

DAIANA CRISTINA CHIELLI PEDROSO<sup>1</sup>

ANDERSON SANCHES MELO<sup>1</sup>

ADRIANA LÚCIA CAROLO<sup>1</sup>

CAROLINA SALES VIEIRA<sup>1</sup>

ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA<sup>1</sup>

ROSANA MARIA DOS REIS<sup>1</sup>

# Frequência e fatores de risco para síndrome metabólica em mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos

*Frequency and risk factors for metabolic syndrome in adolescents and adults women with polycystic ovary syndrome*

## Artigo Original

### Palavras-chave

Síndrome do ovário policístico  
Adolescente  
Obesidade  
Síndrome X metabólica

### Keywords

Polycystic ovary syndrome  
Adolescent  
Obesity  
Metabolic syndrome X

### Resumo

**OBJETIVOS:** Comparar a frequência de síndrome metabólica (SMet) e dos fatores de risco para esta síndrome em mulheres adultas e adolescentes do sudeste brasileiro com síndrome dos ovários policísticos (SOP). **MÉTODOS:** Estudo transversal, realizado com 147 pacientes que apresentavam diagnóstico de SOP e que foram divididas em dois grupos: Adolescência, constituído por 42 adolescentes com 13 a 19 anos e Adultas, composto por 105 mulheres com idade entre 20 e 40 anos. Foram avaliadas características clínicas (índice de massa corporal – IMC, índice de Ferriman, circunferência abdominal – CA e pressão arterial sistêmica), o volume ovariano médio, variáveis laboratoriais (perfil androgênico sérico, lipidograma, glicemia e insulina de jejum) e frequência da SMet. Os resultados foram expressos em média±desvio padrão. Utilizou-se regressão logística múltipla tendo como variável resposta a presença de SMet e como variáveis predictoras para SMet os níveis de testosterona total, insulina e IMC. **RESULTADOS:** A frequência de SMet foi aproximadamente duas vezes maior no grupo de mulheres adultas em relação às adolescentes com SOP (Adolescência: 23,8 versus Adultas: 42,9%, p=0,04). Entre os critérios definidores da SMet, apenas a variável qualitativa da pressão arterial sistêmica  $\geq 130/85$  mmHg foi mais frequente nas adultas (p=0,01). O IMC foi preditor independente para SMet em mulheres adolescentes (p=0,03) e adultas (p<0,01) com SOP; o nível sérico de insulina foi preditor para SMet apenas para o grupo de mulheres com SOP adultas (p<0,01). A média das CA foi maior nas mulheres de idade adulta (p=0,04). **CONCLUSÃO:** Mulheres com SOP adultas apresentam frequência de SMet duas vezes maior do que adolescentes com SOP do sudeste brasileiro. Embora o IMC esteja associado com a SMet em qualquer fase da vida da mulher com SOP, o nível sérico de insulina foi preditor independente apenas da SMet em pacientes com esse distúrbio na idade adulta.

### Abstract

**PURPOSE:** To compare the frequency of metabolic syndrome (MetS) and the risk factors associated with this syndrome in women from the Brazilian Southeast with polycystic ovary syndrome (POS) evaluated during adolescence and adult age. **METHODS:** This was a cross-sectional study conducted on 147 patients with a diagnosis of POS who were divided into two groups: Adolescents, 42 adolescents aged 13 to 19 years, and Adults, 105 women aged 20 to 40 years. The following factors were evaluated: clinical characteristics (body mass index – BMI, Ferriman index, abdominal circumference – AC, and systemic arterial pressure), mean ovarian volume, laboratory variables (serum androgen profile, lipid profile, glycemia, and fasting insulin), and frequency of MetS. The results were expressed as mean±standard deviation. We used multiple logistic regression with the response variable being the presence of MetS and the predictor variables the levels of total testosterone, insulin and BMI. **RESULTS:** The frequency of MetS was approximately twice higher in the group of adult women compared to the adolescents with POS (Adolescents: 23.8 vs. Adults: 42.9%, p=0.04). Among the defining criteria of MetS, only the qualitative variable of systemic arterial pressure  $\geq 130/85$  mmHg was more frequent among the adult women (p=0.01). The BMI was an independent predictor of MetS among the adolescent (p=0.03) and adult women (p<0.01) with POS. Serum insulin level was a predictor of MetS only among adult women with POS (p<0.01). AC was greater among adult women (p=0.04). **CONCLUSION:** Adult women with POS have a twice higher frequency of MetS than adolescents with POS from the Brazilian Southeast. Although the BMI is associated with the development of MetS in any phase of life in women with POS, serum insulin level was an independent predictor of MetS only among adult women with this disorder.

### Correspondência

Rosana Maria dos Reis  
Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto/USP  
Avenida Bandeirantes 3900 – Campus Universitário  
CEP: 14049-900  
Ribeirão Preto (SP), Brasil

### Recebido

24/06/2012

### Aceito com modificações

03/08/2012

Trabalho realizado no Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

<sup>1</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino reprodutivo que acomete cerca de 5 a 14% das mulheres na idade reprodutiva<sup>1</sup>. Evidências sugerem que a SOP tenha origem na vida intrauterina, com manifestações clínicas e metabólicas ao longo da infância e puberdade, embora seu diagnóstico possa ser realizado apenas na adolescência<sup>2,3</sup>.

As alterações metabólicas da SOP estão relacionadas principalmente à resistência insulínica (RI) e obesidade visceral<sup>4</sup>. Como essas comorbidades são os principais fatores determinantes da síndrome metabólica (SMet), é possível que essas mulheres apresentem maior risco para desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica e do diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>5</sup>. Devido à presença da obesidade e da RI em adolescentes com SOP<sup>6</sup>, a identificação dessas alterações em fase precoce da vida pode reduzir a incidência de complicações cardiovasculares durante o climatério e senilidade, embora ainda não existam estudos de seguimento que confirmem essa associação.

Apesar do metabolismo da mulher ser diferente de acordo com a faixa etária<sup>7</sup>, adolescentes com SOP podem apresentar alterações metabólicas semelhantes a pacientes de idade reprodutiva com esse distúrbio<sup>6</sup>. Em vista da etiologia multifatorial, da heterogeneidade da SOP e dos seus distúrbios metabólicos<sup>8</sup> e da prevalência variável de acordo com a etnia da população estudada<sup>9</sup>, é fundamental avaliar se existem riscos específicos identificáveis em diferentes faixas etárias para determinado grupo populacional com a finalidade de se estabelecer medidas precoces de prevenção e tratamento. Assim, o objetivo deste estudo foi comparar a frequência de SMet e dos seus critérios definidores da SMet em mulheres do sudeste brasileiro com SOP avaliadas na adolescência e na idade adulta.

## Métodos

Tratou-se de um estudo transversal na qual foram incluídas 147 pacientes que apresentavam diagnóstico de SOP estabelecido pelos critérios do Consenso de Rotterdam ASRM/ESHRE<sup>10</sup>. Essas mulheres foram divididas em dois grupos: Adolescência, constituído por 42 adolescentes com 13 a 19 anos de idade que haviam apresentado menarca pelo menos 2 anos antes da idade de inclusão neste estudo; Adultas, composto por 105 mulheres entre 20 e 40 anos de idade. O grupo de adolescentes foi selecionado do ambulatório de Ginecologia Infante Puberal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP) e as mulheres adultas foram recrutadas do ambulatório de Ginecologia Endócrina

do mesmo serviço, durante o período de janeiro 2010 a junho 2011. A inclusão dessas mulheres foi realizada de forma consecutiva, imediatamente após o diagnóstico da SOP e previamente à prescrição de tratamento comportamental (mudança de hábitos para perda de peso) ou hormonal.

Como critérios de exclusão foram considerados a gestação/amamentação; tabagismo; uso atual ou nos últimos três meses de medicações antiandrogênicas, anticoncepcional oral, vaginal ou transdérmico, e contraceptivo hormonal injetável; implante ou dispositivo intrauterino no período de seis meses antes do diagnóstico de SOP; uso de hipolipemiantes, anti-hipertensivos e/ou hipoglicemiantes. Assim como, as condições clínicas de endocrinopatias associadas à anovulação e hiperandrogenismo (hiperprolactinemia, hiperplasia congênita da suprarrenal formas clássica e não clássica, tireoidopatias, tumores produtores de androgênio e síndrome/doença de Cushing); diabetes mellitus tipo 1 e 2; hipertensão arterial sistêmica; presença de doenças autoimunes; dislipidemia familiar; doença cardiovascular estabelecida e puerpério menor ou igual a 12 semanas.

Todas as participantes deste estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMRP-USP.

Os dados clínicos e laboratoriais das mulheres com SOP foram obtidos imediatamente após o diagnóstico da anovulação crônica. As avaliações laboratorial e ultrassonográfica foram realizadas entre o 3º e o 5º dia do ciclo menstrual, após período de jejum de 12 h. Na presença de amenorreia, os exames foram realizados em programação aleatória (desde que a ultrassonografia não mostrasse imagem de corpo lúteo ou folículo  $\geq 10$  mm).

Em relação à anamnese e ao exame físico, foram consideradas as seguintes variáveis: idade no momento da avaliação; caracterização do ciclo menstrual (oligomenorreia, amenorreia ou regular – intervalos de 24–32 dias  $\pm 3$  dias e duração de 3–7 dias); sinais de hiperandrogenismo clínico (acne, alopecia e hirsutismo – definido por índice de Ferriman modificado  $\geq 8$ )<sup>11</sup>; peso (P); altura (A); índice de massa corporal (IMC) – definido como  $P(\text{kg})/A(\text{m}^2)$ ; pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e a medida da circunferência abdominal (CA).

Após a avaliação clínica, foram coletados 20 mL de sangue total em tubo sem anticoagulante. No máximo 2 h após a coleta das amostras, o material foi centrifugado a 2.500 rpm (1.600 g) em temperatura ambiente (média de 22°C, com variação entre 18 e 24°C por 10 min para separação do soro. A seguir, o soro foi transferido para tubos cônicos de material plástico (BD-Becton Dickinson, Plymouth, United Kingdom) para manter o pH e esses foram submetidos ao processamento.

A glicemia de jejum foi analisada pelo método de oxidação usando-se o *kit* Konelab 60i e aparelho Wiener Lab® (Rosario, Argentina). A insulina de jejum foi avaliada por quimiluminescência através do aparelho DPC Immulite® 2000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). O perfil androgênico (testosterona total, 17 hidroxiprogesterona e sulfato de deidroepiandrosterona — DHEAS) foi analisado por radioimunoensaio, usando-se o cintilador Tri Carb 2100 TR (Packard® Instrument Company, Illinois, USA).

Em relação ao perfil lipídico, o colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides foram dosados pelo método enzimático, através do aparelho BT 3000 plus (Wiener lab®, Rosario, Argentina). A concentração sérica de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada a partir da fórmula de Friedewald: LDL-colesterol=colesterol total-(HDL+TG/5), uma vez que não havia dosagem de triglicérides (TG) superior a 400 mg/dL nas amostras das pacientes incluídas<sup>12</sup>.

O aparelho de ultrassonografia utilizado para o cálculo do volume ovariano médio (VOM)<sup>13</sup> e para classificação de micropolicistose ovariana (presença de 12 ou mais folículos em pelo menos um dos ovários)<sup>10</sup> foi o Voluson 730 (GE Medical Care, Kretz, Áustria).

O diagnóstico de SOP nas mulheres adolescentes considerou a presença dos três critérios definidores do Consenso de Rotterdam<sup>8</sup>, enquanto que no grupo de pacientes adultas o diagnóstico foi realizado pela presença de, no mínimo, dois dos seguintes critérios: (1) anovulação crônica caracterizada por ciclos menstruais com intervalo >35 dias (oligomenorreia) ou amenorreia (ausência do fluxo menstrual por pelo menos três ciclos consecutivos); (2) hiperandrogenismo clínico (acne, alopecia e/ou hirsutismo)/laboratorial (testosterona total >80 ng/dL ou DHEAS >300 ng/dL e (3) presença de ≥12 folículos entre 2 e 9 mm ou volume ovariano >10 cm<sup>3</sup> na ultrassonografia<sup>10</sup> (para adolescentes considerou-se apenas o volume ovariano)<sup>8</sup>. A SMet foi definida pelo Consenso NCEP modificado<sup>5</sup>, pela presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: CA ≥88 cm, glicemia ≥100 mg/dL, triglicéridios ≥150 mg/dL, HDL <50 mg/dL e pressão arterial – PA ≥130/85 mmHg.

### ■ Análise estatística

Para verificação da distribuição normal das variáveis quantitativas foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Quando a distribuição normal esteve presente, utilizou-se o teste *t* não pareado para a comparação; na ausência dessa característica foi utilizado o teste Mann-Whitney. As variáveis quantitativas (idade, IMC, CA, Ferriman, VOM, PAS, PAD, testosterona, DHEAS, 17-hidroxiprogesterona, glicemia, insulina de jejum e lipidograma) foram representadas em média ± desvio

padrão (DP). Para variáveis qualitativas (PA, CA, glicemia, HDL, triglicérides) foi utilizado o teste de Fisher ou  $\chi^2$ . Foi realizada a regressão logística múltipla tendo como variável resposta a presença de SMet e como variáveis preditoras os níveis de testosterona total, o IMC e o nível sérico de insulina. A análise estatística foi realizada pelo software SAS versão 9.0 (SAS Institute Inc., North Carolina University, NC, USA).

## Resultados

Entre as variáveis clínicas, a medida média da CA das adolescentes (92,9 ± 13,9 cm) foi menor do que nas adultas (99,0 ± 16,6 cm, *p* = 0,04), assim como a PAD (Adolescência: 75,5 ± 6,1 mmHg *versus* Adultas: 79,0 ± 11,0 mmHg, *p* = 0,02). As demais variáveis clínicas não diferiram entre os grupos (Tabela 1).

O nível sérico do colesterol total (Adolescência: 163,6 ± 29,4 mg/dL *versus* Adultas: 187,8 ± 39,1 mg/dL, *p* < 0,0001) e de LDL (Adolescência: 90,7 ± 31,6 mg/dL *versus* Adultas: 113,6 ± 33,7 mg/dL, *p* < 0,0001) foram mais elevados no grupo de mulheres adultas com SOP (Tabela 2).

A frequência de SMet foi aproximadamente duas vezes maior no grupo de mulheres adultas em relação às adolescentes com SOP (Adolescência: 23,8% *versus* Adultas: 42,9%, *p* = 0,04). Entre os critérios definidores da SMet, apenas a variável qualitativa da PA sistêmica ≥ 130/85 mmHg se mostrou diferente entre os grupos (Adolescência: 16,7% *versus* Adultas: 39%, *p* = 0,01) (Tabela 3).

A análise multivariada dos fatores relacionados à SMet demonstrou que apenas o IMC foi preditor independente para SMet em mulheres adolescentes com SOP, com *odds* bruto 1,25 (IC95% 1,06–1,48) e *odds* ajustado 1,23 (IC95% 1,03–1,47, *p* = 0,03). Por outro lado, nas mulheres adultas com SOP foram preditores independentes para SMet, o IMC com *odds* bruto 1,25 (IC95% 1,15–1,36) e

**Tabela 1.** Variáveis clínicas e ultrassonográficas das mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos padrão

Variável	Adolescentes (n=42)	Adultas (n=105)	Valor p
Idade (anos)	16,9 ± 1,5	29 ± 4,4	0,01
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 ± 5,6	31,9 ± 8,2	NS
CA (cm)	92,9 ± 13,9	99 ± 16,6	0,04
Ferriman	8,5 ± 6,3	8,1 ± 5,3	NS
VOM (cm <sup>3</sup> )	12,1 ± 4,3	12,2 ± 4,6	NS
PAS (mmHg)	118,4 ± 10,4	122,5 ± 18,7	NS
PAD (mmHg)	75,5 ± 6,1	79 ± 11	0,02

Variáveis quantitativas representadas em média ± desvio padrão.

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; VOM: volume ovariano médio; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NS: estatisticamente não significante.

**Tabela 2.** Comparação entre as variáveis laboratoriais das mulheres adolescentes e adultas com síndrome dos ovários policísticos

Variável	Adolescentes (n=42)	Adultas (n=105)	Valor p
Testosterona (ng/dL)	79,4±32,5	82,6±35,6	NS
DHEAS (ng/dL)	147,8±77,1	128±72,5	NS
17-OH-progesterona (ng/dL)	100,5±87,3	80±59	NS
Glicemia jejum (mg/dL)	85,1±11,3	90,8±19,4	NS
Insulina jejum (µU/mL)	14,1±11,2	14,5±16,3	NS
Colesterol Total (mg/dL)	163,6±29,4	187,8±39,1	0,01
HDL (mg/dL)	50,8±22,7	47,1±12,2	NS
LDL (mg/dL)	90,7±31,6	113,6±33,7	0,01
Triglicérides (mg/dL)	110,1±61,1	130,6±74,1	NS

Variáveis quantitativas representas em média±desvio padrão.

DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona; 17-OH-progesterona: 17-hidroxiprogesterona; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; NS: estatisticamente não significante.

**Tabela 3.** Análise da frequência e das variáveis qualitativas definidoras da síndrome metabólica\*

Variáveis	Adolescentes (n=42) n (%)	Adultas (n=105) n (%)	Valor p
PA≥130/85 mmHg	7 (16,7)	41 (39,0)	0,01
CA≥88 cm	25 (59,5)	76 (72,4)	NS
GJ≥100 mg/dL	2 (4,8)	18 (17,1)	NS
HDL<50 mg/dL	25 (59,5)	72 (68,6)	NS
TG≥150 mg/dL	4 (13,0)	2 (5,3)	NS
Frequência de SMet	10 (23,8)	45 (42,9)	0,04

\* Critérios definidos pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) modificado pela *Association/National Heart*<sup>19</sup>.

PA: pressão arterial sistêmica; CA: circunferência abdominal; GJ: glicemia de jejum; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides; SMet: síndrome metabólica; NS: estatisticamente não significante.

odds ajustado 1,20 (IC95% 1,10–1,31,  $p<0,01$ ) e o nível sérico de insulina com odds bruto 1,17 (IC95% 1,09–1,26) e odds ajustado 1,12 (IC95% 1,03–1,22,  $p<0,01$ ). No entanto, a variável testosterona, como fator preditivo de SMet, não teve associação significativa nas mulheres adultas e adolescentes com SOP.

## Discussão

O presente estudo demonstrou que a frequência de SMet foi aproximadamente duas vezes maior entre mulheres adultas com SOP em relação a pacientes adolescentes com esse distúrbio. Embora o IMC tenha apresentado relação com o desenvolvimento de SMet tanto na idade adulta quanto na adolescência de mulheres com SOP, o

nível sérico de insulina foi o principal fator associado à frequência elevada de SMet durante a idade adulta.

Apesar da evidência de que mulheres com SOP apresentam risco elevado para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>14</sup> e DM2<sup>15</sup> após a quarta década de vida, os dados do presente estudo demonstraram que os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações metabólicas associadas à SOP podem surgir durante a adolescência, visto que 23,8% das adolescentes apresentaram o diagnóstico de SMet. Essa frequência foi similar a demonstrada nos EUA (26%)<sup>16</sup> e aproximadamente o dobro da frequência encontrada na Itália (9,4%)<sup>17</sup> e Austrália (11,8%)<sup>18</sup>. Essa discordância regional na frequência de SMet entre adolescentes com SOP pode ser secundária à influência da etnia, ambiente e de hábitos alimentares, embora outros fatores, como o componente genético, também apresentem importância<sup>1</sup>.

Evidências sugerem que as alterações relacionadas à SOP se iniciam em fases precoces da vida, incluindo a presença de RI na infância<sup>1,2</sup>. No presente estudo, o nível sérico de insulina não se associou ao desenvolvimento de SMet em adolescentes com SOP, mas essa característica foi preditora independente da SMet quando se analisou mulheres com SOP na idade adulta. Entretanto, as pacientes adultas do presente estudo tiveram valores médios de medida da CA mais elevados, característica que poderia justificar esse resultado, porque a obesidade central está relacionada ao desenvolvimento de alterações do metabolismo da glicose<sup>5</sup>.

Há relato na literatura de frequência elevada de SMet em adolescentes com SOP não associada à hiperinsulinemia, mesmo na presença de obesidade<sup>19</sup>, dados esses que estão de acordo com nossos achados. Entretanto, a SMet em adolescentes com SOP também foi demonstrada associada à obesidade e RI em outros estudos<sup>17,20</sup>. A etiologia multifatorial da SOP<sup>10</sup> e da SMet<sup>5</sup> poderia justificar essa controvérsia na literatura.

As mulheres adultas com SOP apresentaram maior frequência da pressão arterial ≥130/85 mmHg na definição de SMet. Essa característica, associada à medida de CA aumentada e os altos níveis de insulina, relacionadas ao desenvolvimento de SMet em mulheres adultas, representam fatores de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica<sup>5</sup>, característica ainda não confirmada em estudos de seguimento considerando mulheres com SOP.

Para minimizar a divergência da literatura em relação aos diferentes critérios existentes para definir a SMet, tanto em adolescentes<sup>21</sup>, quanto em adultos<sup>5</sup>, estabelecemos os mesmos critérios definidores de SMet para as mulheres deste estudo. No entanto, essa pode ser considerada uma limitação do mesmo, pois dificulta a comparação dos nossos resultados com dados de outros autores.

Uma explicação para a diferença na frequência de SMet quando se compara as duas faixas etárias, é que as adolescentes foram menos expostas à doença. As mulheres adultas com SOP por estarem expostas a alterações metabólicas por mais tempo, podem conseqüentemente apresentar aumento do risco para doenças cardiovasculares.

Em conclusão, mulheres adultas com SOP apresentam frequência de SMet duas vezes maior do que adolescentes com SOP do sudeste brasileiro. Embora o IMC esteja

associado com o desenvolvimento de SMet em qualquer fase da vida da mulher com SOP, o nível sérico de insulina foi preditor independente apenas da SMet em pacientes com esse distúrbio na idade adulta.

## Agradecimentos

Fonte de financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo 136404/2009-0.

## Referências

- Melo AS, Vieira CS, Barbieri MA, Rosa-e-Silva AC, Silva AA, Cardoso VC, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Human Reprod.* 2010;25(8):2124-31.
- Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(5):667-72.
- de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(Suppl 1):S4-5.
- Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1702-9.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
- Silfen ME, Denburg MR, Manibo M, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, metabolic, and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4682-8.
- Montonen J, Boeing H, Schleicher E, Fritsche A, Pischon T. Association of changes in body mass index during earlier adulthood and later adulthood with circulating obesity biomarker concentrations in middle-aged men and women. *Diabetologia.* 2011;54(7):1676-83.
- Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.e25.
- Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):477-88.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21(11):1440-7.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
- Griffin IJ, Cole TJ, Duncan KA, Hollman AS, Donaldson MD. Pelvic ultrasound measurements in normal girls. *Acta Paediatr.* 1995;84(5):536-43.
- Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16(3):556-60.
- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):347-63.
- Rossi B, Sukalich S, Droz J, Griffin A, Cook S, Blumkin A, et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4780-6.
- Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. Hyperandrogenemia influences the prevalence of the metabolic syndrome abnormalities in adolescents with the polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(5):335-43.
- Hart R, Doherty DA, Mori T, Huang RC, Norman RJ, Franks S, et al. Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2347-53, 2353.e1.
- Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. 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.* 2006;91(2):492-7.
- Rahmanpour H, Jamal L, Mousavinasab SN, Esmailzadeh A, Azarkhish K. Association between polycystic ovarian syndrome, overweight, and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(3):208-12.
- Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, de Andrade KS, Krueh LF. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. *J Pediatr (Rio J).* 2012. [Epub ahead of print]