

Produto de Acúmulo de Lipídeos na síndrome do ovário policístico

Lipid Accumulation Product in polycystic ovary syndrome

Manoela Paiva de Oliveira¹, Liliane Ferreira¹, Marcelo Fernando Ronsoni¹, Marisa Helena Cesar Coral¹, Alexandre Hohl¹

Recebido da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A síndrome do ovário policístico é uma desordem metabólica complexa que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo uma das alterações endocrinológicas mais comuns. Para a avaliação e o acompanhamento clínico das pacientes, dispõem-se de alguns exames laboratoriais e de ferramentas como o índice de massa corporal, o *Homeostasis Model Assessment* e, o mais recente deles, o *Lipid Accumulation Product*. O objetivo deste estudo foi analisar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes do Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade de Santa Catarina e avaliar a utilização do índice *Lipid Accumulation Product*. **MÉTODOS:** Foram coletados dados clínicos e laboratoriais de 28 pacientes com síndrome do ovário policístico atendidas nos anos de 2010 e 2011. Foram aplicados os cálculos de índice de massa corporal, *Homeostasis Model Assessment* e *Lipid Accumulation Product* e foi realizada análise estatística das variáveis. **RESULTADOS:** As pacientes apresentaram média de idade de 29 anos e menarca, em média, aos 12 anos de idade. A pesquisa mostrou perfil metabólico anormal da população analisada, com alteração de quase todos os parâmetros metabólicos, como hemoglobina glicada média de $6,7 \pm 1,4\%$, colesterol total de $202,4 \pm 27,5 \text{ mg/dL}$, triglicérides de $151,1 \pm 160,5 \text{ mg/dL}$, o que implica maior risco de doença cardiovascular. O *Lipid Accumulation Product* apresentou maior número de associações significativas com as variáveis estudadas, estando relacionado a colesterol total, LDL-colesterol, triglicérides e glicemia de jejum, o que mostra que pode se tratar de um bom método de avaliação metabólica das pacientes. **CONCLUSÃO:** É necessária uma abordagem multidisciplinar e direcionada aos fatores de risco cardiovasculares em pacientes com síndrome do ovário policístico a fim de minimizar as complicações em longo prazo.

Descritores: Metabolismo dos lipídios; Hiperandrogenismo; Índice de massa corporal; Resistência à insulina; Síndrome do ovário policístico

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The polycystic ovary syndrome is a complex metabolic disorder that affects about 10% of women at reproductive age, thus being one of the most common endocrine abnormalities. For medical evaluation and monitoring of the patients we have some laboratory tests and tools such as body mass index, Homeostasis Model Assessment and, most recently, Lipid Accumulation Product. The objective of this study was to analyze the clinical and epidemiological profile of the patients from the Endocrinology and Metabolism Clinic from Hospital Universitário of Universidade de Santa Catarina, and to evaluate the use of Lipid Accumulation Product index. **METHODS:** Clinic and laboratory data were collected from 28 patients with polycystic ovary syndrome in the years 2010 and 2011. Body mass index, Homeostasis Model Assessment and Lipid Accumulation Product were calculated and the variables were analyzed statistically. **RESULTS:** Patients presented mean age of 29 years and menarche on average when they were 12 years old. The research showed abnormal metabolic profile of the surveyed population, with almost all the metabolic parameters altered, such as mean glycosylated hemoglobin of $6.7 \pm 1.4\%$, total cholesterol of $202.4 \pm 27.5 \text{ mg/dL}$, and triglycerides of $151.1 \pm 160.5 \text{ mg/dL}$, which implies a higher risk for cardiovascular disease. Lipid Accumulation Product had the greatest number of significant correlations with the variables studied, being related to total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and fasting glucose, what shows that it can be a good method for evaluating patients metabolically. **CONCLUSION:** A multidisciplinary approach is necessary, directed to cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome in order to minimize long-term complications.

Keywords: Lipid metabolism; Hyperandrogenism; Body mass index; Insulin resistance; Polycystic ovary syndrome

INTRODUÇÃO

Estima-se que a síndrome do ovário policístico (SOP) afete cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, sendo assim uma das alterações endocrinológicas mais comuns. A SOP é uma desordem complexa, não completamente compreendida, com elementos de sua fisiopatologia ainda obscuros.

1. Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Data de submissão: 09/04/2013 – Data de aceite: 27/09/2013

Conflito de interesses: não há

Fontes de fomento: não há

Endereço para correspondência:

Alexandre Hohl

Avenida Rio Branco, 404/704, Torre 1, Edifício Planel Towers – Centro

CEP: 88015-231 – Florianópolis, SC, Brasil

Tel.: 55 (48) 3024-684 – E-mail: alexandrehoehl@endocrino.org.br

Existem três diferentes critérios que foram criados como uma tentativa de padronizar o diagnóstico da SOP: o primeiro, do *National Institute of Health* (NIH), de 1990, seguido pelo consenso de Rotterdam, de 2003, e, por último, o da *Androgen Excess and PCOS Society* (AE-PCOS), realizado em 2006 e ratificado em 2009. Todos eles são aceitos para definir a SOP. Há diversos estudos comparando-os, os quais revelam que o de Rotterdam diagnostica a desordem mais frequentemente, por ser mais amplo⁽¹⁾. Entretanto, o mais aceito atualmente é o da AE-PCOS.

Dentre os sinais e sintomas que as mulheres com SOP podem apresentar, podem-se destacar os sinais de hiperandrogenismo⁽²⁾, como o hirsutismo⁽³⁾, a alopecia e a ocorrência de acne^(4,5), sinais de resistência insulínica (RI) como a acantose nigricans⁽⁶⁾, e ainda o aumento da gordura abdominal⁽⁷⁾.

Dentre as alterações metabólicas que podem estar presentes, uma parcela dessas pacientes apresenta alterações relacionadas à glicose, podendo ser apenas uma tolerância à glicose diminuída (TGD) ou a *diabetes mellitus* (DM) propriamente dita. A prevalência de TGD e DM tipo 2 (DM2) em mulheres com SOP é maior que o esperado em mulheres da mesma faixa etária e ponderal que não apresentam a síndrome⁽⁸⁾. Além disso, a evolução da TGD para DM2 é acelerada nessas pacientes⁽⁹⁻¹¹⁾.

As pacientes com SOP comumente preenchem critérios também para a síndrome metabólica (SM) e, com isso, estão mais propensas a sofrer eventos cardiovasculares^(12,13).

Para a avaliação e o acompanhamento clínico da paciente com SOP, dispõem-se de alguns exames laboratoriais e de instrumentos como o índice de massa corporal (IMC), o *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), que mede indiretamente a resistência insulínica, e, o mais recente deles, o *Lipid Accumulation Product* (LAP), uma ferramenta alternativa para avaliação do acúmulo lipídico, sendo um marcador para risco cardiovascular.

Os objetivos deste estudo foram analisar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes com SOP, avaliar a utilização do índice LAP como marcador clínico da SOP e, por meio disso, buscar a melhor forma de acompanhá-las clinicamente e prevenir complicações relacionadas à doença.

MÉTODOS

Estudo observacional transversal que incluiu 28 pacientes com diagnóstico de SOP atendidas no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

O diagnóstico de SOP foi estabelecido pelo critério da AE-PCOS de 2009⁽¹⁴⁾ que compreende a presença de hiperandrogenismo (hirsutismo ou hiperandrogenemia) e de disfunção ovariana (oligoanovulação ou ovários policísticos). Foram excluídas outras desordens de excesso de androgênio ou relacionadas.

Os procedimentos seguidos estão de acordo com os padrões éticos do comitê responsável pela experimentação humana (institucional ou regional) e com a declaração de Helsinque de 1975, tal como revista em 2000.

Os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuário e as seguintes variáveis clínicas foram coletadas: idade atual, idade em que ocorreu a menarca, peso, altura, pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência abdominal (CA). Os exames laboratoriais estudados foram: TSH (hormônio tireoestimulante), T4 livre, testosterona total, testosterona livre, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), estradiol, prolactina, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, insulina basal, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG). A definição para SM foi realizada utilizando os critérios diagnósticos definidos pelo consenso de 2005 da Federação Internacional de Diabetes (FID)⁽¹⁵⁾, apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Critérios da Federação Internacional de Diabetes para síndrome metabólica (SM), de 2005

Critério para SM*	Valor
CA**	≥94cm em homens europeus e ≥80cm em mulheres europeias
Triglicerídeos	≥150mg/dL ou tratamento para dislipidemia
HDL-colesterol	<40mg/dL em homens ou <50mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
PAS	≥130mmHg ou PAD ≥85mmHg ou tratamento para hipertensão arterial previamente diagnosticada
Glicemia de jejum	≥100mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes

* SM diagnosticada quando preencher o critério de CA, associado a dois dos demais itens; **CA apresenta valores específicos para outros grupos étnicos. No caso de etnias sul-americanas e da América Central, recomendam-se utilizar os pontos de corte para Sul da Ásia, que são ≥90cm para homens e ≥80cm para mulheres.

CA: cintura abdominal; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

A CA foi obtida pela medida com uma fita métrica no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A testosterona livre foi calculada por meio da fórmula de Vermeulen, utilizando a testosterona total e a SHBG. A calculadora está disponível no site da *International Society for the Study of the Aging Male* (ISSAM)⁽¹⁶⁾. Os níveis de LDL-colesterol foram calculados de acordo com a fórmula matemática: $LDL-c = \text{colesterol total}_{[mg/dL]} - HDL-c_{[mg/dL]} - [\text{triglicerídeos}_{[mg/dL]} / 5]$. A RI foi avaliada segundo cálculo (níveis séricos de jejum): $HOMA-IR = \text{glicose}_{[mmol/L]} \text{ versus } \text{insulina}_{[uU/mL]} / 22,5$. O IMC foi obtido pelo cálculo: $IMC = \text{peso}_{[kg]} / \text{altura}_{[m]}^2$. O LAP⁽¹⁷⁾ foi calculado pela fórmula matemática: $[CA_{(cm)} - 58] \times [\text{triglicerídeos}_{(mmol/L)}]$.

O banco de dados foi inicialmente feito em fichas manuscritas e, em seguida, transcrito para forma de arquivo de computador. As fichas foram destruídas assim que suas informações foram transcritas, e o arquivo de computador é guardado por senha.

Análise estatística

As variáveis foram descritas em números absolutos e proporções no caso de variáveis categóricas. Foi efetuado o teste de

Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade da distribuição das variáveis. A correlação entre variáveis numéricas foi investigada pelo cálculo do coeficiente de correlação de Spearman. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Todos os testes utilizados foram executados pelo programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 17.0 (Chicago, IL, EUA).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC sob protocolo nº 94.416 /2012.

RESULTADOS

A média de idade das pacientes foi de 29 ± 11 anos, com mediana de 24 anos, e a menarca ocorreu, em média, aos 12 ± 2 anos de idade. As médias da pressão arterial foram $130,6 \pm 18,6$ mmHg para sistólica e $82,3 \pm 12,7$ mmHg para diastólica, enquanto a CA apresentou valor médio de $103,3 \pm 11,1$ cm.

Em relação aos níveis hormonais, obtiveram-se as medianas: testosterona total de $74,5$ ng/dL (VR < 81 ng/dL), testosterona livre calculada de $1,7$ ng/dL, estradiol de $65,3$ pg/mL (VR 27 a 246 pg/mL), TSH de $3,4$ μ IU/mL (VR 0,4 a $4,0$ μ IU/mL), T4 livre de $1,1$ ng/dL (VR 0,89 a $1,76$ ng/dL), insulina de $22,4$ ng/mL (VR 2,6 a $37,6$ mIU/mL), prolactina de $23,6$ ng/mL (VR 1,9 a 25 ng/mL) e a relação média de LH/FSH foi 1,54. Quanto ao perfil metabólico, a hemoglobina glicada apresentou média de $6,7 \pm 1,4\%$ (VR < $5,7\%$); o colesterol total, $202,4 \pm 27,5$ mg/dL (VR < 200 mg/dL), sendo a média do HDL-colesterol de $52,4 \pm 15,5$ mg/dL (VR > 40 mg/dL) e do LDL-colesterol de $111,1 \pm 31,7$ mg/dL (VR < 100 mg/dL); triglicerídeos $151,1 \pm 160,5$ mg/dL (VR < 150 mg/dL), glicemia de jejum de $99,0 \pm 30,8$ mg/dL (VR < 100 mg/dL).

Das ferramentas que foram utilizadas para a avaliação e o acompanhamento clínico das pacientes, as médias foram $31,9 \pm 6,9$ kg/cm² (mediana 30,8) do IMC, HOMA-IR com $2,9 \pm 1,9\%$ (mediana 2,3) e LAP médio de $89,4 \pm 73,2$ cm.mmol/L (mediana 53,9). A tabela 2 exibe as características da amostra estudada.

Relação entre os valores de índice de massa corporal, Homeostasis Model Assessment e Lipid Accumulation Product e as variáveis estudadas

Quando estudada a correlação de Spearman entre os níveis de IMC e as demais variáveis numéricas (Tabela 3), foi observada correlação positiva entre esse marcador e o valor da CA ($r = +0,768$; $p = 0,004$). Não foram observadas correlações significativas em relação aos demais valores.

Em relação ao LAP (Tabela 4), observou-se correlação positiva entre esse marcador e os níveis de colesterol total ($r = +0,778$; $p = 0,023$), LDL-colesterol ($r = +0,829$; $p = 0,042$), triglicerídeos ($r = +0,833$; $p = 0,005$) e glicemia de jejum ($r = +0,833$; $p = 0,005$). Não foram observadas correlações significativas entre HDL-colesterol, hemoglobina glicada e CA.

Quanto aos níveis de HOMA-IR (Tabela 5), não foram encontradas correlações significativas com as demais variáveis numéricas, sendo elas: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e CA.

Tabela 2. Características da casuística

Variáveis	Média \pm desvio padrão (mediana)
Idade (anos)	29 ± 11 (24)
Idade da menarca (anos)	12 ± 2 (12)
Testosterona total (ng/dL)	$74,5 \pm 44,7$ (60,9)
Testosterona livre calculada (ng/dL)	$1,7 \pm 1,2$ (1,2)
Estradiol (pg/mL)	$65,3 \pm 27,0$ (63,9)
Insulina (mIU/mL)	$22,4 \pm 14,3$ (18,8)
TSH (μ U/mL)	$3,4 \pm 1,3$ (3,1)
T4 livre (ng/dL)	$1,1 \pm 0,2$ (1,1)
Prolactina (ng/mL)	$23,6 \pm 25,2$ (16,2)
Hemoglobina glicada (%)	$6,7 \pm 1,4$ (6,5)
Colesterol total (mg/dL)	$202,4 \pm 27,5$ (211,0)
HDL-colesterol (mg/dL)	$52,4 \pm 15,5$ (51,0)
LDL-colesterol (mg/dL)	$111,1 \pm 31,7$ (109,8)
Triglicerídeos (mg/dL)	$151,1 \pm 160,5$ (92,0)
Glicemia de jejum (mg/dL)	$99,0 \pm 30,8$ (92,0)
Circunferência abdominal (cm)	$103,3 \pm 11,1$ (104,0)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	$130,6 \pm 18,6$ (130,0)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	$82,3 \pm 12,7$ (80,0)
IMC (kg/cm ²)	$31,9 \pm 6,9$ (30,8)
HOMA-IR (%S)	$2,9 \pm 1,9$ (2,3)
LAP (cm.mmol/L)	$89,4 \pm 73,2$ (53,9)

TSH: hormônio tireoestimulante; IMC: índice de massa corporal; HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment; LAP: Lipid Accumulation Product.

Tabela 3. Correlação de Spearman sobre a relação do índice de massa corporal (IMC) com as variáveis numéricas

IMC	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,237	0,436
LDL-colesterol	+0,455	0,160
HDL-colesterol	+0,109	0,698
Triglicerídeos	-0,032	0,909
Glicemia de jejum	+0,027	0,916
Hemoglobina glicada	+0,371	0,468
Circunferência abdominal	+0,786**	0,004

* Valor da relação; ** correlação é significativa ao nível $p < 0,01$.

Tabela 4. Correlação de Spearman sobre a relação do Lipid Accumulation Product (LAP) com as variáveis numéricas

LAP	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,778**	0,023
LDL-colesterol	+0,829**	0,042
HDL-colesterol	-0,586	0,097
Triglicerídeos	+0,833***	0,005
Glicemia de jejum	+0,833***	0,005
Hemoglobina glicada	+0,600	0,285
CA	+0,136	0,728

* Valor da relação; ** correlação é significativa ao nível $p < 0,05$; *** correlação é significativa ao nível $p < 0,01$.

CA: circunferência abdominal.

Tabela 5. Correlação de Spearman sobre a relação do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) com as variáveis numéricas

HOMA-IR	R*	Valor de p
Colesterol total	+0,800	0,200
LDL-colesterol	+0,800	0,200
HDL-colesterol	-0,800	0,200
Triglicerídeos	+0,800	0,200
Glicemia de jejum	+0,595	0,120
Hemoglobina glicada	+0,500	0,667
Circunferência abdominal	-0,211	0,789

A correlação é significativa se $p < 0,01$.

* Valor da relação.

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*

DISCUSSÃO

Os dados da pesquisa mostram perfil metabólico alterado da população analisada, observado por meio da alteração de quase todos os parâmetros metabólicos, o que poderia implicar em maior risco de doença cardiovascular para as pacientes. Isso corrobora dados de diversos estudos, como o de Diamanti-Kandarakis et al.⁽¹⁸⁾, que confirma a associação de dislipidemia com resistência insulínica (principalmente TGD e DM2) em pacientes com SOP, bem como a relação do hiperandrogenismo, presente na síndrome, com o metabolismo lipídico, apesar dos mecanismos patogênicos ainda não estarem bem definidos. Ehrmann et al.⁽¹²⁾ apresentaram, em seu estudo, a ligação entre SOP e SM, aparentemente por meio da hiperinsulinemia, e demonstraram que as estratégias de atenuar a RI são benéficas no tratamento de ambas as síndromes.

Os níveis hormonais não apresentaram importantes alterações na média, o que vai contra o estudo de Taponen et al.⁽¹⁹⁾, no qual o grupo avaliado apresentou elevados níveis de testosterona sérica em relação aos níveis do grupo controle, além de aumentarem conforme a elevação do IMC. Tais divergências podem ser explicadas parcialmente pelo pequeno número da amostra e pela falta de dados em diversos prontuários.

A média e a mediana do $IMC > 30$ indicam que as pacientes apresentaram um perfil de obesidade, concordando com os dados da revisão de King⁽⁹⁾, segundo a qual pelo menos 30% das pacientes com SOP são portadoras de obesidade, chegando à prevalência de até 75%, dependendo do estudo. O autor ainda descreve que a obesidade comumente associada à SOP é caracterizada pelo aumento da CA, o que está ligado a RI, TGD e dislipidemia. No presente estudo, a correlação de Spearman positiva e estatisticamente significativa entre IMC e CA permite chegar à conclusão semelhante: de que a elevação de um desses fatores é um alto preditor da alteração do outro.

Já o índice LAP pode ser correlacionado positivamente com os valores de triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol e glicemia de jejum. Esse resultado já era esperado no que tange a primeira variável citada, uma vez que ela faz parte do cálculo dessa ferramenta de maneira diretamente proporcional. Wehr et al.⁽²⁰⁾ e Wiltgen et al.⁽²¹⁾ demonstraram em estudos que as mulheres com SOP apresentaram níveis significativamente maiores de

LAP que os controles. No primeiro⁽²⁰⁾, viu-se que níveis elevados do LAP estavam associados com maior prevalência de TGD e distúrbios metabólicos, e foi concluído que o LAP, por ser um parâmetro seguro e facilmente obtido, pode ser utilizado como método de rastreamento para TGD em pacientes com SOP, o que beneficiaria as pacientes, pois a identificação e o tratamento precoce da TGD poderiam prorrogar a evolução para o DM2. No segundo⁽²¹⁾, constatou-se semelhante importância do LAP, porém em relação ao risco cardiovascular.

Diferentemente de outras pesquisas, como a de DeUgarte et al.⁽²²⁾, que mostrou correlação positiva entre o HOMA-IR e o IMC nas pacientes com diagnóstico de SOP, o presente estudo não evidenciou correlação significativa entre esse índice e as variáveis numéricas, possivelmente pela população em questão ser reduzida. Entretanto, o artigo citado reforça que, apesar de a RI ser uma alteração comum nas pacientes estudadas, não aparenta ser uma característica universal.

Uma grande dificuldade encontrada na análise retrospectiva dos prontuários refere-se à falta de alguns dados de anamnese e de exames físicos e complementares das pacientes com SOP. Esse é um problema enfrentado em muitos hospitais no Brasil e deve ser alvo de constante aperfeiçoamento dos serviços, buscando a melhoria na assistência médica e na pesquisa científica.

Um dos pontos fortes deste estudo foi o fato de o índice LAP ter apresentado maior número de correlações estatisticamente significativas em relação às variáveis analisadas, o que mostra que pode realmente se tratar de um bom método de avaliação e controle das pacientes com diagnóstico de SOP. Porém, para provar suas vantagens sobre as demais ferramentas, mais estudos são necessários, devido à carência de alguns dados nesta pesquisa.

Pela amostra reduzida no presente estudo, há a proposta de sua ampliação por meio da análise das variáveis metabólicas de pacientes portadoras de SOP obesas e não obesas. Desse modo, poderá ser verificada a utilização do índice LAP como marcador de risco cardiovascular em mulheres com SOP não obesas, uma vez que essa ferramenta mostrou boa correlação com colesterol total, LDL e glicemia.

CONCLUSÃO

Concluiu-se ainda que, cada vez mais, observa-se que a síndrome do ovário policístico deve ser vista fortemente como uma doença metabólica e não apenas uma alteração hormonal. Dessa forma, é necessária uma abordagem multidisciplinar e direcionada ao controle dos fatores de risco cardiovasculares, a fim de minimizar as complicações em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Leão LM, Bordallo MA, Tabet AL, Oliveira VC, Braga CC, Bouzas IC. Critérios diagnósticos da síndrome dos ovários policísticos: uma permanente controvérsia. *Adolesc Saúde*. 2009;6(1):20-3.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an

- androgen excess Society Guideline *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
3. Spritzer PM. Revisitando o hirsutismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(2):127-36.
 4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453-62.
 5. Marcondes JA, Barcellos CR, Rocha MP. [Difficulties and pitfalls in the diagnosis of polycystic ovary syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55(1):6-15. Portuguese.
 6. Araujo LM, Viveiros AM, Lopes RC, Viana AC, Fukui RT, Ursich MJ, et al. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. *An Bras Dermatol.* 2002;77(5):537-43.
 7. Toscani MK, Mario FM, Radavelli-Bagatini S, Spritzer PM. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res.* 2011;31(2):97-103.
 8. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165-9.
 9. King J. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health.* 2006;51(6):415-22.
 10. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 24(352):1223-36.
 11. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
 12. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48-53.
 13. Diamanti-Kandarakis E, Spritzer PM, Sir-Petermann T, Motta AB. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome through life. *Curr Pharm Des.* 2012;18(34):5569-76.
 14. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
 15. International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet] 2006 [cited 2011 Feb 10]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf
 16. International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM). Free & Bioavailable Testosterone calculator [internet] United Kingdom [acesso em 2012 Oct 10]. Disponível em: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
 17. Kahn HS. The “lipid accumulation” product performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005; 5:26.
 18. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis AS, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):280-5.
 19. Taponen S, Martikainen H, Järvelin MR, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen AL, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland birth cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):141-7.
 20. Wehr E, Gruber HJ, Giuliani A, Möller R, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. The lipid accumulation product is associated with impaired glucose tolerance in PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E986-90.
 21. Wiltgen D, Benedetto IG, Mastella LS, Spritzer PM. Lipid accumulation product index: a reliable marker of cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(7): 1726-31.
 22. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1454-60.