



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

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



Síndrome do Ovário Policístico e Diabetes: Uma Revisão Bibliográfica.

Polycystic Ovarian Syndrome and Diabetes: A Bibliographic Review.

Heloísa Rodrigues Marmé¹

Rubén Darío Soares Núñez¹

Laura Vale Farao¹

Matheus Campos Alves Corrêa¹

Giovanna Nardoza Martinez Reis¹

Nicolas Angelini Figueiredo¹

Christiane Nicolau Coimbra²

Ricardo Diniz²

Nayara Cavalcanti Ares²

Paulo Maccagnan²

Eliane Marta Quinones²

1- Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos

2- Docente do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma condição hiperandrogênica crônica que afeta muitas mulheres em idade reprodutiva e pode estar associada a um conjunto de distúrbios ginecológicos, metabólicos e psicológicos. Devido à alta prevalência da resistência insulínica em pacientes com SOP, essa afecção é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. O tratamento precoce desse quadro pode levar a melhorias na desregulação metabólica e diminuir a chance de progressão da doença. **Objetivo:** Revisar fontes de evidência sobre a relação entre SOP e diabetes. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de literatura, através de pesquisa bibliográfica em artigos científicos sobre o tema, na base de dados PubMed. **Considerações finais:** A

resistência insulínica presente em mulheres com SOP justifica o risco aumentado desse grupo de desenvolver diabetes mellitus tipo 2. O estado metabólico dessas pacientes deve ser analisado com cautela e medidas serem recomendadas, tal como incluir atividades físicas no dia a dia e melhora da dieta.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico; Diabetes Mellitus Tipo 2; Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a chronic hyperandrogenic condition that affects many women in reproductive age and can be associated with gynecological, metabolic and psychological disorders. Due to the high prevalence of insulin resistance in patients with PCOS, this disease is considered a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus. Early treatment of this condition can lead to improvements in metabolic dysregulation and decrease the chance of the progression of this disorder. **Objective:** Review sources of evidence on the relationship between PCOS and diabetes. **Methodology:** A literature review was carried out, through bibliographic research in scientific articles on the subject, in the Pubmed database. **Final considerations:** The insulin resistance present in women with PCOS justifies the increased risk of this group of developing type 2 diabetes mellitus. The metabolic state of these patients should be analyzed with caution and include daily physical activities and improvement of the diet should be recommended.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome; Diabetes Mellitus Type 2; Insulin Resistance.

INTRODUÇÃO



A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é uma endocrinopatia extremamente comum entre mulheres em idade reprodutiva, que se caracteriza pela presença de hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, distúrbios morfológicos e funcionais dos ovários, hiperinsulinemia e outras disfunções metabólicas. Em relação a sua etiologia, há muitas discussões. Porém, é consensual a ideia de que se trate de uma síndrome heterogênea influenciada tanto por fatores genéticos, quanto ambientais.¹

A predominância de manifestações clínicas em mulheres com sobrepeso ou obesas ratifica o caráter ambiental, associado ao estilo de vida, presente na SOP.² A melhora do quadro metabólico e reprodutivo resultante de mudança de hábitos - adicionando exercícios físicos e controlando a alimentação - e do uso de medicações, colabora fortemente com o pensamento da multigenicidade etiológica da doença.³

Ao falar sobre SOP, é imprescindível destacar sua importância, uma vez que pode ser considerado o distúrbio endócrino-metabólico que mais acomete mulheres em idade reprodutiva, variando entre 6-20%, dependendo dos padrões utilizados.⁴

Os critérios de Rotterdam definem o seu diagnóstico pela presença de dois dos três seguintes parâmetros: oligo e/ou anovulação, hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial) e achado ultrassonográfico de ovários policísticos (doze ou mais folículos medindo entre dois a nove milímetros de diâmetro ou volume ovariano maior que dez centímetros cúbicos).⁵

Primariamente, esse distúrbio manifesta-se clinicamente pela hiperandrogenia, resistência insulínica periférica, hiperinsulinemia, disfunção do eixo hipotalâmico-pituitário-ovariano e desarranjo da secreção de citocinas pelo tecido adiposo. Sintomas incluem irregularidade menstrual, hirsutismo, acne, alopecia androgênica, seborreia, adiposidade central e problemas de fertilidade.⁵

Por sua vez, secundariamente, associa-se a um conjunto de doenças reprodutivas (hiperandrogenismo clínico, oligo ou anovulação, infertilidade), metabólicas (tolerância diminuída à glicose, diabetes tipo 2, obesidade e doença



cardiovascular) e psicológicas (depressão, ansiedade, baixa autoestima e distúrbios alimentares).⁶

A anormalidade metabólica mais importante nesse contexto é a resistência insulínica (RI) acompanhada de hiperinsulinemia compensatória, que acomete de 50 a 70% das pacientes com SOP.⁶ A RI consiste na falha das células alvo de responder aos níveis séricos de insulina, que por sua vez, leva ao organismo a aumentar a produção e secreção desse hormônio. Nessa perspectiva, esse subgrupo está suscetível ao desenvolvimento de insulina pancreática insuficiente ou insuficiência das células beta pancreáticas e consequente desenvolvimento de hiperglicemia.⁷

Entende-se, portanto, que o elo que liga a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) à síndrome dos ovários policísticos é a resistência insulínica primária.⁷ De acordo com a Federação de Diabetes, a SOP é apontada como um importante fator de risco associado a DM2, sendo que essas pacientes têm de cinco a sete vezes mais propensão de desenvolver esse distúrbio metabólico em comparação a mulheres de grupo controle pareadas por idade.⁸

Por conseguinte, o tratamento precoce da resistência insulínica e hiperinsulinemia pode levar a melhorias na desregulação metabólica em mulheres acometidas pela síndrome dos ovários policísticos e diminuir a chance de progressão para diabetes mellitus tipo 2.⁸

O objetivo desta revisão de literatura foi revisitar fontes de evidência confiáveis a respeito da relação entre a síndrome do ovário policístico e a diabetes. Dessa forma, foram avaliados os mecanismos fisiopatológicos da resistência insulínica, o desenvolvimento da DM2 e opções de tratamento para pacientes com SOP.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, por meio de pesquisa bibliográfica em artigos científicos relacionados ao tema, acessados na base de dados Publisher Medline (PubMed) e publicados entre 2002 e 2022.

As buscas foram realizadas em agosto de 2022, sem restrição de tipo de documento e idioma. Ainda, foram empregados descritores e/ou palavras-chaves, de acordo com a base de dados, suas derivações e tradução na língua inglesa, assim como combinações utilizando operadores booleanos. Após a pesquisa inicial na base de dados com a leitura de títulos e resumos, doze artigos foram realmente utilizados.

DESENVOLVIMENTO

Mecanismos de ação e resistência insulínica na SOP

Resistência insulínica (RI) é definida como estado patológico cujas células alvo falham ao responder aos níveis séricos de insulina. Além da relação glicose/insulina, o conceito pode ser ampliado com o reconhecimento de outros parâmetros, tal como a ação metabólica da insulina sobre lipídios e proteínas, a função do endotélio vascular e a expressão gênica.^{1,7}

Existem várias apresentações clínicas e laboratoriais que sinalizam a RI, como: obesidade, relação cintura-quadril aumentada, acanthosis nigricans, diminuição do nível de colesterol HDL, triglicerídeos aumentados e redução da SHBG sérica.⁵

A resistência à insulina, a qual afeta cerca de 10 a 25% da população dependendo do grau de adiposidade, associada à hiperinsulinemia compensatória, vão desempenhar um papel crítico na fisiopatologia da SOP, a qual atinge de 4 a 6% das mulheres em menacme. Os dados de prevalência de RI na SOP são inconsistentes e influenciados por fatores populacionais, metodológicos, antropométricos (IMC) e familiares⁹. Contudo, a RI parece afetar 50-70% das mulheres com SOP, enquadrando-se como característica intrínseca dessas pacientes.^{1, 2, 3, 7, 8, 9, 11}



A etiologia da RI na SOP permanece obscura, embora disfunções genéticas e epigenéticas pareçam ocasionar anormalidades específicas do metabolismo da insulina, como: redução da sua secreção, extração hepática reduzida, supressão prejudicada da gliconeogênese e disfunções na sinalização do receptor insulínico. ⁴

Estudos recentes indicam que, após a administração de dose efetiva para captação de glicose mediada por insulina, o defeito mais consistente responsável pela resistência insulínica nos adipócitos da SOP, foi a diminuição na quantidade de GLUT4 na superfície do tecido adiposo subcutâneo. ^{1, 4}

Segundo teorias modernas, o desenvolvimento da resistência à insulina ocorre como consequência da obesidade abdominal devido à exposição aos andrógenos durante o crescimento fetal, que acarretaria em anomalias da unidade hipotálamo-hipofisária, por sua vez levando à hipersecreção do hormônio luteinizante. ¹

Além do efeito direto e permanente pela superexposição pré-natal de andrógenos, alterações indiretas da função das ilhotas pancreáticas ampliam a resposta insulinêmica primária à glicose, tornando-se importante componente para futuras desordens metabólicas. Com o decorrer do tempo, as células betas pancreáticas progressivamente se tornam exaustas, exibindo função defeituosa expressas como um índice de disposição reduzido na ausência de intolerância à glicose em pacientes com SOP. ¹

Embora tais teorias abordam obesidade como fator principal, mulheres magras com SOP também apresentam anormalidades de secreção e ação da insulina em comparação com indivíduos controle. Além disso, estudos de clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico concluiu que mulheres com SOP são quase 30% menos sensíveis à insulina, independente do IMC, mas exacerbado por maior IMC e menor nível de SHBG. ^{5, 8}



A paciente com SOP apresenta distúrbios da morfologia e funcionalidade endócrina e metabólica do tecido adiposo.^{1, 3, 4} Alterações no metabolismo de glicocorticóides e na sinalização podem contribuir para distúrbios do metabolismo lipídico obtidos pela di-hidrotestosterona (DHT), levando à hipertrofia de adipócitos viscerais.¹ Dessa forma, aproximadamente metade das mulheres portadoras de SOP apresentam acúmulo de gordura visceral, que tem associação com a resistência insulínica, hiperinsulinemia compensatória e também o hiperandrogenismo.⁴

Ainda, experimentos in vitro em músculos esqueléticos e adipócitos, os quais são determinados como tecidos-alvo de insulina para captação de glicose, apresentaram hipertrofia de adipócitos subcutâneos em mulheres com SOP, tanto obesas quanto magras.^{1,3} Em consequência, ocorre inflamação subclínica, representada pela menor secreção de adiponectina e pela produção anormal de adipocitocinas. Além disso, é possível que concentrações mais baixas de adiponectina e acúmulo de gordura ectópica no fígado, músculo esquelético e tecido perimuscular possam desempenhar um papel único na patogênese da RI em mulheres com SOP.^{1,4}

Em resposta, a RI leva à hiperinsulinemia compensatória, tendo excesso de insulina agindo sobre outros tecidos tradicionalmente menos responsivos.⁷ Esse hormônio age sinergicamente com o LH ou isoladamente, estimulando a produção e secreção de androgênios pelas células da teca, que suprimem a produção de globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Ambos esses fatores favorecem o desenvolvimento de hiperandrogenismo.^{1, 4, 8, 5, 7, 9}

Em combinação, a hiperinsulinemia e a hiperandrogenemia podem perturbar o crescimento folicular, sendo acompanhado de irregularidade menstrual, subfertilidade e anovulação.⁸ Vale-se destacar que mulheres anovulatórias parecem ter mais RI do que mulheres ovulatórias com SOP.⁹

Mulheres com SOP devem ser avaliadas não só quanto à presença de resistência à insulina, mas também a ocorrência de outros agravos, como:



hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade central e intolerância à glicose. A ocorrência concomitante destas alterações, compõe a síndrome metabólica, com consequente aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹¹

O exato mecanismo que implica nas alterações lipoprotéicas decorrentes da RI não é completamente compreendido, porém, de modo geral, a hiperinsulinemia tem papel central neste processo, já que participa da modulação de enzimas essenciais do metabolismo lipídico. As principais alterações lipídicas constituem a “tríade lipídica”: aumento moderado de triglicerídeos, redução do colesterol HDL e presença de níveis aumentados de LDL colesterol.¹¹

Para detectar a resistência insulínica em pacientes com SOP é importante ressaltar que a prevalência vai variar de acordo com a técnica utilizada.^{1, 3, 11} O teste diagnóstico mais comumente realizado é a taxa glicose/insulina em jejum, porém este pode apresentar imprecisões na detecção de pacientes com resistência à insulina por obterem apenas a informação de um curto espaço de tempo.¹¹

Ademais, o teste de tolerância à glicose oral proporciona uma grande fonte de dados sem resultar em muitos transtornos ao paciente. Entretanto, não se deve dispensar o fato de que pacientes magras e jovens que obtenham um resultado negativo de resistência à insulina, não possam apresentar essa condição ao longo dos anos. Sendo que, ao envelhecer, a hiperinsulinemia tem espontaneamente um agravo.^{11, 12}

Para diagnosticar o SOP em si, não é necessário a realização dos testes de resistência à insulina e nem da intolerância à glicose com evidências bioquímicas. Mas muitas das pacientes com SOP, como visto, apresentarão resistência insulínica desacompanhada da intolerância à glicose.⁵



Como já descrito anteriormente, a maioria dos pacientes com SOP têm resistência crônica à insulina e apesar de sua capacidade de produzir insulina em excesso, elas produzem menos insulina do que o previsto pelo grau de resistência à insulina. Nesse cenário, um subgrupo dessas mulheres também desenvolve insuficiência insulínica ou deficiência de células β e, por isso, apresentam risco aumentado de desenvolver intolerância à glicose (IGT) e diabetes tipo 2 (DM2).^{3, 7, 9,}

11

A disglucemia foi principalmente evidente em testes de tolerância à glicose oral, sendo que sua prevalência aumentou sinergicamente com o índice de massa corporal (IMC). Ainda, mulheres com SOP apresentam maior incidência de disglucemia pós-prandial do que de disglucemia de jejum, reflexo da resistência à insulina periférica. Portanto, os valores de glicemia após 2 horas da administração de glicose oral no teste são ideais para o diagnóstico de IGT e DM2 na SOP.^{2, 12}

Em 1987, um estudo relatou que mulheres obesas com SOP apresentaram níveis mais altos em teste oral de tolerância à glicose em comparação com mulheres controle, sendo que 20% preencheram critérios para intolerância à glicose (IGT) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^{2, 3, 7, 10}

A prevalência de intolerância à glicose (IGT) e DM2 em mulheres com SOP foi avaliada em grandes estudos transversais atuais, sendo que estes mostram que aproximadamente 31 a 35% de pacientes com SOP possuem tolerância à glicose e aproximadamente de 7,5 a 10% apresentam DM2.^{1, 2, 5, 7} Ainda, a presença de um parente de primeiro grau com DM2 aumenta ainda mais o risco de disglucemia.^{1, 5}

A oligomenorréia é apontada na literatura como um preditor independente de DM2. Ela serve como um marcador substituto altamente preditivo para SOP e quando presente eleva a taxa de conversão para DM2 e duplica a taxa de conversão para DM2 em comparação com eumenorréia, independentemente do peso corporal.^{7, 11}

Além disso, elas estão mais propensas à Síndrome Metabólica, um complexo de sinais e sintomas que aumentam o risco de doenças cardiovasculares. Em geral, a incidência de síndrome metabólica na SOP parece ser o dobro em mulheres da mesma idade e peso sem o distúrbio. ^{2, 3, 4, 7, 9, 10}

Ao mesmo tempo, por si só, o diagnóstico de diabetes aumenta de quatro a sete vezes o risco relativo de doença cardiovascular. ^{1, 3, 7, 9, 10}

Propostas de melhorias para o estado metabólico

O tratamento da SOP deve ser sempre individualizado e adaptado às reais necessidades de cada paciente e ao seu bem-estar. ²

Devido a presença de sobrepeso no quadro clínico da maioria das pacientes com SOP, a mudança do estilo de vida atrelada a perda de peso é indicada para melhorar os níveis dos hormônios andrógenos, a ovulação, os ciclos menstruais e a fertilidade, com benefícios que vão estar ligados a redução da resistência à insulina.^{1, 4, 5, 9} É recomendado dieta de baixa calorias ou de restrição calórica, em conjunto com a realização de atividades físicas. ^{1, 5}

Os anticoncepcionais orais são um tratamento de escolha para as pacientes que têm como objeto suprimir a secreção e ação androgênica, proteger o endométrio, reformar o estado metabólico e melhorar a fertilidade ovulatória e a disfunção menstrual. Entretanto, diversos estudos clínicos apontam que esses medicamentos acabam por aumentar os níveis de resistência à insulina. ^{4, 9}

Além disso, o uso de metformina está associado a diminuição dos níveis de testosterona, aumento das globulinas ligantes de hormônios sexuais, melhora da frequência menstrual, redução de peso e facilitação da gravidez. Esse medicamento, ao mesmo tempo que tem capacidade de retardar a progressão da resistência

insulínica, não possui efeito direto sobre a glicemia em jejum, lipídios séricos e parâmetros antropométricos. ^{3, 4, 5, 6, 9, 11}

As doses indicadas para as pacientes com SOP é de 500 mg três vezes ao dia ou 850 mg duas vezes ao dia. Em estudos clínicos, notou-se que o uso da metformina 500 mg três vezes ao dia durante três meses resultou na diminuição dos valores de IMC, circunferência abdominal e níveis plasmáticos de LH e androgênios e aumento dos níveis hormonais de FSH e SHBG. ^{1, 3, 4, 5, 9, 12}

Além da metformina, outras drogas sensibilizadoras da insulina podem ser utilizadas para o tratamento da SOP, tal como as tiazolidinedionas (TZDs) que demonstraram ter uma melhora na resistência à insulina, a tolerância com a glicose, a hiperandrogenia, a regularidade menstrual e a taxa de ovulação em mulheres com SOP. ^{1, 6}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É essencial que mulheres diagnosticadas com Síndrome do Ovário Policístico passem por um processo criterioso de acompanhamento do seu estado metabólico, por conta do seu risco aumentado de desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. A mudança do estilo de vida é essencial para o controle das manifestações da síndrome a longo prazo, principalmente as relacionadas com a resistência insulínica.

REFERÊNCIAS

1. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:163-170. doi: 10.1016/j.diabres.2017.06.011. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28646699.
2. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, Harrison CL, Ranasinha S, Teede HJ, Moran LJ. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* 2018 Jul 1;24(4):455-467. doi: 10.1093/humupd/dmy007. PMID: 29590375.



3. Carreau AM, Baillargeon JP. PCOS in adolescence and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2015 Jan;15(1):564. doi: 10.1007/s11892-014-0564-3. PMID: 25398203.
4. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57. PMID: 27510637.
5. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health (Lond).* 2015 Mar;11(2):137-49. doi: 10.2217/whe.14.73. PMID: 25776288.
6. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021 Feb;70(2):627-637. doi: 10.2337/db20-0800. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33158931.
7. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002 Jun;77(6):1095-105. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03111-4. PMID: 12057712.
8. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Mar;43(1):123-47. doi: 10.1016/j.ecl.2013.10.003. PMID: 24582095.
9. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007 Sep;18(7):273-9. doi: 10.1016/j.tem.2007.08.001. Epub 2007 Aug 16. PMID: 17698366.
10. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(1):97-105. doi: 10.1017/S0954422416000287. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28222828.
11. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):255-8. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00734-9. PMID: 12909480.
12. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569621.