

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DO DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EM PACIENTES PORTADORAS DE SOP OBESAS: REVISÃO DE LITERATURA

Camila Diniz Cavalcante Rodrigues¹

Caroline Ramalho Silveira²

Isabelle Demétrio Cavarzan³

Marina Zanin Eduardo Fonseca⁴

Nicole Caroline Castilho Martinho⁵

Thiago dos Santos Neves Leme⁶

Christiane Nicolau Coimbra⁷

Eliane Marta Quinones⁸

Nayara Cavalcanti Ares⁹

Paulo Maccagnan¹⁰

Ricardo Diniz¹¹

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma endocrinopatia comum entre as mulheres, que tem como características a ocorrência de anovulação crônica acompanhada de sinais de hiperandrogenismo com a presença de múltiplos e pequenos cistos ovarianos ocasionando ou não infertilidade por fator ovulatório. Os sinais e sintomas variam entre as mulheres com SOP, porém, 50% das mulheres portadoras de SOP apresentam resistência insulínica (RI) aumentando o risco para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica. A obesidade nas pacientes com SOP é muito comum, mas isso

¹ Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

² Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

³ Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁴ Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁵ Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁶ Acadêmico (a) do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁷ Docente do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁸ Docente do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

⁹ Docente do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

¹⁰ Docente do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

¹¹ Docente do curso de Medicina - Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

independe do peso e do índice de massa corporal (IMC) para a ocorrência da RI, ou seja, a resistência à insulina não é um fator exclusivo das pacientes obesas. A diabetes é uma doença do metabolismo intermediário caracterizada pela ocorrência de hiperglicemia crônica, que a longo prazo promove lesões em órgãos alvo e pode cursar com descompensações metabólicas agudas. De acordo com a etiopatogenia, os fatores que contribuem para a hiperglicemia são déficit de insulina (absoluto ou relativo) e resistência à insulina. **Objetivo:** O objetivo dessa revisão de literatura foi avaliar os mecanismos fisiopatológicos e riscos do desenvolvimento da DM2 em pacientes com SOP. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa no banco de dados, rodada no período de 10 a 19 de maio de 2022, via PubMed, Google acadêmico e Scielo. Foram utilizadas como MeSh terms e seus sinônimos “Polycystic ovary syndrome”, “diabetes” e “insulin resistance”. Foram pesquisados diversos artigos sobre esse tema, dos quais 13 foram selecionados. Os critérios de exclusão foram estudos que não citavam a síndrome do ovário policístico, resistência à insulina e diabetes. **Considerações finais:** A SOP é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 e todas as mulheres com a síndrome devem passar pelo processo de rastreamento no momento do diagnóstico sendo elas obesas ou com IMC dentro da normalidade, pois, dessa forma muitas pacientes com SOP podem alterar benéficamente seu estilo de vida – dietas e atividades físicas – e até intervenções médicas, se necessário, para que haja uma prevenção precoce da hiperinsulinemia e consequentemente do DM2 a longo prazo, evitando complicações secundárias que estão interligadas a patogenia. Diversos métodos de diagnósticos estão disponíveis na rotina clínica para o rastreamento da resistência insulínica em pacientes portadoras da síndrome.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrinopathy among women, which is characterized by the occurrence of chronic anovulation accompanied by signs of hyperandrogenism with the presence of multiple and small ovarian cysts causing or not infertility by ovulatory factor. Signs and symptoms vary among women with PCOS, however, 50% of women with PCOS have insulin resistance (IR) increasing the risk for cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus (DM2), obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome. Obesity in PCOS patients is

very common, but it does not depend on weight and body mass index (BMI) for the occurrence of IR, that is, insulin resistance is not an exclusive factor in obese patients. Diabetes is a disease of intermediate metabolism characterized by the occurrence of chronic hyperglycemia, which in the long term causes damage to target organs and can lead to acute metabolic decompensations. According to the etiopathogenesis, the factors that contribute to hyperglycemia are insulin deficit (absolute or relative) and insulin resistance. **Objective:** The objective of this literature review was to evaluate the pathophysiological mechanisms and risks of the development of T2DM in patients with PCOS. **Methodology:** A database search was carried out, carried out from May 10 to 19, 2022, via PubMed, Google academic and Scielo. MeSh terms and their synonyms were used “Polycystic ovary syndrome”, “diabetes” and “insulin resistance”. Several articles on this topic were searched, of which 13 were selected. Exclusion criteria were studies that did not mention polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and diabetes. **Final considerations:** PCOS is considered a risk factor for the development of DM2 and all women with the syndrome must undergo the screening process at the time of diagnosis, whether they are obese or with a BMI within the normal range, because, in this way, many patients with PCOS can beneficially change your lifestyle - diets and physical activities - and even medical interventions, if necessary, so that there is an early prevention of hyperinsulinemia and consequently DM2 in the long term, avoiding several secondary complications that are linked to the pathogenesis. Several diagnostic methods are available in the clinical routine for the screening of insulin resistance in patients with the syndrome.

Palavras chave: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, diabetes.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das disfunções metabólicas que mais afeta mulheres na pré-menopausa - cerca de 6 a 20% dependendo dos critérios utilizados para o diagnóstico. Sua definição se dá pela presença de distúrbio ovariano e de características clínicas relacionadas ao hiperandrogenismo, além da exclusão de outras patologias específicas. De etiologia ainda desconhecida, acredita-se que a síndrome esteja relacionada com fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida. O diagnóstico se faz por meio dos critérios de Rotterdam, no qual são

necessários pelo menos dois dos três itens: hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia, irregularidade menstrual e morfologia ovariana policística. A síndrome tem forte associação com distúrbios metabólicos, obesidade, risco cardiovascular e resistência insulínica (RI), podendo até ocasionar o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Dessa forma, o tratamento da SOP está muito associado aos sinais e sintomas da paciente e ao controle de outros danos que possam ser ocasionados pela doença, sendo essencial mudanças nos hábitos de vida. Quanto à parte medicamentosa, são utilizados anticoncepcionais e agentes sensibilizadores da insulina. (1)

A diabetes é uma doença do metabolismo intermediário caracterizada pela ocorrência de hiperglicemia crônica, que a longo prazo promove lesões em órgãos alvo. Além disso, pode cursar com descompensações metabólicas agudas. De acordo com a etiopatogenia, os fatores que contribuem para a hiperglicemia são déficit de insulina (absoluto ou relativo) e resistência à insulina. O resultado final é sempre a diminuição da utilização periférica e aumento da produção hepática de glicose. (2) Aproximadamente 9% da população mundial possui diabetes do tipo 2, sendo que, no Brasil, este número é ainda maior, contando com 10,5% dos adultos e apresentando maior prevalência entre as mulheres (12,2%). (3)

As disfunções ovarianas podem afetar até 40% das mulheres com DM. Entre 23 a 35% das mulheres com SOP possuem intolerância à glicose e de 4 a 10% das mulheres com SOP apresentam DM2 (3). Em relação à RI, ela ocorre em 50% das mulheres portadoras de SOP, aumentando o risco para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica (4).

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa no banco de dados, rodada no período de 10 a 19 de maio de 2022, via PubMed, Google acadêmico e Scielo. Foram utilizadas como MeSh terms e seus sinônimos “Polycystic ovary syndrome”, “diabetes” e “insulin resistance”. Foram pesquisados diversos artigos sobre esse tema, dos quais 13 foram

selecionados. Os critérios de exclusão foram estudos que não citavam a síndrome do ovário policístico, resistência à insulina e diabetes.

RESULTADOS

Um estudo aponta que hábitos alimentares não saudáveis, sedentarismo e obesidade propiciaram aumento dos casos de diabetes mellitus (DM), doença que está intrinsecamente associada à RI, a qual possui importante relação com as disfunções gonadais. Em relação ao eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), durante a infância, o GnRH (hormônio liberador de gonadotrofina) fica inibido, já na puberdade, inicia-se a secreção pulsátil desse hormônio, que agirá na hipófise promovendo a liberação de FSH (hormônio folículo estimulante) e LH (hormônio luteinizante), os quais atuarão nos ovários, propiciando a produção de estrogênio e progesterona. A DM2 pode desregular o eixo HHO, já que uma das funções da insulina é estimular a liberação de GnRH. Além disso, os ovários possuem, nas camadas ovarianas (teca, granulosa e estroma), receptores de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) e de insulina, onde a mesma se liga e atua como uma espécie de cogonadotrofina, estimulando a produção de hormônios ovarianos. O estudo indica que a hiperinsulinemia diminui a quantidade de receptores de insulina e aumenta a de IGF-1. Dessa forma, eleva-se a produção de andrógenos, estrógenos e progesterona e pode haver aumento do tamanho ovariano e estímulo ao crescimento folicular, isto, porém, pode dificultar a escolha de um folículo dominante, resultando em anovulação. O estudo demonstra que tanto na DM2, quanto na SOP, a RI está presente, podendo resultar em uma hiperinsulinemia compensatória. Como a insulina tem um papel regulatório na produção de esteroides ovarianos, a hiperinsulinemia acarretará uma elevação dos níveis de androgênios e diminuição da SHBG - globulina hepática responsável pela circulação de hormônios sexuais - o que aumenta os níveis de testosterona livre e altera o crescimento folicular podendo culminar em anovulação. A chance da mulher com SOP desenvolver DM2 diminui com a idade devido ao aumento dos níveis de SHBG, mas ela aumenta conforme há o aumento do IMC, da glicemia em jejum e da curva da glicose. Entre 23 e 35% das mulheres com SOP possuem intolerância à glicose e de 4 a 10% das mulheres com SOP apresentam DM2. (3)



Estudo afirma que pacientes com SOP classificadas como obesas apresentam maior incidência para a ocorrência de resistência insulínica (RI) em comparação às pacientes com peso dentro da normalidade, além disso, há resultados em que as pacientes com peso normal apresentaram uma RI leve enquanto as pacientes obesas apresentaram uma RI importante com conseqüente hiperinsulinemia levando a DM2. Por fim, pesquisas mostram que o agravamento da RI nas pacientes obesas é entendível pelo fato de que há liberação de substâncias pelo tecido adiposo que antagoniza o efeito da insulina, como por exemplo, a resistina. Além disso, triglicérides e ácidos graxos livres agravam a RI. (4)

Um dos fatores-chave nas manifestações metabólicas em pacientes com SOP é a RI, que parece ser independente da obesidade, já que sua prevalência é estimada em 30% das mulheres magras e 70% das mulheres obesas com SOP. Notou-se também que mulheres hispânicas com SOP têm maior prevalência de RI, parecendo que a etnicidade influencia nos sintomas da SOP. Além disso, fenótipo hiperandrogênico e anovulatório em mulheres com SOP é o que mais apresenta resistência à insulina. O principal mecanismo proposto para o desenvolvimento de RI na SOP é um defeito na pós-fixação da sinalização de insulina devido ao aumento de fosforilação serina e diminuição da fosforilação tirosina do receptor de insulina e do substrato receptor de insulina, que afeta as vias metabólicas tanto nos adipócitos, músculos esqueléticos quanto nos ovários. Foi relatado em mulheres o aumento de risco de DM2 em pacientes com SOP devido ao defeito na secreção de insulina estimulada pelo glicogênio independente da obesidade. A hiperinsulinemia é resultado tanto do aumento de secreção basal de insulina quanto da diminuição da liberação de insulina hepática reversa. Isto aumenta a produção de androgênio. Ao contrário, os andrógenos alteram a ação da insulina nos tecidos alvo clássico e aumentam a adiposidade visceral nas mulheres. Uma meta-análise mostrou que a razão de chances de DM2 em pacientes com SOP é de 4,43 (intervalo de confiança - 95% 4,06, 4,82). Logo, destaca-se que a SOP está associada a conseqüências metabólicas significativas em conjunto com a obesidade e a RI. Essas conseqüências podem aumentar o risco de desenvolvimento para DM2. (5)



Um estudo genético mostrou que distúrbios metabólicos como obesidade e resistência à insulina (RI) são fatores contribuintes para o desenvolvimento da SOP, a qual está associada a um risco duas vezes maior de DM2 (diabetes mellitus tipo 2) devido à intolerância à glicose, sendo prevalente em 30% das mulheres jovens e adultas. Além disso, mostrou que existem fatores genéticos clássicos como antecedentes genéticos, obesidade e familiaridade para diabetes e fatores de risco específicos para síndrome do ovário policístico (SOP), como RI e hiperandrogenismo. O hiperandrogenismo está relacionado ao aumento da RI, e por isso, o tratamento com anti androgênicos melhoram a sensibilidade à insulina, contribuindo para a prevenção do aparecimento do DM2. O aumento da RI prejudica a função das células beta pancreáticas, acarretando em um estresse precoce da capacidade secretória de insulina, elevando o risco de desenvolvimento do DM2. Em relação ao hiperandrogenismo e a RI, os andrógenos possuem influência direta na inibição da ação hepática e periférica da insulina, diminuindo a quantidade e eficiência do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4), responsável por atuar principalmente no tecido adiposo e músculos. Além disso, os andrógenos associados a níveis elevados de ácidos graxos livres, reduzem a excreção de insulina no fígado? e a captação da glicose dependente de insulina nos músculos esqueléticos, facilitando a ocorrência da RI e hiperinsulinemia compensatória. No entanto, a insulina possui ação direta na esteroidogênese ovariana e no controle da ovulação, estimulando diretamente a produção de andrógenos ovarianos e inibindo a produção hepática de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais produzida pelo fígado) e secreção da proteína ligadora do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP-1), causando níveis elevados de IGF-1 livre (fator de crescimento tipo insulina 1) e andrógenos. O estudo relatou que dieta balanceada e prática de atividades físicas representam a terapia primária no tratamento da SOP – a redução de 5% da massa corporal contribui para a redução dos níveis séricos de insulina e testosterona, melhorando a função menstrual e reprodutiva. Em associação a mudança nos hábitos de vida, também foi citado o uso do tratamento farmacológico com agentes sensibilizantes da insulina, como a metformina e a tiazolidinediona. (6)

Um estudo mostrou que a síndrome dos ovários policísticos (SOP) está associada ao sobrepeso e obesidade em 33% a 88% dos casos. Evidências sugerem que a obesidade é um fator modificador e não causal da SOP. Portanto, sugere que a obesidade agrava os aspectos reprodutivos e metabólicos dessa patologia. Por consequência, a obesidade aumenta a resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia, contribuindo para um aumento da adipogênese e diminuição da lipólise, predispondo o paciente ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) futuramente. Além disso, a obesidade afeta as adipocinas inflamatórias que também vão resultar em um aumento da RI e a adipogênese. Portanto, mudanças no estilo de vida como prática de atividades físicas e uma dieta balanceada são indicadas no tratamento da SOP em mulheres obesas, visando reduzir o peso, a obesidade central e consequentemente a RI. (7)

Foi descrito em um estudo que existem diferenças no metabolismo de glicose nas pacientes com SOP e que há uma variação nesses resultados devido a fatores genéticos, ambientais e estilo de vida de cada paciente. Além disso, pesquisas mostram que a RI e a ocorrência da DM2 aumentam com a idade da paciente e o IMC, inclusive, o histórico de DM2 familiar em grupos de mulheres jovens com SOP demonstra grande relevância no desenvolvimento para DM. (8)

Estudo mostra que pacientes diagnosticadas com SOP devem fazer o teste de sensibilidade a RI imediatamente, através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e não apenas a glicemia em jejum (GJ). Além disso, a paciente deve ser orientada a mudar seus hábitos alimentares e costumes de estilo de vida para uma rotina mais saudável com alimentação, atividades físicas e através disso amenizar possíveis progressões para resistência insulínica. O acompanhamento anual dessas pacientes é de extrema importância devido a presença de RI em uma grande porcentagem das mulheres diagnosticadas com SOP. (9)

Um artigo visando descrever melhor a relação que há entre mulheres com SOP e DM2 afirma que a obesidade é um fator agravante para os sintomas da SOP. Foi

revelado que, apesar da SOP ser independente ao IMC, o risco de aparecimento da DM2 é maior em mulheres obesas. Acredita-se que a insulina elevada é um fator agravante para o crescimento folicular anormal dos ovários e a morfologia policística dos ovários e a obesidade tem um efeito adicional sobre a RI, aumentando a gravidade da SOP. Foi relatado também que a RI está presente em 75% das mulheres com sobrepeso diagnosticadas com SOP, sugerindo que a obesidade seja um tributo adicional a RI. Este estudo também fez um levantamento revelando que 3,21/1000 mulheres apresentaram DM2 com peso saudável, enquanto 8,80/1000 mulheres obesas apresentaram DM2. Não se sabe ainda os mecanismos que impulsionam a DM2 na SOP, porém sabe-se que a intervenção de um estilo de vida saudável, gerenciando o próprio IMC, apresenta resultados benéficos em mulheres com SOP para evitar maiores complicações a longo prazo. (10)

Um estudo aponta que, em razão do hiperandrogenismo ser uma significativa característica da SOP - resultando em exposição a grandes quantidades de andrógenos - haverá maior expressão de genes associados à produção de ácidos graxos, contribuindo para o acúmulo de gordura na cavidade abdominal. Portanto, mulheres com SOP apresentam maiores níveis de obesidade em relação às que não possuem a síndrome. Além disso, o tecido adiposo libera substâncias capazes de alterar o metabolismo, podendo acentuar a RI quando em demasia. Dessa forma, é importante ressaltar que a RI é uma característica própria da SOP e ocorre independente do peso da paciente, já que a resistência se dá devido a uma disfunção específica do receptor da insulina. No entanto, é possível que o sobrepeso possa intensificar a RI, a qual, em primeiro momento, pode ser compensada pela hiperinsulinemia. Sendo assim, a evolução da SOP para DM2 e intolerância à glicose poderá ocorrer de maneira mais rápida se estiver associada à obesidade. Cabe ressaltar ainda, que o fator hereditário e étnico também são relevantes para uma progressão mais rápida da DM2 em pacientes portadoras da síndrome, apontando que as asiáticas têm cinco vezes mais chances de evoluir para uma baixa tolerância à glicose, as americanas têm chance quatro vezes maior e as europeias, três. (11)

Um estudo mostrou que mulheres com SOP obesas apresentam um risco maior para o desenvolvimento de DM, já que essas pacientes possuem um maior predomínio de resistência à insulina (RI) e intolerância à glicose (IG). A análise feita em pacientes na terceira década de vida mostrou que a IG ocorre com frequência duas vezes e meia maior em obesas quando comparadas a mulheres magras/sobrepeso. Além disso, foi relatado que as pacientes portadoras de SOP obesas possuem níveis séricos mais elevados de triglicérides do que as não obesas, esse fator está associado aos baixos níveis de HDL, demonstrando que a dislipidemia está correlacionada a RI e à síndrome metabólica. O estudo demonstrou que utilizando o HOMA-IR (exame utilizado para avaliar o grau de resistência à insulina), notou-se uma frequência elevada RI em pacientes com SOP obesas, concluindo que mulheres jovens e obesas com SOP possuem maior prevalência de RI, IG e síndrome metabólica do que as não obesas, afirmando um maior risco para o aparecimento de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade. (12)

Estudos recentes apontam significativa associação entre a síndrome dos ovários policísticos e a síndrome metabólica (também chamada síndrome da resistência à insulina). Está associada também há um maior aumento do índice de massa corporal (IMC), mostrando que, dessa forma, as mulheres que apresentam a SOP tendem a desenvolverem intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares. (13)

Em um estudo verificam-se quatro categorias relacionadas a fisiopatogenia da SOP: disfunção tanto na secreção quanto na ação da insulina, irregularidades no sistema neuroendócrino (níveis hormonais do eixo hipotálamo-hipófise-ovário), bem como na síntese de andrógenos e metabolismo do cortisol. No caso de hiperinsulinemia e resistência insulínica, há menção de fatores genéticos hereditários responsáveis por desenvolverem a SOP quando em associação. Esse fator hereditário é possivelmente o indutor de fosforilação de serina, pois é geneticamente determinado e é um processo bioquímico inibitório dos receptores de insulina e hiperprodução androgênica, explicando a associação de SOP e RI. É explicado no artigo que o IGF-I e a insulina têm efeito direto na enzima 17-hidroxilase, causando o

aumento desta, que gera hiperprodução tanto de androstenediona quanto de testosterona e 17-hidroxiprogesterona. A aromatase que atua na conversão de testosterona em estrógenos é inibida por aumento de IGF-I, explicando mais um fator do nível excessivo de andrógenos. (14)

DISCUSSÃO

O foco deste estudo foi analisar de que maneira a resistência insulínica (RI) e a obesidade propiciam a evolução da síndrome dos ovários policísticos (SOP) para a diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).

Os estudos analisados demonstraram que a obesidade, ou maus hábitos alimentares e um estilo de vida sedentário podem agravar os sinais e os sintomas da SOP, como o hiperandrogenismo e a RI, de modo que desencadeiam uma sequência de reações metabólicas que favorecem o desenvolvimento de DM2.

Dessa forma, as pesquisas constataram que o hiperandrogenismo, ocasionado pela SOP, leva a um aumento da adipogênese e diminuição da lipólise, contribuindo para o acúmulo de gordura abdominal e para o sobrepeso. O excesso de ácidos graxos livres causa diminuição da produção de insulina hepática e da captação de glicose dependente de insulina nos músculos esqueléticos e no tecido adiposo, gerando um aumento da RI e da hiperinsulinemia compensatória. Acredita-se, ainda, que há um fator hereditário da SOP que induz a fosforilação da serina, o que inibirá os receptores ovarianos de insulina e de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo I). O IGF-1 em excesso inibirá a aromatase que converte testosterona em estrógenos, cooperando ainda mais para o hiperandrogenismo. Já o excesso de insulina, além de estimular a produção de androgênios ovarianos, vai ocasionar também a diminuição da produção de SHBG (globulina ligadora de hormônios sexuais), aumentando os níveis de andrógenos livres.

Por conseguinte, é essencial que a paciente com SOP promova mudança em seus hábitos de vida, visando a perda de peso, a qual contribuirá para a diminuição dos sinais e sintomas da síndrome e, conseqüentemente, diminuirá as chances do desenvolvimento de DM2. Ademais, a utilização de sensibilizadores da insulina, como a Metformina e a Tiazolidinediona, coopera para o retardamento ou para o impedimento da ocorrência de DM2.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment [Internet]. 2018 [cited 2022 May 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29569621/>.
- 2- Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus [Internet]. 2020 Aug 30 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872570/>.
- 3- Diabetes mellitus e disfunção gonadal em mulheres [Internet]. 2022 Jan 03 [cited 2022 May 11]. Available from: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/234133/TCC%20DIABETES%20MELLITUS%20E%20DISFUN%C3%87%C3%83O%20GONADAL%20EM%20MULHERES.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 4- Metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women: obese and non obese [Internet]. 2011 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21877021/>.
- 5- Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman SP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024702/>.
- 6- From Prediabetes to Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Lifestyle and Pharmacological Management [Internet]. 2020 Jun 08 [cited 2022 May 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32587614/>.
- 7- Louwers Yvonne. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life [Internet]. [place unknown]; 2020 [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7254582/>.



- 8- Pontes AG, Rehme MF, Micussi MT, Maranhão TM, Pimenta Wde P, Carvalho LR, Pontes A. The importance of oral glucose tolerance test in diagnosis of glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome [Internet]. 2012 [cited 2022 May 17]. Available from:
<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/RBh5fQXb8mQYpRFXrbLhdxk/?lang=pt#>

- 9- Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome [Internet]. 2004 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169580/>.

- 10- Pirotta S, Joham A, Grieger JA, Tay CT, Bahri-Khomami M, Lujan M, Lim SS, Moran LJ. Obesity and the Risk of Infertility, Gestational Diabetes, and Type 2 Diabetes in Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. 2021 Apr 19 [cited 2022 May 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33873233/>.

- 11- Rosin, B.E.; Machado, F.R.A.; Rosa, S.M.; Paszcuk, A.M.; Karstens, L.F.; Pinto, L.H.; Influência dos fatores “sobrepeso” e “sedentarismo” no aparecimento precoce de diabetes em mulheres com SOP [Internet]. 2020 Nov 23 [cited 2022 May 17]. Available from: <http://www.revistas.mpmcomunicacao.com.br/index.php/saudecoletiva/article/view/1129/1354>

- 12- Anormalidades metabólicas em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: obesas e não obesas [Internet]. 2011 Jun 30 [cited 2022 May 11]. Available from:
<https://www.scielo.br/j/rbgo/a/gP3tBs3YssTBtJyJtMB9RCd/abstract/?lang=pt>



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



13- Moreira S, Soares E, Tomaz G, Maranhão T, Azevedo G. Síndrome dos ovários policísticos – enfoque psicossocial. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2010 Ago 27 [cited 2022 May 20]; 23(2):237-242. Available from: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/handle/1/2929>.

14-Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina [Internet]. 2005 Jul 04 [cited 2022 May 12]. Available from: <https://www.scielo.br/j/abd/a/qqSTZ9JDB8bgBjHtsNhSNvB/?format=pdf&lang=pt>