

**O papel da insulina na síndrome do ovário policístico em adolescentes
– uma revisão sistemática da literatura**

**The role of insulin in polycystic ovarian syndrome in adolescents - a
systematic review of the literature**

DOI:10.34119/bjhrv4n1-106

Recebimento dos originais: 13/12/2020

Aceitação para publicação: 13/01/2021

Marielle Neiva da Silva

Acadêmica de Medicina

Universidade Federal da Integração Latino-Americana – UNILA

R. Pará, 104 – Campo Belo, Valentim Gentil - SP, 15520-000

E-mail: mn.silva.2020@aluno.unila.edu.br

Maira Luísa Neiva da Silva

Acadêmica de Medicina

Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV

R. Pará, 104 – Campo Belo, Valentim Gentil - SP, 15520-000

E-mail: maira.lns@hotmail.com

Miriam Pardini Gomes

Acadêmica de Medicina

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE

R. Espírito Santo, 900 – Jardim Paraíso, Clementina – SP, 16250-000

E-mail: miriampardini@hotmail.com

Mariana Schimming de Lima

Acadêmica de Medicina

Universidade Brasil – UB

R. Armando Baccelli, 139 – Jardim Terron, Sorocaba – SP, 18074-260

E-mail: mariana.schimming@gmail.com

Louise de Oliveira Salvador

Acadêmica de Medicina

Universidade Brasil – UB

R. Expedicionários, 302 – Centro, Brejo Alegre – SP, 16265-000

E-mail: loisesalvador@hotmail.com

Larissa Teixeira Neves

Acadêmica de Medicina

Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Av. Cavalin, 1319 – Centro, Valentim Gentil – SP, 15520-000

E-mail: larissa.teixeira.neves1@gmail.com

Caroline Oliveira da Silva

Acadêmica de Medicina

Pontífica Universidade Católica de Minas Gerais – PUC MG

R. Sírius, 241 – Jardim Satélite, São José dos Campos – SP, 12230-280
E-mail: o-s-carol@hotmail.com

Allan Guilherme Alcântara Trentini

Graduado em Medicina
Universidade Brasil - UB

Av. Miguel Damha, 1515 – Residencial Gaivota 1, São José do Rio Preto – SP, 15063-000

E-mail: allan_g_71@hotmail.com

RESUMO

Nas adolescentes, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) se manifesta com uma combinação de disfunção menstrual e de hiperandrogenismo. Diversas anormalidades neuroendócrinas contribuem para sua patogênese. **Objetivos.** Analisar a relação da insulina com o desenvolvimento da SOP em adolescentes. **Método.** Foi realizado um levantamento de estudos nas bases de dados PUBMED e BVS que abordassem o papel da insulina na gênese da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes. Utilizou-se os descritores: "polycystic ovary syndrome", "puberty" e "insulin resistance". **Resultados.** A resistência à insulina e hiperinsulinemia são os principais achados em pacientes com síndrome do ovário policístico, sejam elas magras ou obesas. No entanto, suas taxas são maiores no último grupo. As manifestações são de início precoce e indicam risco para o desenvolvimento da síndrome. Há evidências de que a obesidade e síndrome dos ovários policísticos estão associadas ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares tardias. **Conclusão.** A obesidade, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome dos ovários policísticos.

Palavras-chave: Síndrome do Ovário Policístico, Medicina do Adolescente, Resistência à Insulina, Puberdade, Insulina.

ABSTRACT

In adolescents, polycystic ovarian syndrome (PCOS) manifests with a combination of menstrual dysfunction and hyperandrogenism. Several neuroendocrine abnormalities contribute to its pathogenesis. **Objectives.** To analyze the relationship of insulin with the development of SOP in adolescents. **Method.** A survey of studies in the PUBMED and VHL databases that approached the role of insulin in the genesis of polycystic ovarian syndrome in adolescents was performed. The descriptors "polycystic ovary syndrome", "puberty" and "insulin resistance" were used. **Results.** Insulin resistance and hyperinsulinemia are the main findings in patients with polycystic ovary syndrome, either thin or obese. However, their rates are higher in the latter group. The manifestations are of early onset and indicate risk for the development of the syndrome. There is evidence that obesity and polycystic ovary syndrome are associated with the risk of developing late cardiovascular diseases. **Conclusion.** Obesity, insulin resistance and hyperinsulinemia are risk factors for the development of polycystic ovarian syndrome.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome, Adolescent Medicine, Insulin Resistance, Puberty, Insulin.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome do ovário policístico (SOP) é uma das endocrinopatias mais frequentes nas mulheres. Constitui uma patologia de expressão clínica variável que se manifesta com uma combinação de disfunção menstrual e de hiperandrogenismo, que frequentemente se inicia na puberdade.¹

Na última década o interesse pela SOP aumentou exponencialmente, uma vez que a presença da patologia se associa a um maior risco de desenvolver infertilidade, hirsutismo, acne e obesidade, além de síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.²

Ao contrário do que se imagina, a SOP é relativamente comum na adolescência. O aumento da concentração sistêmica do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) e de insulina nas púberes parece estar relacionado com o aumento da prevalência da SOP nessa população.³

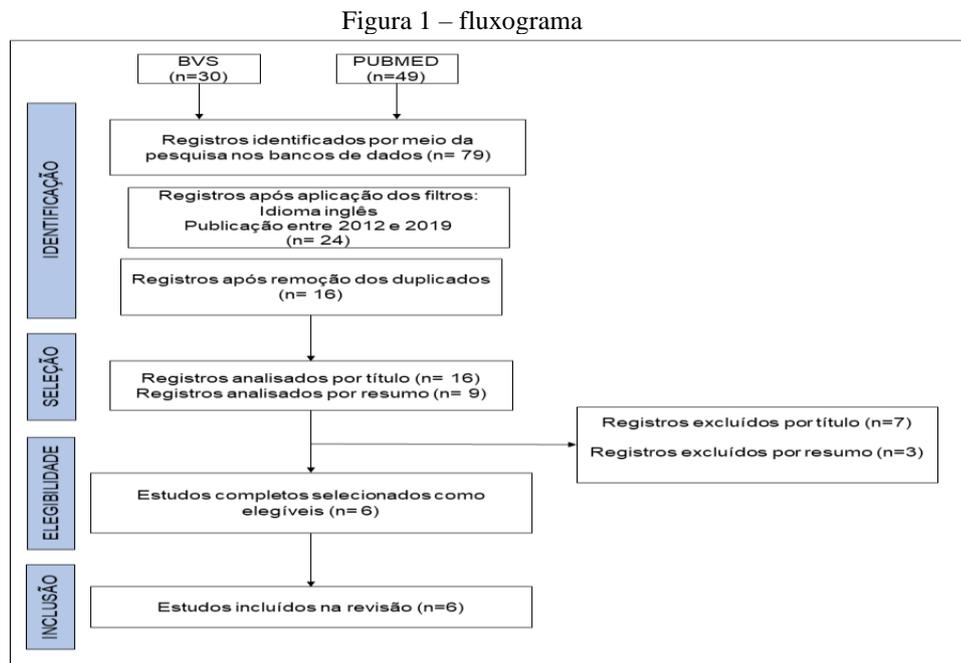
Com o intuito de contribuir para o avanço e disseminação do conhecimento acerca da SOP, o presente trabalho busca realizar, por meio de uma revisão sistemática, uma análise qualitativa da relação entre a insulina com o desenvolvimento da SOP em adolescentes.

2 MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática de literatura orientada pelo protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA), que auxilia na elaboração e análise de revisões sistemáticas.⁴ Foi realizado um levantamento de estudos que abordavam o papel da insulina na gênese da síndrome dos ovários policísticos em adolescentes (13 a 18 anos). A base de dados eletrônica MEDLINE foi consultada via PUBMED (US National Library of Medicine National Institutes of Health) e BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) durante o primeiro semestre de 2020. As palavras-chave "polycystic ovary syndrome", "puberty" e "insulin resistance" foram usadas como descritores junto com o operador booleano AND. Definiu-se como critérios de inclusão: artigos em inglês; publicação entre 2012 e 2019. Artigos duplicados e sem acesso ao texto integral foram excluídos. A seleção dos artigos foi feita através da leitura do título e resumo dos artigos em questão. Para a prevenção de viés, após a seleção inicial dos estudos, cada volume foi verificado novamente a fim de verificar se atendiam aos critérios estabelecidos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio das pesquisas nas bases de dados, a presente revisão identificou 79 publicações. Após aplicarmos os critérios de inclusão restaram 24 dos quais 8 foram excluídos devido à duplicação. Depois de realizada a leitura dos títulos e resumos, mais 10 referências foram excluídas por serem irrelevantes para o escopo da revisão. Ao final, 6 referências foram selecionadas para uma avaliação detalhada e após verificar que, de fato, atendiam aos critérios estabelecidos, foram incluídas na revisão. O fluxograma do processo está representado na Figura 1.



Fonte: elaborado pelos autores (2020).

Nas púberes, a SOP geralmente se manifesta com uma combinação de anovulação crônica, ovários policísticos e evidências de hiperandrogenismo. As evidências disponíveis sugerem que a causa dessa patologia envolve uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais.⁵ Ela é caracterizada, ainda, por uma prevalente resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória, que dependendo de sua evolução, pode progredir para diabetes tipo 2.⁶ As pacientes com SOP podem apresentar maior avanço puberal durante a adolescência, obesidade, disfunção de células pancreáticas e dislipidemia. Foi observado também grande relação da genética na patogênese, uma vez que, há constância em parentes de primeiro grau dos portadores da doença.^{5,7}

Otto-Buczowska e colaboradores examinaram fontes de testosterona e progesterona durante a noite e também fontes potenciais de obesidade e

hiperandrogenemia. Chegaram à conclusão de que a hiperandrogenemia peripuberal é proeminente em meninas com obesidade, favorecendo a ocorrência de distúrbios hormonais. Outro resultado observado foi o fato das portadoras de SOP apresentarem diminuição da mobilização lipídica, redução da oxidação de gordura e inflexibilidade metabólica. Adolescentes com SOP manifestam, ainda, redução da sensibilidade periférica à insulina, disfunção mitocondrial muscular, alterações na eliminação de glicose, hiperinsulinemia pós-prandial relativa e aumento do conteúdo de gordura hepática. A tolerância à glicose está relacionada com a diminuição na primeira fase de secreção da insulina, menor taxa de consumo de glicose e aumento da produção de glicose no fígado em pacientes obesos.⁸

No estudo realizado por Trottier e colaboradores (2012), nove meninas de 8 a 14 anos com parentes de primeiro grau com diagnóstico de SOP e dez meninas na mesma faixa etária, sem história familiar da doença, foram selecionadas para compor o grupo experimental e o grupo controle, respectivamente. No grupo experimental, cujos pacientes apresentavam pré-disposição genética para a SOP, notou-se maior escore Z do índice massa corporal (IMC) e circunferência abdominal, demonstrando maior adiposidade nessas meninas. Outros achados foram os maiores níveis de androgênio e menor sensibilidade à insulina e supressão de ácidos graxos não esterificados induzida pela insulina.⁶

Com a evolução da puberdade, as meninas com predisposição genética à SOP desenvolvem anomalias metabólicas e endócrinas, marcadas pela menor sensibilidade à insulina e supressão de ácidos graxos induzidos por insulina, resultando em aumento dos níveis de andrógenos em geral. A repercussão da diminuição da supressão de ácidos graxos é a inibição da lipólise e consequente aumento da adiposidade. Com o avanço da patologia pode ainda ocorrer disfunção adipocitária e ovariana.⁶

O estudo de Torchen selecionou 22 participantes em idade escolar, com desenvolvimento Tanner no estágio I a III e percentil 85 a 98 do IMC, sendo doze meninas com parentes de primeiro grau portadoras de SOP (FDR) e dez meninas para o controle. O objetivo do estudo foi comparar o estágio de Tanner e o índice de massa corporal. Foram empregados testes de tolerância à glicose intravenosa e por via oral. O grupo FDR teve a sensibilidade e secreção de insulina diminuídas em relação ao grupo controle, o que sugere um defeito precoce da homeostase da glicose devido a disfunção de células pancreáticas. Além disso, foi observado aumento dos hormônios adrenérgico como o antimulleriano e sulfato de desidroepiandrosterona.⁷

Uma recente revisão identificou a presença de diferentes anormalidades neuroendócrinas em portadoras da SOP. No entanto, ainda não foi possível esclarecer se esses são eventos primários ou secundários resultantes da exposição elevada à androgênios antes ou durante a maturação puberal. Os dados sugeriram que algumas meninas que sofrem de hiperandrogenemia nos primeiros anos de vida já apresentam inibição do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) prejudicada pela frequência de pulso da progesterona durante a puberdade, predispondo as meninas à uma superprodução ovariana de androgênios. Relatou-se indícios, sendo necessárias maiores investigações, de que outros fatores, como a insulina, aumentam a produção de androgênios em algumas meninas durante a puberdade.⁹

Em outro estudo, foram avaliados os níveis de adiponectina e leptina em pré-púberes e púberes filhas de mulheres com SOP e sua relação com a sensibilidade à insulina. Foram estudadas 92 filhas de mulheres com SOP (PCOSd) e 76 filhas de mulheres controle (Cd). Em todas as meninas o teste de tolerância à glicose oral foi realizado. Observou-se que o grupo PCOSd pré-púbere apresentou adiponectina sérica mais baixa em comparação ao Cd, já o grupo púbere não foram observadas diferenças. As concentrações de leptina foram semelhantes em ambos os grupos. Além disso, na SOPd durante a puberdade precoce, a adiponectina mostrou uma correlação negativa com a testosterona e, a leptina mostrou correlação negativa com o índice composto de sensibilidade à insulina, que eram independentes do IMC. Esses achados sugeriram que, durante o período pré-púbere, a PCOSd apresenta alterações anormais nos níveis de adiponectina independentemente do IMC, sugerindo uma possível disfunção tecido adiposo no estabelecimento de resistência à insulina.¹⁰

Estudos recentes indicaram que meninas adolescentes com SOP têm maior cIMT (espessura íntima-média da carótida) e artérias mais rígidas que meninas sem SOP. Esses fatores são propícios para o risco aumentado de doenças cardiovasculares.⁸

Além das anormalidades neuroendócrinas descritas, o aumento da liberação de GnRH, aumento da pulsatilidade do hormônio luteinizante (LH) e a diminuição relativa do hormônio folículo estimulante estão envolvidas na patogênese da SOP. O hiperandrogenismo reduz a inibição da frequência de pulso do GnRH, causando rápida secreção do pulso de LH e aumentando a produção de andrógenos ovarianos. Muitas meninas com hiperandrogenismo - especialmente aqueles com hiperinsulinemia - não apresentam sensibilidade normal ao pulso de LH.⁹ Isso pode ser explicado pelos menores níveis de adiponectina observados durante a idade pré-púbere, que são capazes de afetar

a sensibilidade das células ovarianas ao aumento fisiológico da secreção de LH durante a puberdade precoce, contribuindo para o hiperandrogenismo persistente e desenvolvimento da SOP.¹⁰

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade, a resistência à insulina e a hiperinsulinemia são fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome do ovário policísticos. O conhecimento prévio dessa referência auxilia o médico na formulação precoce do diagnóstico, evitando o desenvolvimento de outras patologias que frequentemente associam-se à essa síndrome.

REFERÊNCIAS

- Winnykamien, I, Dalibón A, Knoblovits P. Síndrome de ovario poliquístico. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2017; 37(1): 10-20.
- Bridges NA, Cooke A, Healy MJR, Hindmarsh PC, Brook CGD. Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil Steril* 1993;60: 456–60.
- Yen SSC, Laughlin GA, Morales AJ. Interface between extra- and intraovarian factors in polycystic ovarian syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1993;687: 98–111.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS.* 2009; 6(7):2-9.
- Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018(48):103-114.
- Trottier A, Battista MC, Geller DH, Moreau B, Carpentier AC, Simoneau-Roy J, Baillargeon JP. Adipose tissue insulin resistance in peripubertal girls with first-degree family history of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1627-34.
- Torchen LC, Fogel NR, Brickman WJ, Papanicolaou R, Dunaif A. Persistent apparent pancreatic β -cell defects in premenarchal PCOS relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3855-62.
- Otto-Buczowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40-44.
- Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2012;77(4):332-7.
- Maliqueo M, Galgani JE, Pérez-Bravo F, Echiburú B, de Guevara AL, Crisosto N, Sir-Petermann T. Relationship of serum adipocyte-derived proteins with insulin sensitivity and reproductive features in pre-pubertal and pubertal daughters of polycystic ovary syndrome women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161(1):56-61.