

Perfil Hormonal e Metabólico em Pacientes Hirsutas com a Síndrome dos Ovários Policísticos

**Maira Poy
Denusa Wiltgen
Poli Mara Spritzer**

*Unidade de Endocrinologia
Ginecológica, Serviço de
Endocrinologia, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre e
Departamento de Fisiologia,
Universidade Federal do
Rio Grande do Sul,
Porto Alegre, RS*

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (PCOS) tem sido associada à resistência insulínica/hiperinsulinemia compensatória e a uma maior prevalência de intolerância aos carboidratos (ICH) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Há controvérsia na literatura sobre se a hiperinsulinemia, presente nas pacientes com PCOS, é independente ou não da obesidade. No presente estudo, avaliaram-se as características hormonais e o perfil metabólico glico-insulínico e lipídico em mulheres hirsutas com o diagnóstico de PCOS em comparação com pacientes com hirsutismo idiopático (IH), estratificadas de acordo com o índice de massa corporal (IMC \leq ou $>$ 25kg/m²). Foram dosados androgênios, SHBG, gonadotrofinas, além de glicose, lipídeos e lipoproteínas, insulina e pró-insulina. Foi também realizado o teste de tolerância oral à glicose (75g) para avaliação da curva de glicose e insulina. Concluímos que as pacientes com PCOS e IMC $>$ 25kg/m² apresentam maior prevalência de obesidade abdominal, de hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e curvas glicêmicas alteradas em relação às pacientes PCOS e IMC \leq 25kg/m² e ao grupo controle estudado de pacientes com hirsutismo idiopático. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:352-360)

Unitermos: Hiperinsulinemia; Hirsutismo; Síndrome dos ovários policísticos; Diabetes melito; Obesidade

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) was related to insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia and to a major prevalence of impaired glucose tolerance (IGT) and to type 2 diabetes mellitus (DM2). There is controversy whether hyperinsulinemia in PCOS is obesity-dependent or not. In the present study, hormonal aspects and metabolic profile were evaluated in hirsute patients with PCOS in comparison with patients with idiopathic hirsutism (IH), stratified according to body mass index (BMI \leq or $>$ 25kg/m²). Androgens, SHBG, gonadotropins as well as glucose, lipids and lipoproteins, insulin and proinsulin were measured. A 75g glucose oral tolerance test was also performed to evaluate the glucose and insulin curves. We conclude that patients with PCOS and BMI $>$ 25kg/m² presented higher prevalence of abdominal obesity, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and IGT and DM2 when compared to PCOS patients with BMI \leq 25kg/m² and with the control group of IH women. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/4:352-360)

Keywords: Hyperinsulinemia; Hirsutism; Polycystic ovary syndrome; Diabetes mellitus; Obesity

*Recebido em 24/04/01
Aceito em 30/04/01*

ASÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (PCOS) é uma condição clínica heterogênea caracterizada por hirsutismo, irregularidade menstrual, infertilidade e alterações endócrinas como o hiperandrogenismo e secreção inapropriada de LH. Além disso, um número considerável de pacientes com PCOS apresenta resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória (1-3).

A prevalência de PCOS depende dos critérios utilizados e da população estudada (4). Entre a população geral de mulheres a prevalência pode ser de 8% (5) e de 42% entre as hirsutas (6). Se considerarmos a presença de distúrbio menstrual, o diagnóstico de PCOS é obtido em 30-40% das pacientes com amenorréia primária ou secundária e em 80% das pacientes com oligomenorréia (7,8).

A apresentação clínica de pacientes com PCOS é muito variável e isto tem contribuído para as controvérsias no diagnóstico. Não há consenso sobre o fenótipo clínico desta síndrome. Em 1990, a conferência sobre PCOS realizada pelo *National Institutes of Health - National Institute of Child Health and Human Development* (NIH-NICHD) propôs os seguintes critérios para o diagnóstico: hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia, anovulação crônica e exclusão de outras causas como hiperplasia adrenal congênita forma não clássica (HAC-NC), hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e tumores androgênicos (9). A presença de cistos ovarianos à ultra-sonografia é consistente com o quadro clínico, mas não é essencial para o diagnóstico (10-13). Como já referido, distúrbios metabólicos associados à resistência insulínica e hiperinsulinemia parecem ter um papel significativo pelo menos numa parcela destas pacientes (14-18). Em especial, pacientes obesas com PCOS apresentam resistência à insulina e uma maior incidência de intolerância aos carboidratos (ICH) e diabetes melítus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e doença aterosclerótica cardiovascular (2,14,19-21).

Vários trabalhos têm demonstrado uma prevalência aumentada de curvas glicêmicas alteradas nas pacientes obesas com PCOS e esta frequência é significativamente maior que nos grupos controles emparelhados pelo IMC (22-24). A prevalência de curvas glicêmicas alteradas, descrita em estudos populacionais em mulheres na 3ª e 4ª décadas de vida (5,3% pelos critérios do *National Diabetes Data Group*) (25), é menor que a observada em PCOS obesas, colocando pacientes com PCOS como um grupo de risco para desenvolver DM2 (17).

O objetivo deste trabalho foi caracterizar o perfil antropométrico, hormonal e metabólico de pacientes com PCOS e compará-los ao de mulheres com ciclos regulares e ovulatórios e hirsutismo idiopático (HI), que foram emparelhadas pelo peso e idade.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes

A população em estudo incluiu pacientes hirsutas, consultadas consecutivamente durante um período de dois anos na Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A hiperplasia adrenal congênita, forma não clássica, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing e tumores secretores de androgênios foram excluídos por testes apropriados (26-28).

Quarenta e sete pacientes com idades entre 13 e 39 anos foram selecionadas para o estudo. Nenhuma usava qualquer medicação que pudesse interferir com as dosagens hormonais há pelo menos 3 meses. Vinte e sete pacientes foram diagnosticadas como PCOS e 20 como HI. Ambos os grupos foram estratificados de acordo com o índice de massa corporal (IMC) $\leq 25\text{kg/m}^2$ (peso normal - no) e $\text{IMC} > 25\text{kg/m}^2$ (sobrepeso/obesas - sp). Quatro subgrupos foram formados: HI no (n= 12), PCOS no (n= 9), HI sp (n= 8) e PCOS sp (n= 18).

O diagnóstico do PCOS foi baseado na presença de oligo/amenorréia, hirsutismo, níveis elevados de LH ou da razão LH/FSH e níveis elevados de pelo menos um androgênio. HI foi diagnosticado conforme descrito previamente (28), em pacientes hirsutas com ciclos regulares e ovulatórios (progesterona sérica em fase lútea $> 3,8\text{ng/mL}$), níveis de androgênios normais e sem qualquer outra doença subjacente.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todas as pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Protocolo do estudo

As medidas antropométricas incluíram peso, altura, medida da cintura e quadril. Foram calculados o IMC e a razão cintura quadril (RCQ). O estudo foi realizado após uma dieta de 3 dias com 300g de carboidratos e jejum de 12 horas. A avaliação hormonal e metabólica foi realizada durante a fase folicular do ciclo menstrual ou em qualquer dia nas pacientes amenorreicas. Foram dosados LH, FSH, testosterona, androstenediona e SHBG e calculado índice de testosterona livre (ITL) (testosterona total $\times 100/\text{SHBG}$).

Cada paciente descansou por 5 minutos após a inserção de cateter endovenoso antes do teste de tolerância à glicose via oral (TTGO) com 75g de glicose. As amostras de sangue foram obtidas em duplicata para dosagens de glicose (G) e insulina (I) basais (0') e aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Dosagens basais de colesterol total (CT), HDL-C e triglicerídeos (TG) e proinsulina (PROI) também foram realizadas. O LDL-C foi calculado pela fórmula $(CT - HDL-C + Tg/5)$.

A tolerância à glicose foi diagnosticada de acordo com WHO *STUDY GROUP*: Diabetes Mellitus (29). Foi utilizada a área sob a curva de insulina (ASCI), calculada pela regra trapezoidal, para a interpretação da curva de insulina, considerando como uma medida indireta da resistência à insulina. A razão insulina/glicose (I/G) foi calculada dividindo-se a insulina basal (mIU/mL) pela glicemia basal (mg/dL). Considerando-se valores normais máximos da insulinemia de 25mIU/mL e os da glicemia de 110mg/dL, e confirmando estes dados por uma curva ROC, definimos as pacientes com razão I/G > 23mUI/mg como hiperinsulinêmicas (30).

Dosagens bioquímicas e hormonais

A glicose foi medida pela técnica da oxidação da glicose, Mega Merck Kits (31). O LH e FSH foram medidos por análise específica imunofluorimétrica (Wallac, Turku, Finland) com respectivos coeficientes de variação (CVs) intra- e inter-ensaio de 6,7% e 11% para LH; e 6,6% e 10,2% para FSH. A sensibilidade foi de 0,12IU/L para LH e 0,05IU/L para FSH. A androstenediona sérica (A) foi medida por radioimunoensaio (RIE) (*Diagnostic Products Corporation-DPC*, Los Angeles, CA) com sensibilidade de 0,06ng/mL, CVs intra- e inter-ensaio de 4,2% e 7,8% respectivamente. Os níveis séricos de testosterona total (T) foram medidos por RIE (DPC, Los Angeles, CA) com sensibilidade de 0,04ng/mL, CVs intra- e inter-ensaio de 8,5% e 10,3% respectivamente. A dosagem de SHBG foi realizada pelo método imunoenzimático por quimioluminescência (DPC, Los Angeles, CA) com sensibilidade de 0,2nmol/L, CVs intra- e inter-ensaio de 6,1% e 8,0% respectivamente. A técnica de RIE com duplo anticorpo (CIS *bio international*, Massachusetts, USA), foi utilizada para medir os níveis séricos de insulina, com sensibilidade de 2,0uIU/mL, CVs intra- e inter-ensaio de 7,5% e 9% respectivamente. A técnica de RIE com único anticorpo (Linco, USA) mediu os níveis séricos de proinsulina com sensibilidade de 2,0pmol/L e CVs intra- e inter-ensaio de 3,45% e 8,5% respectivamente. As dosagens de colesterol total e frações e triglicerídeos foram feitas por método enzimático (Merck SMT)

Análise e estatística

A análise estatística foi realizada com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para o Windows, versão 6.0. Utilizaram-se os testes estatísticos paramétricos para as variáveis com distribuição normal, ANOVA e Neuman-Keuls para as comparações entre as amostras. Variáveis sem distribuição normal foram analisadas por testes estatísticos não paramétricos de Kruskal Wallis seguido pelo teste de Dunn. Para comparações de duas amostras independentes utilizou-se o teste U de Wilcoxon-Mann-Whitney. Coeficientes de correlação de Spearman foram usados para correlações simples lineares. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

As características clínicas e hormonais das pacientes com HI e PCOS estão apresentadas na tabela 1. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados quanto à idade, IMC, idade da menarca ou grau de hirsutismo. A razão cintura/quadril (C/Q) foi significativamente maior nas pacientes com PCOS em relação às HI ($0,85 \pm 0,11$ vs. $0,76 \pm 0,06$; $p < 0,01$). Com relação à avaliação hormonal, como era esperado, os valores de LH e androgênios foram significativamente mais elevados no grupo de pacientes com PCOS, enquanto que a concentração sérica de SHBG foi menor.

A tabela 2 mostra os parâmetros metabólicos das pacientes com PCOS e IH, estratificadas pelo IMC. A glicemia basal não diferiu entre os subgrupos, mas a glicemia aos 120min após TTGO (G120) foi mais elevada no subgrupo PCOS sp ($p < 0,001$). As pacientes com PCOS sp também apresentaram valores medianos significativamente mais elevados de I em jejum, PROI, razão I/G e razão PROI/G em relação aos subgrupos HI no e PCOS no ($p < 0,05$).

Em pacientes com PCOS observou-se que a razão I/G apresentou forte correlação com a razão I/G120min ($r = 0,78$; $p < 0,001$) e com a AUCI ($r = 0,74$; $p < 0,001$) (figuras 1A e B).

A prevalência de curvas glicêmicas alteradas nas pacientes com PCOS foi de 26% (7/27) sendo todas em pacientes com $IMC > 25\text{kg/m}^2$. Destas, duas foram compatíveis com DM2 e 5 com ICH. Entre as pacientes com HI apenas uma, com sobrepeso (5%) apresentou curva compatível com ICH. Todas as pacientes com $IMC \leq 25\text{kg/m}^2$ tiveram respostas glicêmicas normais ao TTGO.

A razão I/G foi usada para classificar as pacientes como normo ou hiperinsulinêmicas (ponto

Tabela 1. Características clínicas e hormonais de pacientes com HI e PCOS.

	HI (n= 20)	PCOS (n= 27)	
IDADE (anos)	23,0 ± 8,1	21,8 ± 6,2	NS
IMC (kg/m ²)	25,7 ± 6,2	29,0 ± 6,0	NS
C/Q	0,76 ± 0,06	0,85 ± 0,11*	0,009
MENARCA (idade)	12,2 ± 1,3	11,8 ± 1,8	NS
FERRIMAN	16,1 ± 6,1	17,2 ± 5,3	NS
FSH# (mUI/mL)	3,6 (2,9 - 4,4)	3,4(3,0 - 4,4)	NS
LH # (mUI/mL)	2,6 (2,5 - 4,5)	7,2 (6,6 - 9,9)	0,0000
LH/FSH #	0,7 (0,5 - 1,2)	2,1 (1,9 - 2,9)	0,0000
TT # (ng/mL)	0,43 (0,40 - 0,61)	0,85 (0,69 - 1,01)	0,0004
A# (ng/mL)	2,2 (1,7 - 2,4)	3,1 (2,7 - 3,7)	0,0015
SHBG # (nmol/L)	35,3 (29,8 - 47,8)	19,5 (20,3 - 34,4)	0,0271
ITL#	1,2 (1,0 - 1,8)	3,3 (2,8 - 5,4)	,0006

Valores em média ± DP (teste t de Student) ou # mediana e IC 95% (teste U de Mann-Whitney-Wilcoxon).

Tabela 2. Parâmetros metabólicos em pacientes com HI e PCOS estratificadas pelo IMC.

	IMC ≤ 25kg/m ²		IMC > 25kg/m ²		"p"
	IH pn (n= 12)	PCOS sp (n= 9)	IH pn (n= 8)	PCOS sp (n= 18)	
G basal (mg/dL)	88 (81,7 - 91,3)	81 (74,0 - 92,0)	92 (79,9 - 99,8)	92 (84,6 - 98,6)	NS
G 120min (mg/dL)	87 (75,0 - 93,3)	82 (76,6 - 95,0)	94,5 (78,5 - 134,5)	129 a,b (116,8 - 155,5)	0,0001
I basal (mUI/mL)	15,5 (13,1 - 19,0)	14,1 (11,1 - 23,9)	18,2 (11,9 - 31,1)	28,8 a,b (26,5 - 41,7)	0,0013
PROI (pmol/L)	5,1 (3,9 - 7,1)	4,7 (2,2 - 7,2)	5,6 (3,1 - 12,2)	8,8 a,b (6,7 - 12,0)	0,0336
I/G (mUI/ mg)	17 (15 - 21)	19 (13 - 27)	23 (14 - 33)	34 a,b (29 - 46)	0,0011
PROI/G (x 10 ²)	5,7 (4,6 - 8,2)	5,0 (2,7 - 8,5)	6,0 (3,7 - 12,8)	9,2 a,b (7,9-12,8)	0,035
(pmolx10 ⁻¹ / mg)					

Valores descritos como medianas e IC (95).

a p < 0,05 vs. HI pn; b p < 0,05 vs. PCOS pn

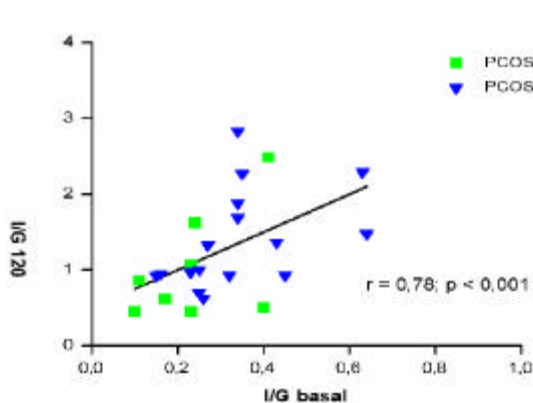


Fig. 1A

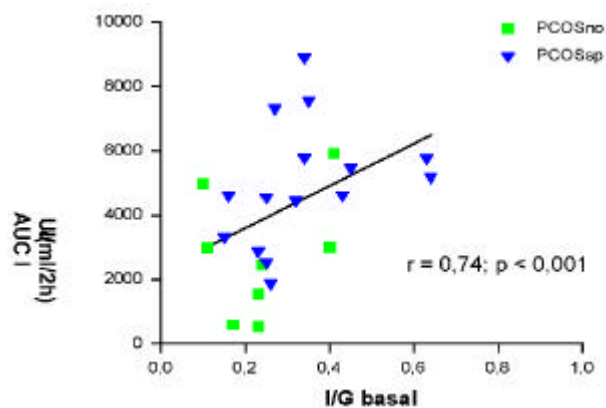


Fig. 1B

Figura 1. Correlações entre a razão I/G em jejum e (A) I/G 2 hs após 75g de glicose e (B) area sob a curva de insulina.

de corte 23 μ UI/mL) (30,32). Usando este critério, a prevalência de hiperinsulinemia foi maior nas pacientes com PCOS (67%) quando comparadas ao grupo HI (20%), e em sua maioria ocorreu entre pacientes com sobrepeso/obesas (tabela 3).

A tabela 4 mostra o estudo de correlações entre medidas antropométricas (IMC e C/Q), TT, ITL e SHBG com parâmetros metabólicos associados à hiperinsulinemia (insulinemia, I/G e AUC I). Observam-se correlações positivas e significativas entre as variáveis metabólicas e as antropométricas. Da mesma forma, verifica-se uma associação positiva entre hiperinsulinemia, TT e ITL e negativa com a SHBG. Com base nestes resultados, construiu-se o cálculo de correlações parciais entre ITL e variáveis metabólicas, corrigindo-se pelo IMC e C/Q. Como pode ser observado na linha inferior da tabela 4, a associação entre ITL e AUC I permanece significativa mesmo

quando corrigida para presença de obesidade e distribuição central da mesma.

A tabela 5 mostra os valores dos lipídios e lipoproteínas entre as pacientes estratificadas pelo IMC. As mulheres com PCOS sp apresentam valores significativamente mais elevados de CT, LDL-C e TG que as pacientes com HI e PCOS com peso normal. Observou-se uma tendência de níveis de HDL-C mais baixos nas mulheres com PCOS sp em relação aos demais grupos, mas não houve significância estatística. A prevalência de dislipidemia (CT > 200mg/dL) foi semelhante entre os grupos estudados: 30% (6/20) nas pacientes com HI e de 23% (6/27) nas pacientes com PCOS. Sete do total de mulheres estudadas apresentaram hipertrigliceridemia (TG > 150mg/dL). Destas, 86% (6/7) tinham PCOS e apenas uma apresentava HI. Das 7 mulheres com hipertrigliceridemia, 4 apresentaram curvas glicêmicas compatíveis com ICH e uma com DM2.

Tabela 3. Prevalência de hiperinsulinemia entre as pacientes com PCOS e HI utilizando-se o critério I/G > 23.

	HI (n = 20)		PCOS (n = 27)	
	I/G \leq 23	I/G > 23	I/G \leq 23	I/G > 23
IMC \leq 25	11 (55%)	1 (5%)	6 (22%)	3 (11%)
IMC > 25	5 (25%)	3 (15%)	3 (11%)	15 (56%)
TOTAL	16 (80%)	4 (20%)	9 (33%)	18 (67%)

Tabela 4. Correlações de medidas antropométricas, androgênios e SHBG com insulinemia, razão I/G e AUC I.

	I basal r (p)	I/G r (p)	AUC I r (p)
IMC	0,52 (0,000)	0,55 (0,000)	0,60 (0,000)
C/Q	0,48 (0,003)	0,44 (0,008)	0,61 (0,000)
TT	0,29 (0,047)	0,29 (0,046)	0,27 (NS)
SHBG	-0,59 (0,001)	-0,61 (0,000)	-0,57(0,000)
ITL	0,49 (0,001)	0,52 (0,001)	0,61 (0,000)
ITL# (IMC)	NS	NS	0,59 (0,000)
(C/Q)	NS	NS	0,46 (0,015)

Valores expressos como coeficiente de correlação de Spearman e (p)

correlação do ITL com insulinemia, razão I/G e AUC I corrigida pelo IMC e C/Q.

Tabela 5. Colesterol e frações e triglicerídeos em pacientes com IH e PCOS estratificadas pelo IMC.

	IMC ≤ 25		IMC > 25		"p"
	IH pn (n= 12)	PCOS sp (n= 9)	IH pn (n= 8)	PCOS sp (n= 18)	
C (mg/dL)	165,7 ± 11,0	141,9 ± 7,4	191,0 ± 12,2 ^b	183,5 ± 7,6 ^b	0,0174
LDL (mg/dL)	92,2 ± 4,9	83,0 ± 5,2	123,0 ± 9,4 ^{a,b}	116,0 ± 5,4 ^{a,b}	0,0004
HDL (mg/dL)	49,2 ± 6,7	47,3 ± 3,4	44,8 ± 7,2	37,8 ± 2,6	NS
TG # (mg/dL)	55,8 ± 5,1	57,3 ± 9,9	139,4 ± 39,0	148,1 ± 18,4 ^{a,b}	0,0001

Valores expressos como média ± EP.

^a vs. HI IMC ≤ 25; ^b vs. PCOS IMC ≤ 25.

DISCUSSÃO

No presente estudo, como em trabalhos prévios (28,30), utilizou-se como grupo controle pacientes com as mesmas manifestações clínicas de hiperandrogenismo periférico, maior sensibilidade cutânea aos androgênios, mas com ciclos regulares e ovulatórios e com níveis séricos de androgênios dentro dos limites da normalidade. Por outro lado, embora as pacientes com HI tivessem sido emparelhadas pelo peso e idade, a razão C/Q foi significativamente mais elevada entre as pacientes com PCOS em relação às pacientes com diagnóstico de HI. Este achado está de acordo com outros trabalhos na literatura que descreveram que a obesidade abdominal é um achado mais freqüente nas pacientes com PCOS (33).

Alterações nos parâmetros metabólicos avaliados, incluindo curvas glicêmicas alteradas, foram mais prevalentes nas pacientes com PCOS e sobrepeso/obesidade em relação aos outros subgrupos. Existe controvérsia na literatura a respeito da influência da obesidade sobre as alterações metabólicas em pacientes com PCOS. Para alguns autores, a hiperinsulinemia e suas conseqüências ocorrem mais freqüentemente em pacientes com PCOS independente de serem obesas ou apresentarem peso normal (1,23,24,34). Para outros grupos, a presença de obesidade tem um forte impacto negativo sobre os parâmetros metabólicos (20,33,35-39). Os resultados deste trabalho reforçam a segunda hipótese. A prevalência de curvas glicêmicas alteradas observadas neste trabalho é semelhante às descritas na literatura em que 20 a 40% das pacientes obesas com PCOS apresentam curvas glicêmicas alteradas (22,35). Outro aspecto que merece ser comentado é a relação entre IMC e C/Q elevada e uma maior prevalência de resistência insulínica e desenvolvimento de DM2 e dislipidemia (40,41). Dunaif e cols (42) mostraram que, no PCOS, a resistência hepática à ação da insulina só ocorre na pre-

sença de obesidade, levando à maior produção hepática de glicose e, assim, hiperglicemia e DM2.

No presente estudo, observou-se que a insulina, a PRO I, os valores basais da razão I/G e PROI/G mostraram-se significativamente mais elevados nas pacientes com PCOS e sobrepeso comparativamente às pacientes com diagnóstico de HI e PCOS sem sobrepeso. Estes dados estão de acordo com relatos na literatura mostrando que a hiperinsulinemia está freqüentemente presente em pacientes obesas com PCOS, mas não naquelas com peso normal (2,19,20). A análise da PRO I indica que na resistência insulínica o aumento na secreção de PRO I ocorre na mesma magnitude que elevações na insulinemia (43,44).

De acordo com estudos prévios, utilizou-se a relação I/G como critério para definir hiperinsulinemia (30,32). Já foi demonstrado que a razão I/G parece correlacionar-se com estimativas de resistência insulínica obtidas por *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico e com amostras freqüentes ao TTG endovenoso (FSIVGTT) (45,46). O trabalho de Caro e cols. mostrou que a razão insulina/glicose maior que 22pmol/mmol é sugestiva de resistência à insulina (47). Também, a insulinemia basal tem sido usada como uma medida da ação da insulina (48,49). Nossos resultados sugerem que a razão I/G basal > 23µUI/mg (I/G > 29,4pmol/nmol) pode ser um bom método para detectar a hiperinsulinemia nas pacientes com hiperandrogenismo, principalmente as obesas com PCOS. Ibañez e cols (50) não mostraram diferenças na razão I/G entre as pacientes estudadas, talvez por terem estudado meninas peri-puberais com pesos normais. Parra e cols (51), em 1994 e, recentemente Legro e cols (52) mostraram que a razão glicose/insulina basal pode ser uma medida útil para prever hiperinsulinemia ao estímulo com glicose nas mulheres com PCOS. O valor de corte da razão I/G 23µUI/mg estabelecido pelo nosso grupo é semelhante à razão G/I <4,5 mg/10⁻⁴ U usada por Legro e cols (52).

A prevalência de hiperinsulinemia em pacientes com PCOS e peso normal (11%) foi menor que a observada nas pacientes com PCOS e sobrepeso (56%). Outros estudos encontraram uma prevalência de hiperinsulinemia basal de 20 a 70% no PCOS (22,53,54) e de cerca de 25% em indivíduos normais (48,55).

Embora não esteja ainda bem estabelecida a relação de causalidade entre hiperinsulinemia e hiperandrogenemia, a associação entre ambas é bem conhecida. No presente estudo verificou-se uma correlação significativa entre os valores do ITL e os parâmetros de insulinemia, mesmo corrigindo-se pelos índices antropométricos. Estes resultados estão de acordo com trabalhos anteriores que encontraram correlações inversas entre os níveis de insulina basais e os níveis da SHBG (15,20,56,57).

O perfil lipídico das pacientes estudadas mostrou valores de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides mais elevados nas pacientes com sobrepeso, independente do diagnóstico etiológico do hirsutismo. Observou-se, ainda, uma tendência a níveis de HDL mais baixos e uma prevalência de hipertrigliceridemia mais elevada nas pacientes com PCOS com sobrepeso/obesas. Assim, as medidas antropométricas parecem determinar um maior impacto negativo no perfil lipídico, principalmente sobre os triglicérides nas pacientes com IMC > 25kg/m² com PCOS. Estes resultados estão de acordo com outros trabalhos na literatura, que também encontraram níveis mais elevados de TG nas pacientes obesas com PCOS, e que a obesidade abdominal é um preditor independente da hipertrigliceridemia nestas pacientes (36,39,41).

Em conclusão, os dados do presente trabalho reforçam a noção de que pacientes com sobrepeso/obesas e com PCOS: 1) apresentam mais frequentemente alterações nos parâmetros de glicemia e insulinemia basais e ao estímulo com glicose em relação às de peso normal; 2) têm maior prevalência de hipertrigliceridemia, ICH e DM2, o que justifica a investigação do perfil metabólico destas pacientes; 3) a hiperinsulinemia se correlaciona com o grau de hiperandrogenemia.

REFERÊNCIAS

1. Dunaif A, Futterweit W, Segal KR, et al. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
2. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Enhanced early insulin response to glucose in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1052-8.
3. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Immunol* 1995;96:520-7.
4. Spritzer PM, Oppermann-Lisbôa K. Hiperandrogenismo. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP & cols. *Rotinas em Ginecologia*. São Paulo:Artes Médicas, 4ª ed, 2001 (no prelo).
5. Michelmores KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol* 1999;51:779-86.
6. Lisboa KO, Mattiello S, Spritzer PM. Diagnóstico etiológico do hirsutismo em uma amostra de 122 pacientes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997;41:18-23.
7. Goldzieher JW, Young RL. Selected aspects of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21(1):141-71.
8. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-61.
9. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Evans JR, Hersaltine S, Marriam GR, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*, Boston:Blackwell, 1992:3784.
10. Polson DW, Adams J, Franks S, et al. Polycystic ovaries - a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-2.
11. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986;293:355-9.
12. Farquhar CM, Birdsall M, Mannign P, Mitchell JM, Farnace JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1994;134:67-72.
13. Herter LD, Magalhães JA, Spritzer PM. Relevance of the determination of ovarian volume in adolescent girls with menstrual disorders. *J Clin Ultrasound* 1996;24:243-8.
14. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of NIDDM. *Am J Med* 1995;98 (suppl.1A):33-9.
15. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history on circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-13.
16. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c 17a activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 1996;335(9):617-23.
17. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome. Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
18. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications (review). *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:111-22.
19. Dale PO, Tambo T, Vaaler S, et al. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-91.

20. Morales AJ, Laughlin GA, Yen SSC, et al. Insulin, somatotrophic and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2854-64.
21. Nestler JE. Insulin regulation of human ovarian androgens (review). **Human Reprod** 1997;12(suppl 1):53-62.
22. Dunaif A, Green G, Phelps RG, et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:499-507.
23. Dunaif A, Finegood DT. b-Cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:942-7.
24. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1983;57:356-62.
25. Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. **Diabetes** 1987;36:523-34.
26. Spritzer PM, Billaud L, Thalabard JC, et al. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70(3):642-6.
27. Aziz R, Dewailly D, Owerbach D. Non-classic adrenal hyperplasia: current concepts. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:810-5.
28. Spritzer PM, Oppermann-Lisbôa K, Mattiello S, Lhullier F. Spironolactone as a single agent for long-term therapy of hirsute patients. **Clin Endocrinol** 2000;52:587-94.
29. Who Study Group: Diabetes Mellitus. **World Health Org Tech Rep Ser** 1985;727:Geneva, WHO.
30. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin levels in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. **Hum Reprod** 2001 (no prelo).
31. Banauch D, Brummer W, Ebeling H, et al. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system. **Biochem** 1975;13:101-7.
32. Spritzer PM, Maturana MA, Farias A, Bittencourt Jr PIH. Nitric oxide levels and hyperinsulinemia in postmenopausal women: relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. In: Genazzani AR, Petraglia F. **Rec Res Gynecol Endocrinol** 2001 (no prelo).
33. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women. **Diabetes** 1996;45:633-8.
34. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, et al. Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:1636-40.
35. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. **Diabetes Care** 1999;22:141-6.
36. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. **Am J Obst Gynecol** 1988;159:423-7.
37. Rojanasakul A, Chailurkit L, Sirimonglikasem R, et al. Serum lipids and lipoproteins in women with polycystic ovarian disease with different body mass index. **Int J Gynecol Obst** 1988;27:401-6.
38. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, et al. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. **Clin Endocrinol** 1990;33:119-31.
39. Julien P, Vohl MC, Gaudet D, et al. Hyperinsulinemia and abdominal obesity affect the expression of hypertriglyceridemia in heterozygous familial lipoprotein lipase deficiency. **Diabetes** 1997;46(12):2063-8.
40. Ross SJ, Poehlman ET, Johnson RK, et al. Body fat distribution predicts cardiac risk factors in older female coronary patients. **Cardiopulm Rehabil** 1997; 17(6): 419-27.
41. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1997;26(4):893-913.
42. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. **Diabetes** 1992;41:1257-66.
43. Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, et al. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. **Diabetes** 1997;46:1990-5.
44. Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, et al. Disproportionately elevated proinsulin in Pima indians with noninsulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1247-53.
45. Cederholm J, Wibell L. Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test. **Scand J Clin Lab Invest** 1985;45:741-51.
46. Cederholm J, Wibell L. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. **Diabetes Res Clin Pract** 1990;10:167-75.
47. Caro JF. Insulin resistance in obese and non-obese man. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:691-5.
48. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? **Am J Epidemiol** 1993;137:959-65.
49. Kahn R. Consensus Development Conference on Insulin Resistance (American Diabetes Association): 5-6 November 1997. **Diabetes Care** 1998;21:310-4.
50. Ibañez L, Potau N, Carrascosa A, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81(3):1237-43.
51. Parra A, Ramirez A, Espinosa de Los Monteros A. Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. **Rev Invest Clin** 1994;46:363-8.
52. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83(8):2694-8.

53. Reis RM, Foss MC, Silva de Sá MF, et al. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. **Gynecol Endocrinol** 1995;9:45-50.
54. Goldzieher JW, Young RL. Select aspects of polycystic ovarian disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1992;21:141-71.
55. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;64:1169-73.
56. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduced serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:1027.
57. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the PCOS. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:83-9.

Endereço para correspondência:

Poli Mara Spritzer
Departamento de Fisiologia,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Sarmiento Leite 500
90.050-170 Porto Alegre, RS
Fax: (051) 316-3453
e.mail: spritzer@vortex.ufrgs.br