Repercussões metabólicas: quais, como e por que investigar?

José Maria Soares Júnior¹, Maria Cândida Pinheiro Baracat¹, Edmund Chada Baracat¹

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é frequentemente acompanhada de distúrbio metabólico, principalmente dos carboidratos e dos lipídeos, aumentando o risco de síndrome metabólica. Por essa razão, alguns investigadores ainda denominam a SOP de síndrome metabólica-reprodutiva. O objetivo deste capítulo é descrever as principais repercussões metabólicas, bem como como investigá-las e saber como suas consequências podem ser deletérias para a saúde da mulher. Esta é uma revisão narrativa mostrando a implicação do metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos nas dislipidemias, bem como da síndrome metabólica sobre o sistema reprodutor, e o risco cardiovascular da mulher com SOP. Conclui-se que o manejo adequado dos distúrbios metabólicos na SOP é benéfico a curto e a longo prazo tanto para o sistema reprodutor quanto para o cardiovascular.

INTRODUÇÃO

O distúrbio metabólico é muito frequente na síndrome dos ovários policísticos (SOP).⁽¹⁾ Salienta-se que há mais de 80 anos, os investigadores Stein e Leventhal descreveram as imagens morfológicas de policistose ovariana com hiperandrogenismo, anovulação crônica e obesidade.⁽²⁾ Esta última característica é relacionada com resistência insulínica (RI) e também com dislipidemia.^(3,4) Recentemente, as recomendações baseadas em evidências chamam a atenção para o sobrepeso e a obesidade, que são fatores que necessitam de cuidados especiais e investigação mais frequente sobre a glicemia e os lipídeos.⁽⁵⁾

O conceito mais moderno da SOP se estende de uma afecção do sistema reprodutivo (por distúrbios menstruais e infertilidade) com repercussão estética (hiperandrogenismo, hirsutismo, acne e alopecia) que pode ser acompanhada de distúrbio metabólico.⁽⁴⁾

DISTÚRBO METABÓLICO

Acredita-se que a gênese da SOP tenha participação genética e epigenética, do meio ambiente (poluentes e disruptores endócrinos) e do estilo de vida, piorando com o sedentarismo e a obesidade. Estes últimos também agem na fisiopatogenia da RI e da dislipidemia,^(5,6) que podem ter sua origem durante a gestação, quando o estresse oxidativo resultante de restrição de crescimento piora a captação de glicose pelos tecidos e reduz a secreção de insulina pelas células betapancreáticas.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Subsequentemente, os mecanismos adaptativos de sobrevivência metabólica fetal incrementam a produção de glicocorticoides, que podem também influenciar a produção e a ação da insulina no período neonatal, intensificando o distúrbio dos carboidratos (modificação epigenética). O sedentarismo e a dieta nutricional inadequada contribuem muito para o incremento do peso, bem como para a piora da hiperinsulinemia e seus impactos na vida adulta.^(4,11) Além disso, estudo recente mostrou que os recém-nascidos de mulheres com SOP apresentam dislipidemia, que está relacionada com o estado de hiperandrogenismo materno.⁽⁶⁾

A prevalência de RI em mulheres com SOP varia de 44% a 70%.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Esse fato pode estar relacionado com a heterogeneidade dos critérios diagnósticos para

Descritores

Dislipidemias; Hiperinsulinemia; Intolerância à glicose; Diabetes melito tipo 2; Síndrome metabólica

1. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Soares Júnior JM, Baracat MC, Baracat EC. Repercussões metabólicas: quais, como e por que investigar? *Femina*. 2021;49(9):520-4.

*Este texto faz parte do fascículo "Síndrome dos ovários policísticos" da "Série Orientações e Recomendações Febrasgo".

SOP empregados nesses estudos,⁽¹²⁾ com o histórico genético entre a população avaliada⁽⁵⁻⁸⁾ e com as diferenças em relação aos métodos e os critérios usados para definir a RI.⁽¹²⁻¹⁶⁾ Portanto, a real prevalência desse distúrbio ainda é um desafio.

Há relação entre os níveis séricos de androgênios e a RI, ou seja, quanto maior a concentração androgênica na circulação, maior a possibilidade de a mulher com SOP desenvolver RI, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2.⁽⁵⁻¹⁶⁾

Em relação à etnia, há evidências sugerindo que a sensibilidade à insulina pode ser determinada também por fatores genéticos. Nesse sentido, Goodarzi *et al.*⁽¹⁷⁾ mostraram que mulheres hispano-americanas têm maior incidência de RI, quando comparadas a outros grupos étnicos. Outros mostram que afrodescendentes teriam maior frequência de distúrbios do metabolismo de carboidratos e obesidade.^(5,18)

A hiperinsulinemia está relacionada com a redução da síntese de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no fígado, bem como das proteínas carreadoras dos fatores de crescimento,⁽¹⁹⁾ que terão repercussões sobre o sistema reprodutor, como distúrbio no desenvolvimento do folículo ovariano, e sobre a síntese excessiva de androgênios nas células da teca interna. Além disso, o incremento expressivo da insulina contribuirá para a dislipidemia, bem como para o risco aumentado para síndrome metabólica.^(4,11,19)

DISLIPIDEMIA

A dislipidemia na SOP é multifatorial, mas a RI e o excesso de androgênios têm grande influência no desenvolvimento do distúrbio no metabolismo lipídico, que pode ocorrer durante a gestação, pois recém-nascidos de mulheres com SOP têm perfil lipídico diferente, quando comparados aos de gestantes sem a síndrome. A obesidade, o sedentarismo e a dieta nutricional inadequada são outros fatores importantes nessa afecção.⁽¹²⁻¹⁹⁾

No adipócito, a RI causa aumento na liberação de ácidos graxos livres, enquanto no fígado ela determina menor supressão na síntese de VLDL. O resultado desse processo é a liberação de um excesso de partículas de VLDL grandes, ricas em triglicerídeos, que, por sua vez, geram uma cascata de eventos de troca que culminam com a redução nos níveis de HDL. Outras alterações, como a redução da ação da lipoproteína lipase e o aumento da ação da lipase hepática, são também necessárias para a completa expressão fenotípica da tríade lipídica, contribuindo para a transformação de LDL em partículas de menor diâmetro e maior densidade e, ainda, para a manutenção de um estado de lipemia pós-prandial, com a circulação de lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol.^(4,11-13,19)

Na SOP, há várias anormalidades lipídicas, e a mais frequente é a diminuição do HDL-colesterol e o incremento de triglicerídeos. Esse é um padrão lipídico bem conhecido e associado à RI. Mulheres obesas com SOP têm, portanto, perfil lipídico mais aterogênico e risco de

disfunção endotelial.^(20,21) Em um estudo com 142 mulheres jovens com SOP e sobrepeso/obesidade, em que se compararam mulheres com ciclos regulares e sem hiperandrogenemia,⁽²²⁾ a incidência de dislipidemia no grupo de SOP foi o dobro. O índice de massa corporal (IMC) foi determinante na queda do nível sérico de HDL-colesterol e no incremento dos triglicerídeos na circulação sanguínea. O aumento do LDL-colesterol pode ser observado em mulheres com SOP.⁽²³⁾ Salienta-se ainda que a dislipidemia contribui para a síndrome metabólica, que é uma afecção mais grave e fator de risco importante para doença cardiovascular e aterosclerose.^(22,23) Em metanálise e revisão sistemática envolvendo trabalhos nacionais, o perfil lipídico das mulheres com SOP foi pior do que o das mulheres sem a síndrome com o mesmo IMC. A prevalência da dislipidemia foi semelhante em diferentes regiões do Brasil.⁽²⁴⁾

SÍNDROME METABÓLICA

O conceito de síndrome metabólica engloba um estado de anormalidades clínicas e laboratoriais associado ao risco maior de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Inclui obesidade abdominal (gordura visceral), alteração do metabolismo de carboidratos, dislipidemia, inflamação, disfunção endotelial e hipertensão arterial sistêmica.^(4,11-16,24) Essa síndrome é frequentemente associada com SOP, por causa da obesidade abdominal e da RI.⁽²²⁻²⁵⁾ A prevalência da síndrome metabólica em mulheres com SOP varia muito, de 1,6% a 43%, dependendo da população avaliada,⁽²⁵⁻²⁷⁾ e piora com a obesidade.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ No Brasil, a prevalência de obesidade em mulheres com SOP varia de 31,6% a 56,6%, assemelhando-se à dos países escandinavos (35%-42%), aproximando-se à dos Estados Unidos da América (65%) e sendo superior à dos países mediterrâneos (8% e 31%).⁽²⁵⁾

A prevalência de síndrome metabólica brasileira é alta (24,6%-42,9%) e parece ser semelhante à encontrada nos Estados Unidos da América (34,6% - 43%) e muito maior do que a observada em países mediterrâneos (6,6%-10%).⁽²⁵⁾

DIAGNÓSTICO

Resistência insulínica, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2

O estado glicêmico da mulher com SOP deve ser avaliado na primeira consulta e reavaliado após um a três anos, conforme o risco para desenvolver diabetes melito, segundo as recomendações das diretrizes internacionais de 2018 da SOP.⁽⁵⁾ Esse risco envolve antecedentes pessoais (baixo peso ou macrosomia ao nascimento) e familiares (parentes com diabetes melito), sobrepeso/obesidade, hipertrigliceridemia, RI e intolerância à glicose.⁽⁴⁻²⁸⁾ Salienta-se ainda que as mulheres afrodescendentes com SOP têm maior risco de desenvolver diabetes melito e síndrome metabólica.⁽⁵⁾ Evidencia-se que a SOP também é um fator de risco para desenvolver diabetes melito tipo 2, independentemente dos fatores de risco descritos anteriormente.⁽⁵⁾

Clinicamente, a acantose nigricante (AN) é caracterizada por hiperpigmentação (manchas escuras ou lesões de cor cinza e espessas com textura aveludada e, às vezes, verrugosa) e hiperqueratose (excesso de queratina) cutâneas devido à ação da insulina diretamente sobre a pele.⁽²⁹⁾ Além da SOP, da síndrome metabólica e do diabetes melito, a AN pode também aparecer em outras doenças, como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, acromegalia e síndrome de Cushing. As manchas características da AN podem aparecer nas seguintes estruturas: axilas, virilha, pescoço, cotovelos, joelhos, tornozelos, ancas (região lateral do corpo), palmas das mãos e solas dos pés.⁽³⁰⁾ Payne *et al.*⁽²⁹⁾ observaram que a textura posterolateral cervical com AN tem sensibilidade maior (96%) para RI, comparada a outras regiões do corpo. De forma geral, quando a AN está presente, sua correlação com RI é de 80% a 90%. Contudo, pode ser observada em menos de 20% das mulheres com SOP.⁽⁴⁻¹⁴⁾

O melhor exame laboratorial para o diagnóstico é o *clamp* euglicêmico, mas sua aplicação na prática clínica é muito difícil. Apesar disso, existem diferentes técnicas que tentam identificar a RI, incluindo: a) insulina de jejum; b) glicemia de jejum; c) relação entre glicemia e insulina (G/L) de jejum; d) índice HOMA, medida da insulina em mUI/L x glicemia em mmol/dL/22,5; e) teste QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), que consiste no resultado obtido com a seguinte fórmula matemática: $QUICKI = 1 / [\text{Log insulina de jejum} + \text{Log glicemia de jejum}]$; f) teste de tolerância oral à glicose, que consiste na administração de 75 g de glicose e, a seguir, da determinação de glicemia e insulina nos tempos 0, 30 minutos, 1 e 2 horas; g) teste de tolerância à glicose simplificado (com 75 g de glicose), no qual se fazem as dosagens apenas nos tempos 0 e 2 horas; h) hemoglobina glicada.^(4,11,19) Apesar disso, a identificação clínica de AN é o principal sinal que mostra a existência da RI^(22-26,29-30) e é denominada por alguns investigadores como substituto clínico da hiperinsulinemia em relação às dosagens bioquímicas.

Na prática clínica, há um consenso sobre a identificação da intolerância à glicose na curva de tolerância à glicose ou, simplesmente, na avaliação da glicemia de jejum (>100 mg/mL) ou da glicemia após duas horas da sobrecarga glicêmica com 75 g de glicose (>140 mg/mL). Muitos estudos consideram o diagnóstico de RI quando o HOMA-IR for maior do que 3,⁽³¹⁾ apesar das controvérsias sobre esse método e da dosagem da insulina.^(4,11,14) Em relação à hemoglobina glicada, considera-se alterada quando essa é superior a 5,7%.⁽⁵⁾

As recomendações das diretrizes internacionais orientam que o teste oral de tolerância à glicose, a glicemia plasmática de jejum ou a hemoglobina glicada deveriam ser feitos para avaliar o estado glicêmico da paciente com SOP. Além disso, os investigadores dessas recomendações indicam que as mulheres de alto risco para desenvolver diabetes melito deveriam ser submetidas ao teste oral de tolerância à glicose (ou teste simplificado): a) IMC > 25 kg/m² (branca e afrodescendentes) ou > 23 kg/m² quando for

asiática oriental; b) história de intolerância à glicose ou diagnóstico recente; c) diabetes gestacional; d) história familiar de diabetes melito tipo 2; e) hipertensão arterial sistêmica; f) risco dependente da etnia.⁽⁵⁾

O diagnóstico de diabetes melito deve ser considerado quando a glicemia de jejum for maior do que 126 mg/dL ou o teste de tolerância à glicose após duas horas da ingestão de 75 g de glicose for superior a 200 mg/dL.⁽³²⁾

DISLIPIDEMIAS

A dislipidemia pode ser identificada pela determinação sérica do colesterol total e suas frações, bem como dos triglicerídeos. São considerados valores alterados na última atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017): colesterol total > 190 mg/dL; HDL-colesterol < 40 mg/dL; LDL-colesterol > 130 mg/dL; triglicérides > 150 mg/dL ou > 175 mg/dL, respectivamente, com ou sem jejum.⁽³³⁾ As recomendações sugerem a dosagem do perfil lipídico na primeira consulta, que deve ser repetida anualmente, conforme a dislipidemia e o risco de doença cardiovascular individual.⁽⁵⁾

SÍNDROME METABÓLICA

Para diagnóstico de síndrome metabólica, sugerem-se os critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III): a) aferição da cintura abdominal > 88 cm; b) HDL < 50 mg/dL; c) triglicerídeos > 150 mg/dL; d) pressão arterial sistêmica > 135/85 mmHg ou uso de anti-hipertensivos; e) glicose > 100 mg/dL. É preciso ter três dos cinco critérios.^(33,34) Os valores da circunferência abdominal para asiáticas orientais (nipônicas, chinesas e coreanas) são menores, ou seja, considera-se 80 cm como valor de corte.⁽⁵⁾ As mulheres com essa síndrome são de risco alto para doença hepática não alcoólica e cardiovascular. Portanto, avaliações das enzimas hepáticas e ultrassonografia de abdome superior, bem como avaliação cardiológica, são necessárias nas mulheres com síndrome metabólica.^(4,11,14)

As recomendações internacionais baseadas em evidência sugerem a aferição da pressão arterial sistêmica, e a antropometria deve ser feita na primeira consulta.⁽⁵⁾

CONDUTA NOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS

O primeiro passo no tratamento da SOP é a mudança de estilo de vida, ou seja, diminuir o sedentarismo, aumentar a atividade física e adequar a dieta nutricional. A perda de peso é importante para a normalização dos distúrbios metabólicos.^(4,11,14,22-26)

A atividade física, com atividades anaeróbicas e aeróbicas, deve ser realizada, de preferência, diariamente ou pelo menos três vezes por semana. Em geral, recomenda-se, para a faixa etária de 18 a 64 anos de idade, um mínimo de 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou de 75 minutos semanais de atividade física de intensidade vigorosa, ou uma combinação equivalente

de ambas, incluindo atividades de fortalecimento muscular em dois dias não consecutivos por semana.⁽⁵⁾

Em adolescentes, sugerem-se pelo menos 60 minutos de atividade física diária de intensidade moderada a vigorosa, incluindo aquelas que fortalecem o sistema osteomuscular, pelo menos três vezes por semana.⁽⁵⁾ Tempo sedentário, de tela ou sentado deve ser minimizado.

A atividade física inclui ainda caminhar ou andar de bicicleta e realizar atividades de lazer, trabalho ocupacional, tarefas domésticas, jogos, esportes ou exercícios planejados, no contexto das atividades diárias, familiares e comunitárias. Diariamente, 10.000 passos seriam o ideal. A estruturação das atividades recomendadas precisa considerar as rotinas das mulheres e familiares, bem como as preferências culturais.⁽⁵⁾

O automonitoramento da atividade física pode incluir dispositivos de rastreamento de condicionamento físico e tecnologias para contagem de passos e intensidade do exercício, e ser usado como um complemento para apoiar e promover estilos de vida ativos e minimizar comportamentos sedentários.⁽⁵⁾

Concomitantemente, há necessidade de acompanhamento por nutricionista para redução calórica e adequação da dieta para reduzir a ingestão de energia na dieta e induzir a perda de peso em mulheres com SOP e com sobrepeso e obesidade. Usualmente, os princípios gerais de alimentação saudável devem ser seguidos por todas as mulheres com SOP ao longo da vida. Para atingir a perda de peso em pessoas com excesso de peso, sugere-se uma queda do consumo calórico de energia de 30%, ou seja, de 500 a 750 kcal ao dia, desde que se considerem também as necessidades energéticas individuais, o peso corporal e a atividade física.⁽⁵⁾ Além disso, não há um tipo específico de dieta que seja melhor do que outro. Adaptar as mudanças dietéticas às preferências alimentares, permitindo uma abordagem flexível e individual para reduzir a ingestão de energia e evitando dietas excessivamente restritivas e nutricionalmente desequilibradas, de acordo com as recomendações da população em geral, é importante.⁽⁵⁾

Recomenda-se, ainda, acompanhamento psicológico de suporte para redução do estresse, bem como de ansiedade/depressão, nas mulheres com baixa estima e sem autocontrole, para auxiliar na mudança de estilo de vida e perda de peso.^(4,5,11,14,22-26) Em geral, a queda de 5% a 10% do peso corporal pode melhorar o padrão menstrual, reduzir a RI e atenuar os efeitos do hiperandrogenismo cutâneo, bem como melhorar o perfil lipídico.^(4,5,11-22)

Na disciplina de Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Curi *et al.*⁽³⁵⁾ sugerem que atividade física moderada por 40 minutos por dia, repetida durante três vezes por semana, conjuntamente com dieta nutricional adequada, teria efeito semelhante ao do emprego da metformina, tanto clinicamente como nos parâmetros laboratoriais estudados. Além disso, essa conduta teria um benefício adicional: redução da circunferência abdominal, portanto, da gordura visceral, que está relacionada com RI e doença

cardiovascular. Em curto prazo, esse efeito é mantido. Não sabemos o que pode ocorrer a longo prazo.

O tratamento medicamentoso é fundamental para corrigir as dislipidemias e a RI/intolerância à glicose. Contudo, alguns estudos recomendam cuidados especiais com o uso de estatinas nas dislipidemias, pois elas podem piorar a RI.⁽³⁶⁾ Além disso, em mulheres com obesidade mórbida que não tiveram boa resposta com a mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso, a cirurgia bariátrica parece uma opção.⁽³⁷⁾

RELEVÂNCIA DOS DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA SOP

A melhora da RI e a redução do peso têm impacto positivo sobre a regulação do ciclo menstrual e da fertilidade, inclusive respondendo melhor ao emprego de fármacos, como clomifeno, ou das gonadotrofinas.⁽³⁸⁾ A redução da hiperinsulinemia pode auxiliar na elevação da SHBG e reduzir a hiperandrogenemia. Além disso, há consenso de que a identificação e o tratamento da RI e/ou intolerância à glicose seriam uma forma de prevenir o diabetes melito e diminuir o risco de doença cardiovascular.^(4,11,14)

Sabe-se ainda que a própria RI pode levar à disfunção endotelial e precede a instalação da intolerância à glicose, sendo, portanto, um fator de risco para doença cardíaca. Alguns parâmetros como história familiar de diabetes melito e doença cardiovascular, bem como aumento do peso, poderiam ser empregados como critérios sugestivos da presença de RI, assim como a presença de AN.^(4,11-22)

A disfunção endotelial relacionada com a RI aumenta o risco de hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, acidente vascular encefálico e tromboembolismo.⁽³⁸⁾ Estes estariam muito presentes em mulheres diabéticas, dislipidêmicas e/ou com síndrome metabólica. Portanto, o correto manejo dos distúrbios metabólicos na SOP é relevante tanto para o sistema reprodutor quanto para o cardiovascular.^(4,11,14) Além disso, as mulheres com esse perfil metabólico e SOP têm maior risco de complicações com a infecção da COVID-19.⁽³⁹⁾

CONCLUSÃO

- As principais repercussões metabólicas são relacionadas com o metabolismo de carboidratos e lipídeos, bem como com a síndrome metabólica.
- A investigação pode ser anual em mulheres com sobrepeso/obesidade e/ou risco individual para doença cardiovascular. Podem-se solicitar: glicemia de jejum, curva glicêmica com 75 g de glicose por duas horas e/ou hemoglobina glicada, bem como o perfil lipídico. Não se deve esquecer de avaliar a pressão arterial sistêmica e a antropometria.
- A identificação e a instituição do tratamento mais precoce dos distúrbios metabólicos podem diminuir os riscos de doença cardiovascular como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico, bem como a progressão para diabetes melito tipo 2.

REFERÊNCIAS

- 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.
- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):181-91.
- Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:178364.
- Baracat EC, Soares-Junior JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2007;29(3):117-9.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
- Sun M, Sun B, Qiao S, Feng X, Li Y, Zhang S, et al. Elevated maternal androgen is associated with dysfunctional placenta and lipid disorder in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1275-85.e2.
- Skov V, Glinborg D, Knudsen S, Jensen T, Kruse TA, Tan Q, et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2007;56(9):2349-55.
- Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1995;96(2):801-10.
- Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(5):E1047-54.
- 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.
- Baracat EC, Soares-Junior JM. Obesidade: um problema para o ginecologista? [editorial]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(2):viii.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
- Vigil P, Contreras P, Alvarado JL, Godoy A, Salgado AM, Cortés ME. Evidence of subpopulations with different levels of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod.* 2007;22(11):2974-80.
- de Paula Martins W, Santana LF, Nastro CO, Ferriani FA, de Sa MF, Dos Reis RM. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;133(2):203-7.
- Fulghesu AM, Angioni S, Portoghese E, Milano F, Batetta B, Paoletti AM, et al. Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(2):398-404.
- Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1398-406.
- Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JJ, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril.* 2005;84(3):766-9.
- Chan JL, Kar S, Vanky E, Morin-Papunen L, Piltonen T, Puurunen J, et al. Racial and ethnic differences in the prevalence of metabolic syndrome and its components of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a regional cross-sectional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):189.e1-8.
- Soares Júnior JM, Sá MF, Baracat EC. Resistência insulínica na síndrome dos ovários policísticos deve ser sempre tratada? *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(2):47-9.
- Bargiotta A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3(1):27-47.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.e25.
- Rocha MP, Marcondes JA, Barcellos CR, Hayashida SA, Curi DD, da Fonseca AM, et al. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(10):814-9.
- Bilal M, Haseeb A, Rehman A. Relationship of Polycystic Ovarian Syndrome with Cardiovascular Risk Factors. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):375-80.
- Spritzer PM, Ramos RB, Marchesan LB, de Oliveira M, Carmina E. Metabolic profile of women with PCOS in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;13(1):18. doi: 10.1186/s13098-021-00636-5.
- Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):586-92.
- Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):1929-35.
- Vrbíková J, Vondra K, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Srámková D, et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3228-32.
- Al-Mawali A, Al-Harrasi A, Jayapal SK, Morsi M, Pinto AD, Al-Shekkaili W, et al. Prevalence and risk factors of diabetes in a large community-based study in the Sultanate of Oman: STEPS survey 2017. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):42.
- Payne KS, Rader RK, Lastra G, Stoecker WV. Posterolateral neck texture (insulin neck): early sign of insulin resistance. *JAMA Dermatol.* 2013;149(7):875-7.
- Ng HY. Acanthosis nigricans in obese adolescents: prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;8:1-10.
- Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes.* 2010;1(2):36-47.
- Andersen MS, Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS. A role of OGTT? *Eur J Endocrinol.* 2018;179(3):D1-D14.
- Faludi AA, Izar MC, Saraiva JF, Chacra AP, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):499.
- de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13(1):1198.
- Curi DD, Fonseca AM, Marcondes JA, Almeida JA, Bagnoli VR, Soares JM Jr, et al. Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(3):182-5.
- Laakso M, Kuusisto J. Diabetes Secondary to Treatment with Statins. *Curr Diab Rep.* 2017;17(2):10.
- Christ JP, Falcone T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg.* 2018 Mar 2. doi: 10.1007/s11695-018-3155-6. [Epub ahead of print].
- Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):83-95.
- Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, Okoth K, Toulis KA, Gokhale K, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2021 Feb 1;EJE-20-1163.R2.