

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	8
2. DEFINIÇÃO	9
3. PREVALÊNCIA	13
4. ETIOLOGIA	14
5. FISIOPATOLOGIA.....	16
5.1. Hiperandrogenia	17
5.2. Alteração das gonadotrofinas	18
5.3. Alteração da acção da insulina	19
6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO	22
6.1. Hiperandrogenismo clínico.....	22
6.1.1. Hirsutismo	23
6.1.2. Acne	23
6.1.3. Alopecia androgénica	24
6.2. Anovulação crónica	24
6.3. Ovários poliquísticos à ecografia	25
7. COMPLICAÇÕES.....	26
7.1. Cardiovasculares e metabólicas.....	27
7.1.1. Obesidade central	27
7.1.2. Dislipidémia	28
7.1.3. Síndrome Metabólico	28

7.1.4.	Risco cardiovascular	30
7.1.5.	Intolerância à glicose/Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	31
7.2.	GINECOLÓGICAS E OBSTÉTRICAS	31
7.2.1.	Carcinoma do endométrio	31
7.2.2.	Complicações obstétricas	32
8.	SOP DURANTE A MENOPAUSA	32
8.1.	A menopausa em mulheres com SOP.....	33
8.2.	Ovários poliquísticos na menopausa	33
8.3.	Perfil endócrino e metabólico em mulheres com SOP após a menopausa	36
8.3.1.	Hiperandrogenismo na menopausa	38
8.3.2.	Hiperandrogenismo como factor de risco cardiovascular	39
8.3.3.	Hiperandrogenismo e densidade mineral óssea	44
8.4.	Doença cardiovascular na menopausa	45
8.4.1.	Relação entre SOP e doença arterial coronária	46
8.4.2.	Relação entre SOP e eventos cardiovasculares	48
8.4.3.	Redução do risco e/ou reversibilidade das alterações ateroscleróticas	53
8.4.4.	Possível sobrestimação do risco cardiovascular e/ou sinais precoces de aterosclerose.....	54
9.	TRATAMENTO	54
9.1.	Tratamento da insulinoresistência	55
9.1.1.	Medidas higienodietéticas	55
9.1.2.	Antidiabéticos orais.....	56
9.2.	Tratamento do hirsutismo	57
9.2.1.	Contraceptivos orais	58

9.2.2. Anti-androgénios	59
9.3. Tratamento das irregularidades menstruais	61
9.4. Terapêutica hormonal de substituição	62
10. CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

COMPARAÇÃO DOS SINTOMAS NA PÓS-MENOPAUSA EM MULHERES COM OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS E MULHERES COM FISILOGIA OVÁRICA NORMAL

RESUMO

O síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é actualmente considerado como a principal endocrinopatia nas mulheres em idade reprodutiva, sendo a causa mais frequente de infertilidade de causa anovulatória e hiperandrogenia, afectando 5 a 10% das mulheres em idade fértil. Corresponde a um distúrbio complexo e heterogéneo caracterizado por hiperandrogenia e insulinoresistência com hiperinsulinémia compensatória. A sua fisiopatogenia e etiologia permanecem até hoje pouco claras. A expressão clínica deste síndrome é variável, podendo apresentar importantes repercussões a nível reprodutivo, como irregularidades menstruais, infertilidade e neoplasia do endométrio, como a nível metabólico e cardiovascular através da obesidade central, dislipidémia, insulinoresistência com aumento do risco de progressão para diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólico. O aumento do risco cardiovascular conferido pelo SOP e pelo síndrome metabólico não parecem ser idênticos mas aditivos. A abordagem terapêutica incide na instituição de medidas higienodietéticas, na melhoria da sensibilidade à insulina, tratamento do hirsutismo e acne, como manifestações clínicas de hiperandrogenismo, e indução da ovulação em caso de infertilidade. É fundamental a necessidade de prevenção das várias complicações a médio e a longo prazo o mais precocemente possível de forma a melhorar a qualidade de vida das doentes. A ligação entre síndrome dos ovários poliquísticos e doenças cardiovasculares no início do período de vida da mulher é explorada na maioria das vezes, com avaliações limitadas focando os anos após a menopausa. Ainda pouco se sabe sobre as características

clínicas e bioquímicas e o grau de severidade dos sintomas comuns após a menopausa em mulheres com síndrome dos ovários poliquísticos. O objectivo principal desta revisão bibliográfica é saber se existe diferença nos sintomas característicos após a menopausa em mulheres com o síndrome comparativamente a mulheres com fisiologia ovárica normal. Considerando a elevada prevalência de factores de risco cardiovasculares e os sinais precoces de aterosclerose em mulheres jovens com o síndrome, pretende-se fazer um ponto da situação sobre as evidências disponíveis relativas a alterações endócrinas e metabólicas após a menopausa em mulheres com ovários poliquísticos, esclarecendo até que ponto existe um agravamento do risco cardiovascular em mulheres afectadas com síndrome dos ovários poliquísticos na sua vida após a menopausa em comparação com mulheres com ovários normais. Este artigo pretende ainda descrever de que forma a vigilância em mulheres com ovários poliquísticos pode influenciar a progressão desta patologia.

Palavras-chave: *Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP), menopausa, hiperandrogenia, doença cardiovascular, insulinoresistência, síndrome metabólico, obesidade*

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is currently considered as the primary endocrinopathy in women of reproductive age, and the most common cause of anovulatory infertility and hyperandrogenism, affecting 5 to 10% of women with a fertile age. It corresponds to a complex and heterogeneous disorder characterized by hyperandrogenism and insulin resistance with compensatory hyperinsulinemia. Its etiology and pathogenesis still remains unclear. The clinical expression of this syndrome is variable and may present important effects on reproduction, as menstrual irregularities, infertility and endometrial cancer, and at metabolic and cardiovascular level through central obesity, dyslipidemia, insulin resistance with increased risk of progression to diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome. The increased cardiovascular risk given by polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome do not appear to be identical but additives. The therapeutic approach focuses on the imposition of hygiene and nutrition, in improvement insulin sensitivity, treatment of hirsutism and acne, as clinical manifestations of hyperandrogenism, and ovulation induction in cases of infertility. It is essential the need for prevention of many complications in the medium and long term as early as possible in order to improve the quality of patients life. The link between this syndrome and cardiovascular disease in the early period of a woman's life is explored in most cases, with limited evaluations focusing on the years after menopause. Little is known about the clinical and biochemical features and severity of common symptoms after menopause in women with polycystic ovary syndrome. The primary purpose of this review literature is whether there is difference in the characteristic symptoms during the post menopause in women with the syndrome compared to women with normal ovarian physiology. Considering

the high prevalence of cardiovascular risk factors and signs of early atherosclerosis in young women with the syndrome, it is intended to make a progress report on the available evidence concerning the endocrine and metabolic changes after menopause in women with polycystic ovary syndrome, clarifying the extent to which there is a worsening of cardiovascular risk in women affected with polycystic ovary syndrome in their lives after menopause compared with women with normal ovaries. This article also describes how the surveillance in women with polycystic ovaries may influence the progression of this disease.

Keywords: *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), menopause, hyperandrogenism, cardiovascular disease, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity*

1. INTRODUÇÃO

O Síndrome dos ovários poliquísticos (SOP) é actualmente considerado a principal endocrinopatia feminina, atingindo cerca de 5 a 10% das mulheres em idade reprodutiva (55). Corresponde à causa mais frequente de infertilidade anovulatória, podendo representar a principal causa de infertilidade feminina (53), e de hiperandrogenismo na mulher com manifestações clínicas de oligomenorreia, hirsutismo e acne. Foi em 1965 que Stein e Leventhal descreveram pela primeira vez a morfologia poliquística frequente em mulheres obesas com hirsutismo, amenorreia e infertilidade (101). O SOP é visto como um distúrbio complexo e heterogéneo, sendo a sua etiologia ainda debatida, mas estudos sugerem uma forte componente genética influenciada por factores ambientais. Mulheres com este distúrbio podem apresentar uma variedade de manifestações reprodutivas e cutâneas. Na última década várias complicações metabólicas foram relacionadas com a resistência à insulina, tendo esta um papel importante na patogénese e nas sequelas a longo prazo, demonstrando-se que o SOP é um distúrbio que se acompanha de um maior risco de diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólico, conhecidos factores de risco para doença cardiovascular. Também parece existir uma relação do SOP com o aumento do risco de desenvolver carcinoma do endométrio.

Apesar de o ovário ser um elemento fundamental na patogenia do SOP, disfunções neuroendócrinas, ováricas e metabólicas tem um papel importante na patofisiologia da doença. Disfunção menstrual (oligo ou amenorreia), infertilidade, obesidade e sintomas de hiperandrogenismo são muitas vezes a principal razão para o encaminhamento precoce, enquanto a diabetes, doença cardiovascular e cancro endometrial representam achados clínicos mais tardios. Enquanto o hiperandrogenismo e as irregularidades menstruais representam a maioria das queixas nas mulheres jovens com SOP, sintomas relacionados com

o excesso de androgénios, oligo-amenorreia e, particularmente, a infertilidade são as principais queixas de mulheres adultas com SOP durante a sua idade fértil.

Devido à heterogeneidade na sua apresentação, a definição de SOP levou à necessidade de estabelecer um diagnóstico universalmente reconhecido através de vários encontros como o de Rotterdam em 2003, do qual resultou um *consensus* (107).

A ocorrência de obesidade juntamente com as manifestações cutâneas e no cabelo de mulheres com SOP pode ter um efeito negativo na auto-estima e auto-imagem, levando a uma maior prevalência de depressão e de outras perturbações afectivas. Tais mulheres são ajudadas consideravelmente desde que o diagnóstico e o tratamento dos distúrbios metabólicos e endócrinos sejam atingidos.

Quando mulheres com SOP atingem a menopausa as evidências sugerem que estas exibem um perfil metabólico desfavorável, colocando-as num risco aumentado de eventos cardiovasculares na sua vida futura. Actualmente ainda existe muita confusão na literatura sobre o fenótipo de SOP em mulheres na pós-menopausa e na medida em que estas mulheres são afectadas em relação à doença cardiovascular. Por isso, com base no entendimento actual do SOP, é fundamental promover uma abordagem e colaboração multidisciplinar do síndrome (74).

2. DEFINIÇÃO

Como o SOP representa uma variedade de sintomas um debate intenso tem-se seguido de forma a obter um consenso sobre os critérios diagnósticos (*Tabela 1*). Dado que este síndrome têm importantes complicações a médio e longo prazo é fundamental uma definição sensata de SOP, para orientar o diagnóstico, tratamento e prevenção das complicações. Embora a

resistência à insulina e a obesidade estejam frequentemente presentes em mulheres com SOP, não são considerados como distúrbios intrínsecos da doença, não fazendo por isso parte dos critérios de diagnóstico.

Tabela 1. Critérios de diagnóstico de SOP segundo as várias classificações

NIH (1990)	ESHRE/ASRM (Roterdão - 2003)	AES (2006)	AE-PCOS Society (2009)
Critérios de inclusão: - Oligo-anovulação - Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico	Dois dos seguintes: - Oligo-anovulação - Sinais clínicos de hiperandrogenismo - Ovários poliquísticos visíveis à ecografia	Todos os critérios seguintes: - Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenia - Oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos	Critérios de inclusão: - Hiperandrogenismo: hirsutismo e/ou hiperandrogenia - Disfunção ovárica definida por oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos
Exclusão de outras causas de excesso de androgénios ou distúrbios relacionados			

Em 1990, a conferência do *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* (120) propôs que os critérios diagnósticos de SOP incluíssem hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico associado a oligo-ovulação/anovulação crónica, sendo necessária a exclusão de outras patologias que mimetizam o SOP (120) (10). Nesta definição a presença de ovário poliquístico não é absolutamente necessária (120).

Em 2003, a *European Society for Human Reproduction and Embriology (ESHRE)* e a *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* (107) propuseram, no *consensus* de Rotterdã, que o SOP engloba pelo menos dois dos seguintes critérios:

- Oligo-ovulação ou anovulação: manifestada por oligomenorreia (menos de 8 ciclos menstruais por ano ou ciclos superiores a 35 dias) ou amenorreia (ausência de menstruação por mais de 3 meses na ausência de gravidez)

- Hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico (testosterona total $> 2,0$ nmol/L)
- Ovários poliquísticos visíveis à ecografia: volume ovárico > 10 cm³ e/ou número superior a 12 folículos com 2 a 9 mm de diâmetro em ambos os ovários (*Figura 1*). Se houver evidência de um folículo dominante (folículo > 10 mm) o exame deve ser repetido no próximo ciclo.

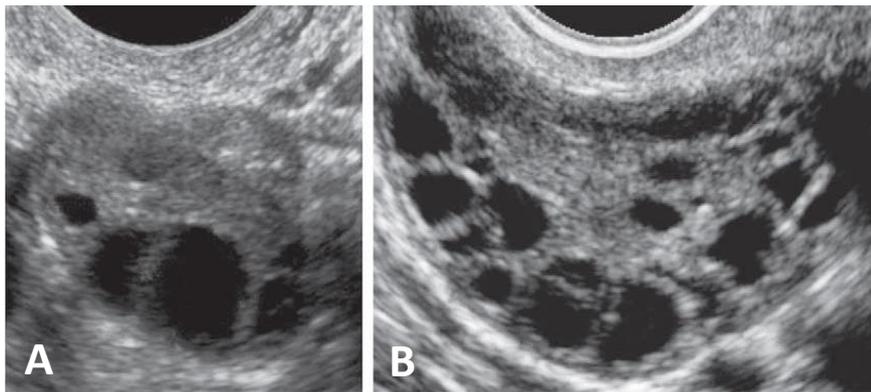


Figura 1. Aspecto ecográfico (via endovaginal) de A. Ovários normais e B. Ovários poliquísticos durante a fase folicular do ciclo menstrual. *Adaptado de Norman et al (83)*

Ambas as definições exigem que outras causas de irregularidade menstrual e hiperandrogenismo sejam excluídas (*Tabela 2*).

Tabela 2. Diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo clínico

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Síndrome dos ovários poliquísticos- Hiperplasia adrenal congênita- Tumores secretores de androgénios (ovárico, adrenal)- Síndrome de Cushing- Hiperprolactinémia- Medicamentos (testosterona, ciclosporina, minoxidil)- Hirsutismo idiopático |
|---|

De acordo com os critérios de Rotterdam, foi acordado que o SOP é principalmente um síndrome de disfunção ovárica juntamente com características de hiperandrogenismo e morfologia de ovários poliquísticos. Pela inclusão da descrição morfológica de ovários poliquísticos nos critérios de diagnóstico, a definição de Rotterdam reconhece quatro fenótipos clínicos característicos de SOP (*Tabela 3*). Esta definição inclui dois novos fenótipos: doentes com ovários poliquísticos, hiperandrogenismo e ciclos ovulatórios, e doentes com ovários poliquísticos e anovulação sem hiperandrogenismo (41). No presente estas duas definições principais são alvo de debate intenso, tendo implicações no diagnóstico clínico e planeamento de estudo (11) (41).

Tabela 3. Fenótipos clínicos característicos de SOP de acordo com os critérios de Rotterdam 2003

Adaptado de Norman et al (83)

	SOP severa	Hiperandrogenismo e anovulação crónica	SOP ovulatório	SOP leve
Ciclos menstruais	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovários visíveis à ecografia	Poliquísticos	Normal	Poliquísticos	Poliquísticos
Níveis de androgénios	Elevados	Elevados	Elevados	Moderadamente elevados
Níveis de insulina	Aumentados	Aumentados	Aumentados	Normal
Complicações a longo prazo	Pode ocorrer	Pode ocorrer	Desconhecido	Desconhecido
Prevalência	61%	7%	16%	16%

Logo após a divulgação do consenso de Rotterdam muitas críticas começaram a surgir na literatura. Estas questões relacionavam-se com o facto da possibilidade de estabelecer o diagnóstico de SOP em de mulheres sem evidência de hiperandrogenismo e da não inclusão de características muito frequentes, tais como as alterações metabólicas e infertilidade destas

doentes, nos critérios de diagnóstico (11). Este facto trouxe uma incerteza considerável sobre até que ponto os fenótipos de SOP são metabolicamente afectados, levando a um risco aumentado de diabetes *mellitus* ou doença cardiovascular.

Diante dessas controvérsias, e considerando que o diagnóstico de SOP tem repercussões significativas na mulher, em 2006 a *Androgen Excess Society (AES)* relatou resultados de uma revisão baseada na evidência de fenótipos de SOP. Estes resultados sugeriram que o síndrome deve ser primariamente considerado como um distúrbio de metabolismo, utilização ou biossíntese excessiva de androgénios. Sendo assim, o seu diagnóstico não pode ser claramente estabelecido sem evidências de hiperandrogenismo e, por isso, a *AES* propôs uma nova definição que engloba os diferentes critérios existentes até à data (10).

Mais recentemente, em 2009, a *Androgen Excess - Polycystic Ovary Syndrome Society (AE-PCOS)*, reconhecendo a importância do hiperandrogenismo nas implicações para a saúde no SOP, acordaram a definição de SOP como sendo a presença de hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico) e disfunção ovárica (oligo-anovulação e/ou ovários poliquísticos à ecografia), após correcta exclusão de outras causas relacionadas (12) (59).

Claramente, de acordo com estes critérios de diagnóstico, a maioria das mulheres com SOP pode ser diagnosticada sem a necessidade de exames laboratoriais.

3. PREVALÊNCIA

Como já referido o SOP corresponde à endocrinopatia feminina mais comum, afectando cerca de 5-10% das mulheres em idade reprodutiva. A prevalência estimada é influenciada por factores étnicos e demográficos, bem como pelos critérios de definição utilizados. A prevalência em mulheres brancas parece ser maior em comparação com mulheres asiáticas e

de raça negra, e parece ser menor relativamente a mulheres latino-americanas. No entanto, ainda permanece a ser esclarecido se essas diferenças reflectem a variação genética, as diferenças nos factores que predisõem ao SOP, tais como a obesidade ou a dieta, ou as discrepâncias nos critérios de diagnóstico utilizados (55). Apesar dos ovários poliquísticos poderem ser encontrados aproximadamente em 20% da população feminina, podem não estar necessariamente associados aos sintomas típicos, que podem ser expressos em algum momento da sua vida fértil quando provocado por, em exemplo, ganho de peso ou resistência à insulina.

O SOP está associado a 75% de todos os distúrbios anovulatórios que causam infertilidade, 90% das mulheres com oligomenorreia, mais de 90% com hirsutismo e mais de 80% com acne persistente (3) (53).

A adopção dos critérios de Rotterdam para estabelecer o diagnóstico de SOP pode presumivelmente aumentar a prevalência de SOP pois as possibilidades de inclusão são mais amplas comparativamente às restantes definições (11). Num trabalho de revisão, a prevalência de SOP em diabéticas insulino-dependentes foi de 12-18%, 40% e 31% utilizando, respectivamente os critérios propostos pelo NICHD, critérios de Rotterdam e AES (23), o que sugere que a proposta dos critérios de Rotterdam diagnostica mais frequentemente esta patologia.

4. ETIOLOGIA

A etiologia exacta do SOP é ainda desconhecida, no entanto, tal como a maioria das doenças complexas e heterogéneas, parece ter uma origem genética influenciada por diversos factores ambientais, pelo ambiente gestacional ou ambos (33) (29). Um padrão de

hereditariedade poligénico parece ser mais provável do que um padrão de herança mendeliana, sendo os genes mais frequentemente associados com o SOP os relacionados directa ou indirectamente com a biossíntese, acção e regulação dos androgénios, foliculogénese e genes envolvidos na secreção e acção da insulina. Em raros casos foi possível uma mutação de um gene único reproduzir o fenótipo mas estudos adicionais consideram o SOP como um distúrbio poligénico (33) (29).

Embora a origem genética exacta da SOP permaneça obscura, é sabido que uma forte componente familiar existe, como demonstrado em estudos de família e em gémeos. A taxa de prevalência em familiares do primeiro grau de mulheres com SOP é cinco a seis vezes maior do que na população em geral (7). A descoberta de que a resistência à insulina e hiperandrogenémia são mais comuns em irmãs de mulheres com SOP (82) relativamente a mulheres sem a patologia, levou a estudos adicionais que revelaram que parentes em primeiro grau de mulheres com SOP apresentam distúrbios metabólicos semelhantes, possivelmente predispondo a doença metabólica e cardiovascular (95). Num estudo realizado em gémeos, o componente genético do síndrome, como uma variável única caracterizada por oligomenorreia auto-relatada na presença de hirsutismo ou acne, foi estimada em 79% (109).

Enquanto a maioria dos casos tem uma componente familiar subjacente, suportando fortemente o papel de factores genéticos no desenvolvimento de SOP, a heterogeneidade das características clínicas e bioquímicas em diferentes famílias e inclusive na mesma família realça a importância da contribuição de factores ambientais na fisiopatologia do SOP (29). Acredita-se que a exposição intra-uterina de um feto do sexo feminino a um excesso de androgénios pode estar implicada na patogenia da doença através da influência da programação das células da teca ováricas (2) (119). Embora a fonte de excesso de

androgénios no útero seja ainda desconhecida, experiências em animais mostraram que a exposição induzida de excesso de androgénios produz muitas das manifestações de SOP (2).

A história natural da SOP pode ser modificada por factores que afectam a secreção e/ou acção da insulina. A obesidade constitui tanto um factor desencadeante como agravante do SOP. O excesso de peso exacerba alterações metabólicas e reprodutivas nas mulheres com SOP, e estudos em famílias sugerem que o ganho de peso pode promover o fenótipo de SOP numa população susceptível (67).

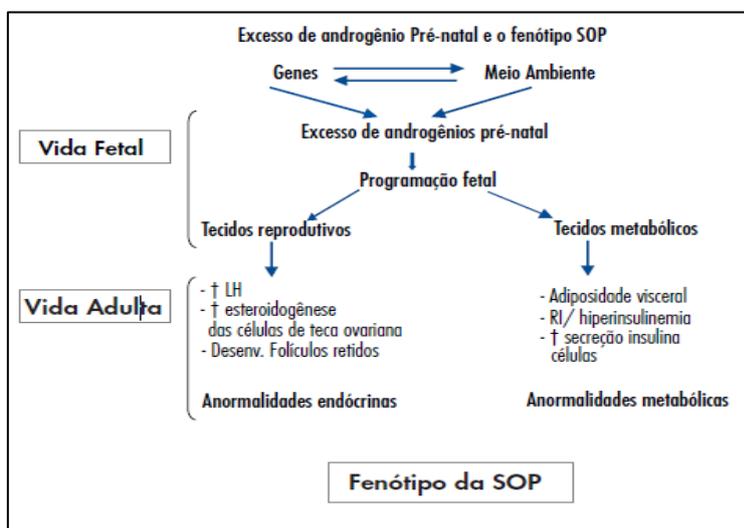


Figura 2. Factores genéticos e ambientais estão relacionados com o fenótipo de SOP. Adaptado de Xita & Tsatsoulis (119)

5. FISIOPATOLOGIA

Um entendimento completo da fisiopatologia subjacente da SOP é ainda insuficiente. Devido à complexidade e heterogeneidade deste distúrbio existem, muito provavelmente, vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes que revelam interações complexas entre ovários, androgénios, gonadotrofinas e alterações na acção e/ou secreção de insulina. Apesar

de vários factores extra-ováricos terem sido identificados promotores de alterações reprodutivas, endócrinas e metabólicas associadas ao SOP, acredita-se que o ovário continua a apresentar um papel central na patogenia. Entre os diferentes mecanismos propostos na explicação da patogenia do SOP destacam-se actualmente três principais, que não se excluem e podem mesmo coexistir e, que provavelmente determinam a grande variabilidade fenotípica que sempre dificultou a definição e consequentemente o diagnóstico deste síndrome.

5.1. Hiperandrogenia

A hiperandrogenia, predominantemente na forma de testosterona livre, é uma característica fundamental do SOP sendo o elemento desencadeante em cerca de 60 a 80% das mulheres com SOP (19) (10) (92). A esteroidogénese descontrolada pode ser a principal anormalidade nesta patologia. A hiperandrogenia está associada a níveis mais baixos de *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), uma proteína que se liga à testosterona na circulação, levando, por isso, a um aumento de testosterona livre.

As células da teca ovárica são o principal local de produção de androgénios, em resposta à estimulação pela *Luteinizing Hormone* (LH). O ovário poliquístico apresenta um espessamento da camada das células da teca e parece que a secreção basal de androgénios nestas células dos ovários poliquísticos seja em parte devida a uma actividade aumentada de várias enzimas da esteroidogénese envolvidas na síntese de precursores de testosterona (57). Acredita-se que nas mulheres com SOP as células da teca apresentam uma maior eficiência na conversão de substâncias precursoras de androgénios em testosterona (81) relativamente a mulheres sem SOP, o que permitiria explicar a hiperandrogenia.

Os androgénios fazem parte da fisiologia ovárica normal, no entanto a hiperandrogenia parece interferir com o processo de maturação folicular. A característica morfológica dos ovários poliquísticos é a presença de duas a seis vezes mais pequenos folículos quando comparados com ovários normais (70) (1). Estes folículos em início de desenvolvimento parecem ser funcionalmente normais na maioria dos aspectos. O mecanismo que determina o excesso do número de folículos é desconhecido, mas acredita-se que uma sinalização androgénica anormal esteja implicada, sendo que vários estudos relataram uma correlação positiva entre o número de folículos e as concentrações de testosterona e androstenediona nestas mulheres (112). Embora o aumento do número de folículos nos ovários poliquísticos possa ser devido a um efeito trófico dos androgénios sobre as células foliculares primitivas (92), provavelmente existirá também um crescimento muito lento dos folículos, criando um efeito acumulativo. Em mulheres anovulatórias com SOP, o crescimento de folículos antrais pára quando o folículo apresenta um diâmetro inferior a 10 mm, correspondendo ao estágio imediatamente antes da emergência do folículo dominante, sendo que sem que ocorra a sua selecção haverá uma acumulação de múltiplos folículos antrais pequenos. Esta paragem na foliculogénese, levando a atresia folicular prematura e favorecendo a anovulação, poderá estar associada a uma estimulação excessiva das células foliculares pela insulina, LH ou ambas em associação a um ambiente hiperandrogénico (100).

5.2. Alteração das gonadotrofinas

A elevação dos níveis elevados de LH, considerada como um fenómeno característico de SOP, ocorre em mais de 60% de casos de SOP e acredita-se que este seja um dos factores que promove o aumento da produção de androgénios pelas células da teca (108) (36).

As mulheres com SOP mostram um padrão de pulsatilidade anormal de gonadotrofinas com liberação rápida e persistente de GnRH durante todo o ciclo menstrual, que se caracteriza por secreção excessiva de LH, mas com secreção normal de FSH (89). Consequentemente existe um aumento da razão LH/FSH, principalmente em mulheres com peso normal (100). Como a síntese de LH

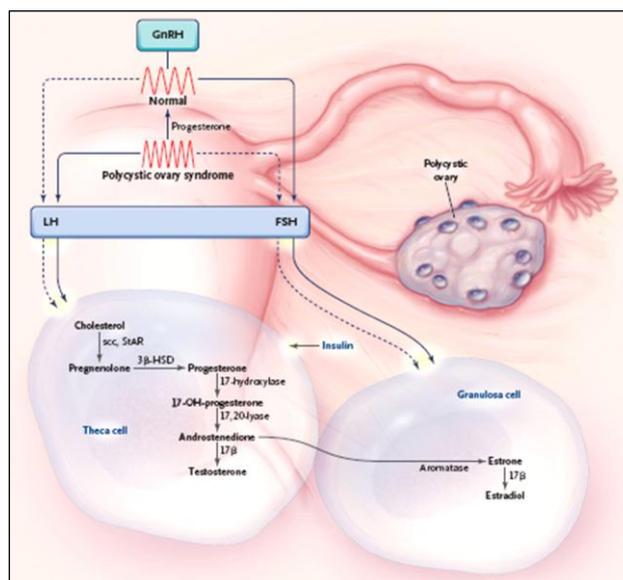


Figura 3. Alterações nos pulsos de GnRH sobre as células ováricas.

aumenta relativamente à síntese de FSH, os ovários sintetizam preferencialmente androgénios.

Se as anormalidades da secreção de LH correspondem a um evento primário ou secundário a um ambiente hormonal anormal envolvidos na patogenia do SOP permanece ainda a ser firmemente estabelecido. Acredita-se que a anormalidade da secreção de LH provavelmente seja secundária à acção da hiperandrogenia sobre o eixo hipotálamo-hipófise, levando a uma insensibilidade hipotalâmica ao retrocontrolo negativo normalmente exercido pelos estrogénios e progesterona (35).

5.3. Alteração da acção da insulina

A insulinorresistência e a hiperinsulinémia compensatória constituem elementos fundamentais na etiopatogenia do SOP. Apesar da resistência à insulina ser considerada uma característica intrínseca do síndrome, independente do peso corporal, a obesidade, uma

característica frequente entre as mulheres com SOP (60-70%) (31), apresenta uma contribuição major no agravamento da resistência à insulina. Tanto mulheres obesas como mulheres não-obesas com SOP apresentam maior incidência de resistência à insulina e hiperinsulinémia relativamente aos controlos da mesma faixa etária (59). No entanto, mulheres obesas com SOP têm uma diminuição significativa da sensibilidade à insulina quando comparadas com mulheres não-obesas com SOP.

A hiperinsulinémia, além de ser um factor chave no desenvolvimento de intolerância à glicose, contribui directamente para o excesso de produção de androgénios através da ligação ao seu receptor nas células da teca ovárica, estimulando a síntese e/ou actividade catalítica de enzimas implicadas na esteroidogénese ovárica, actuando sinergicamente com a LH (16) (108). A hiperinsulinémia também contribui, de forma indirecta, para o excesso de androgénios através da inibição da síntese hepática e secreção da SHBG, levando a um aumento da fracção biodisponível de androgénios no organismo (16) (108). Também é responsável pela inibição da síntese hepática de *insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1), conduzindo ao aumento de *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) capazes de estimular a esteroidogénese ovárica.

A presença de resistência à insulina e hiperinsulinémia no SOP cria um paradoxo interessante, pois os tecidos periféricos parecem ser resistentes à insulina em relação ao metabolismo da glicose, contudo o ovário continua sensível à insulina no que respeita à biossíntese de androgénios, sugerindo diferenças específicas dos tecidos à sensibilidade à insulina.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

Do ponto de vista clínico, o SOP corresponde a um distúrbio endócrino heterogéneo e as manifestações clínicas podem ser muito variadas e com amplo espectro de severidade, diferindo de acordo com a etnia, factores ambientais, na presença e severidade da obesidade e resistência à insulina. Os sinais e sintomas do SOP aparecem habitualmente durante ou perto do início da puberdade. Não existem características patognomónicas deste síndrome, mas a combinação de oligo-amenorreia e achados clínicos e/ou bioquímicos de excesso de androgénios estão mais frequentemente presentes. A presença de ovários poliquísticos, tal como definido pela ecografia, é frequentemente observada mas por si só não estabelece o diagnóstico (76).

Para determinar se uma mulher se encontra de acordo com um dos fenótipos reconhecidos do síndrome três características principais devem ser avaliadas (*Tabela 3*).

6.1. Hiperandrogenismo clínico

A hiperandrogenia pode estar presente clinicamente sob a forma de hirsutismo, acne e/ou alopecia androgénica. Estes sinais clínicos de excesso de androgénios resultam do aumento da exposição à dihidrotestosterona (DHT), que é sintetizada na pele pela enzima 5 α -redutase a partir de testosterona circulante, afectando quer os folículos pilosos que as glândulas sebáceas. Recomendações actuais consideram a acne e a alopecia androgénica como sinais clínicos de hiperandrogenismo não confiáveis, especialmente se é a única característica de diagnóstico (10).

6.1.1. Hirsutismo

SOP é a causa mais comum de hirsutismo, que por sua vez corresponde à manifestação dermatológica mais comum desta condição (3), estando presente em cerca de 60% das mulheres com SOP (19). Cerca de 70-80% das mulheres com excesso de androgénios apresenta hirsutismo (1). Hirsutismo é definido como o crescimento excessivo de pêlo terminal na mulher, em áreas anatómicas características de distribuição masculina, e deve ser distinguido de hipertricose.

Uma produção excessiva de androgénios, um aumento na biodisponibilidade de testosterona e/ou uma sensibilidade aumentada das unidades pilossebáceas aos androgénios favorecem o aparecimento de hirsutismo. Mulheres que apresentam hirsutismo têm uma actividade aumentada da enzima 5 α -redutase nos folículos pilosos. O grau de severidade do hirsutismo não se correlaciona com o nível de androgénios circulantes pois a resposta do folículo pilossebáceo aos androgénios tem variações individuais (73).

A avaliação do hirsutismo deve ser realizada preferencialmente utilizando um sistema padronizado de pontuação, conforme descrito por *Ferriman-Gallwey* (73), no qual nove regiões do corpo são pontuadas para estimar a magnitude do crescimento de pêlos.

6.1.2. Acne

A acne afecta 15 a 25% das mulheres com SOP (10). Quando persistente ou severa sugere hiperandrogenismo (65). A acne aparece principalmente em mulheres jovens e quando esta se desenvolve na idade adulta deve levantar a suspeita de hiperandrogenia, pois é infrequente

esta manifestação surgir nestas idades. Uma elevada percentagem de mulheres jovens com acne severa será diagnosticada no futuro com SOP.

No SOP a acne é menos prevalente do que o hirsutismo, devendo-se à diferença de expressão da enzima 5 α -redutase na glândula sebácea em relação ao folículo piloso.

6.1.3. Alopecia androgénica

Este tipo de alopecia está localizada à região frontoparietal, não sendo muito observada nos casos de SOP, como também requer uma predisposição familiar (52). Num estudo realizado em mulheres que apresentavam alopecia, foi demonstrado que 67% eram portadoras de SOP, enquanto nos controlos apenas 27% apresentavam SOP.

6.2. Anovulação crónica

A SOP é caracterizada por anovulação crónica que se manifesta por oligomenorreia, amenorreia e/ou infertilidade. A existência de ciclos menstruais regulares não exclui anovulação, pois cerca de 20% das doentes com SOP descrevem ciclos regulares, sendo necessário fazer a medição da concentração sérica de progesterona durante a fase luteínica do ciclo menstrual, que é consistente com uma ovulação recente. Embora a maioria das mulheres diagnosticadas com o síndrome sejam anovulatórias, apenas uma pequena percentagem são totalmente amenorreicas (65). A maioria apresenta oligomenorreia, tendo apenas seis a oito episódios espontâneos de menstruação por ano. Em mulheres que se apresentam com oligomenorreia ou amenorreia, foi demonstrado que aproximadamente 80-90% destas serão eventualmente diagnosticadas com SOP, enquanto que para aquelas com amenorreia este

valor será de apenas 40%, visto que neste grupo a disfunção hipotalâmica é muito mais comum.

6.3. Ovários poliquísticos à ecografia

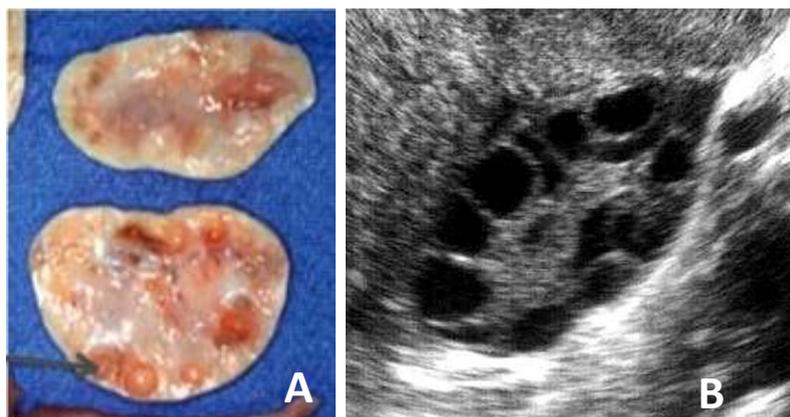


Figura 6. A. Observação macroscópica de um ovário poliquístico; B. Ovário poliquístico (imagem característica em “colar de pérolas negras”)

A ecografia típica de um ovário de uma mulher com SOP revela dimensões ováricas aumentadas, aumento da ecogenicidade do estroma ovárico e acumulação de pequenos quistos foliculares periféricamente dando um padrão em “colar de pérolas negras” (*Figura 6-A*). Embora haja outras características, têm sido dada prioridade ao número de folículos ováricos e volume ovárico pois ambos têm a vantagem de serem medidos em tempo real e são considerados como características consistentes de ovários poliquísticos.

É importante salientar que os ovários poliquísticos não precisam de estar presentes para o diagnóstico de SOP. Actualmente, se uma mulher com ovários poliquísticos não tem evidência de distúrbios da ovulação ou hiperandrogenismo, esta não deve ser considerada como tendo SOP (83).

Tabela 4. Características principais do fenótipo de SOP de acordo com as várias fases de vida da mulher.
Adaptado de Norman et al (83)

Características	Pré-natal ou infância	Adolescência/Idade fértil	Pós-menopausa
Reprodutivas	Adrenarca prematura Menarca precoce	Irregularidade menstrual Hirsutismo Acne Infertilidade Aborto espontâneo Complicações obstétricas	Menopausa tardia? Carcinoma do endométrio
Metabólicas	Crescimento fetal anormal	Obesidade Intolerância à glicose Resistência à insulina Dislipidemia Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	
Outras	---	Apneia do sono Esteatose hepática Depressão	Doença cardiovascular

7. COMPLICAÇÕES

O diagnóstico de SOP apresenta potenciais consequências a médio e longo prazo para a saúde, nomeadamente aumento do risco cardiovascular, metabólico, neoplásico e reprodutivo (*Figura 9*).

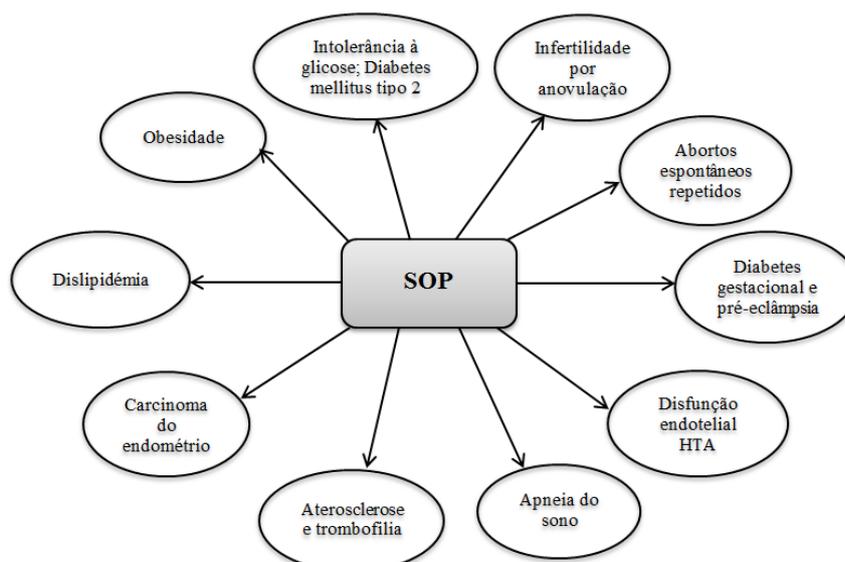


Figura 7. Sintomas e patologias associadas ao SOP. Adaptado de Robin et al (92)

7.1. Cardiovasculares e metabólicas

Está hoje estabelecido que a resistência à insulina está associada a hiperandrogenismo e SOP, ocorrendo em 50-70% das mulheres afectadas (8). Existe risco aumentado a médio prazo de intolerância à glicose, obesidade central, dislipidemia, aumento da pressão arterial, e a longo prazo de diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares e carcinoma do endométrio.

7.1.1. Obesidade central

A obesidade está presente em cerca de 60 a 70% das mulheres com SOP (42) (31), contudo existem diferenças na prevalência de obesidade segundo grupos étnicos, sugerindo que factores ambientais e genéticos são importantes na determinação da susceptibilidade individual. Apesar de não ser um requisito diagnóstico, comparativamente a mulheres com SOP e peso normal, aquelas que apresentam obesidade são caracterizadas por uma exacerbação das alterações metabólicas e reprodutivas na SOP, tendo mesmo um importante contributo para o agravamento da insulinoresistência. Muito importante é a noção de que a distribuição da adiposidade geralmente tem um padrão abdominal, com aumento da circunferência da cintura, sendo tipicamente associado a um risco aumentado de doença cardiovascular e metabólica. À medida que a adiposidade visceral aumenta, a sensibilidade à insulina diminui (32).

Embora a causa para a ocorrência de obesidade na SOP permaneça desconhecida, excesso de androgénios e resistência à insulina são considerados como os principais factores independentes que contribuem para o desenvolvimento da obesidade central em casos de SOP

(32). De facto, a obesidade tem efeitos profundos na patofisiologia e nas manifestações clínicas de SOP, através de diferentes mecanismos levando ao excesso de androgénios e a alterações da função das células da teca e do desenvolvimento dos folículos. Os níveis de SHBG tendem a diminuir linearmente com o aumento do peso corporal, e isso pode levar ao aumento da fracção de androgénios livres (43).

A obesidade induz, através da resistência à insulina, a presença de oligo-anovulação, e a restrição calórica, mesmo com leve redução do peso corporal, levará frequentemente a restauração da função ovárica e a diminuição do hirsutismo em algumas mulheres com excesso de androgénios (60). Para além disso, a obesidade aumenta o risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 e doenças cardiovasculares, como hipertensão e doença arterial coronária/cerebral.

7.1.2. Dislipidémia

A dislipidémia corresponde à alteração metabólica mais frequentemente encontrada em mulheres com SOP (14) (74) (113). O perfil lipídico pró-aterogénico é caracterizado por hipertrigliceridémia, níveis elevados de *Low Density Lipoprotein* (LDL) e redução dos níveis de *High Density Lipoprotein* (HDL), sendo estes factores responsáveis pelo aumento do risco cardiovascular. A dislipidémia ocorre independentemente do índice de massa corporal (IMC).

7.1.3. Síndrome Metabólico

Dada a resistência à insulina, como parte inerente da patofisiologia do SOP, mulheres com SOP apresentam um risco aumentado de desenvolver Síndrome Metabólico (SM). A sua

prevalência ronda 40 a 50%, uma frequência 2 a 3 vezes maior comparativamente à população em geral (8). No entanto, se este aumento é provocado por uma característica específica do SOP ou é meramente uma consequência da obesidade é ainda incerto. As características associadas ao síndrome metabólico (*Tabela 5*) são mais comuns em mulheres com SOP em relação à população em geral. Apesar de não haver evidências suficientes para sugerir que o aumento da prevalência possa ser explicada pelo SOP por si só, a hiperandrogenia nestas mulheres tem sido revelado como um factor de risco para o SM, independentemente da obesidade e da resistência à insulina (25).

Está bem documentado que o SM está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular, nomeadamente de eventos coronários agudos (75). Mulheres com SOP também convivem com esse risco após a menopausa. Por isso, é fundamental proceder ao rastreio de SM em mulheres obesas com SOP em qualquer idade (8) (107).

Os critérios de diagnóstico para identificação do SM em mulheres com SOP encontram-se abaixo listados, sendo necessária a constatação de pelo menos 3 de 5 factores de risco (8) (107):

1. Obesidade abdominal (medida do perímetro abdominal) > 88cm
2. Triglicéridos \geq 150 mg/dl
3. Colesterol HDL < 59 mg/dl
4. Tensão arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg
5. Glicemia em jejum > 110-126 mg/dl e/ou 2h após o teste de tolerância à glicose oral
140-199 mg/dl

Tabela 5. Características associadas ao síndrome metabólico

- Obesidade abdominal (↑ circunferência da cintura)
- Dislipidémia
- Hipertensão
- Resistência à insulina e/ou intolerância à glicose
- Estado pró-inflamatório
- Estado pró-trombótico
- Características adicionais: microalbuminúria, SOP, esteatose hepática, hiperandrogenismo e disfunção endotelial

7.1.4. Risco cardiovascular

As mulheres com SOP apresentam múltiplos factores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, incluindo hiperandrogenismo e resistência à insulina, obesidade e dislipidémia (68), sendo estes parte integrante do síndrome metabólico. No entanto, todas estas anormalidades também são mais comuns em mulheres obesas e, assim, é frequentemente difícil estabelecer a influência específica do SOP.

Além destes factores de risco para doença cardiovascular, o SOP também está associado a doença arterial subclínica. Doentes jovens com SOP apresentam desde cedo aumento da espessura da íntima e média da parede carotídea (104), evidências de rigidez arterial e disfunção endotelial, sugerindo a presença de aterosclerose (20) (104) (74). A evidência de aumento dos depósitos de cálcio nas artérias coronárias determinada por tomografia por feixe de electrões, um factor de risco importante para eventos coronários agudos, de 39% em comparação com os controlos de 21% (20). A hiperinsulinémia pode contribuir para uma redução da capacidade fibrinolítica global, sugerindo um estado pró-trombótico, e para um aumento dos níveis plasmáticos do inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1) (68). Este

último encontra-se aumentado em mulheres com SOP e pode diminuir com o aumento da sensibilidade à insulina. Para além destes marcadores de risco de doença cardiovascular elevados níveis de homocisteína, proteína C-reativa, fibrinogénio, factor de von Willebrand, endotelina-1 e contagem de leucócitos e plaquetas têm sido relatadas em mulheres com SOP (113) (26). Estas mulheres apresentam um perfil cardiovascular adverso que se acredita ser mais relacionado com a resistência à insulina relativamente à presença de SOP (26).

7.1.5. Intolerância à glicose/Diabetes *mellitus* tipo 2

A intolerância à glicose e a diabetes *mellitus* tipo 2 são duas entidades altamente prevalentes em mulheres com SOP. Por volta da quarta década 30-40% das mulheres com esta patologia apresentam intolerância à glicose e 10% desenvolveram diabetes *mellitus* tipo 2 (108) (36). A progressão da intolerância à glicose para diabetes *mellitus* tipo 2 é até dez vezes maior em mulheres com SOP (36), levando a que o SOP seja um factor de risco major para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 associada a morbilidade em mulheres de qualquer idade.

7.2. GINECOLÓGICAS E OBSTÉTRICAS

7.2.1. Carcinoma do endométrio

O SOP constitui um risco aumentado de desenvolver hiperplasia e carcinoma do endométrio, que se deve à estimulação persistente de estrogénios na ausência de secreção de progesterona devido à anovulação crónica (49).

Não existem estudos conclusivos no que diz respeito à relação entre a presença de SOP e maior incidência de cancro da mama e do ovário (92). Contudo, um estudo recente demonstrou existir uma associação significativa entre doença fibroquística da mama e SOP (92).

7.2.2. Complicações obstétricas

Mulheres com SOP que engravidam têm mais frequentemente patologias associadas à gravidez. Estas doentes têm risco aumentado de abortos espontâneos, hipertensão arterial e pré-eclampsia (5). A diabetes gestacional também é 2 a 3 vezes mais comum em mulheres com SOP, comparativamente a mulheres grávidas sem o síndrome (6). Todas estas complicações são possíveis de ser encaradas como factores de risco preditivos cardiovasculares, estando potencialmente ligadas pela sua associação com hiperinsulinémia e resistência à insulina.

8. SOP DURANTE A MENOPAUSA

A Menopausa é um processo biológico que ocorre como parte do envelhecimento na mulher. O aumento da esperança média de vida e a diminuição da mortalidade têm contribuído para um envelhecimento global da população, havendo uma percentagem cada vez maior da população feminina que se encontra na pós-menopausa.

Durante a perimenopausa e pós-menopausa a mulher experimenta alterações físicas e psicológicas decorrentes do hipoestrogenismo e envelhecimento. Dentro das queixas mais frequentes que levam a mulher a recorrer aos cuidados de saúde estão os sintomas

vasomotores, as alterações do sono, o aumento de peso, a hemorragia vaginal, alterações urogenitais e perda de massa óssea. As mulheres em idade reprodutiva apresentam um risco relativamente baixo de doença cardiovascular (DCV) e após a menopausa as mulheres perdem a protecção conferida pelos estrogénios.

8.1. A menopausa em mulheres com SOP

Um estudo que analisou um grupo de mulheres pós-menopáusicas demonstrou-se que 42 a 44% tinham características morfológicas consistentes com ovários poliquísticos (118). Estudos recentes sugerem que mulheres com SOP atingem a menopausa mais tardiamente. A vida reprodutiva de mulheres com SOP estende-se, em média, por mais dois anos em relação às mulheres normo-ovulatórias (106). Este facto está relacionado com níveis mais elevados de hormona anti-mülleriana (AMH), um importante inibidor da depleção do conjunto de folículos primordiais (79). A queda menos pronunciada da AMH nas mulheres com SOP sugere um envelhecimento ovárico retardado. O efeito da menopausa tardia sobre as doenças cardiovasculares ainda permanece a ser determinado.

8.2. Ovários poliquísticos na menopausa

Ainda não está muito claro o que podem ser as áreas quísticas vista na ecografia dos ovários de mulheres após a menopausa, pois acredita-se que os ovários após a menopausa contenham pouquíssimos folículos (91). Sugere-se a possibilidade dos “quistos” corresponderem a folículos que se encontram a desaparecer lentamente ou variações na textura do eco dos ovários consistentes com hiperplasia das células do estroma e do hilo (15).

O exame morfológico dos ovários poliquísticos (OP) de mulheres pré-menopáusicas mostra uma duplicação do número de folículos em amadurecimento e atresicos. Por conseguinte, é possível que os “quistos” correspondam a folículos atresicos remanescentes.

Num estudo realizado cujo objectivo era determinar se os OP existiam em mulheres pós-menopáusicas, descreveu-se pela primeira vez OP diagnosticados por ecografia em mulheres pós-menopáusicas (15). Este estudo era composto por dois grupos: o grupo 1 era constituído por 18 mulheres na pós-menopausa com uma média de idade de 56,9 anos; o grupo 2 era constituído por 142 mulheres com uma média de idade de 53,2 anos que foram submetidas nos dois anos anteriores a angiografia coronária.

Foi demonstrado que as mulheres pós-menopáusicas pertencentes ao grupo 1 que apresentavam OP (44%) eram mais hirsutas, tinham ovários de maiores dimensões (5,0 vs. 3,17 cm²) contendo mais folículos (8,6 vs. 2,1) e concentrações séricas de testosterona significativamente mais elevadas (1,3 vs. 0,83 nmol/L) em relação a mulheres com ovários normais.

Os ovários poliquísticos estavam presentes após realização de ecografia em 37% das mulheres pós-menopáusicas do grupo 2. As mulheres com SOP deste grupo (42,3%) apresentavam hirsutismo mais proeminente, com maiores pontuações de Ferriman-Gallwey (5,0 vs. 3,8), e tinham sido mais frequentemente submetidas a histerectomia, sugerindo distúrbios menstruais, que são a razão mais comum para a realização de histerectomia, ocorrendo mais frequentemente em mulheres com SOP. As mulheres pós-menopáusicas com OP tinham concentrações séricas de testosterona (1,25 vs. 0,96 nmol/L) e de triglicérides (1,99 vs. 1,48 mmol/L) mais elevadas em relação às mulheres pós-menopáusicas com ovários normais, enquanto o colesterol sérico e a concentração de insulina eram similares.

Supõe-se que a elevada prevalência de ovários poliquísticos nestas mulheres se deve certamente à população estudada, pois foram submetidas recentemente a angiografia coronária por suspeita clínica de doença cardíaca. Por isso, o grupo de mulheres pós-menopáusicas estudado corresponde a uma amostra muito seleccionada e, portanto, mais susceptíveis de terem factores de risco associados à doença cardíaca coronária. No entanto, a incidência de OP nestas mulheres pós-menopáusicas (37%) não era apreciavelmente diferente da verificada no pequeno número de mulheres pós-menopáusicas pertencentes ao grupo 1 (44%), que correspondiam a voluntárias “normais”.

Tabela 6. Características visíveis à ecografia de acordo com a fase de vida da mulher (grupo 2) (15)

	MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS			MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS		
	SOP (n = 25)	Ovários normais (n = 23)	P	SOP (n = 35)	Ovários normais (n = 59)	P
Volume ovárico (cm³)	9.19	5.34	0.0001	6.38	3.7	0.0001
Número de folículos	9.66	2.68	0.0001	9.01	1.7	0.0001
Tamanho do útero (cm³)	42.1	40.7	NS	29	26.9	NS
Espessura endometrial (mm)	6.6	5.9	NS	4.2	5.0	NS

Após a análise deste quadro é possível concluir que mulheres pós-menopáusicas com SOP apresentam ovários com maiores dimensões e contendo maior número de folículos comparativamente a mulheres pós-menopáusicas com ovários normais. Em relação ao tamanho uterino e à espessura endometrial não se verificaram alterações significativas. Verificou-se ainda que as mulheres com SOP pós-menopáusicas necessitavam da

administração de medicação hipolipemiante mais frequentemente e que eram mais hirsutas (5,3 vs. 3,4) relativamente às mulheres pós-menopáusicas com ovários normais.

No que diz respeito à terapêutica hormonal de substituição não se verificaram diferenças significativas no número de mulheres com SOP pós-menopáusicas que actualmente tomavam comparativamente às mulheres pós-menopáusicas com ovários normais. Foi possível ainda inferir que as mulheres pós-menopáusicas demonstravam um tamanho do útero e dos ovários menor e uma espessura endometrial mais fina quando comparadas com as mulheres pré-menopáusicas.

Pode-se concluir, através da análise deste estudo, que os OP podem ser detectados em mulheres após a menopausa e têm algumas das mesmas alterações endócrinas que são evidentes em mulheres com OP pré-menopáusicas, que correspondem a concentrações séricas de testosterona e triglicéridos aumentados. Estas observações fornecem um interessante conhecimento da história natural da SOP, pois é improvável que o SOP surja *de novo* após a menopausa, por isso é provável que “uma vez que se tenham ovários poliquísticos, têm-se sempre ovários poliquísticos”. O SOP após a menopausa implica provavelmente que a foliculogénese não seja um pré-requisito para a condição e que o problema no ovário possa estar associado com o estroma ovárico. A aparência na ecografia de OP está associada a um aumento do risco de anormalidades metabólicas e doença coronária e, portanto, seria útil conseguir identificar as mulheres pós-menopáusicas devido ao seu maior risco.

8.3. Perfil endócrino e metabólico em mulheres com SOP após a menopausa

Num estudo efectuado de forma a avaliar, entre mulheres pós-menopáusicas, o perfil endócrino e metabólico em mulheres com SOP em comparação com mulheres com ausência

deste distúrbio, de entre as 104 mulheres que participaram no estudo 7 mulheres (6,7%) apresentavam SOP (72). A prevalência de SOP neste estudo sugere que corresponde a um distúrbio frequente em mulheres após a menopausa.

Após a análise dos dados, os níveis de testosterona total e androstenediona não foram significativamente diferentes, e apesar dos androgénios livres serem três vezes maiores no grupo de mulheres com SOP comparativamente ao grupo de mulheres sem SOP, a diferença não representa significado estatístico ($p=0,068$). No entanto, este facto pode dever-se a algumas limitações do próprio estudo, nomeadamente o grupo de mulheres com SOP ser relativamente pequeno e de 3 em 7 mulheres no grupo com SOP e de 7 em 97 mulheres do grupo sem SOP receberam terapêutica com metformina, o que possivelmente pode modificar os níveis de androgénios (51). Também se verificou uma tendência não estatisticamente significativa em relação aos baixos níveis de SHBG no grupo de mulheres com SOP em relação às mulheres sem SOP. É ainda relevante referir que a razão LH/FSH foi maior no grupo com SOP (0,66 vs. 0,48; $p=0,04$).

Em relação à prevalência significativa de SOP entre mulheres idosas, os principais achados reconhecidos neste estudo foram as alterações metabólicas persistentes. Mulheres com SOP não só têm maior IMC (35,4 vs. 25,5 kg/m²; $p=0,006$) e circunferência da cintura, como metade destas mulheres apresenta diabetes *mellitus* tipo 2 (4/7), notavelmente maior em relação à sua prevalência em mulheres sem SOP (4/7 vs. 8/97; $p=0,003$), tal como maior prevalência de dislipidémia (6/7 vs. 31/97; $p=0,047$) que é característica do SOP.

Foi demonstrado também que as mulheres pós-menopáusicas tinham em média menor número de filhos e maior prevalência de história de toxémia da gravidez comparativamente com as mulheres sem SOP.

8.3.1. Hiperandrogenismo na menopausa

Enquanto a secreção de estrogénios decresce rapidamente durante a menopausa, os níveis de androgénios ováricos declinam gradualmente com o avançar da idade em mulheres saudáveis e em mulheres com SOP (mus), sendo que este declínio se torna mais aparente na quarta década de vida. Apesar de serem incapazes de proceder à aromatização, os ovários pós-menopáusicos continuam a produzir androgénios pelas células da teca hiperplásicas, de forma que o efeito da menopausa sobre os androgénios circulantes nem sempre é aparente (30) até cerca de 10 anos após a menopausa (40). Alguns autores relataram que o ovário após a menopausa está associado a aproximadamente 50% da testosterona total e cerca de 30% da produção de androstenediona (58), com os esteróides restantes provenientes das supra-renais e da conversão periférica de precursores de androgénios no tecido adiposo. Embora o número destas células diminua com o aumento da idade acompanhado de alguma diminuição dos níveis séricos, mulheres pós-menopáusicas com SOP ainda têm níveis elevados de androgénios comparativamente aos controlos da mesma idade (118) (96). Da mesma forma que os níveis de androgénios declinam as características clínicas de SOP tornam-se mais suaves com a idade, com muitas mulheres referindo ovulações espontâneas à medida que envelhecem (118). O grau até ao qual o hiperandrogenismo persiste até meia-idade pode determinar o risco individual de mulheres na menopausa com história de SOP.

Este estado de hiperandrogenismo em mulheres pós-menopáusicas é acentuado devido ao declínio da SHBG, conduzindo a uma maior bioactividade dos androgénios circulantes (69). Uma diminuição de SHBG também pode estar correlacionada com a obesidade, como já referido, característica comum em mulheres com SOP.

Tanto a secreção ovárica de androgénios na pré-menopausa como na pós-menopausa estão dependentes da estimulação de LH, sendo provável que os níveis elevados de gonadotrofinas na pós-menopausa sejam essenciais para a continuação da produção ovárica de androgénios (4) (98).

Até à data pouco tem sido publicado relativamente ao destino hormonal do ovário poliquístico durante os anos após a menopausa. Pode predizer-se que a combinação entre hiperinsulinémia persistente e aumento marcado dos níveis de LH circulantes poderá conduzir a uma continuação e agravamento do hiperandrogenismo ovárico. O hiperandrogenismo parece resolver parcialmente antes da menopausa em mulheres com SOP. De facto, um estudo demonstrou que os níveis de testosterona total e livre se encontravam reduzidos em 50% entre mulheres de 42-47 anos em relação aquelas com 20-42 anos de idade e os níveis permaneciam estáveis em mulheres com mais de 47 anos (118). Contudo, demonstrou-se que apesar dos níveis de testosterona total e testosterona livre diminuírem na perimenopausa e em algumas mulheres após a menopausa com SOP, estas últimas apresentaram maiores níveis de testosterona total e livre quando comparado com mulheres sem SOP, independente da idade (118).

As concentrações de estradiol são um marcador das concentrações de testosterona, principalmente em mulheres com alta adiposidade, pois a principal fonte de estradiol após a menopausa é a aromatização de testosterona.

8.3.2. Hiperandrogenismo como factor de risco cardiovascular

Cada vez mais se acredita que o hiperandrogenismo é essencial na determinação do risco cardiometabólico nos vários fenótipos de SOP. Num estudo realizado recentemente avaliando

as características endócrinas dos fenótipos de SOP de acordo com os critérios de Rotterdam, demonstrou-se que todos os fenótipos com hiperandrogenismo exibiam aumento da circunferência da cintura e resistência à insulina, enquanto doentes anovulatórias com ovários poliquísticos sem hiperandrogenismo foram comparáveis aos controlos no que respeita a esses parâmetros. Doentes ovulatórias com hiperandrogenismo exibiam alterações clínicas e metabólicas mais suaves, correlacionadas com níveis intermédios de androgénios (46). Os mesmos resultados foram relatados num outro estudo realizado em 308 mulheres com SOP em que, após ajuste para o IMC, mulheres anovulatórias com hiperandrogenismo tinham níveis de androgénios três vezes maiores, aumento da prevalência de intolerância à glicose e resistência à insulina, bem como aumento de triglicédeos, comparativamente a mulheres ovulatórias com morfologia de ovários poliquísticos (117). Além disso, a associação de mais do que um factor de risco cardiovascular, como obesidade central, alterações no perfil lipídico, aumento da resistência à insulina, aumento da homocisteína ou PCR parece ser mais elevada no fenótipo “clássico” de SOP relativamente ao fenótipo de SOP ovulatório, coexistindo com níveis de androgénios mais elevados (18).

Como já foi referido, um hiperandrogenismo relativo pode persistir após a menopausa em mulheres com SOP (118). Estudos em mulheres peri e pós-menopáusicas sem história conhecida de SOP mostraram que aquelas com maiores níveis de testosterona eram mais propícias a desenvolver resistência à insulina, síndrome metabólico e DCV (44) (56). Androgénios endógenos em mulheres pós-menopáusicas têm sido associados a risco de DCV. Mulheres na pós-menopausa com elevados níveis de androgénios apresentam um perfil cardiometabólico adverso, consistindo no aumento de resistência à insulina e glicémia plasmática elevada, aumento dos triglicédeos, baixo colesterol HDL, aumento da PCR, PAI-1 e endotelina-1 em comparação com mulheres com menores níveis de testosterona (102)

(87). A endotelina-1 e a PCR são consideradas como manifestações precoces de disfunção endotelial. O estradiol diminui os níveis de endotelina-1 na circulação coronária de mulheres após a menopausa (111). Mais recentemente, também se demonstrou uma redução dos níveis de endotelina-1 sob terapia hormonal oral (97). A PCR, um marcador de inflamação confiável e facilmente medido, tem sido descrito como preditivo de eventos cardiovasculares em mulheres após a menopausa (94).

A resistência à insulina é uma conhecida causa de excesso de androgénios, a situação inversa, contudo, o aumento dos androgénios ser capaz provocar resistência à insulina, está a ganhar cada vez mais aceitação como possível mecanismo fisiopatológico (24). A ligação possível entre os elevados níveis de testosterona e resistência à insulina ainda não foi extensivamente avaliado em mulheres mais velhas, ou seja, o grupo de mulheres com a maior prevalência de síndrome metabólico e risco CV (93).

Níveis extremos de androgénios em mulheres pós-menopáusicas, em qualquer direcção, também se encontram associados a um aumento do risco de doença coronária. Vários estudos em mulheres pós-menopáusicas indicaram que níveis baixos de testosterona estão associados a maior aterosclerose carotídea em comparação com níveis mais elevados, mas níveis normais de testosterona (45) (85). Por outro lado, num outro estudo realizado, onde 1947 mulheres foram avaliadas para aterosclerose subclínica de acordo com os androgénios circulantes, os níveis de testosterona correlacionaram-se positivamente com a espessura da intima-média das artérias carótidas, independentemente do IMC e da resistência à insulina (85). Outro estudo avaliando 344 mulheres entre 65 e 98 anos, demonstrou que mulheres com o quartil mais elevado de testosterona tinham quase três vezes maior frequência de doença coronária comparativamente a mulheres do segundo quartil (87). Numa análise recente prospectiva mulheres no maior quintil de testosterona em circulação apresentavam um aumento da

incidência de doença coronária após mais de 20 anos de seguimento (RR 1.96, IC 1.13-3.41) em comparação com mulheres do quintil médio, independentemente da idade, IMC, fumadoras ou adiposidade central (63). Contudo, a contribuição de factores de risco cardiovasculares coexistentes em mulheres com níveis elevados de androgénios nunca deve ser esquecida.

Mulheres pós-menopáusicas que não foram submetidas a terapêutica hormonal de substituição (THS) que desenvolveram eventos cardiovasculares durante o seguimento tinham níveis basais de androgénios livres mais elevados em relação a mulheres da mesma idade livres de eventos cardiovasculares. Esta diferença, contudo, foi anulada após ajuste para IMC, a presença de diabetes e elevado colesterol (90). De forma semelhante, mulheres que participaram num outro estudo com níveis de testosterona no maior tercil tinham 3.7 vezes maior frequência de aterosclerose aórtica severa em comparação a mulheres com níveis de testosterona mais baixos. Mais uma vez este risco tornou-se pouco significativo quando o IMC, tensão arterial, perfil lipídico e a presença de diabetes foram tidos em conta (50).

Ainda não está claro se os níveis de testosterona reduzidos após a ooforectomia alteram a ligação entre o SOP e DCV (48).

Dahlgren e colaboradores avaliaram 33 mulheres 22 a 31 anos após ressecção em cunha devido a SOP comparando-as com 132 mulheres sem SOP ajustadas para a mesma idade (28). Apesar dos distúrbios menstruais tivessem tendência a resolver ao longo do tempo na maioria das mulheres, verificou-se uma maior incidência de hiperinsulinémia, diabetes e hipertensão. Quando estas mulheres foram divididas de acordo com o seu status menopáusicos (nível sérico de FSH), as concentrações séricas de testosterona não foram diferentes dos controlos nas mulheres pré-menopáusicas com SOP, mas estavam moderadamente elevados nas mulheres na peri e pós-menopausa com SOP. No entanto, o número de mulheres em cada grupo de SOP

é muito pequeno o que limita o grau de confiança desta afirmação. Não foi verificada nenhuma alteração na testosterona sérica nos controlos à medida que entram na menopausa. Como já foi referido atrás, as mulheres com SOP após a menopausa demonstraram também concentrações séricas de testosterona e triglicéridos mais elevados. Estes dois estudos sugerem que um hiperandrogenismo leve está presente nos ovários de mulheres pós-menopáusicas que já apresentavam SOP antes da menopausa, mas este grau de hiperandrogenismo é modesto.

Barth e colaboradores avaliaram 4 mulheres pós-menopáusicas com hiperandrogenismo severo. Em cada caso, a testosterona foi suprimida para níveis normais com um agonista da GnRH e, a hipertecose e a hiperplasia do estroma estavam presentes nas três mulheres que foram submetidas a ooforectomia bilateral. A história menstrual era normal em duas mulheres, consistente com SOP em uma mulher e não avaliável na outra. Todas as mulheres apresentavam dislipidémia, três tinham hipertensão e duas tinham diabetes *mellitus* tipo 2. Apesar de não ter sido efectuada uma avaliação formal do grau de resistência à insulina ou da hiperinsulinémia, pode-se admitir a hipótese de que a resistência à insulina tem um papel na causa da hipertecose e do hiperandrogenismo ovárico nestas mulheres. Este estudo é importante na medida em que serve para realçar a importância da hipertecose no diagnóstico diferencial de hiperandrogenismo severo após a menopausa e também demonstra os benefícios dos agonistas da GnRH nestas mulheres, apesar da ooforectomia bilateral corresponder ao tratamento de escolha (13).

Na maioria das mulheres com SOP, a depleção de folículos ováricos que ocorre com a menopausa deve evitar o agravamento do hiperandrogenismo em face à crescente concentração sérica de LH.

8.3.3. Hiperandrogenismo e densidade mineral óssea

Apesar da eficácia dos estrogénios na reversão da perda de densidade mineral óssea (DMO) se encontrar bem documentada, o papel dos androgénios na preservação e restauração é bem menos conhecida. A administração de THS de forma a reverter a perda óssea é uma terapêutica estabelecida nas mulheres pós-menopáusicas, sendo que esta é mais marcada nas vértebras, local da maioria das fracturas osteoporóticas. Os receptores de androgénios são expressos nos osteoblastos e osteócitos. A testosterona afecta a formação óssea osteoblástica e a reabsorção óssea osteoclástica directamente, através da sinalização dos receptores de androgénios, indirectamente através da aromatização em estrogénios, e através de outros potenciais mecanismos (22).

Num estudo efectuado, de forma a avaliar os efeitos da ooforectomia nos níveis séricos de hormonas sexuais e o metabolismo ósseo, um grupo de mulheres foram submetidas a ooforectomia e comparadas a controlos ajustados para a idade e IMC. Em mulheres que realizaram ooforectomia uma redução pronunciada na DMO e nos níveis séricos de estrona e androstenediona foi observada. Tanto a formação óssea como a reabsorção óssea estavam estimuladas após a ooforectomia, mas a taxa de reabsorção óssea era maior do que a formação óssea (84).

Enquanto mulheres com SOP apresentam numerosos factores de risco para doença cardiovascular, a hiperprodução de androgénios parece limitar a perda da DMO. Num estudo realizado, o metabolismo ósseo foi avaliado em mulheres com SOP, amenorreia e hirsutismo idiopático. Em todas as mulheres, a DMO da coluna dorso-lombar e a coluna cervical foram correlacionadas positivamente ($p < 0.05$) com os níveis séricos de testosterona livre e androstenediona. No grupo de mulheres com SOP e amenorreia, a DMO da coluna e do colo

do fémur estava diminuída em relação às mulheres com hirsutismo idiopático e em mulheres não amenorreicas com SOP. Os resultados deste estudo sugerem que em mulheres com SOP o efeito negativo da amenorreia no osso é equilibrado pela hiperprodução de androgénios.

Alguns estudos têm demonstrado que a terapia com androgénios em mulheres após a menopausa aumenta a DMO e a massa magra do corpo (77) (34). Os níveis elevados de androgénios endógenos em mulheres após a menopausa estão associados a uma diminuição do risco de fractura da bacia (64) e a um aumento do tecido adiposo.

No entanto, são necessários mais estudos para determinar se existe uma relação causal entre testosterona, osso e composição corporal e determinar o grau em que os efeitos da testosterona são estrogénio-independentes.

8.4. Doença cardiovascular na menopausa

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte entre mulheres na pós-menopausa nos países desenvolvidos. No período que antecede a menopausa as mulheres apresentam um risco relativamente baixo de DCV comparativamente a homens da mesma idade e após a menopausa esta vantagem conferida pelo género desaparece. Os androgénios são conhecidos como sendo um factor independente que contribui para a maior susceptibilidade masculina, tal como ocorre em mulheres com SOP, para as DCV, através dos efeitos adversos no metabolismo lipídico, pressão arterial e metabolismo da glicose.

Existe actualmente carência de estudos a longo prazo no SOP para a adequada ponderação de risco para DCV. Alguns estudos defendem um aumento do risco cardiovascular no SOP (10), mas esses resultados não são universais. A evidência do aumento dos eventos cardiovasculares durante a pós-menopausa é relativamente pequena, apesar de estudos

recentes indicarem um pequeno aumento da severidade das DCV em mulheres que tiveram SOP durante a sua idade reprodutiva.

8.4.1. Relação entre SOP e doença arterial coronária

Alguns dos factores de risco comprovados para doença arterial coronária (DAC) ocorrem com maior probabilidade em mulheres com SOP. Além da dislipidémia, o risco de DAC pode estar aumentado devido à hiperinsulinémia e maior prevalência de intolerância à glicose e diabetes. Em pequenos grupos de doentes, a DAC foi demonstrada ser mais frequente, mais extensa e se manifestar mais precocemente em mulheres com SOP (103) (104).

Cibula e colaboradores avaliaram 28 doentes peri-menopáusicas com SOP, com uma idade média de 52 anos, demonstrando uma prevalência de doença arterial coronária de 21% quando comparada com 5% em controlos ajustados para a idade e IMC. Demonstrou-se ainda que 32% tinham diabetes *mellitus* tipo 2 comparativamente a 8% dos controlos ($p < 0,001$), mas não existiam diferenças significativas na prevalência de hipertensão (21).

Mulheres com características clínicas de SOP apresentaram DAC mais prevalente, com doença multiarterial, sendo verificada em 32% comparada com 25% das mulheres sem características de SOP. Após ajuste para a idade e IMC, a SOP foi associada a 1,71 vezes maior possibilidade de DAC e correlacionada com vários factores, incluindo aumento da testosterona livre (96). Num pequeno estudo de mulheres com idade média de 60 anos submetidas a angiografia coronária, o hirsutismo era mais frequentemente relatado em mulheres com doença estenótica coronária (114).

A associação entre SOP e doenças cardiovasculares em mulheres mais velhas é suportada por estudos utilizando marcadores de aterosclerose ou medição não-invasiva da espessura das

camadas íntima e média da parede carotídea (104). A calcificação arterial coronária (CAC) corresponde a uma medida de aterosclerose subclínica. Num estudo efectuado envolvendo mulheres com (casos) e sem SOP (controlos) entre os 35 e 60 anos e que se encontravam na pré-menopausa e menopausa (natural ou cirúrgica) demonstrou-se que 63,1% destas mulheres apresentavam calcificação arterial coronária em comparação com 41% dos controlos, independente da idade e IMC (talbott2008). Demonstrou-se ainda que as mulheres (casos e controlos) que tiveram uma menopausa, cirúrgica ou natural, têm mais aterosclerose subclínica independente da idade, IMC e SOP. O SOP permaneceu como um factor de risco significativo para CAC, independente da idade, IMC e menopausa.

Quando os casos foram considerados separadamente, a menopausa cirúrgica, independente da idade e IMC, parece ter um maior efeito como um factor de risco independente para aterosclerose subclínica nos casos de SOP; enquanto entre os controlos a menopausa natural estava relacionada com um aumento significativo de valores de CAC. É de ressaltar também que nos grupos etários acima dos 45 anos o grupo da menopausa cirúrgica, tanto nos casos como nos controlos, exibiu um aumento mais pronunciado nos valores de CAC em relação ao grupo da menopausa natural. A idade em que os casos e os controlos foram submetidos a menopausa foi relativamente jovem, o que é indicativo da perda de protecção coronária normalmente oferecida às mulheres menstruadas. Como o tempo desde a menopausa foi maior no grupo de mulheres com menopausa de causa cirúrgica, fornece maior credibilidade a este achado. A duração média da terapêutica hormonal de substituição entre as mulheres com SOP era de 3,7 anos e nas mulheres sem SOP era de 5,6 anos, o que não é significativo para os dois grupos de menopausa.

À medida que as mulheres envelhecem, a taxa de progressão de doença aterosclerótica nas carótidas é maior em mulheres com SOP comparadas com mulheres sem SOP (104). Este

facto é suportado por um estudo que constatou a separação inicial de sobrevivência de eventos livres no primeiro ano em mulheres pós-menopáusicas com e sem SOP (96).

O pressuposto científico tem sido que o “órgão agredido”, ou seja, o ovário, que na vida de uma mulher com SOP produziu os sintomas clássicos de hiperandrogenia e alterações metabólicas seria, na menopausa, menos susceptível de conduzir a danos cardiovasculares e metabólicos adicionais. O paradoxo destes resultados actuais, isto é, o aumento significativo dos níveis de CAC nos casos de menopausa em relação aos controlos de idade semelhante contesta esta teoria. A implicação é que a transição da menopausa juntamente com o aumento ao longo da vida de factores de risco (obesidade, hiperinsulinémia, dislipidémia) continua a criar um ambiente adverso e um processo em mulheres com SOP que ultrapassa o das mulheres sem SOP.

Enquanto outros estudos são necessários para confirmar e expandir a informação disponível, pode-se concluir que o SOP está associado com um aumento do risco de eventos cerebrovasculares e provavelmente também de DAC fatal e não fatal. Em adição, este risco é mais severo em doentes que apresentam níveis séricos mais elevados de androgénios.

8.4.2. Relação entre SOP e eventos cardiovasculares

Como já referido, o risco de doenças cardiovasculares em mulheres com SOP pode ser reforçado através da sua associação com resistência à insulina, diabetes *mellitus*, e outros componentes do síndrome metabólico. É fundamental reconhecer a importância de identificar factores de risco modificáveis em jovens com SOP. Baseado na presença de factores de risco cardiovasculares, o risco de DCV em mulheres com SOP é cerca de 5 a 7 vezes maior comparativamente à população feminina em geral (27).

Apesar do diagnóstico de SOP ser possivelmente de maior confiança em mulheres pré-menopáusicas do que em mulheres pós-menopáusicas, o risco de DCV absoluto neste grupo etário é intrinsecamente baixo (36). O risco de DCV é maior após a menopausa embora o diagnóstico de SOP em mulheres após a menopausa seja um desafio. O número limitado de estudos com seguimento a longo prazo de mulheres já com diagnóstico de SOP apresentam-se com resultados inconsistentes.

Será que mulheres com SOP apresentam realmente um aumento do risco para doenças cardiovasculares? Dados clínicos ainda não foram capazes de corroborar definitivamente este elevado risco até à data. Apesar da associação de factores de risco, estudos publicados falharam em demonstrar uma associação uniforme entre SOP e DCV (88). Uma aparente falta de associação entre SOP e DCV pode ser devida à caracterização inadequada de SOP, medição inadequada de DCV, duração insuficiente do follow-up, ou uma verdadeira falta de associação. Vários estudos clínicos indicaram que existe realmente um risco mais elevado de eventos cardiovasculares em mulheres com SOP, mas não na magnitude estimada com base nos factores de risco, variando entre 1.5 e 2.

Num estudo realizado sobre a prevalência de DCV em mulheres pós-menopáusicas com SOP este indicou um aumento do risco de desenvolver enfarte do miocárdio (27). Estimou-se que mulheres pós-menopáusicas com SOP tinham um risco de 7.1 vezes maior, comparativamente a mulheres sem SOP, de desenvolver um enfarte do miocárdio (27).

No Nurses' Health Study, onde quase 82500 mulheres, entre os 20-35 anos, foram seguidas por 14 anos, mulheres que relataram irregularidades menstruais durante o início da sua vida adulta tinham uma incidência significativamente maior de doença coronária fatal (RR 1.25, IC 1.07-1.47) e não fatal (RR 1.67, IC 1.35-2.06), independentemente do IMC (99). Embora outras condições possam causar irregularidades menstruais, a maioria destas mulheres

provavelmente tem SOP, pois esta entidade é conhecida como sendo a maior causa de tais alterações em idade reprodutiva.

Mais recentemente, um sub-estudo da Women's Ischemia Evaluation Study (WISE) confirmou que mulheres com SOP tem um maior número de eventos cardiovasculares. Neste estudo, englobando 104 mulheres após a menopausa com SOP e um grupo controle de 286 mulheres pós-menopáusicas normais foram seguidas prospectivamente por cerca de 10 anos. Mulheres com características de SOP (história de irregularidades menstruais e evidência de hiperandrogenismo bioquímico) tinham um RR de 3.3 (IC 1.8-5.9) de morte cardiovascular ou enfarte do miocárdio não fatal em comparação com os controles. Este risco é independente da idade, IMC e presença de diabetes (96). Apesar dos resultados demonstrarem uma forte associação entre SOP e eventos cardiovasculares independentemente da presença de diabetes, este estudo também encontrou uma prevalência significativamente maior de diabetes entre as mulheres pós-menopáusicas com características clínicas de SOP, sendo consistente com outros estudos. A sobrevida livre de morte aos 5 anos por DCV foi de 90,4% para SOP em comparação com 94,8% para mulheres sem SOP. A sobrevida livre de eventos cardiovasculares (morte de causa cardiovascular e enfarte do miocárdio não-fatal) foi de 78,9% para mulheres com SOP comparativamente a 88,7% em mulheres sem SOP. Esta relação manteve-se após ajuste para a idade, IMC, diabetes e DAC. É interessante ainda notar que neste estudo mulheres pós-menopáusicas revelaram 2,5 vezes maior probabilidade de DAC obstrutiva para aquelas com características clínicas de SOP, mesmo quando se controlaram os factores de risco cardíacos comuns.

Estes achados demonstram que as definições de SOP combinadas com medições de hiperandrogenémia após a menopausa podem identificar um grupo de mulheres, após realização de angiografia coronária por suspeita de isquémia coronária, com maior

prevalência de DAC e um elevado risco de eventos adversos cardiovasculares, piorando a sobrevida. É possível inferir que a combinação de hiperandrogenemia associada a consideráveis factores de risco cardíacos e queda dos estrogénios endógenos na menopausa promova um meio aterogénico, levando a um aumento do risco de DCV.

Estas mulheres com características clínicas de SOP tem uma maior carga de factores de risco numa faixa etária mais jovem, e sendo assim, pode-se colocar a hipótese de que essa combinação pode promover uma exposição mais longa aos factores de risco aterogénicos e estados metabólicos alterados, colocando a mulher numa situação de risco aumentado de DCV (38). É provável que a histerectomia numa idade jovem, devido a episódios hemorrágicos, em mulheres com SOP também possa contribuir. Neste estudo, as mulheres com características clínicas de SOP foram submetidas mais frequentemente a ooforectomia bilateral, a maioria em idades jovens, contribuindo para a longa duração da exposição aos factores de risco aterogénicos.

Para se testar a hipótese de que o SOP está associado a um aumento do risco de DCV em mulheres pós-menopáusicas foram avaliadas 713 mulheres com mais de 50 anos de idade, não se encontrando a fazer terapia hormonal de substituição. A prevalência de DCV foi semelhante entre mulheres com SOP e mulheres não afectadas (27,3% vs. 24,4%). Quando a análise foi confinada a mulheres não diabéticas com características clínicas e bioquímicas de SOP tinham uma prevalência significativamente mais elevada de doença cardiovascular em comparação com mulheres sem o fenótipo de SOP (RR 1.36, IC 1.05-1.76). O mesmo foi verificado para a doença arterial coronária isolada (RR 1.36, IC 1.03-1.79) (99). Este estudo fornece suporte para a teoria de que o SOP aumenta o risco de DCV após a menopausa e que a prevalência de DCV aumenta em função do número de características do síndrome.

Num estudo posterior, envolvendo uma população de 319 mulheres com SOP e 1060 controlos, os mesmos autores observaram que os eventos cerebrovasculares foram 2.8 vezes mais prevalentes nas mulheres que tiveram SOP durante a sua idade fértil comparativamente aos controlos (IC 1.1-7.1) (116).

Todos estes resultados suportam o conceito de que, nas mulheres pós-menopáusicas, as características clínicas e bioquímicas de SOP juntamente com os factores de risco associados colocam estas mulheres num elevado risco de DCV.

Por outro lado, vários outros investigadores relataram que não existe associação entre a presença de SOP e eventos cardiovasculares. Um estudo realizado a longo prazo englobando 786 mulheres diagnosticadas com SOP com uma idade média de 26,4 anos acompanhadas por 30 anos e submetidas a ressecção em cunha falhou em mostrar um aumento nas mortes por doença cardiovascular, comparativamente às mortes da população em geral, apesar da maior prevalência de diabetes (88). Este estudo foi criticado pois o diagnóstico de SOP foi baseado em dados históricos durante um período muito longo e não foi suportado por estudos hormonais ou morfologia ovárica. Para além disso, este estudo avaliou as causas de morte de mulheres relativamente jovens. O mesmo grupo de investigadores mostrou num estudo subsequente não existir diferença na morbilidade e mortalidade entre mulheres com SOP e controlos ajustados para a idade (115). Outro estudo ainda relatou não haver diferenças nas queixas cardíacas entre 346 mulheres com SOP e 8950 controlos, embora a média de idades fosse de 39 anos, e apesar da maior incidência de diabetes e hipertensão (39).

Uma questão crítica é ainda saber se o risco elevado cardiovascular observado em mulheres com características clínicas de SOP se deve principalmente ao hiperandrogenismo e/ou a factores de risco associados, incluindo resistência à insulina e o síndrome metabólico. Mulheres pós-menopáusicas com características clínicas de SOP apresentam um elevado risco

de morte cardiovascular e de enfarte do miocárdio não-fatal que é independente do seu risco clínico subjacente, sugerindo que o SOP relacionado com o hiperandrogenismo prolongado pode ser um mecanismo responsável pelos seus factores de riscos adversos.

São necessários estudos no futuro em mulheres completamente caracterizadas em relação ao SOP na pré e na pós-menopausa para confirmação.

8.4.3. Redução do risco e/ou reversibilidade das alterações ateroscleróticas

A reversibilidade das lesões ateroscleróticas pode ser consequência das alterações hormonais que ocorrem nas mulheres com SOP após os 35-40 anos de idade. De facto, como já foi referido, a secreção de androgénios decresce espontaneamente após os 35 anos em mulheres normais e em mulheres com SOP (62). Além disso, a prevalência de ovários poliquísticos diminui com a idade (61). Finalmente, foi demonstrado que mulheres com SOP podem recuperar a regularidade menstrual com a idade e, em algumas circunstâncias, tornar-se mesmo férteis (61). Portanto, não só o diagnóstico de SOP se torna menos comum com a idade como também o síndrome se apresenta com menos alterações, incluindo menores níveis de androgénios.

A diminuição progressiva dos níveis de androgénios circulantes em mulheres com SOP durante a sua idade reprodutiva pode ter um papel na redução do seu risco cardiovascular. Para relembrar, no estudo WISE, as doentes com maiores níveis de androgénios livres tinham maior DCV severa (17). Isto pode sugerir que o desenvolvimento após a menopausa de eventos cardíacos é influenciado pelas alterações dos androgénios que ocorrem antes da menopausa. No entanto, os níveis de androgénios livres são fortemente influenciados pela hiperinsulinémia e, portanto, a relação observada não é necessariamente dependente da

secreção ovárica de androgénios que permanece mas pode estar relacionada com a manutenção ou do agravamento da resistência à insulina (17).

8.4.4. Possível sobrestimação do risco cardiovascular e/ou sinais precoces de aterosclerose

Uma diferente possibilidade é a possível sobrestimação do risco cardiovascular em mulheres jovens com SOP. Contudo, não parece muito provável pois observou-se que pelo menos um terço das mulheres com SOP apresenta um aumento dos níveis de colesterol não HDL (14). Um factor importante ainda a ter em conta é a possibilidade de que algumas alterações da espessura da íntima e média não sejam expressivas de aterosclerose precoce. De facto, em algumas mulheres jovens com SOP encontrou-se que um aumento da massa muscular pode determinar alterações do débito cardíaco, seguida por alterações adaptativas do endotélio, incluindo um ligeiro aumento da espessura íntima e média das carótidas (17).

9. TRATAMENTO

A abordagem preventiva dos factores de risco identificáveis durante a vida reprodutiva da mulher é fundamental no sentido de minimizar a ocorrência futura de eventos adversos cardiovasculares, visto que estes constituem a principal causa de mortalidade na população. Para poder prevenir estes efeitos adversos, deve-se apostar no tratamento agressivo de doentes com maior risco. Actualmente, os objectivos do tratamento no SOP não se restringem aos sintomas de apresentação nem à abordagem das repercussões reprodutivas, como a infertilidade e anovulação crónica, sendo também direccionados para a promoção e prevenção

da saúde cardiovascular. Nesse sentido, grande destaque tem sido dado às medidas não-farmacológicas, especialmente a orientação nutricional e prática de exercício regular, como medidas de primeira linha do tratamento. A terapêutica tem como alvo diversas complicações: insulinoresistência, hiperandrogenia e alterações ovulatórias e infertilidade.

Serão abordadas as diferentes terapêuticas passíveis de serem adoptadas na mulher com SOP em idade reprodutiva, prevenindo complicações na sua vida futura e em que algumas dessas medidas muito provavelmente podem ser extrapoladas para as mulheres com SOP após a menopausa.

9.1. Tratamento da insulinoresistência

O aumento da sensibilidade à insulina melhora os parâmetros metabólicos e reprodutivos, quer através da perda de peso quer pela utilização de fármacos.

9.1.1. Medidas higienodietéticas

A associação entre o excesso de peso, hiperandrogenismo, tolerância diminuída à glicose, anormalidades menstruais e infertilidade enfatiza a necessidade de abordar questões relacionadas com o estilo de vida em mulheres com SOP. É necessária a sua sensibilização para a aquisição de hábitos alimentares saudáveis e prática de exercício físico regular.

Uma pequena redução ponderal foi suficiente para aumentar a sensibilidade à insulina em 71% em mulheres obesas anovulatórias e, conseqüentemente, restaurar a sua função ovulatória (60). A perda de peso também é capaz de aumentar as concentrações de SHBG, reduzindo os níveis séricos de androgénios (86).

Embora alguns fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina e melhoram a hiperinsulinémia em diabéticos sejam usadas no tratamento de mulheres com SOP, a perda ponderal é mais eficaz e deve constituir o tratamento inicial para mulheres obesas com esta patologia, estando associada a melhoria da ficha lipídica, parâmetros cardiovasculares, hiperandrogenismo e infertilidade (86).

A perda ponderal a longo prazo e a sua manutenção são frequentemente difíceis ou os benefícios podem não ser adequados, tanto a nível da melhoria da auto-imagem como da maioria das manifestações do síndrome e, por isso, terapêuticas médicas alternativas para SOP podem ser utilizadas.

9.1.2. Antidiabéticos orais

- **Metformina**

A metformina é utilizada para reduzir as concentrações de insulina e de androgénios e tratar a anovulação associados ao SOP, sendo amplamente prescrita nestes casos.

A metformina é um agente sensibilizador da insulina que melhora a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina e diminui a sua produção hepática, melhora o perfil lipídico e os níveis séricos de insulina, seguida por uma redução da produção ovárica de androgénios (51). Estes dados suportam o seu envolvimento na etiologia. A redução da produção de androgénios deve-se ainda à acção directa da metformina nas células da teca do ovário (51). Esta combinação de mecanismos pode resultar no reaparecimento da ovulação espontânea e da regularização dos ciclos menstruais. A metformina mostra resultados positivos em doentes

com peso normal, mostrando uma maior eficiência em doentes com excesso de peso e obesidade (71).

Em mulheres com tolerância diminuída à glicose a evidência apoia mudança dos hábitos alimentares, exercício físico e do uso profilático de metformina para prevenir a progressão para a diabetes *mellitus*.

- **Glitazonas ou tiazolidenedionas**

As glitazonas, nomeadamente a rosiglitazona e pioglitazona, mostraram reduzir a resistência à insulina e a hiperinsulinémia em doentes com SOP, bem como restaurar a ovulação e os ciclos menstruais regulares. Melhoram a sensibilidade da insulina no tecido adiposo e músculo e inibem a neoglucogénese hepática, podendo constituir uma alternativa terapêutica para o tratamento destas doentes quando a metformina não se revela eficaz.

9.2. Tratamento do hirsutismo

O tratamento para o hirsutismo em mulheres com SOP é semelhante ao das mulheres sem SOP, como no caso de doentes com hirsutismo idiopático. O tratamento depende da intensidade dos sintomas e inclui medidas não farmacológicas, como depilação a laser, descolorantes, cremes depilatórios e termólise. A primeira atitude a adoptar nestas mulheres é a perda de peso, pois resultará no aumento de SHBG diminuindo os níveis de androgénios. As medidas farmacológicas visam bloquear a acção dos androgénios nos folículos pilosos ou a supressão da produção de androgénios. A metformina comparativamente aos contraceptivos orais é menos eficaz na redução dos níveis de androgénios, mas é igualmente eficaz no

controlo da acne e do hirsutismo. A redução do hiperandrogenismo não é considerada como tendo apenas benefícios dermatológicos, mas também contribui para a redução dos factores de risco para distúrbios metabólicos (110).

9.2.1. Contraceptivos orais

Os contraceptivos orais combinados (COC) têm uma acção comprovada na síntese e metabolismo de androgénios a diferentes níveis. A componente estrogénica dos COC auxilia na supressão da secreção da LH e na redução da produção de androgénios pelos ovários. Além disso, os estrogénios aumentam a produção de SHBG no fígado, reduzindo a fracção livre de testosterona que se pode ligar ao receptor de androgénios (36).

Os contraceptivos orais, especialmente os progestativos pouco androgénicos (desogestrel, norgestimate ou drospirenona) devido aos seus efeitos androgénicos baixos, estão entre os fármacos mais comumente utilizados para o hirsutismo em mulheres com SOP (36).

Apesar dos potenciais efeitos metabólicos adversos que a contracepção oral prolongada acarreta, estas alterações parecem apresentar um risco mínimo sobre a resistência à insulina, tolerância à glicose e sobre doenças cardiovasculares (110). No entanto, a hipótese de que o uso de contraceptivos orais nas mulheres com SOP é segura ainda é prematura e são necessários mais estudos, especialmente porque estas mulheres muitas vezes iniciam os contraceptivos orais na adolescência, e continuam durante longos períodos já sendo susceptíveis a alterações metabólicas. Sendo assim, o uso de doses baixas de COC é preferível no SOP, especialmente em mulheres que se apresentam com intolerância à glicose, resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2. O tratamento de contraceptivos orais combinados com

sensibilizadores da insulina, anti-androgénios, ou ambos, está a emergir com potenciais efeitos benéficos nas alterações metabólicas (110).

É geralmente aceite que os contraceptivos orais possam prevenir o carcinoma do endométrio numa população saudável. Infelizmente, ainda não existem muitos dados acerca da prevalência do carcinoma do endométrio em mulheres com SOP em relação à utilização actual ou no passado de contraceptivos orais. Baseado nos factores de risco conhecidos, é provável que os mecanismos subjacentes da população em geral não difiram do grupo específico de mulheres com SOP e, por isso, pode-se inferir que o efeito preventivo dos contraceptivos orais no risco de carcinoma do endométrio é altamente provável, dependendo da duração do uso, contudo ainda não foi provado especificamente no SOP (110).

9.2.2. Anti-androgénios

Os anti-androgénios podem ser divididos em 3 grupos: esteróides (acetato de ciproterona, espironolactona), não-esteróides (flutamida) e inibidores da 5 α -redutase (finasteride). Como os seus mecanismos de acção diferem dos contraceptivos orais, é possível optar por uma terapêutica combinada, apesar de não existirem estudos que mostrem que esta terapia sejam significativamente melhor no tratamento do hirsutismo em relação ao tratamento com um único agente.

- **Acetato de ciproterona**

Este progestagénio é um anti-androgénio eficaz que actua através da inibição da ligação da DHT aos receptores de androgénios e supressão da acção da 5 α -redutase. Em combinação

com o etinilestradiol suprime a libertação de LH pela hipófise anterior e aumenta as concentrações de SHBG. Uma melhoria significativa do acne e do hirsutismo pode ser obtida após 3 meses e 9 meses de tratamento, respectivamente. A adição de acetato de ciproterona 10-100 mg/dia nos primeiros 10 dias de tratamento combinado com etinilestradiol provou ser mais eficaz nos casos mais severos.

- **Espironolactona**

A espironolactona corresponde a um antagonista da aldosterona com propriedades anti-androgénicas. Actua através da inibição competitiva da ligação da testosterona e DHT aos receptores de androgénios e inibição da actividade da 5 α -redutase. Na dose usual de 100 mg/dia a espironolactona pode induzir distúrbios menstruais, que é frequentemente transitória e resolve em alguns meses, e mastalgia leve. Por isso, é muitas vezes associada a contraceptivos orais, pelos seus efeitos aditivos de supressão androgénica ao bloqueio androgénico pela espironolactona. Uma redução de 40% do hirsutismo após 6 meses deve ser esperada, semelhante ao resultado obtido com a utilização de flutamida e finasterida.

- **Finasterida**

Actua através da inibição da actividade da 5 α -redutase, a enzima responsável pela conversão da testosterona em DHT, que é particularmente eficaz ao nível do folículo piloso. Apesar de ser menos eficiente relativamente aos outros anti-androgénios (9), pode ser usado na dose 1-5 mg/dia, é eficaz e não apresenta efeitos secundários significativos, embora seja necessário um tratamento prolongado (superior a 6 meses) para atingir o objectivo.

- **Flutamida**

Trata-se do único anti-androgénio que bloqueia especificamente os receptores de androgénios, inibindo a ligação da DHT aos mesmos. Uma melhoria semelhante do hirsutismo foi obtida com doses de 250 e 500 mg/dia. Apesar da sua eficácia, a não interferência com a ovulação e boa tolerância o seu uso é limitado devido ao risco de toxicidade hepática, que parece estar relacionada doses mais elevadas.

9.3. Tratamento das irregularidades menstruais

A anovulação crónica é uma característica comum de mulheres com SOP e a reposição de ciclos menstruais regulares e da função ovulatória representa o principal objectivo a alcançar para muitas mulheres com SOP. O número de ciclos menstruais é menos importante do que a prevenção da hiperplasia endometrial. A indução intermitente da menstruação por qualquer meio, mais comumente por administração de progestagénios ou contraceptivos, quer de forma cíclica ou contínua, previne a proliferação endometrial anormal e consequentemente de carcinoma do endométrio. Os contraceptivos orais estão entre os agentes mais usados no tratamento da irregularidade menstrual em mulheres com SOP, através da indução de ciclos menstruais regulares, protegendo o endométrio da estimulação inapropriada por estrogénios, e redução da secreção de LH com consequente redução na secreção androgénica ovárica.

Existem evidências de que a perda de peso pode melhorar a irregularidade menstrual e a ovulação espontânea na maioria das mulheres afectadas (60). Os mecanismos responsáveis por este efeito benéfico da perda de peso nas alterações menstruais e fertilidade dependem da redução coexistente do hiperandrogenismo e da hiperinsulinémia. Para a restauração da

anovulação nas mulheres com SOP a metformina pode ser utilizada isoladamente ou como pré-tratamento ou tratamento combinado com contraceptivos orais, contribuindo também para a melhoria da resistência à insulina. No entanto, na mulher obesa os resultados são mais favoráveis com a perda de peso relativamente ao uso da metformina.

9.4. Terapêutica hormonal de substituição

A terapêutica hormonal de substituição (THS) permite em mulheres durante o período após a menopausa, além do tratamento dos sintomas associados à menopausa, a redução do risco de doença cardiovascular, através da melhoria do perfil lipídico, da obesidade central, da resistência à insulina e da diminuição do risco de diabetes. A THS desempenha, por isso, um papel importante na melhoria dos componentes do síndrome metabólico, contribuindo para a redução da mortalidade por doença cardiovascular em mulheres pós-menopáusicas. É capaz ainda de diminuir o risco de carcinoma do endométrio, sendo que nas mulheres com SOP esse risco é ainda mais elevado em relação a mulheres sem SOP. Infelizmente, ainda não existem dados relativos à acção e doses específicas da THS em mulheres com SOP após a menopausa. Baseado nos factores de risco conhecidos e nos benefícios da THS é provável que os mecanismos subjacentes da sua administração na população em geral não difiram do grupo específico de mulheres com SOP, podendo mesmo inferir-se que é altamente provável que as doses necessárias de THS nas mulheres com SOP sejam menores comparativamente a mulheres com ovários normais.

10. CONCLUSÃO

O Síndrome dos ovários poliquísticos corresponde a um dos distúrbios endócrinos mais frequentes na mulher em idade reprodutiva. A etiologia do SOP ainda não é clara. Admite-se que exista uma interacção entre factores genéticos e ambientais que promovem alterações na foliculogénese, na esteroidogénese e metabólicas, contudo a anormalidade-chave permanece ainda incerta.

O SOP tem um impacto negativo na qualidade de vida das mulheres afectando o seu bem-estar físico e psicológico. Na população de mulheres pós-menopáusicas, demonstrou-se que o SOP é um achado comum e que a maioria das mulheres com SOP apresenta características de síndrome metabólica. A transição da menopausa juntamente com o aumento ao longo da vida de factores de risco cardiovasculares continua a criar um ambiente adverso em mulheres com SOP que ultrapassa o das mulheres sem SOP, sendo, por isso, considerado como um factor independente preditivo de complicações cardiovasculares na idade após a menopausa. Este facto apela a uma maior sensibilização e uma maior aproximação na identificação de mulheres com SOP na pós-menopausa e, subsequentemente, o tratamento das anormalidades metabólicas com minimização dos factores de risco associados que podem futuramente complicar ainda mais o risco cardiovascular. A abordagem terapêutica deve incidir principalmente sobre a adopção de estilos de vida mais saudáveis com manutenção de peso adequado e prática de exercício físico e, secundariamente, na terapêutica farmacológica. O pretendido é obter melhoria dos sintomas de hiperandrogenia, indução de ovulação em caso de infertilidade, protecção do endométrio e deve ser considerado o potencial impacto do tratamento das características metabólicas do síndrome de forma a promover a redução dos factores de risco cardiovasculares.

O objectivo principal e inicial desta revisão bibliográfica era averiguar até que ponto a intensidade dos sintomas característicos da menopausa difere entre mulheres com SOP e mulheres com fisiologia ovárica normal. Existem pouquíssimos dados publicados relativamente a este assunto, pouco se sabendo até à data. No entanto, acredita-se que os sintomas após a menopausa em mulheres com SOP sejam menos exuberantes em comparação com mulheres pós-menopáusicas sem SOP. Esta relação pode ser inferida pelo facto de estas mulheres apresentarem níveis mais elevados de androgénios devido à hiperplasia do estroma que se mantêm após a menopausa e, além disso, a maioria destas mulheres apresenta excesso de peso ou obesidade e, portanto, existe uma maior conversão periférica de androgénios em estrogénios. Também se pode supor que a terapêutica hormonal de substituição seria necessária em menores doses nas mulheres com SOP em relação às mulheres pós-menopáusicas sem SOP. Ao contrário das mulheres com SOP em que o hiperandrogenismo está associado a importantes complicações a nível do risco de doenças cardiovasculares, o hiperandrogenismo parece ser benéfico no sentido de limitar a perda da densidade mineral óssea. A terapêutica hormonal de substituição de estrogénios juntamente com androgénios é muitas vezes a primeira escolha com o intuito de prevenir ou manter a densidade mineral óssea.

Uma questão crítica é ainda saber se o risco elevado cardiovascular observado em mulheres com características clínicas de SOP se deve principalmente ao hiperandrogenismo e/ou a factores de risco associados, incluindo resistência à insulina e o síndrome metabólico. Mais estudos são necessários para avaliar o curso natural da doença, determinar se existe uma relação causal bem caracterizada entre a androgénios e a resistência à insulina e fornecer maior conhecimento sobre o papel do hiperandrogenismo na patogenia das doenças cardiovasculares nas mulheres com SOP após a menopausa. Os efeitos da terapêutica também

requerem clarificação adicional, considerando as potenciais implicações a longo prazo nas mulheres com SOP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott DH et al (2008) Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocr Dev* 13:145-158.
2. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM et al (2005) Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental etiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update* 11:357–374.
3. Adams J, Polson DW, Franks S (1986) Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 293:355-9.
4. Adashi EY (1994) Endocrinology of the ovary. *Hum Reprod.* May 9(5):815-27.
5. Akram T, Hasan S, Imran M, Karim A, Arslan M (2010) Association of polycystic ovary syndrome with cardiovascular risk factors. *Gynecol Endocrinol* 26:47-53.
6. Altieri P, Gambineri A, Prontera O, Cionci G, Franchina M, Pasquali R (2010) Maternal polycystic ovary syndrome may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:31-6.
7. Amato P & Simpson JL (2004) The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18:707–718.
8. Apridonidze T, Essah, PA, Iuorno MJ, and Nestler JE (2005) Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1929–1935.
9. Azziz R (2003) The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 101:995–1007.

10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al (2006) Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91(11):4237-45.
11. Azziz R (2006) Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3): 781–5.
12. Azziz, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF et al (2009) The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91 (2): 456-88.
13. Barth JH, Jenkins M, Belchetz PE (1997) Ovarian hyperthecosis, diabetes and hirsuties in post-menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46(2):123-8.
14. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M et al (2008) Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 26:72-84.
15. Birdshall MA, Farquhar CM (1996) Polycystic ovary syndrome in pre- and post-menopausal women. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 44:269–276.
16. Carmina E (2003) Diagnosing PCOS in women who menstruate regularly. *Contemp Obstet Gynecol July*: 53– 64.
17. Carmina E (2009) Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climateric* 12(1):22-25.
18. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA (2005) Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2545-9.
19. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R (2005) Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 83:1717–23.

20. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy 2nd PF, Fitzpatrick LA (2003) Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2562–2568.
21. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J (2000) Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15:785-9.
22. Clarke BL, Khosla S (2009) Androgens and bone. *Steroids* 74:296– 305.
23. Codner E, Escobar-Morreale HF (2007) Clinical review: hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:1209-16.
24. Corbould A (2008) Insulin resistance in skeletal muscle and adipose tissue in polycystic ovary syndrome: are the molecular mechanisms distinct from type 2 diabetes? *Panminerva Med* 50:279-94.
25. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A (2006) Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 91:492–97.
26. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF (2006) Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 185:227–39.
27. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A (1992) Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71(8):599–604.

28. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA (1992) Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 57:505-13.
29. Dasgupta S, Mohan Reddy B (April 2008) Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med* vol 54, issue 2, 116.
30. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR (2005) Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3847-53.
31. De Leo V et al (2003) Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews* 24:633-647.
32. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, et al (2001) Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 24:925–32.
33. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Argyrakopoulou G, Spina J, Papanastasiou L, Bergiele A, Panadis D (2006) Polycystic ovary syndrome: The influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)* 5(1):17-34.
34. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP (2002) Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1509–1516.
35. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al (2000) Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4047-52.

36. Ehrmann DA (2005) Medical progress: Polycystic ovary syndrome. *J Engl J Med* 352:1223-36.
37. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J (1999) Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141-46.
38. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS (1995) Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 96:520-527.
39. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J (2001) Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 16:556-60.
40. Fogle RH, Stanczyk FZ, Zhang X, Paulson R (2007) Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3040-3043.
41. Franks S (2006) Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 91(3):786-9.
42. Franks S. Polycystic ovary syndrome (1995) *N Engl J Med* 333:853-61.
43. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R (2002) Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Rel Metab Disord* 26:883-96.
44. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, Liu K, Ouyang P (2007) Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1289-1295.
45. Golden SH, Maguire A, Ding J, et al (2002) Endogenous postmenopausal hormones and carotid atherosclerosis: a case-control study of the atherosclerosis risk in communities cohort. *Am J Epidemiol* 155:437-45.

46. Guastella E, Longo RA, Carmina E (2010) Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertile Steril.*
47. Gummus II, Kok A, Dogan D, Turhan NO (2009) Polycystic ovary syndrome and fibrocystic breast disease: is there any association? *Arch Gynecol Obstet* 280(2):249-53.
48. Guzick DS (2004) Cardiovascular risk in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 89(8):3694–3695.
49. Guzick DS (2004) Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 103:181 –93.
50. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA (2002) Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin endocrinol Metab* 87:3632-9.
51. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N (2003) Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 31:1894-901
52. R, Hickey M, Franks S (2004) Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18:671–683.
53. Homburg R (1996) Polycystic ovary syndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 11:29-39.
54. Homburg R (2008). Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 22(2):261-74.
55. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY (2010) Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. *Am J Obstet Gynecol* 202:413-9.
56. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K (2008) Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women’s Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 168:1568–1575.

57. Jonard S, Dewailly D (2004) The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 10:107–17.
58. Judd HL, Lucas WE, Yen SS (1974) Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 118:793–798.
59. Kandakari E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E (2009) Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(2):227-237.
60. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al (1992) Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:105–11.
61. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, et al (1999) The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78:137–41.
62. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J, Candas B (1997) Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2396–402.
63. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E (2010) Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 95:740-7.
64. Lee JS, LaCroix AZ, Wu L, Cauley JA, Jackson RD, Kooperberg C, Leboff MS, Robbins J, Lewis CE, Bauer DC, Cummings SR (2008) Associations of serum sex hormone-binding globulin and sex hormone concentrations with hip fracture risk in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1796–1803.

65. Legro RS (2003) Diagnostic criteria in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 21:267–75.
66. Legro RS (2003) Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association. *Endocr Rev* 24:302-12.
67. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. (2002) Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2128–33.
68. Lobo RA, Carmina E (2000) The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 132:989–93.
69. Lukanova A, Lundin E, Zeleniuch-Jacquotte A, et al (2004) Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross sectional study in healthy women. *Eur J Endocrinol* 150:161-71.
70. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, et al (2004) Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5321–27.
71. Maciel GAR et al (2004) Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin *Fertil Steril* 31:355-360. (17296-33)
72. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H (2005) Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women--marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 50(4):331-6.
73. Martin KA, Jeffrey Chang R, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, and Swiglo BA (2008) Evaluation and Treatment of Hirsutism in

- Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*, April 93(4):1105-1120.
74. Mason H, Calao A, Blume-Peytavi U, Qureshi A, Pellat L, Orio F, Atkin S (2008) Polycystic ovary syndrome (PCOS) trilogy: a translational and clinical review. *Clin Endocrinol* 69:831-844.
75. Mentz A, Yusuf S, Islam S, et al (2010) Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 55:2390-8.
76. Michelmore KE, Balen AH, Douglas DB, et al (1999) Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51:779–86.
77. Miller BE, De Souza MJ, Slade K, Luciano AA (2000) Sublingual administration of micronized estradiol and progesterone, with and without micronized testosterone: effect on biochemical markers of bone metabolism and bone mineral density. *Menopause* 7:318–326.
78. Montalcini T, Gorgone G, Gazzaruso C, Sesti G, Perticone F, Pujia A (2007) Role of endogenous androgens on carotid atherosclerosis in non-obese postmenopausal women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17:705—11.
79. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, De Jong FH, Themmen AP, Fauser BC (2004) Changes in anti-mullerian hormone serum concentration over time suggest delayed ovarian aging in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* 19:2036-42.
80. Mushayandebvu T, Castracane VD, Gimpel T, Adel T, Santoro N (1996) Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. *Fertil Steril* 65(4):721-3.

81. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM (1999) Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Molecular Endocrinology*. 13:946–957.
82. Norman RJ, Masters S, Hague W (1996) Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 66:942–7.
83. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE (2007) Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 370(9588):685-97.
84. Ohta H, Makita K, Suda Y, et al (1992) Influence of oophorectomy on serum levels of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-C value. *J Bone Miner Res* 7:659-665.
85. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, et al (2009) Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 204:255-61.
86. Pasquali R, Gambineri A (2002) Treatment of the polycystic ovary syndrome with lifestyle intervention. *Curr Opin Endocrinol Metab* 9:59–68.
87. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al (2009) Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4776-84.
88. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS (1998) Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51(7):581–586.
89. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F (1976) Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320-9.

90. Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, Cook NR, Buring JE (2003) Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 108:1688-93.
91. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF (1987) Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 65(6):1231-7.
92. Robin G, Richard-Proust C, Jonard-Catteau S, Dewailly D (2007) Syndrome des ovaires polymicrokystiques, EMC. *Endocrinologie – Nutrition*, 10-027-C-10.
93. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K et al (2008) Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 117:e25–146.
94. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP (2002) C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 55:445-51.
95. Sam S, Legro RS, Essah PA, Apridonidze T, Dunaif A (2006) Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:7030–35.
96. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al (2008) Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health – National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women’s Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 93(4):1276-84.
97. Silvestri A, Gambacciani M, Vitale C, Monteleone P, Ciaponi M, Fini M, et al (2005) Different effect of hormone replacement therapy, DHEAS and tibolone on endothelial

- function in postmenopausal women with increased cardiovascular risk. *Maturitas* 50:305-11.
98. Sluijmer AV, Heineman MJ, De Jong FH, Evers JL (1995) Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 80(7):2163-7.
99. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al (2002) Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2013-7.
100. Souto SB, Carvalho Braga D, Medina JL (2008) Síndrome do ovário poliquístico – do diagnóstico ao tratamento. *Revista portuguesa de endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* (01):39-50.
101. Stein IF, Leventhal MI (1935) Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovary. *Am J Obstet Gynecol* 29:181-91.
102. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrén JI (2005) Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). *Circulation* 111:1242–1249.
103. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA (1998) Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology* 51:415–422.
104. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al (2000) Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* Nov 20(11):2414–2421.

105. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR (2008) Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag* 4(2):453-62.
106. Tehrani FR, Solaymani-Dodarav M, Hedayati M, Azizi F (2010) Is polycystic ovary syndrome an exception for reproductive aging? *Hum Reprod* 25(7):1775-81.
107. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 19:41-7.
108. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS (2004) The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:1-17.
109. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI (2006) Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2100-04.
110. Vrbikova J, Cibula D (2005) Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 11: 277-91.
111. Webb CM, Gatheh MA, Mc Neill JG, Collins P (2000) 17beta-estradiol decreases endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopausal women with coronary artery disease. *Circulation* 102: 1617-22.
112. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, et al (2006) Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4842-48.
113. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al (2010) Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2038-49.

114. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M (1990) Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 54(2):255–259.
115. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P (2000) Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 3:101-5.
116. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H (2000) Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52 (5):595–600.
117. Wiltgen D, Spritzer PM (2010) Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*.
118. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, et al (2000) Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73:724–729.
119. Xita N, Tsatsoulis A (2006) Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 91(5):1660-6.
120. Zawadzki JK, Dunaif A (1992) Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. 1st ed. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications 377-384.