Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos

**Influência da síndrome dos ovários
policísticos e da obesidade em parâmetros
vasculares relacionados ao processo de
aterogênese**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de concentração: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes

Co-orientadora: Profa. Dra. Silvia Helena Gelás Lage

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barcellos, Cristiano Roberto Grimaldi

Influência da síndrome dos ovários policísticos e da obesidade em parâmetros vasculares relacionados ao processo de aterogênese / Cristiano Roberto Grimaldi Barcellos. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Endocrinologia.

Orientador: José Antonio Miguel Marcondes.

Co-orientadora: Silvia Helena Gelás Lage.

Descritores: 1.Síndrome do ovário policístico 2.Obesidade 3.Aterosclerose
4.Endotélio vascular

USP/FM/SBD-227/08

Dedicatória

Dedico esta tese aos meus pais.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Antonio Miguel Marcondes, pelos ensinamentos, pela dedicação, compreensão e disponibilidade na realização desta tese.

À Profa. Dra. Silvia Helena Gelás Lage, pela oportunidade, pela confiança e pelo incentivo.

À Dra. Michelle Patrocínio Rocha, pelo carinho e companheirismo durante todas as etapas deste trabalho.

À Dra. Daniella de Grande Curi, pela amizade e auxílio em todos os momentos.

À Dra. Sylvia Asaka Yamashita Hayashida, pela inestimável contribuição no desenvolvimento deste projeto.

À Angela Romano, pelo profissionalismo, pela amizade e, principalmente, pela competência na obtenção das imagens vasculares.

À Disciplina de Endocrinologia e à Prof. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça, pelo apoio e pelo incentivo.

Aos funcionários da Endocrinologia, Rubens, Márcia, Maria Aparecida e Rosana, pela colaboração e pelo carinho.

A todos os funcionários do ambulatório de Endocrinologia, em especial para Cássia, Irene, Sebastiana e Selma, pelo carinho para comigo e para com as pacientes.

Às funcionárias da secretaria da UTI do InCOR, Mônica e Margareth, pela disposição em ajudar.

Aos funcionários do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/ LIM-42, pela realização das dosagens hormonais.

Aos amigos e preceptores do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos, por contribuírem para a minha formação e pelo apoio concedido.

À Dra. Vivian Estefan, pela amizade e pelo incentivo.

Aos amigos e professores da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba (PUC/SP), Maria Helena, Magali, Maria Tereza, Alexandre e João Carlos, pelos primorosos ensinamentos em endocrinologia e pelo incansável apoio durante a execução deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Ferraz de Sampaio Neto, pela amizade, pelas valiosas sugestões e pelo incentivo durante a realização desta tese.

À Dra. Tatiana Camargo Pereira Abrão, pelo companheirismo e pela ajuda concedida desde o meu ingresso nesta jornada.

À Dra. Ana Paula Cavalcante Normando, pela constante disposição em ajudar.

Ao Dr. Gustavo Maciel, pelas idéias concedidas, pelo apoio e pelo incentivo.

Ao Antonio Amarante, pela elaboração do estudo estatístico.

À Maria Beatriz Dias Seiffert de Assis, pela revisão ortográfica e de inglês.

Ao Josué Moreira de Souza, do Serviço de Documentação Científica da FMUSP, pela formatação desta tese.

A todos os meus familiares, pelo carinho e pelo incentivo.

Ao Luiz Antônio Grimaldi Cyrino, pela inspiração e pelo carinho, que tornaram esta tese ainda mais especial.

À minha namorada Cristina, por seu sorriso sempre confortante, pelo inesgotável carinho para comigo e pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao Dr. Jorge Luiz Evangelisti Farah e família, pela amizade e colaboração.

À Maria Luiza Guerra, pelo apoio concedido durante todo o período da pós-graduação e, principalmente, pela amizade.

A todos os que participaram direta ou indiretamente da execução deste trabalho.

Às pacientes e voluntárias que participaram deste estudo, pelo desprendimento, pela confiança e pela disponibilidade.

À FAPESP e a CNPQ, pelo apoio financeiro.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Síndrome dos Ovários Policísticos.....	2
1.2 SOP e Distúrbios Metabólicos.....	4
1.2.1 SOP e Obesidade.....	4
1.2.2 SOP e Distúrbios do Metabolismo da Glicose	5
1.2.3 SOP e Distúrbios do Metabolismo dos Lípides.....	6
1.2.4 SOP e Distúrbios da Pressão Arterial.....	6
1.2.5 SOP e Síndrome Metabólica	7
1.2.6 SOP e Adiponectina	8
1.3 SOP e Risco Cardiovascular	9
1.3.1 Andrógenos e Risco Cardiovascular.....	10
1.4 Obesidade e Risco Cardiovascular	11
1.5 Endotélio	13
1.5.1 Resistência à Insulina e Função Endotelial	14
1.5.2 Avaliação da Função Endotelial.....	18
1.5.3 Obesidade e Função Endotelial.....	19
1.5.4 Função Endotelial na SOP	20
1.6 Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida.....	21
1.6.1 Obesidade e Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida	22
1.6.2 Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida na SOP.....	24
1.7 Complacência Arterial	25
1.7.1 Obesidade e Complacência Arterial	26
1.7.2 Complacência Arterial na SOP	27
1.8 Justificativa para o estudo de Parâmetros Vasculares associados à Aterogênese envolvendo a presença da Síndrome dos Ovários Policísticos e da Obesidade	28
2. OBJETIVOS.....	30
3. MÉTODOS.....	32
3.1 Seleção das Pacientes.....	33
3.2 Protocolo	35
3.2.1 Procedimentos.....	36
3.3 Métodos	45
3.3.1 Avaliação Bioquímica e Hormonal (duplicata)	45
3.4 Análise Estatística	46

4. RESULTADOS.....	49
4.1 Caracterização dos grupos de acordo com os critérios de seleção.....	50
4.1.1 Parâmetros Clínicos, Antropométricos e Ultra- sonográficos	51
4.1.2 Parâmetros Hormonais e SHBG.....	53
4.1.3 Parâmetros Metabólicos	55
4.1.4 Parâmetros Vasculares	57
4.2 Caracterização dos grupos de acordo com os fatores SOP e Obesidade.....	58
4.2.1 Idade.....	59
4.2.2 Índice de Massa Corpórea.....	59
4.2.3 Circunferência Abdominal.....	59
4.2.4 Pressão Arterial Sistólica.....	59
4.2.5 Pressão Arterial Diastólica.....	60
4.2.6 Colesterol Total.....	60
4.2.7 HDL-colesterol	60
4.2.8 LDL-colesterol.....	60
4.2.9 Triglicérides	61
4.2.10 Glicose de Jejum	61
4.2.11 Hormônio Luteinizante.....	61
4.2.12 Hormônio Folículo-estimulante	62
4.2.13 Testosterona Total.....	62
4.2.14 Testosterona Livre.....	62
4.2.15 Sulfato de Dehidroepiandrosterona	63
4.2.16 Estradiol.....	63
4.2.17 Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais	64
4.2.18 Adiponectina.....	64
4.2.19 Insulina de Jejum.....	64
4.2.20 Modelo Homeostático de Resistência à Insulina	65
4.2.21 Área sob a Curva de Insulina	65
4.2.22 Espessura Íntima-média da Artéria Carótida Comum.....	65
4.2.23 Complacência da Artéria Carótida Comum	66
4.2.24 Dilatação mediada pelo fluxo na Artéria Braquial	66
4.3 Análises de correlações entre os perfis e suas variáveis	68
4.3.1 Correlações canônicas globais	68
4.3.2 Coeficientes de correlação de Pearson globais.....	68
4.3.3 Correlações canônicas nas pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos	70
4.3.4 Correlações canônicas nas mulheres controles	71
5. DISCUSSÃO	72
6. CONCLUSÕES.....	83
7. ANEXOS.....	85
8. REFERÊNCIAS	161

Lista de Abreviaturas

17-OHP	17-hidroxiprogesterona
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
AGL	ácidos graxos livres
ASCI	área sob a curva de insulina
CA	circunferência abdominal
CP-ACC	complacência da artéria carótida comum
CT	colesterol total
Controle-N	grupo controle com índice de massa corpórea normal
Controle-O	grupo controle com obesidade
DAC	doença arterial coronariana
Dd	diâmetro carotídeo na diástole
DHEAS	sulfato de dehidroepiandrosterona
DLP	dislipidemia
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DMF	dilatação mediada pelo fluxo
DMN	dilatação mediada por nitrato
DP	desvio-padrão
eNOS	óxido nítrico sintase endotelial
E ₂	estradiol
EIM	espessura íntima-média
EIM-AC	espessura íntima-média da artéria carótida
EIM-ACC	espessura íntima-média da artéria carótida comum
ET-1	endotelina-1
et al.	e outros
FNC-21	forma não clássica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência da 21 α -hidroxilase
FSH	hormônio folículo-estimulante
GDP	difosfato de guanosina
GMPc	monofosfato de guanosina cíclico

GnRH	hormônio liberador das gonadotrofinas
GTP	trifosfato de guanosina
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	HDL-colesterol
HOMA-IR	modelo homeostático de resistência à insulina
HR	hiperemia reativa
ICAM-1	molécula de adesão intercelular
IL-6	interleucina-6
IMC	índice de massa corpórea
IRS-1	substrato do receptor da insulina-1
LDL-C	LDL-colesterol
LH	hormônio luteinizante
Lp(a)	lipoproteína a
MAPK	proteína quinase ativada por mitógeno
MEK	proteína quinase ativada por mitógeno/quinase-quinase regulada por sinal extracelular
MCP-1	proteína-1 de atração química de monócitos
n	número
NO	óxido nítrico
NS	não significante
<i>p</i>	nível de significância
P	progesterona
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAI-1	inibidor do ativador do plasminogênio
PAS	pressão arterial sistólica
PDK-1	quinase dependente de fosfoinositol-1
PI3K	fosfatidilinositol 3-quinase
PRL	prolactina
RI	resistência à insulina
SHBG	globulina ligadora de esteróides sexuais
SM	síndrome metabólica
SOP	síndrome dos ovários policísticos
SOP-N	síndrome dos ovários policísticos com índice de massa corpórea normal

SOP-O	síndrome dos ovários policísticos com obesidade
T4L	tiroxina livre
TG	triglicérides
THBP4	tetra-hidrobiopterina
TL	testosterona livre
TNF- α	fator de necrose tumoral alfa
tPA	ativador do plasminogênio tecidual
TSH	hormônio tireotrófico
TT	testosterona total
TL	testosterona livre
TTOG	teste de tolerância oral à glicose
VCAM-1	molécula de adesão de célula vascular
VLDL-C	VLDL-colesterol

Lista de símbolos

°C	grau Celsius
%	porcentagem
/	por
=	igual a
>	maior que
≥	maior ou igual que
±	mais ou menos
μg	micrograma
μUI/mL	microunidade internacional por mililitro
ΔD	variação do diâmetro entre sístole e diástole
π	pi
®	marca registrada
cm	centímetro
dL	decilitro
g	grama
h	hora
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
L	litro
m ²	metro quadrado
mg	miligrama
mg/dL	miligrama por decilitro
mg/m ²	miligrama por metro quadrado
MHZ	megahertz
min	minuto
mL	mililitro
mmHg	milímetros de mercúrio
mmol/L	milimol por litro
ms	milissegundos
N	Newton

ng	nanograma
ng/dL	nanograma por decilitro
ng/mL	nanograma por mililitro
nmol/L	nanomol por litro
<i>p</i>	nível de significância
pg/mL	picograma por mililitro
pmol/L	picomol por litro
UI/L	unidade internacional por litro
vs	<i>versus</i>
x	vezes

Lista de Siglas

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AES	<i>Androgen Excess Society</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
InCOR	Instituto do Coração
NCEP/ATP II	<i>National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel II</i>
NCEP/ATP III	<i>National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III</i>
NIH	<i>National Institute of Health</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Resumo

Barcellos CRG. *Influência da síndrome dos ovários policísticos e da obesidade em parâmetros vasculares relacionados ao processo de aterogênese* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 180p.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a obesidade estão associadas ao aumento do risco cardiovascular, mas não está estabelecido se tal aumento é determinado por estas condições propriamente ditas ou pelos fatores de risco cardiometabólicos a elas associados. Objetivo: determinar, em mulheres jovens e sem fatores de risco cardiometabólicos, a influência da SOP e da obesidade sobre parâmetros vasculares relacionados ao processo de aterogênese. Métodos: foram estudadas pacientes com SOP, subdivididas em portadoras de índice de massa corpórea (IMC) normal e obesas, as quais foram comparadas a mulheres sem SOP (grupo controle) pareadas para o IMC. Foram excluídas participantes tabagistas, com distúrbios do metabolismo da glicose, hipertensão arterial, LDL-C ≥ 160 mg/dL e triglicérides ≥ 250 mg/dL. Foram avaliados parâmetros clínicos, laboratoriais (perfis hormonal e metabólico) e vasculares [espessura íntima-média da artéria carótida comum (EIM-ACC), complacência da artéria carótida comum (CP-ACC) e função endotelial da artéria braquial (DMF)], os quais foram avaliados de maneira não-invasiva através de imagens ultrassonográficas de alta-resolução. Para determinar a influência da SOP e da obesidade sobre tais parâmetros, foram formados grupos de acordo com a presença ou ausência de tais condições: *grupo SOP vs grupo Controle*, independentemente do IMC; *grupo IMC normal vs grupo Obesidade*, independentemente da presença da SOP. Resultados: Foram selecionadas 25 pacientes com SOP, sendo 10 com IMC normal ($34,0 \pm 3,2$ kg/m²) e 15 obesas ($22,4 \pm 2,1$ kg/m²) e 23 mulheres controles (12 com IMC normal e 11 obesas). As médias de testosterona livre das pacientes com SOP foram significativamente superiores às médias das mulheres controles, independentemente do IMC. As médias do HOMA-IR e da área sob a curva de insulina das pacientes obesas com SOP foram significativamente superiores às observadas nas pacientes com SOP portadoras de IMC normal e mulheres controles. A média da EIM-ACC das pacientes obesas com SOP foi significativamente superior à das mulheres controles com IMC normal ($50,0 \pm 4,0$ vs $47,0 \pm 3,0$ mm. 10^{-2} ; $p < 0,05$). As médias da CP-ACC e da DMF foram semelhantes entre pacientes com SOP e mulheres controles, independentemente do IMC. Para avaliar a influência da SOP e da obesidade, as comparações foram, respectivamente: *grupo SOP (n=25) vs grupo Controle (n=23)*; *grupo IMC normal (n=22) vs grupo Obesidade (n=26)*. A faixa etária global foi de $26,0 \pm 4,7$ anos. Tanto a SOP quanto a obesidade influenciaram os parâmetros de resistência insulínica. A média da

EIM-ACC foi maior no *grupo SOP* do que no *grupo Controle* ($49,1 \pm 1,0$ vs $47,2 \pm 1,0$ mm. 10^{-2} ; $p < 0,05$) e semelhante entre os grupos *IMC normal* e *Obesidade* ($49,1 \pm 1,0$ vs $47,3 \pm 1,0$ mm. 10^{-2} ; NS). Não foi observada influência da SOP ou da obesidade na CP-ACC e na DMF. Os parâmetros vasculares estudados não se correlacionaram com as outras variáveis analisadas entre as pacientes com SOP e entre as mulheres controles. Conclusão: Em mulheres jovens e sem fatores de risco cardiometabólicos, a presença da SOP teve influência no aumento da EIM-ACC. Assim, a EIM-ACC pode ser o marcador inicial do processo de aterogênese nesse grupo de pacientes.

Descritores: 1. Síndrome do ovário policístico 2. Obesidade 3. Aterosclerose 4. Endotélio vascular

Summary

Barcellos CRG. *Influence of polycystic ovary syndrome and obesity on vascular parameters related to the process of atherogenesis* [thesis]. Sao Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 180p.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and obesity are related to the increase in cardiovascular risk, but it is still not known if such risk is due to these conditions themselves or to the cardiometabolic risk factors associated with them. Objective: determine, in young women without cardiometabolic risk factors, the influence of PCOS as well as obesity on vascular parameters related to the process of atherogenesis. Methods: We studied patients with PCOS, subdivided in patients with normal body mass index (BMI) and obesities, who were compared with women without PCOS (control group) pairwise matched for BMI. We excluded smoking subjects, subjects with glucose metabolism disturbances, with arterial hypertension, LDC -L ≥ 160 mg/dl and with triglycerides ≥ 250 mg/dl. We evaluated clinical, laboratory (hormonal and metabolic profiles) and vascular parameters [common carotid artery intima-media thickness (CCA-IMT), compliance of common carotid artery (CP-CCA) and endothelium function of the brachial artery (FMD)], through a non-invasive method using high resolution ultrasound imaging. In order to determine the influence of PCOS and obesity on such parameters, groups were formed according to the presence or absence of such conditions: *PCOS group vs Control group*, independently of BMI; *normal BMI group vs obesity group*, independently of PCOS presence. Results: Twenty-five patients with PCOS were selected, being 10 with normal BMI (34.0 ± 3.2 kg/m²), 15 obesities (22.4 ± 2.1 kg/m²) and 23 control women (12 with normal BMI and 11 obesities). The mean values of free testosterone in PCOS patients were significantly higher than the means in controls, independently of BMI. The means of HOMA-IR and the area under the insulin curve in obese PCOS patients were significantly higher than the ones observed in PCOS patients with normal BMI and controls. The means of CCA-IMT in obese PCOS patients was significantly higher than in controls with normal BMI (50.0 ± 4.0 vs 47.0 ± 3.0 mm. 10^{-2} ; $p < 0.05$). The means of CP-CCA and FMD were similar between PCOS patients and controls, independently of BMI. To evaluate the influence of PCOS and obesity, the comparisons were respectively: *PCOS group (n=25) vs Control group (n=23)*; *normal BMI group (n=22) vs Obesity group (n=26)*. Global age range was 26.0 ± 4.7 years. PCOS as well as obesity influenced the insulin resistance parameters. The means of CCA-IMT was higher in PCOS group than in Control group (49.1 ± 1.0 vs 47.2 ± 1.0 mm. 10^{-2} ; $p < 0.05$) and similar between normal BMI and Obesity groups (49.1 ± 1.0 vs 47.3 ± 1.0 mm 10^{-2} ; NS). It was not observed any influence of PCOS or obesity in CP-CCA and in FMD. The vascular parameters studied did not correlate with the other variables analyzed between PCOS patients and controls. Conclusions: In young women without cardiometabolic risk factors, the presence of PCOS

had influence on the increase of CCA-IMT. Thus, CCA-IMT might be the initial marker of the atherogenic process in this group of patients.

Descriptors: 1. Polycystic ovary syndrome 2. Obesity 3. Atherosclerosis 4. Endothelium vascular

1. INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome dos Ovários Policísticos

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns, afetando 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva¹. A SOP foi descrita inicialmente por Stein e Leventhal (1935), os quais observaram uma associação entre amenorréia, hirsutismo e obesidade com ovários de aspecto policístico². A heterogeneidade dos achados histológicos e das características clínicas levou ao estabelecimento do termo “síndrome dos ovários policísticos”.

Em 1990, durante encontro organizado pelo *National Institute of Health* (NIH), foi elaborado um consenso para definição do critério diagnóstico da SOP, que se baseou na presença de hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia e anovulação crônica, com exclusão de causas secundárias de hiperandrogenismo; dentre elas, a hiperplasia congênita de adrenal por deficiência da 21 α -hidroxilase (FNC-21), disfunções tireoidianas, síndrome de Cushing, neoplasias secretoras de andrógenos ou uso de andrógenos exógenos (Figura 1)³.

Em 2003, um novo consenso foi elaborado pelas Sociedades Européia e Americana de Reprodução Humana (Consenso de *Rotterdam*), o qual caracterizou o diagnóstico da SOP pela presença de dois dos três critérios a seguir: disfunção menstrual, hiperandrogenismo e/ou

hiperandrogenemia e morfologia ovariana policística à ultra-sonografia, com a exclusão de causas secundárias de hiperandrogenismo (Figura 1) ⁴.

Em 2006, a *Androgen Excess Society* (AES) sugeriu um novo consenso para o diagnóstico da SOP, o qual considerou a presença de hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia característica obrigatória, acompanhada da presença de anovulação crônica e/ou ovários policísticos, com exclusão de causas secundárias de excesso de andrógenos (Figura 1) ⁵. A SOP, independentemente do consenso utilizado, permanece como uma síndrome, na qual a presença de um único critério não é suficiente para o diagnóstico.

<i>National Institute of Health (NIH)</i>	<i>Consenso de Rotterdam</i>	<i>Androgen excess Society (AES)</i>
<u>Presença dos 2 critérios:</u>	<u>Presença de 2 dos 3 critérios:</u>	<u>Presença dos 2 critérios:</u>
Anovulação crônica + Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia	Anovulação crônica + Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia + Ovários policísticos	Hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia + Anovulação crônica e/ou ovários policísticos
Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo	Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo	Exclusão de outras causas de hiperandrogenismo

Figura 1. Representação dos consensos para o diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos

1.2 SOP e Distúrbios Metabólicos

A associação de alterações metabólicas em mulheres hiperandrogênicas é conhecida há muito tempo. Em 1921, Joseph Achard e Emile Thiers descreveram a presença de *diabetes mellitus* (DM) em mulheres com hiperandrogenismo e denominaram o quadro como *diabète des femmes à barbe* ou “diabetes da mulher barbada”⁶. Em 1947, foi descrita em mulheres hiperandrogênicas com DM, a presença de *acanthosis nigricans*, uma manifestação clínica de resistência à insulina (RI)⁷. Em 1980, Burghen et al.⁸, em estudo controlado, sugeriram a presença de RI em pacientes com SOP, no qual as portadoras da síndrome apresentaram maior resposta de insulina após sobrecarga de glicose quando comparadas ao grupo controle⁸.

A prevalência de RI na SOP é de aproximadamente 50%¹ e decorre, pelo menos em parte, de defeitos de sinalização insulínica no ambiente intracelular⁹. Assim, a RI pode estar presente nas pacientes com a síndrome independentemente do índice de massa corpórea (IMC)¹⁰. Apesar disso, há evidências de que a obesidade amplifica essa RI^{9,10,11}.

1.2.1 SOP e Obesidade

A prevalência de obesidade na SOP varia de 16% a 80%, de acordo com a população estudada⁹. No ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), a prevalência de obesidade na SOP foi de 34,1%. Quando foram incluídas na

casuística portadoras de sobrepeso, ou seja, pacientes com IMC igual ou superior a 25 kg/m^2 , tal prevalência aumentou para 65,9%¹². Esta prevalência é maior do que a observada na população geral do sexo feminino em nosso meio. Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) sobre o período de 2002 a 2003, a prevalência de obesidade em mulheres da população geral com idades superiores a 20 anos foi de 13,1% no Brasil e de 13,9% na área urbana da região sudeste¹³. Outro estudo, publicado em 2005, demonstrou prevalência de obesidade de 15,1% em mulheres de 15 a 59 anos na cidade de São Paulo¹⁴.

1.2.2 SOP e Distúrbios do Metabolismo da Glicose

A prevalência de distúrbios do metabolismo da glicose (intolerância à glicose e DM tipo 2) na SOP é maior do que a observada na população geral para a mesma faixa etária. Nos Estados Unidos, as prevalências desses distúrbios em pacientes com SOP foram de 31,1% para intolerância à glicose e 1,5% para DM tipo 2¹⁵; enquanto na Tailândia, foram de 20,3% e 9,5%, respectivamente¹⁶. No ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas da FMUSP, observamos prevalência de 27,0% para intolerância à glicose e 4,8% para DM tipo 2¹². Estes dados estão baseados nos valores de glicemia obtidos aos 120 minutos no teste de tolerância oral à glicose (TTOG), de acordo com os critérios da *World Health Organization* (WHO)¹⁷. Por outro lado, na população geral brasileira, as prevalências de intolerância à glicose e DM tipo 2 em indivíduos com idades entre 30 e 39 anos foram de 5,9% e 2,7%, respectivamente¹⁸.

Um fato observado nos estudos que avaliaram a frequência de intolerância à glicose e DM tipo 2 é a maior prevalência desses distúrbios em pacientes com IMC mais elevado^{12,15,16}. Em nosso estudo, a exemplo do observado por Legro et al. e Weerakiet et al., a prevalência para tais distúrbios aumentou de acordo com o IMC, tendo sido de 25,0% nas pacientes de IMC normal, 28,8% nas portadoras de sobrepeso e 41,1% nas obesas¹².

1.2.3 SOP e Distúrbios do Metabolismo dos Lípides

Em relação ao metabolismo dos lípides na SOP, a prevalência de anormalidades varia de 70% a 75%^{19,20}. Já foram descritas diversas formas de dislipidemia (DLP) na SOP, como elevação das LDL-colesterol (LDL-C)¹⁹ e triglicérides^{21,22} assim como redução das HDL-colesterol (HDL-C), sendo esta última a alteração mais comumente encontrada^{20,22}. O excesso de peso também influenciou na prevalência de DLP. No ambulatório de hirsutismo do Hospital das Clínicas da FMUSP, a prevalência da DLP foi de 75%, aumentando de acordo com o IMC (40%, 70% e 91% para as pacientes com IMC normal, com sobrepeso e com obesidade, respectivamente)²⁰.

1.2.4 SOP e Distúrbios da Pressão Arterial

Os níveis de pressão arterial (PA) apresentam o mesmo comportamento observado para o metabolismo da glicose e dos lípides, sendo também mais elevados em pacientes com maior IMC. No ambulatório

de hirsutismo do Hospital das Clínicas da FMUSP, observou-se que os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) foram significativamente maiores em pacientes com IMC acima de 25 kg/m^2 , enquanto que os de pressão arterial diastólica (PAD), acima de 30 kg/m^2 . Nesta casuística, os níveis pressóricos se correlacionaram positivamente com o IMC e a prevalência global de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou PAD $\geq 90 \text{ mmHg}$) observada nesta casuística foi de 20,3%²³. Esta prevalência foi superior à observada na população geral para faixa etária semelhante, conforme observado por Mion et al.²⁴, que demonstraram 8,0% indivíduos hipertensos dentre a população de funcionários do Hospital das Clínicas de São Paulo com menos de 30 anos.

1.2.5 SOP e Síndrome Metabólica

A prevalência de síndrome metabólica (SM) nas portadoras da SOP é de 37% em adolescentes²⁵ e varia de 33,4% a 46,0% em pacientes adultas na população americana^{26,27,28}. Estes números são superiores quando comparados aos de mulheres sem a síndrome, conforme estudo realizado nos Estados Unidos, no qual as prevalências de SM em mulheres da população geral foram de 5,9% e 14,6% para a terceira e quarta décadas de vida, respectivamente^{27,29}. Entretanto, uma exceção é a prevalência de SM em pacientes com SOP na República Checa, a qual não foi diferente da observada na população geral (1,6% vs 0%)³⁰. Nesta casuística, foram estudadas predominantemente pacientes com SOP e

IMC normal³⁰, enquanto nas demais casuísticas, houve uma predominância quase que absoluta de pacientes obesas.

Esses dados são compatíveis com a prevalência da SM em nosso meio. Um trabalho realizado em pacientes com SOP no estado do Rio Grande do Sul³¹ demonstrou uma prevalência de 27,9% de SM, de acordo com o critério do *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III)³². Na cidade de São Paulo, de uma amostra de 73 pacientes com SOP, foi observada prevalência geral de SM em 38,4%³³. Considerando a prevalência da SM de acordo com o IMC, 23,8% das pacientes portadoras de sobrepeso, 62,9% das pacientes obesas grau 2 e 85,5% das obesas grau 3 apresentaram a SM³³. Neste trabalho foi considerada a glicemia aos 120 minutos do TTOG ao invés da glicemia de jejum, não tendo sido encontrada SM em nenhuma paciente com IMC normal³³.

1.2.6 SOP e Adiponectina

A adiponectina é uma proteína produzida pelo tecido adiposo que apresenta efeitos antiinflamatório, antiaterogênico e sensibilizador da ação insulínica³⁴. Encontra-se diminuída em indivíduos com RI, DM tipo 2, assim como em portadores de doença arterial coronariana (DAC)³⁵. Um estudo realizado com mulheres nas diferentes faixas de IMC e sem fatores de risco cardiovascular demonstrou maior área de gordura visceral e menores concentrações de adiponectina entre as obesas, as quais apresentaram maior espessura íntima-média da artéria carótida (EIM-AC)³⁶. Os autores

atribuíram esta alteração vascular aos menores níveis de adiponectina observada nesse grupo de pacientes³⁶. A adiponectina parece proteger a parede vascular contra a aterosclerose, pois há evidências de que ela diminui o espessamento da camada íntima vascular e reduz as concentrações do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), podendo inclusive suprimir suas ações inflamatórias. Além disso, melhora a função endotelial, uma vez que inibe a proliferação das células endoteliais e induz à produção de óxido nítrico (NO)³⁵.

Nas portadoras da SOP, há relatos de que os níveis de adiponectina são menores quando comparados a mulheres normais pareadas para o IMC, refletindo assim associação entre a presença da síndrome e menores concentrações desse hormônio³⁷. Além disso, Orio Jr. et al.³⁸ demonstraram menores níveis de adiponectina em pacientes com SOP obesas quando comparadas a pacientes com IMC normal.

1.3 SOP e Risco Cardiovascular

Existem evidências de que a SOP representa um fator de risco para doenças cardiovasculares.

Dahlgren et al.³⁹, em estudo retrospectivo publicado em 1992, demonstraram que mulheres ooforectomizadas, cujos ovários foram diagnosticados como policísticos sob o ponto de vista anatomopatológico, apresentavam maior prevalência de HAS e DM, com um aumento do risco

relativo para infarto agudo do miocárdio da ordem de sete vezes. Birsdall et al.⁴⁰, em 1997, demonstraram associação entre a morfologia ovariana policística à ultra-sonografia e a extensão de DAC em uma população de mulheres não selecionadas, submetidas a cateterismo cardíaco. Mais recentemente, Lakhani et al.⁴¹ verificaram que pacientes com SOP apresentam disfunção endotelial da microcirculação em relação a mulheres normais, enquanto Orio Jr. et al.⁴² encontraram um efeito deletério sobre o sistema cardiovascular de pacientes adultas jovens com a síndrome, caracterizado por aumento de massa do ventrículo esquerdo.

Apesar destas evidências, estudos prospectivos não demonstraram maior prevalência de doença cardiovascular em pacientes portadoras da SOP, apesar de um aumento significativo de HAS, DM, DLP e doença cerebrovascular não fatal^{43,44,45}. Alguns vícios de seleção importantes devem ser considerados, como critérios diagnósticos utilizados e faixa etária das pacientes estudadas.

1.3.1 Andrógenos e Risco Cardiovascular

A relação entre andrógenos e risco cardiovascular é controversa. Os estudos são conflitantes em demonstrar se eles conferem piora ou proteção ao sistema cardiovascular. Paradisi et al.⁴⁶ observaram associação positiva entre andrógenos e disfunção endotelial em pacientes jovens portadoras da SOP, enquanto Phillips et al.⁴⁷ e Rexrode et al.⁴⁸, estudando mulheres na pós-menopausa, demonstraram associação entre andrógenos e doenças cardiovasculares. Em contrapartida, há evidências de que níveis mais

elevados de andrógenos protegem o sistema cardiovascular. Dagre et al.⁴⁹ sugeriram que maiores concentrações de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) podem proteger o sistema cardiovascular de pacientes com a SOP por atenuar os efeitos dos fatores de risco cardiometabólicos associados à síndrome. Já foi demonstrado que a hiperandrogenemia se associa a uma menor EIM-AC em pacientes jovens portadoras de SOP⁵⁰ e mulheres na pós-menopausa^{51,52,53}. Além disso, há relatos da presença de DAC confirmada por cateterismo cardíaco em mulheres com menores níveis androgênicos, tanto na pré⁵⁴ quanto na pós-menopausa⁵⁵.

1.4 Obesidade e Risco Cardiovascular

A obesidade é definida pela presença de IMC igual ou superior a 30 kg/m²⁵⁶ e se associa a doenças metabólicas, sendo considerada um importante fator de risco para DAC e doenças cerebrovasculares^{36,57}. Entretanto, há evidências de que anormalidades na distribuição da gordura corporal têm papel mais influente na gênese de doenças endocrinológicas e cardiovasculares do que o grau de obesidade propriamente dito⁵⁸. De fato, sabe-se que o acúmulo excessivo de gordura no compartimento visceral é considerado fator de risco independente para doenças metabólicas e se associa ao processo de aterogênese⁵⁹. A medida da circunferência abdominal (CA) foi incluída no *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II* (NCEP ATP II, 1993) como critério diagnóstico para SM e

marcador de adiposidade visceral⁶⁰. Em 2005, o consenso para definição de SM da *International Diabetes Federation*⁶¹ determinou a CA como pré-requisito para o diagnóstico de SM e definiu valores iguais ou superiores a 80 cm como limite de normalidade.

Os adipócitos localizados no compartimento visceral estão mais associados à RI e a um estado de inflamação subclínica. Sabe-se que os adipócitos viscerais são metabolicamente mais ativos e capazes de secretar diversas citocinas, como a interleucina-6 (IL-6) e o TNF- α , que, por sua vez, interferem na sinalização intracelular da insulina e comprometem a função endotelial⁶². Weisberg et al.⁶³ demonstraram, em estudo experimental, que o aumento da adiposidade visceral se associa à secreção de quemoquinas como a proteína-1 de atração química de monócitos (MCP-1), que induz a atração de monócitos para o tecido adiposo visceral. Uma vez que os macrófagos são importantes produtores de citocinas, ocorre a exacerbação e a perpetuação da RI e do processo inflamatório crônico.

Do mesmo modo, o aumento da adiposidade visceral está associado a uma maior liberação de ácidos graxos livres (AGL) na circulação, fato que determina a deposição de gordura em locais ectópicos, principalmente no fígado e no compartimento intramuscular. A gordura ectópica, também chamada de disfuncional, associa-se à redução da captação periférica de glicose⁶⁴ e à RI⁶⁵. Sabe-se que a elevação sustentada de AGL leva à lipotoxicidade, apoptose de células beta, inibição do uso de glicose pelo músculo e prejuízo da função endotelial^{66,67}.

1.5 Endotélio

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso que separa o sangue da parede vascular e do interstício. O fluxo sanguíneo, com a sua força de cisalhamento (*shear stress*), atua sobre as células endoteliais através de uma cascata de eventos que conduzem à produção de NO, considerado a principal substância vasodilatadora do organismo. Em condições fisiológicas, o endotélio é responsável pela manutenção do tônus vascular e da homeostase intravascular. As células endoteliais conservam o fluxo laminar, criam mecanismos anticoagulantes, inibem a proliferação e a migração celulares, além de modularem a resposta inflamatória. Sabe-se também que o endotélio controla os índices de distensibilidade e complacência vascular, além de compor e controlar a espessura da parede arterial³⁴.

Além do NO, o endotélio saudável produz outras substâncias vasodilatadoras (fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclina, cininas) e também substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina-1), as quais são liberadas de forma equilibrada e com tendência à vasodilatação. As células endoteliais também são capazes de produzir outros componentes benéficos, como fatores antioxidantes (superóxido desmutase), antiinflamatórios (heparanas, prostaciclina e peptídeos natriuréticos) e antitrombóticos (ativador do plasminogênio tecidual, conhecido como tPA). A liberação destes resulta na conservação do padrão de fluxo sanguíneo laminar em um ciclo saudável que impede a gênese e o desenvolvimento da aterosclerose³⁴.

Por outro lado, durante um processo inflamatório, as células endoteliais expressam moléculas de adesão, como integrinas e selectinas, as quais permitem a ativação dos leucócitos circulantes, com posterior rolamento e adesão destes na superfície endotelial até a transmigração dos mesmos para a camada íntima da parede arterial. Desta forma, a exacerbação do processo inflamatório e sua posterior cronicidade podem conduzir à disfunção endotelial, estado de pró-coagulação e diferenciação das células musculares lisas vasculares e macrófagos, tendo como consequência o início do processo de aterosclerose⁶⁸.

1.5.1 Resistência à Insulina e Função Endotelial

A insulina necessita ativar mecanismos complexos de sinalização no interior das células para exercer seus efeitos. A sinalização insulínica é realizada por duas principais vias: a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e a da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) (Figura 2)⁶⁹.

A via da PI3K é composta por várias etapas. Inicialmente, a insulina se liga ao seu receptor específico localizado na superfície celular. O receptor insulínico, que tem atividade tirosina-quinase intrínseca, se autofosforila em múltiplos resíduos de tirosina e promove a ativação da quinase do receptor, que passa a catalisar a fosforilação do substrato do receptor da insulina-1 (IRS-1). Na sequência, o IRS-1 leva à ativação da PI3K, com subsequente ativação da quinase dependente de fosfoinositol-1 (PDK-1). A PDK-1 leva à fosforilação e ativação de uma serina-treonina quinase denominada “Akt”. A “Akt” é uma molécula de sinalização que exerce várias funções, dependendo

do tipo de célula, sendo que no tecido adiposo, no músculo esquelético e no fígado, promove ações metabólicas, enquanto, no endotélio, fosforila a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), com conseqüente produção de NO.

A via da MAPK inicia-se com a fosforilação da proteína “SHC”, a qual interage com outra proteína, a “GRB2”. Esta última está constitutivamente associada à “SOS”, uma proteína que troca difosfato de guanosina (GDP) por trifosfato de guanosina (GTP) da “RAS”, ativando-a. Uma vez ativada, a “RAS” estimula a fosforilação em serina da cascata que inclui a “RAF”, a proteína quinase ativada por mitógeno/quinase-quinase regulada por sinal extracelular (MEK) e a MAPK. A MAPK ativada regula o crescimento celular dos vasos, modula efeitos mitogênicos não metabólicos e promove vasoconstrição. Dentre os componentes liberados pela via da MAPK, encontram-se moléculas de adesão vascular, como a molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), a E-selectina e a endotelina-1 (ET-1)^{69,70}.

Figura 2. Esquema das duas principais vias de sinalização insulínica: via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), representada na cor roxa, e via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), representada na cor verde. A membrana celular e o receptor de insulina estão representados nas cores laranja e vermelha, respectivamente. As letras “f”, em azul, representam as fosforilações (Adaptado de: Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrin Rev.* 2007;28:463-91)

Evidências crescentes sugerem que a progressão da RI com concomitante piora do metabolismo da glicose, até o estágio de DM tipo 2, é paralela à progressão da disfunção endotelial para a aterosclerose⁷¹. Assim, a disfunção endotelial pode ser detectada precocemente, antes mesmo do diagnóstico de intolerância aos hidratos de carbono. A RI pode levar à disfunção endotelial através de vários mecanismos, tais como:

aumento do estresse oxidativo decorrente da hiperprodução de superóxidos, elevação de AGL e produção de ET-1³⁴.

A insulina, em concentrações fisiológicas, atua como um vasodilatador e estimula a produção endotelial de NO pela ativação da via PI3K. A presença de RI, secundária a um defeito sistêmico na via da PI3K, determina um defeito combinado no transporte de glicose e na vasodilatação endotélio-dependente, ambos mediados pela insulina. A ativação da via MAPK atua como fator estimulador do crescimento celular, sendo que, nos vasos sanguíneos, também promove a migração e adesão de macrófagos para o endotélio. Além disso, a presença de RI associa-se à redução da tetra-hidrobiopterina (THBP4), um co-fator necessário para que a eNOS catalise a oxidação de L-arginina em NO (Figura 3)³⁴.

THBP4: tetra-hidrobiopterina; eNOS: óxido nítrico sintetase endotelial; O₂: oxigênio; NO: óxido nítrico.

Figura 3. Representação da síntese de óxido nítrico através da reação catalisada pela enzima óxido nítrico sintetase endotelial na presença da tetra-hidrobiopterina

A disfunção endotelial também pode ser decorrente do excesso de AGL, uma vez que estes reduzem a produção de NO, e pelo aumento das concentrações de ET-1, a qual promove vasoconstrição e estresse oxidativo³⁴.

1.5.2 Avaliação da Função Endotelial

Uma das maneiras de se avaliar a função endotelial do vaso é através do estudo da dilatação mediada pelo fluxo (DMF). O princípio desse estudo se baseia no fato de uma artéria saudável dilatar-se diante de um aumento do fluxo sanguíneo no seu interior⁷².

O aumento do fluxo sanguíneo promove elevação da força de cisalhamento na parede vascular. Neste processo, observa-se uma força de tração com vetor perpendicular ao comprimento do vaso. Desse modo, para acomodar este aumento de fluxo de forma que o sangue alcance as porções mais distais do sistema vascular de forma contínua e laminar, há necessidade de dilatação do vaso, processo dependente do endotélio. O processo de *shear stress* promove a produção e a liberação de NO e outras substâncias vasodilatadoras⁷², as quais se difundem para a musculatura lisa vascular e promovem a ativação da enzima guanilato ciclase, que catalisa a reação que converte o GTP em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). O aumento da concentração deste último na musculatura lisa vascular induz à vasodilatação.

Adams et al.⁷³ introduziram uma forma não-invasiva de avaliação da dilatação mediada pelo fluxo (DMF) através de ultra-sonografia vascular para detecção das variações de diâmetro induzidas pelo *shear stress*. Neste método, provoca-se a oclusão regional da artéria por três a cinco minutos, com a finalidade de se provocar um aumento de fluxo sanguíneo reacional, quando de sua desocclusão. Sabendo-se que a presença de fatores de risco cardiovascular pode causar danos à musculatura lisa do vaso independentemente de qualquer dano endotelial⁷³, o experimento também

incluiu a pesquisa da integridade da musculatura lisa adjacente ao endotélio. Para isso, os autores avaliaram a magnitude da vasodilatação através da administração de nitrato, o qual é seletivo para o músculo liso na indução de vasodilatação⁷⁴. Dessa forma, a avaliação da função endotelial é composta pela DMF e pela dilatação mediada por nitrato (DMN).

Sabe-se que vários fatores influenciam a DMF, dentre os quais se destacam: a lipemia pós-prandial, o estresse mental, níveis circulantes de esteróides (testosterona, estrógeno e progesterona), tabagismo e modificações agudas da glicemia⁷².

1.5.3 Obesidade e Função Endotelial

A obesidade se associa ao prejuízo da função endotelial. Entretanto, não está elucidado se tal prejuízo é causado pela obesidade propriamente dita ou por fatores de risco a ela associados. Olson et al.⁷⁵, avaliando mulheres eumenorréicas com faixa etária por volta da quinta década de vida observaram prejuízo da função endotelial entre as obesas quando comparadas às portadoras de IMC normal. Nessa casuística, as mulheres obesas apresentavam glicemia de jejum, insulinemia de jejum e PAS superiores e concentrações de HDL-C inferiores às portadoras de IMC normal⁷⁵. Por outro lado, um estudo realizado com mulheres jovens (31 anos de média etária) que não apresentavam fatores de risco associados à obesidade, demonstrou prejuízo da função endotelial entre as obesas⁷⁶. Nessa casuística, as mulheres obesas e as portadoras de IMC normal (grupo controle) encontravam-se pareadas para a PA, glicemia, insulinemia e modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-IR)⁷⁶.

Arkin et al.⁷⁷ demonstraram que o grau de disfunção endotelial se associa à gravidade da obesidade, em estudo que avaliou indivíduos obesos subdivididos em três grupos, cujas médias de IMC foram de 38, 45 e 55 kg/m² e onde o prejuízo da função endotelial foi maior de acordo com o aumento do IMC. Há também evidências de que a reversão da obesidade pode melhorar a função endotelial, conforme demonstrado por Raitakari et al.⁷⁸. Outro aspecto importante é a influência da distribuição da gordura na gênese da disfunção das células endoteliais. Brooks et al.⁷⁹ concluíram que a obesidade abdominal, determinada pela relação cintura/quadril, é um forte e independente preditor para a disfunção endotelial em adultos com sobrepeso. Nesse estudo, fatores de risco associados à obesidade, como perfil lipídico aterogênico e presença de marcadores inflamatórios, não foram determinantes da alteração vascular⁷⁹.

1.5.4 Função Endotelial na SOP

Na SOP, a presença de disfunção endotelial não foi universalmente documentada. Três estudos demonstraram não haver diferenças entre pacientes com SOP e mulheres sem a síndrome^{80,81,82}.

Em contrapartida, existem estudos que demonstraram prejuízo da função endotelial em portadoras da SOP quando comparadas a mulheres sem a síndrome pareadas para o IMC^{41,46,83,84,85,86,87,88,89}. Esses estudos foram realizados em pacientes portadoras de IMC normal^{84,85}, sobrepeso^{86,87} e obesidade^{46,88}, sendo que a alteração vascular foi correlacionada tanto a com RI^{84,85,88} quanto com níveis de andrógenos⁴⁶.

Até o momento, apenas dois estudos^{86,90} avaliaram a função endotelial em pacientes com a SOP nas três faixas de IMC (IMC normal, sobrepeso e obesidade), não tendo sido encontradas diferenças significativas entre elas. Entretanto, uma crítica observada em um desses estudos⁹⁰ foi a ausência de grupos controle para cada uma das faixas de IMC. Apesar disso, as portadoras da SOP foram reunidas em um único grupo e comparadas a um grupo controle pareado para o IMC, tendo sido observado prejuízo da função endotelial entre as portadoras da síndrome. Desse modo, a disfunção endotelial se associou à presença da SOP, mas não às diferentes faixas de IMC entre as portadoras da síndrome. Além disso, nessa casuística, foram considerados alguns preditores para disfunção endotelial, como hiperandrogenemia e RI entre as portadoras de sobrepeso, e obesidade abdominal e DLP entre as obesas⁹⁰.

1.6 Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida

A disfunção das células endoteliais representa o evento funcional inicial para o processo de aterogênese. Por outro lado, a alteração morfológica e estrutural mais precoce desse processo é representada pelo aumento da espessura íntima-média (EIM) da parede arterial. Há evidências de que esta alteração estrutural do vaso ocorra antes da formação de placas e de alterações de fluxo sanguíneo intravascular⁹¹.

Em indivíduos cujos pais apresentaram DAC, a função endotelial (identificada pela DMF) prejudicada não só coincide, mas se correlaciona com o aumento da EIM-AC, indicando uma modificação precoce no funcionamento e na estrutura do endotélio vascular⁹². Além disso, há relatos de que a avaliação da função endotelial (através da DMF) e a mensuração da EIM-AC devam ser realizadas em conjunto para a identificação de indivíduos que apresentem risco potencial para o desenvolvimento de complicações decorrentes do processo de aterosclerose⁷².

O aumento da EIM-AC corresponde a uma alteração estrutural da parede vascular e pode ser considerado um marcador precoce de aterosclerose. A EIM-AC se correlaciona com risco para infarto agudo do miocárdio e doença cerebrovascular⁹³. Também há evidências de que as EIM-AC medidas através de imagens ultra-sonográficas são comparáveis às EIM-AC determinadas histologicamente^{94,95}. Assim, o estudo da EIM-AC através de imagens ultra-sonográficas pode ser utilizado para avaliação da presença de aterosclerose subclínica⁹⁶.

1.6.1 Obesidade e Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida

Indivíduos obesos apresentam aumento da EIM-AC quando comparados a portadores de IMC normal, independentemente do gênero e da faixa etária. Entretanto, não está bem estabelecido se a alteração vascular decorre da obesidade propriamente dita ou dos fatores de risco cardiometabólicos a ela associados. Estudos realizados na faixa etária pediátrica^{57,97,98,99} e em pessoas com mais de 50 anos¹⁰⁰ demonstraram

associação positiva entre o aumento da EIM-AC não somente em relação à obesidade, mas também a fatores de risco como RI, HAS, DLP e marcadores inflamatórios. Da mesma forma, estudos realizados em mulheres de meia-idade^{36,101} associaram o aumento da EIM-AC com não somente com a obesidade e seu componente visceral propriamente ditos¹⁰¹, mas também com outras variáveis, como tabagismo, área de gordura subcutânea abdominal e menores níveis de adiponectina³⁶.

Além disso, há evidências de que o tratamento da obesidade se associa à redução da EIM-AC^{96,99}. Mavri et al.⁹⁶, em estudo prospectivo com mulheres em idade reprodutiva, observaram que a diminuição do peso e sua manutenção por 5 meses foi acompanhada pela redução da EIM-AC. Nesse estudo, a perda de peso se associou à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos, como PA, LDL-C, triglicérides, lipoproteína a [Lp(a)], insulinemia de jejum e inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Outra observação foi a ausência de redução da EIM-AC nas mulheres que não sustentaram a perda de peso durante o seguimento⁹⁶. Na faixa etária pediátrica, observou-se a mesma tendência. Wunsch et al.⁹⁹, estudando crianças obesas com média etária de 8 anos, demonstraram que a redução do peso associada à redução dos fatores de risco cardiovascular, como aumento da HDL-C e redução da PA, triglicérides e RI, se acompanhou da redução da EIM-AC.

Em relação à distribuição de gordura, há evidências de que a adiposidade visceral e não a obesidade em si se associa ao aumento da EIM-AC, como demonstrado por De Michele et al.¹⁰¹ e por Liu et al.⁵⁹.

1.6.2 Espessura Íntima-Média da Artéria Carótida na SOP

Os estudos que avaliaram a EIM-AC em pacientes com SOP apresentaram resultados controversos. Em alguns deles, não foi demonstrada diferença da EIM-AC entre pacientes com a SOP e mulheres do grupo controle pareadas para o IMC^{87,88,102}. Por outro lado, há estudos que documentaram EIM-AC aumentada nas portadoras da SOP em relação a mulheres sem a síndrome^{84,86,91,103,104,105}. Carmina et al.⁸⁶ observaram associação positiva entre o aumento da EIM-AC e RI e associação negativa com as concentrações de adiponectina. Vural et al.¹⁰³, estudando pacientes de IMC normal, demonstraram associação do aumento da EIM-AC com níveis reduzidos de SHBG.

A hiperandrogenemia, uma das características da SOP, tem papel controverso na EIM-AC. Dois trabalhos realizados em pacientes portadoras da SOP associaram os níveis androgênicos ao aumento da EIM-AC^{84,105}. Por outro lado, há evidências de que os andrógenos poderiam ter efeitos protetores ao sistema cardiovascular, como o observado por Vryonidou et al.¹⁰⁴, em estudo que demonstrou maior EIM-AC em pacientes com SOP quando comparadas às mulheres controles. Através de análise de regressão multivariada, foram considerados preditores positivos e independentes para a EIM-AC, a idade e o IMC, enquanto que o DHEAS foi considerado preditor negativo. Os autores concluíram que o DHEAS, poderia ter contrabalançado os efeitos prejudiciais à EIM-AC causados pelas alterações metabólicas¹⁰⁴.

Apenas um estudo avaliou o impacto do IMC na EIM-AC de pacientes com SOP e não demonstrou diferenças significativas desse parâmetro vascular entre pacientes com IMC normal, sobrepeso e obesidade⁸⁶.

1.7 Complacência Arterial

A complacência arterial representa uma medida das propriedades elásticas arteriais. A importância da elasticidade da parede das artérias como mecanismo fundamental ao funcionamento do sistema circulatório é reconhecida há muito tempo. Sabe-se que o sistema arterial atua não só como um condutor de sangue oxigenado, mas também como uma câmara elástica distensível que absorve os efeitos das flutuações de pressão e fluxo impostas pela ação ventricular intermitente a cada batimento cardíaco, permitindo, dessa forma, que o fluxo sanguíneo pulsátil ejetado do ventrículo esquerdo seja convertido em fluxo capilar praticamente contínuo. Algumas condições podem comprometer as propriedades elásticas arteriais e ocasionar mudanças no componente pulsátil da pós-carga, modificando de maneira importante o desempenho cardíaco. Entre tais condições, destacam-se o envelhecimento e algumas doenças, como obesidade, HAS, aterosclerose, insuficiência cardíaca e doenças do colágeno^{106,107,108,109,110}. A elasticidade arterial pode ser avaliada através da velocidade da onda de pressão de pulso¹¹¹ e da determinação complacência com o auxílio de ultra-sonografia, na qual a variação do diâmetro do vaso entre a sístole e a diástole é dividida pela diferença entre a PAS e PAD correspondente¹⁰⁶.

1.7.1 Obesidade e Complacência Arterial

Há evidências de que indivíduos obesos apresentam redução da elasticidade arterial quando comparados a pessoas de IMC normal^{97,108,109,110,112}, independentemente da faixa etária e do gênero. É controverso se a redução da elasticidade arterial é causada pela obesidade ou pelos fatores de risco cardiometabólicos a ela associados. Robinson et al.¹¹⁰, em recente publicação, demonstraram associação entre a obesidade e o prejuízo da complacência da aorta em indivíduos sem fatores de risco cardiometabólicos. Em contrapartida, há trabalhos demonstrando associação entre o prejuízo da complacência arterial com fatores de risco associados à obesidade. Wildman et al.¹⁰⁹ associaram a redução da complacência da aorta de indivíduos obesos com o IMC, hipertensão arterial sistólica e idade. Dengel et al.¹¹², em estudo prospectivo, observaram melhora da complacência da artéria braquial com o tratamento da obesidade. Nessa casuística, a redução do IMC foi acompanhada pela diminuição da RI e melhora do perfil lipídico, os quais foram associados à restauração da elasticidade arterial¹¹².

Iannuzzi et al.⁹⁷ demonstraram que crianças obesas têm complacência reduzida da artéria carótida quando comparadas às de IMC normal. Nessa casuística, os autores concluíram que fatores associados à obesidade, como RI e elevados níveis pressóricos, contribuíram para o prejuízo da elasticidade arterial⁹⁷.

Há evidências de que o excesso de adiposidade visceral está associado à diminuição da elasticidade arterial. Sutton-Tyrrell et al.¹⁰⁸, em 2001, demonstraram associação entre a redução da complacência da aorta e a adiposidade visceral em indivíduos idosos. Em 2004, Ferreira et al.¹¹³ estudaram a relação entre a elasticidade arterial e a distribuição de gordura corporal em indivíduos com IMC normal e média etária de 36 anos. Nesse trabalho, foi demonstrada correlação positiva entre a adiposidade visceral e a redução da elasticidade das artérias carótida e femural. Uma evidência adicional desse trabalho foi a constatação de que o tecido adiposo localizado periféricamente parece proteger o sistema cardiovascular, evitando o enrijecimento da parede arterial¹¹³.

1.7.2 Complacência Arterial na SOP

A partir de 2002, alguns estudos controlados avaliaram as propriedades elásticas arteriais em pacientes portadoras da SOP. Topcu et al.¹¹⁴ e Muneyyirci-Delale et al.¹¹⁵ demonstraram não haver diferenças da complacência arterial entre pacientes com a SOP e mulheres do grupo controle. Em contrapartida, outros três estudos demonstraram prejuízo da elasticidade arterial nas pacientes com SOP em relação a mulheres sem a síndrome^{88,116,117}, sendo que dois deles associaram o achado cardiovascular à RI^{88,117}.

1.8 Justificativa para o estudo de Parâmetros Vasculares associados à Aterogênese envolvendo a presença da Síndrome dos Ovários Policísticos e da Obesidade

A obesidade associa-se ao processo de RI e a distúrbios cardiometabólicos, como intolerância à glicose, DM tipo 2, HAS e alterações severas do perfil lipídico. Há evidências de que tais manifestações promovam aumento do risco cardiovascular.

A prevalência de obesidade em pacientes com a SOP é maior do que a observada na população geral e aumenta o risco para o surgimento de fatores de risco cardiovascular. Entretanto, independentemente da obesidade, a SOP também está relacionada à RI e aos distúrbios cardiometabólicos.

Uma das maneiras de avaliação do risco cardiovascular é através da análise de parâmetros associados à aterogênese com o auxílio de ultrasonografia vascular de alta resolução. Dentre os métodos disponíveis estão a avaliação da função endotelial através do estudo da reatividade vascular, a determinação da espessura íntima-média da artéria carótida comum (EIM-ACC) e a análise da complacência da artéria carótida comum (CP-ACC). Tais métodos são convenientes para a análise do risco cardiovascular em indivíduos jovens, uma vez que possibilitam a avaliação do processo de aterogênese em sua fase inicial ou subclínica.

Os resultados dos estudos que avaliaram tais parâmetros vasculares na SOP são controversos, pois enquanto parte deles demonstrou semelhanças em tais parâmetros em pacientes com SOP quando comparadas às mulheres do grupo controle^{80,81,82,87,88,102,114,115}, outra parte demonstrou haver prejuízo no sistema cardiovascular de pacientes com SOP^{41,46,83,84,85,86,87,88,89,91,103,104,105,116,117}. Nestes, por outro lado, há controvérsias se as alterações dos parâmetros cardiovasculares estão associadas à SOP propriamente dita ou aos fatores de risco a ela associados.

A obesidade, segundo a literatura, associa-se ao aumento do risco cardiovascular e a alterações de parâmetros como disfunção endotelial^{75,76,77,79}, aumento da EIM-AC^{36,57,96,97,98,99,100,101} e redução da complacência arterial^{97,108,109,110,112}. Entretanto, há controvérsias se tais alterações decorrem da presença da obesidade propriamente dita^{76,79,110} ou dos fatores de risco cardiometabólicos a ela associados^{36,57,75,97,98,99,100,101,109,112}, como distúrbios do metabolismo da glicose e do perfil lipídico e elevação dos níveis pressóricos.

Assim, o tema envolvendo a presença de SOP, obesidade e risco cardiovascular ainda é bastante controverso, sendo que alguns aspectos não se encontram elucidados até o momento.

2. OBJETIVOS

- Avaliar se a presença da SOP e/ou da obesidade influencia a espessura íntima-média da artéria carótida comum;
- Avaliar se a presença da SOP e/ou da obesidade influencia a complacência da artéria carótida comum;
- Avaliar se a presença da SOP e/ou da obesidade influencia a função endotelial.

3. MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP. As participantes do estudo (mulheres controles e as pacientes com SOP) deram seu consentimento por escrito para a sua realização, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O protocolo foi realizado no Ambulatório de Hirsutismo, na Sala de Testes Dinâmicos do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas de São Paulo e no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Coração (InCOR), da FMUSP.

3.1 Seleção das Pacientes

Foram selecionadas 30 pacientes com SOP, subdivididas em dois grupos de acordo com o IMC: IMC normal (18,5 a 24,9 kg/m²) e IMC compatível com obesidade (IMC: 30,0 a 39,9 kg/m²); e 23 mulheres controles pareadas para o IMC.

Os critérios de inclusão foram:

- a) Mulheres controles: ciclos menstruais regulares e ovulatórios na ausência de hiperandrogenismo e hiperandrogenemia;

- b) SOP: hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia associada à anovulação crônica e/ou ovários com morfologia policística à ultrasonografia, com exclusão de causas secundárias de hiperandrogenismo⁵.
- c) Faixa etária entre 18 e 35 anos.

Os critérios de exclusão foram:

- a) Uso crônico de qualquer tipo de medicação nos 3 meses anteriores e de contraceptivos hormonais nos 6 meses anteriores à inclusão no estudo;
- b) Presença de doença sistêmica concomitante, principalmente DM, níveis de triglicérides acima de 250 mg/dL e/ou da LDL-C iguais ou maiores que 160 mg/dL, hipertensão arterial sistêmica (PAS $\geq$ 140 mmHg e/ou PAD $\geq$ 90 mmHg), insuficiência cardíaca congestiva, doenças renais e hepáticas graves;
- c) Presença de intolerância a hidratos de carbono, de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (ADA)¹⁸ e da WHO¹⁷.
- d) Presença de FNC-21, síndrome de Cushing, acromegalia, disfunções tireoidianas, hiperprolactinemia e neoplasia adrenal ou ovariana virilizante;
- e) Alcoolismo;
- f) Mulheres grávidas ou sem o uso de métodos contraceptivos de barreira;
- g) Tabagismo;

- h) Evidências de doenças cardiovasculares pregressas;
- i) Infecções, trauma ou cirurgia nos últimos 3 meses;
- j) Participantes atletas e as que realizam atividade física programada.

O ciclo menstrual foi considerado regular quando o intervalo entre as menstruações não foi menor que 27 dias ou maior que 32 dias¹¹⁹; e ovulatório, quando a progesterona (P) foi maior que 7,0 ng/mL do 20º ao 25º dia do ciclo menstrual.

Espaniomenorréia foi definida como ciclos menstruais que ocorrem acima de 35 dias. Amenorréia secundária foi definida como ausência de menstruação por um período igual ou superior a três ciclos consecutivos, ou atraso menstrual superior a 60 dias em pacientes eumenorréicas¹¹⁹. Hirsutismo foi quantificado através do critério de Ferriman e Gallwey (escore ≥ 8)¹²⁰.

3.2 Protocolo

Após avaliação clínica, as mulheres controles e as pacientes com SOP foram submetidas à coleta de sangue para dosagens hormonais basais, sendo que as últimas foram também submetidas ao teste de estímulo agudo com hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) sintético e à ultra-sonografia pélvica por via abdominal ou endovaginal. Sempre que possível, a via endovaginal foi a preferida por possibilitar melhor visibilização e caracterização da morfologia ovariana. Após aplicação dos

critérios de inclusão e exclusão, as mulheres controles e as pacientes com SOP selecionadas foram submetidas ao TTOG e à análise dos parâmetros vasculares.

3.2.1 Procedimentos

3.2.1.1 Antropometria

Peso: obtido em balança digital.

Estatura: obtida por meio da média de três medidas verificadas em estadiômetro.

IMC: foi obtido pela divisão do peso em quilogramas, pela estatura em metros ao quadrado e expresso como kg/m^2 .

CA: obtida através de medida com fita métrica, considerando o valor mínimo entre a crista ilíaca e a borda lateral do último arco costal, com a paciente em posição supina e em expiração³².

3.2.1.2 Ultra-sonografia Pélvica

As pacientes com SOP foram submetidas à ultra-sonografia pélvica via abdominal ou endovaginal, com transdutor setorial de 3,5 e 6,5 MHz, respectivamente. Foram avaliados o eco endometrial, o volume uterino, a morfologia e o volume dos ovários. Foi considerado como padrão de ovários policísticos a presença de 12 ou mais folículos, com diâmetro variando entre 2 e 9 mm e/ou volume ovariano superior a 10 mL⁴.

3.2.1.3 Análises Laboratoriais

Nas mulheres controles, as coletas de sangue basais e os testes dinâmicos foram realizados até o 5º dia após o início da menstruação. Nas pacientes com SOP, foram realizadas aleatoriamente. Em todas as coletas basais, uma alíquota foi separada para determinação da concentração de P, que também foi colhida em fase ovulatória das mulheres do grupo controle (20º ao 25º dia do ciclo menstrual). As coletas basais e os testes hormonais foram realizados às 8 h, após jejum noturno de 12 h. Exceto para a dosagem da glicose, que foi realizada até 30 minutos após a coleta, todas as amostras de sangue foram centrifugadas, sendo o soro ou plasma conservado a -20 °C até a realização do ensaio.

a) Coletas Basais:

- **Perfil hormonal:** estradiol (E₂), P, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), testosterona total (TT) e livre (TL), DHEAS, globulina ligadora de esteróides sexuais (SHBG), hormônio tireotrófico (TSH), tiroxina livre (T4L) e prolactina (PRL), adiponectina.
- **Progesterona** (do 20º ao 25º dia do ciclo menstrual).
- **Perfil lipídico basal:** colesterol total (CT), triglicérides, HDL-C e LDL-C.

b) Testes Dinâmicos:

- **Teste de estímulo agudo com ACTH sintético:** (*CortrosynTM*, *Organon – USA*) na dose de 250 µg foi administrado por via intravenosa, em *bolus*, sendo realizadas coletas de sangue imediatamente antes (tempo 0) e 60 minutos após a administração da droga para determinação da concentração de cortisol (F) e 17α-hidroxiprogesterona (17OHP).
- **Teste de tolerância oral à glicose:** 75 gramas de glicose foram administrados por via oral, após 3 dias de dieta rica em hidratos de carbono, e coletas de sangue para determinação da glicose e da insulina foram realizadas antes, e 30, 60, 90 e 120 minutos após a administração da solução.

c) Avaliação da Sensibilidade à Insulina:

Foi avaliada através:

- a) do HOMA-IR, calculado da seguinte forma: glicose de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (µUI/mL)/22,5¹²¹;
- b) da área sob a curva de insulina (ASCI) no TTOG, determinado através da regra trapezoidal¹²².

3.2.1.4 Análises dos Parâmetros Vasculares

Nas mulheres controles, as coletas de sangue basais e os testes dinâmicos foram realizados na fase folicular precoce do ciclo menstrual (até o 5º dia após o início da menstruação)¹²³. Nas mulheres com SOP,

foram realizadas aleatoriamente. Coletas de sangue para dosagem de P foram realizadas no dia da análise dos parâmetros vasculares, sendo que estas análises foram consideradas válidas nos casos cujos valores de P foram inferiores a 1,0 ng/mL.

A análise dos parâmetros vasculares foi feita com as participantes em posição supina e após repouso de 20 minutos, em ambiente silencioso, com pouca iluminação e temperatura variando entre 21 °C e 24 °C, seguindo protocolos já descritos no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Terapia Intensiva do InCOR^{106,124,125,126}. Foi utilizado equipamento de ultrasonografia de alta resolução (*Apogee 800 Plus, Advanced Technological Laboratories Inc., Bothel, WA*) equipado com transdutor setorial de 7,5 MHz e software para análise de imagem bidimensional e *doppler*. A PA foi medida no membro superior direito simultaneamente à aquisição das imagens vasculares, utilizando-se o método oscilométrico automático (*Dinamap 845 XT, CritikonTM*). Durante todo o procedimento, as pacientes foram monitoradas com registro eletrocardiográfico. Com base neste registro, as imagens vasculares foram selecionadas no momento da expansão sistólica, correspondente aos primeiros 60 ms da onda T^{126,127}, e no momento do relaxamento diastólico, correspondente à onda R (Figura 4)¹²⁶. Três imagens de cada uma das condições acima mencionadas foram selecionadas e gravadas em computador compatível, equipado com *video-frame grabber* (*Willow Publishers VGA, Willows Peripherals, Inc.TM, Bronx, NY, USA*).

Figura 4. Imagem ultra-sonográfica e bidimensional da artéria carótida comum esquerda com registro eletrocardiográfico simultâneo

3.2.1.4.1 Espessura Íntima-média e Complacência da Artéria Carótida Comum

O transdutor foi posicionado na região cervical esquerda, a 90° da artéria carótida comum esquerda e aproximadamente 1,0 cm abaixo da sua bifurcação. Desse modo, foram obtidas imagens bidimensionais do vaso, em corte longitudinal de sua porção cefálica, de modo que se pudesse visibilizar as camadas das paredes proximal e distal. Seguindo os protocolos já mencionados, as análises foram feitas na parede distal. A primeira linha ecogênica, do lúmen para a porção externa do vaso, representou a camada íntima. Imediatamente abaixo, seguiram-se mais duas linhas: uma hipoecogênica (camada média) e outra ecogênica (adventícia) (Figura 5).

Figura 5. Imagem ultra-sonográfica e bidimensional da artéria carótida comum esquerda. Nota-se o lúmen (L) do vaso separando as paredes proximal (NW) e distal (FW). O diâmetro do vaso está representado pela letra D. Na parede proximal, foram delimitadas as seguintes camadas: íntima (I), hiperecogênica e localizada mais internamente; média (M), hipoeecogênica e de localização intermediária; e adventícia (A), hiperecogênica e localizada mais externamente. Na parede distal (FW), foi delimitada a camada íntima (I). A sigla IMT na parede distal representa a espessura íntima-média

Seis imagens distintas (três no momento da expansão sistólica e três no relaxamento diastólico) foram acopladas ao registro simultâneo do sinal eletrocardiográfico e gravadas em videocassete para determinação do diâmetro arterial e da espessura da parede arterial. Foi traçada uma linha entre as camadas adventícia e média na parede proximal e outra linha entre a camada íntima e o lúmen do vaso na parede distal. Uma vez determinados esses limites, um algoritmo automático realizou a medida do diâmetro arterial.

A determinação da EIM-ACC foi efetuada na parede distal do vaso. Foram traçadas duas linhas: a primeira, no limite entre a camada íntima e o lúmen; e a segunda, separando as camadas média e adventícia. A distância entre as duas linhas representou a EIM.

Para as aferições do diâmetro, as estimativas das reprodutibilidades interobservador e intra-observador são de $1,5 \pm 1,0\%$ e $1,0 \pm 0,8\%$, respectivamente. Para as aferições da espessura, as estimativas das reprodutibilidades interobservador e intra-observador são de $1,2 \pm 2,8$ e $0,9 \pm 1,2\%$, respectivamente¹⁰⁶.

A complacência, que representa uma medida das propriedades elásticas arteriais, basicamente relaciona a variação do diâmetro arterial para uma correspondente variação de PA, foi calculada de acordo com a equação (1)^{106,128}.

$$\text{Complacência} = \Delta D / Dd / 2(PAS - PAD) \times \pi Dd^2 \text{ (N}^{-1} \cdot \text{m}^4 \cdot 10^{-10}) \quad (1)$$

onde:

ΔD = variação de diâmetro entre sístole e diástole;

Dd = diâmetro carotídeo na diástole;

PAS = pressão arterial sistólica;

PAD = pressão arterial diastólica.

3.2.1.4.2 Função Endotelial da Artéria Braquial

Foram utilizadas a DMF e a DMN. Para a aquisição das imagens da artéria braquial, o transdutor foi posicionado na porção anterior do braço esquerdo, 3,0 a 4,0 cm acima da fossa antecubital e a 90° do vaso, de modo que pudesse visibilizar as camadas da parede arterial proximal e da distal. Para a determinação do diâmetro da artéria braquial, foi utilizado um programa de computador especialmente desenvolvido para esta finalidade, da mesma forma que para o experimento já citado anteriormente. A média de seis imagens distintas (três no momento da expansão sistólica e três no relaxamento diastólico) foi utilizada para a realização dos cálculos dos parâmetros analisados.

Foram aferidas as mudanças de diâmetro na artéria braquial em resposta às variações de fluxo (*shear stress*) – hiperemia reativa – e à administração de nitroglicerina sublingual. Este procedimento foi realizado nas seguintes condições: basal, hiperemia reativa (HR), re-basal e 5 minutos após a administração do nitrato sublingual. Após o experimento na condição basal, foi realizada a indução da HR, que consistiu na oclusão da artéria braquial através da insuflação de um manguito de esfigmomanômetro até 50 mmHg acima da PAS¹²⁶. Tal manobra, que impediu a passagem de fluxo sanguíneo pela referida artéria por um período de 5 minutos, teve por objetivo provocar uma isquemia. Em seguida, o manguito foi desinsuflado subitamente de forma a induzir a geração de fluxo reacional em resposta à isquemia provocada. Foram gravadas imagens por até 90 segundos após a desinsuflação, das quais

foram utilizadas para análise da presença e intensidade da dilatação reacional as obtidas por volta dos 60 segundos (DMF)^{126,127}. As participantes, então, repousaram por período de 20 minutos para que o vaso retornasse às suas condições basais^{126,129}. Foram gravadas imagens para análise no 5º minuto após a administração de 0,5 mg de dinitrato de isossorbida por via sublingual para a determinação da DMN^{126,129}.

Figura 6. Imagem da curva de variação da velocidade de fluxo na artéria braquial esquerda para análise da hiperemia reativa (HR). A seta indica a curva da velocidade do primeiro batimento no momento da desinsuflação do manguito do esfigmomanômetro

3.3 Métodos

3.3.1 Avaliação Bioquímica e Hormonal (duplicata)

- As concentrações de TT, F, E₂, T4L, P foram determinadas por método fluorimunoensaio, utilizando-se “kits” AUTODELFIA.
- As dosagens de PRL, LH, FSH, TSH e SHBG foram obtidas pelo método imunofluorimétrico, utilizando-se “kits” AUTODELFIA.
- As concentrações de 17OHP e insulina foram determinadas por radioimunoensaio, utilizando-se “kits” DSL.
- As dosagens de DHEAS foram determinadas por método de eletroquímioimunoensaio, utilizando-se “kits” Roche Elecsyes.
- A TL foi determinada baseando-se nas concentrações de TT e SHBG, através do cálculo proposto por Vermeulen et al.¹³⁰.
- A glicose foi dosada pelo método enzimático colorimétrico da glicose-oxidase.
- Os triglicérides e o CT plasmáticos foram determinados por meio de métodos enzimáticos.
- A HDL-C foi obtida pelo mesmo método utilizado para o colesterol total, após precipitação química das lipoproteínas que contêm apolipoproteína B, utilizando-se reagente precipitante constituído por cloreto de magnésio e ácido fosfotungstico.
- A LDL-C foi obtida pela diferença entre o colesterol total e a somatória da HDL-C e VLDL-colesterol (VLDL-C). A VLDL-C foi calculada, utilizando-se a fórmula de Friedewald¹³¹, ou seja,

dividindo-se os valores plasmáticos de triglicérides por cinco. Esta fórmula foi usada somente até valores de 400 mg/dL de triglicérides.

- A adiponectina foi obtida por radioimunoensaio, utilizando-se “kits” LINCO.

Para a avaliação hormonal, todas as dosagens apresentaram coeficiente de variação intra-ensaio < 10% e interensaio < 18%.

3.4 Análise Estatística

Os grupos foram caracterizados (mulheres controles com IMC normal, mulheres controles obesas, pacientes com SOP e IMC normal e pacientes com SOP obesas) e todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para os componentes quantitativos, a análise foi realizada descrevendo-se os valores isolados e o cálculo da média e desvio-padrão. Para comparação dos variáveis entre os quatro grupos, modelos lineares foram ajustados, usando como fator o grupo ao qual pertencia cada paciente. O método de Tukey-Kramer¹³² foi utilizado para correção dos níveis de significância individuais, a fim de garantir o nível de significância global.

Para avaliar se a presença da SOP e/ou da obesidade influencia os perfis estudados, foi realizado um estudo tipo caso-controle com dois fatores de planejamento e com dois níveis cada um:

- Fator 1: SOP (níveis: presença ou ausência);
- Fator 2: Obesidade (níveis: presença ou ausência).

Desse modo, foram feitas as seguintes comparações:

- Grupo SOP vs Grupo Controle;
- Grupo Obesidade vs Grupo IMC normal.

Onde:

O Grupo SOP foi composto por pacientes com IMC normal e por pacientes obesas.

O Grupo Controle foi composto por mulheres com IMC normal e por mulheres obesas.

O Grupo Obesidade foi composto por pacientes com SOP obesas e por mulheres controles obesas.

O Grupo IMC normal foi composto por pacientes com SOP e IMC normal e por mulheres controles com IMC normal.

Os perfis estudados com essas comparações e suas respectivas variáveis foram:

- Perfil hormonal / SHBG (variáveis: LH, FSH, TT, TL, DHEAS, SHBG);
- Perfil estrogênico (variável: E_2);
- Perfil de RI / adiponectina (variáveis: insulina de jejum, HOMA-IR, ASCi, adiponectina);
- Perfil vascular (variáveis: EIM-ACC, CP-ACC, DMF da artéria braquial).

As variáveis foram comparadas entre dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de cada um dos fatores: presença da SOP vs ausência da SOP (Grupo SOP vs Grupo Controle) e presença da obesidade

vs ausência de obesidade (Grupo Obesidade vs Grupo IMC normal). Além disso, foi verificado para as variáveis que não sofreram influência da SOP ou da Obesidade isoladamente, se a interação dos dois fatores foi ou não estatisticamente significativa. Modelos lineares foram ajustados e médias de mínimos quadrados¹³³ foram utilizadas para comparação entre as médias de cada uma das variáveis. Para as variáveis cuja distribuição foi considerada “lognormal”, utilizou-se a transformação logarítmica.

Para o estudo das correlações entre os perfis foram utilizadas correlações canônicas¹³⁴. Para os conjuntos que apresentaram significância estatística na correlação canônica, foram realizadas análises de correlações simples entre dois componentes isolados utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson. Os perfis avaliados com análises de correlações foram:

- Perfil clínico;
- Perfil lipídico;
- Perfil estrogênico;
- Perfil androgênico / SHBG;
- Perfil de RI / adiponectina;
- Perfil vascular (EIM-ACC, CP-ACC, DMF da artéria braquial).

Os dados foram analisados utilizando o sistema SAS[®], versão 9.1.3.

O nível de significância (p) para os testes foi de 5 %.

4. RESULTADOS

A seguir, são caracterizados os grupos estudados e apresentados os resultados das análises estatísticas realizadas. A numeração das tabelas precedidas pelas letras “A”, “B”, “C” e “D” encontra-se em anexo.

4.1 Caracterização dos grupos de acordo com os critérios de seleção.

Das 30 pacientes com SOP selecionadas inicialmente, cinco foram excluídas, sendo que duas delas devido à presença de distúrbios do metabolismo da glicose detectadas no TTOG; uma em decorrência de gestação, uma devido à presença de hiperprolactinemia e uma pela presença de hipotireoidismo primário. Nenhuma das 23 mulheres controles foi excluída.

Os grupos foram caracterizados como:

- Mulheres controles com IMC normal (Controle-N) (n=12);
- Mulheres controles obesas (Controle-O) (n=11);
- Pacientes com SOP e IMC normal (SOP-N) (n=10);
- Pacientes com SOP obesas (SOP-O) (n=15).

4.1.1 Parâmetros Clínicos, Antropométricos e Ultra-sonográficos

Todas as mulheres controles apresentaram ciclos menstruais regulares e ovulatórios, sem hirsutismo. Todas as pacientes com SOP apresentavam distúrbio menstrual. No grupo SOP-N, quatro pacientes estavam em amenorréia, enquanto seis apresentavam espaniomenorréia. No grupo SOP-O, sete pacientes estavam em amenorréia, enquanto oito apresentavam espaniomenorréia.

Todas as pacientes com SOP apresentaram ovários com morfologia policística à ultra-sonografia.

Os parâmetros clínicos e antropométricos encontram-se na Tabela 1. Os dados clínicos, antropométricos e ultra-sonográficos das participantes estudadas encontram-se nas Tabelas A1 à A8, Anexo A.

Tabela 1. Parâmetros clínicos e antropométricos das mulheres controles e de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

	Controle-N (n=12)	Controle-O (n=11)	SOP-N (n=10)	SOP-O (n=15)	p*
Idade (anos)	27,8 ± 4,3	27,5 ± 4,8	22,4 ± 3,1 ^(a)	25,9 ± 4,9	<0,05
IMC (kg/m ²)	21,0 ± 1,6	33,3 ± 3,0 ^(a)	22,4 ± 2,1 ^(b)	34,0 ± 3,2 ^(a,c)	<0,05
CA (cm)	73,8 ± 3,9	98,3 ± 9,7 ^(a)	72,6 ± 9,4 ^(b)	106,1 ± 9,6 ^(a,c)	<0,05
Grau de hirsutismo**	< 8	< 8	12,5 ± 4,1	12,0 ± 2,8	-
PAS (mmHg)	106,8 ± 7,5	116,8 ± 13,2	112,0 ± 9,2	121,2 ± 6,2 ^(a)	<0,05
PAD (mmHg)	71,9 ± 7,4	73,5 ± 9,1	78,0 ± 4,2	79,9 ± 5,3 ^(a)	<0,05

*p: modelos lineares para comparação das médias dos quatro grupos.

^(a) p<0,05 vs Controle-N; ^(b) p<0,05 vs Controle-O; ^(c) p<0,05 vs SOP-N.

** de acordo com Ferriman e Gallwey.

Valores expressos em média e desvio-padrão.

Controle-N, grupo de mulheres controles com IMC normal; Controle-O, grupo de mulheres controles com obesidade; SOP-N, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e IMC normal; SOP-O, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

A faixa etária global foi de $26,0 \pm 4,7$ anos. As médias de idade foram significativamente diferentes entre os grupos SOP-N e Controle-N.

As médias do IMC e da CA entre os grupos SOP-O e Controle-O foram semelhantes entre si e significativamente maiores em relação aos grupos SOP-N e Controle-N. Estes últimos foram semelhantes entre si (Figura 7).

* $p < 0,05$.

Valores expressos em média e desvio-padrão.

C-N: Grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal; C-O: Grupo de mulheres controles obesas; S-N: Grupo de pacientes com SOP e índice de massa corpórea normal; S-O: Grupo de pacientes com SOP e obesidade.

Figura 7. Representação dos valores do índice de massa corpórea (IMC) (A), em kg/m^2 , e da circunferência abdominal (CA) (B), em cm, dos grupos de mulheres controles com índice de massa corpórea normal e com obesidade e dos grupos de pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos com índice de massa corpórea normal e com obesidade

As médias de PAS e PAD foram significativamente mais elevadas no grupo SOP-O quando comparadas ao grupo Controle-N.

4.1.2 Parâmetros Hormonais e SHBG

Os valores descritivos dos parâmetros hormonais e SHBG encontram-se nas tabelas A9 à A29, Anexo A. A concentração de P entre o 21º e 25º dias do ciclo menstrual foi > 7,0 ng/mL em todas as mulheres controles. As concentrações de TSH, PRL e 17-OHP basal foram normais em todas as mulheres controles e pacientes com SOP.

A apresentação dos dados e da estatística relativa aos parâmetros hormonais e da SHBG encontra-se na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros hormonais e da SHBG das mulheres controles e das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

	Controle-N (n=12)	Controle-O (n=11)	SOP-N (n=10)	SOP-O (n=15)	p*
LH (UI/L)	5,5 ± 3,2	5,2 ± 4,0	13,7 ± 6,7 ^(a,b)	10,3 ± 6,6	<0,05
FSH (UI/L)	4,4 ± 2,2	3,9 ± 1,1	4,9 ± 1,4	4,8 ± 2,0	NS**
TT (ng/dL)	47,9 ± 16,0	38,0 ± 12,6	74,8 ± 22,5 ^(b)	78,3 ± 39,4 ^(b)	<0,05
TL (pmol/L)	19,8 ± 9,0	23,7 ± 10,0	45,0 ± 14,5 ^(a,b)	64,3 ± 46,4 ^(a,b)	<0,05
DHEAS (nmol/L)	1 947 ± 884	1 915 ± 1 147	2 413 ± 826	1 965 ± 989	NS**
E ₂ (pg/mL)	96,9 ± 58,1	71,5 ± 30,4	52,1 ± 22,5 ^(a)	56,6 ± 18,3 ^(a)	<0,05
SHBG (nmol/L)	69,8 ± 29,4	35,5 ± 12,5 ^(a)	39,1 ± 15,0 ^(a)	26,7 ± 12,3 ^(a)	<0,05
Adiponectina (µg/mL)	16,5 ± 5,0	14,1 ± 8,5	13,9 ± 4,4	9,9 ± 3,6 ^(a)	<0,05

*p: modelos lineares para comparação das médias dos quatro grupos.

^(a) p<0,05 vs Controle-N; ^(b) p<0,05 vs Controle-O.

**NS: não significativa.

Valores expressos em média e desvio-padrão.

Controle-N, grupo de mulheres controles com IMC normal; Controle-O, grupo de mulheres controles com obesidade; SOP-N, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e IMC normal; SOP-O, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo-estimulante; TT, testosterona total; TL, testosterona livre; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; E₂, estradiol; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

A média da concentração de LH foi significativamente maior no grupo SOP-N quando comparado aos grupos Controle-N e Controle-O. As médias das concentrações de FSH foram semelhantes entre os quatro grupos.

A média da concentração de SHBG do grupo Controle-N foi significativamente superior em relação às dos demais grupos, os quais não diferiram entre si de forma significativa.

As médias da TT foram semelhantes entre os grupos SOP-N e SOP-O. Estas, por sua vez, foram significativamente maiores quando comparadas às do grupo Controle-O.

As médias da TL foram semelhantes entre os grupos SOP-N e SOP-O. Estas, por sua vez, foram significativamente superiores às dos grupos Controle-N e Controle-O, sendo que estas últimas foram semelhantes entre si.

As médias das concentrações de DHEAS foram semelhantes entre os quatro grupos.

As médias do E_2 foram semelhantes entre os grupos SOP-N e SOP-O, as quais foram significativamente menores quando comparadas às dos grupos Controle-N e Controle-O.

A média de adiponectina foi significativamente menor no grupo SOP-O quando comparado ao grupo Controle-N.

Nenhuma mulher controle apresentou perfil androgênico acima do limite superior aos valores de referência. Uma mulher apresentou SHBG (nmol/L) abaixo do valor de referência.

Entre as mulheres do grupo Controle-O, cinco apresentaram concentração de DHEAS (ng/mL) abaixo do valor de referência. As concentrações das SHBG (nmol/L) foram normais para o valor de referência em todas as mulheres.

Em relação ao grupo SOP-N, uma paciente apresentou TT acima do valor de referência. Quatro pacientes apresentaram TL acima do valor de

referência e quatro apresentaram concentração de DHEAS (ng/mL) abaixo do valor de referência. As concentrações das SHBG (nmol/L) foram normais para o valor de referência em todas as pacientes.

No grupo SOP-O, cinco pacientes apresentaram TT acima do valor de referência. Nove pacientes apresentaram TL acima do valor de referência. Sete pacientes apresentaram concentração de DHEAS (ng/mL) abaixo do valor de referência, enquanto cinco apresentaram SHBG (nmol/L) abaixo do valor de referência.

4.1.3 Parâmetros Metabólicos

Os valores descritivos dos parâmetros metabólicos encontram-se nas Tabelas A30 à A49, Anexo A.

A apresentação dos dados e da estatística relativa aos parâmetros metabólicos encontra-se na Tabela 3.

Os valores descritivos referentes ao perfil lipídico encontram-se nas Tabelas A30 à A33, Anexo A.

As médias das concentrações de CT foram semelhantes entre os quatro grupos.

A média de HDL-C do grupo SOP-O foi significativamente inferior às médias dos grupos Controle-N e SOP-N. A média de HDL-C do grupo Controle-O foi significativamente menor que a do grupo Controle-N.

A média de LDL-C do grupo SOP-O foi significativamente maior do que a do grupo SOP-N. A média de triglicérides do grupo SOP-O foi significativamente maior que a dos grupos Controle-N e SOP-N.

A média de triglicérides do grupo Controle-O foi significativamente maior que a dos grupos Controle-N e SOP-N.

Os valores descritivos relativos ao TTGO encontram-se nas Tabelas A34 à A41, Anexo A. Todas as participantes do estudo apresentaram TTOG normal.

Os valores descritivos relativos ao HOMA-IR e à área sob a curva de insulina (ASCI) no TTOG encontram-se nas Tabelas A42 à A49, Anexo A.

As médias de insulina, do HOMA-IR e da ASCi do grupo SOP-O foram significativamente maiores quando comparadas às dos demais grupos. As médias de insulina e do HOMA-IR do grupo Controle-O foram significativamente superiores em relação às médias do grupo Controle-N. Já o grupo SOP-N apresentou média de ASCi significativamente maior quando comparada ao grupo Controle-N.

Tabela 3. Parâmetros metabólicos das mulheres controles e das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

	Controle-N (n=12)	Controle-O (n=11)	SOP-N (n=10)	SOP-O (n=15)	p*
CT (mg/dL)	164,2 ± 16,5	162,0 ± 27,9	145,9 ± 32,8	175,9 ± 32,6	NS**
HDL-C (mg/dL)	64,8 ± 7,4	49,1 ± 9,9 ^(a)	58,2 ± 12,1	46,7 ± 8,4 ^(a,c)	<0,05
LDL-C (mg/dL)	87,7 ± 16,3	94,8 ± 24,2	76,1 ± 28,9	104,1 ± 28,8 ^(c)	<0,05
TG (mg/dL)	58,5 ± 19,5	90,5 ± 29,9 ^(a)	58,1 ± 19,6 ^(b)	124,4 ± 42,2 ^(a,c)	<0,05
Glicose (mg/dL)	83,4 ± 8,1	87,7 ± 5,6	80,1 ± 5,3	85,2 ± 4,5	NS**
Insulina (μUI/mL)	4,9 ± 3,0	8,6 ± 4,1 ^(a)	8,3 ± 4,3	19,6 ± 9,3 ^(a,b,c)	<0,05
HOMA-IR	1,0 ± 0,6	1,9 ± 0,9 ^(a)	1,7 ± 0,9	4,2 ± 2,1 ^(a,b,c)	<0,05
ASCI (μUI/mL.min.10 ⁻²)	46 ± 47	113 ± 134	141 ± 118 ^(a)	725 ± 586 ^(a,b,c)	<0,05

*p: modelos lineares para comparação das médias dos quatro grupos.

^(a) p<0,05 vs Controle-N; ^(b) p<0,05 vs Controle-O; ^(c) p<0,05 vs SOP-N.

**NS: não significante.

Valores expressos em média e desvio-padrão.

Controle-N, grupo de mulheres controles com IMC normal; Controle-O, grupo de mulheres controles com obesidade; SOP-N, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e IMC normal; SOP-O, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade; CT, colesterol total; HDL-C, HDL-colesterol; LDL-C, LDL-colesterol; TG, triglicérides; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi: área sob a curva de insulina.

4.1.4 Parâmetros Vasculares

Os valores descritivos dos parâmetros vasculares encontram-se nas Tabelas A50 à A65, Anexo A.

A apresentação dos dados e da estatística relativa aos parâmetros metabólicos encontra-se na Tabela 4.

Todas as participantes do estudo apresentaram DMF e DMN, com exceção de uma paciente do grupo SOP-O, que não apresentou DMF.

Os valores descritivos relativos aos parâmetros vasculares encontram-se nas Tabelas A50 à A65, Anexo A.

O grupo SOP-O apresentou média de EIM-ACC significativamente superior em relação ao grupo Controle-N.

As médias da CP-ACC, da DMF e da DMN foram semelhantes entre os quatro grupos.

Tabela 4. Parâmetros vasculares das mulheres controles e das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

	Controle-N (n=12)	Controle-O (n=11)	SOP-N (n=10)	SOP-O (n=15)	<i>p</i> *
EIM-ACC (mm.10 ⁻²)	47,0 ± 3,0	48,0 ± 2,0	48,0 ± 2,0	50,0 ± 4,0 ^(a)	<0,05
CP-ACC (N ⁻¹ .m ⁴ .10 ⁻¹⁰)	7,61 ± 4,2	5,58 ± 3,8	7,18 ± 1,9	6,60 ± 2,7	NS**
DMF (%)	8,6 ± 5,0	9,9 ± 7,4	6,9 ± 2,2	6,7 ± 5,4	NS**
DMN (%)	26,8 ± 10,8	21,8 ± 4,7	27,6 ± 4,0	23,2 ± 6,9	NS**

**p*: modelos lineares para comparação das médias dos quatro grupos.

^(a) *p*<0,05 vs Controle-N.

**NS: não significante.

Valores expressos em média e desvio-padrão.

Controle-N, grupo de mulheres controles com IMC normal; Controle-O, grupo de mulheres controles com obesidade; SOP-N, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e IMC normal; SOP-O, grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade; EIM-ACC, espessura íntima-média da artéria carótida comum; CP-ACC, complacência da artéria carótida comum; DMF, dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial; DMN, dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida na artéria braquial.

4.2 Caracterização dos grupos de acordo com os fatores SOP e Obesidade

Os grupos foram caracterizados como:

- Grupo SOP (n=25);
- Grupo Controle (n=23);
- Grupo Obesidade (n=26);
- Grupo IMC normal (n=22).

Não foi pesquisada a influência dos fatores SOP e Obesidade para as variáveis que foram empregadas como critério de seleção das participantes do estudo. Estas variáveis foram: idade, IMC, CA, PAS, PAD, perfil lipídico e glicose de jejum. Para estas, serão demonstradas somente as médias de mínimos quadrados dos grupos SOP, Controle, Obesidade e IMC normal. A variável DMN não foi analisada pelo modelo estatístico em questão, uma vez que se associa à DMF para a determinação da função endotelial. Além disso, a DMN foi semelhante entre os quatro grupos no modelo estatístico anterior. Serão apresentados, em médias de mínimos quadrados, os resultados da influência dos fatores SOP e Obesidade através da comparação entre os grupos SOP vs Controle e entre os grupos Obesidade vs IMC normal. As variáveis comparadas foram: LH, FSH, TT, TL, DHEAS, E₂, SHBG, adiponectina, insulina de jejum, HOMA-IR, ASCi, EIM-ACC, CP-ACC e DMF.

4.2.1 Idade

As médias de mínimos quadrados da idade dos grupos SOP e Controle foram $24,1 \pm 0,8$ anos e $27,6 \pm 0,9$ anos, respectivamente. As médias de mínimos quadrados da idade dos grupos Obesidade e IMC normal foram $26,6 \pm 0,8$ anos e $25,1 \pm 0,9$ anos, respectivamente.

4.2.2 Índice de Massa Corpórea

As médias de mínimos quadrados do IMC dos grupos SOP e Controle foram $28,2 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ e $27,1 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, respectivamente. As médias de mínimos quadrados do IMC dos grupos Obesidade e IMC normal foram $33,6 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$ e $21,6 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, respectivamente.

4.2.3 Circunferência Abdominal

As médias de mínimos quadrados da CA dos grupos SOP e Controle foram $89,3 \pm 1,7 \text{ cm}$ e $86,0 \pm 1,7 \text{ cm}$, respectivamente. As médias de mínimos quadrados da CA dos grupos Obesidade e IMC normal foram $102,1 \pm 1,6 \text{ cm}$ e $73,2 \pm 1,8 \text{ cm}$, respectivamente.

4.2.4 Pressão Arterial Sistólica

As médias de mínimos quadrados da PAS dos grupos SOP e Controle foram $116,6 \pm 1,8 \text{ mmHg}$ e $111,7 \pm 1,9 \text{ mmHg}$, respectivamente. As médias de mínimos quadrados da PAS dos grupos Obesidade e IMC normal foram $119,0 \pm 1,8 \text{ mmHg}$ e $109,2 \pm 1,9 \text{ mmHg}$, respectivamente.

4.2.5 Pressão Arterial Diastólica

As médias de mínimos quadrados da PAD dos grupos SOP e Controle foram $78,9 \pm 1,3$ mmHg e $72,6 \pm 1,3$ mmHg, respectivamente. As médias de mínimos quadrados da PAD dos grupos Obesidade e IMC normal foram $76,3 \pm 1,6$ mmHg e $74,9 \pm 1,4$ mmHg, respectivamente.

4.2.6 Colesterol Total

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do CT dos grupos SOP e Controle foram $5,05 \pm 0,03$ mg/dL e $5,08 \pm 0,03$ mg/dL, respectivamente. As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do CT dos grupos Obesidade e IMC normal foram $5,11 \pm 0,03$ mg/dL e $5,02 \pm 0,03$ mg/dL, respectivamente.

4.2.7 HDL-colesterol

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) das HDL-C dos grupos SOP e Controle foram $3,93 \pm 0,03$ mg/dL e $4,02 \pm 0,03$ mg/dL, respectivamente. As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) das HDL-C dos grupos Obesidade e IMC normal foram $3,85 \pm 0,03$ mg/dL e $4,10 \pm 0,03$ mg/dL, respectivamente.

4.2.8 LDL-colesterol

As médias de mínimos quadrados das LDL-C dos grupos SOP e Controle foram $90,1 \pm 5,1$ mg/dL e $91,2 \pm 5,2$ mg/dL, respectivamente.

As médias de mínimos quadrados das LDL-C dos grupos Obesidade e IMC normal foram $99,4 \pm 4,9$ mg/dL e $81,8 \pm 5,3$ mg/dL, respectivamente.

4.2.9 Triglicérides

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) das concentrações de triglicérides dos grupos SOP e Controle foram $4,39 \pm 0,06$ mg/dL e $4,24 \pm 0,06$ mg/dL, respectivamente. As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) das concentrações de triglicérides dos grupos Obesidade e IMC normal foram $4,61 \pm 0,06$ mg/dL e $4,01 \pm 0,03$ mg/dL, respectivamente.

4.2.10 Glicose de Jejum

As médias de mínimos quadrados da glicose de jejum dos grupos SOP e Controle foram $83,0 \pm 1,2$ mg/dL e $58,5 \pm 1,2$ mg/dL, respectivamente. As médias de mínimos quadrados da glicose de jejum dos grupos Obesidade e IMC normal foram $86,4 \pm 1,1$ mg/dL e $82,1 \pm 1,2$ mg/dL, respectivamente.

4.2.11 Hormônio Luteinizante

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do LH dos grupos SOP e Controle foram $2,4 \pm 0,1$ UI/L e $1,4 \pm 0,1$ UI/L, respectivamente ($F=19,40$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do LH dos grupos Obesidade e IMC normal foram $1,8 \pm 0,1$ UI/L e $2,1 \pm 0,1$ UI/L, respectivamente ($F=1,87$; $p=0,1779$) (Tabela 5).

4.2.12 Hormônio Folículo-estimulante

As médias de mínimos quadrados do FSH dos grupos SOP e Controle foram $4,8 \pm 0,3$ UI/L e $4,1 \pm 0,3$ UI/L, respectivamente ($F=1,65$; $p=0,2054$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados do FSH dos grupos Obesidade e IMC normal foram $4,3 \pm 0,3$ UI/L e $4,6 \pm 0,3$ UI/L, respectivamente ($F=0,40$; $p=0,5311$) (Tabela 5).

O fator SOP e o fator Obesidade não influenciaram as médias do FSH. A interação SOP-Obesidade ($F=0,22$; $p=0,6445$) também não influenciou as médias do FSH.

4.2.13 Testosterona Total

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da TT dos grupos SOP e Controle foram $4,3 \pm 0,1$ ng/dL e $3,7 \pm 0,1$ ng/dL, respectivamente ($F=22,07$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da TT dos grupos Obesidade e IMC normal foram $3,9 \pm 0,1$ ng/dL e $4,0 \pm 0,1$ ng/dL, respectivamente ($F=1,41$; $p=0,2415$) (Tabela 5).

4.2.14 Testosterona Livre

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da TL dos grupos SOP e Controle foram $3,9 \pm 0,1$ pmol/L e $3,0 \pm 0,1$ pmol/L, respectivamente ($F=35,98$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da TL dos grupos Obesidade e IMC normal foram $3,5 \pm 0,1$ pmol/L e $3,3 \pm 0,1$ pmol/L, respectivamente ($F=1,77$; $p=0,1907$) (Tabela 5).

4.2.15 Sulfato de Dehidroepiandrosterona

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do DHEAS dos grupos SOP e Controle foram $7,6 \pm 0,1$ ng/mL e $7,4 \pm 0,1$ ng/mL, respectivamente ($F=0,96$; $p=0,3338$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do DHEAS dos grupos Obesidade e IMC normal foram $7,4 \pm 0,1$ ng/mL e $7,6 \pm 0,1$ ng/mL, respectivamente ($F=1,26$; $p=0,2681$) (Tabela 5).

O fator SOP e o fator Obesidade não influenciaram as médias do DHEAS. A interação SOP-Obesidade ($F=0,41$; $p=0,5264$) também não influenciou as médias do DHEAS.

4.2.16 Estradiol

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do E_2 dos grupos SOP e Controle foram $3,9 \pm 0,1$ pg/mL e $4,3 \pm 0,1$ pg/mL, respectivamente ($F=6,25$; $p=0,0164$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do E_2 dos grupos Obesidade e IMC normal foram $4,1 \pm 0,1$ pg/mL e $4,1 \pm 0,1$ pg/mL, respectivamente ($F=0,20$; $p=0,6568$) (Tabela 5).

4.2.17 Globulina Ligadora de Esteróides Sexuais

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da SHBG dos grupos SOP e Controle foram $3,4 \pm 0,1$ nmol/L e $3,8 \pm 0,1$ nmol/L, respectivamente ($F=10,29$; $p=0,0025$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da SHBG dos grupos Obesidade e IMC normal foram $3,3 \pm 0,1$ nmol/L e $3,9 \pm 0,1$ nmol/L, respectivamente ($F=15,08$; $p=0,0003$) (Tabela 5).

4.2.18 Adiponectina

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da adiponectina dos grupos SOP e Controle foram $2,4 \pm 0,1$ µg/mL e $2,6 \pm 0,1$ µg/mL, respectivamente ($F=2,19$; $p=0,1464$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da adiponectina dos grupos Obesidade e IMC normal foram $2,3 \pm 0,1$ µg/mL e $2,7 \pm 0,1$ µg/mL, respectivamente ($F=6,52$; $p=0,0144$) (Tabela 5).

4.2.19 Insulina de Jejum

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da insulina de jejum dos grupos SOP e Controle foram $2,4 \pm 0,1$ µUI/mL e $1,7 \pm 0,1$ µUI/mL, respectivamente ($F=18,34$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da insulina de jejum dos grupos Obesidade e IMC normal foram $2,4 \pm 0,1$ µUI/mL e $1,7 \pm 0,1$ µUI/mL, respectivamente ($F=20,97$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

4.2.20 Modelo Homeostático de Resistência à Insulina

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do HOMA-IR dos grupos SOP e Controle foram $0,8 \pm 0,1$ e $0,2 \pm 0,1$, respectivamente ($F=17,35$; $p=0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) do HOMA-IR dos grupos Obesidade e IMC normal foram $0,9 \pm 0,1$ e $0,1 \pm 0,1$, respectivamente ($F=24,74$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

4.2.21 Área sob a Curva de Insulina

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da ASCi dos grupos SOP e Controle foram $10,1 \pm 0,1 \mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$ e $8,4 \pm 0,1 \mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$, respectivamente ($F=37,63$; $p<0,0001$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da ASCi dos grupos Obesidade e IMC normal foram $9,8 \pm 0,1 \mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$ e $8,7 \pm 0,1 \mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$, respectivamente ($F=17,66$; $p=0,0001$) (Tabela 5).

4.2.22 Espessura Íntima-média da Artéria Carótida Comum

As médias de mínimos quadrados da EIM-CC dos grupos SOP e Controle foram $49,1 \pm 1,0 \text{ mm.}10^{-2}$ e $47,2 \pm 1,0 \text{ mm.}10^{-2}$, respectivamente ($F=4,25$; $p=0,0452$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados da EIM-CC dos grupos Obesidade e IMC normal foram $49,1 \pm 1,0 \text{ mm.}10^{-2}$ e $47,3 \pm 1,0 \text{ mm.}10^{-2}$, respectivamente ($F=3,92$; $p=0,0539$) (Tabela 5).

4.2.23 Complacência da Artéria Carótida Comum

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da CP-ACC dos grupos SOP e Controle foram $1,9 \pm 0,1 \text{ N}^{-1} \cdot \text{m}^4 \cdot 10^{-10}$ e $1,7 \pm 0,1 \text{ N}^{-1} \cdot \text{m}^4 \cdot 10^{-10}$, respectivamente ($F=0,90$; $p=0,3471$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados (com transformação logarítmica) da CP-ACC dos grupos Obesidade e IMC normal foram $1,7 \pm 0,1 \text{ N}^{-1} \cdot \text{m}^4 \cdot 10^{-10}$ e $1,9 \pm 0,1 \text{ N}^{-1} \cdot \text{m}^4 \cdot 10^{-10}$, respectivamente ($F=1,99$; $p=0,1653$) (Tabela 5).

O fator SOP e o fator Obesidade não influenciaram as médias da CP-ACC. A interação SOP-Obesidade ($F=0,25$; $p=0,6198$) também não influenciou as médias da CP-ACC.

4.2.24 Dilatação mediada pelo fluxo na Artéria Braquial

As médias de mínimos quadrados da DMF na artéria braquial dos grupos SOP e Controle foram $6,8 \pm 1,1 \%$ e $9,3 \pm 1,1 \%$, respectivamente ($F=2,51$; $p=0,1205$) (Tabela 5).

As médias de mínimos quadrados da DMF na artéria braquial dos grupos Obesidade e IMC normal foram $8,3 \pm 1,1 \%$ e $7,8 \pm 1,1 \%$, respectivamente ($F=0,12$; $p=0,7284$) (Tabela 5).

O fator SOP e o fator Obesidade não influenciaram as médias da DMF na artéria braquial. A interação SOP-Obesidade ($F=0,22$; $p=0,6420$) também não influenciou as médias da DMF na artéria braquial.

Tabela 5. Influência da síndrome dos ovários policísticos e da obesidade no perfil hormonal/globulina ligadora de esteróides sexuais, no perfil de resistência insulínica/adiponectina e no perfil vascular

	SOP (n=25)	Controle (n=23)	<i>p</i> *	Obesidade (n=26)	IMC normal (n=22)	<i>p</i> **
LH (UI/L)	2,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	<0,05	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1	NS
FSH (UI/L)	4,8 ± 0,3	4,1 ± 0,3	NS	4,3 ± 0,3	4,6 ± 0,3	NS
TT (ng/dL)	4,3 ± 0,1	3,7 ± 0,1	<0,05	3,9 ± 0,1	4,0 ± 0,1	NS
TL (pmol/L)	3,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1	<0,05	3,5 ± 0,1	3,3 ± 0,1	NS
DHEAS (ng/mL)	7,6 ± 0,1	7,4 ± 0,1	NS	7,4 ± 0,1	7,6 ± 0,1	NS
E ₂ (pg/mL)	3,9 ± 0,1	4,3 ± 0,1	<0,05	4,1 ± 0,1	4,1 ± 0,1	NS
SHBG (nmol/L)	3,4 ± 0,1	3,8 ± 0,1	<0,05	3,3 ± 0,1	3,9 ± 0,1	<0,05
Adiponectina (µg/mL)	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,1	NS	2,3 ± 0,1	2,7 ± 0,1	<0,05
Insulina de jejum (µUI/mL)	2,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1	<0,05	2,4 ± 0,1	1,7 ± 0,1	<0,05
HOMA-IR	0,8 ± 0,1	0,2 ± 0,1	<0,05	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,1	<0,05
ASCI (µIU/mL.min.10 ⁻²)	10,1 ± 0,1	8,4 ± 0,1	<0,05	9,8 ± 0,1	8,7 ± 0,1	<0,05
EIM-ACC (mm.10 ⁻²)	49,1 ± 1,0	47,2 ± 1,0	<0,05	49,1 ± 1,0	47,3 ± 1,0	NS
CP-ACC (N ⁻¹ .m ⁴ .10 ⁻¹⁰)	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,1	NS	1,7 ± 0,1	1,9 ± 0,1	NS
DMF na artéria braquial (%)	6,8 ± 1,1	9,3 ± 1,1	NS	8,3 ± 1,1	7,8 ± 1,1	NS

*p**: método de Tukey-Kramer para a comparação entre os grupos SOP e Controle.

*p*** : método de Tukey-Kramer para comparação entre os grupos Obesidade e IMC normal.

NS: não significante.

Valores expressos em médias de mínimos quadrados.

Para o LH, TT, TL, DHEAS, E₂, SHBG, adiponectina, insulina de jejum, HOMA-IR, ASCi e CP-ACC, os valores estão expressos com transformação logarítmica.

SOP, grupo de pacientes com a síndrome dos ovários policísticos; Controle, grupo de mulheres controles; Obesidade, grupo de participantes obesas; IMC normal, grupo de participantes com índice de massa corpórea normal; LH, hormônio luteinizante; FSH, hormônio folículo-estimulante; TT, testosterona total; TL, testosterona livre; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; E₂, estradiol; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi: área sob a curva de insulina; EIM-ACC, espessura íntima-média da artéria carótida comum; CP-ACC, complacência da artéria carótida comum; DMF, dilatação mediada pelo fluxo.

4.3 Análises de correlações entre os perfis e suas variáveis

4.3.1 Correlações canônicas globais

Na Tabela 6 encontram-se os conjuntos de variáveis para os quais a medida de correlação canônica global, ou seja, da somatória de todas as pacientes, foi calculada, assim como o teste de sua significância.

Tabela 6 - Correlações canônicas globais entre os conjuntos de perfis analisados

Primeiro conjunto	Segundo conjunto	Correlação canônica	p
Perfil de RI / adiponectina	Perfil clínico	0,7874	0,0005
Perfil de RI / adiponectina	Perfil lipídico	0,8039	0,0402
Perfil de RI / adiponectina	Perfil estrogênico	0,3838	0,2652
Perfil de RI / adiponectina	Perfil androgênico / SHBG	0,7203	0,0163
Perfil vascular	Perfil de RI / adiponectina	0,5270	0,0466
Perfil vascular	Perfil clínico	0,5231	0,2397
Perfil vascular	Perfil lipídico	0,5444	0,1748
Perfil vascular	Perfil estrogênico	0,3222	0,3306
Perfil vascular	Perfil androgênico / SHBG	0,5185	0,5378

RI, resistência à insulina; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

4.3.2 Coeficientes de correlação de Pearson globais

Nos itens a seguir, encontram-se os valores dos coeficientes de correlação entre duas variáveis para conjuntos, nos quais a correlação canônica global demonstrou significância estatística.

As tabelas referentes aos valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais encontram-se no Anexo B (Tabelas B1 à B4).

As figuras com os gráficos referentes aos coeficientes de correlação de Pearson estatisticamente significativos relacionados aos parâmetros vasculares encontram-se abaixo (Figuras 8 e 9).

Figura 8. Análise de correlação entre o índice HOMA-IR e a espessura íntima-média da artéria carótida comum (EIM-ACC) (mm.10⁻²)

Figura 9. Análise de correlação entre a área sob a curva de insulina (ASCI) (uUI/mL/min.10⁻²) e a espessura íntima-média da artéria carótida comum (EIM-ACC) (mm.10⁻²)

4.3.3 Correlações canônicas nas pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos

Na Tabela 7 encontram-se as correlações canônicas e os respectivos testes de significância entre o perfil vascular e os demais perfis analisados nas pacientes com a SOP. As correlações canônicas e os respectivos testes de significância entre todos os perfis estudados nas pacientes com a SOP encontram-se na Tabela C1, Anexo C.

A tabela referente aos valores dos coeficientes de correlação de Pearson para as pacientes com SOP encontra-se no Anexo D (Tabela D1).

Tabela 7 - Correlações canônicas entre o perfil vascular e os demais perfis estudados nas pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

Primeiro conjunto	Segundo conjunto	Correlação canônica	<i>p</i>
Perfil vascular	Perfil clínico	0,6886	0,3371
Perfil vascular	Perfil lipídico	0,5579	0,5543
Perfil vascular	Perfil estrogênico	0,2463	0,8699
Perfil vascular	Perfil androgênico / SHBG	0,6963	0,3003
Perfil vascular	Perfil de RI / adiponectina	0,7257	0,2365

RI, resistência à insulina; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

4.3.4 Correlações canônicas nas mulheres controles

Na Tabela 8 encontram-se as correlações canônicas e os respectivos testes de significância entre o perfil vascular e os demais perfis analisados nas mulheres controles. As correlações canônicas e os respectivos testes de significância entre todos os perfis estudados nas mulheres controles encontram-se na Tabela C2, Anexo C.

As tabelas referentes aos valores dos coeficientes de correlação de Pearson para as mulheres controles encontram-se no Anexo D (Tabelas D2 à D4).

Tabela 8 - Correlações canônicas entre o perfil vascular e os demais perfis estudados nas mulheres controles

Primeiro conjunto	Segundo conjunto	Correlação canônica	<i>p</i>
Perfil vascular	Perfil clínico	0,7052	0,4020
Perfil vascular	Perfil lipídico	0,6495	0,3165
Perfil vascular	Perfil estrogênico	0,3395	0,6990
Perfil vascular	Perfil androgênico / SHBG	0,8692	0,1231
Perfil vascular	Perfil de RI / adiponectina	0,7290	0,6978

RI, resistência à insulina; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

5. DISCUSSÃO

Este estudo foi elaborado para identificar se a presença do fator SOP ou do fator obesidade isoladamente, ou seja, sem fatores de risco cardiometabólicos, influenciam parâmetros vasculares associados ao processo de aterogênese em mulheres adultas jovens. Para isso, foram excluídas participantes com distúrbios do metabolismo da glicose, HAS e portadoras de anormalidades severas do perfil lipídico. Além disso, foi adotada uma metodologia estatística específica para identificar isoladamente o papel exercido pela SOP e pela obesidade em tais parâmetros vasculares. A RI não foi utilizada como critério de seleção por ser uma condição intrínseca à SOP e, portanto, presente independentemente do IMC¹⁰. A mesma conduta foi adotada para concentrações de HDL-C reduzidas, pois há evidências de que esta anormalidade lipídica é mais comumente encontrada na síndrome²⁰.

As participantes do estudo apresentaram idades entre 18 e 35 anos, de acordo com os critérios de seleção adotados. Além disso, os quatro grupos selecionados (Controle-N, Controle-O, SOP-N e SOP-O) apresentaram médias de idade que variaram de 22 a 27 anos, ou seja, compreendidas na terceira década de vida. O fato das participantes pertencerem a uma faixa etária limitada adquire importância, uma vez que o aumento da idade tende a influenciar negativamente os parâmetros vasculares analisados^{102,106}.

As pacientes selecionadas para o grupo SOP apresentavam disfunção menstrual e anovulação crônica, hiperandrogenismo e/ou hiperandrogenemia e ovários com morfologia policística detectadas à ultrasonografia, além da exclusão de outras causas de hiperandrogenismo. Assim, apesar do critério de inclusão estar de acordo com o consenso da AES⁵, todas as pacientes seriam diagnosticadas como portadoras da SOP também pelos consensos do NIH e de *Rotterdam*^{3,4,5}.

Neste estudo, foi utilizada a medida da CA como marcador de adiposidade no compartimento visceral^{32,61,135}, uma vez que o grau de obesidade estimado pelo IMC nem sempre se correlaciona com o risco cardiovascular. Além disso, há evidências de que o acúmulo excessivo de gordura no compartimento visceral representa um fator de risco independente para doenças metabólicas e se associa ao processo de aterogênese⁵⁹, pois os adipócitos localizados nesse compartimento estão mais relacionados ao estado de RI e inflamação vascular subclínica⁶². Como resultado, observamos que as médias da CA foram maiores nas obesas quando comparadas às portadoras de IMC normal, independentemente da presença ou não da SOP.

Em relação às gonadotrofinas, foram detectados níveis de LH mais elevados nas pacientes com SOP em relação às mulheres controles. Este dado reflete o impacto da síndrome na regulação do eixo hipotálamo-hipofisário. De fato, a amplitude e a frequência dos pulsos de LH são mais intensas em pacientes com a SOP do que em mulheres sem a síndrome. Este fato pode ser explicado pelas maiores concentrações de estrona

presentes nas pacientes com a síndrome. Segundo a literatura, essa exposição à estrona, caracteristicamente contínua e prolongada, aumenta a atividade do gerador de pulsos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) hipotalâmico, ao mesmo tempo em que eleva a sensibilidade dos gonadotrófos hipofisários ao GnRH, em um processo cuja via final é o conseqüente aumento da secreção de LH pela hipófise^{136,137}. Não observamos influência da obesidade nas concentrações de LH. Os níveis de FSH não foram influenciados pela SOP ou pela obesidade.

A TT e a TL foram mais elevadas nas pacientes com SOP em relação às mulheres controles, independentemente do IMC. Assim, demonstramos o impacto da presença da síndrome, e não da obesidade, nos níveis de TT e TL. As concentrações de DHEAS não sofreram influência da SOP ou da obesidade.

Em nossos resultados, a SOP causou impacto na concentração do E₂. Foram observadas menores concentrações deste hormônio nas pacientes com a síndrome quando comparadas às mulheres controles, independentemente do IMC. Na literatura, há poucos estudos cujo objetivo foi determinar os níveis de E₂ na SOP. Diferentemente do observado nesta casuística, Minanni et al.¹³⁸ não detectaram diferenças na concentração de E₂ entre portadoras da SOP e mulheres sem a síndrome, enquanto Morales et al.¹³⁹ observaram maiores níveis de E₂ em portadoras da SOP com IMC normal quando comparadas a mulheres do grupo controle pareadas para o IMC. Em nosso estudo, a obesidade não exerceu influência nas concentrações de E₂.

A SHBG foi influenciada tanto pelo fator SOP quanto pela obesidade, resultado este que está de acordo com a literatura^{28,42,140,141,142,143}. Há evidências de que os valores da SHBG são menores em pacientes com a SOP quando comparadas a mulheres sem a síndrome, sendo que as concentrações da SHBG são ainda mais baixas nas pacientes portadoras de sobrepeso^{28,42,140} e obesidade^{28,141,143}.

As concentrações de adiponectina sofreram influência da obesidade. Esse resultado está de acordo com o observado por Lo et al.³⁶ e Escobar-Morreale et al.¹⁴⁴, os quais demonstraram correlação negativa entre adiponectina e obesidade abdominal.

Por outro lado, a adiponectina não foi influenciada pelo fator SOP. Este achado não é compatível com a literatura, conforme demonstrado por Carmina et al.³⁷ e por Orio Jr et al.³⁸, que observaram menores níveis de adiponectina em pacientes com a SOP quando comparados a mulheres sem a síndrome pareadas para o IMC.

A RI tem sido descrita em até 50% das pacientes portadoras da SOP, independentemente da presença de obesidade^{10,145}. Para sua avaliação, o método considerado padrão-ouro é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico^{146,147}. Porém, devido à complexidade de sua realização e interpretação, optamos pela realização de índices mais simples, como a dosagem de insulina em jejum, o cálculo do HOMA-IR e determinação da ASCi.

A RI é considerada o principal fator etiopatogênico da síndrome metabólica, uma vez que pode levar ao surgimento de fatores de risco

independentes para doenças cardiovasculares, como DM tipo 2, alterações do metabolismo lipídico e HAS (34). Além disso, já foi demonstrado que a RI *per se* pode prejudicar a função endotelial e estimular a angiogênese⁷⁰. Nesta casuística, os parâmetros de RI analisados foram influenciados tanto pela SOP quanto pela obesidade.

Vários estudos têm avaliado os parâmetros vasculares na SOP com resultados controversos. Porém, como ressaltado acima, um viés importante na maioria desses estudos reside no fato das pacientes apresentarem fatores de risco cardiometabólicos, que por si só, poderiam influenciar negativamente o processo de aterogênese. De fato, somente Orio Jr et al.⁸⁴ selecionaram pacientes não obesas e sem fatores de risco cardiometabólicos. Entretanto, por se limitar a uma faixa de IMC, os dados deste trabalho não permitem a avaliação da influência da obesidade sobre os parâmetros vasculares estudados⁸⁴

Em nossa casuística, observamos que as pacientes com SOP apresentaram EIM-ACC significativamente maior quando comparadas às mulheres controles. Este resultado está de acordo com vários estudos^{84,86,91,103,104,105}, mas difere dos resultados observados em outros trabalhos^{87,88}, que não demonstraram diferenças de EIM-ACC entre portadoras da SOP e mulheres sem a síndrome.

Em relação aos estudos que avaliaram a EIM-ACC na SOP, algumas justificativas podem explicar a discrepância entre os resultados encontrados. Há evidências de que a idade tem influência no aumento da EIM-ACC de pacientes com a SOP. Talbott et al.¹⁰² compararam a EIM-ACC de pacientes

com a SOP e mulheres controles após subdividirem as mesmas em dois grupos de acordo com a faixa etária. No grupo com 45 anos ou mais, foi observado maior EIM-ACC nas pacientes com SOP do que nas mulheres controles, enquanto no grupo com idades entre 30 e 44 anos, as médias da EIM-ACC foram semelhantes entre portadoras da SOP e mulheres sem a síndrome¹⁰². Além da faixa etária, diferenças quanto à presença de fatores de risco cardiometabólicos entre as pacientes com SOP e mulheres controles nos vários estudos poderiam justificar as controvérsias demonstradas na literatura⁸⁷.

Apenas um estudo avaliou o impacto do IMC na EIM-AC de pacientes com SOP, não tendo sido demonstradas diferenças significantes desse parâmetro vascular entre pacientes com IMC normal, sobrepeso e obesidade⁸⁶. Além disso, as médias de EIM-AC das pacientes com SOP foram significativamente superiores às das mulheres controles para as três faixas de IMC⁸⁶. Assim, estes resultados são semelhantes aos obtidos em nosso estudo, no qual foi observou-se a influência da SOP, mas não da obesidade, na EIM-AC.

Observamos correlação cânonica global significativa entre os parâmetros vasculares e de RI. A correlação de Pearson foi significativa e positiva entre a EIM-ACC e os parâmetros de RI (HOMA-IR e ASCi) utilizados neste estudo. Este achado está de acordo com o demonstrado por Carmina et al.⁸⁶, que associaram o aumento da EIM-ACC à presença de RI. Para as pacientes com SOP, não observamos correlação dos parâmetros vasculares com as outras variáveis analisadas. Nas mulheres controles, os

mesmos resultados foram observados. É possível que, após termos subdividido as participantes em dois grupos (pacientes com SOP e mulheres controles) para análises de correlação, os parâmetros de RI, assim como os demais perfis estudados, não tenham sido fortes o suficiente para se correlacionarem com os parâmetros vasculares.

O fator obesidade, diferentemente do fator SOP, não influenciou a EIM-ACC em nossa casuística. Segundo a literatura, indivíduos obesos pertencentes à população geral, independentemente do gênero e faixa etária, apresentam EIM-AC aumentada em relação aos portadores de IMC normal^{36,57,97,98,99,100,101}. A maior parte dos trabalhos, na população geral, que avaliou a influência da obesidade na EIM-AC, associou o aumento da EIM-AC aos fatores de risco cardiometabólicos relacionados ao excesso de peso^{57,97,98,99,100}. Apenas um estudo, que avaliou indivíduos de ambos os sexos com média etária na sexta década de vida, considerou, através de análise de regressão, a obesidade e seu componente visceral, independentemente de outros fatores de risco, como preditores para o aumento da EIM-AC¹⁰¹. Esses dados parecem indicar que os fatores de risco cardiometabólicos associados à obesidade influenciam a EIM-ACC, mas não a obesidade propriamente dita.

Não observamos correlação entre a EIM-ACC e as concentrações de adiponectina, diferentemente do demonstrado por Carmina et al.⁸⁶, que associaram o aumento da EIM-AC a menores níveis desse hormônio.

A EIM-ACC também não se correlacionou com os níveis androgênicos, resultado este diferente do observado em vários estudos, que

demonstraram associação positiva entre essas duas variáveis^{84,104,105}. Entretanto, vale ressaltar que o papel exercido pelos andrógenos na EIM-AC é controverso, uma vez que há relatos da associação entre hiperandrogenemia e aumento da EIM-AC^{84,105} e evidências de que os andrógenos podem inibir o aumento da EIM-AC e, conseqüentemente, proteger o sistema cardiovascular¹⁰⁴.

Até o momento, poucos estudos avaliaram a complacência arterial em pacientes com SOP^{88,114,115,116,117}, sendo que seus resultados são divergentes. Entretanto, as mesmas críticas feitas aos trabalhos sobre a EIM-ACC podem ser aplicadas nesses estudos, ou seja, um viés de seleção quanto à presença de fatores de risco cardiometabólicos, bem como um desenho de estudo que não permite separar a influência da presença da SOP e da obesidade, separadamente.

Na população geral, a presença da obesidade associada a fatores de risco cardiometabólicos influenciam a complacência arterial^{97,107,109,112}. Apenas um estudo avaliou a complacência arterial em indivíduos obesos sem fatores de risco cardiometabólicos e demonstrou prejuízo desse parâmetro vascular. Entretanto, o estudo em questão, que utilizou a artéria aorta para avaliação, analisou indivíduos de ambos os sexos e com médias etárias por volta da sexta década de vida¹¹⁰.

Em nosso estudo, não observamos diferenças significativas da CP-ACC entre os quatro grupos estudados (Controle-N, Controle-O, SOP-N e SOP-O). Da mesma forma, não observamos influência da presença da SOP e/ou da obesidade sobre esse parâmetro vascular.

Os resultados dos trabalhos que avaliaram a complacência arterial são divergentes, uma vez que alguns demonstraram semelhança^{114,115}, enquanto em outros foi observado prejuízo desse parâmetro vascular em pacientes com a SOP quando comparadas a mulheres controles^{88,116,117}. Entretanto, nestes últimos, devem ser considerados vieses de seleção, como o não pareamento para IMC¹¹⁶, faixa etária⁸⁸ e presença de fatores de risco cardiometabólicos¹¹⁷.

Com relação à função endotelial, não observamos diferenças significativas da DMF entre os quatro grupos estudados (Controle-N, Controle-O, SOP-N e SOP-O). Da mesma maneira, não observamos influência da presença da SOP e/ou da obesidade. A DMN também foi semelhante entre os quatro grupos, demonstrando equivalência da função da musculatura lisa entre eles.

Na população geral, a presença da obesidade associada a fatores de risco cardiometabólicos influenciam a função endotelial^{75,76,78} e é possível que esta alteração vascular seja decorrente da presença desses fatores de risco, e não da obesidade. Em pacientes com a síndrome, os resultados divergem em relação à função endotelial. Em três estudos, demonstrou-se que a SOP não influencia esse parâmetro vascular^{80,81,82}, enquanto em outros dez trabalhos, foi demonstrada disfunção endotelial em pacientes com a SOP quando comparadas às mulheres do grupo controle^{41,46,83,84,85,86,87,88,89,90}. Vieses de seleção, como faixa etária e presença de fatores de risco cardiometabólicos podem ter influenciado os resultados.

Para finalizar, consideramos importante enfatizar dois aspectos em relação aos nossos dados:

1. Ao adotarmos um nível de significância de 5%, observamos influência da SOP sobre a EIM-ACC ($p=0,0452$). Para a obesidade, não observamos influência, embora o nível de significância tenha sido limítrofe ($p=0,0539$). É possível que se não tivéssemos excluído fatores de risco cardiometabólicos, teríamos observado influência da obesidade sobre este parâmetro vascular;
2. Utilizamos um modelo estatístico específico para verificar a influência da SOP e da obesidade sobre os parâmetros vasculares, o que não foi objeto de nenhum estudo até o presente. Entretanto, três trabalhos^{86,88,90}, através de modelos estatísticos diferentes do utilizado em nosso estudo, demonstraram influência da SOP, e não do IMC, sobre a EIM-AC⁸⁶, sobre a função endotelial^{86,88,90} e sobre a complacência arterial⁸⁸.

6. CONCLUSÕES

Em mulheres jovens sem distúrbios do metabolismo da glicose, HAS e anormalidades severas do perfil lipídico, a presença da SOP teve influência no aumento da espessura íntima-média da artéria carótida comum. A obesidade, por outro lado, não causou impacto em tal parâmetro, apesar do mesmo ter sido considerado limítrofe sob o ponto de vista estatístico. Além disso, a espessura íntima-média da artéria carótida comum se associou à resistência insulínica. A complacência da artéria carótida comum e a função endotelial da artéria braquial não foram influenciadas nem pela SOP, nem pela obesidade. A espessura íntima-média da artéria carótida comum pode ser o marcador inicial da aterogênese em pacientes portadoras da SOP sem fatores de risco cardiometabólicos.

7. ANEXOS

Anexo A: Valores descritivos dos quatro grupos

Tabela A1 - Idade, índice de massa corpórea e circunferência abdominal do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	Idade (anos)	IMC ⁽¹⁾ (kg/m²)	CA ⁽²⁾ (cm)
MPR	29	20,4	71
DGC	31	21,0	71
CBC	18	21,6	72
ASBF	25	20,1	75
CSM	31	20,8	80
ERSH	31	23,6	79
AOBL	35	22,8	75
LPL	25	19,1	77
AMM	29	22,5	77
AVJF	25	19,6	72
MCP	27	21,8	68
ALMR	28	18,1	69
Média	27,8	21,0	73,8
DP	4,3	1,6	3,9

⁽¹⁾ IMC = índice de massa corpórea.

⁽²⁾ CA = circunferência abdominal.

Tabela A2 - Idade, índice de massa corpórea e circunferência abdominal do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	Idade (anos)	IMC ⁽¹⁾ (kg/m²)	CA ⁽²⁾ (cm)
CSA	28	32,9	92
SMFS	31	30,8	100
SFS	29	35,7	114
CFO	31	35,8	96
KACS	19	34,5	106
JFG	18	35,4	86
PVG	28	30,2	97
NMML	33	30,3	85
LAS	27	39,2	114
ASPL	27	30,3	96
MMRS	31	30,9	95
Média	27,5	33,3	98,3
DP	4,8	3,0	9,7

⁽¹⁾ IMC = índice de massa corpórea.

⁽²⁾ CA = circunferência abdominal.

Tabela A3 - Idade, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, grau de hirsutismo e padrão menstrual do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	Idade (anos)	IMC ⁽¹⁾ (kg/m²)	CA ⁽²⁾ (cm)	Grau de hirsutismo⁽³⁾	Padrão menstrual
LSS	29	20,8	62	15	A
SAE	21	21,3	65	10	A
SP	22	20,6	63	16	E
RBS	22	20,9	69	8	E
JBNH	20	19,4	63	15	E
SFLM	21	23,0	83	8	E
VLDB	19	24,8	85	6	A
GFS	20	24,9	85	10	A
SFS	26	24,3	77	16	E
RDS	24	23,8	74	19	E
Média	22,4	22,4	72,6	12,5	-
DP	3,1	2,1	9,4	4,1	-

⁽¹⁾ IMC = índice de massa corpórea.

⁽²⁾ CA = circunferência abdominal.

⁽³⁾ Grau de hirsutismo de acordo com Ferriman e Gallwey ¹²⁰.

⁽⁴⁾ A = amenorréia.

⁽⁵⁾ E = espaniomenorréia.

Tabela A4 - Idade, índice de massa corpórea, circunferência abdominal, grau de hirsutismo e padrão menstrual do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	Idade (anos)	IMC ⁽¹⁾ (kg/m²)	CA ⁽²⁾ (cm)	Grau de hirsutismo⁽³⁾	Padrão menstrual
JSC	24	36,0	116	16	A
VML	28	30,3	90	8	E
IPTN	31	38,1	116	15	A
PSB	24	30,1	101	11	A
PSN	23	33,6	117	8	E
AMML	22	34,1	112	14	A
DOP	19	38,3	109	9	A
GVFA	19	30,0	96	16	E
MCO	23	38,6	114	11	A
LAOS	33	36,0	113	13	A
MAS	23	37,2	107	14	E
CSF	31	33,0	99	11	E
GZG	33	33,8	114	13	E
LLM	31	31,4	98	13	E
AGF	24	30,0	89	8	E
Média	25,9	34,0	106,0	12,0	-
DP	4,9	3,2	9,6	2,8	-

⁽¹⁾ IMC = índice de massa corpórea.

⁽²⁾ CA = circunferência abdominal.

⁽³⁾ Grau de hirsutismo de acordo com Ferriman e Gallwey ¹²⁰.

⁽⁴⁾ A = amenorréia.

⁽⁵⁾ E = espaniomenorréia.

Tabela A5 - Valores da pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica em mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	PAS ⁽¹⁾ (mmHg)	PAD ⁽²⁾ (mmHg)
MPR	120	80
DGC	100	60
CBC	106	76
ASBF	110	70
CSM	100	60
ERSH	110	70
AOBL	100	70
LPL	100	70
AMM	120	80
AVJF	100	80
MCP	100	80
ALMR	106	66
Média	106,8	71,9
DP	7,5	7,4

⁽¹⁾ PAS = pressão arterial sistólica.

⁽²⁾ PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela A6 - Valores da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica em mulheres controles com obesidade

Mulheres	PAS ⁽¹⁾ (mmHg)	PAD ⁽²⁾ (mmHg)
CSA	120	80
SMFS	130	80
SFS	120	80
CFO	110	74
KACS	90	60
JFG	100	60
PVG	126	84
NMML	110	60
LAS	134	77
APSL	120	74
MMRS	124	78
Média	116,8	73,5
DP	13,2	9,1

⁽¹⁾ PAS = pressão arterial sistólica.

⁽²⁾ PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela A7 - Valores da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	PAS ⁽¹⁾ (mmHg)	PAD ⁽²⁾ (mmHg)
LSS	110	80
SAE	120	80
SP	120	80
RBS	120	80
JBNH	90	70
SFLM	110	80
VLDB	120	80
GFS	110	80
SFS	110	80
RDS	110	70
Média	112,0	78,0
DP	9,2	4,2

⁽¹⁾ PAS = pressão arterial sistólica.

⁽²⁾ PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela A8 - Valores da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica em pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	PAS ⁽¹⁾ (mmHg)	PAD ⁽²⁾ (mmHg)
JSC	120	80
VML	120	80
IPTN	120	80
PSB	110	80
PSN	120	80
AMML	130	86
DOP	130	80
GVFA	120	70
MCO	120	80
LAOS	120	80
MAS	120	84
CSF	120	86
GZG	128	68
LLM	110	80
AGF	120	86
Média	121,2	79,9
DP	6,2	5,3

⁽¹⁾ PAS = pressão arterial sistólica.

⁽²⁾ PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela A9 - Dados hormonais do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	P21-25 ⁽¹⁾ (ng/mL)	PRL ⁽²⁾ (ng/mL)	TSH ⁽³⁾ (μU/mL)	17-OHP ⁽⁴⁾ (ng/mL)
MPR	8,4	1,8	0,80	1,9
DGC	8,2	9,2	1,00	1,1
CBC	7,3	8,1	2,04	1,3
ASBF	12,4	9,4	0,70	1,5
CSM	15,3	9,0	1,39	1,0
ERSH	18,1	9,8	1,05	0,7
AOBL	11,1	9,5	2,10	0,5
LPL	8,4	9,3	1,33	1,0
AMM	15,7	8,9	2,01	1,5
AVJF	7,2	2,7	3,10	1,2
MCP	9,0	8,3	2,10	1,2
ALMR	11,0	10,1	2,46	1,2

⁽¹⁾ P21-25 = progesterona do 21º ao 25º dia do ciclo menstrual.

⁽²⁾ PRL = prolactina.

⁽³⁾ TSH = hormônio tireotrófico.

⁽⁴⁾ 17-OHP = 17-hidroxiprogesterona.

Tabela A10 - Dados hormonais do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	P21-25 ⁽¹⁾ (ng/mL)	PRL ⁽²⁾ (ng/mL)	TSH ⁽³⁾ (μU/mL)	17-OHP ⁽⁴⁾ (ng/mL)
CSA	12,3	8,5	1,47	0,5
SMFS	11,0	9,7	2,28	0,9
SFS	7,8	5,4	3,38	1,5
CFO	7,1	9,9	1,28	0,9
KACS	12,8	5,8	1,29	0,4
JFG	16,3	6,7	1,36	0,8
PVG	7,7	10,7	2,63	1,2
NMML	14,6	8,1	1,29	1,1
LAS	10,1	14,6	3,52	0,9
APSL	7,9	3,6	0,97	0,4
MMRS	13,9	9,2	3,62	0,8

⁽¹⁾ P21-25 = progesterona no 21º ao 25º dia do ciclo menstrual.

⁽²⁾ PRL = prolactina.

⁽³⁾ TSH = hormônio tireotrófico.

⁽⁴⁾ 17-OHP = 17-hidroxiprogesterona.

Tabela A11 - Valores hormonais em condição basal e pós-estímulo com ACTH-(1-24) no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	F-0 ⁽¹⁾ (µg/dL)	F-60 ⁽¹⁾ (µg/dL)	17OHP-0 ⁽²⁾ (ng/mL)	17OHP-60 ⁽²⁾ (ng/mL)	PRL ⁽³⁾ (ng/mL)	TSH ⁽⁴⁾ (µU/mL)
LSS	9,0	22,0	1,5	1,7	12,1	1,20
SAE	6,7	24,0	2,2	3,9	9,1	2,32
SP	8,5	21,2	0,6	1,3	4,2	1,10
RBS	15,3	24,8	2,6	7,2	14,5	2,60
JBNH	13,6	27,3	1,4	2,9	10,6	2,94
SFLM	6,6	24,0	1,0	2,5	4,4	2,18
VLDB	8,2	23,0	1,4	2,7	8,3	1,46
GFS	9,8	24,2	1,6	3,2	9,9	2,50
SFS	11,7	20,5	1,3	2,1	3,8	0,81
RDS	5,6	19,5	2,4	3,4	6,3	3,17

⁽¹⁾ F-0 e F-60 = cortisol basal e 60 minutos pós-estímulo com ACTH-(1-24).

⁽²⁾ 17OHP-0 e 17OHP-60 = 17-hidroxiprogesterona basal e 60 minutos pós-estímulo com ACTH-(1-24).

⁽³⁾ PRL = prolactina.

⁽⁴⁾ TSH = hormônio tireotrófico.

Tabela A12 - Valores hormonais em condição basal e pós-estímulo com ACTH-(1-24) no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	F-0 ⁽¹⁾ (μg/dL)	F-60 ⁽¹⁾ (μg/dL)	17OHP-0 ⁽²⁾ (ng/mL)	17OHP-60 ⁽²⁾ (ng/mL)	PRL ⁽³⁾ (ng/mL)	TSH ⁽⁴⁾ (μU/mL)
JSC	5,5	17,8	1,0	3,0	14,9	3,1
VML	4,0	17,2	1,9	4,2	6,1	2,4
IPTN	11,1	29,8	1,1	4,5	4,8	3,3
PSB	11,7	21,8	1,5	3,0	7,4	2,4
PSN	2,9	18,3	2,1	2,6	11,0	1,9
AMML	10,7	22,8	1,4	3,9	8,1	2,4
DOP	8,2	25,8	1,1	4,7	5,8	3,7
GVFA	8,4	24,4	0,8	3,8	9,5	3,7
MCO	12,0	21,2	1,5	3,3	9,5	1,6
LAOS	4,9	21,3	0,9	3,7	4,9	1,1
MAS	8,3	22,2	1,1	2,6	12,8	3,1
CSF	8,8	20,8	1,1	1,9	6,9	1,1
GZG	9,3	23,0	1,6	2,9	6,2	1,1
LLM	3,3	18,4	0,7	2,1	4,7	0,9
AGF	9,6	18,1	1,7	3,4	11,4	1,6

⁽¹⁾ F-0 e F-60 = cortisol basal e 60 minutos pós-estímulo com ACTH-(1-24).

⁽²⁾ 17OHP-0 e 17OHP-60 = 17-hidroxiprogesterona basal e 60 minutos pós-estímulo com ACTH-(1-24).

⁽³⁾ PRL = prolactina.

⁽⁴⁾ TSH = hormônio tireotrófico.

Tabela A13 - Valores do hormônio luteinizante e do hormônio folículo-estimulante em mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	LH ⁽¹⁾ (UI/L)	FSH ⁽²⁾ (UI/L)
MPR	6,0	3,5
DGC	10,9	3,6
CBC	4,2	4,0
ASBF	5,2	7,8
CSM	2,5	2,9
ERSH	1,5	1,5
AOBL	8,2	7,0
LPL	9,3	4,1
AMM	3,1	5,1
AVJF	8,1	7,7
MCP	0,7	1,0
ALMR	6,5	5,0
Média	5,5	4,4
DP	3,2	2,2

⁽¹⁾ LH = hormônio luteinizante.

⁽²⁾ FSH = hormônio folículo-estimulante.

Tabela A14 - Valores do hormônio luteinizante e do hormônio folículo estimulante em mulheres controles com obesidade

Mulheres	LH ⁽¹⁾ (UI/L)	FSH ⁽²⁾ (UI/L)
CSA	5,4	5,3
SMFS	2,1	3,8
SFS	2,5	2,4
CFO	7,1	4,7
KACS	15,1	4,7
JFG	6,2	3,5
PVG	8,4	5,6
NMML	2,4	2,5
LAS	2,6	3,7
APSL	3,4	3,0
MMRS	1,7	3,3
Média	5,2	3,9
DP	4,0	1,1

⁽¹⁾ LH = hormônio luteinizante.

⁽²⁾ FSH = hormônio folículo-estimulante.

Tabela A15 - Valores do hormônio luteinizante e do hormônio folículo-estimulante em pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	LH ⁽¹⁾ (UI/L)	FSH ⁽²⁾ (UI/L)
LSS	13,8	4,9
SAE	12,9	5,9
SP	20,4	4,9
RBS	16,2	4,2
JBNH	22,6	5,1
SFLM	21,3	4,9
VLDB	6,1	5,2
GFS	9,0	4,9
SFS	12,5	7,0
RDS	2,2	1,6
Média	13,7	4,9
DP	6,7	1,4

⁽¹⁾ LH = hormônio luteinizante.

⁽²⁾ FSH = hormônio folículo-estimulante.

Tabela A16 - Valores do hormônio luteinizante e do hormônio folículo-estimulante em pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	LH ⁽¹⁾ (UI/L)	FSH ⁽²⁾ (UI/L)
JSC	17,3	7,7
VML	13,0	5,8
IPTN	8,3	4,9
PSB	12,8	7,0
PSN	13,5	7,7
AMML	6,8	3,7
DOP	4,8	3,9
GVFA	20,4	3,5
MCO	2,3	2,1
LAOS	7,3	7,3
MAS	4,8	2,0
CSF	4,1	3,4
GZG	8,8	2,4
LLM	5,2	4,3
AGF	25,0	5,9
Média	10,3	4,8
DP	6,6	2,0

⁽¹⁾ LH = hormônio luteinizante.

⁽²⁾ FSH = hormônio folículo-estimulante.

Tabela A17 - Perfil androgênico e globulina ligadora de esteróides sexuais do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	TT ⁽¹⁾ (ng/dL)	TL ⁽²⁾ (pmol/L)	DHEAS ⁽³⁾ (ng/mL)	SHBG ⁽⁴⁾ (nmol/L)
MPR	39	20,8	1 780	43
DGC	60	37,6	-	34
CBC	70	24,8	1 526	77
ASB	56	14,0	1 493	117
CSM	60	16,9	2 740	102
ERSH	37	16,2	1 700	57
AOBL	35	15,1	1 110	58
LPL	41	35,6	-	18
AMM	42	14,9	3 160	76
AVJF	76	21,8	3 230	100
MCP	25	9,4	-	70
ALMR	34	11,0	792	85
Média	47,9	19,8	1 947,9	69,8
DP	16,0	9,0	884,1	29,4

⁽¹⁾ TT = testosterona total.⁽²⁾ TL = testosterona livre.⁽³⁾ DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona.⁽⁴⁾ SHBG = globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela A18 - Perfil androgênico e globulina ligadora de esteróides sexuais do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	TT ⁽¹⁾ (ng/dL)	TL ⁽²⁾ (pmol/L)	DHEAS ⁽³⁾ (ng/mL)	SHBG ⁽⁴⁾ (nmol/L)
CSA	43	29,9	4 115	28
SMFS	31	18,5	1 560	36
SFS	40	21,0	1 221	44
CFO	32	20,1	3 125	33
KACS	53	45,0	2 510	19
JFG	25	13,7	780	41
PVG	52	27,9	2 050	43
NMML	11	8,5	-	22
LAS	50	22,3	784	56
APSL	42	20,5	1 090	49
MMRS	39	33,0	-	19
Média	38,0	23,7	1 915,0	35,5
DP	12,6	10,0	1 147,4	12,5

⁽¹⁾ TT = testosterona total.⁽²⁾ TL = testosterona livre.⁽³⁾ DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona.⁽⁴⁾ SHBG = globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela A19 - Perfil androgênico e globulina ligadora de esteróides sexuais do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	TT ⁽¹⁾ (ng/dL)	TL ⁽²⁾ (pmol/L)	DHEAS ⁽³⁾ (ng/mL)	SHBG ⁽⁴⁾ (nmol/L)
LSS	122	59,5	2 368	52
SAE	92	43,6	-	53
SP	88	47,5	1 662	44
RBS	57	22,4	1 694	67
JBNH	73	52,9	1 729	27
SFLM	72	42,4	3 865	38
VLDB	61	39,0	1 615	33
GFS	54	42,1	3 010	23
SFS	83	72,5	2 464	19
RDS	46	28,1	3 310	35
Média	74,8	45,0	2 413,0	39,1
DP	22,5	14,5	826,1	15,0

⁽¹⁾ TT = testosterona total.

⁽²⁾ TL = testosterona livre.

⁽³⁾ DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona.

⁽⁴⁾ SHBG = globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela A20 - Perfil androgênico e globulina ligadora de esteróides sexuais do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	TT ⁽¹⁾ (ng/dL)	TL ⁽²⁾ (pmol/L)	DHEAS ⁽³⁾ (ng/mL)	SHBG ⁽⁴⁾ (nmol/L)
JSC	91	64,1	1 646	29
VML	120	75,4	-	36
IPTN	44	42,6	1 310	14
PSB	54	48,7	2 067	17
PSN	51	36,4	1 702	27
AMML	108	114,8	1 982	13
DOP	69	57,0	1 849	21
GVFA	56	53,3	3 466	15
MCO	157	201,8	2 897	9
LAOS	41	25,4	617	34
MAS	30	18,5	777	34
CSF	101	73,2	2 220	28
GZG	62	41,2	4 070	31
LLM	45	20,1	846	56
AGF	146	91,5	2 070	37
Média	78,3	64,3	1 965,6	26,7
DP	39,4	46,4	989,7	12,3

⁽¹⁾ TT = testosterona total.

⁽²⁾ TL = testosterona livre.

⁽³⁾ DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona.

⁽⁴⁾ SHBG = globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela A21 - Valores normais em mulheres adultas dos andrógenos e da globulina ligadora de esteróides sexuais

	TT ⁽¹⁾ (ng/dL)	TL ⁽²⁾ (pmol/L)	DHEAS ⁽³⁾ (ng/mL)	SHBG ⁽⁴⁾ (nmol/L)
Valores normais	<14 a 98	2 a 45	1 950 a 5 070	19 a 31

⁽¹⁾ TT = testosterona total.

⁽²⁾ TL = testosterona livre.

⁽³⁾ DHEAS = sulfato de dehidroepiandrosterona.

⁽⁴⁾ SHBG = globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela A22 - Valores do estradiol do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	E₂⁽¹⁾ (pg/mL)
MPR	171,0
DGC	73,0
CBC	55,0
ASBF	172,0
CSM	58,0
ERSH	184,0
AOBL	120,0
LPL	151,0
AMM	51,0
AVJF	43,0
MCP	32,0
ALMR	53,0
Média	96,9
DP	58,1

⁽¹⁾ E₂ = estradiol.

Tabela A23 - Valores do estradiol do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	E₂⁽¹⁾ (pg/mL)
CSA	68,0
SMFS	33,0
SFS	117,8
CFO	76,0
KACS	92,0
JFG	107,0
PVG	41,0
NMML	80,0
LAS	27,0
APSL	73,0
MMRS	-
Média	71,5
DP	30,4

⁽¹⁾ E₂ = estradiol.

Tabela A24 - Valores do estradiol do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	E ₂ ⁽¹⁾
	(pg/mL)
LSS	44,0
SAE	65,0
SP	64,0
RBS	46,4
JBNH	48,0
SFLM	42,0
VLDB	48,5
GFS	26,0
SFS	31,0
RDS	106,0
Média	52,1
DP	22,5

⁽¹⁾ E₂ = estradiol.

Tabela A25 - Valores do estradiol do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	$E_2^{(1)}$ (pg/mL)
JSC	64,4
VML	61,0
IPTN	41,0
PSB	28,3
PSN	86,0
AMML	55,0
DOP	43,3
GVFA	77,0
MCO	51,0
LAOS	41,0
MAS	71,0
CSF	53,0
GZG	-
LLM	35,0
AGF	85,0
Média	56,6
DP	18,3

⁽¹⁾ E_2 = estradiol.

Tabela A26 - Valores da adiponectina no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	Adiponectina (µg/mL)
MPR	8,01
DGC	14,1
CBC	17,0
ASBF	14,4
CSM	19,6
ERSH	13,9
AOBL	17,9
LPL	12,6
AMM	21,2
AVJF	11,7
MCP	26,0
ALMR	21,5
Média	16,5
DP	5,0

Tabela A27 - Valores da adiponectina no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	Adiponectina (µg/mL)
CSA	23,9
SMFS	8,1
SFS	4,1
CFO	7,3
KACS	4,3
JFG	18,5
PVG	21,9
NMML	13,5
LAS	25,0
APSL	-
MMRS	-
Média	14,1
DP	8,5

Tabela A28 - Valores da adiponectina no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	Adiponectina (µg/mL)
LSS	16,5
SAE	13,1
SP	16,6
RBS	14,2
JBNH	14,0
SFLM	9,6
VLDB	13,6
GFS	7,8
SFS	23,1
RDS	9,9
Média	13,9
DP	4,4

Tabela A29 - Valores da adiponectina no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	Adiponectina (µg/mL)
JSC	5,7
VML	12,6
IPTN	4,4
PSB	13,3
PSN	14,2
AMML	6,0
DOP	6,1
GVFA	7,5
MCO	16,9
LAOS	10,0
MAS	9,0
CSF	11,9
GZG	9,1
LLM	8,4
AGF	12,2
Média	9,9
DP	3,6

Tabela A30 - Perfil lipídico do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	CT ⁽¹⁾ (mg/dL)	HDL-C ⁽²⁾ (mg/dL)	LDL-C ⁽³⁾ (mg/dL)	TG ⁽⁴⁾ (mg/dL)
MPR	164	67	89	40
DGC	164	64	88	58
CBC	145	68	67	51
ASBF	167	69	85	67
CSM	189	53	114	112
ERSH	185	63	110	60
AOBL	142	62	68	59
LPL	149	54	85	49
AMM	182	64	110	42
AVJF	145	65	69	53
MCP	161	67	86	41
ALMR	177	82	81	70
Média	164,2	64,8	87,7	58,5
DP	16,5	7,4	16,3	19,5

⁽¹⁾ CT = colesterol total.⁽²⁾ HDL-C = HDL-colesterol.⁽³⁾ LDL-C = LDL-colesterol.⁽⁴⁾ TG = triglicérides.

Tabela A31 - Perfil lipídico do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	CT ⁽¹⁾ (mg/dL)	HDL-C ⁽²⁾ (mg/dL)	LDL-C ⁽³⁾ (mg/dL)	TG ⁽⁴⁾ (mg/dL)
CSA	185	46	113	130
SMFS	134	42	80	59
SFS	149	46	89	69
CFO	168	38	119	57
KACS	150	42	87	105
JFG	155	61	81	65
PVG	170	58	90	109
NMML	140	55	65	101
LAS	148	35	84	146
APSL	234	66	152	80
MMRS	149	51	83	74
Média	162,0	49,1	94,8	90,5
DP	27,9	9,9	24,2	29,9

⁽¹⁾ CT = colesterol total.⁽²⁾ HDL-C = HDL-colesterol.⁽³⁾ LDL-C = LDL-colesterol.⁽⁴⁾ TG = triglicérides.

Tabela A32 - Perfil lipídico do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	CT ⁽¹⁾ (mg/dL)	HDL-C ⁽²⁾ (mg/dL)	LDL-C ⁽³⁾ (mg/dL)	TG ⁽⁴⁾ (mg/dL)
LSS	178	56	105	87
SAE	116	58	50	39
SP	128	64	58	32
RBS	205	71	118	79
JBNH	160	81	69	48
SFLM	104	64	31	46
VLDB	159	48	98	64
GFS	164	42	106	80
SFS	136	52	71	66
RDS	109	46	55	40
Média	145,9	58,2	76,1	58,1
DP	32,8	12,1	28,9	19,6

⁽¹⁾ CT = colesterol total.

⁽²⁾ HDL-C = HDL-colesterol.

⁽³⁾ LDL-C = LDL-colesterol.

⁽⁴⁾ TG = triglicérides.

Tabela A33 - Perfil lipídico do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	CT ⁽¹⁾ (mg/dL)	HDL-C ⁽²⁾ (mg/dL)	LDL-C ⁽³⁾ (mg/dL)	TG ⁽⁴⁾ (mg/dL)
JSC	138	45	71	108
VML	199	51	119	145
IPTN	222	51	151	100
PSB	217	44	137	179
PSN	107	45	43	95
AMML	197	44	107	231
DOP	159	39	95	126
GVFA	165	38	104	113
MCO	150	58	80	58
LAOS	169	45	102	109
MAS	189	59	109	103
CSF	211	30	150	152
GZG	169	48	92	142
LLM	147	42	89	78
AGF	199	61	113	127
Média	175,9	46,7	104,1	124,4
DP	32,6	8,4	28,8	42,2

⁽¹⁾ CT = colesterol total.⁽²⁾ HDL-C = HDL-colesterol.⁽³⁾ LDL-C = LDL-colesterol.⁽⁴⁾ TG = triglicérides.

Tabela A34 - Valores da glicose plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	G-0 ⁽¹⁾ (mg/dL)	G-30 ⁽²⁾ (mg/dL)	G-60 ⁽³⁾ (mg/dL)	G-90 ⁽⁴⁾ (mg/dL)	G-120 ⁽⁵⁾ (mg/dL)
MPR	79	100	116	94	86
DGC	84	155	183	167	138
CBC	71	106	81	57	59
ASBF	94	110	112	101	99
CSM	86	97	78	85	83
ERSH	75	118	95	82	81
AOBL	96	153	111	98	92
LPL	83	126	79	72	54
AMM	85	119	102	100	93
AVJF	94	129	108	88	82
MCP	79	105	95	90	75
ALMR	75	95	81	68	67
Média	83,4	117,8	103,4	91,8	84,1
DP	8,1	20,1	28,7	27,3	21,7

^{(1),(2),(3),(4),(5)} G = glicemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A35 - Valores da insulina plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	I-0 ⁽¹⁾	I-30 ⁽²⁾	I-60 ⁽³⁾	I-90 ⁽⁴⁾	I-120 ⁽⁵⁾
	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)
MPR	2,5	17,1	23,8	28,1	20,3
DGC	2,5	16,0	28,8	35,1	44,9
CBC	10,9	62,3	70,5	50,9	47,5
ASB	9,4	69,7	81,8	54,8	59,7
CSM	7,7	21,9	10,1	19,1	11,4
ERSH	6,3	38,8	34,3	30,4	24,4
AOBL	2,9	12,5	10,7	15,6	21,5
LPL	2,5	23,7	24,1	31,4	48,3
AMM	2,5	32,1	19,7	38,1	29,6
AVJF	2,5	33,8	18,5	11,1	10,4
MCP	4,3	47,3	13,5	26,5	26,2
ALMR	4,5	19,7	12,8	16,6	7,1
Média	4,9	32,9	29,1	29,8	29,3
DP	3,0	18,6	23,3	13,6	17,1

(1),(2),(3),(4),(5) I = insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A36 - Valores da glicose plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	G-0 ⁽¹⁾ (mg/dL)	G-30 ⁽²⁾ (mg/dL)	G-60 ⁽³⁾ (mg/dL)	G-90 ⁽⁴⁾ (mg/dL)	G-120 ⁽⁵⁾ (mg/dL)
CSA	93	119	116	110	108
SMFS	90	172	160	134	128
SFS	87	124	82	88	76
CFO	99	153	138	129	114
KACS	85	108	86	78	70
JFG	77	84	84	101	88
PVG	87	127	133	101	96
NMML	85	117	79	85	78
LAS	85	142	163	144	125
APSL	86	109	85	84	78
MMRS	91	136	136	125	114
Média	87,7	126,5	114,7	107,2	97,7
DP	5,6	23,9	32,7	22,8	21,0

^{(1),(2),(3),(4),(5)} G = glicemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A37 - Valores da insulina plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	I-0 ⁽¹⁾ (μUI/mL)	I-30 ⁽²⁾ (μUI/mL)	I-60 ⁽³⁾ (μUI/mL)	I-90 ⁽⁴⁾ (μUI/mL)	I-120 ⁽⁵⁾ (μUI/mL)
CSA	7,2	31,4	37,0	34,5	6,4
SMFS	16,0	160,0	82,9	59,8	27,2
SFS	11,7	122,1	90,1	61,2	48,2
CFO	3,0	14,4	16,8	23,4	22,7
KACS	6,1	37,6	34,7	19,6	30,2
JFG	9,2	39,3	39,9	33,3	23,0
PVG	9,7	31,6	32,1	18,4	7,9
NMML	4,2	53,5	26,5	35,0	47,5
LAS	13,7	72,7	98,1	84,1	98,1
APSL	9,2	32,0	14,4	11,2	8,8
MMRS	5,0	47,9	28,1	25,2	47,2
Média	8,6	58,4	45,5	36,9	33,4
DP	4,1	44,3	30,0	22,3	26,6

^{(1),(2),(3),(4),(5)} I = insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A38 - Valores da glicose plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	G-0 ⁽¹⁾ (mg/dL)	G-30 ⁽²⁾ (mg/dL)	G-60 ⁽³⁾ (mg/dL)	G-90 ⁽⁴⁾ (mg/dL)	G-120 ⁽⁵⁾ (mg/dL)
LSS	87	98	69	54	59
SAE	79	106	127	122	113
SP	72	87	39	52	68
RBS	80	112	108	93	88
JBNH	80	118	101	95	92
SFLM	89	150	153	130	126
VLDB	87	108	122	89	77
GFS	80	109	104	96	83
SFS	78	123	122	96	82
RDS	77	127	145	113	106
Média	80,1	113,8	109,0	94,0	89,4
DP	5,3	17,2	34,1	25,5	20,6

^{(1),(2),(3),(4),(5)} G = glicemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A39 - Valores da insulina plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	I-0 ⁽¹⁾ (μUI/mL)	I-30 ⁽²⁾ (μUI/mL)	I-60 ⁽³⁾ (μUI/mL)	I-90 ⁽⁴⁾ (μUI/mL)	I-120 ⁽⁵⁾ (μUI/mL)
LSS	3,9	40,0	20,0	19,0	17,0
SAE	9,9	19,0	54,0	40,9	20,1
SP	11,4	181,2	41,4	25,4	28,7
RBS	8,7	26,9	41,5	58,0	34,1
JBNH	3,6	49,2	31,0	28,2	25,1
SFLM	4,1	33,3	50,4	55,1	70,6
VLDB	17,3	59,8	108,8	69,4	47,9
GFS	10,5	59,2	52,8	40,6	34,0
SFS	5,2	93,9	81,1	87,6	12,2
RDS	8,8	44,6	75,1	67,2	86,1
Média	8,3	60,7	55,6	49,1	37,6
DP	4,3	47,2	26,2	22,1	24,0

(1),(2),(3),(4),(5) I = insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A40 - Valores da glicose plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	G-0 ⁽¹⁾	G-30 ⁽²⁾	G-60 ⁽³⁾	G-90 ⁽⁴⁾	G-120 ⁽⁵⁾
	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
JSC	88	157	121	71	84
VML	85	160	133	110	112
IPTN	84	132	127	114	101
PSB	90	148	128	133	125
PSN	81	113	101	96	98
AMML	87	126	147	157	126
DOP	95	142	135	118	116
GVFA	75	139	116	119	108
MCO	88	182	206	183	131
LAOS	86	141	171	148	109
MAS	82	133	141	145	99
CSF	84	108	87	78	72
GZG	87	111	123	117	112
LLM	84	115	101	91	86
AGF	82	139	124	79	70
Média	85,2	136,4	130,7	117,3	103,3
DP	4,5	20,5	20,9	31,9	18,8

^{(1),(2),(3),(4),(5)} G = glicemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A41 - Valores da insulina plasmática no teste de tolerância oral à glicose do grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	I-0 ⁽¹⁾	I-30 ⁽²⁾	I-60 ⁽³⁾	I-90 ⁽⁴⁾	I-120 ⁽⁵⁾
	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)	(μUI/mL)
JSC	32,5	232,7	167,3	107,3	145,3
VML	13,1	67,8	50,1	41,7	46,0
IPTN	14,3	85,5	105,0	68,2	63,9
PSB	22,9	69,3	142,0	69,5	52,5
PSN	11,2	109,5	80,6	56,2	55,5
AMML	22,8	136,9	233,3	258,4	294,8
DOP	31,1	253,6	267,0	226,6	183,0
GVFA	26,5	115,1	123,1	137,5	93,9
MCO	34,4	84,7	338,9	77,6	64,8
LAOS	24,3	194,7	249,4	220,1	165,7
MAS	21,5	119,6	171,8	150,3	120,7
CSF	17,2	221,8	69,4	64,4	54,8
GZG	6,6	58,0	95,0	111,0	62,0
LLM	8,3	89,9	76,1	53,9	39,1
AGF	6,7	91,1	114,5	108,3	81,4
Média	19,6	128,7	152,2	116,7	101,6
DP	9,3	65,0	84,8	69,0	70,1

^{(1),(2),(3),(4),(5)} I = insulinemia nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min.

Tabela A42 - Valores do modelo homeostático de resistência à insulina no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	HOMA-IR ⁽¹⁾
MPR	0,49
DGC	0,52
CBC	1,91
ASBF	2,18
CSM	1,64
ERSH	1,17
AOBL	0,69
LPL	0,51
AMM	0,52
AVJF	0,58
MCP	0,84
ALMR	0,83
Média	1,00
DP	0,60

⁽¹⁾ HOMA-IR = modelo homeostático de resistência à insulina.

Tabela A43 - Valores do modelo homeostático de resistência à insulina no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	HOMA-IR ⁽¹⁾
CSA	1,65
SMFS	3,56
SFS	2,51
CFO	0,73
KACS	1,28
JFG	1,75
PVG	2,08
NMML	0,88
LAS	2,88
APSL	1,95
MMRS	1,12
Média	1,90
DP	0,90

⁽¹⁾ HOMA-IR = modelo homeostático de resistência à insulina.

Tabela A44 - Valores do modelo homeostático de resistência à insulina no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	HOMA-IR ⁽¹⁾
LSS	0,84
SAE	1,93
SP	2,03
RBS	1,72
JBNH	0,71
SFLM	0,90
VLDB	3,72
GFS	2,07
SFS	1,00
RDS	1,67
Média	1,70
DP	0,90

⁽¹⁾ HOMA-IR = modelo homeostático de resistência à insulina.

Tabela A45 - Valores do modelo homeostático de resistência à insulina no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	HOMA-IR ⁽¹⁾
JSC	7,06
VML	2,75
IPTN	2,97
PSB	5,09
PSN	2,24
AMML	4,90
DOP	7,30
GVFA	4,91
MCO	7,47
LAOS	5,16
MAS	4,35
CSF	3,57
GZG	1,42
LLM	1,72
AGF	1,36
Média	4,20
DP	2,10

⁽¹⁾ HOMA-IR = modelo homeostático de resistência à insulina.

Tabela A46 - Valores da área sob a curva de insulina no teste tolerância oral à glicose no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	ASCI⁽¹⁾ ($\mu\text{UI/mL/min.10}^{-2}$)
MPR	21,6
DGC	29,6
CBC	128,0
ASBF	162,1
CSM	16,5
ERSH	43,5
AOBL	8,6
LPL	28,2
AMM	39,1
AVJF	24,3
MCP	44,9
ALMR	13,8
Média	46,7
DP	47,9

⁽¹⁾ ASCi = área sob a curva de insulina.

Tabela A47 - Valores da área sob a curva de insulina no teste tolerância oral à glicose no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	ASCI⁽¹⁾ ($\mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$)
CSA	45,0
SMFS	404,6
SFS	296,7
CFO	13,6
KACS	39,4
JFG	50,4
PVG	31,6
NMML	62,7
LAS	238,6
APSL	21,3
MMRS	50,6
Média	113,1
DP	134,1

⁽¹⁾ ASCi = área sob a curva de insulina.

Tabela A48 - Valores da área sob a curva de insulina no teste tolerância oral à glicose no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	ASCI ⁽¹⁾ ($\mu\text{UI/mL/min} \cdot 10^{-2}$)
LSS	32,6
SAE	62,2
SP	402,6
RBS	69,8
JBNH	52,4
SFLM	77,0
VLDB	228,2
GFS	91,6
SFS	258,5
RDS	136,2
Média	141,1
DP	118,9

⁽¹⁾ ASCi = área sob a curva de insulina.

Tabela A49 - Valores da área sob a curva de insulina no teste tolerância oral à glicose no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	ASCI⁽¹⁾ ($\mu\text{UI/mL/min.}10^{-2}$)
JSC	1 001,6
VML	102,9
IPTN	251,7
PSB	334,5
PSN	240,5
AMML	1 445,4
DOP	1 927,2
GVFA	503,3
MCO	1 379,1
LAOS	1 537,7
MAS	698,9
CSF	640,3
GZG	270,5
LLM	188,3
AGF	353,0
Média	725,0
DP	586,6

⁽¹⁾ ASCi = área sob a curva de insulina.

Tabela A50 - Valores da espessura íntima-média da artéria carótida comum no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	EIM-ACC ⁽¹⁾ (mm.10⁻²)
MPR	50,0
DGC	43,0
CBC	47,0
ASBF	48,0
CSM	54,0
ERSH	47,0
AOBL	40,0
LPL	45,0
AMM	49,0
AVJF	47,0
MCP	46,0
ALMR	46,0
Média	47,0
DP	3,0

⁽¹⁾ EIM-ACC = espessura íntima-média da artéria carótida comum.

Tabela A51 - Valores da espessura íntima-média da artéria carótida comum no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	EIM-ACC ⁽¹⁾ (mm.10⁻²)
CSA	47,0
SMFS	45,0
SFS	48,0
CFO	47,0
KACS	45,0
JFG	47,0
PVG	47,0
NMML	53,0
LAS	48,0
APSL	47,0
MMRS	51,0
Média	48,0
DP	2,0

⁽¹⁾ EIM-ACC = espessura íntima-média da artéria carótida comum.

Tabela A52 - Valores da espessura íntima-média da artéria carótida comum no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	EIM-ACC ⁽¹⁾ (mm.10⁻²)
LSS	48,0
SAE	47,0
SP	46,0
RBS	46,0
JBNH	47,0
SFLM	47,0
VLDB	48,0
GFS	51,0
SFS	48,0
RDS	50,0
Média	48,0
DP	2,0

⁽¹⁾ EIM-ACC = espessura íntima-média da artéria carótida comum.

Tabela A53 - Valores da espessura íntima-média da artéria carótida comum no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	EIM-ACC ⁽¹⁾ (mm.10⁻²)
JSC	47,0
VML	55,0
IPTN	47,0
PSB	48,0
PSN	53,0
AMML	47,0
DOP	56,0
GVFA	46,0
MCO	49,0
LAOS	57,0
MAS	47,0
CSF	51,0
GZG	51,0
LLM	48,0
AGF	55,0
Média	50,0
DP	4,0

⁽¹⁾ EIM-ACC = espessura íntima-média da artéria carótida comum.

Tabela A54 - Valores da complacência da artéria carótida comum no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	CP-ACC ⁽¹⁾ (N⁻¹.m⁴.10⁻¹⁰)
MPR	4,78
DGC	5,80
CBC	6,31
ASBF	12,37
CSM	8,39
ERSH	2,54
AOBL	14,79
LPL	13,66
AMM	5,58
AVJF	4,93
MCP	2,26
ALMR	9,85
Média	7,61
DP	4,21

⁽¹⁾ CP-ACC = complacência da artéria carótida comum.

Tabela A55 - Valores da complacência da artéria carótida comum no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	CP-ACC ⁽¹⁾ (N⁻¹.m⁴.10⁻¹⁰)
CSA	7,29
SMFS	3,84
SFS	7,10
CFO	9,49
KACS	14,87
JFG	2,10
PVG	2,49
NMML	5,19
LAS	4,27
APSL	5,54
MMRS	2,16
Média	5,58
DP	3,80

⁽¹⁾ CP-ACC = complacência da artéria carótida comum.

Tabela A56 - Valores da complacência da artéria carótida comum no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	CP-ACC ⁽¹⁾ (N⁻¹.m⁴.10⁻¹⁰)
LSS	4,77
SAE	6,24
SP	8,82
RBS	5,74
JBNH	5,22
SFLM	8,50
VLDB	10,82
GFS	7,87
SFS	5,71
RDS	8,10
Média	7,18
DP	1,94

⁽¹⁾ CP-ACC = complacência da artéria carótida comum.

Tabela A57 - Valores da complacência da artéria carótida comum no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	CP-ACC ⁽¹⁾ (N⁻¹.m⁴.10⁻¹⁰)
JSC	4,63
VML	3,21
IPTN	5,74
PSB	5,48
PSN	6,20
AMML	6,56
DOP	8,90
GVFA	8,63
MCO	7,69
LAOS	6,03
MAS	2,21
CSF	5,66
GZG	11,69
LLM	5,00
AGF	11,37
Média	6,60
DP	2,70

⁽¹⁾ CP-ACC = complacência da artéria carótida comum.

Tabela A58 - Valores da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	DMF ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
MPR	13,1
DGC	6,7
CBC	11,8
ASBF	0,9
CSM	3,5
ERSH	6,3
AOBL	5,0
LPL	8,4
AMM	18,5
AVJF	13,9
MCP	10,0
ALMR	5,7
Média	8,6
DP	5,0

⁽¹⁾ DMF = dilatação mediada pelo fluxo.

Tabela A59 - Valores da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	DMF ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
CSA	13,4
SMFS	13,6
SFS	10,0
CFO	3,9
KACS	7,5
JFG	20,0
PVG	11,5
NMML	2,2
LAS	1,2
APSL	23,4
MMRS	2,5
Média	9,9
DP	7,4

⁽¹⁾ DMF = dilatação mediada pelo fluxo.

Tabela A60 - Valores da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	DMF ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
LSS	9,2
SAE	6,5
SP	3,4
RBS	10,8
JBNH	5,9
SFLM	8,0
VLDB	6,6
GFS	4,5
SFS	8,2
RDS	5,8
Média	6,9
DP	2,2

⁽¹⁾ DMF = dilatação mediada pelo fluxo.

Tabela A61 - Valores da dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	DMF ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
JSC	16,2
VML	2,2
IPTN	0,9
PSB	9,2
PSN	2,5
AMML	11,3
DOP	7,1
GVFA	1,4
MCO	14,1
LAOS	8,1
MAS	9,5
CSF	2,0
GZG	12,9
LLM	- 1,1
AGF	4,4
Média	6,7
DP	5,4

⁽¹⁾ DMF = dilatação mediada pelo fluxo.

Tabela A62 - Valores da dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida na artéria braquial no grupo de mulheres controles com índice de massa corpórea normal

Mulheres	DMN ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
MPR	27,1
DGC	34,7
CBC	17,2
ASBF	25,9
CSM	13,3
ERSH	26,8
AOBL	11,4
LPL	18,5
AMM	49,1
AVJF	35,5
MCP	34,4
ALMR	27,7
Média	26,8
DP	10,8

⁽¹⁾ DMN = dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida.

Tabela A63 - Valores da dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida na artéria braquial no grupo de mulheres controles com obesidade

Mulheres	DMN ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
CSA	25,5
SMFS	17,1
SFS	16,3
CFO	28,6
KACS	27,5
JFG	20,0
PVG	22,6
NMML	24,5
LAS	17,4
APSL	24,8
MMRS	15,7
Média	21,8
DP	4,7

⁽¹⁾ DMN = dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida.

Tabela A64 - Valores da dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida na artéria braquial no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e índice de massa corpórea normal

Pacientes	DMN ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
LSS	27,1
SAE	19,4
SP	31,5
RBS	31,0
JBNH	26,7
SFLM	29,5
VLDB	24,0
GFS	26,5
SFS	33,1
RDS	27,3
Média	27,6
DP	4,0

⁽¹⁾ DMN = dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida.

Tabela A65 - Valores da dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida na artéria braquial no grupo de pacientes com síndrome dos ovários policísticos e obesidade

Pacientes	DMN ⁽¹⁾ na artéria braquial (%)
JSC	25,8
VML	26,3
IPTN	30,2
PSB	6,5
PSN	24,0
AMML	20,4
DOP	23,1
GVFA	14,8
MCO	26,2
LAOS	22,5
MAS	14,0
CSF	29,8
GZG	31,2
LLM	28,4
AGF	25,4
Média	23,2
DP	6,9

⁽¹⁾ DMN = dilatação mediada pelo dinitrato de isossorbida.

Anexo B: Valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais

Tabela B1 - Valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais entre as variáveis do perfil de resistência à insulina/adiponectina e do perfil clínico

Primeira variável	Segunda variável	Coefficiente de correlação de Pearson	<i>p</i>
Insulina	Idade	-0,3649	0,0012
Insulina	IMC	0,0265	0,9210
Insulina	CA	0,4990	0,0688
Insulina	PAS	0,2744	0,0828
Insulina	PAD	0,0206	0,8806
HOMA-IR	Idade	-0,3330	0,0028
HOMA-R	IMC	0,0273	0,9189
HOMA-IR	CA	0,5186	0,0600
HOMA-IR	PAS	0,2502	0,1141
HOMA-IR	PAD	0,0395	0,7740
ASCI	Idade	-0,2054	0,0998
ASCI	IMC	0,1139	0,7156
ASCI	CA	0,3598	0,2561
ASCI	PAS	0,2083	0,2553
ASCI	PAD	0,1023	0,5236
Adiponectina	Idade	0,1305	0,3686
Adiponectina	IMC	0,3277	0,3749
Adiponectina	CA	-0,8173	0,0319
Adiponectina	PAS	0,1807	0,3998
Adiponectina	PAD	-0,0597	0,7515

IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi, área sob a curva de insulina.

Tabela B2- Valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais entre as variáveis do perfil de resistência à insulina/adiponectina e do perfil lipídico

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	<i>p</i>
Insulina	CT	-0,2416	0,9245
Insulina	Triglicérides	1,3029	0,5602
Insulina	HDL-C	-2,8589	0,1708
Insulina	LDL-C	0,6199	0,8027
HOMA-IR	CT	0,4812	0,8573
HOMA-R	Triglicérides	-1,0108	0,6666
HOMA-IR	HDL-C	2,4649	0,2590
HOMA-IR	LDL-C	-0,2741	0,9162
ASCI	CT	-0,1264	0,7009
ASCI	Triglicérides	0,1602	0,5788
ASCI	HDL-C	0,0788	0,7673
ASCI	LDL-C	-0,2255	0,4824
Adiponectina	CT	0,0431	0,8015
Adiponectina	Triglicérides	0,0337	0,8224
Adiponectina	HDL-C	0,2138	0,1283
Adiponectina	LDL-C	-0,0609	0,7147

CT, colesterol total; HDL-C, HDL-colesterol; LDL-C, LDL-colesterol; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi, área sob a curva de insulina.

Tabela B3- Valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais entre as variáveis do perfil de resistência à insulina/adiponectina e do perfil androgênico / SHBG

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	<i>p</i>
Insulina	TT	-0,4093	0,1571
Insulina	TL	0,8685	0,0113
Insulina	DHEAS	-0,2972	0,0275
Insulina	SHBG	-0,1368	0,4438
HOMA-IR	TT	-0,4213	0,1473
HOMA-R	TL	0,8894	0,0099
HOMA-IR	DHEAS	-0,2910	0,0314
HOMA-IR	SHBG	-0,1178	0,5107
ASCI	TT	-0,2064	0,4769
ASCI	TL	0,7406	0,0308
ASCI	DHEAS	-0,3028	0,0268
ASCI	SHBG	-0,1233	0,4954
Adiponectina	TT	0,0829	0,8140
Adiponectina	TL	0,2475	0,5408
Adiponectina	DHEAS	0,0178	0,9120
Adiponectina	SHBG	0,5004	0,0278

TT, testosterona total; TL, testosterona livre; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi, área sob a curva de insulina.

Tabela B4- Valores dos coeficientes de correlação de Pearson globais entre as variáveis do perfil vascular e do perfil de resistência à insulina/adiponectina

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	<i>p</i>
Insulina	EIM-ACC	0,2958	0,0400
Insulina	CP-ACC	-0,0891	0,5321
Insulina	DMF	0,1640	0,2626
HOMA-IR	EIM-ACC	0,3194	0,0267
HOMA-IR	CP-ACC	-0,0628	0,6582
HOMA-IR	DMF	0,1914	0,1910
ASCI	EIM-ACC	0,4454	0,0031
ASCI	CP-ACC	0,0669	0,6438
ASCI	DMF	0,2405	0,1084
Adiponectina	EIM-ACC	-0,1526	0,3312
Adiponectina	CP-ACC	-0,1888	0,2373
Adiponectina	DMF	0,0303	0,8513

EIM-ACC, espessura íntima-média da artéria carótida comum; CP-ACC, complacência da artéria carótida comum; DMF, dilatação mediada pelo fluxo da artéria braquial; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; ASCi, área sob a curva de insulina.

Anexo C: Correlações canônicas entre os perfis estudados nas pacientes com a síndrome dos ovários policísticos e nas mulheres controles

Tabela C1 - Correlações canônicas entre os conjuntos de perfis analisados nas pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

Primeiro conjunto	Segundo conjunto	Correlação canônica	p
Perfil clínico	Perfil lipídico	0,7738	0,0902
Perfil clínico	Perfil estrogênico	0,4708	0,4324
Perfil estrogênico	Perfil lipídico	0,3439	0,6422
Perfil androgênico / SHBG	Perfil clínico	0,7910	0,0436
Perfil androgênico / SHBG	Perfil lipídico	0,5630	0,6518
Perfil de RI / adiponectina	Perfil clínico	0,8696	0,0725
Perfil de RI / adiponectina	Perfil lipídico	0,6707	0,6303
Perfil de RI / adiponectina	Perfil estrogênico	0,4898	0,3772
Perfil de RI / adiponectina	Perfil androgênico / SHBG	0,7465	0,4489
Perfil de RI / adiponectina	Perfil vascular	0,7257	0,2365
Perfil vascular	Perfil clínico	0,6886	0,3371
Perfil vascular	Perfil lipídico	0,5579	0,5543
Perfil vascular	Perfil estrogênico	0,2463	0,8699
Perfil vascular	Perfil androgênico / SHBG	0,6963	0,3003

RI, resistência à insulina; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

Tabela C2 - Correlações canônicas entre os conjuntos de perfis analisados nas mulheres controles

Primeiro conjunto	Segundo conjunto	Correlação canônica	<i>p</i>
Perfil clínico	Perfil lipídico	0,8872	0,0384
Perfil clínico	Perfil estrogênico	0,3142	0,8745
Perfil estrogênico	Perfil lipídico	0,3193	0,7483
Perfil androgênico / SHBG	Perfil clínico	0,8942	0,0071
Perfil androgênico / SHBG	Perfil lipídico	0,7845	0,3175
Perfil de RI / adiponectina	Perfil clínico	0,8491	0,0307
Perfil de RI / adiponectina	Perfil lipídico	0,8417	0,0614
Perfil de RI / adiponectina	Perfil estrogênico	0,5696	0,2665
Perfil de RI / adiponectina	Perfil androgênico / SHBG	0,7646	0,6488
Perfil de RI / adiponectina	Perfil vascular	0,7290	0,6978
Perfil vascular	Perfil clínico	0,7052	0,4020
Perfil vascular	Perfil lipídico	0,6495	0,3165
Perfil vascular	Perfil estrogênico	0,3395	0,6990
Perfil vascular	Perfil androgênico / SHBG	0,8692	0,1231

RI, resistência à insulina; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais.

Anexo D: Valores dos coeficientes de correlação de Pearson para as pacientes com a síndrome dos ovários policísticos e mulheres controles

Tabela D1 - Valores dos coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis do perfil androgênico/SHBG e do perfil clínico das pacientes com a síndrome dos ovários policísticos

Primeira variável	Segunda variável	Coefficiente de correlação de Pearson	p
TT	Idade	0,0943	0,8689
TT	IMC	-0,4648	0,3004
TT	CA	-0,5576	0,2270
TT	PAS	0,0081	0,9886
TT	PAD	0,5532	0,2092
TL	Idade	-0,1279	0,8447
TL	IMC	0,5881	0,2535
TL	CA	0,5601	0,2865
TL	PAS	0,1683	0,7965
TL	PAD	-0,1317	0,7895
SHBG	Idade	0,0935	0,7964
SHBG	IMC	-0,3404	0,2342
SHBG	CA	-0,3645	0,2137
SHBG	PAS	-0,0898	0,8040
SHBG	PAD	-0,0873	0,7497
DHEAS	Idade	-0,1298	0,5976
DHEAS	IMC	-0,3633	0,0678
DHEAS	CA	-0,2485	0,2101
DHEAS	PAS	-0,0917	0,7083
DHEAS	PAD	-0,6221	0,0031

TT, testosterona total; TL, testosterona livre; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Tabela D2 - Valores dos coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis do perfil clínico e do perfil lipídico das mulheres controles

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	<i>p</i>
Idade	CT	-0,0350	0,8967
IMC	CT	-0,2538	0,6618
CA	CT	0,0063	0,9913
PAS	CT	0,4090	0,3634
PAD	CT	-0,2752	0,4659
Idade	TG	-0,0478	0,8160
IMC	TG	-0,0755	0,8640
CA	TG	0,5642	0,2128
PAS	TG	0,3815	0,2682
PAD	TG	-0,4954	0,0956
Idade	HDL-C	-0,2330	0,1261
IMC	HDL-C	-0,3146	0,3255
CA	HDL-C	-0,6671	0,0475
PAS	HDL-C	0,3349	0,1786
PAD	HDL-C	-0,1581	0,4427
Idade	LDL-C	0,1075	0,6887
IMC	LDL-C	-0,0708	0,9019
CA	LDL-C	0,2221	0,7011
PAS	LDL-C	0,1503	0,7338
PAD	LDL-C	-0,0717	0,8473

IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CT, colesterol total; TG, triglicérides; HDL-C, HDL-colesterol; LDL-C, LDL-colesterol.

Tabela D3 - Valores dos coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis do perfil androgênico/SHBG e do perfil clínico das mulheres controles

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	p
TT	Idade	-0,1516	0,8027
TT	IMC	0,1906	0,6961
TT	CA	0,1182	0,8279
TT	PAS	-0,4947	0,1573
TT	PAD	0,5455	0,0833
TL	Idade	-0,5985	0,3322
TL	IMC	-0,0626	0,8975
TL	CA	0,2202	0,6861
TL	PAS	-0,7271	0,0523
TL	PAD	0,5607	0,0836
SHBG	Idade	-0,2024	0,7628
SHBG	IMC	-0,8850	0,1171
SHBG	CA	-0,5810	0,3418
SHBG	PAS	0,2222	0,5096
SHBG	PAD	-0,2466	0,4082
DHEAS	Idade	0,3728	0,1606
DHEAS	IMC	-0,1222	0,5539
DHEAS	CA	-0,2222	0,3405
DHEAS	PAS	-0,7995	0,0998
DHEAS	PAD	-0,7584	0,0786

TT, testosterona total; TL, testosterona livre; SHBG, globulina ligadora de esteróides sexuais; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

Tabela D4 - Valores dos coeficientes de correlação de Pearson entre as variáveis do perfil de resistência à insulina/adiponectina e do perfil clínico das mulheres controles

Primeira variável	Segunda variável	Coeficiente de correlação de Pearson	p
ASCI	Idade	-0,2034	0,3221
ASCI	IMC	-0,6342	0,1543
ASCI	CA	0,8723	0,0559
ASCI	PAS	0,6353	0,0651
ASCI	PAD	-0,2113	0,4532
HOMA-IR	Idade	-0,3683	0,0463
HOMA-IR	IMC	-0,5071	0,1803
HOMA-IR	CA	0,8060	0,0404
HOMA-IR	PAS	0,7611	0,0136
HOMA-IR	PAD	-0,3577	0,1476
Insulina	Idade	-0,4580	0,0171
Insulina	IMC	-0,4740	0,2118
Insulina	CA	0,7197	0,0654
Insulina	PAS	0,8113	0,0098
Insulina	PAD	-0,3991	0,1115
Adiponectina	Idade	-0,1508	0,5495
Adiponectina	IMC	0,4434	0,4109
Adiponectina	CA	-0,9354	0,0933
Adiponectina	PAS	0,6507	0,1210
Adiponectina	PAD	-0,2081	0,5501

ASCI, área sob a curva de insulina; HOMA-IR, modelo homeostático de resistência à insulina; IMC, índice de massa corpórea; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

8. REFERÊNCIAS

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications.1992;377-384.
4. The 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;19:41-7.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
6. Achard J, Thiers E. Le virilisme pileux et son association a l'insuffisance glycolytique (diabète des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med.* 1921;86:51-64.
7. Kierland RR, Lakatos I, Szijarto L. Acanthosis nigricans: An analysis of data in twenty-two cases and a study of its frequency in necropsy material. *J Invest Dermatol.* 1947;9:299-305.

8. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.
9. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774-800.
10. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose intolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;65:499-507.
11. Rocha MP, Barcellos CRG, Maranhão R, Hayashida SAY, Baracat ED, Marcondes JAM. Chylomicrons metabolism is delayed in polycystic ovary syndrome, independently of anthropometric parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* In press 2008.
12. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:601-5.
13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares – POF 2002/2003. Excesso de peso atinge 38,8 milhões de brasileiros adultos [citado em 31 jan. 2004]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidência/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=278.
14. Marcopito LF, Rodrigues SF, Pacheco MA, Shirassu MM, Goldfeder AJ, Moraes MA. Prevalência de alguns fatores de risco para doenças crônicas na cidade de São Paulo. *Rev Saúde Pública.* 2005;39:738-45.
15. Legro RS, Kunseoman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:165-9.

16. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuang-soongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asia women with polycystic ovary syndrome. *Internat J Gynecol Obst.* 2001;75:177-84.
17. World Health Organization. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a Who consultation Part I.* Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO: Geneva; 1999.
18. Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care.* 1992;15:1509-16.
19. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607-13.
20. Barcellos CRG, Rocha MP, Bastos MSCBO, Hayashida SY, Halbe HW, Marcondes JAM, Mendonça BB. Prevalência de dislipidemia (DLP) em pacientes portadoras da síndrome dos ovários policísticos (SOP): impacto do índice de massa corpórea (IMC) e da resistência insulínica (RI). *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49:S100.
21. Wild RA, Bartholomew MJ. The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;159:423-7.
22. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:821-6.
23. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SY, Mion Junior D, Lage SG, Marcondes JAM. Impact of body mass index on blood pressure levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1104-9.

24. Mion D, Pierin AM, Bambirra AP, Assunção JH, Monteiro JM, Chinen RY, Coser RB, Aikawa VN, Cação FM, Hausen M, Vilibor MF, Aikawa NE, Konno SN. Hypertension in employees of a University General Hospital. *Rev Hosp Clin*. 2004;59:329-36.
25. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:393-5.
26. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-15.
27. Apridonidze T, Essah P, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1929-35.
28. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:48-53.
29. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
30. Vrbíkova J, Vondra K, Cibula D, Dvorakova K, Stanicka S, Sramkova D, Sindelka G, Hill M, Bendlova B, Skrha J. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:3328-32.
31. Spritzer PM, Wiltgen D. Prevalência de síndrome metabólica em pacientes sul-brasileiras com síndrome dos ovários policísticos. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:164-7.

32. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
33. Marcondes JAM, Hayashida SAY, Barcellos CRG, Rocha MP, Maciel GAR, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51:972-9.
34. Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:291-303.
35. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2563-9.
36. Lo J, Dolan SE, Kanter JR, Hemphill LC, Connelly JM, Lees RS, Grinspoon SK. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1677-82.
37. Carmina E, Orio-Jr F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, Lombardi G, Lobo RA. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:389-94.
38. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni G, Pagano C, Zullo F, Colao A, Lombardi G, Vettor R. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2619-23.
39. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A. 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.

40. Birsdall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1997;126:32-5.
41. Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20:3219-24.
42. Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, Lombardi G, Colao A. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3696-701.
43. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:581-6.
44. Wild S, Pierpoint T, McKeigue PM, Jacobs HS. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:595-600.
45. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16:556-60.
46. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;103:1410-5.
47. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:695-701.
48. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation.* 2003;108:1688-93.

49. Dagre A, Lelakis C, Milhas C, Protogerou A, Thalassinou L, Tryfonopoulos D, Douridas G, Papamichel C, Alevizaki M. Association of dehydroepiandrosterone-sulfate with endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:883-90.
50. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4630-5.
51. Bernini GP, Sgro' M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2008-12.
52. Golden SH, Maguire A, Ding J, Crouse JR, Cauley JA, Zacur H, Szklo M. Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *Am J Epidemiol.* 2002;155:437-45.
53. Bernini GP, Moretti A, Sgro' M, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Salvetti A. Influence of endogenous androgens on carotid wall in postmenopausal women. *Menopause.* 2001;8:43-50.
54. Slowinska-Srzednicka J, Malczewska B, Srzednicki M, Chotkowska E, Brzezinska A, Zgliczynski W, Ossowski M, Jeske W, Zgliczynski S, Sadowski Z. Hyperinsulinaemia and decreased plasma levels of dehydroepiandrosterone sulfate in premenopausal women with coronary heart disease. *J Intern Med.* 1995;237:465-72.
55. Kaczmarek A, Reczuch K, Majda J, Banasiak W, Ponikowski P. The association of lower testosterone level with coronary artery disease in postmenopausal women. *Int J Cardiol.* 2003;87:53-7.
56. World Health Organization. *Prevention and management of the global epidemic of obesity.* Report of the WHO Consultation and Obesity. WHO: Geneva; 1997.

57. Kapiotis S, Holzer G, Schaller G, Haumer M, Harald W, Weghuber D, Jilma B, Röggla G, Woltz M, Widhalm K, Wagner OF. A proinflammatory state is detectable in obese children and is accompanied by functional and morphological vascular changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:2541-6.
58. Douchi T, Ijuin H, Nakamura S, Oki T, Yamamoto S, Nagata Y. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995;84:516-9.
59. Liu KH, Chan YL, Chan WB, Chan JCN, Chu CWW. Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care.* 2006;29:379-84.
60. NCEP ATP II Summary of the second report of the National Cholesterol Educational Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA.* 1993;269:3015-23.
61. International Diabetes Federation: The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available from [http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic Syndrome definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic%20Syndrome%20definition.pdf).
62. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:230-8.
63. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante-Jr AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* 2003;112:1796-808.
64. Kelley DE, Goodpaster BH, Storlien L. Muscle trygliceride and insulin resistance. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:325-46.
65. Wyne K L. Free fatty acids and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115:29-36S.

66. Cnop M, Hannaert JC, Hoorens A, Eizirik DL, Pipeleers DG. Inverse relationship between cytotoxicity of free fatty acids in pancreatic islet cells and cellular triglyceride accumulation. *Diabetes*. 2001;50:1771-7.
67. Davda RK, Stepniakowski KT, Lu G, Ullian ME, Goodfriend TL, Egan BM. Oleic acid inhibits endothelial nitric oxide synthase by a protein kinase C independent mechanism. *Hypertension*. 1995;26:764-70.
68. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from a vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol*. 2002;90:40-8L.
69. Carnevalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2002;46:419-25.
70. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrin Rev*. 2007;28:463-91.
71. Hsueh WA, Christopher JL, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am J Med*. 2004;117:109-17.
72. Kelm, M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H1-5.
73. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale JP, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:123-7.
74. Corretti MCC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.

75. Olson TP, Schmitz KH, Leon AS, Dengel DR. Vascular structure and function in women: relationship with body mass index. *Am J Prev Med.* 2006;30:487-92.
76. Oflaz H, Ozbey N, Mantar F, Genchellac H, Mercanoglu F, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr Metab.* 2003;16:173-81.
77. Arkin JM, Alsdorf R, Bigornia S, Palmisano J, Beal R, Istfan N, Hess D, Apovian CM, Gokce N. Relation of cumulative weight burden to vascular endothelial dysfunction in obesity. *Am J Cardiol.* 2008;101:98-101.
78. Raitakari M, Ilvonen T, Ahotupa M, Lehtimäki T, Harmoinen A, Suominen P, Elo J, Hartiala J, Raitakari OT. Weight reduction with very-low-caloric diet and endothelial function in overweight adults: role of plasma glucose. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:124-8.
79. Brooks RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol.* 2001;88:1264-9.
80. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1851-6.
81. Brinkworth GD, Noakes M, Moran LJ, Norman R, Clifton PM. Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG.* 2006;113:1308-14.
82. Beckman JA, Goldfine AB, Dunaif A, Gerhard-Herman M, Creager MA. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care.* 2007;30:1226-32.

83. Sorensen MB, Franks S, Robertson C, Pennell DJ, Collins P. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:655-9.
84. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4588-93.
85. Tarkun I, Arslan BÇ, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5592-6.
86. Carmina E, Orio Jr F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006;119:356e.1-6.
87. Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Piperi C, Mastorakos G, Lekakis J, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2006;5:126-36.
88. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5711-6.
89. Carmassi F, De Negri F, Fioroti R, De Giorgi A, Giannarelli A, Fruzzetti F, Pedrinelli R, Dell'Omo G, Bersi C. Insulin resistance causes impaired vasodilation and hypofibrinolysis in young women with polycystic ovary syndrome. *Thrombosis Research*. 2005;116:207-14.

90. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, Paraskevaïdis EA, Chrousos GP, Tsatsoulis A, Michalis LK. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5088-95.
91. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis.* 2004;175:353-9.
92. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M. Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2000;343:840-6.
93. Bots ML, Hoes AW, Koudstall PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam study. *Circulation.* 1997;96:1432-7.
94. Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles, and description of a computerized analyzing system. *Clin Physiol.* 1991;11:565-77.
95. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:482-6.
96. Mavri A, Stegnar M, Sentocnik JT, Videcnik V. Impact of weight reduction on early carotid atherosclerosis in obese premenopausal women. *Obes Res.* 2001;9:511-6.
97. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, Auriemma L, Romano ML, Panico S, Rubba P, Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care.* 2004;27:2506-8.

98. Meyer AA, Kundt G, Steiner M, Schuff-Werner P, Kienast W. Impaired flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickening, and elevated endothelial plasma markers in obese children: the impact of cardiovascular risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:1560-7.
99. Wunsch R, Sousa G, Toschke AM, Reinehr T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006;118:2334-40.
100. Kawamoto R, Ohtsuka N, Ninomiya D, Nakamura S. Association of obesity and visceral fat distribution with intima-media thickness of carotid arteries in middle-age and older persons. *Intern Med*. 2008;47:143-9.
101. De Michele M, Panico S, Iannuzzi A, Celentano E, Ciardullo AV, Galasso R, Sacchetti L, Zarrilli F, Bond MG, Rubba P. Association of obesity and central fat distribution with carotid artery wall thickening in middle-age women. *Stroke*; 2002;33:2923-8.
102. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-age women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2414-21.
103. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20:2409-13.
104. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, Terzi T, Loi V, Vatalas IA, Batakis N, Phenekos C, Dionyssiou-Asteriou A. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2740-6.

105. Luque-Ramirez M, Mendieta-Azcona C, Álvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:3197-203.
106. Kopel L, Lage SG. Avaliação das propriedades elásticas arteriais utilizando ultra-sonografia de alta resolução vascular em indivíduos normais. *Radiol Bras.* 1995;28:131-5.
107. Toto-Moukouro JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hughes CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J.* 1986;112:136-40.
108. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38:429-33.
109. Widman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003;42:468-73.
110. Robinson MR, Scheuermann-Freestone M, Leeson P, Channon KM, Clarke K, Neubauer S, Wiesmann F. Uncomplicated obesity is associated with abnormal aortic function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:10-7.
111. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet.* 1922;1:891-2.
112. Dengel DR, Kelly AS, Olson TP, Kaiser DR, Dengel JL, Bank AJ. Effects of weight loss on insulin sensitivity and arterial stiffness in overweight adults. *Metabolism.* 2006;55:907-11.

113. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Central fat mass *versus* peripheral fat and lean mass: opposite (adverse *versus* favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2632-9.
114. Topcu S, Caliskan M, Gullu H, Ozcimen EE, Erdogan D, Uckuyu A, Zeyneloglu H, Muderrisoglu H. Do women with polycystic ovary syndrome really have predisposition to atherosclerosis? *Aust N Z Obstet Gynaecol.* 2006;46:164-7.
115. Muneyyirci-Delale O, Winer N, Oklander V, Joulak I, Dalloul N, Nacharaju V, Dham S, von Gizycki H. Vascular compliance in women with polycystic ovary syndrome and healthy women. *J Cardiometab Syndr.* 2007;2:40-4.
116. Lakhani K, Seifalian AM, Hardiman P. Impaired carotid viscoelastic properties in women with polycystic ovaries. *Circulation.* 2002;106:81-5.
117. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:742-6.
118. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-7.
119. Bastos, AC. *Ciclo menstrual e suas alterações*. 10^a ed. São Paulo: Atheneu; 1998, p.37-56.
120. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.

121. 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;28:412-9.
122. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2007;30:471-8.
123. Williams MRI, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5389-95.
124. Gutierrez MA, Pilon PE, Lage SG, Kopel L, Carvalho RT, Furuie SS. Assessment of carotid diameter and wall thickness in ultrasound images using active contours improved by a multiresolution technique. *Proc SPIE*. 2002;4683:248-55.
125. Lage SG, Kopel L, Medeiros CCJ, Carvalho RT, Creager MA. Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283:H3-6.
126. Sigal GA. *Estudo de parâmetros bioquímicos e biológicos no hipotireoidismo sub-clínico* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.
127. de Carvalho RT, Vieira MLC, Romano A, Kopel L, Lage SG. Exercício resisitido na avaliação da disfunção endotelial na insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:459-65.
128. Kopel L, Tarasoutchi F, Medeiros C, Carvalho RT, Grinberg M, Lage SH. Arterial distensibility as a possible compensatory mechanism in chronic aortic regurgitation. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:262-5.

129. Coimbra SR, Lage SH, Brandizzi L, Yoshida V, Luz PL. The action of red wine and purple grape juice on vascular reactivity is independent of plasma lipids in hypercholesterolemic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38:1339-47.
130. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3666-72.
131. Friedewald WT, Lew RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without the use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
132. Kramer CY. Extension of multiple range tests to group means with unequal number of replications. *Biometrics.* 1956;12:307-10.
133. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population marginal means in the linear model: an alternative to least squares means. *The American Statistician.* 1980;34:216-21.
134. Hotteling H. Relations between two sets of variables. *Biometrics.* 1936;28:321-77.
135. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-8.
136. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-56.

137. Christmann GM, Randolph JF, Kelch RP, Marshall JC. Reduction of gonadotropin-releasing hormone pulse frequency is associated with subsequent selective follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1278-85.
138. Minanni SL, Marcondes JAM, Wajchenberg BL, Cavaleiro AM, Fortes MA, Rego MA, Vezozzo DP, Robard D, Giannella-Neto D. Analysis of gonadotropin pulsatility in hirsute women with normal menstrual cycles and in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;71:675-83.
139. Morales AJ, Laughlin GA, Bützow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab.* 81:2854-64.
140. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Hsiao CK, Yang ys, Ho HN. Low sex hormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS. *Hum Reprod.* 2006;21:2266-71.
141. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1266-72.
142. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. 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;32:213-20.
143. Rajkhowa M, Neary RH, Kumpatla P, Game FL, Jones PW, Obhrai MS, Clayton RN. Altered composition of high density lipoproteins in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:3389-93.

-
144. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod.* 2006;21:2257-65.
145. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjanky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-74.
146. American Diabetes Association. Conference development on insulin resistance. *Diabetes Care.* 1998;21:310-4.
147. Geloneze B, Tambascia MA. Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50:208-15.