun E, Castello R, Faccini G, Bonora E, et al. Insulin enhances ACTH-stimulated androgen and glucocorticoids metabolism in hyperandrogenic women. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:197-203.
35. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2010;111:607-13.
36. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.
37. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2006;113:1148-59.
38. Ujvari D, Hulchay M, Calaby A, Nybacka A, Byström B, Hirschber AL. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2014;doi: 10.1093/humrep/deu114 [Epub ahead of print.]
39. Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril.* 1989;52:703-25.
40. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, et al. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990;92:213-20.
41. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56(3):137-42.
42. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systemic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95:1073-9.
43. Aye MM, Kilpatrick ES, Aburima A, Wraith KS, Magwenzi S, Spurgeon B, et al. Acute hypertriglyceridemia induces platelet hyperactivity that is not attenuated by insulin in polycystic ovary syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2014; Doi 10.1161/JAHA.113.000706 [Epub ahead of print.]
44. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids.* 2012;77:295-9.
45. Alebic MS, Bulum T, Stojanovic N, Duvnjak L. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according the Rotterdam criteria. *Endocrine.* 2014; Doi 10.1007/s12020-014-0182-5. [Epub ahead of print.]
46. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E1047-54.
47. Buffington CK, Kitabchi AE. Evidence for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 1994;43:1367-72.
48. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, Beckmann MW, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:711-9.
49. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17:4-12.
50. Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1123-8.
51. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.
52. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4565-92.
53. Pasquali R, Vicennati V, Bertazzo D, Casimirri F, Pascal G, Tortelli O, et al. Determinants of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status. *Virgilio-Menopause Health Group. Metabolism.* 1997;46:5-9.
54. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:460-4.