



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Isabel Cristina da Silva Bouzas

**Alteração do ciclo menstrual na adolescência:
manifestação precoce da Síndrome Metabólica?**

Rio de Janeiro

2010

Isabel Cristina da Silva Bouzas

**Alteração do ciclo menstrual na adolescência:
manifestação precoce da Síndrome Metabólica?**



Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Cláudia Braga Monteiro Abadesso Cardoso

Rio de Janeiro

2010

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

B782 Bouzas, Isabel Cristina da Silva.

Alteração do ciclo menstrual na adolescência: manifestação precoce da síndrome metabólica? / Isabel Cristina da Silva Bouzas. – 2010.
76 f : il.

Orientadora: Cláudia Braga Monteiro Abadesso Cardoso.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Ciclo menstrual - Teses 2. Adolescência - Teses. 3. Síndrome metabólica - Teses. 4. Resistência à insulina - Teses. 5. Síndrome do ovário policístico - Teses.I. Braga, Cláudia. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas.III. Título.

CDU 618.17-008.8-053.7

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Isabel Cristina da Silva Bouzas

**Alteração do ciclo menstrual na adolescência:
manifestação precoce da Síndrome Metabólica?**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 14 de julho de 2010.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Cláudia Braga Monteiro Abadesso Cardoso (Orientadora)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dra. Maria Cristina Caetano Kuschnir
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dra. Lenora Maria Camarate Silveira Martins Leão
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dra. Kátia Telles Nogueira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Marcos Vianna Lacerda de Almeida
Faculdade de Medicina - UNIRIO/UNIGRANRIO

Rio de Janeiro

2010

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, amigo e colega, Dr. Jorge Rodeiro, e à minha filha e futura colega,
Daniela Bouzas Rodeiro.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a São Jorge, pois sem Eles nada seria possível.

À Andrea, Cristina e Jorge, amigos essenciais nesta trajetória.

À Prof^a. Dra. Cláudia Braga, minha orientadora, pelo incentivo, apoio e companheirismo no desenvolvimento deste trabalho.

À Rosangela Noé, pela enorme paciência e incentivo, e pelos valiosos ensinamentos não só área de estatística, mas no pensamento científico.

À Prof^a. Dra. Andrea Brandão, pela grande contribuição no início deste trabalho.

Ao Prof. Dr. José Augusto Messias, diretor do Núcleo de Saúde do Adolescente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pelo apoio e incentivo.

À Prof^a. Dra. Alexandra Monteiro, pelas ultra-sonografias realizadas neste trabalho.

À Prof^a Dra. Evelyn Eisenstein, minha eterna professora, por tudo.

Ao Marcos Antonio Borges e à sua equipe, pela ajuda no Laboratório de Endocrinologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

RESUMO

BOUZAS, Isabel. *Alteração do ciclo menstrual na adolescência: manifestação precoce da Síndrome Metabólica?* 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2010.

Na última década, surgiram evidências de que a Síndrome Metabólica (SM), relatada de forma crescente entre adolescentes, tem início na vida intrauterina e seus sinais e sintomas já estão presentes na adolescência, porém, ainda faltam critérios diagnósticos específicos para essa faixa etária. O ciclo menstrual representa o resultado do funcionamento normal não apenas do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário (HHO), do útero e do aparelho genital, mas também, do equilíbrio metabólico do organismo. Alterações no ciclo menstrual podem representar sinais de desequilíbrio e anormalidade. A SM está também relacionada à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), disfunção ovariana caracterizada por oligoanovulação, hiperandrogenismo e/ou ovários policísticos. A resistência à insulina (RI) tem um papel central na fisiopatologia e na inter-relação dos componentes tanto da SM como também da SOP. A RI é compensada pelo aumento da produção de insulina pelas células beta pancreáticas, e essa hiperinsulinemia compensatória tem conseqüências no endotélio, nos fatores inflamatórios, no metabolismo glicídico e lipídico, além de afetar o ciclo menstrual pelo estímulo da androgênese ovariana, suprimindo a SHBG e possivelmente alterando o padrão da secreção pulsátil do GnRH. Estas alterações menstruais podem apresentar-se de forma precoce, antes das alterações metabólicas da RI, portanto, a avaliação atenta do padrão menstrual de adolescentes pode representar um valioso sinal que alerta para o risco metabólico e cardiovascular. Avaliamos o comportamento de parâmetros da Síndrome Metabólica e sua relação com o ciclo menstrual em adolescentes através de um estudo observacional transversal com 59 adolescentes do sexo feminino entre 12 e 19 anos e presença de pelo menos um dos seguintes fatores de risco para SM: Sobrepeso - Obesidade - “*Acantose Nigricans*”. Todas as adolescentes foram submetidas a uma avaliação clínica com levantamento de dados antropométricos, e laboratoriais composta de: Glicose de Jejum, Colesterol Total, HDL-Colesterol, Triglicerídeos, Teste Oral de Tolerância a Glicose (Glicose 120), Insulina pré (insulina jejum), pós TOTG (insulina 120), Folículo-Estimulante (FSH), Hormônio Luteinizante (LH), Testosterona Total (TT), Androstenediona, Foram criados 2 grupos: G-1- adolescentes com ciclos irregulares, e G-2- adolescentes com ciclos regulares. Das 59 adolescentes avaliadas, 36 formaram o G-1, e 23 o G-2. A média da idade ginecológica foi de 4,5 anos e da menarca 11,3 anos. Na análise estatística das diferenças nas variáveis clínicas e laboratoriais entre os grupos, observou-se que o G-1 apresentou: Cintura ($p=0,026$), Insulina de jejum ($p=0,001$), Glicose 120 ($p=0,002$), insulina 120 ($p=0,0001$), HOMA-IR ($p=0,0008$), Triglicerídeos ($p=0,013$), SM ($p<0,0001$) e SOP ($p<0,0001$) significativamente maiores e QUICK ($p=0,008$), G/I ($p=0,002$), HDL ($p=0,001$) significativamente menores que o G-2. (88,8% das adolescentes com ciclos irregulares no ultimo ano apresentavam irregularidade desde a menarca. Estes resultados demonstram uma associação significativa entre a irregularidade menstrual, RI, SM e SOP na população estudada. Todas as adolescentes com diagnóstico de SM apresentavam irregularidade desde a menarca e destas, 93,5% tiveram o diagnóstico de SOP. O nosso estudo chama a atenção para o comportamento do ciclo menstrual na adolescência em relação aos riscos cardiovasculares e metabólicos, sinalizando assim que outros estudos precisam ser desenvolvidos nesta população.

Palavras-chave: Ciclo Menstrual. Adolescência. Síndrome Metabólica. Resistência Insulínica. Síndrome dos Ovários Policísticos.

ABSTRACT

Evidences have appeared throughout the last decade that the metabolic syndrome (MS) (increasingly reported among teens) begins in intra-uterine life and its signs and symptoms are already present in adolescence. Nevertheless, specific diagnostic criteria for this age group are missing. The menstrual cycle represents the result of the normal functioning not only of the hypothalamus-hypophysis-ovarian axis (HHO), the uterus, and the genital apparatus, but also of the metabolic balance of the body. Menstrual cycle alterations may represent signs of imbalance and abnormality. MS is also linked to premature pubarche due to premature adrenarche and polycystic ovary syndrome (PCOS) characterized by an ovarian dysfunction oligoanovulação, hyperandrogenism and/or polycystic ovaries. Insulin resistance (IR) has a central role in the pathophysiology and interrelation of components of MS and also of PCOS. Insulin resistance is compensated by increased insulin production by pancreatic beta cells. The compensatory hyperinsulinemia has consequences in the endothelium, inflammatory factors, glucose and lipid metabolism and affect the menstrual cycle by stimulating ovarian androgen, suppressing SHBG and possibly altering the pattern of pulsatile secretion of GnRH. These menstrual changes may present themselves at an early stage, before the metabolic changes of IR, so the careful assessment of the menstrual patterns of adolescents may represent a valuable warning sign for cardiovascular and metabolic risk. Evaluate the behavior of parameters of metabolic syndrome and its relation to the menstrual cycle in adolescents. Observational, transversal-cut study with 59 female adolescents between 12 and 19 years of age, and the presence of at least one of the following risk factors for MS; 1- Overweight, Obesity and “*Acanthosis Nigricans*”. All the adolescents underwent a clinical evaluation, with gathering of anthropometric data, and laboratory evaluation composed of: evaluation of fasting glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, Oral Glucose Tolerance Test after 120 minutes (Glucose-120), insulin pre-(fasting insulin), insulin post-OGTT-120 (insulin 120), *Follicle-stimulating hormone (FSH)*, *Luteinizing hormone (LH)*, Total Testosterone (TT), Androstenedione. Two groups were created. G-1 adolescents with irregular cycles G-2 with regular menstrual cycles. From the 59 adolescents evaluated, 36 formed G-1 and 23 formed G-2. The average gynecological age was 4,5 years, and of the menarche 11,3 years. In the statistical analysis of the differences in clinical and laboratory variables between the groups, it was observed that G-1 Waist ($p=0,026$), Fasting Insulin ($p=0,001$), Glucose 120 ($p=0,002$), Insulin 120 ($p=0,0001$), HOMA IR ($p=0,0008$), Triglyceride ($p=0,013$), SM ($p<0,0001$) e SOP ($p<0,001$) significantly higher and QUICK ($p=0,008$), G/I ($p=0,002$) and HDL ($p=0,001$) significantly lower than G-2. (88,8% of adolescents with irregular cycles in the past year showed irregularity since menarche). This study shows a significant association between menstrual irregularity, IR, MS and PCOS in this population. All adolescents diagnosed with MS had irregularity since menarche and of these 93.5% were diagnosed with PCOS. Our study draws attention to the behavior of the menstrual cycle in adolescence in relation to cardiovascular and metabolic risks, thus signaling that further studies need to be developed in this population.

Keywords: Menstrual Cycle. Adolescents. Metabolic Syndrome. Insulin Resistance. Polycystic Ovary Syndrome.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Propostas para a caracterização da SM em adultos	16
Quadro 2 -	Definição da IDF (<i>International Diabetes Federation</i>) para SM em adultos	16
Quadro 3 -	Definições publicadas para SM em crianças e adolescentes	19
Quadro 4 -	Definição da IDF para SM em crianças e adolescentes	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descritiva geral das variáveis numéricas clínicas e laboratoriais	39
Tabela 2 -	Frequência das variáveis categóricas clínicas e laboratoriais	40
Tabela 3 -	Frequência das variáveis categóricas clínicas/laboratoriais, segundo o ciclo menstrual	42
Tabela 4 -	Comportamento das variáveis numéricas clínicas/laboratoriais, segundo o ciclo menstrual.....	43
Tabela 5 -	Análise das variáveis numéricas clínicas e laboratoriais, segundo a SM ..	45
Tabela 6 -	Análise das variáveis categóricas clínicas/laboratoriais, segundo a SM ...	46
Tabela 7 -	Análise das variáveis numéricas clínicas/laboratoriais, segundo o ciclo menstrual desde a menarca	47
Tabela 8 -	Análise das variáveis categóricas clínicas/laboratoriais, segundo o ciclo menstrual desde a menarca	48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologist
ADA	American Diabetes Association
CT	Colesterol Total
DCA	Doença Cardiovascular Aterosclerótica
DCV	Doença Cardiovascular
DHEA	Deidroepiandrosterona
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
E2	Estradiol
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GH	Growth Hormone
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	High Density Lipoprotein Colesterol
HOMA	Homeostase Model Assessment
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IGFBP-1	Proteína Ligante de Fator do Crescimento Semelhante 1
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Hormônio Luteinizante
NCEP	National Cholesterol Education Program
NIH	National Institute of Health
NCH	National Center for Health Statistics
NESA	Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão Arterial
PAI	Plasminogênio Ativador Inibidor
PCR	Proteína C Reativa
PIG	Pequeno para Idade Gestacional
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PRL	Prolactina
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RI	Resistência Insulínica
RNA	Ácido Ribonucléico
SHBG	Globulina Carreadora de Hormônios Sexuais
SM	Síndrome Metabólica
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos

T4L	Tiroxina Livre
TG	Triglicerídeos
TL	Testosterona Livre
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral-alfa
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
TSH	Hormônio Tireoestimulante
TT	Testosterona Total
TESTO T	Testosterona Total
TTG	Teste de Tolerância à Glicose
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
USG	Ultra-sonografia
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	REFERENCIAL TEÓRICO	15
1.1	Síndrome Metabólica (SM)	15
1.2	Resistência Insulínica (RI)	20
1.3	Ciclo Menstrual na Adolescência	23
2	JUSTIFICATIVA	28
3	OBJETIVOS	30
3.1	Objetivo Geral	30
3.2	Objetivos Específicos	30
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	Local do estudo	31
4.2	Critérios de inclusão e exclusão	31
4.3	Variáveis do estudo	31
4.3.1	<u>Avaliação Clínica</u>	31
4.3.2	<u>Avaliação Laboratorial</u>	33
4.3.2.1	Análise Laboratorial	33
4.3.2.2	Avaliação Hormonal	34
4.3.2.3	Avaliação Ultra-Sonográfica (USG)	35
5	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICO DA SM EM ADOLESCENTES	36
5.1	Critério de Diagnóstico da SOP segundo o consenso de Rotterdam	36
5.2	Avaliação da Resistência Insulínica	36
6	ANÁLISE	37
7	ASPECTOS ÉTICOS	38
8	RESULTADOS	39
9	DISCUSSÃO	49
10	CONCLUSÃO	56
11	CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
	REFERÊNCIAS	58

APÊNDICE A – Folha de Informação ao Paciente	67
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68
APÊNDICE C – Ficha Clínica	69
APÊNDICE D – Exame Físico	70
APÊNDICE E – Exames Complementares	72
ANEXO A – Percentil da Circunferência Abdominal em Adolescentes, conforme o Sexo	73
ANEXO B – Percentil para Pressão Arterial	74
ANEXO C – Distribuição em percentis do índice de massa corporal em adolescentes femininas de 2 a 20 anos	75
ANEXO D – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade do Estado do Rio de Janeiro	76

INTRODUÇÃO

A adolescência é uma etapa do desenvolvimento humano. É quando, de forma rápida e em curto período de tempo, ocorrem grandes transformações físicas, psicológicas e emocionais, gerando ansiedade e insegurança. A puberdade é o componente biológico dessa fase, caracterizada pela crescente ação hormonal, que se torna visível com o surgimento dos caracteres sexuais secundários e com a aquisição da capacidade reprodutiva, alteração importante e súbita, com grande repercussão no comportamento dos adolescentes e reflexos na vida adulta.¹

Dentre as grandes transformações que ocorrem durante esta etapa, podemos ressaltar mudanças na composição corporal¹ que decorrem da regulação hormonal do apetite e da saciedade, assim como a redistribuição de gorduras, aumentando o risco de sobrepeso e obesidade na adolescência.² Entretanto, é possível que o ganho ponderal no início da puberdade seja necessário para o desenvolvimento fisiológico da estatura, da composição corporal e da capacidade reprodutiva.^{3,4}

A menstruação, evento marcante na vida das mulheres assume importância vital na adolescência, e sua primeira ocorrência, a menarca, cercada por inúmeros tabus, representa o começo da capacidade reprodutiva. Os ciclos menstruais subsequentes representam a atividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Ovário (HHO). Irregularidade menstrual pode ser resultado de doenças que levem a distúrbios neste eixo. A avaliação do padrão do ciclo menstrual na adolescência pode permitir a identificação de muitas condições patológicas que acarretam severas seqüelas na vida adulta.^{5,6,7,8}

O ganho ponderal excessivo na adolescência, particularmente o acúmulo de gordura intra-abdominal, está vinculado à síndrome metabólica (SM)^{9,10}, condição definida por diferentes critérios e que reúne várias alterações relacionadas ao aumento do risco cardiovascular. Tradicionalmente, a SM é considerada uma condição existente em adultos, porém na última década, os relatos em adolescentes têm sido mais comuns, sobretudo em adolescentes obesas, independentemente da definição ou dos critérios utilizados.^{11,12,13,14}

Há evidências que esta síndrome, de característica evolutiva e com alta morbidade na vida adulta, possa ter início na vida intra-uterina e que seus sinais e sintomas já estejam presentes na adolescência.^{11,12,13,14} Contudo, são ainda necessários maiores estudos e o estabelecimento de uma definição mais clara de forma a permitir o diagnóstico precoce nessa faixa etária.¹²

A SM está também relacionada à pubarca precoce decorrente da adrenarca precoce, e à síndrome dos ovários policísticos (SOP)^{12,13,15,16,17,18}, uma disfunção ovariana caracterizada por oligoanovulação, hiperandrogenismo e/ou ovários policísticos.^{14,18,19}

Estima-se que nos Estados Unidos um terço das mulheres adultas de 18 a 40 anos com SOP tenha SM.²⁰ Entre as adolescentes com SOP, essa prevalência é estimada em 37-47%.¹⁴ Essas taxas são muito superiores às da população em geral, em que a prevalência da SM é estimada em 0,6-8,9% em adolescentes de 12-19 anos,^{14,21} 12-14% em mulheres de 20-29 anos e 23% em mulheres entre 30-40 anos.²²

A resistência à insulina (RI) tem um papel central na fisiopatologia e na inter-relação de componentes da SM e da SOP.^{23,24,25,26,27,28,29} A RI é compensada pelo aumento da produção de insulina pelas células beta pancreáticas, essa hiperinsulinemia compensatória tem conseqüências no endotélio, nos fatores inflamatórios, no metabolismo glicídico e lipídico, além de afetar o ciclo menstrual^{6,23,24,28,29,30,31} estimulando a androgênese ovariana, suprimindo a globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG) e possivelmente alterando o padrão da secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH).^{24,28,29,30,31}

Estas alterações menstruais podem apresentar-se de forma precoce, antes das alterações metabólicas da RI, portanto, a avaliação atenta do padrão menstrual das adolescentes pode representar um valioso sinal, que alerta para o risco metabólico e cardiovascular futuro.⁶

REFERÊNCIAS

- 1 Coates V, Francoso LA, Beznos GW. **Medicina de Adolescente**. São Paulo (SP): Savier; 2003.
- 2 Fiess W, Blucher S, Kapellen T, Garten A, Klammt J, Kratzsch J, Korner, A. Physiology of obesity in childhood and adolescence. **Current Pediatrics**. 2006;16:123-131.
- 3 Bunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Effects of obesity on growth and puberty. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2005; 19(3):375-390.
- 4 Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. **Human Reproduction Update**. 2003; 9(4):359-372.
- 5 Hillard PJA, Menstruation in adolescents: what's normal? **Ann N.Y. Acad Sci**. 2008;1135:29-35.
- 6 Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. **Ann N Y Acad Sci**. 2008; 1135:85-94.
- 7 Deligeoroglou E, Tsimaris P. Menstrual disturbances in puberty. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. 2010; 24(2):157-171.
- 8 Vaishali BP, Prodanov T, Calis KA, Nelson LM. The menstrual cycle. A biological marker of general health in adolescents. Integrative Reproductive Medicine Unit, Intramural Research Program on Reproductive Annals of the New York Academy of Sciences. **Ann N.Y. Acad Sci**. 2008; 1135: 43-51.
- 9 Ford ES, Gilles WH. A comparison of prevalence of the Metabolic Syndrome using two proposed definitions. **Diabetes Care**. 2003; 26:575-581.
- 10 Carnethon MR, Laria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K. Coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). Risk factors for Metabolic Syndrome, 1985-2001. **Diabetes Care**. 2004; 27:2707-2715.
- 11 Franks S. Adult Polycystic Ovary Syndrome begins in childhood. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**. 2002; 16(2):263-72.
- 12 Ten S, Maclaren N. Insulin Resistance Syndrome in children. **J Clin Endocrinol Metab**. 2004; 89:2526-2539.
- 13 Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of Metabolic Syndrome phenotype in adolescents: finds from The Third National: Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Arch Pediatr Adolesc Med**. 2003; 157:821-827.
- 14 Coviello A, 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 Metabol**. 2006; 91(2):492-497.

- 15 Apridonidze T, Essah PA, Iuorn, MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of Metabolic Syndrome in women with Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 90: 1929-1935.
- 16 Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DSD, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of Metabolic Syndrome in America adolescent finds from The Third National: Health And Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Circulation.** 2004; 110: 2494-2497.
- 17 Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and post pubertal discontinuation of metformin treatment. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 89:4331-4337.
- 18 Lewy VK, Danadian SF, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. **J. Pediatr.** 2001;138:38-44.
- 19 Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med.** 2005; 352:1223-1236.
- 20 Ehrmann DA, Liljenquist D, Kasza K et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with PCOS. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2006; 91:48-53.
- 21 Cook S, Auinger P, Li C. et al. Metabolic syndrome rates in United States adolescents, from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. **J. Pediat.** 2008; 152:165-170.
- 22 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Dederation among adults in the US. **Diabetes Care.** 2005; 28: 2745-2749.
- 23 Dunaif A. Insulin action in polycystic ovary syndrome. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 1999; 28: 341-359.
- 24 Homburg R. Polycystic ovary síndrome – from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. **Human Reproduction.** 1996; 11(1): 29-39.
- 25 Salmi D, Zisser H, Jovanovic L. Screening for treatment of Polycystic Ovary Syndrome in teenagers. **Exp Biol Med.** 2004; 229:369-377.
- 26 Sam S, Dunaif A. Polycystic Ovary Syndrome: syndrome XX? Review. **Trends in Endocrinol Metabol.** 2003; 14(8):365-370.
- 27 Dunaif A. Insulin resistance and Polycystic Ovary Syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. **Endocr Rev.** 1997; 18:774-800.
- 28 Reaven GM. Insulin Resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.** 2008; 37(3):581-601.

- 29 Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The metabolic syndrome – from insulin resistance to obesity and diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**. 2008; 37(3):559-579.
- 30 Goverde AJ, van Koert AJB, Eijkemans MJ, Knauff EAH, Westerveld HE, Fauser BCJM, Broekmans FJ. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. **Hum Reprod Advance Access**. 2009; 24: 710-717.
- 31 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. **Human Reproduction Update**. 2010; 16(4):347-363.
- 32 Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome Report of National Heart Lung and Blood Institute / American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. **Circulation**. 2004; 109: 433-438.
- 33 Ong KK, David B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. **Dunger European Journal of Endocrinology**. 2004; 151:U131-U139.
- 34 Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. **Clinical Chemistry**. 2005; 51(6 review):931-938.
- 35 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. **Lancet**. 2005; 365: 1415-1428.
- 36 WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva <Switzerland>. World Health Organization; 1999.
Disponível em: < http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf >
- 37 NCEP - Third report of the National Cholesterol Education Program. expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. **Circulation**. 2002;106:3143-421.
- 38 IDF Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation. Disponível em www.idf.org
- 39 D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. Metabolic Syndrome in Pediatrics: Old Concepts Revised, New Concepts Discussed(2009) **Endocrinol Metab Clin North Am**. America, 38 (3), pp. 549-563
- 40 Sartia C; Gallagher J. The metabolic syndrome B Prevalence, CHD risk, and treatment. **Journal of Diabetes and Its Complications**. 2006; 20:121-132.
- 41 Mohamed-ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. **Int J Obes**. 1998; 22:1145-1158.

- 42 Giogrino F; Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and *in vitro* studies. **Acta Physiol Scand**. 2005; 183:13-30.
- 43 Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennet P, Shaw J, Caprio S, IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – na IDF Consensus Report. **Pediatr Diabetes**. 2007; 8(5): 299-306.
- 44 Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. **Trends Endocrinol Metab**. 2007; 18(7):266-272.
- 45 Brickman WJ, Huang J, Silveran BL, Metzger BE. Acanthosis nigricans identifies youth at high risk for metabolic abnormalities. **J. Pediatr**. 2010; 156(1):87-92.
- 46 Dunstan DW; Zimmet PZ; Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study. **Diabetes Care**. 2002; 25: 829-834.
- 47 Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. **N Engl J Med**. 2004; 350:2362-2374.
- 48 Olshansky SJ et al. A potential decline in life expectancy in the United States, 1999-2004. **JAMA**. 2005; 295:1549-1555.
- 49 Kimm SY et al. Obesity Development during Adolescence in a Biracial Cohort: the NHLBI Growth and Health Study. **Pediatrics**. 2002; 110: e54
- 50 International Diabetes Federation (IDF). Definition of the Metabolic Syndrome in Children and Adolescent. Disponível em www.idf.org
- 51 Godoy-Matos, AF. **Síndrome metabólica**. Rio de Janeiro (RJ): Atheneu; 2005.
- 52 American Diabetes Association. Conference development on Insulin Resistance. **Diabetes Care**. 1998; 21:310-314.
- 53 Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. **Diabetes Care**. 2000; 23:57-63.
- 54 Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and Insulin Resistance: a road to diabetes and heart disease. **Obesity Res**. 2003; 11:1278-1289.
- 55 Wang CCL, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of Insulin Resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**. 2004; 53:2735-2740.
- 56 Hannon TS, Janosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. **Pediatr Res**. 2006; 60(6):759-63.
- 57 Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. **Diabetes**. 2001; 50:2446-2450.

- 58 Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the Metabolic Syndrome. **Endocrine Rev.** 2000; 21:697-738.
- 59 Matsunaga Y. Pathophysiology and molecular mechanisms of visceral fat syndrome: the Japanese experience. **Diabetes Metab Rev.** 1997; 13:3-13.
- 60 Harmelen VV, Reynisdottir S, Eriksson P, Thörne A, Hoffstedt J, Lönnqvist F. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. **Diabetes.** 1998; 47:913-7.
- 61 Després JP. The insulin resistance - dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. **Obes Res.** 1998; 6:8S-17S.
- 62 Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, Kim SP, van Vitters GW, Dea MK. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab.** 2005; 288: E454-461.
- 63 Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic Syndrome X: a review. **Can J Cardiol.** 2000; 16:779-789.
- 64 Gabriely I, Barzilai N. Surgical removal of visceral adipose tissue: effects on insulin action. **Curr Diab Rep.** 2003; 3:201-206.
- 65 Thorne A, Lonnqvist F, Aelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2002; 26:193-199.
- 66 Rössner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P. Adipose tissue determinations in cadavers a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. **Int J Obes.** 1990; 14:893-902.
- 67 WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneve: World Health Organization; 1997.
- 68 NCEP - Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA.** 2001; 285:2486-2497.
- 69 Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness a critical review. **Int J Obes.** 1998; 22: 719-727.
- 70 Giordano MG. Endocrinologia ginecológica e reprodutiva. Rio de Janeiro (RJ): Rubio; 2009. p. 39-47.
- 71 WHO - WORDL HEALTH ORGANIZATION. Task Force Adolescent Reproductive Health WHO Multicenter Study on menstrual and ovulatory patterns in adolescent girls .I. A Multicenter Cross Section Study of menarche. **J Adolesc Health Care.** 1986; 7: 229-235.

- 72 Colli AS. **Maturação sexual na faixa etária de 10 a 19 anos**. São Paulo (SP), 1979. 130p. [Tese - Livre-Docência, Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo].
- 73 Demerath EW et al. Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study. **Am J Hum Biol**. 2004; 16:453-457.
- 74 Reynolds E, Wines J. Individual differences in physical changes associated with adolescence in girls. **Am J Dis Child**. 1948; 75:329-350.
- 75 Tanner JM. The earlier maturation of children. **Nurs Mirror Midwives J**. 1966; 121:21-22.
- 76 Zhang K, Pollack S, Ghods A, Dicken C, Isaac B, Adel G, Zeitlian G, Santoro N. Onset of ovulation after menarche in girls: a longitudinal study. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. 2007; 93:1186-1194.
- 77 Popata VB, Prodanova T, Calisb KA, Nelsona LM, Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. **J Clin Endocrinol Metab**. 2000; 85:1021-1025.
- 78 Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Relationship of the menstrual cycle pattern in 14-17 year old adolescents with gynaecological age, body mass index and historical parameters. **Hum Reprod**. 1998; 13: 2252-2260.
- 79 ACOG (Committee Opinion n. 349). Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. **Pediatrics**. 2006; 118:2245-2250.
- 80 ACOG (Committee Opinion n. 349). Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. **Obstet. Gynecol**. 2006; 108:1323-1328.
- 81 Van Hoff MHA, Voorhorst F, Kaptein M, Hirasing E, Koppenaal C, Schoemaker J. Insulin, androgen, and gonadotropin concentrations, body mass index, and waist to hip ratio in first years after menarche in girls with regular menstrual cycles, irregular cycles, or oligomenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab**. 2000; 185(4):1394-1400.
- 82 Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. **Ann Hum Biol**. 1984;11(6): 495-508.
- 83 Venturoli S, Porcus E, Fabbri R. Ovarian multifolicularity, high LH and androgen plasma levels, and anovulation are frequent and strongly linked in adolescent irregular cycles. **Acta**. 1986; 11:368-372.
- 84 Van Hoof MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. **Hum Reprod**. 2004; 19(2): 383-392.
- 85 Yen SCC. The Polycystic Ovary Syndrome. **Clin Endocrinol (OXF)**. 1980; 12:177-208.

- 86 Wild RA. Hyperandrogenism in adolescent. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 1992; 19:72-89.
- 87 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; 19:41-47.
- 88 Balen AH, Joop SEL, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. **Hum Reprod Update.** 2003; 9:505-514.
- 89 Matalliotakis I, Kourtis A, Koukours O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. **Arch Gynecol Obstet.** 2006; 274:187-197.
- 90 Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005; 84:165-169.
- 91 Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic Ovary Syndrome: A Syndrome of Ovarian Hypersensitivity to Insulin? **J Clin Endocrinol Metab.** 2006; 91:22-24.
- 92 Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005; 90:2545-2549.
- 93 Ulanich J, Arslanian S. Treatment of PCOS in adolescence. **Best Practice & Research Clin Endocrinol & Metab.** 2006; 12:311-330.
- 94 Rosenfield RL, Barnes RB. Menstrual disorders in adolescence. **Endocrinol Metab Clin North Am.** 1993; 22(3):491-505.
- 95 Gordon CM. Preface. Issue The Menstrual Cycle and Adolescent Health. **Ann N Y Acad Sci.** 2008; 1135:xi-xii.
- 96 Gordon CM., Loriaux L, Grumbach MM, Rogol AD, Nelson LM. Reflections on future research in adolescent reproductive. Issue The Menstrual Cycle and Adolescent. Health. **Ann N Y Acad Sci.** 2008; 1135:296-305.
- 97 Formigli VLA, Costa COM, Porto LA. Avaliação de um serviço de atenção integral à saúde do adolescente. **Cad Saúde Pública.** 2000; 16(3):831-841.
- 98 Ojeda ENS et al. Adolescencia y juventud: aspectos demográficos y epidemiológicos. In: Organizacion Panamericana de la Salud. La salud del adolescente y del joven em las Americas. Washington, D.C. **OPS Publ. Cient.** 1985; 489:3-19.
- 99 Van Hoof MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasing RA, Koppenaal C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin. **Fertility and Sterility.** 2000; 74(1): 49-58.

- 100 Aziz R. The evaluation and management of hirsutismo. **Obstetrics and Gynaecology**. 2003; 101(5):Part 1.
- 101 National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**. 2004; 114:555-76.
- 102 Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de Prevenção da Arteriosclerose na Infância e na Adolescência. **Arq Bras Cardiol** [online]. 2005; 85(suppl.6):3-36. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-
- 103 Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. 2002; 87:144-7.
- 104 Solomon CG; Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. **JAMA**. 2001; 286(19):2421-2426.
- 105 Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. **J Clin Endocrinol Metab**. 2002; 87: 2013-2017.
- 106 Azevedo GD, Duarte JMBP, Souza MO, Costa-e-Silva TDN, Soares EMM, Maranhão TMO. Irregularidade do ciclo menstrual no menacme como marcador para fatores de risco cardiovasculares na pós-menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2006; 50(5):876-883.
- 107 Roumain J, Charles MA, Courten MP de, Hanson RL, Brodie TD, Pettit DJ, Knowler WC. The relationship of menstrual irregularity to type 2 diabetes in Pima Indian women. **Diabetes Care**. 1998; 21:346-349.
- 108 Strowitzki T, Capp E, Corleta HE. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. 2010; 149(2):178-181.
- 109 González CA, Nahum HP, Mendoza R, Ayala AR. Correlation between menstruation disorders and insulin resistance. **Ginecol Obstet Mex**. 2003; 71:312-317.
- 110 Golley RK, Magarey AM, Steinbeck KS, Baur LA, Daniel LA. Comparison of metabolic syndrome prevalence using six different definitions in overweight prepubertal children enrolled in a weight management study. **Int J Obesity**. 2006; 30:853-860.
- 111-Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab**. 2002; 87:1017-1023

- 112 Galluzzo A, Amato MC, Giordano C. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**. 2008; 18(7):511-518.
- 113 Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**. 2010; 24(2):173-183.
- 114 Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. **Eur J Endocrinol**. 2008; 159:S67-S74.
- 115 Weiss DJ, Charles MA, Dunaif A, Prior DE, Lillioja S, Knowler WC et al. Hyperinsulinemia is associated with menstrual irregularity and altered serum androgens in Pima Indian women. **Metabolism**. 1994; 43:803-807.
- 116 Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism and alopecia in adolescent girls. **Endocrinol Metab Clin North Am**. 1993; 22:507-532.
- 117 Biro FM, Emans SJ. Whither PCOS? The challenges of establishing hyperandrogenism in adolescent girls. **Journal of Adolescent Health**. 2008; 43(2): 103-105.
- 118 Rubba F, Mattiello A, Chiodini P, Celentano E, Galasso R, Ciardullo AV, Gentile M, Triassi M, Rubba P, Pânico S. Menstrual cycle length, serum lipids and lipoproteins in a cohort of Italian Mediterranean women: findings from Progetto ATENA. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**. 2008; 18(10):659-663.