

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**REAVALIAÇÃO DA SECREÇÃO DOS ANDROGÊNIOS ADRENAIS
NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS, APÓS OS
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ROTERDÃ.**

ANGELO BARRIONUEVO GIL JUNIOR

CUIABÁ-MT

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAUDE

**REAVALIAÇÃO DA SECREÇÃO DOS ANDROGÊNIOS ADRENAIS
NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS, APÓS OS
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ROTERDÃ.**

ANGELO BARRIONUEVO GIL JUNIOR

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Freitas de Medeiros

Co-orientador: Prof. Dr. Anselmo Verlangieri do Carmo

CUIABÁ-MT

2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAUDE

**REAVALIAÇÃO DA SECREÇÃO DOS ANDROGÊNIOS ADRENAIS
NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS, APÓS OS
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ROTERDÃ.**

Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde-Área de concentração Reprodução Humana e Climatério- Linha de pesquisa em Endocrinologia Ginecologica e Climatério.

ANGELO BARRIONUEVO GIL JUNIOR

CUIABÁ-MT

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais para Catalogação na Publicação (CIP)

Bibliotecária: Patrícia Jaeger / **CRB1-1736**.

G463s Gil Júnior, Angelo Barrionuevo.

Reavaliação da secreção dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos após os critérios diagnósticos de Roterdã/ Angelo Barrionuevo Gil Júnior - - Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT, 2010.
105 f.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós - Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT, para obtenção ao título Mestre em Ciências da Saúde - área de Reprodução Humana e Climatério, Linha de Pesquisa em Endocrinologia Ginecológica e Climatério.

Orientador: Prof.Dr. Sebastião Freitas de Medeiros.

Co Orientador: Prof.Dr.Anselmo Verlangieri do Carmo.

1.Síndrome dos Ovários policísticos. 2.Hiperandrogenismo. 3.cortosina 4. Glândulas supra renais 5.resistência à insulina 6. hormônio adrenocorticotrópico-ACTH I. Título. II. Gil Júnior, Angelo Barrionuevo. III. Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT.

CDU: 618.11:616-092

DEDICATÓRIA

Aos meus pais ANGELO e ODETE, pelo exemplo de vida, dedicação carinho, respeito e muito amor à toda família e pelo eterno incentivo e apoio em todos os meus sonhos e realizações.

À minha esposa ELZA, minha vida e companheira, pelo carinho, respeito, amizade, compreensão e paciência em todos os momentos.

À minha sogra ANA SUELI, meu sogro JOEL e meu segundo sogro VANDERLEI(In memoriam), pelo carinho, respeito e amor com que me acolheram na família.

Aos meus irmãos CARLOS EDUARDO, FERNANDO e CRISTIANE, pela amizade, companheirismo e união.

A todas as pacientes que contribuíram para o estudo.

Ao Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa (INTRO), pela oportunidade de desenvolver o estudo.

Ao Hospital Universitário Júlio Muller e Universidade Federal de Mato Grosso, pela realização de um sonho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sebastião Freitas de Medeiros, pela oportunidade, apoio, colaboração e paciência na orientação deste trabalho; e pelo exemplo de conhecimento e dedicação à pesquisa.

Ao Prof. Dr Anselmo Verlangieri do Carmo pela oportunidade e apoio no estudo.

Ao Prof. Dr. Cor Jesus Fernandes Fontes, pelo seu apoio no encaminhamento do estudo.

Aos pacientes, pois sem eles, não haveria estudo qualquer.

Ao Instituto de Medicina Nuclear (IMN) e Prof. Paulo Eduardo Assi, pela colaboração na realização das análises hormonais e provimento de materiais científicos.

A Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas, Pós Graduação em Ciências da Saúde pela oportunidade concedida.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT) pelo apoio ao estudo.

Ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Cuiabá (UNIC), pelo apoio ao estudo.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	viii
Lista de Figuras e Tabelas	x
I. Resumo	xiii
II. Abstract	xv
1. INTRODUÇÃO	18
2. JUSTIFICATIVA	29
3. OBJETIVOS	32
3.1. Objetivo Geral	32
3.2. Objetivos específicos	32
4. MATERIAL E MÉTODOS	34
4.1. Tipo do estudo	34
4.2. Pacientes	34
4.3. Tamanho da amostra	34
4.4. Critérios de elegibilidade ao estudo	35
4.5. Definições	35

4.6. Critérios ultra-sonográficos	38
4.7. Ensaio bioquímico	39
4.8. Teste da cortrosina	40
4.9. Imunoensaio	41
4.10. Análise de dados	42
4.11. Aspectos éticos	42
5. RESULTADOS	45
6. DISCUSSÃO	59
7. CONCLUSÕES	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
9. APÊNDICES	106

ABREVIATURAS E SIGLAS.

SOP- Síndrome dos ovários policísticos

DHEAS- Sulfato de dehidroepiandrosterona

DHEA- Dehidroepiandrosterona

Tt- Testosterona total

Tl- Testosterona livre

A- Androstenediona

17-OHP4- 17-hidroxiprogesterona

17-OHPE- 17-hidroxipregnenolona

11-OHC- 11-hidroxicortisol

11-OHA- 11 β -hidroxiandrostenediona

3 β -HSD- 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase

P450C- Citocromo P450 c 17 α

C- Cortisol

PRL- Prolactina

TSH- Hormônio estimulante da tireóide

T4L- Tiroxina livre

LH- Hormônio luteinizante

FSH- Hormônio folículo estimulante

E2- Estradiol

P4- Progesterona

ACTH- Hormônio adrenocorticotrófico

PepC- Peptídeo C

IAL- Índice dos androgênios livres

NHI- Instituto Nacional de Saúde

ESHRE- Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia

ASRM- Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva

LISTA DE FIGURAS.

FIGURA 1.	23
Esteroidogênese adrenal e ovariana nas pacientes com SOP.	
FIGURA 2.	53
Correlação entre insulina e 17-OHP4, cortisol, androstenediona, progesterona e DHEAS em condições basais.	
FIGURA 3.	54
Correlação entre a insulina e androstenediona, 17-OHP4, progesterona e cortisol de 60 min, após estímulo adrenal do ACTH 1-24.	
FIGURA 4.	55
Correlação entre estradiol e 17-OHP4, cortisol, androstenediona, progesterona e DHEAS, em condições basais, nas pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.	
FIGURA 5.	56
Correlação entre estradiol e androstenediona ,17-OHP4, progesterona e cortisol, 60 min após estímulo adrenal do ACTH 1-24.	

LISTA DE TABELAS.

TABELA 1.	19
Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em diferentes populações.	
TABELA 2	45
Características clínico epidemiológicos das mulheres com síndrome dos ovários policísticos, incluídas no estudo.	
TABELA 3	46
Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos incluídas no estudo.	
TABELA 4.	47
Perfil hormonal das mulheres com síndrome dos ovários policísticos incluídas no estudo, em condições basais.	
TABELA 5.	48
Proporção das pacientes com SOP e hiperandrogenismo bioquímico segundo as concentrações de DHEAS, T, A, e IAL.	
TABELA 6.	49
Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal incluídas no estudo.	
TABELA 7.	49
Parâmetros bioquímicos das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal incluídas no estudo.	

TABELA 8.	50
Níveis hormonais basais nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.	
TABELA 9.	51
Correlação das concentrações dos diferentes hormônios entre pacientes com SOP (n=53) e subgrupo de pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal (n=33).	
TABELA 10.	52
Comparação das taxas de resistência à insulina entre todas as pacientes com síndrome dos ovários policísticos e o subgrupo com hiperandrogenismo adrenal, segundo diferentes parâmetros.	
TABELA 11.	53
Resposta adrenal ao estímulo com ACTH 1-24 nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.	

RESUMO

Introdução: Na SOP o hiperandrogenismo pode ter origem na supra-renal, ovários ou ter fonte mista, adrenal e ovários. Hiperandrogenismo ovariano parece ser mais comum, mas até metade das pacientes pode ter participação adrenal, na produção elevada dos androgênios. **Objetivo:** Reavaliar a função adrenal em pacientes com SOP, após a introdução dos critérios de Roterdã modificados. **Material e Métodos:** Estudo descritivo, corte transversal, incluindo 53 pacientes com idade $26 \pm 5,1$ anos. Glicose, hemoglobina glicada, lipídios estradiol, progesterona, androstenediona, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, tiroxina livre, insulina, testosterona total e SHBG foram dosados. Resistência à insulina foi admitida com HOMA-RI $\geq 2,8$. A resposta adrenal à cortrosina foi avaliada pelo incremento observado aos 60 min e pelo cálculo da área sobre a curva. As atividades das enzimas envolvidas na esteroidogênese adrenal foram examinadas pela razão produto/precursor. **Resultados:** As 53 pacientes pesavam $75,7 \pm 8,8$ kg, IMC de $30,1 \pm 7,8$ e razão cintura quadril de $0,8 \pm 0,1$. O volume ovariano foi de $11,5 \pm 4,3$ cm³. Hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43/53 (81,1%) delas. Trinta três mulheres apresentaram hiperandrogenismo adrenal (62,2%). Estas 33 mulheres, idade de $25,1 \pm 5,0$ anos, pesavam de $74,9 \pm 14,9$ kg, IMC $28,8 \pm 6,0$ e razão cintura/quadril de $0,8 \pm 0,1$. O volume ovariano foi de $12,1 \pm 3,9$ cm³. DHEAS foi $>6,7$ nmol/l

em 13(39,4%) e a androstenendiona foi $>8,7\text{nmol/l}$ em 31/33(93,9%). Os incrementos de 17-OHP4, cortisol, A e progesterona foram de 163%,153%, 32% e 79%, respectivamente. HOMA-RI foi $>2,8$ em 14(42,4%). Não se encontrou correlação entre insulina e estradiol com cortisol ou androgênios. O exame das razões produto/precursor identificou atividade discretamente anormal nas enzimas $3\beta\text{-HSD}$ e $\text{P450c } 17\alpha$. **Conclusões:** Hiperandrogenismo bioquímico com participação adrenal foi encontrada em 62,2% das pacientes e resistência à insulina em 42,4%. Hiperatividade adrenal na secreção da 17-OHP4 e cortisol foi encontrada em 21% e 90% das pacientes, respectivamente.

Palavras-chaves: Hiperandrogenismo, síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina, cortrosina, glândulas supra-renais, hormônio adrenocorticotrópico-ACTH.

ABSTRACT

Introduction: In PCOS, the androgen excess might be secreted in the adrenal gland, ovaries, or have mixed source, adrenal and ovary. Ovarian hyperandrogenism appears to be more common, but up to half of patients may have adrenal involvement in greater androgen production. **Objective:** To reassess the adrenal function in patients with PCOS, after the introduction of the modified criteria of Rotterdam. **Material and Methods:** Descriptive cross section study, including 53 patients aged 26 ± 5.1 years. Glucose, glycated hemoglobin, lipids, estradiol, progesterone, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, free thyroxine, insulin, total testosterone and SHBG were measured. The adrenal hormone response to cortrosyn was assessed by the hormonal rise observed at 60 min, and by the area under the response curve. The enzyme activities involved in the adrenal steroidogenesis were examined by the product / precursor ratio. **Results:** The mean weight of the 53 patients was 75.7 ± 8.8 kg, BMI 30.1 ± 7.8 and waist / hip ratio of $0.8 \pm 0,1$. The ovarian volume was 11.5 ± 4.3 cm³. Biochemical hyperandrogenism was found in 43/53 (81%) of them. Thirty three women had adrenal hyperandrogenism (62.2%). These 33 women, aged 25.1 ± 5.0 years had weight of 74.9 ± 14.9 kg, BMI 28.8 ± 6.0 and waist / hip ratio of $0.8 \pm 0,1$. Their ovarian volume was 12.1 ± 3.9 cm³. DHEAS was > 6.7 nmol / l in 13 (39.4%) and androstenedione was > 8.7

nmol / l in 31/33 (93.9%). The increments of 17-OHP4, cortisol, A and progesterone were 163%, 153%, 32%, and 79%, respectively. HOMA-IR was > 2.8 in 14 (42.4%). No correlation was found between insulin and estradiol with cortisol or androgens. The product / precursor ratios identified slightly abnormal 3β -HSD and 17α -hidroxilase activities.

Conclusions: Biochemical hyperandrogenism with adrenal involvement was found in 62.2% of PCOS patients. Insulin resistance was found in 42.4%. Adrenal hyperactivity in 17-OHP4 pathway and cortisol secretion was found in 21% and 90 %, respectively.

Keywords: Hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, cortrosyn, adrenal glands, adrenocorticotropic hormone-ACTH.

1-INTRODUÇÃO

1-Introdução

A Síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma complexa alteração genética e endócrina que acomete mulheres em idade fértil. Tem como principais manifestações clínicas, a infertilidade anovulatória, disfunção menstrual, acne e/ou hirsutismo (Hull 1987; Azziz 2003). Pode estar associada com aumento do risco de alterações onco-metabólicas, incluindo resistência à insulina e hiperinsulinemia, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, doença cardiovascular e carcinoma endometrial (Ovalle e Azziz, 2002; Hardiman et al ., 2003).

Embora a etiologia da SOP seja desconhecida, fatores genéticos e ambientais têm sido envolvidos (Frank, 2006). Obesidade e resistência a insulina são condições comuns entre as pacientes SOP, e têm sido aceitos como potentes fatores de disfunção ovulatória, clínica e / ou bioquímica de hiperandrogenemia (Barber, 2006; Pasquali, 2006). Apesar da SOP ser a mais comum endocrinopatia da mulher na idade reprodutiva, sua fisiopatologia permanece pouco clara(Tsilchorozidou et al., 2004). A heterogeneidade clínica e laboratorial das pacientes com SOP reflete bem os múltiplos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, incluindo alteração nas gonadotrofinas e resistência a insulina. Em síntese a etiologia da SOP envolve: 1) disfunção no eixo hipotalamico-hipófise-gonadal, 2) resistência à insulina e

hiperinsulinemia, 3) alteração na esteroidogênese ovariana; 4) anormalidades da esteroidogênese adrenal, e 5) fatores genéticos (Khurshid et al., 2006).

A prevalência da SOP, tabela 1, varia entre 2,2% e 28% em diferentes populações (Kousta et al., 1999; March et al., 2010), na dependência dos critérios utilizados na sua definição. Prevalência de 4% foi verificada entre mulheres com idade entre 18 e 45 anos em um grupo de 277 mulheres norte Americanas, sendo 4,7% em brancas e 3,4% em negras (Knochenhauer et al., 1998). Em vários estudos europeus uma prevalência maior tem sido relatada. Na ilha de Lesbos, na Grécia, foi encontrada em 6,8% (Diamanti-Kandarakis et al., 1999). Na Inglaterra, entre mulheres de 18-25 anos, a prevalência foi de 8,0% (Michelmores et al., 1999). Na Espanha um estudo avaliando 157 mulheres brancas foi de 6,5% (Asunción et al., 2000).

TABELA 1-Prevalência da síndrome dos ovários policísticos em diferentes populações.

País	População	Prevalência %	Autor
USA	18-45 anos		Azziz et al., 2004.
	Branças	8,0	
	Negras	4,8	
Grécia	17-45 anos	6,8	Diamanti-Kandarakis et al., 1999.
Inglaterra	18-25 anos	8,0	Michelmores et al., 1999.
Espanha	18-45 anos	6,5	Asunción et al., 2000.
China	20-45anos	2,2	Chen et al., 2008.
Austrália	27-34 anos	11,9	March et al., 2003.
USA	18-45 anos		Knochenhauer et al., 1998.
	Branças	4,7	
	Negras	3,4	

Uma vez que a população anteriormente diagnosticada com esta síndrome era muito heterogênea, sua definição tem sido matéria de freqüentes debates nas últimas duas décadas. A primeira tentativa de padronizar critérios diagnósticos, proposta em reunião de especialistas, em abril de 1990 o Instituto Nacional de Saúde Norte Americano (NHI) em sua primeira conferência, definiu como critérios para diagnosticar a SOP: 1) anovulação crônica, 2) clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia androgênica) e/ou hiperandrogenemia, e 3) exclusão de causas secundárias como hiperprolactinemia, disfunções na tireóide, alterações da função adrenal e tumores de ovários ou adrenal (Zawadzki e Dunaif, 1992).

Como esta definição não fazia menção aos aspectos ultra-sonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação na Europa. Assim, as Sociedades Norte-Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) realizaram reunião para consenso em Roterdã (2003). Esta reunião resultou na proposta consensual de que o diagnóstico da SOP deve incluir pelo menos dois dos seguintes critérios: a) oligo-ovulação ou anovulação, b) sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, c) ovários policísticos ao ultra-som. Como definido pelos critérios de Roterdã em 2003, ovários policísticos tem como significado a presença, em pelo menos um ovário, de 12 ou mais folículos com diâmetros entre 2-9 mm e ou aumento no volume ovariano >10 ml (Dewailly, 1997;

Carmina et al., 2005) . Esta reunião de consenso manteve os mesmos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, hipo/hipertireoidismo, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de androgênios (Roterdã, 2004).

Os critérios de Roterdã expandiram então os do NIH, incluindo pacientes com mais dois fenótipos pacientes com: (a) ovários policísticos, hiperandrogenismo e ovulação normal, (b) pacientes com ovários policísticos e oligo/anovulação, sem sinais de hiperandrogenismo. A possibilidade de que estes dois fenótipos deveriam de fato ser ou não incluídos no diagnóstico da SOP foi examinada recentemente, quando foi concluído pela inexistência de dados robustos na literatura corroborando com a inclusão dos pacientes apenas com ovários policísticos ao ultra-som sem sinais de hiperandrogenismo, ainda que possam ter oligo ou anovulação (Azziz, 2005; Azziz 2006).

Por fim, tem-se atualmente como critérios para definir a SOP: a) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico b) oligo/anovulação e/ou ovários policísticos ao ultra-som e c) exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireóide, hiperplasia adrenal de manifestação tardia e tumores de ovário e adrenal produtores de androgênios (Azziz, 2005; Azziz et al.,2006). Como as modificações endócrinas e anatômicas ovarianas instalam-se gradualmente, deve-se também considerar no diagnóstico a existência de variação temporal entre o início da síndrome e o aparecimento do conjunto de sinais e sintomas,

incluindo o aspecto policístico ovariano (Bloom et al.,2006). Na verdade, do ponto de vista clínico, são extremamente relevantes tanto a documentação do hiperandrogenismo como o local de sua produção (Medeiros et al, 1995). A SOP tem se tornado quase sinônimo de hiperandrogenismo, já que em mulheres com sinais clínicos de hiperandrogenismo, a prevalência desta síndrome pode ser de até 82% (Azziz et al.,2004).

Como os critérios para se fazer o diagnóstico diferencial entre as síndromes hiperandrogênicas têm mudado com frequência, este fato tem influenciado a classificação e prevalência das várias alterações endócrinas que cursam com excesso de androgênios. Até 1980, testes diagnósticos com bloqueio ou estimulação adrenal e ovariano e mensuração da secreção de androgênios eram muito utilizados no esclarecimento da fonte do hiperandrogenismo (Maroulis, 1981). Na atualidade, a busca e a definição da fonte do hiperandrogenismo continua importante, já que algumas condições bem caracterizadas como síndrome de Cushing, tumor secretor de androgênios e deficiência enzimática clássica e não clássica, necessitam ser excluídas para se fazer o diagnóstico correto da SOP(Zawadzki e Dunaif, 1992) e programar conduta terapêutica adequada (Medeiros et al, 1995).

A figura 1 ilustra a esteroidogênese adrenal e ovariana.

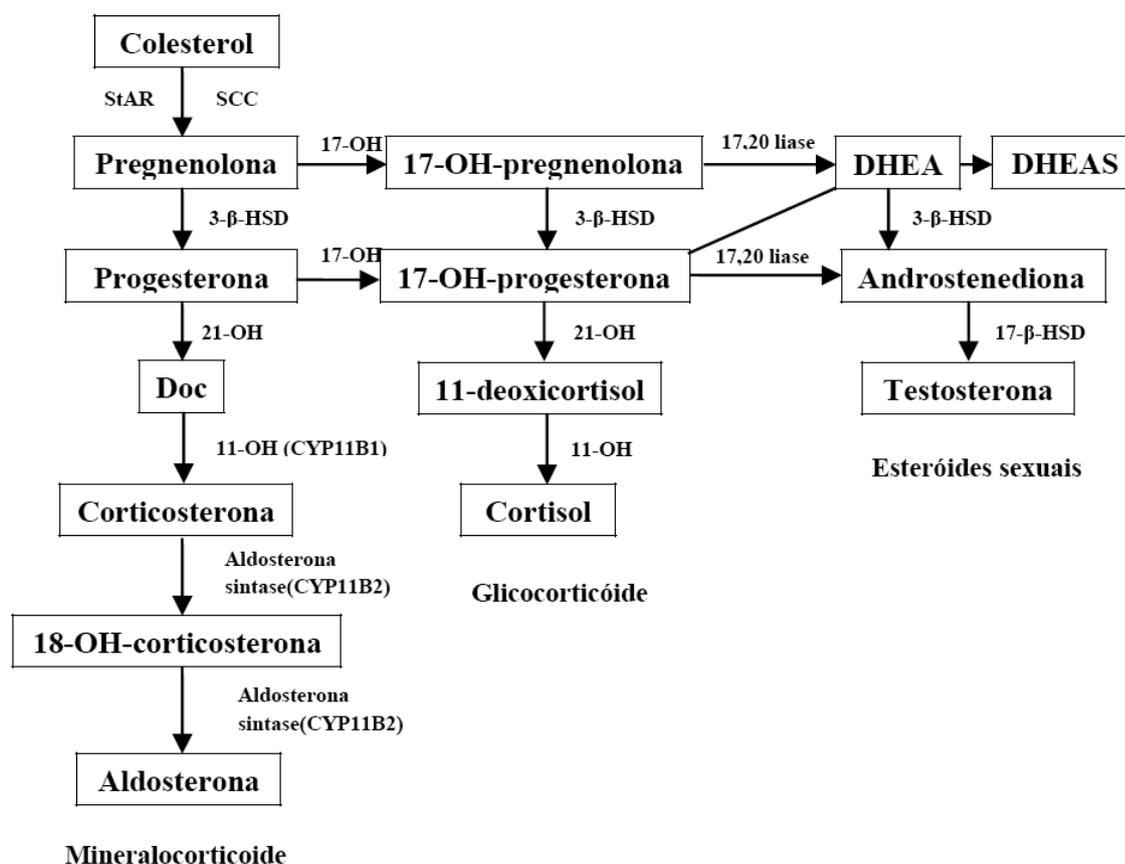


Figura 1: Esteroidogênese adrenal e ovariana nas pacientes com SOP. (Adaptada de Tsilchorozidou et al, 2004)

A elevação dos androgênios ovarianos parece ser mais comum e implica principalmente no aumento da testosterona (T), tanto como resultado do hiperestímulo do LH (Chang et al., 1983), amplificado ou não pela insulina (Dunaif et al., 1992; Nestler e Jakubowicz, 1996), como do aumento intrínseco da secreção destes androgênios pelas células da teca (Rosenfield et al., 1994; Gilling-Smith et al., 1997). A elevação dos androgênios adrenais tem sido relatada entre 20% e 60% das pacientes com SOP (Moran et al., 1999; Gonzalez, 1999; Carmina e Lobo, 2005), sendo manifestada por níveis elevados do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), 11β -

hidroxiandrostenediona (11β -OHA), deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediol e androstenediona (Louhglin et al.,1986; Stanczyk, 1991; Kumar et al.,2005).

O principal esteróide que distingue entre a produção adrenal e ovariana, é o DHEA, já que cerca de 80% a 85% das moléculas circulantes são secretadas pelo córtex adrenal, na zona reticulada. Entretanto, a medida da DHEA para o diagnóstico da fonte androgênica tem uso limitado, principalmente por causa da variação diurna e relativa baixa concentração, ainda requerendo desenvolvimento de métodos diagnósticos com maior acurácia e sensibilidade (Azziz, 2001). Além disso, sua secreção pode ser influenciada pelo estresse, mesmo tão pequeno como o que ocorre numa colheita de sangue (Azziz et al., 2009).

Considerando estas desvantagens, a medida do principal metabolito da DHEA, o DHEAS tem sido o método preferencial para avaliar a produção de andrôgenios adrenais (Lobo, 1981). Na prática clínica, a medida dos níveis circulantes do DHEAS tem sido tradicionalmente usada como marcador do excesso de andrôgenios adrenais (Lobo, 1981; Feher, 1985) pois 97% a 99% das moléculas deste hormônio têm origem adrenocortical (Abraham, 1973; Vermeulen, 1983). Além disso, o DHEAS é relativamente estável através dos dias e do ciclo menstrual (Nieschlag et al.,1973;Abraham, 1974; Rosenfeld et

al.,1975) e, por ter meia vida longa (Wang et al.,1967; Legrain, 2000), permite fácil aferição e assegura estabilidade nos resultados.

O simples aumento nos níveis circulantes da DHEAS são suficientes para indicar a existência de hiperandrogenismo(Carmina et al.,1986; Wild et al.,1983); entretanto, DHEAS como marcador de androgênios adrenais, particularmente na SOP,deve ser usado com cuidado,pois seus níveis nem sempre refletem alterações na esteroidogênese adrenal cortical (Yildiz et al., 2006). Deve-se considerar a possível influência de outros fatores, incluindo idade e raça, que podem, independentemente, afetar os níveis circulantes de DHEAS (Ukkola et al., 2001). Estes fatores devem ser considerados quando o objetivo for padronizar seus níveis circulantes ou estimar a prevalência de excesso dos andrógenos adrenais na SOP (Kumar et al.,2005).

Os mecanismos do hiperandrogenismo adrenal na SOP não estão totalmente esclarecidos, sendo que maior catabolismo do cortisol (Gambineri et al., 2009) e/ou resposta amplificada dos androgênios adrenais a níveis normais de ACTH (Azziz 1997; Carmina e Lobo 1990; Moran et al., 2004) têm sido considerados. Parece haver correlação positiva entre níveis de insulina e maior formação de androgênios via $\Delta 4$, principalmente de androstenediona (Carmina et al., 1990). No entanto, os níveis de DHEAS, via $\Delta 5$, têm sido negativamente associados ao nível de insulina e massa corpórea (Moran et al., 1994). Níveis elevados de DHEAS na SOP podem ainda ser dependentes de

altos níveis de estradiol livre circulantes, fator que favorece tanto a inativação periférica do cortisol pela 5α -redutase como pela menor formação do cortisol a partir da cortisona, como consequência da atividade da 11β hidroxisteroide desidrogenase (Ditkoff et al., 1995; Tsilchorozidou et al., 2003; Gambineri et al., 2009). Em algumas pacientes pode haver também maior atividade da sulfatase. Tem se descrito maior atividade da enzima $P450c17\alpha$,havendo maior atividade da 17-hidroxilase nas pacientes com níveis mais elevados de DHEAS e maior atividade 17,20 liase naquelas com níveis elevados de androstenediona (Moran et al., 1994;Azziz, 1995).

Com a introdução de novos exames e novos critérios diagnósticos, é recomendável a repetição dos estudos epidemiológicos e clínicos anteriores. Após definição dos parâmetros clínico-laboratoriais atuais e dos critérios de exclusão para se fazer o diagnóstico da SOP, o perfil hormonal destas pacientes deve ser revisto. Estudos que precederam esta padronização, incluindo população muito heterogênea, mostraram que os androgênios adrenais estariam elevados em quase 50% das vezes. Estes estudos também mostraram poder existir hiperatividade do eixo hipófise-adrenal e / ou resposta amplificada da adrenal ao ACTH (Stewart et al., 1993;Gonzalez, 1997). É possível a existência de vieses nos estudos mais antigos que avaliaram a função adrenal na SOP. O presente estudo reexamina o excesso de androgênios adrenais em

condições basais e após estímulo com ACTH, usando os novos critérios para o diagnóstico da SOP.

2-JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

A síndrome dos ovários policísticos é a doença endócrino-metabólica mais comum na mulher em idade fértil, sendo caracterizada pelo excesso de androgênios, disfunção ovulatória (oligo ou anovulação) e ovários policísticos. Seu diagnóstico implica em aumento do risco de infertilidade, sangramento uterino anormal, câncer de endométrio, obesidade, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, hipertensão arterial e doença cardiovascular. Apesar do substancial esforço para definir as causas da SOP, sua fisiopatologia permanece não muito bem compreendida; assim, determinar os mecanismos causais da SOP e prevenir o aparecimento de complicações tardias são os maiores objetivos das pesquisas em ginecologia endócrina e medicina reprodutiva.

Tendo em vista a introdução dos critérios diagnósticos de Roterdã, conhecimento e conscientização das possíveis complicações tardias, é recomendável a repetição dos estudos epidemiológicos e clínicos anteriores. Após definição dos parâmetros clínico-laboratoriais atuais e esclarecimento dos critérios de exclusão para o diagnóstico da SOP, o perfil hormonal destas pacientes deve ser revisto. A proposta deste estudo é reexaminar a participação da supra-renal nesta síndrome, porque estudos

anteriores podem ter incluído pacientes que seriam excluídas pelos novos critérios diagnósticos.

3-OBJETIVOS

3-OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Reavaliar a função adrenal na síndrome dos ovários policísticos.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1-Determinar as características sócio demográficas e antropométricas das pacientes com SOP.

3.2.2-Determinar a prevalência de hiperandrogenismo bioquímico na SOP.

3.2.3-Verificar a prevalência de hiperandrogenismo de fonte adrenal na SOP.

3.2.4-Examinar a resposta adrenal ao teste da cortrosina em pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

3.2.5-Avaliar a influência da insulina e estradiol sobre a secreção dos androgênios adrenais.

3.2.6-Determinar a atividade da enzima citocromo P450c 17 α em pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

3.2.7-Avaliar a atividade das enzimas 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase ,11 β -hidroxilase e 17 β -hidroxilase em pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

4- MATERIAL E MÉTODOS

4.MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo do estudo

Estudo descritivo, de corte transversal.

4.2 Pacientes

Cinquenta e três pacientes com SOP, idade média de $26,0 \pm 5,1$ anos, diagnosticadas de acordo com os critérios de Roterdã (2003) revistos por Azziz (2005), foram inicialmente avaliadas. Todas foram atendidas no Ambulatório de Anovulação Crônica do Hospital Universitário Júlio Muller ou Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, seguindo planilha pré-elaborada utilizada nestas unidades de saúde (Apêndice 1).

4.3 Tamanho da amostra

Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se os níveis de DHEAS previamente descritos na SOP com média de $260\mu\text{g/dl}$ e desvio padrão de $111\mu\text{g/dl}$ e precisão de $40\mu\text{g/dl}$ com intervalo de confiança de

95%(Gambineri et al., 2006). Os cálculos foram efetuados pela fórmula

$$n \geq (Z\alpha \frac{dp}{p})^2, \text{ onde } Z\alpha = 1,96, dp=\text{desvio padrão e } p=\text{precisão (Daly e}$$

Bourke, 2000).

4.4 Critérios de elegibilidade ao estudo

Como recomendado pelos critérios de Roterdã, foram excluídas as pacientes que tivessem feito uso de esteróides sexuais ou sensibilizadores da ação da insulina nos últimos seis meses e aquelas com hiperprolactinemia, hipotireoidismo, hipertireoidismo, síndrome de Cushing, disfunção das enzimas 21-hidroxilase, 11-hidroxilase e 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase ou tumores de ovário e adrenal. A hiperplasia adrenal de manifestação tardia foi inicialmente excluída apenas quando os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona foram < 1,0ng/ml (Speiser et al, 1992) e, assim, todas as pacientes com resultados $\geq 1,0$ ng/ml foram submetidas ao teste da cortrosina para definitiva exclusão da deficiência da 21-hidroxilase.

4.5 Definições

A SOP foi definida pelos critérios de Roterdã modificados (Azziz, 2006) com existência de pelo menos duas das seguintes manifestações : oligo ou anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e ovários policísticos. Ovários policísticos foram definidos pela presença de 12 ou mais folículos, em pelo menos um ovário, medindo 2 a 9mm em diâmetro e/ou volume ovariano > 10 ml ao ultra-som.

Por não constituir objeto do estudo, o hiperandrogenismo clínico foi definido pela simples presença de acne e/ou hirsutismo, não se utilizando de nenhum critério pré estabelecido para classificá-los. O hiperandrogenismo bioquímico foi definido por níveis séricos de testosterona total ≥ 70 ng/dl (2,4 nmol/l), sulfato de dehidroepiandrosterona ≥ 248 μ g/dl (6,7 μ mol/l), androstenediona ≥ 245 ng/dl (8,7 nmol/l) e índice de androgênio livre (IAL) $>7,0$ (Azziz et al., 2004; Hahn et al.,2007). O índice de androgênio livre foi estimado pela equação: testosterona total (nmol/l)/SHBG(nmol/l) x 100 (Gurusinghe et al., 2010). O hiperandrogenismo adrenal foi definido primariamente por níveis basais elevados de DHEAS ($>6,7$ μ mol/l) e, com menor poder discriminatório, da A ($>8,7$ nmol/l). Hiperandrogenismo ovariano foi definido por níveis elevados de testosterona total ($>2,4$ nmol/l). Considerou-se a existência de hiperandrogenismo misto quando os androgênios das duas fontes estavam

elevados ($A \geq 245$ ng/dl ou $\geq 8,7$ nmol/l; testosterona total ≥ 70 ng/dl ou 2,4nmol/l; DHEAS ≥ 248 μ g/dl ou 6,7 nmol/l).

Resistência à insulina (RI) foi definida por níveis basais de insulina $>12,2$ μ U/ml (McAuley et al., 2001), SHBG < 20 nmol/l (Dewailly et al., 1993) ou pelo resultado do modelo homeostático HOMAR-RI ($G_o \text{ nmol/l} \times I_o \mu \text{ U/ml} / 22,5$) $\geq 2,8$; onde G_o =glicemia jejum e I_o =insulina jejum (Matheus et al, 1985). Considerando a possibilidade de falso negativo com os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona(17-OHP4) $\geq 2,0$ ng/ml , todas as pacientes com resultados ≥ 1 ng/ml foram submetidas ao teste da cortrosina para excluir deficiência de 21-hidroxilase de manifestação tardia. A deficiência desta enzima foi definitivamente excluída por níveis <10 ng/ml (30 nmol/l) 60 min após estímulo com ACTH sintético (New et al., 1983). A deficiência da 3β -hidroxiesteroide desidrogenase foi excluída com níveis basais de 17-hidroxipregnenolona (17-OHPE) < 15 nmol/l(Louglin et al, 1986), deficiência da enzima 11-hidroxilase foi descartada pelos níveis basais de 11- deoxicortisol < 8 ng/ml ($< 0,2$ μ mol/l) (Sahin e Kelestimur, 1997).

Os parâmetros clínicos-antropométricos foram verificados em exame clínico realizado na primeira avaliação da paciente, após anuência em participar do estudo. A altura das pacientes foi medida no estadiômetro de Harpender(Holtain Limited, England) com a paciente em pé, sem

sapatos, calcanhares afastados em 20-25 cm e cabeça na posição horizontal. O peso foi verificado com a paciente usando apenas vestes leves, aproximando-se para o 0,1kg mais próximo. O índice de massa corporal (IMC), usado para medir a adiposidade total, foi calculado com o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m²). A superfície corporal foi estimada pela altura(m) x peso(kg) dividido pela constante 3.600^{1/2} (Mosteller, 1987). A circunferência da cintura, usada para medir a adiposidade visceral, foi medida, em centímetros, com a paciente em pé, no plano horizontal, a meia distância da crista ilíaca e margem do arco costal inferior. A circunferência do quadril foi medida no plano da circunferência máxima sobre as nádegas, arredondando-se para o 0,5 cm mais próximo (Clausen et al, 1996).

4.6 Critérios ultra-sonográficos

Volume ovariano, número e distribuição dos folículos < 10mm foram examinados por ultra-sonografia, usando transdutor vaginal com frequência de 5-MHz. (Voluson® E8, GE Helthcare England). Como descrito anteriormente, o volume ovariano foi calculado pela fórmula $0,5233 \times D1 \times D2 \times D3$, onde D1, D2 e D3 foram tomados como os diâmetros máximos(Balen et al ., 2003)

4.7 Ensaio bioquímicos

Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital Universitário Julio Muller. Pelo fato de vários esteróides examinados neste estudo sofrerem alterações com a fase do ciclo menstrual ou hora do dia, as amostras foram colhidas pela manhã, até o quinto dia do início do fluxo menstrual ou, estando a paciente em amenorréia, em qualquer dia, independente do tempo transcorrido desde a última menstruação, tendo-se o cuidado de marcar as colheitas com a dosagem de progesterona para certificação de que a amostra não tenha sido colhida após eventual ovulação. Os resultados foram validados sempre que os níveis de progesterona fossem $\leq 1,0$ ng/ml (≤ 8 nmol/l). Vinte mililitros de sangue foram colhidos após 10-12h de jejum. A concentração de glicose plasmática foi estimada pela reação de oxidase (Beckman glucose analyzer, Fullerton, CA, USA). Hemoglobina glicada foi estimada pelo método HPLC-Cromatografia Líquida de alta performance (Bio-Rad Laboratories, Hércules, CA, USA). Colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e colesterol de alta densidade (HDL) foram estimados pelos métodos enzimáticos (Wiener Lab BT 3000 plus, Rosário, Argentina). O colesterol de baixa densidade (LDL) foi calculado pela fórmula:

$LDL-c = CT - HDLc - TGD/5$ onde CT:colesterol total,TGD:triglicerídeos
lçe HDLc:Colesterol de alta densidade(Friedewald et al, 1972).

4.8 Teste da cortrosina

O teste da cortrosina foi realizado entre 8:00-9:00h, após jejum de 12 h, com a paciente sentada. Após punção venosa e fixação de cateter heparinizado, foram colhidos 5ml de sangue a vácuo em tubo Vacutainer® (Becton Dickison UK Ltd, Plymouth, Inglaterra). Fez-se então injeção em bolus de 0,25mg de ACTH 1-24 sintético (Synacthen®, Novartis Pharmaceuticals, NJ, USA), colhendo-se novas amostras 30 e 60 minutos após, para dosagem de 17α -hidroxiprogesterona, cortisol, androstenediona e progesterona. A resposta adrenal para cada hormônio foi avaliada pela área sob a curva (ASC), com inclusão do valor basal pela regra trapezóide e expressa em unidades nmol/l/60minutos e pelo incremento máximo determinado como a diferença do valor basal do valor máximo alcançado dividido pelo valor basal(valor máximo – valor basal/valor basal). Considerou-se resposta adrenal exagerada quando os níveis do cortisol 30 minutos após o estímulo foram $> 18\mu\text{g/dl}$ ou aumentados em pelo menos $7\mu\text{g/dl}$ ou,ainda,quando mostraram incremento $\geq 70\%$ (Gambineri et al, 2009).Esta resposta foi considerada ainda

amplificada quando os níveis de 17OHP foram $> 15\text{nmol/l}$ e $< 30,3\text{nmol/l}$, 30 e 60 minutos após injeção da cortosina(New et al, 1983).

4.9 Imunoensaios.

As dosagens hormonais foram processados no Instituto de Medicina Nuclear, Cuiabá, Mato Grosso. Os resultados foram validados sempre que os níveis de progesterona fossem $\leq 1,0\text{ ng/ml}$ ($< 8\text{nmol/l}$) . A progesterona plasmática foi medida por quimioluminescência, mostrando coeficientes de variação intra-ensaio de 4,6% e interensaio entre 3,3% e 3,8%, nas diferentes concentrações. As concentrações de testosterona total, estradiol e SHBG foram determinadas por eletroquimioluminescência. A imprecisão intra-ensaio da testosterona total foi de 2,1% e intra-ensaio de 3,8%. A variação da SHBG no mesmo ensaio foi de 4,1% e em diferentes ensaios de 5,4%. A 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, DHEAS, cortisol, FSH, LH, prolactina, insulina, TSH e tiroxina livre foram medidos por quimioluminescência. Todos os ensaios foram realizados usando kits comerciais seguindo as instruções do fabricante. Os coeficientes de variação intra-ensaios não excederam 5% para a totalidade destes hormônios.

4.10 Análise dos dados.

Os resultados estão resumidos em figuras e/ou tabelas. A distribuição de todos os dados foi examinada pelo teste de Lilliefors. Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média (\bar{x}) e desvio padrão (DP); variáveis com distribuição não paramétrica são apresentadas por mediana e intervalo de confiança (IC) de 95%. Comparações entre duas populações foram feitas pelo teste t de Student ou teste de medianas, de acordo com a distribuição dos dados. Possíveis associações entre variáveis com distribuição normal foram verificadas pelo coeficiente de correlação de Pearson (r). Associações entre variáveis com distribuição não paramétricas foram examinadas pelo coeficiente de correlação de Spearman (ρ). A força das correlações foram dimensionadas pelo teste t de Student não pareado. Exame de significância de proporções foi feito pelo teste de proporções. Valores de p menores que 0,05% foram considerados com significância estatística.

4.11 Aspectos éticos

As pacientes participantes tiveram toda assistência médica necessária, de forma individualizada e sem qualquer custo financeiro, nos ambulatórios

do Hospital Universitário Júlio Muller-UFMT e Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa -INTRO. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso (Apendice 2).

5- RESULTADOS

Resultados

Das 53 pacientes inicialmente incluídas, 66,1% foram definidas como brancas, 17% negras, 1,9% indígenas e 15% com miscigenação racial; 64,1% eram casadas, 32,1% solteiras, uma paciente era viúva e outra paciente não declarou seu estado civil (Apêndice 3), outras características clínicas são mostradas na tabela 2.

TABELA 2: Características clínico epidemiológicas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos, incluídas no estudo.

	53 Pacientes		33 Pacientes	
	n	%	n	%
Escolaridade				
Primeiro Grau completo	7	13,2	2	6,1
Segundo Grau completo	26	49,0	17	51,5
Terceiro Grau completo	11	20,8	10	30,3
Não informado*	9	17,0	4	12,1
Hábitos				
Tabagismo	4	7,6	4	12,1
Etilismo social	12	26,7	7	21,2
Atividade física	12	26,7	6	18,2
Aspectos clínicos				
Esterilidade	24	45,3	16	48,9
Amenorréia secundária	38	71,2	24	72,7
Ciclos >34 e <90 dias	2	3,8	14	42,4
Acne	25	47,2	10	30,3
Hirsutismo	16	30,2	7	21,2
Acantose nigricans	14	26,4	5	15,2

Entre os dados antropométricos, tinham altura de $1,6 \pm 0,1$ m, peso corporal de $75,7 \pm 8,8$ kg, IMC de $30,1 \pm 7,8$ kg/m² e razão cintura quadril de $0,8 \pm 0,1$ (Tabela 3).

TABELA 3- Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos incluídas no estudo.

Variáveis	N	Média	DP
Idade (anos)	53	26,0	5,1
Peso(Kg)	51	75,7	18,9
Estatura(m)	45	1,6	0,07
IMC(Kg/m ²)*	45	30,1	7,8
Superfície corporal(m ²)	46	1,8	0,3
Cintura(cm)	44	90,3	15,0
Quadril(cm)	44	107,3	14,6
Relação C/Q	44	0,8	0,07

*IMC:Índice de massa corporal, C:cintura, Q:quadril, N: número de pacientes, DP: desvio padrão.

O volume ovariano foi de $11,5 \pm 4,3$ cm³. As concentrações dos diferentes hormônios em condições basais são apresentadas na tabela 4.

Hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43/53 (81,1%) das pacientes com SOP, sendo IAL > 7 em 60,9%, testosterona ≥ 70 ng/dl em 37,5%, androstenediona > 8,7 nmol/l em 58,5% e DHEAS $\geq 6,7$ nmol/l em 29,2% (Tabela 5).

TABELA 4- Perfil hormonal das mulheres com síndrome dos ovários policísticos incluídas no estudo, em condições basais.

Exames	N	Média	DP	Mediana	IC(95%)
17-OH progesterona (nmol/l)*	53	4,1	2,8	3,6	(2,9-4,4)
TSH (μ UI/ml)*	45	2,1	1,1	1,9	(1,6-2,3)
Tiroxina livre (pmol/l)*	45	19,8	23,4	14,7	(7,9-21,5)
Prolactina (pmol)*	53	518,1	254	460,9	(397,5-530)
SHBG (nmol/l)*	44	28,5	16,8	23	(18,2-27,6)
DHEAS (μ mol/l)	48	5,2	2,75	4,7	(4,0-5,5)
Progesterona (nmol/l)*	45	2,1	1,5	1,7	(1,3-2,2)
Cortisol (nmol/l)*	53	343,8	140,9	314,5	(276,8-352,3)
Índice androgênio livre (IAL)*	41	9,8	6,1	8,9	(7,0-11)
Androstenediona (nmol/l)	53	10,5	5,2	9,8	(7,9-11,2)
Testosterona total (nmol/l)	48	2,3	1,1	2,2	(1,9-2,5)
Estradiol (pmol/l)	42	171,2	64,9	170,7	(151,1-109,3)
Insulina (pmol/l)	49	97,3	62,2	81,3	(65,9-100,8)

*Distribuição não paramétrica, N: número de pacientes, DP: desvio padrão, IC(95%) intervalo de confiança.

Ao exame de possível existência de resistência à insulina, 22/53 pacientes (41,5%) tinham níveis basais de insulina $>12,2\mu$ U/l e 16/42(38,1%) tinham SHBG < 20 nmol/l. Em 22/47 (46,8%) o HOMA-RI foi $\geq 2,8$.

TABELA 5- Proporção das pacientes com SOP e hiperandrogenismo bioquímico segundo as concentrações de DHEAS, T, A e IAL.

Pacientes	N	%
Testosterona		
≤ 70 (ng/ml) ou 2,4 (nmol/l)	30/48	62,5
≥ 70 (ng/ml) ou 2,4 (nmol/l)	18/48	37,5
DHEAS		
≤ 248 (µg/dl) ou 6,7 (µmol/l)	34/48	70,8
≥ 248 (µg/dl) ou 6,7 (µmol/l)	14/48	29,2
Androstenediona		
≤ 245 (ng/dl) ou 8,7 (nmol/l)	22/53	41,5
≥ 245 (ng/dl) ou 8,7 (nmol/l)	31/53	58,5
IAL (índice androgênio livre)		
< 7	16/41	39,1
≥ 7	25/41	60,9

N: número de pacientes.

Duas destas 53 pacientes (3,8%) foram excluídas após esta primeira análise por apresentarem níveis de 17-OHP4 > 30nmol/l 60 min após injeção de ACTH 1-24 e 18 foram também excluídas por não apresentarem hiperandrogenismo de fonte adrenal, objeto deste estudo.

Os dados antropométricos das 33 pacientes restantes para análise são mostrados na tabela 5; percebendo aí ser este grupo formado por pacientes jovens, com sobrepeso e distribuição de gordura tipo andróide.

TABELA 6- Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal incluídas no estudo.

Variáveis	N	Média	DP
Idade (anos)	33	25,1	5,0
Peso (Kg)	31	74,9	14,8
Estatura (m)	27	1,61	0,05
Superfície corporal (m ²)	27	1,8	0,2
IMC (Kg/m ²)*	27	28,8	6,0
Cintura (cm)	26	91,3	13,8
Quadril (cm)	26	107,4	12,9
Razão C/Q	26	0,85	0,08

*IMC: Índice de massa corporal, C: cintura, Q: quadril, N: número de pacientes, DP: desvio padrão.

Parâmetros bioquímicos e concentrações basais dos diferentes hormônios avaliados nestas mulheres são mostrados nas tabelas 7 e 8.

TABELA 7- Parâmetros bioquímicos das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal incluídas no estudo.

	N	Média	DP	Mediana	IC(95%)
Colesterol total (mmol/l)*	29	4,96	0,99	4,77	(4,41-5,13)
Triglicerídeos (mmol/l)	29	1,65	0,89	1,5	(1,18-1,84)
HDL -C (mmol/l)	26	1,2	0,28	1,22	(1,11-1,33)
LDL-C(mmol/l)	26	2,9	0,91	2,7	(2,35-3,05)
Glicemia (mmol/l)	30	4,8	0,74	4,8	(4,54-5,06)
Hemoglobina glicada (%)*	21	9,3	9,65	7,1	(2,98-11,2)

*Distribuição não paramétrica.

Pode se observar níveis elevados de hemoglobina glicada e triglicerídeos e níveis diminuídos do HDL-c. Os níveis de SHBG são baixos e de androstenediona, testosterona total e IAL elevados.

TABELA 8- Níveis hormonais basais nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

Exames	N	Média	DP	Mediana	IC
Insulina (pmol/l)	31	94,5	61,8	79,2	(57,4-100,9)
17-OH progesterona (nmol/l)*	33	4,5	2,3	4,2	(3,4-5,0)
TSH (μ UI/ml)*	31	2,0	1,3	1,8	(1,34-2,26)
Tiroxina livre (pmol/l)*	28	15,3	21,6	15,3	(7,3-23,3)
Prolactina (pmol/l)*	33	545,7	286,2	466,5	(368,3-564,2)
SHBG (nmol/l)	26	27,7	14,5	24,5	(18,9-30)
DHEAS (μ mol/l)	30	5,7	2,6	5,6	(4,7-6,6)
Progesterona (nmol/l)	26	1,5	1,0	1,5	(1,06-1,9)
Cortisol (nmol/l)*	32	300,7	221,7	328,9	(222,7-378,8)
Índice Androgênios livres (IAL)(%)	24	11,1	6,5	10,0	(7,4-12,6)
Androstenediona (nmol/l)	29	12,8	4,0	12,2	(10,8-13,7)
Testosterona total (nmol/l)	29	2,6	1,2	2,4	(2,0-2,9)
Estradiol (pmol/l)	23	198,2	63,6	183,6	(157,6-209,6)

*Distribuição não paramétrica. N: numero de pacientes, DP:desvio padrão, IC: intervalo de confiança.

Nestas pacientes com hiperandrogenismo adrenal, insulina basal $>12,2$ μ U/l foi encontrada em 14 pacientes (42,4%), a SHBG foi < 20 nmol/l em 11/27 (40,7%) e HOMA-RI $>2,8$ em 14/29 (48,3%). A comparação das concentrações dos androgênios entre as 53 mulheres inicialmente avaliadas com as pacientes portadoras de hiperandrogenismo adrenal é mostrada na tabela 9.

TABELA 9- Correlação entre as concentrações dos diferentes hormônios entre pacientes com SOP (n=53) e subgrupo de pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal (n=33).

Hormônios	SOP Total			SOP Hiperandrogenismo Adrenal			p
	N	Mediana	IC	N	Mediana	IC	
17-OHprogesterona (nmol/l)*	53	3,6	(2,9-4,4)	33	4,2	(3,4-5,0)	0,051
TSH (μUI/ml)*	45	1,9	(1,6-2,3)	31	1,8	(1,34-2,26)	0,373
Tiroxina livre (pmol/l)*	45	14,7	(7,9-21,5)	28	15,3	(7,3-23,3)	0,725
Prolactina (pmol)*	53	460,9	(397,5-530)	33	466,5	(368,3-564,2)	0,813
SHBG (nmol/l)*	44	28,5	(18,2-27,6)	26	24,5	(18,9-30)	0,966
DHEAS (μmol/l)	48	4,7	(4,0-5,5)	30	5,6	(4,7-6,6)	0,276
Progesterona (nmol/l)*	45	1,7	(1,3-2,2)	26	1,5	(1,06-1,9)	0,304
Cortisol (nmol/l)*	53	314,5	(276,8-352,3)	32	328,9	(222,7-378,8)	0,210
Índice androgênicos livres(IAL)*	41	8,9	(7,0-11)	24	10,0	(7,4-12,6)	0,414
Androstenediona (nmol/l)	53	9,8	(7,9-11,2)	29	12,2	(10,8-13,7)	0,007
Testosterona total (nmol/l)	48	2,2	(1,9-2,5)	29	2,4	(2,0-2,9)	0,293
Estradiol (pmol/l)	42	170,7	(151,1-190,3)	23	183,6	(157,6-209,6)	0,108
Insulina (pmol/l)	49	81,3	(65,9-100,8)	31	79,2	(57,4-100,9)	0,974

*Distribuição não paramétrica, N: número de pacientes, IC: intervalo de confiança, P:

O volume ovariano foi de $12,1 \pm 3,9 \text{ cm}^3$. Dentre estas 33 pacientes com hiperandrogenismo adrenal o DHEAS foi $>6,7 \mu\text{mol/l}$ em 13/33 (39,4%) pacientes e a A foi $> 8,7 \text{ nmol/l}$ em 31/33 (93,4%), 26 (78,8%) tinham $17\text{OHP}_4 \leq 2 \text{ ng/ml}$ ($\leq 6 \text{ nmol/l}$) e 7 (21,2%) entre 2,1 ng/ml e 3,1 ng/ml (6,3-9,3 nmol/l). Sessenta minutos após injeção de ACTH 1-24, 29/33 (87,8%) tiveram as concentrações de 17-OHP entre 2ng/ml-10ng/ml (6nmol/l-30nmol/l), sendo que em 7 delas (21,2%) as concentrações ficaram

entre 15 nmol/ml-30nmol/l. Em 5 destas pacientes(15,1%) as concentrações de 17-OHP4 foram > 15 nmol/l já no 30º min após a injeção de cortrosina. Os níveis do cortisol foram > 18µg/dl ou sofreram aumento de 7µg/dl em relação ao basal em 28/32 (90,3%) dos pacientes.

O exame das taxas de pacientes nos dois grupos com resistência à insulina(RI) é mostrada na tabela 10.

TABELA 10-Comparação das taxas de resistência à insulina entre todas pacientes com síndrome dos ovários policísticos e o subgrupo com hiperandrogenismo adrenal, segundo diferentes parâmetros.

Parâmetro	SOP Todas n(%)	SOP hiperandrogenismo adrenal n(%)	p
Insulina >12,2 µUI/ml	22(41,5%)	14(42,4%)	0,443
SHBG < 20 nmol/l	16(38,1%)	11(40,7%)	0,486
HOMA-RI > 2,8	22(46,8%)	14(48,3%)	0,454

A resposta adrenal ao ACTH -1-24, examinada tanto por incremento como pela e área sobre a curva dos hormônios, cortisol, 17-OHP4, A e P4 é mostrada na tabela 11.

TABELA 11-Resposta adrenal ao estímulo com ACTH 1-24 nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

Hormônio	Incremento (0'-60')	Área sob a Curva (nmol/l.60min)	
	IC(95%)	Média	DP
Cortisol(nmol/l)	153(118-202)	35355	7165
Androstenediona(nmol/l)	32(22-38)	920,6	392,1
17-hidroxiprogesterona(nmol/l)*	163(82-244)	561,0	247,4
Progesterona(nmol/l)	79(34-124)	127,7	60,3

*Distribuição não paramétrica

A possível influência da insulina sobre a esteroidogênese adrenal em condições basais é examinada na figura 2, onde pode se observar que

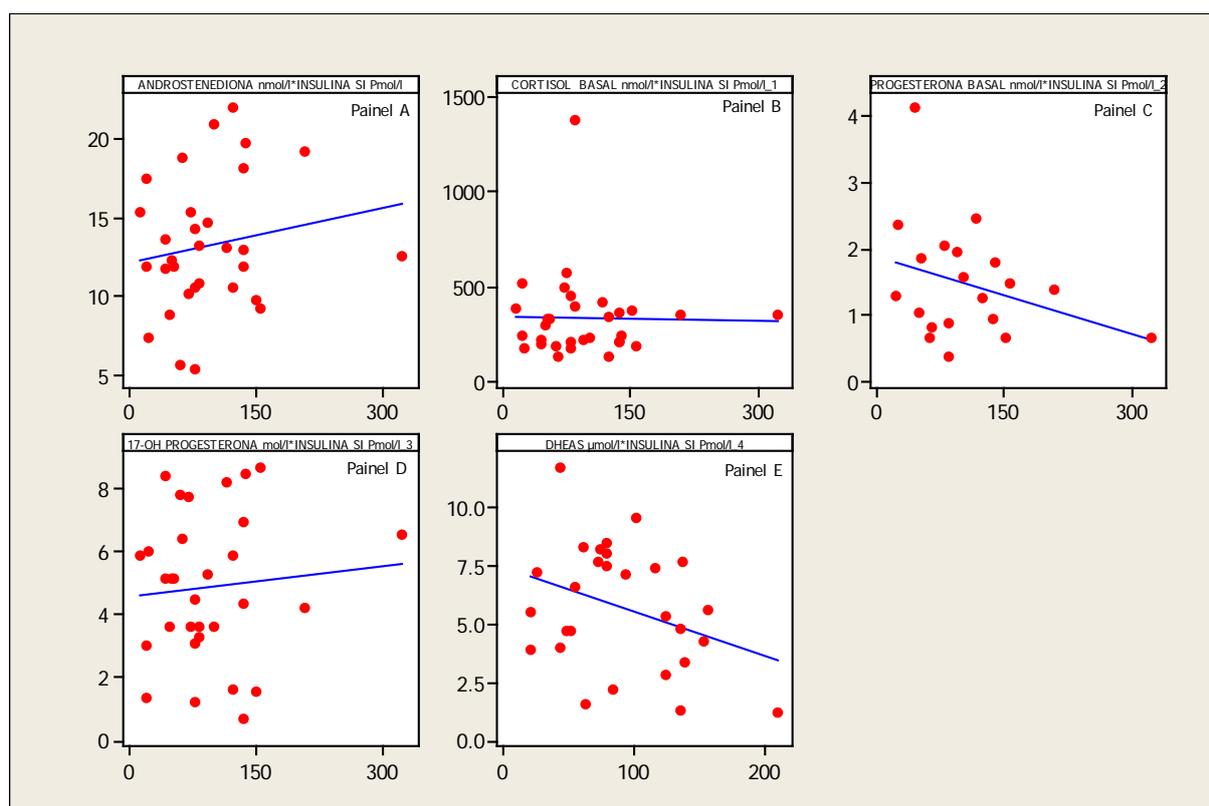


Figura 2: Correlação entre a insulina e 17-OHprogesterona (Painel A), cortisol (Painel B), androstenediona (Painel C), progesterona (Painel D) e DHEAS (Painel E), em condições basais.

não se detectou correlação entre as concentrações de insulina e DHEAS ($r=-0,2$; $t=-1,2$; $p=0,2$), insulina e 17-OHP4 ($\rho=0,06$; $t=0,9$; $p=0,7$), insulina e androstenediona ($r=0,2$; $t=0,9$; $p=0,3$), insulina e cortisol ($r=-0,02$; $t=-0,1$; $p=0,9$) ou insulina e progesterona ($\rho=-0,35$; $t=-1,4$; $p=0,2$). Do mesmo modo, as concentrações de insulina não mostraram correlação com os níveis destes esteróides observados 60 min após estímulo com ACTH 1-24 (figura 3).

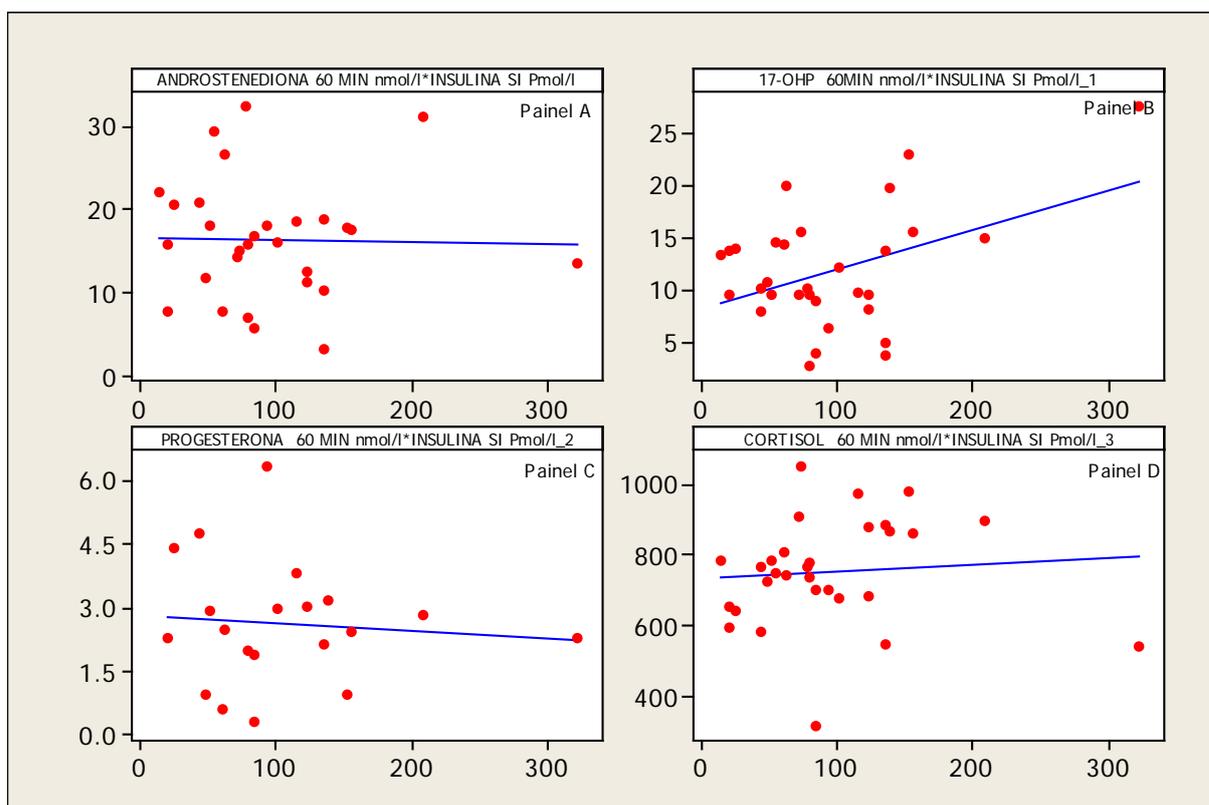


Figura 3: Correlação entre a insulina e androstenediona (Painel A), 17-OH progesterona (Painel B), progesterona (Painel C) e cortisol (Painel D), 60 min após estímulo adrenal do ACTH 1-24.

No exame de possível participação do estradiol sobre a função adrenal, não se detectou correlação entre níveis basais de estradiol e DHEAS ($\rho=0,1$;

$t=0,46$; $p =0,6$) estradiol e 17-OHP4 ($\rho=0,2$; $t=1,0$; $p =0,2$), estradiol e androstenediona ($\rho=0,3$; $t=1,7$; $p=0,09$) ou estradiol e cortisol ($\rho=0,2$; $t= -1,2$; $p =0,2$) (figura 4).

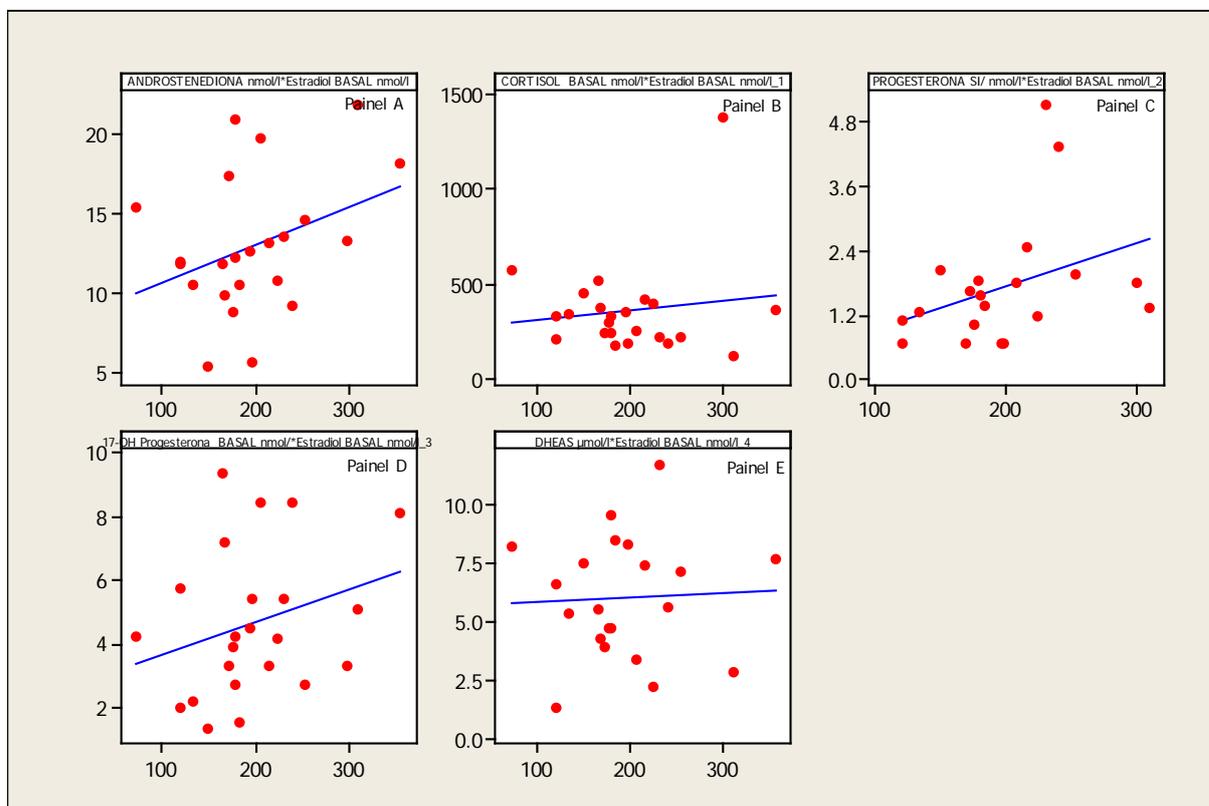


Figura 4: Correlação entre estradiol e 17-OH progesterona (Painel A), cortisol (Painel B), androstenediona (Painel C), progesterona (Painel D) e DHEAS (Painel E), em condições basais, nas pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

Do mesmo modo, as concentrações de estradiol não mostraram correlação com a resposta destes esteróides 60 min após estímulo com ACTH 1-24 (figura 5).

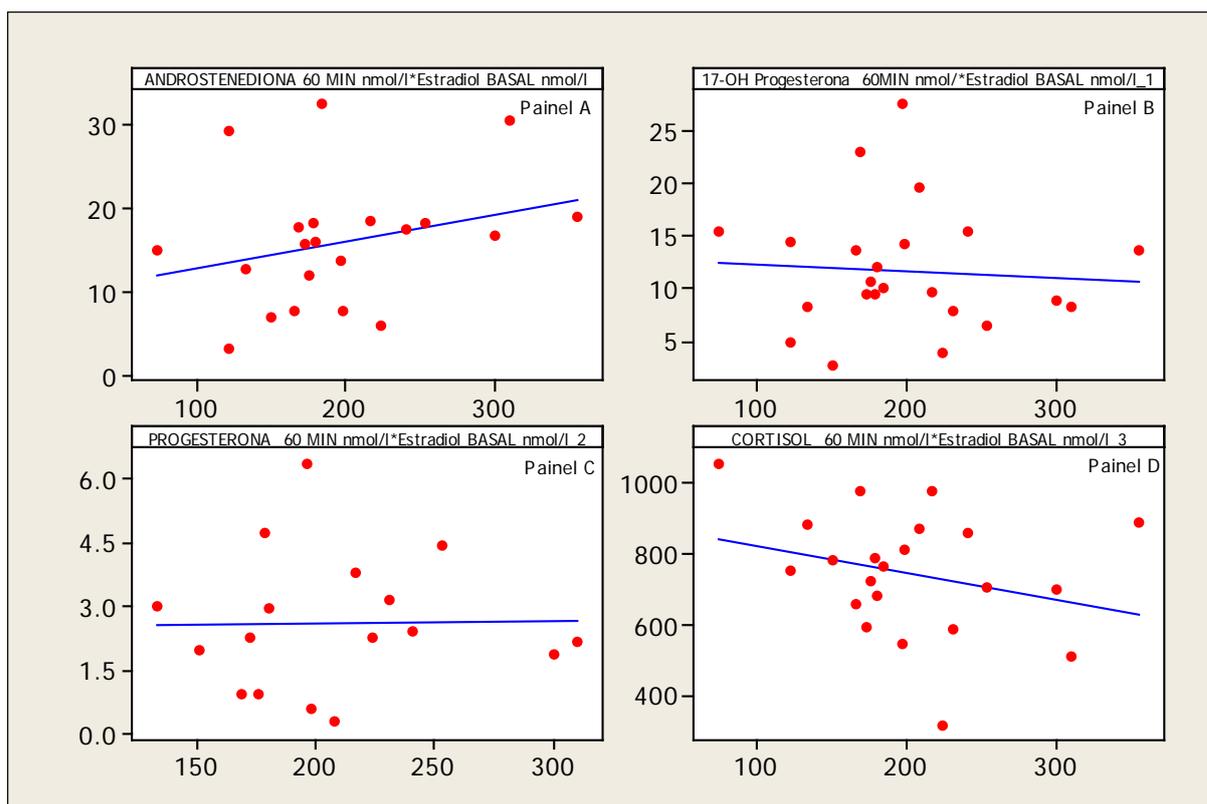


Figura 5: Correlação entre o estradiol e androstenediona (Painel A), 17-OH progesterona (Painel B), progesterona (Painel C) e cortisol (Painel D), 60 min após estímulo adrenal do ACTH 1-24.

O exame da atividade da enzima 3β -HSD em condições basais mostrou razão A/DHEAS de 1,6 nmol/l (IC95% 0,74-2,56), razão 17-OHPE/17-OHP4 de $4,0 \pm 2,0$, razão 17-OHP4/17-OHPE de 0,26 μ mol/l (0,08-0,44) e de 17-OHPE/Cortisol de 1,89 nmol/l (IC95% 1,27-2,51). A citocromo P450c17 α , na sua ação 17-hidroxilase, mostrou razão 17-OHP4/P4 de 2,8 nmol/l (IC 95%, 1,74-3,98), de 17-OHP4/Cortisol de 1,37 nmol/l (IC 95%, 10,1-17,3) e de A/Cortisol de 0,04 μ mol/l (0,02-0,05). Na ação da 17,20 liase a razão DHEAS/17-OHPE foi de $0,78 \pm 0,31$ μ mol/l e de A/17-OHP4 de 2,61 nmol/l (IC95% 1,51-3,71). A ação da enzima 21-

hidroxilase, examinada pela razão 11-deoxicortisol/17-OHP4, foi de 2,1 nmol/l (IC 95%, 1,4-2,8).

Após estímulo adrenal com ACTH sintético o exame da atividade da citocromo P450c 17-hidroxilase pela razão 17-OHP4/P4 aumentou de 2,8 para 4,1 (incremento de 46% após 60 min) e a razão 17OHP4/Cortisol de 1,37 para 1,49 (acrécimo de 9%). A atividade da 17,20 liase da citocromo P450, avaliada pela razão A/17OHP4 diminuiu de 2,6 em condições basais para 1,62, 60 min após ACTH (decrécimo de 38%).

6.DISSCUSSÃO

Discussão

O presente estudo, utilizando os critérios de Roterdã modificados (Azziz et al., 2005,2006) para identificar pacientes com SOP, reexamina a contribuição da supra renal na produção de androgênios, nestes pacientes. Hiperandrogenismo, clínico ou bioquímico, é critério utilizado para definir a SOP. No entanto, a definição de hiperandrogenismo bioquímico é limitada pela coexistência de diferentes androgênios, variação na definição de parâmetros de cortes entre população normal e os diferentes fenótipos da SOP e, ainda, pela variabilidade e imprecisão dos métodos empregados na quantificação dos androgênios (Azziz et al., 2006). Usando critérios parecidos aos utilizados no presente estudo na definição de hiperandrogenismo bioquímico (DHEAS > 245-275 ng/dl; testosterona total > 70-80 ng/dl e IAL>7), a prevalência de hiperandrogenismo na SOP tem sido constatada entre 75%- 78% em alguns estudos com inclusão de grande número de pacientes (Azziz et al., 2004; Huang et al., 2010). Infelizmente, as concentrações de androstenediona não foram consideradas nestes estudos para melhor comparação.

No presente estudo, utilizando tanto os padrões publicados em estudos robustos (Cumming et al., 1985; Azziz et al., 2004; Hahn et al.,

2007; Kauffman et al., 2008) como níveis de corte fornecidos pelos fabricantes dos testes usados, hiperandrogenismo bioquímico foi identificado em 81% das pacientes com SOP, resultado compatível com as prevalências já relatadas (Hahn et al., 2005; Chang et al., 2005; Azziz et al., 2006).

Entre os marcadores utilizados para identificar hiperandrogenismo, a elevação do índice de androgênios livres, como parâmetro isolado, foi o mais freqüentemente alterado no presente estudo, estando elevado em 61% das pacientes. Este resultado também é confirmatório de observações anteriores nas quais a elevação da testosterona livre tem valor preditivo positivo em torno de 60% (Huang et al., 2010). Elevação isolada da testosterona livre tem sido identificada entre 55%-57% das pacientes com SOP (Azziz et al., 2004; Huang et al., 2010), só da testosterona total entre 33% - 38% (Azziz et al., 2004; Huang et al., 2010) e da androstenediona entre 13% e 18%(Knochenhauer et al., 1998; Willenberg et al., 2008). O estudo atual, considerando todas as 53 pacientes, mostra resultados semelhantes: elevação isolada da testosterona em 37,5%, da DHEAS em 29,2% e da androstenediona em 58,5%.

Havendo hiperandrogenismo bioquímico, outro aspecto relevante é a definição da fonte responsável pelo excesso de androgênios. Enquanto estudos anteriores indicavam prevalência de hiperandrogenismo adrenal

entre 40-70% das pacientes (Wild et al., 1983; Hoffman et al., 1984), os estudos mais recentes estimam esta prevalência entre 20-70% e a relacionam à idade das pacientes incluídas (Carmina et al., 1992; Carmina et al., 1995; Ditkoff et al., 1995; Moran et al., 1999). No presente estudo, incluindo níveis de DHEAS e A, a prevalência de hiperandrogenismo adrenal foi de 62%, estando o DHEAS elevado em 39% e a androstenediona em 60%. Considerando como limites $\text{DHEAS} \geq 248 \mu\text{g/dl}$ e $\text{androstenediona} \geq 245 \text{ ng/dl}$, a prevalência de hiperandrogenismo adrenal de 39% encontrada neste estudo, quando se incluiu apenas o DHEAS, e de 62% quando se incluiu também a androstenediona, confirma a importância da hiperfunção adrenal nas pacientes com SOP. Mesmo com a nova sistematização diagnóstica. Como em pacientes normais quase todas as moléculas de DHEA (80%) e DHEAS (95%) são de origem adrenal, é plausível que o presente estudo tome estes esteróides como principais marcadores da função adrenal nas pacientes com SOP. A inclusão da androstenediona é justificada pelo fato de que este esteróide tem como precursores o DHEAS e a 17-hidroxiprogesterona, explicando então sua elevação em grande número de pacientes com hiperandrogenismo adrenal (Azziz et al., 1998; Chang et al., 2005; Kumar et al., 2005).

Tomando em conjunto elevação do DHEAS e androstenediona, hiperandrogenismo adrenal tem sido reportado entre 23-57% (Moran et al,

1999; Uncu et al, 2007). Esta variação na prevalência de hiperandrogenismo adrenal pode ser atribuída às diferentes populações examinadas, aos diferentes ensaios usados e inclusão ou não da androstenediona como marcador de fonte adrenal.

A função adrenal tem sido intensamente comparada entre pacientes com SOP e controles normais. Ainda que a produção de cortisol esteja fortemente sob controle do ACTH, o excesso de androgênios adrenais nas pacientes com SOP pode ter controle mais complexo, dissociando-se do cortisol. Tem sido também postulado existir hiperatividade corticoadrenal intrínseca, já que níveis séricos e ritmo diário do ACTH são iguais entre mulheres normais e pacientes com SOP (Horrocks et al., 1983; Stewart et al., 1993). Assim, ainda que os androgênios adrenais estejam aumentados na SOP, os mecanismos deste excesso são ainda incertos. Na SOP parece haver níveis normais de ACTH, pulsatilidade normal, mas hiperatividade adrenal amplificando sua ação. Tem se atribuído esta resposta amplificada a fatores adrenais parácrinos ou intrácrinos, desregulação enzimática ou a fatores extra adrenais como insulina, fatores de crescimento e esteróides ovarianos (Fruzzetti et al., 1985; Lanzone et al., 1992; Gonzalez, 1997; Azziz et al., 1998; Legro, 2000). Neste contexto, influência da insulina, estradiol e testosterona tem sido examinada em poucos estudos (Lanzone et al, 1994).

Parece não haver defeito enzimático específico na SOP, mas cerca de 40 a 60% das pacientes com SOP mostram hiperandrogenidade adrenal generalizada na secreção do cortisol e função esteroidogênica com excesso de androgênios (Homburg et al., 1996; Ehrmann et al., 1992; Gambineri et al., 2006). Este excesso dos androgênios tem sido observado tanto em condições basais como após estímulo adrenal com ACTH. No presente estudo os níveis de cortisol ultrapassaram 18µg/dl (496 nmol/l) 60 min após estímulo com cortrosina em 90% dos pacientes, sofrendo incremento de 153%. Comparando com a literatura, este resultado confirma haver hiperatividade adrenal, na síntese do cortisol, geralmente entre 118%-162% em pacientes com SOP (Gonzalez-Gonzalez et al., 1998; Luboshitzky et al., 2003; Guido et al., 2004; Azziz et al., 2004; Escobar Morreale et al., 2008). Em relação à secreção de 17-OHP4, 15%-21% das pacientes apresentaram resposta adrenal amplificada no presente estudo, tendo sofrido incremento em seus níveis de 4,2nmol/l para 11,8 nmol/l(incremento de 163%). No conjunto das pacientes, a elevação nos níveis de 17-OHP4 é semelhante aos observados em outros estudos (Luboshitzky et al., 2003; Escobar Morreale et al., 2008), com elevação entre 64%-160% na SOP e de cerca de 80% em pacientes controles (Sahin e Kelestimur, 1997; Kelestimur e Sahin, 1999; Carbutaru et al., 2004; Escobar-Morreale et al., 2008).

Considerando a resposta dos androgênios adrenais ao ACTH, excesso de DHEAS tem sido observado em cerca de 42% das pacientes com SOP (Laue et al., 1991; Azziz et al., 1991; Azziz et al., 1998). Pelos níveis de DHEAS, o presente estudo revelou hiperatividade em 39% das pacientes com SOP. O incremento da androstenediona ao estímulo com ACTH 1-24 tem sido maior nas pacientes com SOP, quando comparadas com mulheres normais: incremento entre 34-95% na SOP versus incremento entre 30%-45% nos controles (Sahin e Kelestimur, 1997; Kelestimur e Sahin, 1999; Carbunaru et al., 2004). O incremento de 32% observado no presente estudo em pacientes com hiperandrogenismo adrenal, não indica haver maior produção de androstenediona nesta síndrome.

Avaliação da resposta adrenal ao ACTH 1-24 pela área sob a curva até 2 horas após a injeção tem sido examinada na SOP. A área do cortisol foi calculada em 40.300 nmol/l.60 min em pacientes com SOP e 32.900 nmol/l.60 min em mulheres normais (Puurunen et al., 2009). No presente estudo, a área total do cortisol 35.355 nmol/l.60 min, não permite conclusão, já que o presente estudo tem a limitação de usar controles históricos apenas e não incluiu indivíduos normais. A área total de 17-OHP4 tem sido estimada em cerca de 500 nmol/l.60 min, cerca de 31-81 nmol/l.60 min maior do que a área sob curva observada em mulheres normais (Sahin e Kelestimur, 1997; Unlühizarci et al., 1999; Puurunen et

al., 2009). No presente estudo a área de 561nmol/l.60 min nas pacientes com SOP portadoras de hiperandrogenismo adrenal confirma resposta adrenal amplificada nestas mulheres. Na literatura, a resposta da androstenediona tem também sido maior em pacientes com SOP quando comparada a indivíduos normais (área de 800 nmol/l.60 min versus 600 nmol/l.60 min) (Unlühizarci et al., 1999; Puurunen et al., 2009). No presente estudo, os níveis de androstenediona somaram 920,6 nmol/l.60 min e não parece ser muito diferente, apesar de considerar apenas as pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

Estudos mostrando que pacientes com SOP e resistência à insulina têm os androgênios adrenais DHEAS e androstenediona em menores concentrações, atribuem este fato à capacidade da insulina inibir a atividade da citocromo P45017 α e/ou 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (Dóí et al., 2006). A citocromo P450c17 α , catalizadora da conversão da pregnenolona em DHEA/ DHEAS via delta-5 e progesterona em androstenediona, via delta-4, nas atividades seqüenciais 17- hidroxilase e 17,20 liase, parece ser estimulada/desregulada pela hiperinsulinemia nas pacientes com SOP (Rosenfield et al., 1990; Ehrmann et al., 1992; Moguetti et al., 1996; Guido et al., 2004). São vários os estudos mostrando que a diminuição da insulina resulta em diminuição dos níveis de androgênios (Nestler et al., 1987; Diamond et al., 1991). De fato, a diminuição da insulinemia pelo uso de

medicamentos sensibilizadores dos receptores da insulina têm mostrado ser capaz de atenuar a síntese de androgênios adrenais ao diminuir a atividade da citocromo P450c17 α (La Marca et al., 1999). No entanto, outros estudos mostram que a diminuição da insulina resulta, na verdade, em maior atividade da citocromo P450c17 α (Moggetti et al., 1996; Nestler e Jakubowicz., 1997; Guido et al., 2004). No entanto o presente estudo não houve correlação entre níveis de insulina e as razões DHEAS/17-OHPE via delta-5 ($p=0,509$) e A/17-OHP4 via delta-4 ($p=0,488$), sugerindo pouco impacto da insulina sobre as atividades 17-hidroxilase e 17,20 liase. Estas inconsistências podem ser resultado da influência de outros fatores de confundimento ainda não examinados até o momento. É certo apenas que a hiperinsulinemia correlaciona-se com níveis mais baixos de DHEAS (Pasquali et al., 1983;Smith et al., 1987; Nestler et al., 1989;Farah et al., 1990; Unluhizarci et al., 1999). O mecanismo é incerto, podendo haver alteração da atividade 17,20 liase (Nestler et al., 1990) ou não (Azziz et al., 1995), ou ainda diminuição da atividade da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase (Suhail et al., 2006).

A produção de androgênios adrenais pode ainda estar ligada aos níveis de prolactina, mas pacientes com prolactina elevada foram excluídas do presente estudo, não permitindo esta avaliação. Os níveis de estradiol e testosterona, principais esteróides ovarianos com possível repercussão

sobre a produção dos androgênios na adrenal, não demonstraram impactar de modo significativo os androgênios nas pacientes examinadas no presente estudo. Na SOP os níveis séricos de estradiol são comparáveis com os da fase folicular precoce do ciclo menstrual. Não havendo a posição do efeito da progesterona diz se haver hiperestrogenismo relativo. Estudos anteriores mostraram ser possível a modulação da esteroidogênese adrenal pelos estrogênios (Ditkoff et al., 1995). O presente estudo examinou esta possibilidade e não foi capaz de mostrar correlação entre estradiol com DHEAS, A, P4, 17-OHP4 ou cortisol. É possível que o número de pacientes examinadas tenha sido insuficiente, já que houve tendência a demonstrar correlação positiva entre estradiol e androstenediona ($p=0,09$). Parece que os estrogênios têm a capacidade de estimular a atividade da 17,20 liase, na via delta-4 (Lobo et al., 1982).

Hiperplasias adrenais por deficiências das enzimas 11-hidroxilase, 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase e 21-hidroxilase foram excluídas do estudo. Embora nível basal de 17OHP < 2ng/ml (6 nmol/l) praticamente descarta deficiência da 21-hidroxilase, mesmo a forma de manifestação tardia, com valor preditivo negativo de quase 100% (Azziz e Zacur, 1989), o presente estudo, efetuando teste de cortrosina em pacientes com SOP com níveis basais de 17-OHP4 a partir 1,0 ng/ml, identificou duas pacientes (3,7%) com provável polimorfismo genético e níveis de 17OHP >

10ng/ml (30 nmol/l) 60 minutos após injeção de ACTH 1-24. Outros têm relatado que até 10% - 13% das pacientes com deficiência da 21-hidroxilase podem ter níveis basais de 17OHP4 < 2 ng/ml, usualmente > 1,0ng/ml (New et al., 1983; Fiet et al., 1988; Azziz et al., 1999; Pall et al., 2010). Logo, a liberalidade no teste da cortrosina em pacientes com hiperandrogenismo adrenal e 17-OHP4 >1 ng/ml e < 2 ng/ml maximiza a detecção da deficiência da 21-hidroxilase nas formas com manifestação tardia e torna mais preciso o diagnóstico de SOP.

Tem se postulado a existência de defeitos enzimáticos leves na SOP. No presente estudo mulheres com SOP e hiperandrogenismo adrenal tiveram estes aspectos examinados. As atividades das enzimas que integram a cadeia esteroidogênica adrenal podem ser examinada tanto pela razão precursor/produto como pela razão produto/precursor (Bayoumi e althman, 2001;Dolfing et al., 2003). No exame da razão precursor/produto a deficiência enzimática é identificada pela elevação desta razão. No exame da razão produto/precursor o resultado é inverso, e a deficiência da enzima é presumida pela diminuição desta fração.

A atividade da enzima 3 β -HSD está associada à produção de 17-OHPE e DHEAS, a partir da pregnenolona na via delta-5. A elevação destes androgênios em condições basais, ou após estímulo adrenal com ACTH 1-24, reflete deficiência desta enzima, ao não converter de modo

adequado a 17-OHPE em 17-OHP4 (figura 1). Pacientes com SOP, independentemente da fonte do hiperandrogenismo, têm mantido variação na atividade da 3 β -HSD. No presente estudo a razão 17-OHPE/17-OHP4 de $4,0 \pm 2,0$ sugere atividade normal desta enzima em condições basais, já que em estudos anteriores controlados apenas razão acima de 6,4 indicou insuficiência desta enzima em pacientes com SOP (Pang et al., 1985). No presente estudo, quando foi avaliada a razão 17-OHP4/17-OHPE (produto/precursor) a razão de 0,26 em níveis basais não se modificou após 60 min do estímulo adrenal, sugerindo atividade estável desta enzima; resultado já observado em outro estudo (Bayoumi e Althman, 2001). Por outro lado, quando se considera apenas pacientes com níveis elevados de DHEAS esta razão pode indicar algum déficit na atividade da 3 β -HSD (Zerah et al., 1991; Gonzalez et al., 1991) . A diminuição da razão A/DHEAS a níveis <1,5 parece indicar menor atividade da 3 β -HSD nas pacientes com hiperandrogenismo adrenal (Doi et al., 2006). No presente estudo a razão A/DHEAS de 1,6 é limítrofe, sugerindo discreto aumento na atividade 3 β -HSD. Esta discordância talvez possa ser explicada pelas populações diferentes, em relação a outros fatores de confundimento não considerados. Sabe-se que pacientes com resistência à insulina manifestam níveis menores de DHEAS e A e este assunto não foi examinado no

presente estudo (Moguetti et al., 1996), embora não tenha sido possível documentar correlação negativa entre níveis de insulina e DHEAS.

As atividades 17-hidroxilase e 17,20 liase têm origem na mesma enzima citocromo P450c 17 α . Na via delta-4, pela atividade 17-hidroxilase a enzima liga a progesterona e a converte em 17-OHP4 e pela atividade 17,20 liase converte a 17-OHP4 em androstenediona; nesta via, pacientes com SOP têm mostrado variação na atividade 17-hidroxilase (P4 \rightarrow 17-OHP4) e aumento na atividade 17,20 liase(17-OHP4 \rightarrow A) (Ditkoff et al., 1995; Gonzalez et al., 1996). Enquanto alguns estudos não têm sido capazes de encontrar desregulação da citocromo P450c (Carmina et al., 1990; Azziz et al., 1995; White et al., 1995), a maioria afirma haver hiperfunção desta enzima na SOP (Barnes et al, 1989;Azziz et al., 1990; Rosenfield et al., 1990; Erhman et al, 1992; Gonzalez et al., 1996; Gonzalez et al., 1997; Sahin et al., 1997; Unlühizarci et al., 1999; Çolak et al., 2002).

Utilizando a razão molar entre produto e precursor a atividade da citocromo P450c17 α foi examinada em detalhes no presente estudo, tanto em condições basais como após o teste da cortrosina. Na atividade da enzima 17-hidroxilase, razão molar produto/precursor 17-OHP4/P4 de 2,8 sugere hidroxilação normal da progesterona e atividade 17-hidroxilase normal, quando comparada com controles históricos de 3,0 (Ditkoff et al.,

1995). Este resultado difere de Ditkoff que encontrou razão de 4,2 em pacientes com SOP mas equipara-se à razão de 1,6 encontrada por Guido em pacientes com SOP e 1,8 por Gonzalez (Gonzalez, 1999; Guido et al., 2004). A atividade desta enzima não foi examinada na via delta-5 no presente estudo.

Tem se observado heterogeneidade na atividade da 17,20 liase nas pacientes com SOP (Carmina e Lobo, 1990; Ditkoff et al, 1995; Gonzalez et al., 1996). As atividades diferentes observadas entre estudos têm sido postuladas às diferentes concentrações de estradiol, esteróide capaz de aumentar a atividade desta enzima (Lobo et al., 1982; Ditkoff et al, 1995). No entanto, esta maior atividade enzimática dependendo dos níveis de estradiol, não é sempre observada. Alguns estudos que examinaram a atividade liásica na via delta-5 (razão DHEAS/17-OHPE) não conseguiram demonstrar influência dos estrogênios nesta enzima (Polderman et al., 1990; Ditkoff et al., 1995) . No presente estudo não se observou correlação entre os níveis de estradiol e atividade 17,20 liásica. Utilizando a razão precursor/produto, 17-OHP4/A foi observado maior atividade 17,20 liase em pacientes com SOP (Bayoumy e Alothman, 2001) . Do mesmo modo a razão produto/precursor A/17-OHP4 de 2,1 mostrou haver hiperatividade desta enzima nestes pacientes (Gonzalez et al., 1996) . No presente estudo, a razão molar A/17-OHP4 de 2,6 sustenta este resultado de maior atividade

da 17,20 liase na via delta-4. A razão encontrada de 0,78 na via delta-5 (17-OHPE/DHEAS), não sugere aumento nesta via. Resultado já examinado em estudo anterior (Ditkoff et al., 1995) . Em adição, outro estudo, utilizando esta mesma razão molar produto/precursor mostrou atividade liásica diferente entre pacientes com SOP (4,7) e controles (2,2) (Ditkoff et al., 1995) .

7- CONCLUSÕES

7-Conclusões

A prevalência de hiperandrogenismo bioquímico foi de 81%. Hiperandrogenismo adrenal foi encontrado em 62% das pacientes. Dentre as 33 mulheres com hiperandrogenismo adrenal, 42% apresentaram resistência à insulina. Na resposta adrenal ao estímulo com cortrosina observa-se um incremento no cortisol de 153%, na androstenediona de 32%, 17OHP4 163% e progesterona 79%. Não se detectou correlação entre as concentrações basais de insulina e estradiol com cortisol e androgênios. Hiperatividade adrenal foi observada, por maior secreção de 17-OHP4, em 21% das pacientes e, por maior secreção de cortisol, em 90% delas. Em condições basais, observou-se discreto aumento na atividade da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase e desregulação da P450c com maior atividade 17,20 liase.

8-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8-Referências bibliográficas

Abraham GE, Chakmakjian ZH. Serum steroid levels during the menstrual cycle in a bilaterally adrenalectomized woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37(4): 581–7.

Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39(2): 340–6.

Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(9): 4343-50.

Asunción M, Calvo RM, San Millán 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 RA, Nestler JB, Dewailly D. Abnormalities of adrenocortical steroidogenesis in PCOS. In *Androgen Excess Disorders in women*. eds. Lippincott-Raven. Philadelphia PA. 1997; pp 403-14.

Azziz R. Adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002; 9(6): 469-74.

Azziz R, Boots LR, Parker CR Jr, Bradley E Jr, Zacur HA. 11 beta-hydroxylase deficiency in hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1991 ; 55(4): 733-41.

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.

Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: A reappraisal. *Fertil Steril*. 2005; 83(5): 1343-6.

Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*. 2003; 101(5): 995-1007.

Azziz R, Black G, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*.1998; 83(7): 2317-23.

Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR. 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168(3): 889-95.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. 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.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91(2): 456-88.

Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78(4): 810-5.

Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR Jr, Boots LR. Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women: Highly variable response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6): 2513-7.

Azziz R, Koulianos G. Adrenal androgens and reproductive aging in females. *Semin Reprod Endocrinol.* 1991; 9(3): 249-60.

Azziz R, Owerbach D. Molecular abnormalities of the 21-hydroxylase gene in hyperandrogenic women with an exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172(3): 914-8.

Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(2): 400-5.

Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 ; 89(2):453–62.

Azziz R, Bradley E Jr, Huth J, Boots LR, Parker CR Jr, Zacur HA. Acute adrenocorticotropin-(1-24) (ACTH) adrenal stimulation in eumenorrheic women: reproducibility and effect of ACTH dose, subject weight, and sampling time. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 ; 70(5): 1273-9

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, Zacur A. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnostic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 69(3): 577-84.

Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril.* 1999; 72(5): 915-25.

Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, Van Look PF. Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977; 45(4): 798-801.

Bayoumy HA, Alothman NA. Adrenal contribution to Polycystic ovary syndrome. *Med principles pract.* 2001;10(3): 151-5

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dawailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(6): 505-14.

Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(2): 137-45.

Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1989 2; 320(9): 559-65.

Bloom MS, Schisterman EF, Hediger ML. Selecting controls is not selecting "normals": design and analysis issues for studying the etiology of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 ; 86(1): 1-12.

Boots LR, Potter S, Potter HD, Azziz R. Measurement of total serum testosterone level using commercial kits: high degree of variability and inaccuracy. *Fertil Steril.* 1998; 69(2): 286-92.

Carbunaru G, Prasad P, Scoccia B, Shea P, Hopwood N, Ziai F, Chang YT, Myers SE, Mason JI, Pang S. The hormonal phenotype of nonclassic 3 beta-hydroxyateroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenc female is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2): 783-94.

Carmina E. Mild Androgen phenotypes. *Best Pract Res. Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(2): 207-20.

Carmina E. Ovarian and adrenal hyperandrogenism. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 109(2): 130-7.

Carmina E. The spectrum of androgen excess disorders. *Fertil Steril.* 2006; 85(6):1582-5.

Carmina E, RA Azziz, JB Nestler, D Dewailly. The role of extra-adrenal factors in adrenal androgen excess: in vivo studies. In *Androgen Excess Disorders in Women*. Eds: Lippincott-Raven. Philadelphia PA. 1997; pp: 425-34.

Carmina E, Gonzalez F, Vidali A, Stanazyk FZ, Ferin M, Lobo RA. The contribution of oestrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(4): 307-11.

Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(6): 1807-12.

Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril.* 2005; 84(2): 413-9.

Carmina E, Rosato F, Janni A. Increased DHEAs levels in PCO syndrome: evidence for the existence of two subgroups of patients. *J Endocrinol Invest* 1986; 9(1): 5-9.

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

Carmina E, Gonzalez F, Chang L, Lobo RA. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 1995 ; 85(6): 971-6.

Carmina E, Levin JH, Malizia G, Lobo RA. Ovine corticotropin-releasing factor and dexamethasone responses in hyperandrogenic women. Carmina E, *Fertil Steril.* 1990; 54(2): 245-50.

Carmina E, Lobo RA. Pituitary-adrenal responses to ovine corticotropin-releasing factor in polycystic ovary syndrome and in other hyperandrogenic patients. *Gynecol Endocrinol*. 1990; 4(4): 225-32.

Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstetric Gynecol* 2004; 191(3): 713-717.

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(6): 1717-23.

Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, Rivier JE, Judd HL. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol metab* .1983; 56(5): 897-903.

Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 139(1): 59-64.

Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, Pedersen O. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population based sample of 380 young healthy caucasians. *Am Soc Clin Invest*. 1996; 98(5): 1195-209.

Çolak R, Kelestimur F, Unluhrzarci K, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. A comparison between the effects of low dose (1µg) and standard dose (250µg) ACTH stimulation tests on adrenal P450c17α enzyme activity in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(4): 473-7.

Correa FA, Bachega T. Avaliação dos critérios diagnósticos hormonais da forma não clássica da deficiência da 21-hidroxilase através do estudo molecular do gene CYP21A2. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(5): 552-7.

Cumming DC, Wall SR. Non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone as a marker for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61(5): 873-6.

Dewailly D, Duhamel A, Robert Y, Ardaens Y, Beuscart R, Lemaitre L, Fossati P. Interrelationship between ultrasonography and biology in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 687: 206-16.

Dewailly D. Definition and significance of polycystic ovaries. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1997; 11(2): 349-68.

Daly LE; Bourke GI. Interpretation and uses of medical statistics. Fifth Edition, Blackwell science, Oxford, UK, 2000, p 269-95.

Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI. 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.

Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA. Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(4): 883-7.

Ditkoff EC, Fruzzetti F, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(2): 603-7.

Dolfing JG, Tucker KE, Lem CM, Uittenbogaart J, Verzijl JC, Schweitzer DH. Low 11-deoxycortisol to cortisol conversion reflects extra-adrenal factors in the majority of women with normo-gonadotrophic normo-estrogenic infertility. *Hum Reprod.* 2003; 18(2): 333-7.

Doi SAR, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KAS. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118(1): 4-16.

Doi SA, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. *Steroids.* 2006 ; 71(9): 751-9.

Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992; 41(10): 1257-66.

Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 1992; 327(3): 157-62.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Martínez-García MA, Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, San Millán JL. Serum osteoprotegerin concentrations are decreased in women with the polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(3): 225-32.

Farah MJ, Givens JR, Kitabchi AE. Bimodal correlation between the circulating insulin level and the production rate of dehydroepiandrosterone: positive correlation in controls and negative correlation in the polycystic ovary syndrome with acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 ; 70(4): 1075-81.

Feher T, Poteczin E, Bodrogi L. Relationship between serum dehydroepiandrosterone sulphate and urinary 17-ketosteroid values. *Exp Clin Endocrinol*. 1985; 85(2): 209–16.

Fiet J, Gueux B, Gourmelen M, Kuttann F, Vexiau P, Couillin P, Pham-Huu-Trung MT, Villette JM, Raux-Demay MC, Galons H, Julien R. Comparison of basal and adrenocorticotropin-stimulated plasma 21-

deoxycortisol and 17-hydroxyprogesterone values as biological markers of late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988 ; 66(4): 659-67.

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.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chemist.* 1972; 18(6): 499-502.

Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Teti G. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995 ; 63(4): 734-41.

Gambineri A, Forlani G, Manuarini A, Tomassoni F, Cognigni GE, Ciampaglia W, Pagotto U, Walker BR, Pasquali R. Increased clearance of cortisol by 5 β -reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(3): 210-8.

Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, Tomassoni F, Pagotto U, Pasquali R, Walker BR. Genetic variation in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(6): 2295-303.

Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1997; 47(1): 93-9.

Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997; 15(2): 137-57.

Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol.* 1997; 15(2): 137-57.

González-González JG, De la Garza-Hernández NE, Mancillas-Adame LG, Montes-Villarreal J, Villarreal-Pérez JZ. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 1998; 159(2): 275-80.

Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(3): 535-45.

Gonzalez F, Chang L, Horab T, Lobo RA. Evidence for heterogeneous etiologies of adrenal dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996; 66(3): 354-61.

Gonzalez F, Chang L, Horab T, Stanczyk FZ, Crickard K, Lobo RA. Adrenal dynamic responses to physiologic and pharmacologic adrenocorticotrophic hormone stimulation before and after ovarian steroid modulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999 ; 71(3): 439-44.

Guido M, Romualdi D, Suriano R, Giuliani M, Costantini B, Apa R, Lanzone A. *Hum Reprod.* Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004; 19(3): 534-9.

Gurusinghe D, Gill S, Almario RU, Lee J, Horn WF, Keim NL, Kim K, Karakas SE. In polycystic ovary syndrome, adrenal steroids are regulated differently in the morning versus in response to nutrient intake. *Fertil Steril.* 2010; 93(4): 1192-9.

Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K, Mann K, Schedlowski M, Kimmig R, Benson S, Balamitsa E, Elsenbruch S. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005 ;153(6): 853-60.

Hahn S, Kuehnel W, Tan S, Kramer K, Schmidt M, Roesler S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Diagnostic value of calculated testosterone indices in the assessment of polycystic ovary syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45(2): 202-7.

Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003; 361(9371): 1810-2.

Hector F, Morreale E, Sanchon R, Millan JLS. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(2): 527-33.

Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril*. 1984; 42(1): 76-81.

Horrocks PM, Kandeel FR, London DR, Butt WR, Lynch SS, Holder G, Logan-Edwards R. ACTH function in women with the polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol*. 1983; 19(2): 143-50.

Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril*. 2010; 93(6): 1938-41.

Homburg R, Giudice LC, Chang RJ. Opinion. Polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1996; 11(3): 465-6.

Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol*. 1987; 1(3):235-45.

Kauffman RP, Baker TE, Baker VM, Dimarino P, Castracane D. Endocrine and metabolic differences among phenotypic expressions of polycystic ovary syndrome according to the 2003 Rotterdam consensus criteria. *Am J Obstetric Gynecol* 2008; 198(6): 670-7.

Kelestimur F, Sahin Y. Alternate pathway 17,20-lyase enzyme activity in the adrenals is enhanced in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999; 71(6): 1075-8.

Key SA, Fidenza F, Karvoner MJ, Kimuper W, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*. 1972; 25(6): 329-43.

Khurshid A, Khan, Sameer Stas, L. Romaine Kurukulasuriya. Polycystic ovarian syndrome. *J Cardiometabolic Synd*, 2006; 1(2): 125–132.

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.

Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 42(6): 1005-13.

Kousta E, White DM, Cela E, McCarthy MI, Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 1999; 14(11): 2720-3.

Kumar A, Woodst KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol.* 2005; 62(6): 644-9.

Laue L, Peck GL, Loriaux DL, Gallucci W, Chrousos GP. Adrenal androgen secretion in postadolescent acne: increased adrenocortical function without hypersensitivity to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 ; 73(2): 380-4.

Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2006; 61(2): 125-134.

La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999; 72(6): 985-9.

Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotropic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril.* 1992; 58(2): 296-301.

Lanzone A, Fulghesu AM, Villa P, Guida C, Guido M, Nicoletti MC, Caruso A, Mancuso S. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotropin as a trigger of ovulation in polycystic ovarian disease gonadotropin hyperstimulated cycles. *Fertil Steril.* 1994; 62(1): 35-41.

Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Ciampelli M, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotrophin hormone stimulation and effect of opioid antagonist on insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1994; 9(12): 2242-6.

Legrain S, Massien C, Lahlou N, Roger M, Debuire B, Diquet B, Chattellier G, Azziz M, Faucounou V, Perchet H, Forrette F, Baulieu EE. Dehydroepiandrosterone replacement administration: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(9): 3208–17.

Legro RS. The genetics of obesity. Lessons for polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900: 193-202.

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

Lobo RA, Goebelsmann U. Evidence for reduced 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity in some hirsute women thought to have polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 53(2): 394-400.

Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U. Dehydroepiandrosterone sulfate as an indicator of adrenal androgen function. *Obstet Gynecol.* 1981; 57(1): 69-73.

Lobo RA, Goebelsmann U, Brenner PF, Mishell DR Jr. The effects of estrogen on adrenal androgens in oophorectomized women. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 15; 142(4): 471-8.

Luboshitzky R, Ishai A, Shen-Or Z, Herer P. Evaluation of the pituitary-adrenal axis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003; 24(3-4): 249-54.

Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PP, McKenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62(1): 142-7.

McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001; 24(3): 460-4.

March WA, Moore VM, Wilson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. 2010; 25(2): 544-51.

Marcondes JAM. Hirsutismo: Diagnostico diferencial. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(6): 1108-16.

Maroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril.* 1981; 36(3): 273–305.

Martins WP, Santana LF, Nastri CO, Ferriani FA, Sá MFS, 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.

Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mulins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science.* 2001; 294(554a): 2166-70.

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.

Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999; 22(9): 1462-70.

Medeiros SF. Aspectos terapêuticos do hirsutismo. *Femina*. 1995; 23(7): 611-20.

Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovary and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol*. 1999;51(6): 779-86.

Moggetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E, Balducci R, Toscano V, Muggeo M. Insulin infusion amplifies 17- α hydroxycorticosteroid intermediate response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women. Apparent relative impairment of 17,20 lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(3): 881-6.

Moran C, Tena G, Herrera J, Bermúdez JA, Zárata A. Heterogeneity of late-onset adrenal 3 beta-ol-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with hirsutism and polycystic ovaries. *Arch Med Res*. 1994; 25(3): 315-20.

Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: Relation to age and body mass. *Fertil Steril*. 1999; 71(4): 671-4.

Moran C, Reyana R, Boots LS, Azziz RA. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotrophin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertil Steril*. 2004; 81(1): 126-131.

Mosteller R D. Simplified Calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17): 1098.

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*.1996; 335(9): 617-23

Nestler JE, Clore JN, Strauss JF 3rd, Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64(1): 180-4.

Nestler JE, Usiskin KS, Barlascini CO, Welty DF, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: an evaluation of possible mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 ; 69(5): 1040-6.

Nestler JE, Jakubowicz DJ. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(12): 4075-9.

Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Oct; 163(4 Pt 1): 1243-6.

New MI. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4205-14.

New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(2): 320-6.

Nieschlag E, Loriaux DL, Ruder HJ, Zucker IR, Kirschner MA, Lipsett MB. The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *J Endocrinol* 1973; 57(1): 123–34.

Ostlere LS, Rumsby G, Holownia P, Jacobs HS, Rustin MH, Honour JW. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne. *Clin Endocrinol* . 1998; 48(2): 209-15.

Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002; 77(6): 1095-105.

Pall M, Azziz R, Bieres J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril.* 2010; 94(2): 684-9.

Pang SY, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI. Late-onset adrenal steroid 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(3): 428-39.

Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113(10): 1148-59.

Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Mattioli L, Capelli M, Melchionda N, Labò G. Insulin resistance in patients with polycystic ovaries: its relationship to body weight and androgen levels. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983; 104(1): 110-6.

Polderman KH, Gooren LJ, van der Veen EA. Effects of gonadal androgens and oestrogens on adrenal androgen levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995 ; 43(4): 415-21.

Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, Ruukonen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(6): 1973-8.

Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol metab.* 1994; 79(6): 1686-92.

Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40(5): 850–5.

Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990; 53(5): 785-91.

Rotter JI, Wong FL, Lifrak ET, Lifrak ET, Parker LN et al. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism*. 1985; 34(8): 731-6.

Sahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *F.Hum Reprod*. 1997 ; 12(5): 910-3.

Sahin Y, Ayata D, Keleştimur F. Lack of relationship between 17-hydroxyprogesterone response to buserelin testing and hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136(4): 410-5.

Sahin Y, Keleştimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 beta-hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1997 ; 137(6): 670-4.

Smith S, Ravnkar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril*. 1987 ; 48(1): 72-7.

Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 ; 75(6): 1421-4.

Stanczyk FZ, Chang L, Carmina E, Putz Z, Lobo RA. Is 11 beta-hydroxyandrostenedione a better marker of adrenal androgen excess than dehydroepiandrosterone sulfate? *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165(6 Pt 1):1837-42.

Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. *Best Pract Clin Endocrinol Metab*. 2006; 20(2): 177-91.

Steinberger E, Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ. Testosterone, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 59(3): 471-7.

Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, Londron DR. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1993; 38(4):387-91.

Stewart PM, Penn R, Holder R, Parton A, Ratcliffe JG, Londron DR. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis across the normal menstrual cycle and in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*.1993; 38(4): 387-92.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(1):19-25.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19(1): 41-47.

Tsilchorozidou T, Honour JW, Conway GS. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5α -reductin but not the elevated adrenal steroid production rates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5907-13.

Tsilchorozidou T; Overton C; Conway GS. The Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol*. 2004; 60(1): 1-17.

Ukkola O, Gagnon J, Rankinen T, Thompson PA, Hong Y, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Age body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the HERITAGE family study. *Eur J Endocrinol*.2001;145(1): 1-9

Uncu G, Ozyurek SE, Uncu Y. ACTH stimulation test in lean polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Fertil Steril*. 2007 ; 88(3): 670-4.

Unlühizarci K, Keleştimur F, Sahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17alpha enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1999 ; 140(1): 56-61.

Vermeulen A. Androgen secretion by adrenals and gonads. In: Mahesh MB, Greenblatt RM, eds. *Hirsutism and virilism*. Boston: John Wright/PSG Inc., 1983:17.

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(10): 3666-72.

Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007; 8(4): 331-42.

Yildiz B, Carmina E, Azziz R. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in the polycystic ovary syndrome. In: Azziz R, Nestler J, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women: Polycystic ovary syndrome and other disorders*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2006. pp. 213–22.

Wang DY, Bulbrook RD, Sneddon A, Hamilton T. The metabolic clearance rates of dehydroepiandrosterone, testosterone and their sulphate esters in man, rat and rabbit. *J Endocrinol* 1967; 38(3):307–18.

Wild RA, Umstot ES, Andersen RN, Ranney GB, Givens JR. Androgen parameters and their correlation with body weight in one hundred thirty-eight women thought to have hyperandrogenism. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146(6): 602–6.

Willenberg HS, Bahlo M, Schott M, Wertenbruch T, Feldcamp J, Scherbaum WA. Helpful diagnostic markers of steroidogenesis for defining hyperandrogenemia in hirsute women. *Steroids*. 2008; 73(1): 41-46.

White D, Leigh A, Wilson C, Donaldson A, Franks S. Gonadotrophin and gonadal steroid response to a single dose of a long-acting agonist of gonadotrophin-releasing hormone in ovulatory and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1995; 42(5): 475-81.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization consultation. World Health Organization Tech Rep Ser.2000; 894:i-xii,1-253.

Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In Dunaif AGJ, Haseltine F (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific. 1992; 377-84.

Zerah M, Schram P, New MI. The diagnosis and treatment of nonclassical 3β -HSD deficiency. *Endocrinol* 1991; 1(2): 75-82.

Zerah M, Rheaume E, Mani P, Schan P, Smard J Labire F, et al. No evidence of mutations in the genes for type I and type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) in nonclassical 3β -HSD deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 79(6): 1811-7.

9. APÊNDICES

Apêndice 1.

FICHA PESQUISA

REVALIAÇÃO DA SECREÇÃO DOS ANDROGÊNIOS ADRENAIS NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS, APÓS OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE ROTERDÃ

1-IDENTIFICAÇÃO:

PRONTUARIO: HUJM:

INTRO:

NOME:

IDADE:

A-COR RAÇA:

BRANCA	<input type="text"/>
NEGRA	<input type="text"/>
AMARELA	<input type="text"/>
INDIGENA	<input type="text"/>
OUTRA	<input type="text"/>

B-ESTADO CIVIL:

CASADA/UNIÃO ESTAVEL	<input type="text"/>
SOLTEIRA	<input type="text"/>
OUTRA	<input type="text"/>

C-OCUPAÇÃO PRINCIPAL

D-ESCOLARIDADE

ANALFABETA

1 GRAU

INCOMPLETO:

COMPLETO:

Apêndice 1.

2 GRAU

INCOMPLETO

COMPLETO

3 GRAU

INCOMPLETO

COMPLETO

F-HÁBITOS:

TABAGISMO ETILISMO CAFÉ CHIMARRÃO GUARANÁ

G-DROGAS ILICITAS: QUAL(IS)?

H-OUTRAS DROGAS: TRANQUILIZANTES HORMÔNIO OUTRAS.

I-ATIVIDADE FÍSICA:

II-PARAMETROS CLÍNICOS:

ANAMNESE:

ESTERILIDADE AMENORRÉIA PRIMARIA AMENORRÉIA SECUNDÁRIA

POLIMENORRÉIA CICLOS >34 E < 90 DIAS .

EXAME FÍSICO:

ACNE HIRSUTISMO ACANTOSIS OBESIDADE

ESTRIAS GALACTORRÉIA OUTROS

Apêndice 1.

III- PARÂMETROS LABORATORIAIS:

1. BASAL

FSH		
LH		
PRL		
RAZÃO LH:FSH		
TESTOSTERONA TOTAL		
TESTOSTERONA LIVRE		
SHBG		
PROGESTERONA		
ESTRADIOL		
CORTISOL		
ANDROSTENEDIONA		
DHEAS		
17 HIDROXIPROGESTERONA		
17 HIDROXIPREGNENOLONA		
11-11DEOXCORTISOL		
GLICEMIA JEJUM		
INSULINA JEJUM		
RAZÃO GLICOSE:INSULINA		
C PEPTÍDEO		
HEMOGLOBINA GLICADA		
COLESTEROL TOTAL		
TRIGLICERIDEOS		
LDL-c		
HDL-c		

Apêndice 1.

Nome do Paciente		Registro:	Código:
Data do nascimento:	Estatura	Peso:	Idade:
Padrão menstrual Intervalo: _____ Duração: _____ Volume: _____	Cintura:	Quadril:	IMC:
Medicamento em uso:			

Tubo				Horário coleta	Tempo	Cortisol	17OHP-4	Androste Nediona	Progester ona
N	F	T							
			1		Basal				
			2		30 min				
			3		60 min				
					120 min				

Controle de coleta			Data da coleta:	Responsável pela Coleta:
0	30	60		



DECISÃO N° 093/FCM/03.

O DIRETOR DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS no uso de suas atribuições legais; e

CONSIDERANDO o que consta no Proc. 23108.00718/03-7;

DECIDE:

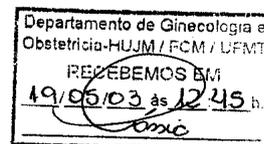
Artigo 1º - Aprovar "ad referendum" da Congregação da Faculdade de Ciências Médicas, o Projeto de Pesquisa "*Aspectos Clínicos e Epidemiológico das Mulheres com Anovulação Crônica Hiperandrogênci*a" sob Coordenação do Prof. Dr. Sebastião Freitas de Medeiros.

Artigo 2º - O referido projeto será executado de 01/0503 a 30/04/05.

Artigo 3º - Essa decisão conta com seus efeitos a partir dessa data.

Cuiabá, 13 de maio de 2003.


Prof. Dr. Domingos Gregório de Oliveira Martins
Diretor de Faculdade de Ciências Médicas / UFMT



Apêndice 3.

Distribuição das mulheres com SOP, segundo o estado civil.

Estado civil	N	%
Casada	34	64,1%
Solteira	17	32,1%
Viúva	01	1,9%
Não declarado	01	1,9%
Total	53	100%

Apêndice 4

Distribuição das mulheres com SOP e hiperandrogenismo adrenal, segundo o estado civil.

Estado Civil	N	%
Casada	18	54,6
Solteira	14	42,4
Viúva	01	3,0
Não declarado	00	00
Total	33	100%

Apêndice 5.

Distribuição das mulheres com SOP, segundo a cor da pele referida pela paciente.

Cor da pele	N	%
Branca	35	66,1%
Negra	09	17%
Indígena	01	1,9%
Outros	08	15%
Total	53	100%

Apêndice 6.

Distribuição das mulheres com SOP e hiperandrogenismo adrenal, segundo a cor da pele referida pela paciente.

Cor da pele	N	%
Branca	26	78,9%
Negra	05	15,1%
Indígena	01	3%
Outros	01	3%
Total	33	100%

Apêndice 7.

TABELA DE CONVERSÃO PARA SISTEMA DE UNIDADES INTERNACIONAL(SI)

Valores Referência	Fatores de conversão	Sistema Internacional (SI)
Androstenediona ng/dl	X 0,0349	Androstenediona nmol/l
Colesterol total mg/dl	X 0,0259	Colesterol total mmol/l
Triglicerídeos mg/dl	X 0,0113	Triglicerídeos mmol/l
HDL-c mg/dl	X 0,0259	HDL-c mmol/l
LDL-c mg/dl	X 0,0259	LDL-c mmol/l
Glicose mg/dl	X 0,0555	Glicose mmol/l
Insulina µU/ml	X 7,175	Insulina pmol/l
Estradiol (E2) pg/ml	X 3,67	Estradiol (E2) pmol/l
SHBG nmol/l	X 1,0	SHBG nmol/l
Prolactina ng/ml	X 0,04348	Prolactina nmol/l
TSH mUI/L	X 1,0	TSH mUI/L
T4 Livre ng/dl	X 12,87	T4 Livre pmol/l
FSH mIU/ml	X 1,0	FSH IU/L
LH mIU/ml	X 1,0	FSH IU/L
Testosterona Total ng/dl	X 0,0347	Testosterona Total nmol/l
Progesterona ng/ml	X 3,18	Progesterona nmol/l
17-Hidroxiprogesterona (17-OHP4) ng/dl	X 0,0303	17-Hidroxiprogesterona (17-OHP4) nmol/l
DHEAS µg/dl	X 0,0271	DHEAS µmol/l
17-Hidroxipregnenolona (17-OHPE) ng/dl	X 0,0301	17-Hidroxipregnenolona (17-OHPE) nmol/l
11-Deoxicortisol ng/dl	X 0,0289	11-Deoxicortisol nmol/l

Apêndice 8.

TERMO DO CONCENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1-projeto de pesquisa: “reavaliação da secreção dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos após critérios de Roterdã”;

2-Pesquisadores: Dr Sebastião Freitas de Medeiros, médico, professor da disciplina Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Universitário Julio Muller e do Mestrado em Ciências da Saúde/Universidade Federal de Mato Grosso; Dr Angelo Barrionuevo Gil Junior, médico, professor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Cuiabá, aluno do mestrado em Ciências da Saúde/Universidade Federal de mato Grosso;

3-Finalidade da Pesquisa: Avaliar a resposta da glândula adrenal basal e após administração endovenosa da cortrosina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos através das dosagens hormonais da progesterona, 17-hidroxiprogesterona, 17-hidroxipregnenolona, 11-deoxicortisol, androstenediona, cortisol, testosterona total, DHEAS, SHBG, insulina, Glicemia e perfil lipídico;

4-A pesquisa será realizada avaliando os níveis sanguíneos dos hormônios androgênios, glicose, insulina colesterol total, triglicérides, HDL-c, LDL-c e teste da cortrosina através de coleta sanguínea por punção periférica da veia do antebraço, de uma amostra basal e, avaliação dos níveis do cortisol, 17-hidroxiprogesterona, progesterona e androstenediona após administração endovenosa de ACTH1-24, 30 e 60 minutos após (teste da cortrosina). Este teste serve, entre outros, para detectar alterações na glândula adrenal e deficiência tardia da 21 hidroxilase;

5-O desconforto e risco do procedimento são mínimos , já que se tratam de punções venosas periféricas, com materiais descartáveis, realizadas por pessoal treinado;

6-a paciente que concordar em participar da pesquisa se beneficiará, pois terá sua função adrenal avaliada, bem como realização de exames de glicemia e perfil lipídico. **Caso seja encontrada qualquer alteração, a mesma receberá a devida orientação de tratamento e terá acompanhamento garantido no HUJM-MT;**

7-em qualquer fase da pesquisa, a participante terá acesso aos profissionais responsáveis pelo esclarecimento de eventuais dúvidas através do telefone (65)-81182475-Dr Angelo;

8-É garantida a liberdade de retirada do consentimento informado em participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo de continuidade do seu tratamento na instituição ;

9-Direito de confidencialidade- As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10-Despesas e compensações: Não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Não há compensação financeira relacionada á sua participação;

11-Compromisso do pesquisador em utilizar os dados e material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo; “Reavaliação da secreção dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos Após os critérios diagnósticos de Roterdã”. Discuti com o médico que me atendeu sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar, caso seja comprovado através dos exames, que tenho alguma alteração que necessite tratamento. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, ou prejuízo, ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

_____ Data:

Assinatura do paciente

_____ data:

Assinatura da testemunha

#Somente para o responsável do projeto:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação do estudo.

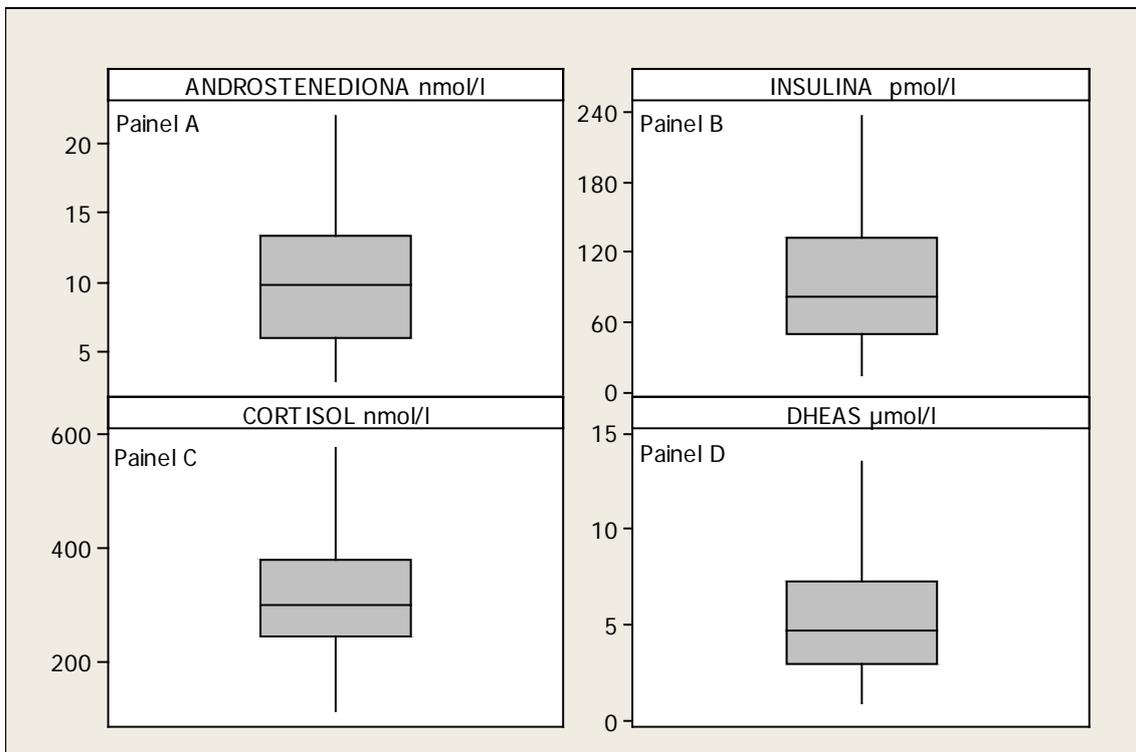
_____ Data:

Assinatura

Apêndice 9

BOX PLOT Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos.

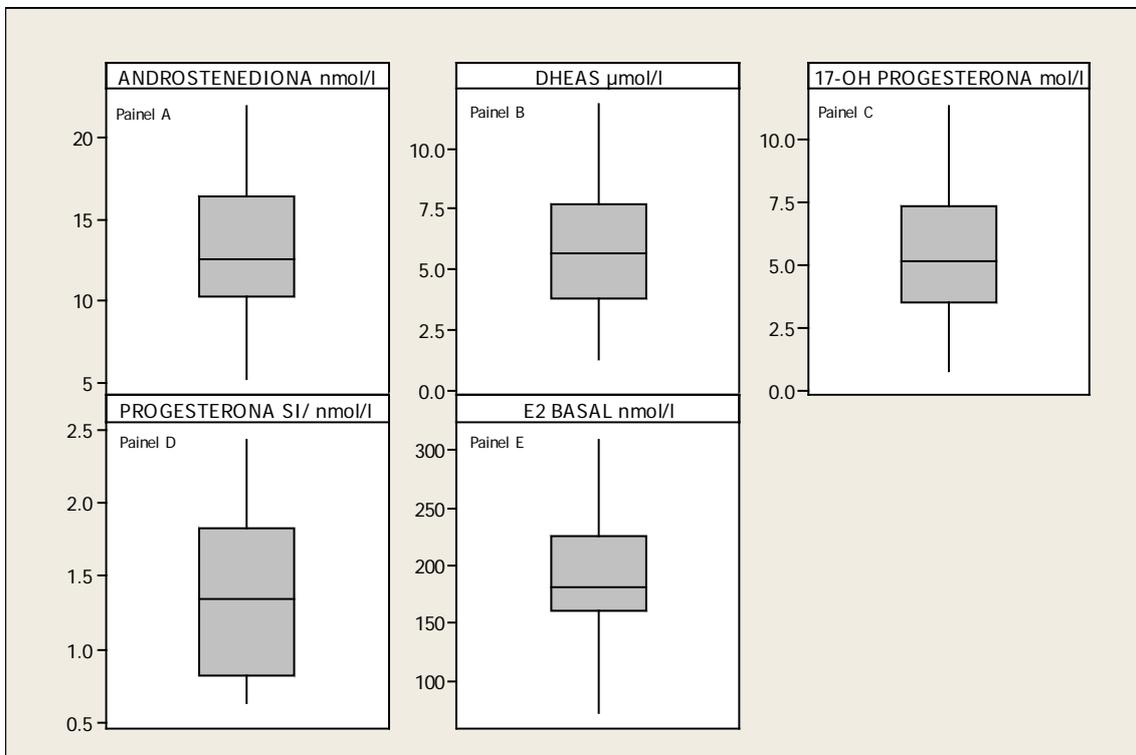
Box Plot 53 pacientes com SOP. Androstenediona nmol/l (Painel A), Insulina SI Pmol/l (Painel B), DHEAS μ mol/l (Painel C) e Cortisol nmol/l (Painel D).



Apêndice 10.

BOX PLOT Pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.

Box Plot 33 pacientes com SOP e hiperandrogenismo adrenal.v Androstenediona nmol/l (Painel A), DHEAS $\mu\text{mol/l}$ (Painel B), 17 – OH Progesterona mol/l (painel C), Progesterona SI/ nmol/l (painel D) e E2 Basal nmol/l (Painel E).



Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos.

Adrenal androgen participation in the polycystic ovary syndrome.

Angelo Barrionuevo Gil Junior¹

Ana Paula Rodrigues Rezende⁴

Anselmo Verlangieri do Carmo²

Erico Isaias Duarte⁴

Márcia Marly Winck Yamamoto de Medeiros³

Sebastião Freitas de Medeiros^{2,3}

Ambulatórios de Anovulação crônica e esterilidade conjugal do Hospital Universitário Julio Muller e Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, Cuiabá, MT.

¹Médico do Hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso-UFMT e Professor de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Cuiabá-UNIC.

²Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas da UFMT.

³Médica do Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, Cuiabá, MT.

⁴Médico Residente em Ginecologia e Obstetrícia, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Ciências- UFMT.

Correspondência:

Sebastião Freitas de Medeiros

Rua Almirante Henrique Pinheiro Guedes, 195; Duque de Caxias, Cuiabá, MT

Fone: 65-3322-2017

Fax: 65-3623-0079

E-mail: de.medeiros@terra.com.br

Resumo.

Objetivo: Reavaliar a função adrenal em pacientes com SOP, após a introdução dos critérios de Roterdã. Material e Métodos: Estudo descritivo, corte transversal, incluindo 53 pacientes com idade de $26 \pm 5,1$ anos. Glicose, hemoglobina glicada, lipídios, estradiol, progesterona, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, androstenediona, tiroxina livre, insulina, testosterona total, SHBG e índice de androgênios livres foram estimados. Resistência à insulina, examinada pelo modelo homeostático, foi admitida com índice $\geq 2,8$. A resposta adrenal à cortrosina foi avaliada pelo incremento hormonal observado após 60 min e área sobre a curva. Resultados: Entre as 53 pacientes elegíveis, hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43 (81,1%). Trinta e três delas, com idade de $25,1 \pm 5,0$, anos apresentaram hiperandrogenismo adrenal (62,2%), pesavam $74,9 \pm 14,9$ kg; IMC de $28,8 \pm 6,0$ e razão cintura/quadril de $0,8 \pm 0,1$. DHEAS foi $>6,7$ nmol/l em 13(39,4%) e androstenendiona $>8,7$ nmol/l em 31(93,9%). Cortisol, 17-OHP4, A e progesterona tiveram incremento de 153%, 163%, 32% e 79%, respectivamente. O modelo usado para avaliar a resistência á insulina foi $>2,8$ em 14(42,4%). Não foi encontrada correlação entre as concentrações de insulina ou estradiol com as de cortisol ou androgênios. Conclusões: A utilização de múltiplos parâmetros hormonais revela alta prevalência de hiperandrogenismo bioquímico na SOP, sendo que as adrenais têm participação em dois terço dos casos. Níveis de estradiol e insulina não influenciam a secreção adrenal de androgênios e cortisol.

Palavras-chaves: Hiperandrogenismo, síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina, cortrosina, glândulas supra-renais, hormônio adrenocorticotrópico-ACTH.

Abstract

Objective: To reassess the adrenal function in patients with PCOS, after the introduction of the Rotterdam's criteria. **Material and Methods:** Descriptive, cross-sectional study, including 53 patients 26 ± 5.1 years old. Glucose, glycosylated hemoglobin, lipids, estradiol, progesterone, 17-OHP4, DHEAS, FSH, LH, TSH, PRL, androstenedione, free thyroxine, insulin, total testosterone, SHBG and free androgen index were measured. Insulin resistance was accepted with homeostatic model assessment index ≥ 2.8 . The adrenal response to cortrosyn was assessed by the hormonal rise observed at 60 min, and by the area under the response curve. **Results:** Among 53 eligible patients, biochemical hyperandrogenism was found in 43 (81.1%) of them. Thirty three women had adrenal hyperandrogenism (62.2%). These 33 women, aged 25.1 ± 5.0 years, had weight of 74.9 ± 14.9 kg, BMI of 28.8 ± 6.0 and waist / hip ratio of 0.8 ± 0.1 . DHEAS was > 6.7 nmol / l in 13 (39.4%) and androstenedione was > 8.7 nmol / l in 31 (93.9%). The increments in 17-OHP4, cortisol, A, and progesterone were 163%, 153%, 32%, and 79%, respectively. The homeostatic insulin resistance model was > 2.8 in 14 (42.4%). No correlation was found between insulin and estradiol with cortisol or androgens. **Conclusions:** The use of multiple endocrine parameter shows high prevalence of biochemical hyperandrogenism in patients with PCOS. Two third of patient have adrenal hyperandrogenism and estradiol and insulin do not influence the adrenal secretion.

Keywords: Hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, cortrosyn, adrenal glands, adrenocorticotrophic hormone.

Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos.

Adrenal androgen participation in the polycystic ovary syndrome.

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), com prevalência variando entre 2,2% e 26%, segue com vários aspectos fisiopatológicos indefinidos¹. Como a população anteriormente classificada com esta síndrome é muito heterogênea, sua definição tem sido matéria de debates nas últimas duas décadas. A primeira tentativa de padronizar critérios diagnósticos, proposta em reunião de especialistas promovida pelo Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH) em 1990 foi publicada em 1992 e definiu como SOP a existência de anovulação crônica, hiperandrogenismo clínico ou bioquímico e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireóide, alterações adrenais e tumores de ovários ou adrenal². Como esta definição não fazia menção aos aspectos ultra-sonográficos ovarianos, não obteve grande aceitação, as Sociedades Norte-Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM) e Européia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE) realizaram reunião para consenso, em Roterdã³. A partir desta reunião foi proposto que a SOP deve incluir pacientes com pelo menos dois dos critérios: oligo-ovulação ou anovulação crônica, sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo, ovários policísticos ao ultra-som e manutenção dos mesmos critérios de exclusão: hiperprolactinemia, hipo/hipertireoidismo, hiperplasia adrenal congênita clássica e não clássica, Cushing e tumores de ovário ou adrenal secretores de androgênios³.

Os critérios de Roterdã expandiram os do NIH, incluindo os pacientes com ovários policísticos, hiperandrogenismo e ovulação normal ou com ovários policísticos

oligo/anovulação sem sinais de hiperandrogenismo. A plausibilidade de que estes dois fenótipos devem ser incluídos na SOP foi examinada recentemente^{4,5}, concluindo-se pela inexistência de dados robustos na literatura corroborando com a inclusão dos pacientes com ovários policísticos ao ultra-som sem sinais de hiperandrogenismo, ainda que possam ter oligo ou anovulação. Em resumo, tem-se como critérios atuais para definir a SOP: hiperandrogenismo clínico ou bioquímico oligo/anovulação e/ou ovários policísticos ao ultra-som e exclusão de hiperprolactinemia, disfunções da tireóide, hiperplasia adrenal de manifestação tardia e tumores de ovário ou adrenal produtores de androgênios^{4,5}. Deve-se também considerar no diagnóstico a variação temporal entre o início da síndrome e o desenvolvimento do conjunto de sinais e sintomas, incluindo o aspecto policístico ovariano⁶.

Na SOP adrenais e ovários participam na produção excessiva de androgênios. A elevação dos androgênios ovarianos é mais prevalente e implica principalmente no aumento da testosterona (T), como resultado do hiperestímulo do LH, amplificado pela insulina, ou pelo aumento intrínseco da secreção destes androgênios nas células da teca⁷. A elevação dos androgênios adrenais ocorre em 20%-60% das pacientes com SOP^{8,9}, sendo manifestada por níveis elevados do sulfato de deidroepiandrosterona (DHEAS), 11 β -hidroxiandrostenediona (11 β -OHA), deidroepiandrosterona (DHEA), androstenediol e androstenediona¹⁰. Os mecanismos do hiperandrogenismo adrenal na SOP não estão totalmente esclarecidos, sendo que maior catabolismo do cortisol¹¹ e/ou resposta amplificada dos androgênios adrenais a níveis normais de ACTH têm sido propostos¹⁰.

Com a introdução de novos imunoenaios e novos critérios diagnósticos é recomendável a repetição dos estudos epidemiológicos e clínicos anteriores. Após definição dos parâmetros clínico-laboratoriais atuais e definição dos critérios de exclusão para o

diagnóstico da SOP, o perfil da secreção dos androgênios adrenais destas pacientes não foi ainda examinado. Os estudos que precederam esta padronização mostraram que os androgênios adrenais estariam elevados em até 60% das vezes, mas é possível a existência de vieses nos estudos mais antigos pela possibilidade de terem incluído indivíduos com condições clínicas que hoje seriam excludentes. Tendo-se em conta a existência de uma lacuna entre as informações obtidas antes e depois da padronização diagnóstica, o presente estudo tem como objetivo reexaminar a secreção de androgênios adrenais após introdução dos critérios de Roterdã para o diagnóstico da SOP.

Material e métodos.

Todas as pacientes foram atendidas prospectivamente no Ambulatório de Anovulação Crônica do Hospital Universitário Júlio Muller e no Instituto Tropical de Medicina Reprodutiva e Menopausa, segundo protocolo aprovado pelo CEP local desde o início de 2003. O TCLE foi aplicado na primeira entrevista, independentemente da paciente ter ou não o diagnóstico de SOP confirmado. Inicialmente foram excluídas as pacientes que tivessem feito uso de esteróides sexuais ou sensibilizadores de insulina nos últimos seis meses e aquelas com hiperprolactinemia, hipotireoidismo ou disfunção das enzimas 21-hidroxilase, 11-hidroxilase e 3- β hidroxisteroide desidrogenase, ou tumores de ovário e adrenal já diagnosticados. Cinquenta e três pacientes com SOP, diagnosticadas de acordo com os critérios de Roterdã³ revistos por Azziz⁴ foram elegíveis. Estas pacientes, tinham idade média de $26,0 \pm 5,1$ anos; 66,1% eram brancas, 17% negras, 1,9% indígenas e 15% miscigenadas; 64,1% eram casadas, 32,1% solteiras, uma paciente era viúva e outra não declarou seu estado civil. Em relação á escolaridade, treze por cento das pacientes tinham concluído apenas o

primeiro grau, 49% tinham concluído o segundo grau e 20,8% cursavam ou tinham concluído o terceiro grau. Tabagismo foi identificado em 7,6%, etilismo social em 26,7% e sedentarismo em 73,3%. Acne foi diagnosticada em 47,2% das pacientes, hirsutismo em 30,2%, acantosis nigricans em 26,4%, esterilidade conjugal em 45,3% e ciclos com intervalos > 34 dias /amenorréia em 75%. Duas destas pacientes (3,8%) foram excluídas após primeira avaliação por apresentarem níveis de 17OHP4 >30nmol/l 60 min após teste dinâmico com cortrosina e 18 foram excluídas por não apresentarem hiperandrogenismo de fonte adrenal, objeto deste estudo. Nas 33 pacientes incluídas na análise, a idade foi de $25,1 \pm 5,0$ anos. A altura foi medida no estadiômetro de Harpenden (Holtain Limited, England) com a paciente em pé, sem sapatos, calcanhares afastados em 20-25 cm e cabeça na posição horizontal. O peso foi verificado com a paciente usando apenas vestes leves, aproximando-se para o 0,1kg mais próximo. O índice de massa corporal (IMC), usado para medir a adiposidade total, foi calculado com o peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m^2). Este parâmetro foi escolhido por apresentar a melhor correlação com a massa gorda total¹². A circunferência da cintura, usada para medir a adiposidade visceral, foi medida em centímetros com a paciente em pé, no plano horizontal, a meia distância da crista ilíaca e a margem do arco costal inferior. A circunferência do quadril foi medida no plano da circunferência máxima sobre as nádegas, arredondando-se para o 0,5 cm mais próximo¹³. A superfície corporal foi estimada pela fórmula $[\text{altura}(\text{cm}) \times \text{peso}(\text{kg})/3600]^{1/2}$ ¹⁴. Volume ovariano e distribuição dos folículos < 10mm e área do estroma foram examinados por ultra-sonografia, usando transdutor vaginal com frequência de 5-MHZ. (Voluson® E8, GE Helthcare, Inglaterra). O volume ovariano foi calculado pela fórmula para comprimento, largura e altura: $0,5233 \times D1 \times D2 \times D3$, onde D1, D2, D3 foram tomados como são os diâmetros máximos. Ovários policísticos foram definidos

pela presença de 12 ou mais folículos em pelo menos um dos ovários, medindo 2 a 9mm em diâmetro, e/ou volume ovariano > 10 ml ao ultra-som³. Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório Central do Hospital Universitário Julio Muller. As amostras de sangue foram colhidas até o quinto dia do início do fluxo menstrual ou, estando a paciente em amenorréia, em qualquer dia, independente do tempo transcorrido desde a última menstruação, tendo-se o cuidado de marcar as colheitas com a dosagem de progesterona para certificação de que a amostra não tenha sido colhida após eventual ovulação. Os resultados foram validados sempre que os níveis de progesterona fossem $\leq 1,0$ ng/ml ($<8,0$ nmol/l). Vinte mililitros de sangue foram colhidos pela manhã após 10-12h de jejum. A concentração de glicose plasmática foi estimada pela reação de oxidase (Beckman glucose analyzer, Fullerton, CA, USA). Hemoglobina glicada foi estimada por cromatografia líquida de alta performance-HPLC (Bio-Rad Laboratories, Hércules, CA, USA). Colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e colesterol de alta densidade (HDL) foram estimados pelos métodos enzimáticos (Wiener Lab BT 3000 plus, Rosário, Argentina). O colesterol de baixa densidade (LDL) foi calculado pela fórmula: $CT-HDL-(TG/5)$ ¹⁵.

O hiperandrogenismo clínico foi definido apenas pela presença de acne ou hirsutismo ao exame físico da paciente e o hiperandrogenismo bioquímico foi definido por níveis de testosterona total ≥ 70 ng/ml, sulfato de hidroepiandrosterona ≥ 248 μ g/dl ($6,7$ μ mol/l) androstenediona ≥ 245 ng/ml ($8,7$ nmol/l) e índice de androgênio livre (IAL) ≥ 7 ¹⁶. O índice de androgênios livres foi estimado pela equação: testosterona total (nmol/L) / SHBG (nmol/L) x 100. O hiperandrogenismo adrenal foi definido primariamente por níveis basais de DHEAS ($>6,7$ μ mol/l) e, com menor poder discriminatório, da androstenediona $>8,7$ nmol/l. Resistência à insulina (RI) foi definida por níveis basais de insulina $> 12,2$ μ U/ml, SHBG $<$

20nmol/l ou pelo resultado do modelo homeostático HOMAR-RI($Go \text{ nmol/l} \times Io \text{ } \mu\text{U/ml}/22,5$) $\geq 2,8$ ^{17,18}. A hiperplasia adrenal de manifestação tardia foi excluída no início do estudo quando os níveis basais de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP4) fossem $> (5\text{ng/ml}/ >15\text{nmol/l})$; quando eram ≥ 2 e $< 5 \text{ ng/ml}$ as pacientes foram incluídas no estudo e submetidas ao teste da cortrosina. Além disso, considerando a possibilidade de falso negativo com o limite de 2ng/ml , todas as pacientes com resultados de 17-OHP4 $\geq 1,0 \text{ ng/ml}$ e $< 2,0 \text{ ng/ml}$ foram também submetidas ao teste. A deficiência da enzima 21-hidroxilase foi definitivamente excluída por níveis de 17-OHP4 $< 10\text{ng/ml}$ (30 nmol/l) 60 min após o estímulo com ACTH sintético¹⁹. A deficiência da 3β -hidroxiesteroide desidrogenase foi excluída com níveis basais de 17-hidroxipregnenolona (17-OHPE) $< 15\text{nmol/l}$; deficiência de enzima 11-hidroxilase foi descartada pelos níveis de 11- deoxicortisol $< 8\text{ng/ml}$ ($< 0,2 \text{ } \mu\text{mol/l}$)^{10,20}.

O teste da cortrosina foi realizado entre 8:00-9:00h após jejum de 12 h, com a paciente sentada. Após punção venosa e fixação de cateter heparinizado, colheu-se 5ml de sangue em tubo vacutainer® (Becton Dickison UK Ltd, Plymouth, Inglaterra). Fez-se então injeção em bolus de 0,25mg de ACTH 1-24 sintético (Synacthen®, Novartis Pharmaceuticals, NJ, USA), colhendo-se novas amostras 30 e 60 min após, para dosagem de 17OHP4, cortisol, e androstenediona e progesterona. A resposta de cada hormônio foi avaliada pela área sob a curva (ASC) com inclusão do valor basal, pela regra do trapézio e pelo incremento máximo (Δ) determinado como a diferença do valor basal do valor máximo alcançado dividido pelo valor basal. Considerou-se resposta adrenal exagerada quando os níveis do cortisol 30 min após o estímulo foram $> 18\mu\text{g/dl}$ ou fossem aumentados em pelo menos $7\mu\text{g/dl}$ ¹¹. Esta resposta foi considerada ainda amplificada quando os níveis de 17-OHP4 foram $> 15\text{nmol/l}$ e $< 30.3 \text{ nmol/l}$ 30 e 60 min após injeção da cortrosina. A

progesterona plasmática foi medida por quimioluminescência, mostrando coeficiente de variação intra-ensaio de 4,6% e inter-ensaio entre 3,3% e 3,8%, nas diferentes concentrações. As concentrações de testosterona total e SHBG foram determinadas por eletroquimioluminescência. A imprecisão intra-ensaio da testosterona total foi de 2,1% e inter-ensaio de 3,8%. A variação da SHBG no mesmo ensaio foi de 4,1% e em diferentes ensaios de 5,4%. 17-OHP4, androstenediona, DHEAS, cortisol, FSH, LH, prolactina, TSH e tiroxina livre foram medidos por quimioluminescência. Os coeficientes de variação intra-ensaios não/ excederam 5% para estes hormônios examinados e os coeficientes de variação inter-ensaios foram < 8%. Todos os ensaios foram realizados usando kits comerciais, seguindo instruções dos fabricantes.

Os resultados são resumidos em figuras ou tabelas. A distribuição de todos os dados foi examinada pelo teste de Lilliefors. Variáveis com distribuição normal são apresentadas como média (\bar{X}) e desvio padrão (DP); variáveis com distribuição não paramétrica são apresentadas por mediana e intervalo de confiança (IC) de 95%. Correlações entre variáveis paramétricas (insulina, DHEAS, androstenediona) foram feitas pelo coeficiente de correlação de Pearson(r) e entre variáveis não paramétricas (insulina, progesterona, 17OHP4, estradiol,cortisol) pelo coeficiente de correlação por postos de Spearman(rho). Significância das comparações foram examinadas pelo teste t de Student não pareado ou teste das proporções. Valores de p menores que 0,05% foram considerados com significância estatística. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Julio Muller da Universidade Federal de Mato Grosso.

Resultados

Em média, as 53 pacientes inicialmente elegíveis tinham altura de $1,6\text{m} \pm 0,1$, peso corporal de $75,7 \pm 8,8\text{kg}$, IMC de $30,1 \pm 7,8$ e razão cintura quadril de $0,8 \pm 0,1$. O volume ovariano foi de $11,5 \pm 4,3\text{cm}^3$. Hiperandrogenismo bioquímico foi encontrado em 43/53 (81,1%) das pacientes com SOP, sendo IAL > 7 em 60,9%, testosterona $\geq 70\text{ng/dl}$ em 37,5%, androstenediona $> 8,7 \text{ nmol/l}$ em 58,5% e DHEAS $\geq 6,7 \text{ nmol/l}$ em 29,2%. Vinte e duas pacientes (41,5%) tinham níveis basais de insulina $>12,2\mu\text{U/l}$ e em 16 entre 42(38,0%) a SHBG foi $< 20 \text{ nmol/l}$. Em 22 de 47 (46,8%) o HOMA-RI foi $\geq 2,8$.

Os dados antropométricos das 33 pacientes com hiperandrogenismo adrenal incluídas na análise são mostrados na tabela 1. Nestes pacientes o volume ovariano foi de $12,1 \pm 3,9\text{cm}^3$. Parâmetros bioquímicos e concentrações basais dos hormônios avaliados são mostrados nas tabelas 2 e 3. Insulina basal $>12,2\mu\text{U/l}$ foi encontrada em 14/33 (42,4%), SHBG $< 20\text{nmol/l}$ em 11/27 (40,7%) e HOMA-RI $>2,8$ em 14/29 (48,3%). Dentre estas 33 pacientes com hiperandrogenismo adrenal, o DHEAS foi $>6,7 \mu\text{mol/l}$ em 13/33(39,4%) pacientes e a androstenediona foi $> 8,7 \text{ nmol/l}$ em 31/33 (93,4%); 26(78,8%) tinham 17-OHP4 $\leq 2\text{ng/ml}$ ($\leq 6 \text{ nmol/l}$) e 7 (21,2%) entre 2,1 ng/ml e 3,1 ng/ml (6,3-9,3 nmol/l). Sessenta minutos após injeção de ACTH 1-24, 29/33 (87,8%) tiveram as concentrações de 17-OHP4 entre 2ng/ml-10ng/ml (6nmol/l-30nmol/l), sendo que em 7 (21,2%) as concentrações ficaram entre 15 nmol/ml-30nmol/l 30 min, após a injeção da cortrosina. Vinte e oito pacientes (90,3%) mostraram a resposta do cortisol $> 18\mu\text{g/dl}$ ou aumento deste corticosteróide em relação ao basal, de $7\mu\text{g/dl}$.

A resposta adrenal ao estímulo com ACTH-1-24 é mostrada na tabela 4. No exame de possível influência da insulina sobre a esteroidogênese adrenal em condições basais não se

detectou correlação entre as concentrações de insulina e DHEAS ($r=-0,2$; $t=-1,2$; $p=0,2$), insulina e 17-OHP4 ($\rho=0,06$; $t=0,9$; $p=0,7$), insulina e androstenediona ($r=0,2$; $t=0,9$; $p=0,3$), insulina e cortisol ($\rho=-0,3$; $t=0,1$; $p=0,9$) ou insulina e progesterona ($\rho=-0,35$; $t=-1,4$; $p=0,2$). Do mesmo modo, as concentrações de insulina não mostraram correlação com os níveis destes esteróides após estímulo com ACTH 1-24 (dados não mostrados). Também não se observou correlação entre níveis de estradiol com DHEAS ($\rho=0,1$; $t=0,46$; $p=0,6$), 17-OHP4 ($\rho=0,2$; $t=1,0$; $p=0,2$), androstenediona ($\rho=0,3$; $t=1,7$; $p=0,09$) ou cortisol ($\rho=0,2$; $t=-1,2$; $p=0,2$), nem antes e nem após o teste da cortrosina (dados não mostrados).

Discussão

O presente estudo, utilizando os critérios de Roterdã modificados⁵ para identificar pacientes com SOP, reexamina a contribuição da supra-renal na produção de androgênios em pacientes hiperandrogênicas com SOP. Ainda que hiperandrogenismo, clínico ou bioquímico, seja critério utilizado para definir a SOP, a definição de hiperandrogenismo bioquímico é limitada pela coexistência de vários androgênios, uso de diferentes parâmetros de cortes entre população normal e os diferentes fenótipos da SOP e, ainda, pela variabilidade e imprecisão dos métodos empregados na quantificação de vários androgênios. Em estudos com inclusão de grande número de pacientes, usando critérios parecidos na definição de hiperandrogenismo bioquímico (DHEAS > 245-275 ng/dl; testosterona total > 70-80 ng/dl e IAL > 4,5-7,0), a prevalência de hiperandrogenismo tem sido constatada entre 75-78%^{21,22}. Infelizmente, as concentrações de androstenediona não foram consideradas nestes estudos. No presente estudo, utilizando tanto os padrões publicados em estudos robustos²¹ como níveis de corte

fornecidos pelos fabricantes dos testes usados, hiperandrogenismo bioquímico foi identificado em 81% das pacientes, resultado compatível com as prevalências já relatadas⁵.

Entre os marcadores utilizados para identificar hiperandrogenismo, a elevação do índice de androgênios livres, como parâmetro isolado, foi o mais freqüentemente alterado, tendo sido observado sua elevação em 61% das pacientes. Este resultado também é confirmatório de observações anteriores nas quais a simples elevação da testosterona livre tem mostrado valor preditivo positivo em torno de 60%^{5,22}. Vários estudos mostram que a elevação isolada da testosterona livre tem sido identificada entre 55%-57% das pacientes com SOP^{5,22}, elevação da testosterona total entre 33% - 38%^{5,22} e da androstenediona entre 13% e 18%²³. O estudo atual mostra resultados muito parecidos. Enquanto estudos anteriores indicavam prevalência de hiperandrogenismo adrenal entre 40%-70% das pacientes com SOP²⁴ os estudos mais recentes, já com novos critérios diagnósticos, estimam esta prevalência entre 20%-70% e a relacionam à idade^{8,25}. Esta alta prevalência de hiperandrogenismo adrenal na SOP surpreende, já que os critérios introduzidos após 1990 destacam a importância de excluir as alterações adrenais.

Nível basal de 17OHP4 < 2ng/ml (6 nmol/l) praticamente descarta deficiência da 21-hidroxilase, mesmo a forma de manifestação tardia, com valor preditivo negativo de quase 100%¹⁹. O presente estudo, efetuando teste de cortrosina em pacientes com SOP e níveis basais de 17-OHP4 a partir 1,0ng/ml, ainda identificou duas pacientes (3,8%) com provável polimorfismo genético e níveis de 17-OHP4 > 10ng/ml (30 nmol/l) 60 min após injeção de ACTH 1-24. Outros têm relatado que 10% - 13% das pacientes com deficiência da 21-hidroxilase podem ter níveis basais de 17-OHP4 < 2 ng/ml, usualmente >1,0ng/ml¹⁹. Logo, a liberalidade no teste da cortrosina em pacientes com hiperandrogenismo adrenal e 17-OHP4 <

2 ng/ml maximiza a detecção da deficiência da 21-hidroxilase nas formas de manifestação tardia.

Prevalência de hiperandrogenismo adrenal de 29% encontrada neste estudo quando se incluiu apenas o DHEAS e de 62% quando se incluiu também a androstenediona confirma a importância da hiperfunção adrenal nas pacientes com SOP. Mesmo com a nova sistematização diagnóstica e exclusão das disfunções enzimáticas clássicas. Como em pacientes normais quase todas as moléculas da DHEAS (95%) e DHEA (80%) são de origem adrenal, é plausível que o presente estudo tome estes esteróides como principais marcadores da função adrenal nas pacientes com SOP. A inclusão da androstenediona é justificável pelo fato de que este esteróide tem como precursores o DHEAS e a 17-hidroxiprogesterona, estando então elevada em grande número de pacientes com hiperandrogenismo adrenal ^{9,24}. Incluindo elevação dos dois esteróides, DHEAS e androstenediona, hiperandrogenismo adrenal tem sido relatado entre 23%-57% ^{8,26}. Considerando como limites DHEAS > 248 ng/dl e androstenediona > 245 µg/dl, o excesso destes androgênios adrenais em 29% das pacientes no presente estudo confirmam resultados anteriores. Esta variação na prevalência de hiperandrogenismo adrenal entre estudos pode ser atribuída às diferentes populações examinadas, aos diferentes ensaios usados e à inclusão ou não da androstenediona como marcador de fonte adrenal.

Ainda que a produção de cortisol esteja fortemente sob controle do ACTH, o excesso de androgênios adrenais nas pacientes com SOP pode ter controle mais complexo, dissociando-se do cortisol. Tem sido também postulado existir hiperatividade corticoadrenal intrínseca a níveis normais de ACTH nestas pacientes, já que não ocorre elevação dos níveis basais de ACTH ²⁷. Mesmo que os androgênios adrenais estejam aumentados na SOP, os

mecanismos desse excesso são incertos, atribuindo-se tal modificação a fatores extra-adrenais como insulina, esteróides ovarianos e fatores genéticos^{28,29}. A produção de androgênios adrenais pode ainda estar ligada aos níveis de prolactina, mas pacientes com prolactina elevada são excluídas dos estudos mais recentes. Os níveis de estradiol e testosterona, principais esteróides ovarianos com possível repercussão sobre a produção dos androgênios na adrenal, não demonstraram impactar de modo significativo os androgênios nas pacientes examinadas no presente estudo.

Alguns estudos sugerem que pacientes com SOP e resistência à insulina têm os androgênios adrenais DHEAS e androstenediona em menores concentrações, pelo fato da insulina poder inibir a atividade da citocromo P45017 α e/ou 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase³⁰. A citocromo P450c17 α , catalizadora da conversão da pregnenolona a DHEAS e da progesterona a androstenediona nas atividades seqüenciais 17- hidroxilase e 17,20 liase, parece ser estimulada/desregulada pela hiperinsulinemia nas pacientes com SOP³¹. São vários os estudos mostrando que a diminuição da insulina promove diminuição dos níveis de androgênios^{29,32}. De fato, a diminuição da insulinemia pelo uso de medicamentos sensibilizadores dos receptores da insulina tem mostrado ser capaz de atenuar a síntese de androgênios adrenais ao diminuir a atividade da citocromo P450³¹. No entanto, outros estudos mostram que a diminuição da insulina resulta na verdade em maior atividade desta enzima³³. No presente estudo, os níveis de insulina não mostraram correlação com os níveis dos androgênios examinados. Estas inconsistências podem ser resultado da influência de outros fatores de confundimento ainda não examinados até o momento. É certo apenas que a hiperinsulinemia correlaciona-se com níveis mais baixos de DHEAS³⁴. O mecanismo é

incerto, podendo haver alteração da atividade 17,20 liase⁴⁷ ou não, ou, ainda, diminuição da atividade da enzima 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase^{29,35}.

O presente estudo mostra a alta prevalência de hiperandrogenismo bioquímico na SOP com a utilização de múltiplos parâmetros. Mesmo após a sistematização diagnóstica, os androgênios adrenais estão elevados em dois terços dos casos. Apesar de haver hiperatividade adrenal, estradiol e insulina parecem não exercer papel modulador na secreção adrenal.

Referências Bibliográficas

1-March WA, Moore VM, Wilson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010; 25(2):544-51.

2- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds). Blackwell Scientific Publications, 1992. 377-84.

3-The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1):19-25.

4-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.

5-Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91(2):456-88.

6-Bloom MS, Schisterman EF, Hediger ML. Selecting controls is not selecting "normals": design and analysis issues for studying the etiology of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006 ; 86(1): 1-12.

7-Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of thecal cell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 1997;47(1):93-99.

8-Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: Relation to age and body mass. *Fertil Steril.* 1999; 71(4):671-4.

9-Kumar A, Woodst KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol.* 2005; 62(6):644-9.

10-Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PPA, Mickenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62(1):142-7.

11-Gambineri A, Forlani G, Manuarini A, Tomassoni F, Cognigni GE, Ciampaglia W, et al. Increased clearance of cortisol by 5beta-reductase in a subgroup of women with adrenal hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009; 32(3):210-8.

12-Key SA, Fidenza F, Karvoner MJ, Kimuper W, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis.* 1972; 25(6):329-43.

13-Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, et al. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population based sample of 380 young healthy caucasians. *Am Soc Clin Invest*. 1996; 98(5):1195-209.

14-Mosteller R D. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317(17): 1098.

15-Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chemist*. 1972; 18(6):499-502.

16-Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 ; 88(10): 4682-8.

17-McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001; 24(3): 460-4.

18-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.

19-New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57(2): 320-6.

20-Sahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *F.Hum Reprod*. 1997 ; 12(5): 910-3.

21-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.

22- Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 2010; 93(6): 1938-41.

23-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.

24-Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril.* 1984; 42(1):76-81.

25-Ditkoff EC, Fruzzetti F, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. The impact of estrogen on adrenal androgen sensitivity and secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(2):603-7.

26-Uncu G, Ozyurek SE, Uncu Y. ACTH stimulation test in lean polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Fertil Steril.* 2007 ; 88(3): 670-4.

27-Horrocks PM, Kandeel FR, London DR, Butt WR, Lynch SS, Holder G, et al. ACTH function in women with the polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol.* 1983; 19(2):143-50.

28-Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, Teti G. Ovarian influence on adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995 ; 63(4): 734-41.

29-Nestler JE, Clore JN, Strauss JF 3rd, Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(1): 180-4.

30-Doi SAR, Al-Zaid M, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KAS. Steroidogenic alterations and adrenal androgen excess in PCOS. *Steroids.* 2006; 71(9):751-9.

31-La Marca A, Morgante G, Paglia T, Ciotta L, Cianci A, De Leo V. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999; 72(6): 985-9.

32-Diamond MP, Grainger DA, Laudano AJ, Starick-Zych K, DeFronzo RA. Effect of acute physiological elevations of insulin on circulating androgen levels in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(4):883-7.

33-Moguetti P, Catello R, Negri C, Tosi F, Spiazzi GG, Brun E et al. Insulin infusion amplifies 17- α hydroxycorticosteroid intermediate response to adrenocorticotropin in hyperandrogenic women. Apparent relative impairment of 17,20 lyase activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3):881-6.

34-Unlühizarci K, Keleştimur F, Sahin Y, Bayram F. The treatment of insulin resistance does not improve adrenal cytochrome P450c17 α enzyme dysregulation in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 1999 ; 140(1): 56-61.

35-Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR. Adrenal androgen excess in women: lack of a role for 17-hydroxylase and 17,20-lyase dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(2): 400-5.

Tabela 1- Características antropométricas das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

Variáveis	N	Média	DP
Idade (anos)	33	25,1	5,0
Peso (Kg)	31	74,9	14,8
Estatura (m)	27	1,61	0,05
Superfície corporal (m ²)	27	1,8	0,2
IMC (Kg/m ²)*	27	28,8	6,0
Cintura (cm)	26	91,3	13,8
Quadril (cm)	26	107,4	12,9
Razão C/Q	26	0,85	0,08

*IMC: Índice de massa corporal, C: cintura, Q: quadril

Tabela 2- Parâmetros bioquímicos das mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

	N	Média	DP	Mediana	IC(95%)
Colesterol total (mmol/l)*	29	4,9	0,9	4,7	(4,4-5,1)
Triglicédeos (mmol/l)	29	1,6	0,9	1,5	(1,1-1,8)
HDL -C (mmol/l)	26	1,2	0,3	1,2	(1,1-1,3)
LDL-C(mmol/l)	26	2,9	0,9	2,7	(2,3-3,0)
Glicemia (mmol/l)	30	4,8	0,7	4,8	(4,5-5,0)
Hemoglobina glicada (%)*	21	9,3	9,6	7,1	(2,9-11,2)

*Distribuição não paramétrica.

Tabela 3- Concentração hormonal basal em mulheres com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

Exames	N	Média	DP	Mediana	IC (95%)
Insulina (pmol/l)	31	94,5	61,8	79,2	(57,4-100,9)
17-OH progesterona (nmol/l)*	33	4,5	2,3	4,2	(3,4-5,0)
TSH (μ UI/ml)*	31	2,0	1,3	1,8	(1,3-2,2)
Tiroxina livre (pmol/l)*	28	15,3	21,6	15,3	(7,3-23,3)
Prolactina (pmol/l)*	33	545,7	286,2	466,5	(368,3-564,2)
SHBG (nmol/l)	26	27,7	14,5	24,5	(18,9-30,0)
DHEAS (μ mol/l)	30	5,7	2,6	5,6	(4,7-6,6)
Progesterona (nmol/l)	26	1,5	1,0	1,5	(1,0-1,9)
Cortisol (nmol/l)*	32	300,7	221,7	328,9	(222,7-378,8)
Índice Androgênios livres (IAL)(%)	24	11,1	6,5	10,0	(7,4-12,6)
Androstenediona (nmol/l)	29	12,8	4,0	12,2	(10,8-13,7)
Testosterona total (nmol/l)	29	2,6	1,2	2,4	(2,0-2,9)
Estradiol (pmol/l)	23	198,2	63,6	183,6	(157,6-209,6)

*Distribuição não paramétrica.

Tabela 4-Resposta adrenal ao estímulo com ACTH 1-24 nas pacientes com síndrome dos ovários policísticos e hiperandrogenismo adrenal.

Hormônio	Incremento (0'-60')	Área sob a Curva (nmol/l.60min)	
		Média	DP
Cortisol(nmol/l)	153(118-202)	35355	7165
Androstenediona(nmol/l)	32(22-38)	920,6	392,1
17-hidroxiprogesterona(nmol/l)*	163(82-244)	561,0	247,4
Progesterona(nmol/l)	79(34-124)	127,7	60,3

*Distribuição não paramétrica

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)