

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

ANDERSON SANCHES DE MELO

**Peso ao nascimento e Síndrome dos Ovários Policísticos: mais
uma associação tardia dentro da reprogramação fetal?**

RIBEIRÃO PRETO

2009

ANDERSON SANCHES DE MELO

**Peso ao nascimento e Síndrome dos Ovários Policísticos: mais
uma associação dentro da reprogramação fetal?**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Tocoginecologia

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Carolina Sales Vieira

RIBEIRÃO PRETO

2009

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada à fonte.

Melo, Anderson Sanches de.

Peso ao nascimento e Síndrome dos Ovários Policísticos: mais uma associação dentro da reprogramação fetal? Ribeirão Preto, 2009.

83p. : 6 il. ; 30cm

Dissertação de mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Tocoginecologia.

Orientador: Vieira, Carolina Sales

1. Síndrome dos ovários policísticos.
2. Pequeno para a idade gestacional.
3. Hiperandrogenismo.
4. Reprogramação fetal.
5. Anovulação crônica.

À **Deus**,

Pelas Palavras de otimismo, força e esperança nos momentos mais difíceis da minha vida. Ensina-me que com paciência e luta, no tempo certo, tudo se conquista, tudo se provê.

Ao meu pai, **Agilberto Taveira de Melo**, que, apesar das dificuldades da vida, nunca desiste de lutar pelos seus objetivos. Além de demonstrar que a dignidade e a honestidade são valores inestimáveis, representa um exemplo de ser humano que encontrou o equilíbrio entre a razão e a emoção.

À minha mãe, **Deusa Sanches Melo**, minha grande mestra guerreira. Foi ela que me ajudou nos primeiros passos, nas primeiras palavras, nas primeiras letras. Sem dúvida, sua iniciativa e otimismo me impulsionam a conquista dos meus mais difíceis objetivos.

À família **Sanches**, pela torcida e pelo exemplo de humildade e lealdade. Através da **avó Rosa** e do **avô Nenê** aprendi que falar é prata, mas ouvir é ouro.

À família **Melo**, pela demonstração de força e superação. Além disso, minha **avó Rosa** e meu **avô Romeu** demonstraram que a responsabilidade, a dedicação e a determinação são o segredo para as grandes conquistas, mesmo que elas estejam distantes das nossas origens.

À avó **Anna**, que sempre têm palavras de apoio e fé para que eu continue a minha jornada. Além disso, seu carisma demonstra que nunca é tarde para ser feliz.

À avó **Maria**, pelo cuidado e força positiva. Além disso, tem sempre palavras de consolo nas horas difíceis.

Às minhas irmãs, **Estela e Daniela**, que sempre demonstram que a união faz a força. Mesmo nos momentos mais obscuros e incertos de nossas vidas, tiveram o equilíbrio para superar qualquer obstáculo...nem que para isso fosse preciso abrir mão das suas próprias necessidades.

Aos meus sogro e sogra, **Maria Aparecida e Geraldo**, que sempre acreditaram no meu trabalho e me ajudaram com a fé e o otimismo.

Aos meus **cunhados**, pela torcida, força e companheirismo.

À minha sobrinha, **Vitória**, um verdadeiro troféu em nossas vidas.

À minha prima **Elza** que não mediu esforços para me ajudar a cumprir a missão da graduação.

À minha tia **Dilma**, pelo companheirismo, cuidado e atenção. Sem dúvida, sua convivência foi muito importante para esta recente conquista.

Ao meu tio **Zezito**, pela seriedade e responsabilidade, que representam características indispensáveis para grandes conquistas.

À família **Ornelas**, pela amizade e pelo exemplo de vida acadêmica.

À minha filha, **Beatriz**, que apesar de ainda não ter nascido, já é um grande presente. A notícia de sua chegada me impulsiona ainda mais para a conquista dos meus objetivos.

À minha esposa, **Janaína Michelle Lima Melo**, pelo companheirismo, paciência, apoio, amor e compreensão. Com sabedoria, sabe entender e aceitar os momentos de minha ausência.

No silêncio, demonstra a força e a certeza de que tudo vai dar certo....enfim, representa uma verdadeira alavanca em minha vida.

À minha orientadora, **Prof^a. Dr^a. Carolina Sales Vieira**, que é, sem dúvida, uma referência pessoal e profissional. Seu dinamismo e inteligência fazem a pesquisa se tornar ainda mais cativante, despertando a curiosidade para a busca de soluções. Agradeço a sua paciência, dedicação e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Às mulheres que participaram desse estudo como colaboradoras para o conhecimento científico.

À amiga **Océlia**, que, com dedicação e garra, me ajudou na difícil tarefa de localizar e recrutar as pacientes. Além disso, também demonstrou que devemos ser otimistas e acreditar no que nos propusemos a alcançar.

Aos docentes do Setor de Reprodução Humana, **Profº Drº Rui, Profª Drª Rosana, Profª Drª Paula e Profª Drª Ana Carolina Sá** pela contribuição na minha formação profissional e acadêmica.

Às amigas **Albina, Roberta e Débora** do laboratório de GO que sempre demonstraram disposição para a realização das dosagens hormonais desta pesquisa.

Às amigas **Ana e Adriana**, responsáveis pelo laboratório de citogenética, pela competência e dedicação na realização do seu trabalho.

Aos **funcionários** dos laboratórios de nutrição, bioquímica e endócrino, pela compreensão e colaboração.

Aos ultrassonografistas do laboratório de GO, **Rodrigo, Manetta, Well e Stael**, pela realização dos exames ecográficos.

Aos funcionários do laboratório de Ginecologia e Obstetrícia, **Auxiliadora, Cidinha, Cristina, Sandra**, pela amizade e torcida.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (**professores e médicos contratados**), pelo intenso apoio e dedicação ao ato de ensinar.

A **todos os integrantes** do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, pela ajuda e incentivo sob várias perspectivas.

Aos integrantes da Banca, **Drº. Edmund Chada Baracat e Drª Lúcia Helena Simões Costa Paiva**, pela disponibilidade e atenção dispensadas.

A todos os que contribuíram, direta ou indiretamente, para realização desse trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Fatores genéticos relacionados à SOP	5
1.2 Fatores ambientais relacionados à SOP	7
1.3 Papel da reprogramação fetal na etiologia da SOP	10
1.3.1 Fisiopatologia endócrina da reprogramação fetal intra-útero	13
1.3.2 Espectros clínicos e laboratoriais da SOP em indivíduos PIG	15
1.3.2.1 PIG e SOP: estigmas na infância	16
1.3.2.2 PIG e SOP: estigmas na adolescência	17
1.3.2.3 PIG e SOP: estigmas no menacme	19
1.3.2.4 PIG e SOP: estigmas no climatério	21
2. JUSTIFICATIVAS	23
3. OBJETIVOS	25
3.1 Principal:	26
3.2 Secundários:	26
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	27
4.1 Casuística	28
4.1.1 Aspectos éticos	28
4.1.2 Cálculo amostral	28
4.1.3 Critérios de inclusão	29
4.1.4 Critérios de exclusão	29

4.1.5 Amostra	30
4.2 Métodos	32
4.2.1 Modelo de estudo	32
4.2.2 Variáveis analisadas	33
4.2.2.1 Variáveis dependentes	33
4.2.2.2 Variáveis de caracterização da amostra.....	33
4.2.2.3 Fator de variação	34
4.2.3 Anamnese e exame físico	34
4.2.4.1 Variáveis laboratoriais.....	35
4.2.4.2 Avaliação ultrassonográfica	37
4.2.5 Avaliação dos subgrupos.....	38
4.2.6 Análise estatística	38
5. RESULTADOS	40
5.1 Variáveis clínicas.....	41
5.2 Variáveis metabólicas, hormonais e SHBG.	43
5.3 Prevalências de SOP, SMET e RI.	44
5.4 Análise multivariada das covariáveis relacionadas à SOP.	46
5.5 Análise comparativa dos subgrupos.	47
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÃO.....	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
9. ANEXOS	79
9.1. Protocolo de Pesquisa para coleta de dados clínicos (anamnese, exame físico e avaliação com exames complementares).....	80
9.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fatores etiológicos da Síndrome dos Ovários Policísticos.....	5
Figura 2: Fisiopatologia da reprogramação fetal em nível celular.....	14
Figura 3: Aspectos etiopatogênicos da Síndrome dos Ovários Policísticos em mulheres Pequenas para a idade gestacional.....	19
Figura 4: Patogênese da doença cardiovascular na Síndrome dos Ovários Policísticos.....	22
Figura 5: Fluxograma completo do estudo.....	32
Figura 6: Prevalência da Síndrome dos Ovários Policísticos entre os grupos.....	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fenótipos da Síndrome dos Ovários Policísticos baseados no Consenso de Rotterdam-2003	3
Quadro 2: Repercussões clínicas e laboratoriais da Síndrome dos Ovários Policísticos.....	4
Quadro 3: Principais genes relacionados com a Síndrome dos Ovários Policísticos	6
Quadro 4: Principais alterações reprodutivas e metabólicas relacionadas à restrição de crescimento intra-útero em estudos com animais.....	12
Quadro 5: Classificação do peso ao nascimento em relação à idade gestacional.....	29
Quadro 6: Fases de busca para o recrutamento de pacientes	31
Quadro 7: Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica	37
Quadro 8: Critérios diagnósticos da Síndrome dos Ovários Policísticos de acordo com o Consenso de Rotterdam, 2003*	38
Quadro 9: Classificação do peso ao nascimento sem relação com a idade gestacional.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Variáveis clínicas da população incluída no estudo	42
Tabela 2: Variáveis qualitativas clínicas da população incluída no estudo.....	42
Tabela 3: Variáveis metabólicas dos grupos FIG e AIG	43
Tabela 4: Variáveis hormonais da coorte em estudo.....	43
Tabela 5: Distribuição dos critérios diagnósticos da Síndrome dos ovários policísticos pelo Consenso de Rotterdam, 2003	44
Tabela 6: Distribuição fenotípica da Síndrome dos Ovários Policísticos na coorte estudada	45
Tabela 7: Análise multivariada dos fatores relacionados ao desenvolvimento da SOP.....	46
Tabela 8: Variáveis hormonais dos subgrupos com e sem a síndrome dos ovários policísticos	48

LISTA DE ABREVIATURAS

11 β HSD – 11 hidróxi-esteróide-desidrogenase

ACH – Anticoncepcional hormonal

ACTH – Corticotrofina

AIG – Adequada para a idade gestacional

CBG – Globulina carreadora dos glicocorticóides

cm – Centímetros

CRH – Hormônio liberador de corticotrofina

CT – Colesterol total

DCV – Doença cardiovascular

DHEAS – dehidroepiandrosterona

DIU – Dispositivo intra-útero

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

E – Pacientes excluídas

FAI – Índice de androgênios livres

FIV – Fertilização in vitro

FMRP-USP – Faculdade de medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

FSH – Hormônio folículo estimulante

g – Gramas

Gn – Gonadotrofinas

GR – Receptor de glicocorticóide

GTT 75 – Teste de tolerância oral à glicose 75 g

HA – Hiperandrogenismo clínico ou laboratorial

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC-FMRP-USP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HHO – Eixo hipotálamo-hipófise-ovariano

HOMA-IR – *homeostasis model assessment-insulin resistance index*

I – Pacientes incluídas

IM – Irregularidade menstrual

IG – Idade gestacional

IGF-1 – Fator de crescimento insulina-símile

IGFBP-1 – Proteína ligante do fator de crescimento insulina-símile

IL-6 – Interleucina 6

IL-6R α – Receptor α da IL-6

IMC – Índice de massa corporal

INS – Gene codificador da secreção insulínica

IRS – Gene receptor de insulina

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LH – Hormônio luteinizante

NIH – *National Institute of Health*

OP – Ovários policísticos

p – Percentil

PIG – Pequeno para a idade gestacional

PON-1 – Paroxinase-1

PRL – Prolactina

RCIU – Restrição de crescimento intra-útero

RI – Resistência insulínica

RN – Recém nascido

RR – Risco relativo

SHBG – globulina carreadora dos esteróides sexuais

SMET – Síndrome metabólica

SOP – Síndrome dos ovários policísticos

TCLE – Termo de consentimento informado livre e esclarecido

TG – Triglicérides

TNF α – Fator de necrose tumoral α

TNFR2 – Receptor do fator de necrose tumoral α

TSH – Hormônio tireóideo estimulante

US – Ultrassom

Resumo

MELO, A.S. **Peso ao nascimento e Síndrome dos Ovários Policísticos: mais uma associação dentro da reprogramação fetal?** 2009. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Introdução: A história natural da Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) tem início durante a fase do crescimento fetal, que é um período em que ocorre a diferenciação e a maturação funcional dos órgãos e tecidos. Quando surgem condições adversas durante a vida fetal, existe predomínio do processo catabólico, que promove a restrição de crescimento intra-útero e o nascimento de recém-nascidos (RN) pequenos para a idade gestacional (PIG). Durante esta fase de hipoxemia fetal crônica, surgem alterações na expressão gênica de proteínas nucleares (reprogramação fetal) que poderão codificar manifestações fenotípicas na vida adulta, a depender das células que foram acometidas. Este processo, associado à predisposição genética e aos fatores ambientais, pode favorecer o surgimento da SOP.

Objetivo: Avaliar se os RN de termo PIG (femininos) têm maior prevalência de SOP na idade adulta quando comparados aos RN Adequados para Idade Gestacional (AIG) na população da coorte de indivíduos nascidos em Ribeirão Preto durante o período de 31.05.1978 e 01.06.1979.

Casuística e Métodos: Foram convocadas 440 mulheres de novembro/2007 à outubro/2008 para avaliação de repercussões reprodutivas e metabólicas no menacme. Deste total, concordaram em participar da pesquisa 355 pacientes (268 AIG e 87 PIG), sendo que 138 AIGs e 37 PIGs foram excluídas devido ao uso de anticoncepcional hormonal (97) e pela presença de gestação ou amamentação (78). Todas as mulheres foram submetidas à anamnese (com avaliação da idade, das características do ciclo menstrual, dos sinais/sintomas do hiperandrogenismo, do peso, da altura e do índice de massa corpórea). Realizamos a dosagem hormonal (FSH, LH, prolactina, testosterona, DHEAS, 17-OH progesterona, insulina), a avaliação bioquímica (lipidograma, glicemia e teste de tolerância oral com 75 gramas de glicose), a SHBG e a ultra-sonografia pélvica para definição do diagnóstico de SOP. Também

avaliamos o índice de androgênios livres (FAI), a resistência insulínica (RI) (através do HOMA) e a prevalência da síndrome metabólica (SMET). A coleta foi realizada entre o terceiro e o quinto dia do ciclo menstrual, após jejum de 12 horas.

Resultados: a prevalência de SOP foi mais elevada no grupo FIG (32%) do que em mulheres do grupo AIG (13,8%), com risco relativo de 2,02 (IC95%: 1,27 – 3,21, $p=0,0097$) . Em relação aos critérios de SOP, a irregularidade menstrual (FIG: 51% vs AIG: 25,4%, $p=0,0012$) e o hiperandrogenismo (FIG: 41,2% vs AIG: 22,3%, $p=0,01$) foram mais elevados nas pacientes FIG. Já a ultrassonografia, os exames bioquímicos, o FAI, e a avaliação hormonal não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Também não houve diferenças entre os grupos em relação às prevalências de SMET e RI.

Conclusão: Mulheres FIG ao nascimento representam um grupo de risco para o desenvolvimento da SOP durante o menacme. Estudos de seguimento destas mulheres devem ser realizados para avaliar a relação do peso ao nascer com a prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas ao longo da vida.

Abstract

MELO, A.S. **Birth weight and Polycystic Ovary Syndrome: an additional association within fetal reprogramming?** 2009. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Introduction: The natural history of Polycystic Ovary Syndrome (POS) starts during fetal growth, a period during which the differentiation and functional maturation of organs and tissues occurs. When adverse conditions arise during fetal life there is a predominance of the catabolic process, which promotes intrauterine growth restriction and the birth of small for gestational age (SGA) newborns (NB). During this phase of chronic fetal hypoxemia, changes in the gene expression of nuclear proteins arise (fetal reprogramming) that might code for phenotypic manifestations during adult life depending on the affected cells. This process, together with genetic predisposition and environmental factors, may favor the onset of POS.

Objective: To determine whether term female SGA NB have a higher prevalence of POS during adult age compared to women adequate for gestational age (AGA) at birth in the population of the cohort of individuals born in Ribeirão Preto during the period from 31.05.1978 to 01.06.1979.

Cases and Methods: From November 2007 to October 2008, 440 women have been convoked for the assessment of reproductive and metabolic repercussions during menacme. Among them, 355 appeared (268 AGA and 87 SGA), with 137 AGAs and 38 SGAs being excluded from the study due to the use of a hormonal contraceptive (98) and to the presence of pregnancy or breast-feeding (77). The medical history of all women was taken, including age, characteristics of the menstrual cycle and of signs and symptoms of hyperandrogenism, height, and body mass index. We performed hormone determination (FSH, LH, prolactin, testosterone, DHEAS, 17-OH progesterone), biochemical evaluation (lipid profile, glycemia and 75 g oral glucose tolerance test), and pelvic ultrasound for the definition of the diagnosis of POS. Blood was collected between the third and fourth day of the menstrual cycle after a 12 hour fast.

Results: The prevalence of POS was higher in the SGA group (32%) than in the AGA group (13.8%), with relative risk of 2,02 (IC 95%: 1,27 – 3,21, p=0,0097). Regarding the criteria for a diagnosis of POS, chronic anovulation (SGA: 51% vs AGA: 25,4%, p = 0.0012) and clinical hyperandrogenism (SGA: 41.2% vs AGA: 22.3%, p = 0.01) were more elevated in SGA patients. In contrast, ultrasonography and the biochemical and hormonal exams did not show significant differences between groups.

Conclusion: Women who were SGA at birth represent a risk group for the development of POS during menacme. Following studies this women should be performed to assess the relation to birth weight with the prevalence of cardiovascular and metabolic diseases during of life.

1. Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), inicialmente descrita como Síndrome de Stein & Leventhal (LEVENTHAL; COHEN, 1951; LEVENTHAL, 1958), é uma desordem endócrina heterogênea e complexa com prevalência estimada entre 5% e 12% das mulheres em idade reprodutiva. Representa a principal causa de hiperandrogenismo e oligo-anovulação no menacme, sendo comum a sua associação com a obesidade central e a resistência insulínica (RI) (KNOCHENHAUER et al., 1998; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 1999; ASUNCION et al., 2000; AZZIZ et al., 2004; AZZIZ et al., 2005; EHRMANN, 2005; JAKUBOWSKI, 2005; CARMINA et al., 2006; NORMAN et al., 2007).

Várias doenças podem mimetizar os sinais e sintomas de hiperandrogenismo, tais como: hiperplasia adrenal congênita, tumores produtores de androgênios, síndrome de Cushing, entre outras. Por isso, a exclusão de síndromes hiperandrogênicas é necessária para se fazer o diagnóstico de SOP (Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; NORMAN et al., 2007).

Atualmente, existem duas principais definições diagnósticas para esta doença ginecológica. A primeira, postulada em 1990 pelo *National Institute of Health* (NIH), considera que a SOP é determinada pela presença de anovulação crônica e sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo (ZAWADSKI; DUNAIF, 1992). Já o Consenso de Roterdam de 2003 estabelece que a doença seja diagnosticada pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: anovulação, hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e ovários policísticos (OP) à ultrassonografia (US) (Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). A inclusão do achado ultrassonográfico como critério diagnóstico promoveu um aumento na prevalência da doença (AZZIZ, 2006; BROEKMANS et al., 2006a), que pode se manifestar através de quatro fenótipos (quadro1) (NORMAN et al., 2007).

Quadro 1: Fenótipos da Síndrome dos Ovários Policísticos baseados no Consenso de Rotterdam – 2003.

Fenótipo / Critérios	Completo	Anovulação- hiperandrogenismo	Anovulação- US	Hiperandrogenismo- US
Anovulação	+	+	+	-
Hiperandrogenismo	+	+	-	+
OP US*	+	-	+	+

(+) : característica presente (-) : característica ausente

*OP US: ovários policísticos à ultrassonografia

Além dos distúrbios reprodutivos (anovulação e infertilidade), a SOP também pode apresentar repercussões clínico-metabólicas que incluem obesidade (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 1999; AZZIZ et al., 2004), intolerância à glicose (EHRMANN et al. 1999; BOUDREAUX et al. 2006), RI (50-70% dos casos) (OVALLE; AZZIZ, 2002; BROEKMANS et al., 2006), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (EHRMANN et al., 1999; LEGRO et al., 1999; BOUDREAUX et al., 2006), dislipidemia (WILD et al., 1990; LEGRO et al., 2001a), doença cardiovascular (DCV) (TALBOTT et al., 1998; CUSSONS et al., 2006), síndrome metabólica (SMET) (COVIELLO et al., 2006; ESSAH; NESTLER, 2006), câncer endometrial, entre outras (NORMAN et al., 2007) (quadro 2). Assim, esta doença não pode ser avaliada somente como uma desordem ginecológica, mas merece abordagem minuciosa e sistemática para uma verdadeira doença sistêmica, principalmente em mulheres obesas (ZAWADSKI; DUNAIF, 1992).

Quadro 2: Repercussões clínicas da Síndrome dos Ovários Policísticos.

Desordens reprodutivas*	Desordens metabólicas*	Outras desordens sistêmicas*
Hipersecreção LH		
Hiperandrogenismo	RI	DCV
Hiperresponsividade às Gn (FIV)	Hiperinsulinemia	Apnéia do sono
Aumento risco de abortamento	DM2	Acne
Pré-eclâmpsia	Obesidade	Inflamação crônica
Diabetes gestacional	Hiperlipidemia	
Câncer endometrial		

(LH: hormônio luteinizante; Gn: gonadotrofinas; FIV: fertilização in vitro; RI: resistência insulínica; DM2: diabetes mellitus 2; DCV: doença cardiovascular)

* (ZAWADSKI; DUNAIF, 1992; FRANKS, 1995; CARMINA; LOBO, 2001; HART et al., 2004; ESCOBAR-MORREALE et al., 2005)

A etiologia desta anovulação hiperandrogênica é muito pouco conhecida, mas a interação entre fatores genéticos e ambientais parece exercer papel fundamental no surgimento da doença (FRANKS; MCCARTHY, 2006). Embora a SOP manifeste-se clinicamente durante a adolescência, sugere-se que a história natural desta síndrome tenha origem na vida intra-uterina (de ZEGHER; IBANEZ, 2006). Estudos experimentais em animais e observações clínicas em humanos têm apontado para a hipótese da reprogramação fetal intra-útero como o elo entre a predisposição genética e os fatores ambientais na etiologia da SOP (figura 1) (ABBOTT et al., 2002; ABBOTT et al., 2005). Didaticamente, a abordagem da etiologia desta síndrome será dividida em três tópicos: fatores genéticos, ambientais e reprogramação fetal.

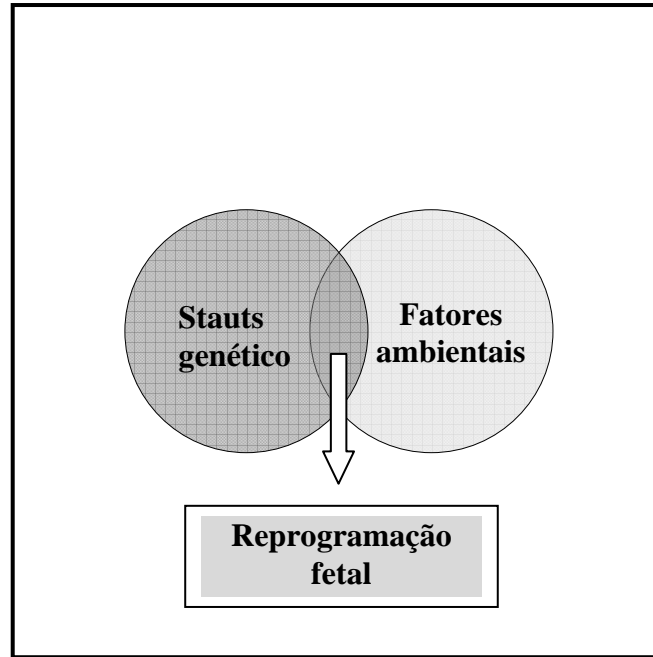


Figura 1: Fatores etiológicos da Síndrome dos Ovários Policísticos.

1.1 Fatores genéticos relacionados à SOP

A elucidação das bases genéticas e moleculares associadas à SOP apresenta grande heterogeneidade em decorrência dos diferentes métodos utilizados para identificação gênica, do pequeno número de estudos realizados, das diversas classificações diagnósticas da SOP e da falta de precisão na identificação de fatores étnico-ambientais que podem estar associados com o desenvolvimento da doença. Além disso, a baixa fecundidade das mulheres com a síndrome e a ausência de um fenótipo masculino dificultam ainda mais o estudo da associação genética com a origem da doença e, por isso, o padrão de herança genética relacionado a esta anovulação crônica ainda não foi definido (ESCOBAR-MORREALE et al., 2005).

Estudos considerando indivíduos de uma mesma genealogia (estudos de agregação familiar) demonstram que o hiperandrogenismo e a hiperinsulinemia podem representar manifestações codificadas pela expressão de genes específicos (LEGRO et al., 2002; FRANKS; MCCARTHY, 2004; FRANKS et al., 2006). Inicialmente, acreditava-se que o padrão de herança gênica era autossômico dominante (defeito na estrutura de um único gene),

mas, atualmente, considera-se que esta hereditariedade envolva vários genes (variantes genéticas), caracterizando as diversas manifestações fenotípicas e fenotípicas (FRANKS et al. 1997; FRANKS; MCCARTHY, 2004; FRANKS; MCCARTHY, 2006).

De um modo geral, os principais genes envolvidos com a SOP podem ser representados em cinco grupos (quadro3):

1. Genes que codificam a biossíntese, o transporte e a ação dos androgênios (esteroidogênese) (BROWN et al., 1989; WITCHEL et al., 1997; MOGHRABI et al., 1998; RAMANUJAM et al., 1999; FRANKS et al., 2000; TONG et al., 2000; VILLUENDAS et al., 2002; ESCOBAR-MORREALE et al., 2003; XITA et al., 2008);

2. Genes que codificam a secreção e ação insulínicas (EHRMANN et al., 1995; DUNAIF et al., 2001; SIEGEL et al., 2002; VILLUENDAS, et al., 2003; STEWART et al., 2006);

3. Genes relacionados aos ovários policísticos (CAREY ET AL., 1994; ESCOBAR-MORREALE et al., 2005);

4. Genótipos pró-inflamatórios (ESCOBAR-MORREALE et al., 2001; PERAL et al., 2002; ESCOBAR-MORREALE et al., 2003);

5. Outros (URBANEK et al., 1999; KORHONEN et al., 2003).

Quadro 3: Principais genes relacionados com a Síndrome dos Ovários Policísticos*.

Esteroidogênese (hiperandrogenismo)	Resistência Insulínica	Ovários policísticos (OP)	Pró- inflamatórios	Outros
CYP17	INSR	CYP17	TNF α	Folistatina
CYP11A	IRS1	DRW6	TNFR2	Fator
CYP21	IRS2	Subunidade β	IL-6 receptor	trombofílico
Aromatase(CYP19)	INS	do FSH	gp 130	
Gonadotrofinas	IGF		IL-6R α	
SHBG	PON 1			
17 β OH desidrogenase	D19S884			

*Alguns genes recebem o nome da resposta que codificam; outros são representados apenas por codificações não legendadas.

(SHBG: globulina carreadora dos esteróides sexuais; IRS: gene receptor de insulina; INS: gene codificador da secreção insulínica; IGF: fator de crescimento insulina-símile; PON 1: paroxinase 1; FSH: hormônio foliculo estimulante; TNF α : fator de necrose tumoral α ; TNFR2: receptor do TNF α ; IL-6: interleucina 6; IL-6R α : receptor α da IL-6).

Apesar da existência de grande número de variantes genéticas associados à SOP, o genótipo que codifica a esteroidogênese e os genes relacionados com a secreção e a ação insulínica são os que melhor estabelecem a associação com a etiologia da doença. Além disso, em vista da grande heterogeneidade fenotípica, os estudos de genética molecular devem padronizar como variável principal, os genes que codificam o hiperandrogenismo e estratificá-los com outras variantes de acordo com os diversos estigmas clínicos (obesidade, RI, DCV, entre outros) (ESCOBAR-MORREALE et al., 2005).

Em vista da ausência de consenso sobre os genes relacionados com a SOP, não se justifica o rastreamento genético como medida de prevenção secundária.

1.2 Fatores ambientais relacionados à SOP

O conhecimento dos fatores ambientais é fundamental para o estudo dos diversos aspectos que envolvem a etiologia da SOP. Evidências sugerem que o ambiente forneça estímulos que mimetizam a ação hormonal, deflagrando a atividade endócrina que caracteriza a doença ginecológica (NORMAN et al., 2007).

Estudos de agregação familiar sugerem uma herança genética na origem da SOP (LEGRO et al., 2002b; YILDIZ et al., 2003). Entretanto, famílias sem os genes específicos relacionados com a síndrome podem apresentar a perpetuação da anovulação crônica entre as diversas gerações, sugerindo o estímulo ambiental na etiologia da doença. Baseados nisso, postulou-se que mulheres com hábitos de vida inadequados (dieta rica em gorduras saturadas, sedentarismo, etilismo e tabagismo) apresentavam alterações na unidade feto-placentária, favorecendo o surgimento da restrição de crescimento intra-útero (RCIU) e o nascimento de indivíduos pequenos para a idade gestacional (PIG). Com isso, o recém-nascido (RN) PIG [aquele com peso ao nascimento abaixo do percentil (p) 10] que mantivesse hábitos de vida inadequados (semelhantes aos hábitos maternos), apresentaria maior risco de desenvolver a

RI, o hiperandrogenismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a SOP, entre outras doenças. Contrariamente, se estas crianças PIG fossem submetidas a hábitos de vida adequados, desenvolveriam filhos saudáveis (sem as alterações acima citadas), caracterizando a importância do fator ambiental na origem da doença (ESCOBAR-MORREALE et al., 2005).

Os fatores ambientais podem ser agrupados em pré-natais (reprogramação fetal) e pós-natais (dieta, obesidade, sedentarismo, toxinas ambientais e medicação) (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006). Entretanto, variações étnico-culturais podem apresentar diferentes graus de influência dos fatores ambientais sobre a etiopatogenia da SOP em indivíduos suscetíveis (ESCOBAR-MORREALE et al., 2005), justificando a prevalência variável da doença entre as diversas regiões. Neste tópico serão abordados apenas os fatores ambientais pós-natais, pois a reprogramação fetal, embora seja considerado um fator ambiental intra-útero, representa uma interposição com os fatores genéticos.

A obesidade influencia a expressão fenotípica da SOP, desempenhando um papel importante na fisiopatologia do hiperandrogenismo, da RI e da anovulação crônica (PASQUALI et al., 2007). Esta comorbidade acomete cerca de 42% das mulheres com SOP (AZZIZ et al., 2004) e é responsável pela alteração na esteroidogênese, com conseqüente redução dos níveis da globulina carreadora dos esteróides sexuais (SHBG) e aumento da produção / biodisponibilidade dos androgênios (PASQUALI et al., 2007). Além disso, pacientes obesas com SOP apresentam maior risco para o desenvolvimento de DCV quando comparadas a mulheres não-obesas com esta doença ginecológica (NORMAN ET AL., 1995; CATTRALL; HEALY, 2004).

A dieta rica em gordura saturada e o sedentarismo apresentam associação com o desenvolvimento da SOP e suas conseqüências metabólicas (CARMINA et al., 2003). Em vista disso, a redução do peso corpóreo (através da dieta hipocalórica e da atividade física) é considerada o tratamento de primeira linha para mulheres obesas com esta anovulação crônica

(Thessaloniki ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008). Estudos demonstram que a perda de 2-5% do peso promove redução da hiperinsulinemia e um aumento dos níveis da SHBG. Conseqüentemente, ocorre melhora da sensibilidade insulínica, redução da concentração de androgênios livres, restabelecimento dos ciclos ovulatórios e melhora do hiperandrogenismo clínico (MORAN et al., 2006; Thessaloniki ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

O mecanismo pelo qual o sedentarismo promove o desenvolvimento da SOP ainda é desconhecido, mas sugere-se que este fator represente uma predisposição a obesidade e outras alterações metabólicas como, por exemplo, a dislipidemia (CARMINA et al., 2003).

As toxinas ambientais, principalmente os pesticidas organoclorados, podem acumular-se no tecido adiposo por vários anos e exercer um efeito hormonal-símile. O verdadeiro papel destas substâncias na etiologia da SOP ainda é desconhecido, mas já se demonstrou que indivíduos expostos a estes compostos apresentam maior concentração do pesticida no tecido adiposo, caracterizando maior risco para o desenvolvimento de doenças hormônio-dependentes como o câncer de mama (DEWAILLY et al., 1994; STEINMETZ et al., 1996; PELLETIER et al., 2003; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 2006).

A principal medicação relacionada com o espectro reprodutivo-metabólico da SOP é o ácido valpróico, que é utilizado, em curto prazo, no tratamento da epilepsia, migrânea, distúrbio bipolar e desordens generalizadas do humor. Indivíduos tratados com esta droga podem apresentar ovários policísticos, hiperandrogenismo, obesidade e anovulação, caracterizando os diversos fenótipos da doença. Entretanto, todas estas manifestações são reversíveis com a descontinuação do tratamento (ISOJARVI et al., 1993; ISOJARVI et al., 1998).

Outro grupo de drogas que pode mimetizar os sinais / sintomas da SOP são os progestagênios sintéticos derivados da 19 nortestosterona (noretisterona, noretindrona,

levonorgestrel, gestodeno, desogestrel, entre outras). Por apresentarem semelhanças estruturais com a testosterona, estes esteróides interagem com os receptores androgênicos do organismo, desencadeando manifestações do hiperandrogenismo (SCHINDLER et al., 2003). A forma não oral destas medicações [dispositivo intra-útero (DIU) medicado com levonorgestrel, implantes e os injetáveis] também pode induzir o surgimento do OP, mas estes efeitos também são temporários e tendem a desaparecer com a descontinuidade do tratamento (PAKARINEN et al., 1997; BAHAMONDES et al., 2003).

Apesar do conhecimento de todas estas características, o componente ambiental é de difícil avaliação e, algumas vezes, pode representar uma variável confusional na análise dos outros parâmetros etiopatogênicos da doença (COOPER, 2003). Além disso, em relação a estes fatores, as medidas de prevenção primária para a SOP são dependentes de uma abordagem adequada e específica de acordo com os aspectos étnico-culturais da população considerada.

1.3 Papel da reprogramação fetal na etiologia da SOP

A reprogramação fetal representa o pilar etiológico da SOP, caracterizando uma interseção entre a predisposição genética e os fatores ambientais na origem da síndrome (LI; HUANG, 2008). Este fenômeno também pode ser chamado de “origem desenvolvimental”(ABBOTT et al., 2002) ou “hipótese do fenótipo econômico” (NEEL, 1962; WELLS, 2003; de BOO; HARDING, 2006; WELLS, 2007).

O período fetal é a fase mais dinâmica do desenvolvimento humano. Um crescimento adequado do feto ocorre através do equilíbrio entre os fenômenos anabólicos e catabólicos durante os processos de maturação funcional e diferenciação dos diversos órgãos e tecidos. Neste período, se houver processos que promovam a hipóxia fetal (restrição dietética, doenças maternas ou placentárias) ocorre o predomínio do processo catabólico e o aparecimento da RCIU, culminando

com o nascimento do RN PIG (FOWDEN; FORHEAD, 2004). Com o objetivo de garantir a sobrevivência do feto e reduzir o gasto energético (“fenótipo econômico”) (NEEL, 1962; de BOO; HARDING, 2006), existe um redirecionamento do fluxo sanguíneo fetal (centralização fetal) para os órgãos nobres (coração, cérebro e glândula supra-renal) e, com isso, maior produção de glicocorticóides. Estes esteróides, por sua vez, provocam alterações moleculares na expressão gênica de proteínas presentes no núcleo celular sem alterar a sequência do DNA (modificação epigenética) (JONES; TAKAI, 2001; CHONG; WHITELAW, 2004; LI; HUANG, 2008), originando, então, a célula reprogramada. A este processo denominamos reprogramação fetal (BARKER, 1995; BARKER, 1998; FOWDEN et al., 2008).

As modificações epigenéticas são fundamentais para o desenvolvimento fetal fisiológico, mas este processo pode ser modificado pela presença de um ambiente intra-uterino desfavorável durante os períodos críticos da organogênese e do crescimento tecidual. Conseqüentemente, podem ocorrer modificações permanentes da estrutura e função dos órgãos, bem como alterações na programação de vias endócrinas, levando a mudanças clínicas, metabólicas e reprodutivas durante todas as fases da vida (BARKER, 1994; BJORNSSON et al., 2004).

A avaliação clínica dos efeitos da reprogramação fetal sobre o surgimento de doenças na vida tardia é muito difícil devido aos diversos fatores que eventualmente possam influenciar na gênese destas patologias (predisposição genética, diferenças étnico-culturais, hábitos de vida, sexo, entre outros fatores). Entretanto, alguns estudos experimentais têm utilizado técnicas que induzem a RCIU em fetos de animais (através da insuficiência placentária ou desnutrição materna) e, com isso, estes autores têm verificado que o RN PIG desses animais apresentam maior predisposição para o surgimento de diversas patologias, tais como: HAS, intolerância a glicose, RI e alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HHO) (quadro 4) (BENEDIKTSSON et al., 1993; DODIC et al., 2002;

KIND et al., 2002; POORE et al., 2002a; POORE; FOWDEN, 2002b; BLOOMFIELD et al., 2003; KIND et al., 2003; POORE; FOWDEN, 2003; DUMESIC et al., 2007).

Quadro 4: Principais alterações reprodutivas e metabólicas relacionadas à Restrição de Crescimento Intra-útero em estudos com animais.

Reprodutivas	Metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> • Anovulação • Hiperandrogenismo ovariano • Ovários policísticos • Hipersecreção de LH • Redução do feed-back negativo • Prejuízo da resposta a estimulação ovariana e do desenvolvimento embrionário na FIV 	<ul style="list-style-type: none"> • Resistência insulínica • Intolerância à glicose • Diabetes mellitus 2 • Obesidade central (abdominal) • Dislipidemia • Hipertensão arterial

LH: hormônio luteinizante

FIV: fertilização in vitro

Baseado nesses experimentos com animais, alguns estudos clínicos em humanos também têm demonstrado a associação entre o peso ao nascimento (provavelmente secundário a um ambiente intra-uterino hostil) e o desenvolvimento subsequente de doenças ao longo da vida: puberdade precoce (IBANEZ et al., 1998), HAS (EVENSEN et al., 2008), DCV (BONAMY et al., 2008), RI, DM2, intolerância à glicose (WILLEMSSEN et al., 2008), RI (VEENING et al., 2002), dislipidemia, obesidade (MARTINEZ-AGUAYO et al., 2007), SMET (VANHALA, 1999; JAQUET et al., 2005; ACHARD et al., 2006), SOP (CRESSWELL et al., 1997; LAITINEN et al., 2003; LI; HUANG, 2008; PANDOLFI et al., 2008), doença pulmonar obstrutiva crônica e falência renal (BARKER, 1994; BARKER, 1998; FOWDEN; FORHEAD, 2004; LUO et al., 2006). Além disso, essa suscetibilidade parece ser independente da exposição posterior a fatores de risco como tabagismo, sobrepeso, consumo de álcool e sedentarismo (FOWDEN et al., 2005), o que reforça uma possível influência da reprogramação fetal sobre a prevalência da SOP e outras doenças clínico-metabólicas.

1.3.1 Fisiopatologia endócrina da reprogramação fetal intra-útero

O desenvolvimento adequado do feto depende de um estado nutricional materno-placentário suficiente para garantir o crescimento fetal. Assim, durante a vida intra-útero, existe o predomínio na produção de hormônios anabólicos [insulina, tiroxina, fator de crescimento insulina-símile (IGF-1), entre outros] em relação às substâncias catabólicas (cortisol, catecolaminas e hormônio do crescimento, entre outros), o que favorece a hiperplasia e a hipertrofia celular adequada (FOWDEN; HILL, 2001).

Entretanto, em situações de hipóxia fetal ocorre a exacerbação do processo catabólico e, conseqüentemente, existe um aumento na produção dos glicocorticóides. Em níveis elevados, estes esteróides promovem a alteração epigenética da célula (reprogramação fetal), determinando a redução no crescimento do feto, o surgimento da RCIU e o nascimento do RN PIG (FOWDEN ET AL., 1996; WARD ET AL., 2002; FOWDEN; FORHEAD, 2004). Por isso, pode-se dizer que a reprogramação fetal é um fenômeno glicocorticóide-dependente interligado com a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) fetal, que é funcionante a partir da 8^a-9^a semanas da gestação (MESIANO; JAFFE, 1997).

Esta hiperatividade do eixo HHA fetal funciona como um mecanismo de resposta à hipóxia fetal e tem o objetivo de garantir as condições mínimas de sobrevivência do feto até o nascimento (CHALLIS et al., 2001). Em nível celular, a produção aumentada de glicocorticóides pode ser explicada através do processo que envolve a 11 β hidróxi-esteróide-desidrogenase (11 β HSD). Presente na placenta e em diversos tecidos do organismo (por exemplo, hipotálamo e hipófise), esta enzima é responsável pela conversão dos glicocorticóides ativos (cortisol e corticosterona) em seus metabólitos inativos (cortisona, tetraiodocortisol, ácido córtico, entre outros) (SECKL, 2001).

Em vista deste conhecimento, quando ocorrem alterações placentárias existe redução da atividade da 11 β HSD e, conseqüentemente, maior quantidade de glicocorticóide ativo

materno é transportado para a circulação fetal (alteração do gradiente materno-fetal) (CHALLIS et al., 2001; FLETCHER et al., 2004). Este processo também ocorre nas isoformas da enzima presente em outros tecidos fetais, contribuindo para a elevação daqueles esteróides ativos no plasma do concepto. Além disso, o feto apresenta diminuição da sensibilidade dos receptores dos glicocorticóides em nível hipotalâmico-hipofisário com perda do feedback negativo do eixo HHA e redução da globulina carreadora dos glicocorticóides (CBG) (Figura 2) (FOWDEN et al., 1998; CHALLIS et al., 2001; FOWDEN et al., 2005), fato que acentua ainda mais a elevação do hormônio relacionado com a reprogramação fetal pela hiperatividade do eixo HHA.

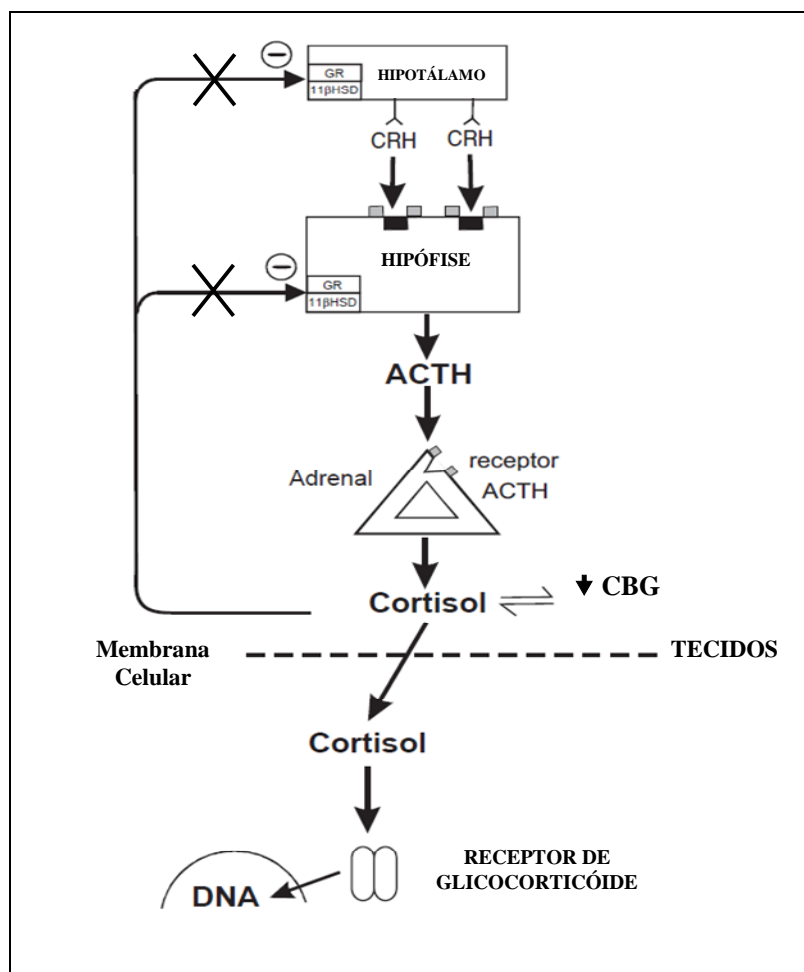


Figura 2: Fisiopatologia da reprogramação fetal em nível celular.

(Adaptada de FOWDEN et al., 2005).

(CRH: hormônio liberador de corticotrofina; ACTH: corticotrofina; CBG: globulina carreadora de glicocorticóides; GR: receptor de glicocorticóide; 11βHSD: 11 β hidróxi-esteróide desidrogenase)

A reprogramação fetal também pode ser consequência do hiperandrogenismo intra-útero (XITA; TSATSOULIS, 2006; XITA et al., 2008). Basicamente, este processo pode ser explicado por três mecanismos: primeiro, a própria hiperatividade do HHA pode estimular a produção de androgênios pelo córtex adrenal ou até mesmo pelo ovário fetal (BARNES et al., 1994; ABBOTT et al., 2005); uma outra teoria é a de que mulheres hiperandrogênicas apresentam menor quantidade da SHBG e, conseqüentemente, maior biodisponibilidade de androgênios livres para a circulação fetal (XITA et al., 2002; COUSIN et al., 2004); e a terceira explicação é a de que os androgênios intra-útero são produzidos pelo ovário fetal geneticamente pré-programado, que é sensível ao estímulo da gonadotrofina coriônica humana (FRANKS al., 2006). Estas duas últimas teorias podem sugerir a maior predisposição genética para o desenvolvimento de SOP em descendentes de mulheres com a doença ginecológica (YILDIZ et al., 2003; SIR-PETERMANN et al., 2007). Entretanto, as evidências mais recentes sugerem que o efeito do hiperandrogenismo sobre a reprogramação fetal seja consequência da expressão de genes específicos relacionados com a SHBG e os receptores androgênicos (XITA et al., 2008), sem relação com a hipóxia fetal.

Toda esta fisiopatologia da reprogramação fetal apresenta base em estudos experimentais com modelos animais, mas, teoricamente, podem ser extrapolados para o ser humano. Além disso, a fase da gestação em que ocorre o estímulo hipóxico, bem como a duração e intensidade deste insulto sobre o feto, são fatores determinantes no padrão de crescimento do concepto e no surgimento da reprogramação fetal (FOWDEN; FORHEAD, 2004; ABBOTT et al., 2005).

1.3.2 Espectros clínicos e laboratoriais da SOP em indivíduos FIG

A relação do peso ao nascimento abaixo do p10 com a prevalência da SOP no menacme é fundamentada por uma série de fenômenos clínicos e laboratoriais que se

manifestam ao longo da vida reprodutiva da mulher (IBANEZ et al., 2003 a; IBANEZ et al, 2003 b; de ZEGHER; IBANEZ, 2006 ; HERNANDEZ et al., 2006; IBANEZ et al., 2008 a; IBANEZ; de ZEGHER, 2006 a; IBANEZ et al, 2006 b; IBANEZ et al, 2006 c). Apesar da inter-relação destas manifestações e da ausência de uma seqüência temporal fixa, estas repercussões clínicas serão detalhadas de acordo com os estágios reprodutivos da mulher (infância, puberdade, menacme e climatério).

1.3.2.1 PIG e SOP: estigmas na infância

As mulheres PIG apresentam os primeiros estigmas da SOP durante a infância. Nesta fase, estas alterações representam o substrato para o desenvolvimento da doença ginecológica e suas possíveis conseqüências clínico-metabólicas durante os outros estágios da vida da mulher (IBANEZ; de ZEGHER, 2006 a ; NORMAN et al., 2007).

Após o nascimento, os indivíduos PIG podem apresentar um crescimento acelerado, de modo que aos dois anos de idade, menos de 10% dessas crianças encontram-se abaixo do p10 na curva de crescimento e desenvolvimento (relaciona o peso e a altura em função da idade) (PREECE, 1997; ALBERTSSON-WIKLAND al., 1998). Este rápido desenvolvimento é denominado “catch-up”.

O “catch-up” está relacionado com a apresentação da hiperinsulinemia e da resistência insulínica desde o primeiro ano de vida. Esta relação é comprovada pelo fato de que crianças PIG que não apresentaram o “catch-up” tiveram níveis de insulina semelhantes às concentrações presentes em lactentes com peso adequado para a idade gestacional (AIG) (SOTO et al., 2003; MERICQ et al., 2005). Além disso, o crescimento acelerado pode promover o desenvolvimento da obesidade central na infância, caracterizando estes indivíduos como sujeitos de maior risco para a doença metabólica (ONG et al., 2000; IBANEZ et al., 2006 b; IBANEZ et al., 2008 a).

1.3.2.2 PIG e SOP: estigmas na adolescência

Além das alterações que envolvem a secreção e ação insulínica na infância, durante a puberdade também podem ocorrer distúrbios na velocidade do crescimento e na função reprodutiva. Com isso, é nesta fase que surgem as primeiras manifestações anovulatórias relacionadas com a associação entre PIG e SOP.

A seqüência temporal dos eventos puberais de indivíduos PIG (telarca, pubarca e menarca) parece ser semelhante à seqüência dos sujeitos AIG (BHARGAVA et al., 1995), mas nas adolescentes com o peso abaixo do p10 pode ocorrer antecipação destes fenômenos, determinando o déficit no crescimento e na função reprodutiva (IBANEZ et al., 1998; IBANEZ; de ZEGHER, 2006 a).

Para explicar esta antecipação dos eventos puberais, deve-se lembrar que a menarca é um fenômeno tardio da puberdade, que ocorre no período de desaceleração do crescimento. Como as adolescentes PIG apresentam antecipação da menarca em torno de 8 a 10 meses (IBANEZ; de ZEGHER, 2006 a), este fenômeno pode coincidir com a fase de aceleração do crescimento, determinando um déficit na estatura final destas mulheres [após a ocorrência da menarca, há uma elevação de apenas seis a oito centímetros (cm) na estatura]. Entretanto, esta redução da altura tem sido relacionada à menor velocidade de crescimento durante o período pré-puberal (BHARGAVA et al., 1995; PERSSON et al., 1999; GHIRRI et al., 2001).

Ainda nesta fase reprodutiva, os níveis de insulina continuam elevados e contribuem para o hiperandrogenismo através de três mecanismos principais:

1. Redução das concentrações da proteína ligante do fator de crescimento insulina-símile (IGFBP-1) e conseqüente aumento da concentração da forma livre do IGF-1 [interage com os seus receptores ovarianos e estimula as células da teca (exposta ao LH) a produzir androgênios] (NESTLER; STRAUSS, 1991; LEROITH et al., 1995; PORETSKY et al., 1999);

2. Diminuição da SHBG, favorecendo maior biodisponibilidade dos androgênios livres (não ligados à proteína) (IBANEZ et al., 1998; IBANEZ et al., 2002; IBANEZ et al., 2003 a);

3. Interação com seus próprios receptores insulínicos e com os receptores da IGF-1 presentes na teca, granulosa e estroma ovarianos (PORETSKY et al., 1999; GAMBINERI et al., 2002).

Todo este processo desencadeado pela hiperinsulinemia associada ao “catch-up” favorece o surgimento da adrenarca prematura seguida da pubarca precoce (IBANEZ et al., 1998; IBANEZ et al., 2006c). Além disso, este conjunto de alterações predispõe os indivíduos PIG à anovulação crônica e a um maior nível de gonadotrofinas (hipersecreção de LH) (IBANEZ et al., 2002), caracterizando este grupo como de risco para a SOP.

Outra alteração ginecológica é em relação ao tamanho do útero e volume dos ovários, que podem estar reduzidos em adolescentes PIG pós-menarca (IBANEZ et al., 2003 b). Além disso, o aspecto de OP parece ser menos freqüente em sujeitos com o peso ao nascimento abaixo do p10 (IBANEZ et al., 2008 b). Entretanto, estudos com maior número de mulheres devem ser realizados com o objetivo de se estabelecer uma associação definitiva, já que Ibáñez et al. avaliaram apenas 86 adolescentes de 18 anos (IBANEZ et al., 2008 b).

Em suma, o desenvolvimento da SOP em adolescentes com o peso abaixo do p10 tem como base a RCIU que promove o nascimento de RN PIG. Estes indivíduos apresentam o “catch-up” que determina a hiperinsulinemia e a obesidade na infância. Na fase pré-puberal ocorre o hiperandrogenismo através do estímulo ovariano pela insulina e IGF-1, com conseqüente desenvolvimento da adrenarca e pubarca prematuras. Finalmente, a elevação dos níveis androgênicos e a maior freqüência da anovulação caracterizam o grupo de PIG como de risco para a SOP (figura 3).

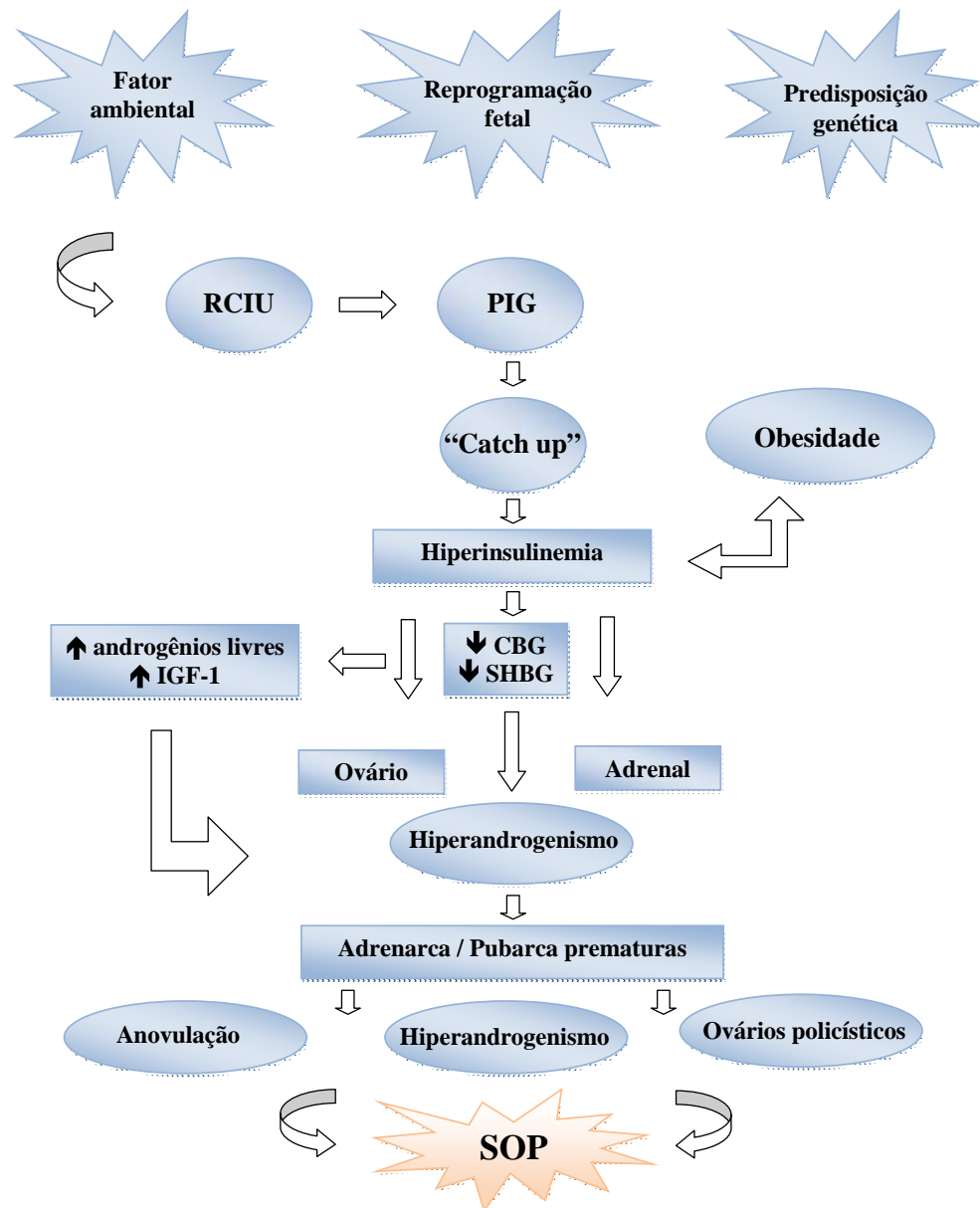


Figura 3: Aspectos etiopatogênicos da Síndrome dos Ovários Policísticos em mulheres Pequenas para a Idade Gestacional.

1.3.2.3 PIG e SOP: estigmas no menacme

A hiperinulinemia e o aumento dos androgênios presentes na fase da adolescência, associados à dislipidemia, ao stress oxidativo (SABUNCU et al., 2001), aos distúrbios hemostáticos (DAHLGREN et al., 1994) e à elevação do status inflamatório (KELLY et al., 2001) representam os principais fatores de risco para o desenvolvimento das possíveis conseqüências metabólicas e cardiovasculares da SOP no menacme (CUSSONS et al., 2006).

O aumento de insulina relacionado à SOP representa risco, independente da obesidade, para o desenvolvimento da RI e do DM2 durante a vida reprodutiva, (DUNAIF ET AL., 1989; LEGRO, 2001b; LEGRO ET AL., 2001a). Além disso, a hiperinsulinemia estimula a produção de androgênios pelos ovários (NESTLER; STRAUSS, 1991) e o próprio aumento destes esteróides sexuais pode promover o surgimento da RI (RIZZA, 2000).

Alguns autores têm demonstrado alteração de marcadores ecográficos de risco cardiovascular (como a redução da elasticidade arterial e aumento da rigidez da artéria carótida) em mulheres com a SOP, independente da presença da obesidade, RI ou da HAS (SOARES et al., 2008). Outros pesquisadores sugerem que exista um risco elevado de DCV em mulheres com esta síndrome, considerando o hiperandrogenismo e a RI os dois principais fatores relacionados com o desenvolvimento de complicações metabólicas e cardiovasculares na SOP (CHRISTAKOU; DIAMANTI-KANDARAKIS, 2008). Entretanto, apesar das evidências indiretas de maior predisposição de DCV, não se pode concluir de maneira definitiva que mulheres com esta doença ginecológica apresentam maior risco para DCV porque a literatura ainda não apresenta estudos de seguimento bem controlados de pacientes com a síndrome durante as fases tardias da vida (climatério e senilidade) e também não dispõe de trials clínicos avaliando a morbi-mortalidade das DCV nesta população (ORIO et al., 2006)

A dislipidemia é uma anormalidade metabólica freqüente na SOP (prevalência maior do que 70%) (LEGRO et al., 2001a). O perfil lipídico aterogênico [aumento dos triglicérides (TG), da LDL e redução da HDL] é a distribuição plasmática clássica das lipoproteínas em mulheres com a SOP, caracterizando este grupo de indivíduos como de maior risco para o desenvolvimento de aterosclerose e, possivelmente, de DCV (CUSSONS et al., 2006).

Em relação ao stress oxidativo, à exacerbação do processo inflamatório (LINTON; FAZIO, 2001; QI et al., 2008) e aos distúrbios da coagulação (MILANI; LAVIE, 2008), existe associação bem estabelecida destes marcadores como o desenvolvimento de diversas

doenças clínico-metabólicas (aterosclerose, RI, DM2, SMET e dislipidemia), inclusive a SOP (PUDEK et al., 2005; RAJENDRAN et al., 2008).

Todas estas alterações que envolvem a SOP e a DCV no menacme podem ser conseqüência da RCIU e talvez da reprogramação fetal, já que alguns estudos constataram a relação do peso abaixo do p10 com o desenvolvimento de doenças na vida adulta (LAW et al., 1993; IBANEZ et al., 2006 b; IBANEZ et al, 2006 c; MI et al. , 2008).

1.3.2.4 PIG e SOP: estigmas no climatério

Em vista das alterações relacionadas com a SOP no menacme, é possível que as mulheres com esta síndrome apresentem maior predisposição para os eventos cardiovasculares (TALBOTT et al., 2004; CUSSONS et al., 2006) , tais como: infarto agudo do miocárdio (SHAW et al., 2008) e acidente vascular cerebral (WILD et al., 2000), apesar desta associação ainda não ter sido comprovada em estudos bem controlados conforme citado anteriormente. Esta predisposição parece ser mediada pela lesão endotelial desencadeada por estímulos agressores na parede vascular (dislipidemia, HAS, DM2). A disfunção endotelial, associada ao processo inflamatório, ao stress oxidativo e ao status de pró-coagulação das pacientes com a síndrome, promove a hipertrofia ventricular e a progressão da lesão aterosclerótica, culminando com a manifestação clínica dos eventos isquêmicos cardiovasculares (figura 4) (CUSSONS et al., 2006). Entretanto, estudos de seguimento em longo prazo dos indivíduos com a SOP devem ser realizados com o objetivo de estabelecer melhor esta associação para verificar se existe a necessidade de instituir medidas precoces de prevenção.

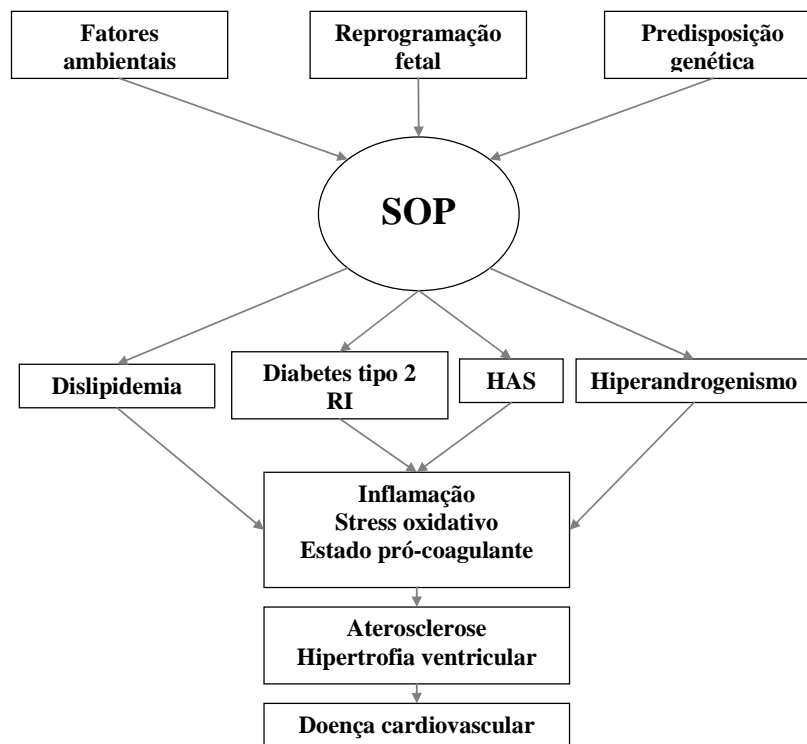


Figura 4: Patogênese da doença cardiovascular na Síndrome dos Ovários Policísticos.

(modificado de CUSSONS et al., 2006).

(HAS: hipertensão arterial sistêmica; RI: resistência insulínica)

2. Justificativas

Baseado no conhecimento de que mulheres PIG ao nascimento apresentam maior predisposição para o desenvolvimento de doenças clínico-metabólicas relacionadas à SOP na vida adulta, justifica-se a realização de estudos que avaliem a associação entre o peso ao nascimento e a prevalência desta síndrome no menacme, com redução da interferência do fator ambiental na interpretação dos resultados. Para isso, os estudos observacionais de seguimento de pacientes (estudos de coorte) apresentam metodologia e casuística adequadas para verificar a associação do fator de exposição (ser PIG ou não) com o surgimento desta doença (SOP) ao longo da vida.

Outra justificativa é o fato de que apenas dois estudos avaliaram a prevalência da SOP em relação ao peso ao nascimento, porém nenhum deles considerou mulheres no menacme nascidas em um mesmo local e período. Além disso, todos os trabalhos incluíram mulheres que foram RN pré-termos, o que pode representar um viés confusional destes estudos.

Assim, se for constatada a relação do peso ao nascer com o desenvolvimento da SOP no menacme, este estudo poderá verificar a necessidade de rastreamento precoce como uma medida de prevenção secundária em mulheres predispostas ao desenvolvimento desta anovulação hiperandrogênica, uma vez que esta síndrome está associada com várias disfunções metabólicas.

3. Objetivos

3.1 Principal:

Avaliar se os RN de termo PIG têm maior prevalência de SOP na idade adulta quando comparados aos RN Adequados para Idade Gestacional (AIG) na população da coorte de mulheres nascidas em Ribeirão Preto durante o período de 31.05.1978 a 01.06.1979.

3.2 Secundários:

Avaliar se os RN de termo PIG têm maior prevalência de SMET e da RI na idade adulta quando comparados aos RN Adequados para Idade Gestacional (AIG) na população da coorte de mulheres nascidas em Ribeirão Preto durante o período de 31.05.1978 a 01.06.1979.

4. Casuística e Métodos

4.1 Casuística

4.1.1 Aspectos éticos

Previamente ao início deste estudo, o projeto de pesquisa foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e aprovado através do protocolo 4759/2007.

4.1.2 Cálculo amostral

O cálculo amostral deste estudo foi baseado na diferença da prevalência de SOP entre dois grupos distintos no menacme: um grupo com o fator de exposição (PIG) e outro sem este fator (AIG). Para isso, foi padronizado que a prevalência da doença ginecológica na população de referência (AIG) seria igual a 10% (DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 1999) e no grupo PIG igual a 20% (o dobro da frequência de AIGs). Assim, para se demonstrar tal diferença, seriam necessárias 199 pacientes por grupo, considerando um α de 5% e um poder de 80%,

Entretanto, 110 indivíduos PIG no menacme apresentavam os dados atualizados junto ao Departamento de Pediatria da FMRP-USP. Desta forma, para manter a fidedignidade do cálculo em relação à amostra total (398 pacientes), foram convocadas 330 mulheres AIG na proporção de 1PIG: 3AIG.

O grupo de mulheres AIG era composto por 899 indivíduos que mantinham os seus dados atualizados no Departamento de Pediatria até 2002. Entretanto, de acordo com o cálculo amostral, seriam necessárias apenas 330 pacientes deste grupo para se encontrar a diferença acima especificada. Assim, com o objetivo de se reduzir o viés de seleção, foi

realizada a randomização das mulheres AIG através do site www.randomizer.org, utilizando-se a proporção de uma paciente recrutada para cada duas não convocadas.

4.1.3 Critérios de inclusão

Foi considerado como critério de inclusão as mulheres no menacme nascidas de gestação à termo em Ribeirão Preto durante 31.05.1978 à 01.06.1979. Estas pacientes são seguidas desde o nascimento pelo Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) e foram classificadas pelo critério do peso ao nascimento em relação à idade gestacional, sendo divididas em três grupos: AIG, PIG e GIG (grande para a idade gestacional) (quadro 5). As mulheres que foram classificadas como GIG não foram avaliadas neste estudo.

Quadro 5: Classificação do peso ao nascimento em relação à IG.

AIG	Peso ao nascimento entre o P10 e o P90 para a IG
PIG	Peso ao nascimento abaixo do P10 para a IG
GIG	Peso ao nascimento acima do P90 para a IG

AIG: adequado para a IG PIG: pequeno para IG GIG: Grande para a IG

Finalmente, para serem incluídas neste estudo, todas as pacientes deveriam assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (anexo 9.2).

4.1.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão para participação no estudo considerou os seguintes fatores:

- Pacientes gestantes ou em período de aleitamento.
- Usuárias de qualquer anticoncepcional hormonal (ACH) que não concordaram em fazer suspensão do uso por período mínimo de 12 semanas.

4.1.5 Amostra

A população do estudo consiste em pacientes nascidas no período de 31.05.1978 e 01.06.1979 na cidade de Ribeirão Preto, Brasil. Estas mulheres fazem parte de uma coorte do Departamento de Pediatria da FMRP-USP e são seguidas desde o nascimento por este setor.

A amostra total da coorte é representada por 6827 RN (3316 mulheres e 3511 homens). Do total dos indivíduos do sexo feminino, 3095 foram RN de termo (nascimento entre 37 e 41 semanas de gestação) e 221 RN pré-termo (nascimento abaixo de 37 semanas de gestação).

Estes indivíduos foram reconvocados em dois períodos distintos pelo Departamento de Pediatria da FMRP-USP: em 1986-1987 e durante 2001-2002, de modo que, 1009 mulheres nascidas a termo tiveram os seus dados atualizados nos arquivos da Pediatria até o ano de 2002. Nesta ocasião, 899 das mulheres que atenderam a convocação pertenciam ao grupo dos RN AIG e 110 faziam parte da população de RN FIG.

Baseado no registro do banco de dados atualizado pela Pediatria em 2002, este estudo foi realizado através do recrutamento de 440 mulheres da coorte (330 do grupo AIG e 110 da população de FIG). Estas pacientes foram convocadas de novembro de 2007 à outubro de 2008 através de cinco fases de busca (quadro 6).

Quadro 6: Fases de busca para o recrutamento de pacientes.

1. Contato telefônico conforme os dados do arquivo do Departamento de Pediatria.
2. Localização do número de telefone atual através da lista telefônica. Para isso, foi utilizado o endereço das pacientes que foi arquivado pelo Departamento de Pediatria.
3. Envio de convocação de comparecimento ao Hospital via correspondência.
4. Divulgação em mídia impressa, em rádio e em televisão.
5. Busca pelo sistema de Hygia, sistema de cadastro da rede de saúde municipal de Ribeirão Preto – SP.

A esta terceira convocação (2007-2008), 268 mulheres AIG aceitaram participar da pesquisa, mas 138 foram excluídas (47 gestantes, 17 mulheres em amamentação e 74 usuárias de ACH que não quiseram suspender a medicação por três meses). As outras 62 pacientes não participaram da pesquisa porque nove indivíduos não aceitaram e 53 não foram localizados. Portanto, 130 mulheres deste grupo foram submetidas à análise clínica e complementar.

Em relação ao grupo PIG, 87 pacientes concordaram em participar do estudo, mas 37 foram excluídas (14 gestantes e 23 mulheres usuárias de ACH não concordaram em suspender a medicação pelo período proposto). Além disso, cinco pacientes não quiseram participar da pesquisa e 18 não foram localizadas, restando 50 indivíduos PIG submetidos à nossa avaliação. O fluxograma completo do estudo pode ser observado na figura 5.

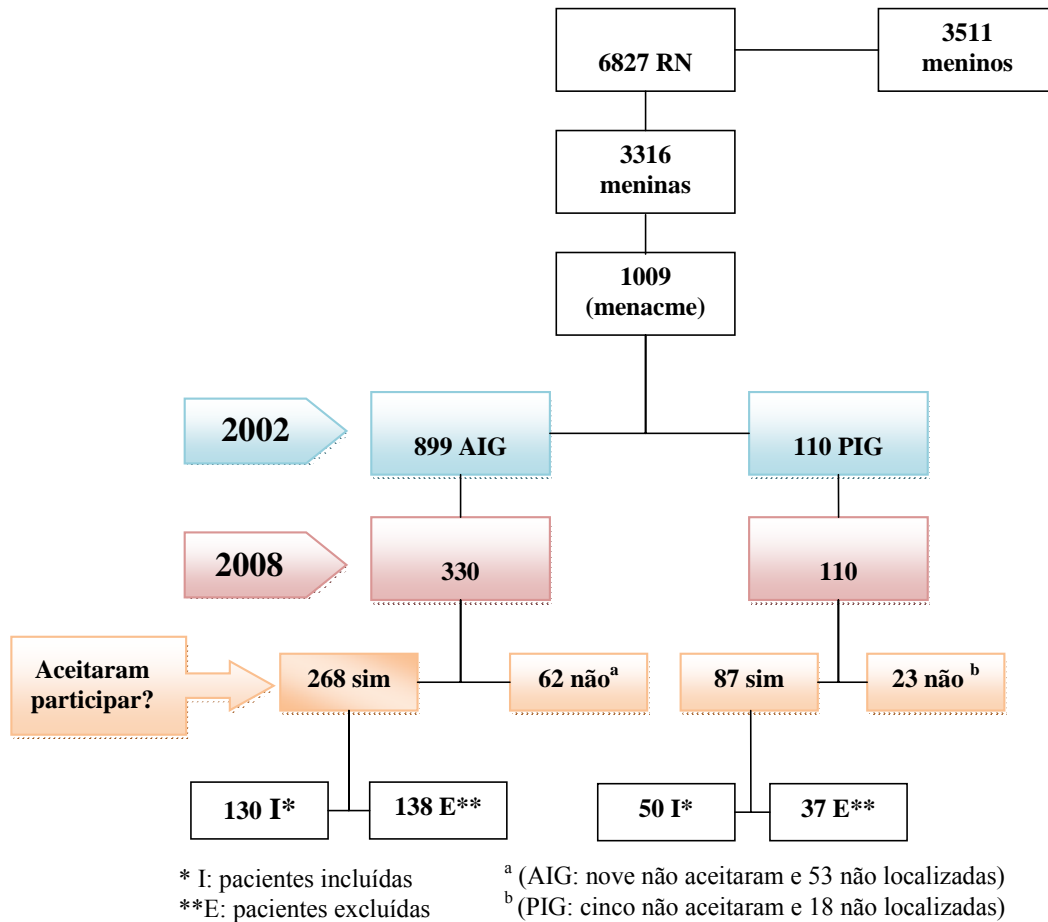


Figura 5: Fluxograma completo do estudo.

4.2 Métodos

4.2.1 Modelo de estudo

Trata-se de um estudo de coorte. Consideramos como fator de exposição à presença (PIG) ou não (AIG) do peso ao nascimento em relação a idade gestacional abaixo do p10; as variáveis estudadas foram as prevalências da SOP, da RI e da SMET no menacme.

4.2.2 Variáveis analisadas

4.2.2.1 Variáveis dependentes

- Prevalência das seguintes doenças no menacme:
 - ✓ SOP
 - ✓ RI
 - ✓ Síndrome metabólica
- Dosagens hormonais e metabólicas:
 - ✓ Gonadotrofinas (FSH e LH)
 - ✓ Perfil androgênico [testosterona, 17-OH-progesterona e sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS)]
 - ✓ Glicemia jejum e 02 horas
 - ✓ Insulina
 - ✓ SHBG
 - ✓ TSH e prolactina
 - ✓ Perfil lipídico

4.2.2.2 Variáveis de caracterização da amostra

- Idade
- Paridade
- Peso (nascimento, idade escolar e menacme)
- Idade gestacional ao nascimento
- Hábitos (sedentarismo e tabagismo)
- Antecedentes familiares (IAM, HAS, DM2, Obesidade e AVC)
- Índice de massa corporal (IMC)
- Circunferência abdominal

4.2.2.3 Fator de variação

- Peso ao nascimento em relação à idade gestacional

4.2.3 Anamnese e exame físico

A avaliação das pacientes foi realizada no laboratório de Ginecologia do HC-FMRP-USP em visita única durante a fase folicular precoce (terceiro ao quinto dia) do ciclo menstrual, após um período de jejum de 10 a 12 horas. Em relação às mulheres com amenorréia (ausência da menstruação por três ciclos consecutivos em mulheres que apresentam regularidade menstrual ou por seis meses, quando a periodicidade do fluxo é irregular), a avaliação foi realizada em programação aleatória, desde que documentada por US a ausência de corpo lúteo ou folículo > 10 mm.

Previamente ao agendamento da consulta, as usuárias de ACH foram orientadas a suspender a medicação (“wash out” hormonal) por no mínimo três meses. Com o objetivo de não elevar os riscos da gestação não planejada, oferecemos a utilização de métodos anticoncepcionais não-hormonais como o DIU (medicado com cobre) e o condom, sempre respeitando o desejo e o interesse das pacientes.

Obedecendo-se as condições acima e após a assinatura do TCLE, todas as mulheres foram submetidas à anamnese e exame físico com a avaliação das seguintes variáveis: data de nascimento, caracterização do ciclo menstrual (intervalo, duração e intensidade do fluxo), hiperandrogenismo clínico (alopecia, acne e hirsutismo), antecedentes pessoais (patologias pregressas ou atuais, uso de método anticoncepcional e hábitos - tabagismo e sedentarismo) e os antecedentes familiares [doenças cardiovasculares e metabólicas em parentes de primeiro grau (pais, irmão ou filhos)].

No exame físico, avaliamos o peso atual, a estatura, o índice de massa corpórea (IMC), a pressão arterial sistêmica, a circunferência abdominal (considerada a menor medida entre a

crista ilíaca e a margem inferior da última costela), a presença ou não “acantosis nigricans” (manchas marrom-aveludadas localizadas principalmente em região nugal e axilar) e dos sinais de hiperandrogenismo clínico [o hirsutismo foi quantificado pelo Índice de Ferriman modificado (FERRIMAN; GALLWEY, 1961)]. Dos arquivos da Pediatria, acessamos a IG e a via de parto, bem como os dados do peso ao nascimento e no período escolar (1986-87).

4.2.4 Avaliação complementar

Em relação à análise complementar, os exames foram divididos em dois grupos: laboratoriais (avaliação bioquímica e hormonal) e ultrassonográfico [US pélvico transvaginal ou transabdominal]. Ressaltamos que toda a avaliação complementar foi realizada em uma única visita.

4.2.4.1 Variáveis laboratoriais

Após repouso de quinze minutos, todas as mulheres foram submetidas à coleta de 50 mL de sangue venoso. Desta amostra, cerca de 20 mL foi centrifugado a 2500 rotações por minuto (temperatura ambiente) durante dez minutos e armazenado a menos 70 °C para a dosagem hormonal e da SHBG em momento único (reduzir a variação intra e inter ensaio); outros 20 ml foram enviados para o restante da análise bioquímica dentro de no máximo duas horas após a coleta; e, finalmente, 10 ml do sangue foram submetidos à separação do DNA no laboratório de Citogenética do HC-FMRP-USP, sendo armazenado a menos 80°C.

Os parâmetros bioquímicos avaliados foram a glicemia, o teste de tolerância oral à glicose 75 gramas [(GTT 75) glicemia de jejum e após 02 horas] e o lipidograma (LDL, HDL, Triglicérides e colesterol total). Os exames hormonais considerados foram o hormônio folículo estimulante (FSH), o LH, o hormônio tireóideo estimulante (TSH), a prolactina

(PRL), a insulina de jejum e o perfil androgênico (17-OH progesterona, S-DHEA e Testosterona). Além desses exames, os níveis séricos da SHBG também foram dosados.

O FSH, o LH, o TSH, a insulina, a SHBG e a PRL foram avaliados por quimiluminescência através do aparelho DPC Immulite® 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA®); o perfil androgênico, por radioimunoensaio usando o cintilador Tri Carb 2100 TR (Packard® Instrument Company, Illinois, USA). O método enzimático foi empregado para as dosagens de CT, HDL e TG, através do aparelho BT 3000 plus (Wiener lab®, Rosario, Argentina). O LDL foi calculado a partir da fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$, uma vez que não havia dosagem de TG superior a 400mg/dL entre as amostras estudadas (FRIEDEWALD et al, 1972). Finalmente, a glicemia foi analisada pelo método de oxidação, através do kit Konelab 60i (Wiener Lab®, Rosario, Argentina). Os coeficientes de erro intra e interensaio para os parâmetros hormonais foram, respectivamente, os seguintes [representados em porcentagem (%): 4,9 e 6,1 - FSH; 2,3 e 3,7 - LH; 3,3 e 4,1 - testosterona; 2,1 e 2,8 - 17 OH progesterona; 1,5 e 2,1 - DHEAS; 6,1 e 6,5 - insulina. Em relação à SHBG o intra-ensaio foi de 5,3% e o inter-ensaio de 6,1%.

Baseado nos exames laboratoriais, o índice de androgênios livres (FAI-*free androgen index*) foi calculado através da seguinte fórmula: $\text{testosterona total (mmol/L)} / \text{SHBG (mmol/L)} \times 100$ (CASCELLA et al, 2006). A RI foi analisada através do *homeostasis model assessment-insulin resistance index* (HOMA-IR), isto é, $\text{HOMA-IR} = \text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times 0,05551 \times \text{insulina de jejum (\mu U/mL)} / 22,5$ (MATTHEWS et al., 1985). As pacientes com $\text{HOMA-IR} > 2,71$ apresentaram o diagnóstico de RI (GELONEZE et al., 2006).

Para o diagnóstico da SMET, considerou-se a presença de pelo menos três dos cinco critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP/APTIII) (quadro 7) (NCEP/APT III, 2002).

Quadro 7: Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica.

Fator de risco	Valor de corte
Circunferência abdominal (cm)	> 88
Triglicérides (TG) (mg/dL)	≥ 150*
HDL (mg/dL)	< 50*
Pressão arterial (mmHg)	Sistólica ≥ 130 ou diastólica ≥ 85*
Glicemia de jejum (mg/dl)	≥ 110*

*Também é considerado um critério se o indivíduo estiver fazendo uso de medicações para o tratamento destas alterações.

4.2.4.2 Avaliação ultrassonográfica

A avaliação ultrassonográfica foi realizada por observador único e não conhecedor dos dados neonatais das pacientes. O exame foi realizado pela via transvaginal ou pélvico-transabdominal (se paciente virgem) em aparelho HDI 3000 (ATL Ultrasound, Bothell, WA, USA); os parâmetros avaliados foram o volume ovariano e o número/tamanho dos folículos presentes nestes órgãos.

Para o cálculo do volume ovariano foi utilizada a fórmula do elipsóide prolato (profundidade x largura x comprimento x 0,5) (GRIFFIN et al., 1995). Para comparação entre os grupos PIG e AIG foi utilizada a média do volume dos ovários direito e esquerdo de cada paciente. Quando os folículos dominantes (maiores do que 10mm) ou o corpo lúteo estiveram presentes, a paciente foi orientada a comparecer na fase folicular precoce do ciclo seguinte para a realização de nova US e coleta de novos exames laboratoriais.

Assim, conhecendo-se as características clínicas, laboratoriais (androgênicos) e ultrassonográficas das mulheres em estudo, os critérios de Rotterdam foram utilizados para se fazer o diagnóstico da SOP (presença de pelo menos dois dos três parâmetros apresentados no quadro 8) (Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Quadro 8: Critérios diagnósticos da SOP de acordo com o Consenso de Rotterdam, 2003*.

1. Oligo e /ou anovulação

2. Sinais clínicos ou laboratoriais de hiperandrogenismo

3. Ovários policísticos a ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos medindo 2-9 mm de diâmetro ou volume ovariano maior do que 10 cm³)

(*para o diagnóstico é necessária a exclusão de outras etiologias: Síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita, tumores produtores de androgênios).

4.2.5 Avaliação dos subgrupos

Foi realizada uma subdivisão dos grupos PIG e AIG em quatro subgrupos de acordo com a presença ou não da SOP: PIG SOP e AIG SOP (representam mulheres com a síndrome) e PIG não-SOP e AIG não-SOP (grupos sem esta síndrome). Nesta subanálise foi realizada a avaliação dos níveis de testosterona total, livre e insulina para verificar se existe alguma diferença nas características hormonais relacionadas a esta síndrome entre as mulheres PIGs e AIGs, já que existem evidências da associação entre insulina e androgênios na origem desta doença (IBANEZ et al, 2002).

4.2.6 Análise estatística

Para verificação da distribuição normal das amostras foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Para as variáveis com distribuição normal, utilizou-se o teste t não pareado para a comparação; na ausência de distribuição normal, o teste utilizado foi o de Mann-Whitney. As variáveis quantitativas foram representadas em média e desvio padrão. Para variáveis qualitativas foram empregados os testes de Fisher e Qui-Quadrado. O risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC) de 95% foi definido como a probabilidade dos PIGs (expostos) apresentarem SOP dividida pela probabilidade dos AIGs (não expostos) apresentarem a síndrome. O nível de significância adotado foi de 5% e o poder de 80%. Além disso, foi realizada a análise multivariada para avaliar a predição das

covariáveis (peso ao nascer em relação à IG, sedentarismo, obesidade e RI) em desenvolver a SOP. Para isso, foi utilizado um modelo linear generalizado para o cálculo dos RR brutos e ajustados para cada covariável. A análise estatística foi realizada com o auxílio dos softwares SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), SAS 9.0 (SAS Institute Inc., North Caroline University, USA) e GraphPad 5.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Os valores foram representados por média e desvio padrão.

5. Resultados

5.1 Variáveis clínicas

Na tabela 1, foram descritas as variáveis quantitativas que representam alguns aspectos clínicos prévios e atuais das voluntárias incluídas no estudo. A média de idade foi semelhante entre os grupos, assim como o peso na idade escolar (peso B) e o peso no menacme (peso C). Em relação aos dados de nascimento, o peso ao nascer (peso A) foi menor no grupo PIG em relação a mulheres AIG (PIG: $2492 \pm 233,8\text{g}$ vs AIG: $3272,8 \pm 342,4\text{g}$, $p < 0,0001$); já a via de parto foi semelhante entre os grupos.

A análise dos hábitos de vida [sedentarismo (PIG: 40% vs AIG: 30,7%, $p=0,29$) e tabagismo (PIG: 16% vs AIG: 11,5%, $p=0,46$)] e dos antecedentes familiares (HAS: PIG 54% vs AIG 64,6%, $p=0,23$; DM2: PIG 56% vs AIG 56,9%, $p=1,0$; Obesidade: PIG 36% vs AIG 33,8%, $p=0,86$; AVC: PIG 24% vs AIG 21,5%, $p=0,84$) não foram diferentes entre PIGs e AIGs. Já a prevalência familiar de IAM foi maior no grupo AIG (PIG: 16% vs AIG: 31,5%, $p=0,04$). As principais variáveis qualitativas estão mostradas na tabela 2, com exceção da irregularidade menstrual e do hiperandrogenismo que serão representados em conjunto com as outras características da SOP.

O exame físico da amostra estudada não demonstrou diferenças significativas entre os grupos para o IMC, na obesidade, na pressão arterial sistólica, na pressão arterial diastólica, na cintura e na presença de acantosis nigricans (tabela 1).

Tabela 1: Variáveis clínicas da população incluída no estudo.

Variável	PIG (n=50)	AIG (n=130)	<i>p</i>
Idade (anos)	28,1 ± 0,5	28,9 ± 0,4	NS
Peso A (g)	2492 ± 233,8	3273 ± 342,4	<0,0001
Peso B (Kg)	30,3 ± 11,6	31,7 ± 6,3	NS
Peso C (Kg)	62,1 ± 15,9	66,8 ± 14,1	NS
PAS (mmHg)	111,6 ± 12,6	112,7 ± 11,9	NS
PAD (mmHg)	71,9 ± 9,3	73,0 ± 8,2	NS
IMC (Kg/m²)	24,7 ± 5,9	25,2 ± 5,1	NS
Cintura (cm)	84,8 ± 12,5	87,1 ± 14,4	NS
Acantosis	4 (7,8%)	9 (6,9%)	NS

PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; peso A: peso ao nascer; peso B: peso em idade escolar; peso C: peso atual; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea; NS: não significante.

Tabela 2: Variáveis qualitativas clínicas da população incluída no estudo.

Variável	PIG (n=50)	AIG (n=130)	<i>p</i>
Parto vaginal	33 (76,4%)	85 (75,4%)	NS
Obesidade	9 (18%)	22 (16,9%)	NS
Sedentarismo	20 (40%)	40 (30,7%)	NS
Tabagismo	8 (16%)	15 (11,5%)	NS

NS: não significante

PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG adequado para a idade gestacional

5.2 Variáveis metabólicas, hormonais e SHBG.

As variáveis do perfil lipídico e o GTT 75 [glicemia de jejum (A) e pós prandial (B)] não demonstraram diferenças significantes entre os grupos (tabela 3).

Tabela 3: Variáveis metabólicas dos grupos PIG e AIG.

Variável	PIG (n=50)	AIG (n=130)	p
Colesterol (mg/dL)	178,0 ± 34,2	180,7 ± 33,3	NS
LDL (mg/dL)	106,4 ± 27,4	109,4 ± 29,6	NS
HDL (mg/dL)	53,7 ± 9,7	54,1 ± 11,1	NS
TG (mg/dL)	86,6 ± 38,1	86,4 ± 41,8	NS
Glicemia A (mg/dL)*	90,5 ± 15,6	91,3 ± 15,5	NS
Glicemia B (mg/dL)**	95,5 ± 25,1	98,8 ± 21,6	NS

*Glicemia A: glicemia de jejum; **Glicemia B: glicemia 2 horas; PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; NS: diferença não significante.

O padrão hormonal, os níveis da SHBG, do FAI e do HOMA também foram semelhantes entre os grupos, conforme demonstrado na tabela 4.

Tabela 4: Variáveis hormonais da coorte em estudo.

Variável	PIG (n=50)	AIG (n=130)	p
FSH (μU/mL)	6,7 ± 3,6	6,9 ± 3,1	NS
LH (μU/mL)	6,2 ± 4,3	5,5 ± 3,0	NS
17 OH P (ng/mL)	65,0 ± 35,0	65,3 ± 31,9	NS
DHEAS (μg/dL)	124,5 ± 60,2	125,8 ± 64,2	NS
Testosterona(ng/mL)	67,3 ± 28,5	62,6 ± 27,0	NS
SHBG (μg/dL)	54,9 ± 24,3	63,0 ± 36,7	NS
FAI	5,7 ± 4,6	4,8 ± 3,9	NS
TSH (μU/mL)	2,09 ± 1,43	2,28 ± 1,43	NS
Prolactina (μ/L)	14,3 ± 12,9	15,6 ± 13,3	NS
Insulina de jejum (IU/mL)	6,9 ± 5,0	7,7 ± 5,4	NS
HOMA-IR	1,5 ± 1,1	1,7 ± 1,3	NS

PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; FSH: hormônio folículo-estimulante; LH: hormônio luteinizante; 17 OH P: 17 hidróxi-progesterona; DHEAS: dehidroepiandrosterona; TSH: hormônio tireo-estimulante; SHBG: globulina carreadora dos esteróides sexuais; FAI: índice de androgênios livres; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance index; NS: não significante.

5.3 Prevalências de SOP, SMET e RI.

Em relação aos critérios diagnósticos da SOP, a irregularidade menstrual [PIG: 51% vs AIG: 25,4%, $p=0,0012$ e RR: 2,05 (IC95%: 1,38 – 3,05)] e o hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial [PIG: 39,2% vs AIG: 16,9%, $p=0,0016$ e RR: 2,36 (IC95%: 1,42 - 3,94)] foram mais freqüentes no grupo PIG. Embora o volume ovariano tenha sido maior no grupo de indivíduos PIG, esta diferença não foi significativa entre os grupos; este fato também foi observado na avaliação da morfologia (contagem do número de folículos) dos ovários (tabela 5).

Tabela 5: Distribuição dos critérios diagnósticos da Síndrome dos ovários policísticos pelo Consenso de Rotterdam, 2003.

Variável	PIG (n=50)	AIG (n=130)	RR	IC*
IM**	26 (51%)	33 (25,4%)	2,05	(1,38 – 3,05)
HA**	20 (41,2%)	22 (22,3%)	2,36	(1,42 – 3,94)
Ferriman**	5,5 ± 1,8	4,2 ± 1,7	--	--
VO (cm³)[‡]	8,2 ± 4,3	7,7 ± 4,3	--	--
OP[‡]	19 (37,2%)	44 (33,8%)	1,14	(0,70 – 1,84)

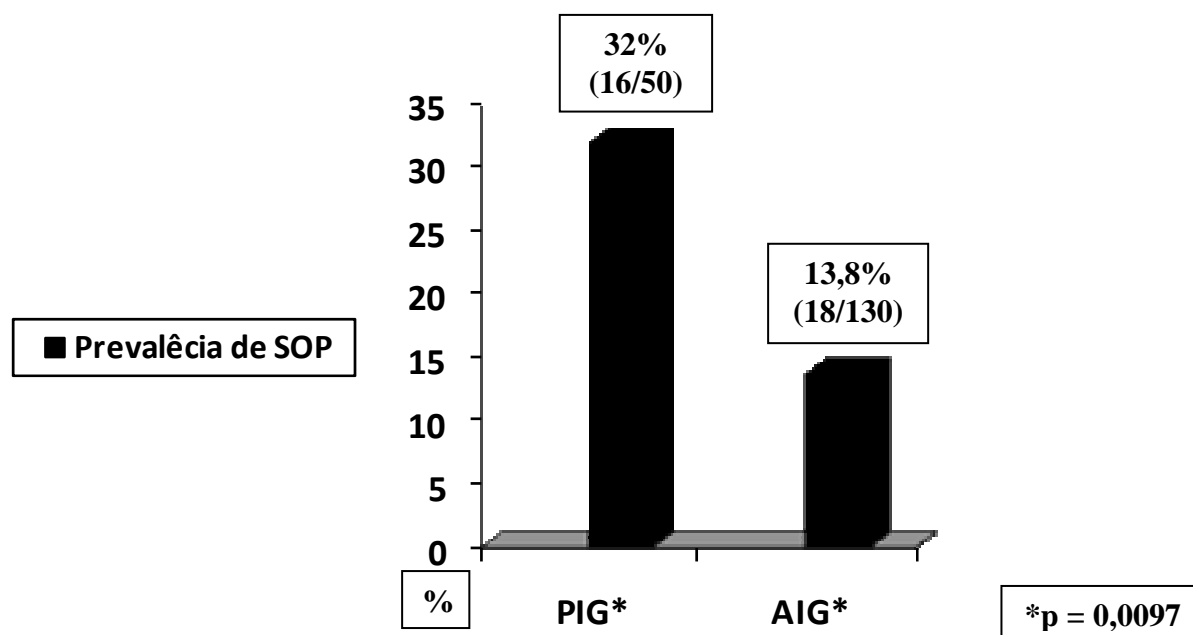
*IC: intervalo de confiança de 95%

** $p<0,05$

[‡] Sem diferença significativa entre os grupos

PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; IM: irregularidade menstrual; VO: volume ovariano; OP: presença do parâmetro morfológico (contagem dos folículos ovariano; RR: risco relativo.

A prevalência de SOP foi mais elevada entre mulheres PIGs ao nascimento do que naquelas AIGs (32% vs 13,8%, respectivamente, $p=0,0097$), com RR de 2,31 (IC95% 1,28 – 4,17) (figura 6).



PIG: pequeno para a idade gestacional, AIG: adequado para a idade gestacional

Figura 6: Prevalência da Síndrome dos Ovários Policísticos entre os grupos de estudo.

A manifestação fenotípica completa da SOP foi mais prevalente em ambos os grupos (PIG: 50% vs AIG: 55,5%, $p=0,75$), sem diferença entre eles ($p=0,93$). A distribuição fenotípica dos grupos PIG e AIG está representada na tabela 6.

Tabela 6: Distribuição fenotípica da Síndrome dos Ovários Policísticos na coorte estudada.

Fenótipo	PIG (n=50)	AIG (n=130)	P
Completo	8 (50%)	10 (55,5%)	NS
IM+HA	2 (12,5%)	2 (11,1%)	NS
IM+US	2 (12,5%)	3 (16,7%)	NS
HA+US	4 (25%)	3 (16,7%)	NS

IM: irregularidade menstrual; HA: hiperandrogenismo; US: critério ultrassonográfico; PIG: pequenas para a idade gestacional; AIG: adequadas para a idade gestacional.

Em relação à prevalência de síndrome metabólica, o grupo PIG apresentou 9,8% de mulheres acometidas e o grupo AIG 9,2%, sem diferença significativa entre eles [$p= 1,08$ e RR: 1,12 (IC95%: 0,4 – 2,91)]. Já estes números foram de 14% para o grupo PIG e de 18,4% para as mulheres AIG [$p=0,66$ e RR: 0,76 (IC95%: 0,35 – 1,65)], quando se considerou a prevalência de RI.

5.4 Análise multivariada das covariáveis relacionadas à SOP.

Além do peso ao nascimento em relação à IG, outros fatores podem estar associados ao desenvolvimento da SOP (obesidade, sedentarismo e RI). Em vista disso, realizou-se a análise multivariada (regressão) com o objetivo de se avaliar a influência de cada variável na avaliação da prevalência da síndrome. Assim, realizou-se o RR ajustado para a SOP das seguintes variáveis: peso ao nascer em relação à IG, obesidade, sedentarismo e RI. De acordo com os dados da tabela 7, todos os parâmetros analisados foram considerados preditores independentes para o desenvolvimento desta anovulação hiperandrogênica.

Tabela 7: Análise multivariada dos fatores relacionados ao desenvolvimento da SOP.

Variável	Não - SOP [n(%)]	SOP [n(%)]	RR Bruto*	p	RR Ajustado*	p
<i>Peso ao nascer</i>						
AIG	112 (86,15)	18 (13,85)	Ref.	0,01	Ref.	0,02
PIG	34 (68,00)	16 (32,00)	2,31 (1,28;4,17)		1,99 (1,12;3,51)	
<i>Sedentarismo</i>						
0	98 (76,56)	30 (23,44)	3,05 (1,13;8,22)	0,03	2,89 (1,08;7,70)	0,03
1	48 (92,31)	4 (7,69)	Ref.		Ref.	
<i>Obesidade</i>						
0	128 (84,77)	23 (15,23)	Ref.	<0,01	Ref.	<0,01
1	18 (62,07)	11 (37,93)	2,49 (1,37;4,53)		2,28 (1,31;3,98)	
<i>RI</i>						
0	125 (83,89)	24 (16,11)	Ref.	0,03	Ref.	0,03
1	21 (67,74)	10 (32,26)	2,00 (1,07;1,75)		1,88 (1,06;3,34)	

* Considerado intervalo de confiança de 95%.

0: característica ausente; 1: característica presente; AIG: adequado para a idade gestacional; PIG: pequeno para a idade gestacional; RI: resistência insulínica; SOP: síndrome do ovário policístico; RR: risco relativo; Ref.: população de referência.

5.5 Análise comparativa dos subgrupos.

A tabela 8 representa as variáveis dos subgrupos SOP e não SOP de PIGs e AIGs. Na comparação entre os níveis de testosterona de mulheres do grupo SOP, não houve diferenças significativas entre mulheres PIGs ou AIGs. Os níveis deste esteróide sexual também foram semelhantes entre as mulheres do grupo não-SOP, independentemente se PIG ou AIG. Já a avaliação das mulheres PIG SOP e não-SOP demonstrou concentrações mais elevadas no grupo com a anovulação crônica, sendo este achado significativo (PIG não-SOP: $55 \pm 16,6$ ng/mL vs PIG SOP: $92,75 \pm 31,6$ ng/mL, $p < 0,0001$). Uma diferença significativa também foi observada quando se comparou as mulheres SOP e não-SOP do grupo AIG (AIG não-SOP: $57,8 \pm 21$ ng/mL vs AIG SOP: $93,8 \pm 38,3$ ng/mL, $p < 0,0001$).

O FAI não apresentou diferença estatisticamente significativa entre PIG e AIG quando se comparou as mulheres do grupo SOP. Este fato também foi observado em relação ao grupo não-SOP. Entretanto, houve diferença entre PIGs (não-SOP e SOP) (PIG não-SOP: $4,1 \pm 3,1$ vs PIG SOP: $9 \pm 5,5$, $p < 0,0001$) e entre AIGs (não-SOP e SOP) (AIG não-SOP: $4,3 \pm 3,2$ vs AIG SOP: $8,6 \pm 5,8$, $p < 0,0001$).

Em contrapartida, os níveis de insulina não apresentaram diferenças entre PIGs e AIGs, independente da presença ou não da SOP.

Tabela 8: Variáveis hormonais dos subgrupos com e sem a síndrome dos ovários policísticos.

Variáveis	Grupo SOP		Grupo não SOP	
	PIG (16)	AIG (18)	PIG (34)	AIG (112)
Testo (ng/mL)	92,7 ± 31,6 ^{a,c}	93,8 ± 38,3 ^b	55 ± 16,6 ^{d,f}	57,8 ± 21 ^g
FAI	9 ± 5,5 ^{a,c}	8,6 ± 5,8 ^b	4,1 ± 3,1 ^d	4,3 ± 3,2
Insulina (IU/mL)	8,3 ± 6,3 ^e	9,2 ± 5,7	6,3 ± 4,2	7,5 ± 5,3

PIG: pequeno para idade gestacional; AIG: adequado para idade gestacional; SOP: síndrome dos ovários policísticos; Testo: testosterona total; FAI: índice de androgênios livres.

^a p<0,0001 (diferença entre PIG SOP e PIG não SOP)

^b p<0,0001 (diferença entre AIG SOP e AIG não SOP)

^c p>0,05 (sem diferença entre PIG e AIG do grupo SOP)

^d p>0,05 (sem diferença entre PIG e AIG do grupo não SOP)

^e p>0,05 (sem diferença entre todos os grupos)

^f p<0,0001 (diferença entre PIG não SOP e AIG SOP)

^g p<0,0001 (diferença entre AIG não SOP e PIG SOP)

6. Discussão

Este estudo de coorte representa a primeira avaliação da associação entre o peso ao nascer em relação à idade gestacional (PIG ou AIG) e a prevalência da SOP em mulheres no menacme nascidas a termo em um mesmo local (Ribeirão Preto, SP, Brasil), durante o período de um ano (31.05.1978 a 01.06.1979). Esta característica é importante porque torna o fator ambiental menos heterogêneo na amostra, reduzindo alguns vieses de seleção amostral em períodos e locais distintos como, por exemplo, o fator idade, contaminações em alimentos com hormônios esteróides ou substâncias capazes de ativar receptores destes hormônios, grau e o tipo de poluentes de uma cidade e a influência étnica.

De acordo com os resultados deste estudo, as pacientes do grupo PIG tiveram uma prevalência significativamente mais elevada de SOP (32%) quando comparado ao grupo AIG (13,8%). Esta diferença demonstra que mulheres PIG ao nascimento apresentam um risco 2,02 vezes maior em desenvolver a síndrome [RR= 2,31 (IC95%: 1,28 – 4,17)] quando comparado ao grupo de referência (AIG), caracterizando as mulheres que nasceram com o peso abaixo do p10 (PIG) como um grupo de risco para o desenvolvimento desta anovulação crônica no menacme.

Entre os critérios para o diagnóstico desta síndrome, a anovulação e o hiperandrogenismo (clínico/laboratorial) foram mais freqüentes em mulheres PIG; já o achado ultrassonográfico não foi diferente entre os grupos, fato também comprovado por outros autores (PANDOLFI et al., 2008). Apesar disso, a manifestação fenotípica completa da SOP (anovulação, hiperandrogenismo e US) foi a mais prevalente em ambos os grupos (50% das PIGs e 55,5% das AIGs), semelhantemente à distribuição dos fenótipos da doença na população geral descrita na literatura (NORMAN et al., 2007; PHILANOV et al, 2007).

Baseados nesta semelhança da apresentação fenotípica da SOP entre os grupos e apesar da maior prevalência da doença no grupo PIG, nossos resultados permitem afirmar que o peso ao nascer abaixo do p10 não consegue explicar isoladamente o desenvolvimento de

todos os casos da síndrome (13,8% das mulheres AIG também apresentaram a doença), levantando a discussão sobre a existência de outros fatores na etiopatogenia da SOP como, por exemplo, a existência de um status genético que pode ser ativado por fatores ambientais pré-natais (reprogramação fetal) ou pós-natais, codificando a manifestação do hiperandrogenismo.

Os critérios clínicos da SOP também foram estudados por Laitinen et al. que demonstraram a presença do hirsutismo e da anovulação como fatores independentes do peso ao nascimento (sem diferenças entre os grupos PIG e AIG), mas associados à obesidade. Entretanto, os outros sinais do hiperandrogenismo (acne e alopecia), os critérios ultrassonográficos e a prevalência da SOP não foram avaliados por estes autores, o que pode ter superestimado a relação da obesidade com estigmas clínicos da SOP e subestimado a relação do peso ao nascer com a origem da síndrome (LAITINEN et al., 2003). Em nossa casuística, o risco aumentado de SOP em mulheres PIG foi independente da obesidade, o que reforça a associação do peso ao nascimento com o desenvolvimento da síndrome na vida adulta.

Considerando o critério ultrassonográfico, Cresswell et al. verificaram que quanto maior o peso ao nascimento (independente da IG), mais elevado é o risco para apresentar o achado de OP ao US (definido pelos pesquisadores como a presença de 10 ou mais folículos medindo entre 2 e 8 mm). Entretanto, estes autores incluíram indivíduos que foram pré-termos ao nascimento (não utilizaram os conceitos de PIG e AIG), considerando o peso e a IG como variáveis isoladas (não relacionadas) (CRESSWELL et al., 1997). Em nosso estudo, utilizamos o critério ultrassonográfico do Consenso de Rotterdam, que apresenta sensibilidade diagnóstica maior (considera não só o número de folículos, mas também o volume ovariano); além disso, não incluímos os indivíduos que foram RN pré-termos, o que pode fornecer maior fidedignidade aos nossos resultados.

Recentemente, Ibáñez et al. estudaram a prevalência do OP à US em 86 adolescentes hiperandrogênicas não obesas e verificaram que quanto menor o peso ao nascer, menor a associação com OP na vida tardia (IBANEZ et al., 2008 b). Embora estes autores não tenham descrito a relação do peso ao nascimento com a IG nestas adolescentes, estes achados somados aos do nosso estudo permitem afirmar que o critério ultrassonográfico do Consenso de Rotterdam é uma característica menos freqüente na definição da síndrome em mulheres FIG.

Por outro lado, a casuística deste estudo demonstrou que o hiperandrogenismo (clínico ou laboratorial) definido pelo Consenso de Rotterdam foi mais prevalente no grupo FIG do que nas mulheres AIG, apesar da ausência de diferença entre os grupos para os níveis de testosterona total e livre (FAI). Em relação às dosagens dos androgênios séricos, pode-se dizer que os ensaios laboratoriais apresentam 20 a 40% de falha em determinar adequadamente a real concentração destes esteróides sexuais (CHANG et al., 2005; NORMAN et al., 2007). Além disso, muito destes ensaios não são padronizados para detecção do nível hormonal em mulheres (VERMEULEN et al, 1999) e, por isso, o consenso de Rotterdam e alguns pesquisadores consideram que a o diagnóstico de SOP possa ser realizado na ausência do hiperandrogenismo laboratorial (Rotterdam ESHRE/ASRM - Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004; NORMAN et al., 2007).

Em relação ao LH, maiores níveis desta gonadotrofina foram demonstrados em mulheres FIGs, mas esta diferença não foi significativa. Contrariamente, estudos clínicos (IBANEZ et al., 2002; IBANEZ et al., 2003 b) e experimentais (WOOD et al., 1995; ABBOTT et al., 2005) verificaram a presença da hipersecreção de LH associada ao hiperandrogenismo em indivíduos com o peso ao nascer abaixo do p10, realçando uma possível relação do peso ao nascimento com o desenvolvimento da síndrome hiperandrogênica na vida adulta. Entretanto, o LH apresenta padrão de secreção pulsátil pela

hipófise [periodicidade dos picos – em torno de 90 minutos (FILICORI et al., 1986)], o que pode influenciar na avaliação da concentração desta gonadotrofina e justifica os diferentes achados na literatura. Baseado nisso e pelo fato de não existirem estudos que tenham avaliado a pulsatilidade do LH em mulheres PIG no menacme, a coleta das amostras sanguíneas foi realizada na fase folicular precoce devido à menor amplitude dos pulsos de secreção do LH nesta fase do ciclo menstrual (FILICORI et al., 1986), minimizando a interferência do padrão pulsátil na avaliação deste hormônio.

Recentemente, Greaves et al. têm sugerido que o hiperandrogenismo com hipersecreção de LH seja decorrente do fenômeno da reprogramação fetal, fato justificado pela análise de quatro RN prematuros extremos (entre 25 a 29 semanas de gestação) com virilização da genitália, que apresentaram esta alteração no eixo HHO. Baseados nestes dados, o estudo conclui que mulheres adultas que nasceram durante o período gestacional descrito podem apresentar maior predisposição para desenvolver a SOP e a SMET durante a vida adulta (GREAVES et al., 2008). Entretanto, a pequena casuística, a ausência do estudo de possíveis genes relacionados com a etiopatogenia da SOP e SMET, as características intrínsecas individuais, os fatores ambientais pós-natais e as condições da gestação (patologias e hábitos maternos) dificultam uma interpretação destes resultados, sendo necessárias novas pesquisas que minimizem estas possíveis interferências.

Pelo exposto sobre a SOP, a avaliação da relação entre o peso ao nascimento e o desenvolvimento desta síndrome tem sido dificultada pela grande heterogeneidade da metodologia empregada nos diversos estudos. Talvez a maior controvérsia seja em relação à classificação do peso ao nascimento como fator de variação dos diversos estudos.

A classificação do peso ao nascimento em relação à idade gestacional (quadro 5) é a mais utilizada para confirmar a RCIU através de dados pós-natais (peso ao nascimento, IG e sexo do neonato). O conhecimento destes parâmetros permite determinar os efeitos do déficit

do crescimento fetal independente da prematuridade (BATTAGLIA; LUBCHENCO, 1967), representando um dado fundamental para se reduzir os “fatores de confusão” na interpretação dos resultados dos estudos que avaliem a relação do peso ao nascimento com o desenvolvimento de alterações ao longo da vida. Por isso, optamos utilizar esta estratificação para definir a nossa casuística.

Outra classificação relacionada ao peso de nascimento é a utilização deste parâmetro sem considerar a IG e o sexo do RN (quadro 9) (WHO, 1977). Esta informação representa um importante indicador de saúde que reflete as condições de vida, nutricionais e de acesso a serviços de saúde de uma população, sendo de extremo valor quando não se dispõe dos dados de pré-natal (PANETH, 1995; KABIR, 2002). Entretanto, a consideração isolada do peso de nascimento não permite determinar os indivíduos prematuros, tornando esta classificação inapropriada para se estudar a relação entre o peso abaixo do p10 e a prevalência de doenças na vida adulta.

Quadro 9: Classificação do peso ao nascimento sem relação com a idade gestacional.

Macrossômico	≥ 4000 gramas (g)
Adequado	3000-3999 g
Insuficiente	2500-2999 g
Baixo peso	1500-2499 g
Muito baixo peso	< 1500 g
Extremo baixo peso	< 1000 g

Baseados nestes conceitos, pode-se dizer que o baixo peso ao nascer considera tanto RN PIG quanto AIG, pré-terms ou não. Apesar disso, Pandolfi et al. utilizaram este tipo de classificação para selecionar as mulheres incluídas em seu estudo, demonstrando que as pacientes com o baixo peso ao nascer (independente se são PIG ou AIG prematuros) apresentam maior risco para desenvolver a SOP na vida adulta (PANDOLFI et al., 2008).

Entretanto, a pequena casuística (35 pacientes por grupo) e a prematuridade podem ter influenciado na interpretação dos seus resultados.

A idade das pacientes analisadas tem sido outro ponto de controvérsia. Em nosso estudo, a média de idade variou em torno de 28 anos. Já Cresswell et al estudaram mulheres na perimenopausa (idade entre 40 a 42 anos) e verificaram maior prevalência das manifestações clínicas e laboratoriais da SOP em indivíduos que apresentavam peso ao nascer mais elevado ou nascimento com IG mais avançada. Entretanto, estes autores não estratificaram o peso ao nascer em relação à IG e, conseqüentemente, incluíram indivíduos prematuros (CRESSWELL et al., 1997). Além disso, a dosagem hormonal pode apresentar variações idade-dependente [principalmente em mulheres com mais de 35 anos que começam a apresentar uma aceleração da perda da reserva folicular (BROEKMANS et al., 2006b)], dificultando ainda mais a comparação entre os diversos estudos.

Os níveis de insulina e de glicemia de jejum variaram dentro dos limites normais, independentemente do peso ao nascer em relação à IG e da presença ou não da síndrome hiperandrogênica; conseqüentemente, a prevalência de RI não apresentou diferenças entre os grupos. Estes achados foram semelhantes à frequência de RI na população geral (11,2% a 17,5%) (DEEPA et al., 2002; GUPTA et al., 2003).

O “catch up” é um fenômeno que já foi relacionado com o desenvolvimento da hiperinsulinemia na infância (SOTO et al., 2003; MERICQ et al., 2005) e na adolescência (IBÁÑEZ et al, 2002). Assim, baseados no fato de que este processo ocorra em mais de 90% dos RN PIG (PREECE, 1997; ALBERTSSON-WIKLAND, 1998; IBANEZ; DE ZEGHER, 2006a), é possível que as mulheres PIG deste estudo tenham apresentado o “catch up” sem repercussões sobre os níveis de insulina no menacme, já que o peso ao nascimento (peso A) foi menor no grupo PIG ($p < 0,0001$) e o peso na idade escolar (peso B) não apresentou diferenças entre os grupos. Apesar disso, os arquivos da Pediatria não dispunham dos dados

do “catch up”, o que impossibilita o conhecimento da relação deste fenômeno com os níveis de insulina das mulheres desta coorte.

A concentração de insulina não foi um fator determinante do hiperandrogenismo laboratorial em nossa casuística, característica também demonstrada no estudo de Soares et al. (SOARES et al., 2008). A avaliação das mulheres com SOP (PIG e AIG) desta coorte demonstrou maior concentração de testosterona total neste grupo em relação às mulheres não SOP (PIG e AIG), mas os níveis de insulina foram semelhantes entre estes dois subgrupos. Com isso, a predisposição genética mais uma vez parece representar um fator decisivo para o desencadeamento do hiperandrogenismo, já que esta última característica não foi secundária à hiperinsulinemia.

Por outro lado, Jaquet et al. estudaram mulheres nascidas de gestação à termo (coorte de 1971 à 1985) com o objetivo de avaliar a relação da RCIU (definido pelo peso ou altura ao nascer abaixo do p3) com o desenvolvimento de hiperandrogenismo e verificaram uma maior predisposição à hiperinsulinemia nas mulheres PIG, mas não ao hiperandrogenismo laboratorial. Entretanto, a inclusão de mulheres em diferentes faixas etárias (14-28 anos) e a participação de usuárias de anticoncepcional hormonal e terapia anti-androgênica (sem diferenças significativas entre PIGs e AIGs) podem ter interferido na interpretação dos resultados destes autores (JAQUET et al, 1999).

Já Pandolfi et al. verificaram que a hiperinsulinemia determina o hiperandrogenismo ovariano (FAI) e RI em mulheres que foram RN de baixo peso (independente se foram AIGs prematuros ou PIGs de termo) quando comparadas a mulheres AIGs nascidas de gestação à termo. No entanto, a pequena casuística e a prematuridade podem representar variáveis confusionais relevantes na interpretação dos dados destes pesquisadores (PANDOLFI et al., 2008). Em vista destes diferentes conflitos da literatura, é possível que a etnia e o componente

genético possam interferir na relação entre insulina e androgênios, sugerindo a existência de genes específicos que codifiquem a associação entre estes dois hormônios.

Em relação à prevalência da SMET, não encontramos diferenças entre os grupos PIG e AIG. Talvez, este dado seja reflexo do fato de que avaliamos apenas mulheres no menacme, fase da vida possivelmente precoce para a manifestação da doença metabólica (FORD et al., 2002).

A relação do peso ao nascer com o desenvolvimento da SMET foi analisada em outros estudos. Mi et al demonstraram a associação entre o baixo peso ao nascer e uma maior prevalência da doença metabólica em indivíduos com média de idade de 46 anos (MI et al., 2008). Em outro estudo, Jaquet et al. verificaram que a hiperinsulinemia promove maior risco para o desenvolvimento da SMET em indivíduos do grupo PIG (média de idade de 22 anos), que nasceram entre 32 a 42 semanas de gestação (JAQUET et al., 2005), mas a prematuridade pode ter influenciado nos dados destes autores.

Já foi demonstrada a associação do peso ao nascimento com o desenvolvimento de diversas doenças ao longo da vida, tais como: DM2, obesidade (TIAN et al., 2006), HAS (STRAMBI et al., 2004; TIAN et al., 2006; de BOER et al., 2008), entre outras. Entretanto, a ausência da relação do peso ao nascer com a IG (TIAN et al., 2006; de BOER et al., 2008), a inclusão de sujeitos prematuros (STRAMBI et al., 2004; TIAN et al., 2006), o número reduzido de indivíduos estudados (de BOER et al., 2008) e a grande variação da idade dos pacientes analisados (TIAN et al., 2006) são fatores que podem ter exercido influência sobre a avaliação da prevalência destas doenças na vida adulta.

Uma exemplificação do efeito da prematuridade sobre a frequência de doenças na vida adulta pode ser observada no estudo de Evensen et al. Estes autores verificaram que a elevação dos níveis pressóricos esteve associada à prematuridade e não ao peso ao nascimento abaixo do p10 em uma casuística de 147 indivíduos com média de idade de 18 anos (EVENSEN et al., 2008). Apesar de não termos avaliados indivíduos pré-termos, nossos

dados concordam com o achado desses pesquisadores no sentido de que mulheres do grupo FIG não apresentaram elevação dos níveis pressóricos em relação ao grupo AIG, uma vez que ambos os grupos nasceram à termo.

As limitações deste estudo foram as seguintes: características inatas individuais não mensuráveis e ausência de informações sobre as gestações das mães das pacientes. A primeira característica é representada pela não avaliação do padrão pulsátil de gonadotrofinas, o que pode ter influenciado na avaliação do LH. Entretanto, para minimizar esta possível variabilidade, padronizamos a coleta das amostras sanguíneas na fase folicular precoce em dosagem única [metodologia também utilizada por outros autores (CRESSWELL et al., 1997; PANDOLFI et al., 2008)] devido a menor amplitude do pulso gonadotrófico nesta fase do ciclo menstrual (FILICORI et al., 1986). A outra limitação foi a ausência das informações sobre o antecedente materno, característica que pode representar algum viés para o nosso estudo. Entretanto, consideramos apenas os indivíduos que foram RN de termo, pois este critério permite deduzir que estas mulheres não necessitaram da antecipação do parto por motivos materno-fetais severos.

Pelo exposto, é provável que a população desta coorte apresente variantes genéticas relacionadas aos androgênios, pois as mulheres com SOP deste estudo apresentaram hiperandrogenismo sem relação com a hiperinsulinemia. Como não houve diferença na manifestação fenotípica desta anovulação crônica entre FIGs e AIGs, pode-se dizer que a reprogramação fetal (expressão gênica alterada no ambiente intra-útero) tenha um papel na origem da síndrome (maior prevalência de SOP em FIGs), mas provavelmente devem existir outros fatores relacionados à etiologia desta doença. Assim, estudos de genes relacionados com a secreção de insulina e de androgênios devem ser realizados com o objetivo de se elucidar a origem desta anovulação crônica, promovendo medidas precoces de prevenção primária e secundária para a SOP e seus estigmas metabólicos.

7. Conclusão

Mulheres PIG nascidas de gestação à termo constituem um grupo de risco para o desenvolvimento da SOP durante o menacme quando comparadas àquelas que tiveram peso AIG. Além disso, não se observou diferenças na prevalência de RI e de SMET entre estes dois grupos. Estudos de seguimento destas mulheres devem ser realizados para avaliar a relação do peso ao nascer com a prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas ao longo da vida.

8. Referências bibliográficas*

* As referências bibliográficas foram normatizadas de acordo com: International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver Style). Updated Oct 2001: <http://www.icmje.org/index.html>.

Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174(1): 1-5.

Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 2005; 11(4): 357-74.

Achard V, Boullu-Ciocca S, Desbriere R, Grino M. Perinatal programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of glucocorticoids. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4(2): 129-37.

Albertsson-Wikland K, Boguszewski M, Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2: 7-13.

Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2434-8.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.

Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4650-8.

Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 781-5.

Bahamondes L, Hidalgo M, Petta CA, Diaz J, Espejo-Arce X, Monteiro-Dantas C. Enlarged ovarian follicles in users of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and contraceptive implant. *J Reprod Med* 2003; 48(8): 637-40.

Barker DJ. *Mothers, Babies and Disease in Later Life*. London: 1994; BMJ Publishing.

Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(7): 457-63.

Barker DJ. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95(2): 115-28.

Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, Cara JF, Cuttler L, Levitsky LL, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(5): 1328-33.

Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71(2): 159-63.

Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 1993; 341(8841): 339-41.

BhargavaSK, Ramji S, Srivastava U, Sachdev HP, Kapani V, Datta V, et al. Growth and sexual maturation of low birth weight children: a 14 year follow up. *Indian Pediatr* 1995; 32(9): 963-70.

Bjornsson HT, Fallin MD, Feinberg AP. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends Genet* 2004; 20(8): 350-8.

Bloomfield FH, Oliver MH, Giannoulis CD, Gluckman PD, Harding JE, Challis JR. Brief undernutrition in late-gestation sheep programs the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult offspring. *Endocrinology* 2003; 144(7): 2933-40.

Bonamy AK, Norman M, Kaijser M. Being born too small, too early, or both: does it matter for risk of hypertension in the elderly? *Am J Hypertens* 2008; 21(10): 1107-10.

Boudreaux MY, Talbott EO, Kip KE, Brooks MM, Witchel SF. Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: results of an 8-year follow-up. *Curr Diab Rep* 2006; 6(1): 77-83.

Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006a; 113(10): 1210-17.

Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update* 2006b, 12(6): 685-718.

Brown CJ, Goss SJ, Lubahn DB, Joseph DR, Wilson EM, French FS, et al. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989; 44(2): 264-9.

Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet* 1994; 3(10): 1873-6.

Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in Hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001; 111(8): 602-6.

Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2289-93.

Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 2-6.

Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S, Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(11): 4395-4400.

Catov JM, Nohr EA, Olsen J, Ness RB. Chronic hypertension related to risk for preterm and term small for gestational age births. *Obstet Gynecol* 2008; 112 (2): 290-6.

Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(5): 803-12.

Challis JR, Sloboda D, Matthews SG, Holloway A, Alfaidy N, Patel FA, et al. The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185(1-2): 135-44.

Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005; 83: 1717-23.

Chong S, Whitelaw E. Epigenetic germline inheritance. *Curr Opin Genet Dev* 2004; 14(6): 692-6.

Christakou CD, Diamanti-Kandarakis E. Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4(6): 583-94.

Cooper RS. Gene-environment interactions and the etiology of common complex disease. *Ann Intern Med* 2003; 139(5): 437-40.

Cousin P, Calemard-Michel L, Lejeune, H, Raverot G, Yessaad N, Emptoz-Bonneton A, et al. Influence of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 917-24.

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(2): 492-7.

Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet* 1997; 350(9085): 1131-5.

Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006; 185(2): 227-39.

Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994; 61(3): 455-60.

de Boer MP, Ijzerman RG, de Jongh RT, Eringa EC, Stehouwer CD, Smulders YM, et al. Birth weight relates to salt sensitivity of blood pressure in healthy adults. *Hypertension* 2008; 51(4): 928-32.

de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(1): 4-14.

Deepa R, Shantirani CS, Premalatha G, Sastry NG, Mohan V. Prevalence of insulin resistance syndrome in a selected south Indian population. *Indian J Med Res* 2002; 115: 118-27.

de Zegher F, Ibanez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S4-5.

Dewailly E, Ayotte P, Brisson J. Protective effect of breast feeding on breast cancer and body burden of carcinogenic organochlorines. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(10): 803.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 4006-11.

Diamanti-Kandarakis E, Kandarakis H, Legro RS. The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 19-26.

Dodic M, Abouantoun T, O'Connor A, Wintour EM, Moritz KM. Programming effects of short prenatal exposure to dexamethasone in sheep. *Hypertension* 2002; 40(5): 729-34.

Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(2): 127-41.

Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9): 1165-74.

Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(2): E392-9.

Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96(1): 520-7.

Ehrmann DA., Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22(1): 141-6.

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.

Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL. TNF-alpha and hyperandrogenism: a clinical, biochemical, and molecular genetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3761-7.

Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res* 2003; 11(8): 987-96.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26(2): 251-82.

Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(3): 270-80.

Evensen KA, Steinshamn S, Tjonna AE, Stolen T, Hoydal MA, Wisloff U, et al. Effects of preterm birth and fetal growth retardation on cardiovascular risk factors in young adulthood. *Early Hum Dev* (in press) 2008.

Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hairgrowth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.

Filicori M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WFJ. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(6): 1136-44.

Fletcher AJ, Ma XH, Wu WX, Nathanielsz PW, McGarrigle HH, Fowden AL, et al. Antenatal glucocorticoids reset the level of baseline and hypoxemia-induced pituitary-adrenal activity in the sheep fetus during late gestation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 286(2): E311-9.

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(3): 356-9.

Fowden, AL, Szemere J, Hughes P, Gilmour RS, Forhead AJ. The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol* 1996; 151(1): 97-105.

Fowden AL, Li J, Forhead AJ. Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? *Proc Nutr Soc* 1998; 57(1): 113-22.

Fowden AL, Hill DJ. Intra-uterine programming of the endocrine pancreas. *Br Med Bull* 2001; 60: 123-42.

Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127(5): 515-26.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Endocrine and metabolic programming during intrauterine development. *Early Hum Dev* 2005; 81(9): 723-34.

Fowden AL, Forhead AJ, Coan PM, Burton GJ. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol* 2008; 20 (4): 439-50.

Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 853-61.

Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12(12): 2641-8.

Franks S, Gilling-Smith C, Gharani N, McCarthy M. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: evidence for a genetically determined disorder of ovarian androgen production. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3(2): 77-79.

Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5(1): 69-76.

Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29(1): 278-85; discussion 286-90.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26(7): 883-96.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(2): 219-20.

Ghirri P, Bernardini M, Vuerich M, Cuttano AM, Coccoli L, Merusi I, et al. Adrenarche, pubertal development, age at menarche and final height of full-term, born small for gestational age (SGA) girls. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(2): 91-7.

Greaves R, Hunt RW, Zacharin M. Transient anomalies in genital appearance in some extremely preterm female infants may be the result of foetal programming causing a surge in LH and the over activation of the pituitary-gonadal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(5): 763-8.

Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr* 1995; 84(5): 536-43.

Gupta A, Gupta R, Sarna M, Rastogi S, Gupta VP, Kothari K. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and insulin resistance syndrome in an urban Indian population. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61(1): 69-76.

Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(5): 671-83.

Hernandez MI, Martinez A, Capurro T, Pena V, Trejo L, Avila A, et al. Comparison of clinical, ultrasonographic, and biochemical differences at the beginning of puberty in healthy girls born either small for gestational age or appropriate for gestational age: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3377-81.

Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(10): 3558-62.

Ibanez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. Reduced ovulation rate in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3391-3.

Ibanez L, Ong K, de Zegher F, Marcos MV, del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003a; 58(3): 372-9.

Ibanez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de Zegher F. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Hum Reprod* 2003b; 18(8): 1565-9.

Ibanez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Mol Cell Endocrinol* 2006a; 254-255: 22-5.

Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006b; 91(6): 2153-8.

Ibanez L, Jimenez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006c; 117(1): 117-21.

Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, Marcos MV, Diaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008a; 93(6): 2079-83.

Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabre S, Dunger D, et al. Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2008b; 93(1): 196-9.

Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329(19): 1383-8.

Isojarvi JI, Rattya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43(4): 446-51.

Jakubowski L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2005; 56(3): 285-93.

Jaquet D, Leger J, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11): 3945-9.

Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia* 2005; 48(5): 849-55.

Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001; 293(5532): 1068-70.

Kabir Z. Low birthweight: revisited." *Int J Epidemiol* 2002; 31(5): 1075; author reply 1075-6.

Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6): 2453-5.

Kind KL, Simonetta G, Clifton PM, Robinson JS, Owens JA. Effect of maternal feed restriction on blood pressure in the adult guinea pig. *Exp Physiol* 2002; 87(4): 469-77.

Kind KL, Clifton PM, Grant PA, Owens PC, Sohlstrom A, Roberts CT, et al. Effect of maternal feed restriction during pregnancy on glucose tolerance in the adult guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284(1): R140-52.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(9): 3078-82.

Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, Helisalml S, Punnonen K, Hippelainen M, et al. Two exonic single nucleotide polymorphisms in the microsomal epoxide hydrolase gene are associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79(6): 1353-7.

Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(6): 710-5.

Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993; 306(6869): 24-7.

Legro RS, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95(25): 14956-60.

Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-9.

Legro RS, Kusanman AR, Duanif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001a; 111(8): 607-13.

Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001b; 28(1): 99-109.

Legro RS, Kusanman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002a; 87(5): 2134-8.

Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002b; 87(5): 2128-33.

Leventhal ML. The Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76(4): 825-38.

Leventhal ML, Cohen MR. Bilateral polycystic ovaries, the Stein syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61(5): 1034-46.

Li Z, Huang H. Epigenetic abnormality: a possible mechanism underlying the fetal origin of polycystic ovary syndrome. *Med Hypotheses* 2008; 70(3): 638-42.

Linton MF, Fazio S. Class A scavenger receptors, macrophages, and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12(5): 489-95.

Luo ZC, Fraser WD, Julien P, Deal CL, Audibert F, Smith GN, et al. Tracing the origins of "fetal origins" of adult diseases: programming by oxidative stress? *Med Hypotheses* 2006; 66(1): 38-44.

Martinez-Aguayo A, Capurro T, Pena V, Iniguez G, Hernandez MI, Avila A, et al. Comparison of leptin levels, body composition and insulin sensitivity and secretion by OGTT in healthy, early pubertal girls born at either appropriate- or small-for-gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67(4): 526-32.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.

Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia* 2005; 48(12): 2609-14.

Mi J, Cheng H, Zhao XY, Hou DQ, Chen FF, Zhang KL. Developmental origin of metabolic syndrome: interaction of thinness at birth and overweight during adult life in Chinese population. *Obes Rev* 2008; 9 (Suppl 1): 91-4.

Milani RV, Lavie CJ. Homocysteine: the Rubik's cube of cardiovascular risk factors. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(11): 1200-2.

Moghrabi N, Hughes IA, Dunaif A, Andersson S. Deleterious missense mutations and silent polymorphism in the human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 gene (HSD17B3). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2855-60.

Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(5): 569-78.

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.

Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.

Nestler JE, Strauss JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20(4): 807-23.

Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63(2): 329-35.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370(9588): 685-97.

Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, DungerDB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000; 320(7240): 967-71.

Orio F, Palomba S, Colao A. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S20-1.

Pakarinen PI, Suvisaari J, Luukkainen T, Lahteenmaki P. Intracervical and fundal administration of levonorgestrel for contraception: endometrial thickness, patterns of bleeding, and persisting ovarian follicles. *Fertil Steril* 1997; 68(1): 59-64.

Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozone S, Barbonetti A, Colangeli MS, et al. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008; 57(7): 999-1004.

Paneth NS. The problem of low birth weight. *Future Child* 1995; 5(1): 19-34.

Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol* 2007; *Diabetes Obes* 14(6): 482-7.

Pelletier C, Imbeault P, Tremblay A. Energy balance and pollution by organochlorines and polychlorinated biphenyls. *Obes Rev* 2003; 4(1): 17-24.

Peral B, San Millan JL, Castello R, Moghetti P, Escobar-Morreale HF. Comment: the methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3977-83.

Persson I, F. Ahlsson F, Ewald U, Tuvemo T, Qingyuan M, von Rosen D, et al. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls: implications for interpretation of link with risk of long term diseases. *Am J Epidemiol* 1999; 150(7): 747-55.

Pehlivanov B, Orbetzova M. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol endocrinol* 2007. 13(10): 604-9.

Poore KR, Forhead AJ, Gardner DS, Giussani DA, Fowden AL. The effects of birth weight on basal cardiovascular function in pigs at 3 months of age. *J Physiol* 2002a; 539(Pt 3): 969-78.

Poore KR, Fowden AL. The effect of birth weight on glucose tolerance in pigs at 3 and 12 months of age. *Diabetologia* 2002b; 45(9): 1247-54.

Poore KR, Fowden AL. The effect of birth weight on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in juvenile and adult pigs. *J Physiol* 2003; 547(Pt 1): 107-16.

Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20(4): 535-82.

Preece MA. Puberty in children with intrauterine growth retardation. *Horm Res* 1997; 48 Suppl 1: 30-2.

Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6014-21.

Rajendran S, Willoughby SR, Chan WP, Liberts EA, Heresztyn T, Saha M, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis* (in press) 2008.

Ramanujam LN, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Goh HH, Ng SC. Association of molecular variants of luteinizing hormone with menstrual disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51(2): 243-6.

Rizza RA. Androgen effect on insulin action and glucose metabolism. *Mayo Clin Proc* 2000; 75 Suppl: S61-4.

Rotterdam-PCOS-Consensus (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction* 19, 41-47.

Sabuncu T, Vural H, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34(5): 407-13.

Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 Suppl 1: S7-S16.

Seckl JR. Glucocorticoid programming of the fetus; adult phenotypes and molecular mechanisms. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185(1-2): 61-71.

Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78(6): 1240-3.

Soares GM, Vieira CS, Martins WP, Franceschini AS, Dos Reis RM, de Sa MF, et al. Increased arterial stiffness in non-obese women with polycystic ovary syndrome without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* in press 2008.

Soto N, Bazaes RA, Pena V, Salazar T, Avila A, Iniguez G, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3645-50.

Steinmetz R, Young PC, Caperell-Grant A, Gize EA, Madhukar BV, Ben-Jonathan N, et al. Novel estrogenic action of the pesticide residue beta-hexachlorocyclohexane in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56(23): 5403-9.

Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 4112-7.

Strambi M, Vezzosi P, Buoni S, Berni S, Longini M. Blood pressure in the small-for-gestational age newborn. *Minerva Pediatr* 2004; 56(6): 603-10.

Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(5): 415-22.

Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5454-61.

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3): 462-77.

Tian JY, Cheng Q, Song XM, Li G, Jiang GX, Gu YY, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes, abdominal obesity and hypertension among Chinese adults." *Eur J Endocrinol* 2006; 155(4): 601-7.

Tong Y, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Association of AccI polymorphism in the follicle-stimulating hormone beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74(6): 1233-6.

Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(15): 8573-8.

Vanhala M. Childhood weight and metabolic syndrome in adults. *Ann Med* 1999; 31(4): 236-9.

Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(10): 4657-61.

Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-72

Villuendas G, San Millan JL, Sancho J, Escobar-Morreale HF. The -597 G-->A and -174 G-->C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1134-41.

Villuendas G, Escobar-Morreale HF, Tosi F, Sancho J, Moghetti P, San Millan JL. Association between the D19S884 marker at the insulin receptor gene locus and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79(1): 219-20.

Ward JW, Wooding FB, Fowden AL. The effects of cortisol on the binucleate cell population in the ovine placenta during late gestation. *Placenta* 2002; 23(6): 451-8.

Wells JC. The thrifty phenotype hypothesis: thrifty offspring or thrifty mother? *J Theor Biol* 2003; 221(1): 143-61.

Wells JC. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2007; 82(1): 143-72.

Wild RA, Applebaum-Bowden D, Demers LM, Bartholomew M, Landis JR, Hazzard WR, et al. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990; 36(2): 283-9.

Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52(5): 595-600.

Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(2): 452-8.

Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med* 1997; 62(2): 151-8.

Wood RI, Mehta V, Herbosa CG, Foster DL. Prenatal testosterone differentially masculinizes tonic and surge modes of luteinizing hormone secretion in the developing sheep. *Neuroendocrinology* 1995; 62(3): 238-47.

World Health Organization: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3): 247-53.

Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147(6): 717-25.

Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5): 1660-6.

Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3): 693-8.

Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(5): 2031-6.

Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992; 377-84.

9. Anexos

9.1. Protocolo de Pesquisa para coleta de dados clínicos (anamnese, exame físico e avaliação com exames complementares).

Ficha de avaliação clínica e complementar – Projeto mestrado (SOP x coorte)		
<input type="checkbox"/> AIG	<input type="checkbox"/> PIG	Paciente nº __
Nome: _____		Registro: _____
Idade: __anos	Data nas.: _____	Paridade: __G__P__C__A__F
<p>Patologias: <input type="checkbox"/>SOP <input type="checkbox"/>HAS <input type="checkbox"/>DM <input type="checkbox"/>Hepatopatias <input type="checkbox"/>Obesidade <input type="checkbox"/>Trombose <input type="checkbox"/>IAM <input type="checkbox"/>Nefropatias <input type="checkbox"/>AVC <input type="checkbox"/>Dislipidemia <input type="checkbox"/>Infertilidade <input type="checkbox"/>Endometriose <input type="checkbox"/>Doenças genéticas: _____ <input type="checkbox"/>Outras: _____</p>		
<p>Medicações: _____</p>		
<p>MAC: _____ Hábitos: _____</p>		
<p><input type="checkbox"/> Atividade física: _____x/semana com duração de _____ por dia</p>		
<p><input type="checkbox"/> Tabagismo <input type="checkbox"/> Etilismo <input type="checkbox"/> Drogadição <input type="checkbox"/> Outras: _____</p>		
<p>Antecedentes familiares: <input type="checkbox"/>DM <input type="checkbox"/>HAS <input type="checkbox"/>AVC <input type="checkbox"/>Obesidade <input type="checkbox"/>IAM <input type="checkbox"/> Doenças genéticas _____ <input type="checkbox"/>Doenças cardiovasculares _____ <input type="checkbox"/> Neoplasias _____ <input type="checkbox"/>SOP <input type="checkbox"/> Outras _____</p>		
<p>Nascimento: <input type="checkbox"/>Normal <input type="checkbox"/>Fórcipe <input type="checkbox"/>Cesárea(Ind.: _____)</p>		
<p>Idade gestacional __sem __dias Peso ____g Altura __cm Apgar 1' __5' __</p>		
<p>Exame físico:</p>		
<p>Peso ____Kg Alt.: ____m IMC: ____Kg/m2 PA: ____x____mmHg</p>		
<p>Acantose nigricans: <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Cintura: _____cm Quadril: _____cm</p>		
<p>Ferrimam: ____ Alterações somáticas/genéticas: _____ Outros: _____</p>		

Avaliação laboratorial:		Paciente nº _____
Colesterol total	Insulina	
LDL	Glicemia	
HDL	Quick	
Triglicérides	GTT 75	
Testosterona	TSH	
DHEAS	FSH	LH
17 OH Progesterona	Prolactina	
US transvaginal:		

Diagnósticos:

- SOP c/ RI ()
- SOP s/ RI ()
- Obesidade () I () II () III
- HAS () DM () Dislipidemia () _____
- Sd Plurimetabólica () sim () não
 - () glicemia > 100 () cintura > 88 () PA () HDL () Trig.
- Intolerância à glicose ()
- Síndrome hiperandrogênica: _____
- Outras: _____

Conduta: _____

9.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO

Estamos convidando a senhora, nascida em Ribeirão Preto durante o período de 31.05.1978 e 01.06.1979, para um estudo que vai avaliar a relação do seu peso ao nascer com a presença de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) na vida adulta. A SOP é uma doença endócrina que se caracteriza por diversas manifestações clínicas, tais como: alteração na ovulação, excesso de pêlos no corpo, obesidade, irregularidade menstrual, acne (“espinhas”), dificuldade para engravidar, entre outras alterações.

Para a realização deste projeto será necessária a avaliação do seu peso, altura, cintura, pele e da pressão arterial. Vamos coletar uma amostra do seu sangue para dosagem de hormônios, avaliação genética, além de exames para verificar se você tem tendência a apresentar diabetes. Também será realizado um ultra-som pélvico (pela barriga ou vagina). Com isso, poderemos verificar se você tem o diagnóstico de SOP e os possíveis fatores relacionados a esta doença. Tudo isto não trará prejuízos ou danos a você, a não ser um leve desconforto causado pela picada da agulha na coleta de exames. Os resultados desta pesquisa serão divulgados e publicados em revistas científicas da área.

Não haverá custos financeiros para você e sua identidade não será revelada.

Ao assinar este termo, você estará concordando com a atualização de seus exames, além de contribuir para novas descobertas sobre a SOP e conseqüentemente ampliar as possibilidades de diagnóstico e tratamento.

Estou de acordo com o exposto acima e concordo a me submeter ao estudo proposto. Para isso, assino abaixo:

Ribeirão Preto, __ de _____ de 2007/08.

Paciente: _____

Assinatura: _____

Dr^a Carolina Sales Vieira

Dr^o Anderson Sanches de Melo

Dr^a Ana Carolina Japur Sá Rosa e Silva

(pesquisadores responsáveis)

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia (Setor de Reprodução Humana)

Rua Bandeirantes, 3000.

Tel.: 3602-2815 / 3602-2816