

ESTUDO DOS MECANISMOS ENVOLVIDOS NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM PACIENTES COM SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA REVISÃO

STUDY OF MECHANISMS INVOLVED IN INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: A REVIEW

MARIANA BATISTA NASSIF^{1*}, AMANDA SUELEN SILVA², ANNA PAULA DE MELO ZANETTE³, ANDRES MARLO R. DE PAIVA⁴

1. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 2. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 3. Acadêmica do curso de graduação em Biomedicina da Universidade FUMEC; 4. Professor de Biomedicina da Universidade FUMEC.

* Universidade FUMEC. Rua Cobre, 200, Cruzeiro, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30310-190. nassifmariana.nassif@gmail.com

Recebido em 19/11/2016. Aceito para publicação em 16/01/2017

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos é a disfunção endócrina que mais acomete mulheres em fase reprodutiva. Sendo de caráter multifatorial, a síndrome é fortemente relacionada a resistência insulínica. **Objetivo:** Estudar os prováveis mecanismos envolvidos na Resistência à Insulina em mulheres com Síndrome dos Ovários Policísticos. **Métodos:** Tratou-se de uma revisão literária utilizando uma amostra contendo 16 artigos, de uma população de 168. **Resultado:** Foram encontradas cinco hipóteses principais: fosforilação da serina, polimorfismo em genes que estão envolvidos na secreção e ação da insulina (INS, INSR, IRS, PPAR-gama e/ou CAPN10); alterações gênicas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6); defeito nas células- β pancreáticas e deficiência no metabolismo dos esteroides. A fosforilação da serina é a hipótese mais citada e aceita pelos autores. **Conclusão:** Alguns mecanismos estão associados ao aparecimento da RI na SOP, sendo a fosforilação da serina o mecanismo mais citado e o mais provável de estar envolvido segundo os autores estudados. A heterogeneidade da doença leva a várias teorias sobre sua etiologia, podendo ser causada por diversos fatores e que somados a fatores ambientais contribuem para o aparecimento dos diferentes fenótipos da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome do ovário policístico, resistência à insulina, serina.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome is the endocrine dysfunction that most affects women in reproductive phase. Being multifactorial, the syndrome is strongly related to insulin resistance. **Objective:** To study the probable mechanisms involved in the appearance of Insulin Resistance in women with Polycystic Ovarian Syndrome. **Methods:** A literature review was carried out, using a sample with 16 articles from a popula-

tion of 168. **Result:** Five main hypotheses were found: serine phosphorylation, polymorphism in genes that are involved in insulin secretion and action (INS, INSR, IRS, PPAR-gamma and / or CAPN10); Proinflammatory gene alterations (TNF- α and IL-6); Defect in pancreatic β -cells and deficiency in steroid metabolism. Serine phosphorylation is the hypothesis most frequently accepted by the authors. **Conclusion:** Some mechanisms are associated with the appearance of IR in PCOS, with serine phosphorylation being the most cited and the most likely mechanism to be involved according to the authors studied. The heterogeneity of the disease leads to several theories about its etiology, and can be caused by several factors and added to environmental factors, contribute to the appearance of different phenotypes of the disease.

KEYWORDS: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, serine.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome dos Ovários policísticos (SOP) é a disfunção endócrina que mais acomete mulheres em fase reprodutiva¹. Estima-se que de 5 a 10% delas são afetadas por essa síndrome. Além disso, a SOP representa de 20 a 30% dos casos de infertilidade feminina².

A SOP é de caráter multifatorial e causada por um desequilíbrio hormonal. Alteração no ciclo menstrual, como amenorreia, infertilidade, hirsutismo e presença de cistos nos ovários são algumas de suas características. Se não tratada adequadamente, podem surgir doenças secundárias como diabetes mellitus tipo 2, complicações cardiovasculares e aumento do peso e pressão arterial¹.

Apesar dos avanços no conhecimento da doença, a etiopatogenia ainda não está totalmente esclarecida²; porém existem hipóteses, como relata Cerqueira (2010)²

de que alterações na produção de gonadotrofinas (GnRH), na liberação hipofisária dos hormônios luteinizantes (LH) e folículo estimulante (FSH), nas funções ovarianas e mais recentemente a resistência insulínica podem explicar o aparecimento da síndrome.

A insulina é um polipeptídeo que desempenha importante função na homeostase da glicose no organismo e é secretada pelas células β pancreáticas³. Segundo Pontes (2012)⁴ a Resistência à Insulina (RI) pode ser descrita como um estado metabólico, onde o mecanismo de homeostase da glicose não funciona adequadamente.

As alterações metabólicas da insulina identificadas na SOP são específicas e incluem redução na secreção, excreção hepática e na sinalização dos receptores de insulina. Estudos demonstram que a RI é uma das características da SOP, tendo uma incidência de 50 a 90%⁴.

Portanto, embasado nesses conhecimentos, o trabalho tem como objetivo estudar a possível relação entre a RI e a SOP e os mecanismos envolvidos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foi adotado como estratégia metodológica a revisão integrativa da literatura, sendo este um método de pesquisa que tem como objetivo analisar e sintetizar o conhecimento científico já existente sobre um determinado tema, construindo uma conclusão com base nos resultados obtidos em cada estudo⁵.

Para compor a população, foram selecionados artigos relacionados ao tema *Mecanismos envolvidos na resistência à insulina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos*. No levantamento da amostra, foram utilizados artigos dos bancos de dados LILACS e PUBMED e MEDLINE.

A população foi definida a partir dos descritores: Polycystic ovary syndrome e insulin resistance. Os critérios de inclusão foram: Artigos nos idiomas português e inglês; artigos que apresentaram como assuntos principais a Síndrome dos Ovários Policísticos e Resistência à insulina e limites abrangendo a esfera: humanos e feminino.

Tabela 1. População e Amostra.

Base de Dados	Estratégias de Busca	População	Amostra
PUBMED	(polycystic ovary syndrome[Title] AND insulin resistance[Title]) AND (Review, Humans) Filters: Review, Humans	49	10
MEDLINE	(síndrome do ovário policístico [Title] AND resistência a insulina [Title]) AND (Review, Humans) Filters: MEDLINE, síndrome do ovário policístico e resistência a insulina, feminino, inglês e português.	31	2
LILACS	(síndrome do ovário policístico e resistência a insulina) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS"))	88	4
Total		168	16

Fonte: Autoria própria.

3. RESULTADOS

Tabela 2. Resultados da amostra.

Título	Objetivo	Resultados	Conclusões
Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review (2013)	Estudar os polimorfismos em genes da insulina e a relação com o aumento do risco de desenvolvimento da SOP.	Não houve resultado consistente de associação entre qualquer gene devido a um número insuficiente de participantes no estudo.	Estudos genéticos foram feitos em populações do mundo, com diferenças étnicas, regionais, culturais e sociais, e que associados a fatores ambientais, hormonais e genéticos são responsáveis pela heterogeneidade e susceptibilidade ao desenvolvimento da SOP.
Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications (2012)	Relatar o histórico e os critérios utilizados para diagnosticar a SOP, bem como, entender as funções fisiológicas da insulina em seus tecidos alvos para compreender os mecanismos envolvidos na patologia da SOP.	Parece existir uma diminuição da capacidade de resposta à insulina, sugerindo um defeito em acontecimentos pós-receptor, devido a uma inibição da sinalização de insulina causada pela fosforilação da serina e a diminuição da tirosina quinase levando mulheres com SOP desenvolverem resistência à insulina.	Existem hipóteses que mecanismos moleculares da resistência à insulina na SOP envolve uma redução da insulina ao seu receptor, devido a autofosforilação do receptor defeituoso decorrente a mutações, ou auto-anticorpos nos mesmos.
Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome (2011)	Analisar a relação entre a síndrome do ovário policístico e a resistência à insulina.	A resistência à insulina desempenha o principal papel na patogênica da síndrome do ovário policístico.	Foi observado que a ação da insulina reflete em vários tecidos como: tecido adiposo, fígado, fibroblasto, músculo esquelético, ovário e no endométrio uterino. A resistência à insulina seletiva pode contribuir para hiperfunção do ovário, hiperandrogenismo adrenal e hiperplasia endometrial.
Participação dos androgênios adrenais na síndrome dos ovários policísticos (2010)	Utilizando os critérios de Roterdá, reavaliar a secreção de androgênios adrenais em pacientes com Hiperandrogenismo e SOP.	Hiperandrogenismo bioquímico foi identificado em 81%	Estudos mostraram que portadoras da SOP e resistência à insulina possui o DHEAS e androstenediona em menores concentrações, porque a insulina tem a capacidade de inibir a atividade da citocromo P45017α. A citocromo P450c17α parece ser estimulada ou desregulada pela hiperinsulinemia nas portadoras da SOP.

The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance (2008)	Estudar o metabolismo dos esteróides na SOP e a hipótese da fosforilação da serina no aparecimento da RI e hiperandrogenismo.	A hipótese da fosforilação da serina parece poder explicar duas das principais características da síndrome. Deficiência no metabolismo dos esteróides pode potencialmente explicar o excesso de esteróides sexuais na SOP.	A SOP é uma doença heterogênea, possuindo fenótipos clínicos semelhantes, mas diferentes processos fisiopatológicos. A hipótese da fosforilação da serina pode explicar as características da SOP – hiperandrogenismo e RI.	Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome (2006)	Estudar as potenciais respostas da RI nos tecidos de pacientes com SOP.	As ações mitogênicas e esteroidogênicas da insulina são normais na SOP, enquanto a ação metabólica fica prejudicada em múltiplos tecidos.	As ações metabólicas sobre o transporte da glicose estão prejudicadas nos adipócitos, células granulares, fibroblastos e células musculares. As ações mitogênicas e esteroidogênicas são normais na SOP. Um potencial defeito na sinalização da insulina que leva a elevada fosforilação da serina ou polimorfismo no IRS-1 parecem ser responsáveis pela RI.
Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome (2006)	Citar possíveis defeitos celulares que aumentem a susceptibilidade de desenvolver RI na SOP	A SOP está intimamente associada a RI, seja devido a defeitos hereditários nas células B pancreáticas ou após ligação da insulina ao seu receptor.	Defeitos na células β do pâncreas ou aumento na fosforilação da serina, que somados a fatores ambientais, podem desencadear a RI na SOP e seus fenótipos metabólicos.	Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina (2005)	Revisar sobre o diagnóstico, fisiopatologia e tratamento da síndrome do ovário policístico.	A hiperinsulinemia pode ser um dos principais fatores responsáveis pela desregulação da esteroidogênese.	A indução da fosforilação da serina no receptor de insulina e no citocromo P450-c17a pode ser uma proteína-quinase que causa juntamente a resistência à insulina e o hiperandrogenismo. A fosforilação da serina é geneticamente determinada.
Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina (2006)	Revisar sobre a síndrome metabólica, risco cardiovascular e o papel dos agentes sensibilizadores da insulina na SOP.	Mulheres jovens que possuem a SOP possuem um grande risco para desenvolverem doença cardiovascular. E a resistência à insulina é o que liga a SOP e a síndrome metabólica e ao aumento do risco cardiovascular.	A SOP possui alguns genes envolvidos à biossíntese, regulação e ação dos andrógenos, à ação e à secreção da insulina. O aumento da produção de andrógenos está relacionado ao aumento da expressão do gene CYP17. Esse aumento do gene CYP17 e a atividade do citocromo P450c17 promovem a secreção ovariana de andrógenos. A insulina faz com que diminua a produção de IGFBP-1 no fígado e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), promovendo assim o acréscimo dos níveis de andrógenos livres.	Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome (2004)	Descrever como a RI aumenta o risco das mulheres com SOP de desenvolverem outras patologias.	Dados comprovam que a RI contribui para o desenvolvimento de riscos cardiovasculares e diabetes.	A RI, seja devido a diminuição na produção da insulina ou defeito genético, associada a fatores ambientais (obesidade) aumentam o risco de pacientes com SOP de apresentar outras patologias secundárias a síndrome, como diabetes e complicações cardiovasculares.
Resistência Insulínica e Perfil Metabólico em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos de Peso Normal e Sobre-peso/Obesidade (2006)	Avaliar em portadoras da SOP que possuem peso normal e sobre-peso/obesas a sensibilidade à insulina e o perfil metabólico.	No grupo das mulheres que possuíam sobre-peso/obesas observou um aumento das médias de triglicérides, testosterona livre, níveis pressóricos, insulina, índices de resistência insulínica, e diminuição dos níveis de HDL.	Estudos mostram que tanto pacientes obesas e de peso normal possuem resistência à insulina, por se tratar de algo da própria síndrome, porém a obesidade agrava a RI, que procede de um defeito intrínseco do receptor da insulina, característico do aumento da fosforilação da serina.	Polycystic Ovary Syndrome, Hyperandrogenism and Insulin Resistance (2001)	Fazer uma revisão da relação da RI e o aumento excessivo de androgênios em pacientes com SOP	Defeito pós ligação de insulina, mutação no seu gene ou defeito na ativação de seus receptores podem estar relacionados aos fenótipos da SOP.	Um defeito pós ligação da insulina ao seu receptor que leva a fosforilação da serina; aumento na secreção pancreática da insulina devido a mutação no gene da insulina e defeitos na ativação dos receptores da insulina parecem poder explicar a RI na SOP.
Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and Its Clinical Implications (1997)	Revisar as evidências que indicam que a insulina contribua para o hiperandrogenismo na SOP e os principais efeitos da hiperinsulinemia.	Estudos sugerem que a hiperinsulinemia seja responsável pelo aparecimento do hiperandrogenismo em mulheres com SOP.	A hiperinsulinemia, através de dois mecanismos distintos (estimulação ovariana e redução nos níveis séricos de SHBG) resultam em aumento na produção ovariana de estrogênio e da testosterona circulante respectivamente.				

Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis (1997)	Compreender a atual ação da insulina na SOP, abordar áreas de controvérsias e propor hipóteses para esta associação.	A proteína quinase C mediada pela fosforilação da serina do receptor de insulina é importante na patogênese da RI. Há evidências que sugerem que o fator de necrose tumoral- α , a fosforilação da serina mediada pelo IRS-1 inibe a sinalização do receptor da insulina.	A ação da insulina é mediada através de uma ligação que ativa o receptor de tirosina quinase. Uma variedade de fosforilação e desfosforilação e cascatas de sinalização são, então, ativadas e conduzem as ações pleiotrópicas de insulina.
Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome (1996)	Compreender os mecanismos moleculares envolvidos na resistência a insulina em mulheres com a SOP e identificar defeitos no processo da ação da insulina.	A fosforilação da serina inibe a sinalização de insulina por diminuir atividade da tirosina quinase do receptor. Assim, este defeito em vias de sinalização de insulina pode causar resistência à insulina em mulheres com SOP.	Os múltiplos efeitos de um gene mediado por insulina é o resultado de receptores de insulina fosforilados que modulam vários substratos que regulam complexas e muitas vezes divergentes vias de sinalização

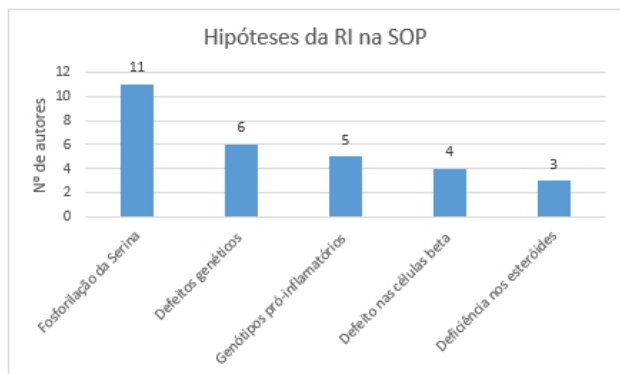


Figura 1. Hipóteses da RI na SOP. Fonte: Autoria própria.

4. DISCUSSÃO

A SOP é uma doença heterogênea, possuindo fenótipos clínicos semelhantes, mas diferentes processos fisiopatológicos que estariam relacionados a RI na síndrome. Dentre as hipóteses encontradas neste estudo, a mais citada é a fosforilação da serina, sendo seguida pelo polimorfismo em genes que estão envolvidos na secreção e ação da insulina (INS, INSR, IRS, PPAR-gama e/ou CAPN10); alterações gênicas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6); defeito nas células- β pancreáticas e deficiência no metabolismo dos esteróides. Todos esses mecanismos, associados a fatores ambientes como obesidade, idade e estilo de vida contribuem para o aparecimento da SOP.

A fosforilação da serina é um provável mecanismo capaz de explicar as duas principais características da síndrome – RI e hiperandrogenismo. Aproximadamente 50% das mulheres com SOP e RI parecem apresentar uma excessiva fosforilação da serina e uma diminuição da atividade da tirosina quinase^{6,7,8}.

Esse aumento na fosforilação da serina estaria relacionado com um defeito genético com aumento de sua função, o que poderia explicar a excessiva fosforilação da serina pós ligação da insulina nos seus receptores- α ^{8,9}. Nessa patologia, quando a insulina se liga ao seu receptor (receptor da insulina - IR), a serina é fosforilada nos IR- β , o que inibe a ativação da IRS-1 e IRS-2 e a fosforilação da tirosina. Ao acontecer isso, a transdução de sinais que normalmente acontece no citoplasma das células não é ativada, o que por consequência prejudica a ação metabólica da insulina. Entretanto a ação mitogênica da mesma não é afetada, o que poderia explicar uma produção exacerbada de androgênios nos ovários, levando ao hiperandrogenismo^{7,8,9,10,11,12}.

Não ocorrendo a ativação do IRS-1, a cascata de sinais intracelulares não é desencadeada. Dessa forma, não há ativação dos intermediários, que ajudam no transporte do GLUT-4 para a membrana celular (molécula responsável pela absorção da glicose pela célula). Esse defeito impede a captação da glicose, resultando na resistência insulínica e posteriormente em hiperinsulinemia^{6,12,7}.

Essa hipótese, além de desencadear a fosforilação da serina no IR- β , também leva ao aumento da atividade 17,20-liase da P450c17. A enzima 17,20-liase estaria relacionada a função esteroidogênica, diretamente ligada à via de produção de androgênios. Esse mecanismo poderia explicar o excesso de androgênios e consequentemente levar ao hiperandrogenismo^{7,8,11,13}. Embora a hipótese da fosforilação da serina forneça mecanismos biológicos comuns para a RI e hiperandrogenismo, mais estudos são necessários para identificar os genes específicos envolvidos, afim de comprovar ou refutar essa possibilidade^{8,10}.

Outra alternativa relevante para o aparecimento da RI na SOP é o polimorfismo em genes envolvidos nas vias de sinalização da insulina. O gene da insulina (INS) parece ser um forte candidato devido à presença de regiões com repetições em tandem de número variável (VNTR)^{11,14,15,16}. Segundo Zacur (2001)⁷, mutação no locus VNTR desse gene estaria relacionado ao aumento da secreção pancreática de insulina.

Deficiência em outros genes, como o do receptor da insulina (INRS), dos substratos do receptor da insulina (IRS), do PPAR- γ e o gene CAPN10 foram relacionados ao surgimento da RI, uma vez que alteração neles afetaria a secreção ou ação a insulina^{7,11,14,15,16}.

Alterações genéticas pró-inflamatórias também têm sido associadas a RI na SOP. Alguns estudos sugeriram que a RI seja consequência da obesidade, característica

presente em algumas mulheres acometidas pela síndrome. Como a obesidade causa a RI ainda não é claro, mas acredita-se que o Fator de necrose tumoral (TNF- α) esteja envolvido^{7,10,16,17,18}. Isso porque o TNF- α , que é produzido pelo tecido adiposo parece levar a hiperfosforilação dos resíduos da serina (IRS-1) e da enzima P450c17, resultando em uma diminuição da atividade da tirosina nos IR e aumento da atividade 17,20 liase respectivamente^{10,16,17,18}. Como consequência haveria diminuição da sensibilidade insulínica nos tecidos adiposo, hepático e muscular. Além disso, o TNF- α pode também ter uma ação inibitória sobre a ação do PPAR- γ , inibindo sua expressão e tendo como consequência um aumento da RI⁷.

A IL-6, outra citocina pró-inflamatória, teria também o seu papel na RI. Segundo Kuba (2006)¹⁸, essa citocina aumenta a síntese hepática de triglicerídeos e ácidos graxos livres, ambos agravantes da RI.

Defeito nas células- β pancreáticas tem sido associados como um dos fatores responsáveis por desencadear a RI. Defeito nessas células pode ocorrer tanto na ausência ou presença da obesidade e intolerância à glicose em mulheres com SOP^{9,11}. Possivelmente esse defeito é devido a uma alteração genética que leve a diminuição na secreção da insulina¹¹.

Mulheres com SOP normalmente demonstram aumento no níveis de esteróides. Segundo Bremmer (2008)⁸, uma das hipóteses é de que o aparecimento da RI seja uma consequência do aumento de esteróides. Esse fato é suportado pela ideia de que mulheres que apresentam distúrbios adrenais ou recebem testosterona, têm uma diminuição na sensibilidade da insulina. Entretanto alguns estudos têm comprovado que a RI seja a responsável pelo excesso desses hormônios, uma vez que estudos demonstram que mulheres acometidas por essa síndrome e que foram administradas com antagonistas de GnRH ou com algum composto anti-androgênico não tiveram alteração na RI ou Hiperinsulinemia^{13,8,7}.

5. CONCLUSÃO

Concluiu-se que existem várias hipóteses de mecanismos que estariam relacionados, como polimorfismo em genes que estão envolvidos na secreção e ação da insulina; alterações gênicas pró-inflamatórias; defeito nas células- β pancreáticas; deficiência no metabolismo dos esteroides e a fosforilação da serina. Esta última hipótese foi a mais citada e aceita pelos autores estudados. Mesmo havendo várias hipóteses que poderiam potencialmente explicar a RI na SOP, nenhum mecanismo é dito como responsável por todas as formas da SOP e mais estudos são necessários. Ressalte-se a importância que a SOP, por ser uma doença heterogênea, pode ser causada por diversos fatores, que associados a fatores ambientais

contribuem para o aparecimento dos diferentes fenótipos da doença.

REFERÊNCIAS

- [1] Pereira JM, Silva VO, Cavalcanti DSP. Síndrome do Ovário Policístico: Terapia Medicamentosa com Metformina e anticoncepcionais orais. *Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde*, 2015; 1(01):26-42.
- [2] Cerqueira JMC, Costa LOBF, Nogueira AAV, Silva DCC, Torres DOC, Santos ACO. Homocisteinemia em mulheres com síndrome dos ovários policísticos. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010; 32(3):126-132.
- [3] Yarak S, Bagatin E, Hassun KM, Parada MOAB, Filho ST. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, São Paulo, 2005; 80(04):395-410.
- [4] Pontes AG, Rehme MFB, Martins AMVC, Micussi MTABC, Maranhão TMO, Pimentão WP, Pontes A. Resistência à insulina em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: relação com as variáveis antropométricas e bioquímicas. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2012; 34(2):74-79.
- [5] Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paul Enferm*, São José do Rio Preto (SP), 2009; 22(4):434-438.
- [6] Book CB, Dunaif A. *Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome*. Springer-Verlag, Nova Iorque, 1996; 117-125.
- [7] Zaccaro HA. Polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, and insulin resistance. *OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA*, Baltimore, 2001; 1(1):21-31.
- [8] Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. Elsevier Inc, San Francisco, 2008; 89(5):1039-1048.
- [9] Dunaif A. *Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome*. Elsevier Inc, Chicago, 2006; 86(1):13-14.
- [10] Kandarakis ED, Dunaif A. *Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications*. Endocrine Reviews, Chicago, 2012; 33(6):1-50.
- [11] Schorder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JM. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Annals of medicine*, 2004; 36:426-439.
- [12] Ciaraldi, PT. *Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome*. Humana Press Inc., Totowa, 2006; 293-302.
- [13] Nestler JE. Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and Its Clinical Implications. Thieme Medical Publishers, Nova Iorque, 1997; 15(2):111-122.
- [14] Lakkakula BVKS, Thangavelu M, Godla UR. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J. Assist Reprod Genet*, Nova Iorque, 2013; 30(1):883-895.
- [15] Pauli JM, Khan NR, Wu X, Legro RS. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabetic Medicine*, Estados Unidos da América, 2011; 28:1445-1454.
- [16] Silva RC, Pardini DP, Kater CE. Síndrome dos Ovários Policísticos, Síndrome Metabólica, Risco Cardiovascular e o Papel dos Agentes Sensibilizadores da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2006; 50(2):281-290.

- [17] Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews*, Pensilvânia, 1997; 18(6):774-800.
- [18] Kuba VM, Cavalieri PM, CHristóforo AC, Junior RF, Caetano R, Coeli CM, *et al.* Resistência Insulínica e Perfil Metabólico em Pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos de Peso Normal e Sobrepeso/Obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab*, Rio de Janeiro, 2006; 50(6):1026-1033.