

Avaliação dos Níveis Séricos de Leptina em Mulheres Portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos

Leptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Marco Antônio Barreto de Melo, Sandro Magnavita Sabino,
Marcos Aurélio Coelho Sampaio, Selmo Geber

RESUMO

Objetivos: verificar os níveis de leptina em pacientes com síndrome dos ovários policísticos (SOP) e suas relações com a testosterona, o estradiol, o FSH e a insulina.

Métodos: estudo transversal realizado com 40 pacientes portadoras de SOP, divididas em dois grupos, de acordo com o seu índice de massa corporal (IMC): Grupo I (n = 20): pacientes obesas (IMC >28 kg/m²) e Grupo II (n = 20): pacientes não-obesas (IMC <28 kg/m²).

Resultados: foi observada diferença significativa na relação glicemia/insulina entre os dois grupos (p=0,043). Os níveis de leptina se mostraram fortemente correlacionados com o IMC (p<0,001). Verificou-se que, eliminado o efeito do IMC, por meio de análise de regressão multivariada, a dosagem da insulina (p=0,194), do FSH (p=0,793), das testosteronas total (p=0,441) e livre (p=0,422), e a relação glicemia/insulina (p=0,166) não influenciaram a concentração de leptina. Entretanto, observou-se uma correlação entre as concentrações de leptina e de estradiol (p=0,043).

Conclusão: existe correlação entre os níveis de leptina, o IMC e as concentrações de estradiol, em mulheres portadoras de SOP.

PALAVRAS-CHAVE: Leptina. Síndrome dos ovários policísticos. Obesidade.

Introdução

A descoberta da secreção de várias moléculas metabolicamente ativas pelos adipócitos tornou obsoleta a visão de que eles funcionam apenas como uma reserva passiva de energia. Dentre os mediadores químicos secretados, podemos citar os ácidos graxos, que diminuem a taxa de oxidação da glicose pelos tecidos periféricos; a adiposina e outros fatores do complemento envolvidos na resposta imune; o fator de necrose tumoral alfa (α -TNF), que pode ser também importante determinante de insulino-sensibilidade, e a angiotensina, que pa-

rece promover a diferenciação terminal de células pré-adipócitos em adipócitos¹.

Recentemente descobriu-se um novo produto secretado pelos adipócitos, a leptina, uma proteína de peso molecular de 16 kDa, composta por 167 aminoácidos, codificada pelo gene *ob*. A etimologia da palavra "leptina" deriva da palavra grega "leptos", que significa magro. A sua função primária é agir no SNC, participando da regulação do peso por meio do controle do apetite e do consumo de energia. Já o gene *db* responde pela conformação dos receptores².

Existe uma crescente evidência de que a leptina seja um elo fisiológico entre o peso corporal e a fertilidade³. É sabido que a fertilidade depende de uma nutrição adequada e das reservas de energia, havendo, portanto, uma íntima relação entre as reservas metabólicas e a capacidade reprodutiva. Como exemplo desse fenômeno, observa-se que tanto as pessoas em restrição dietética extrema como as excessivamente obesas apresentam alterações do funcionamento do eixo reprodutivo⁴.

Hospital Municipal Odilon Behrens, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Centro de Pesquisa e Tecnologia em Genética e Reprodução Humana-Clinica Origen

Correspondência:

Marco Antônio Barreto de Melo

Clinica Origen

Rua dos Otoni, 881/ 15 andar - Santa Efigênia

30150-270 - Belo Horizonte - MG

Telefone: (31) 3271-7788

Fax: (31) 3271-7698

e-mail: marcoabm@hotmail.com ou origen@origen.com.br

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é caracterizada por obesidade, hirsutismo, anovulação e infertilidade, associados a ovários de volume aumentado e de aspecto policístico. É considerada a causa mais comum de infertilidade por anovulação e de irregularidade menstrual em mulheres no menacme⁵. A prevalência da síndrome não pode ser determinada com precisão, uma vez que são variáveis os critérios diagnósticos. Considerando a presença de todas as características endócrinas relacionadas, estima-se em 3% a sua prevalência⁶; entretanto, caso a definição seja baseada apenas nos achados ultrasonográficos, podemos encontrar uma prevalência de até 22%.

Trabalhos iniciais mostraram uma inter-relação entre índice de massa corporal (IMC), insulina e leptina^{7,8}. Como a obesidade e a hiperinsulinemia são encontradas, freqüentemente, em pacientes portadoras da SOP, acreditou-se que a leptina pudesse fazer parte do mecanismo fisiopatológico desta síndrome, agindo sobre a esteroidogênese ovariana e sobre a secreção das gonadotropinas^{9,10}. Entretanto, sua real participação ainda é alvo de controvérsia na literatura. Diante disso, decidimos realizar o presente trabalho, no qual se avaliou uma possível participação da leptina na patogênese da SOP, por meio de suas relações com a testosterona, o estradiol, o FSH e a insulina.

Pacientes e Métodos

Realizou-se estudo transversal ou seccional para a avaliação de 40 pacientes portadoras de SOP, atendidas no Ambulatório de Infertilidade do Serviço de Ginecologia do Hospital Municipal Odilon Behrens, Belo Horizonte, Minas Gerais, pelo mesmo investigador, no período de janeiro a setembro de 2000.

O estudo foi realizado com o consentimento prévio de todas as pacientes, concedido por escrito, após esclarecimento da finalidade do trabalho e da necessidade da colaboração das mesmas em cumprir o cronograma proposto.

Os critérios de inclusão foram: consentimento em participar da investigação proposta, após devidamente informada, ocasião em que assinaram o termo de consentimento; idade entre 18 e 35 anos; e diagnóstico clínico e/ou laboratorial de SOP. Esta foi caracterizada pela história de anovulação persistente e distúrbio menstrual tipo amenorréia ou oligomenorréia (seis ou menos menstruações/ano), associados aos sinais de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial. Já os

critérios de exclusão foram: presença de doenças crônicas, como hepatopatias e afecções renais; uso de qualquer tratamento hormonal atual ou até há menos de três meses (excetuando-se os casos em que houve a necessidade de administrar acetato de medroxiprogesterona a fim de induzir descamação do endométrio); pacientes em tratamento medicamentoso para redução de peso e presença de endocrinopatias, como a hiperplasia de supra-renal congênita, tiroidopatias, diabetes melito e hiperprolactinemia.

Consideraram-se euglicêmicas as pacientes que apresentaram glicemia de jejum entre 70 e 126 mg/mL e eutiroidéias as que tiveram as dosagens do hormônio tiro-estimulante (TSH) entre 0,3 e 5,0 UI/mL e a tiroxina (T₄) entre 0,9 e 1,9 ng/dL. Os níveis de prolactina foram considerados normais quando estiveram compreendidos entre 5,0 e 25,0 ng/mL.

O hiperandrogenismo laboratorial foi caracterizado pela elevação sérica da testosterona acima de 90,0 ng/mL. A hiperplasia supra-renal congênita foi excluída por meio das dosagens séricas do DHEAS, considerada normal até 350,0 ng/dL, e da 17 α -hidroxiprogesterona (17 α -OHP), normal até 180,0 ng/dL. A anovulação foi comprovada por níveis de progesterona sérica inferiores a 15 ng/mL, medida no 21^o dia do ciclo.

Todas as pacientes, ao serem admitidas no estudo, foram submetidas a exame clínico completo e ginecológico, no qual foram avaliadas as medidas antropométricas.

Utilizamos o índice cintura/quadril, descrito por Ashwell et al.¹¹, para a avaliação indireta da distribuição da gordura corporal. Estando a paciente em ortostatismo, consideramos como cintura a menor circunferência entre a reborda costal inferior e a crista ilíaca; como quadril a maior circunferência medida sobre os grandes trocanteres, segundo a Organização Mundial de Saúde (1988). Definimos como sendo obesidade androgênica quando a relação cintura/quadril foi maior que 0,85 e como obesidade ginecóide quando essa relação foi menor que 0,85.

Adotamos o IMC de Keys et al.¹², calculado pelo quociente do peso (em kg) pela estatura (em metros) ao quadrado. Utilizando-se o critério de Najjar e Rowland¹³, classificamos em não-obesas as mulheres com IMC inferior a 28 kg/m² e como obesas as que tinham o IMC maior ou igual a 28 kg/m². De acordo com o IMC, as pacientes foram, então, divididas em 2 grupos. Grupo I (n = 20): pacientes portadoras de SOP não-obesas (IMC <28 kg/m²); Grupo II (n = 20): pacientes portadoras de SOP obesas (IMC \geq 28 kg/m²).

O IMC foi diferente estatisticamente entre os dois grupos, tendo sido encontrado IMC (média)

de 22,0 kg/m² entre as não-obesas e de 33,5 kg/m² entre as obesas, com p=0,04. Não foi encontrada diferença significativa entre as relações cin-

tura/quadril (média) entre os grupos, que apresentaram os seguintes valores: 0,89 (não-obesas) e 0,90 (obesas) (p=0,134) (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados das medidas antropométricas e dosagens hormonais dos grupos de pacientes com e sem obesidade portadoras de síndrome dos ovários policísticos.

| Variáveis | Obesidade | | | | | |
|----------------------------|-------------|--------|--------|-------------|--------|--------|
| | Sim | | | Não | | |
| | Média ± DP | Mínimo | Máximo | Média ± DP | Mínimo | Máximo |
| Leptina (ng/ml) | 23,0 ± 8,3 | 6,2 | 39,3 | 11,6 ± 8,0 | 4,6 | 34,0 |
| Índice de massa corporal | 33,5 ± 4,3 | 25,0 | 41,1 | 22,0 ± 2,5 | 19,8 | 29,3 |
| Relação cintura/quadril | 0,9 ± 0,05 | 0,8 | 1,0 | 0,8 ± 0,1 | 0,7 | 1,4 |
| Insulina (mU/mL) | 21,2 ± 10,4 | 11,9 | 61,4 | 16,6 ± 10,0 | 6,4 | 38,5 |
| Relação glicemia/insulina | 5,1 ± 1,7 | 1,4 | 8,6 | 8,0 ± 3,5 | 2,1 | 15,6 |
| FSH (mU/mL) | 5,9 ± 2,7 | 1,5 | 12,0 | 5,1 ± 2,0 | 2,6 | 10,1 |
| Estradiol (ng/dl) | 85,3 ± 51,3 | 6,7 | 246,0 | 93,3 ± 47,5 | 41,3 | 182,0 |
| Testosterona total (pg/mL) | 7,8 ± 1,9 | 3,8 | 10,3 | 8,7 ± 3,7 | 5,6 | 17,0 |
| Testosterona livre (pg/mL) | 2,5 ± 1,1 | 0,9 | 4,8 | 1,9 ± 0,6 | 0,9 | 2,9 |

DP = desvio padrão

Todas as pacientes foram submetidas a perfil laboratorial constando de determinação sérica da glicemia de jejum, provas de função hepática, TSH basal e T₄ livre, PRL, FSH, LH, estradiol, testosterona livre e total, androstenediona, DHEAS, 17 α -OHP, insulina e leptina séricas. Todos esses exames foram colhidos no 3^o dia do ciclo menstrual. Exceção foi feita à dosagem da progesterona e PRL, que foi realizada no 21^o. Todas estas dosagens foram realizadas utilizando-se o mesmo "kit". O erro intra-ensaio, isto é, o coeficiente de variação de cada dosagem foi determinado mediante a utilização de 10 amostras de "pool", com leitura próxima ao ponto médio da curva padrão.

Caso a paciente se encontrasse em amenorréia à admissão, seriam administrados 10 mg de acetato de medroxiprogesterona, durante cinco dias, para se obter o sangramento, após um teste de β -HCG negativo.

Os níveis séricos do FSH, LH, estradiol, testosterona, androstenediona, DHEAS e 17 α -OHP foram medidos por radioimunoensaio (Amersham International pLc, Amersham, UK). A leptina foi medida em todas as amostras utilizando também o radioimunoensaio como método de análise. Os "kits" continham anticorpo contra leptina humana preparado em coelhos (Linco Research, St. Charles, MO, USA). Já a progesterona, TSH e PRL foram medidos utilizando-se o "kit" de imunoensaio (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

O exame ultra-sonográfico foi realizado com aparelho bidimensional, computadorizado,

com transdutor setorial transabdominal (3,75 MHz), no caso de pacientes virgens, ou endovaginal de 6,5 MHz. Avaliou-se o aspecto morfológico do ovário, dando-se ênfase à presença de polimicrocistos localizados na periferia dos ovários e ao seu volume. O diagnóstico de ovários polimicrocísticos foi baseado na presença de 10 ou mais folículos, medindo 2 a 10 mm de diâmetro, em um ou ambos ovários. O volume ovariano foi calculado de acordo com a fórmula para elipse: d1 x d2 x d3 x 0,523. Os ovários foram considerados aumentados quando o seu volume excedia 9 mL⁵. Não realizamos a avaliação da ecodensidade do estroma ovariano por ser uma análise subjetiva e menos reproduzível do que a contagem dos folículos. O mesmo examinador realizou os exames das 40 pacientes.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se testes e métodos específicos. As diferenças das médias de todas as variáveis estudadas foram avaliadas por meio do teste *t* de Student. As comparações estatísticas foram realizadas pelo teste do χ^2 ou, quando apropriado, pelo teste exato de Fisher ou pelo teste da razão de inverossimilhança. Além disso, foi realizada análise de regressão multivariada para a avaliação de uma possível relação entre a leptina, a insulina, a relação glicemia/insulina, o estradiol, os androgênios e o FSH, a fim de se afastar a obesidade (IMC) como viés.

Adotou-se o nível de significância de 5% em todas as análises estatísticas realizadas, sendo determinados intervalos de confiança de 95%.

Resultados

A média das idades não se mostrou diferente entre as pacientes de SOP não-obesas (Grupo I) e as obesas (Grupo II), que apresentaram, respectivamente, 21,3 e 23,4 anos.

Verificamos uma diferença com tendência à significância estatística entre os níveis de insulina das pacientes não-obesas e obesas ($p=0,05$). Foi observada significância estatística na relação glicemia/insulina entre os grupos ($p=0,043$) (Tabela 1).

Foram observados maiores níveis circulantes de FSH (5,9 mUI/mL e 5,1 mUI/mL) e testosterona livre (2,5 e 1,9 pg/ml) entre as pacientes obesas do que entre as não-obesas, embora não tenha sido verificada significância estatística ($p=0,119$ e $p=0,132$, respectivamente). Entretanto, verificamos níveis médios de testosterona to-

tal (obesas 7,8 ng/dL e não-obesas 8,7 ng/dL) e de estradiol (85,3 ng/dL nas obesas e 93,3 ng/dL entre as não-obesas) maiores entre as pacientes não-obesas, sem significado estatístico ($p=0,115$ e $p=0,113$, respectivamente).

Os níveis de leptina se mostraram fortemente correlacionados com o IMC, revelando que as pacientes obesas apresentam níveis de leptina mais elevados. Para se verificar a presença de correlação entre a leptina e a insulina, a relação cintura/quadril, o FSH, o estradiol e a testosterona total e livre, foi realizada uma análise de regressão multivariada, que tinha como objetivo afastar um fator de confusão, o IMC.

Verifica-se que, após a regressão, eliminando-se o efeito do IMC, a dosagem da insulina ($p=0,194$), do FSH ($p=0,793$) e a relação glicemia/insulina ($p=0,166$) não influenciaram a concentração de leptina (Tabela 2).

Tabela 2 - Resultados da análise de regressão multivariada das relações da leptina, controlando-se o índice de massa corporal.

| Modelo | Fatores | Resumo do modelo | | | |
|--------|---------------------------|------------------|-------------|---------------|---------|
| | | Efeito | Erro padrão | Estatística t | Valor p |
| 1 | Intercepto | 8,7 | 3,1 | 2,8 | * |
| | Obesidade | 10,6 | 2,8 | 3,7 | * |
| | Insulina | 0,170 | 0,128 | 1,3 | 0,19 |
| 2 | Intercepto | 17,6 | 4,8 | 3,6 | * |
| | Obesidade | 9,2 | 3,1 | 2,9 | * |
| | Relação glicemia/insulina | -0,757 | 0,535 | -1,41 | 0,16 |
| 3 | Intercepto | 10,8 | 3,5 | 3,0 | * |
| | Obesidade | 11,3 | 2,8 | 3,9 | * |
| | FSH | 0,141 | 0,5 | 0,2 | 0,79 |
| 4 | Intercepto | 6,6 | 3,2 | 2,04 | * |
| | Obesidade | 11,8 | 2,6 | 4,4 | * |
| | Estradiol | 0,054 | 0,026 | 2,09 | 0,043 |
| 5 | Intercepto | 15,02 | 5,01 | 2,99 | * |
| | Obesidade | 11,09 | 2,83 | 3,91 | * |
| | Testosterona total | -0,392 | 0,511 | -0,766 | 0,44 |
| 6 | Intercepto | 13,6 | 3,4 | 3,9 | * |
| | Obesidade | 12,1 | 2,9 | 4,1 | * |
| | Testosterona livre | -1,090 | 1,343 | -0,812 | 0,42 |

* <0,05

Também não observamos correlação entre a leptina e a testosterona total e livre ($p=0,449$ e $p=0,422$, respectivamente). Entretanto, observou-se uma correlação entre as concentrações de leptina e de estradiol ($p=0,043$), sendo constatado que existe um aumento de 0,054 ng/mL nos níveis de leptina para cada aumento de 1,0 ng/dL na dosagem de estradiol (Tabela 2).

Discussão

Os níveis séricos de leptina se correlacionam significativamente com a massa adiposa corporal. Entretanto, o papel regulador sobre a sua produção e secreção por outros fatores, tais como o tipo de distribuição da gordura corporal, a insuli-

na, os hormônios sexuais e as gonadotrofinas, é controverso¹⁴.

Mulheres com SOP são freqüentemente obesas, insulino-resistentes, hiperinsulinêmicas e inférteis. Embora Brzechffa et al.⁹ tenham encontrado concentrações de leptina mais elevadas entre as mulheres portadoras da SOP, outros estudos não confirmaram estes achados¹⁵⁻¹⁹. Diante disso, realizamos o presente estudo, no qual foram avaliadas mulheres portadoras da SOP, obesas e magras, a fim de se verificar uma possível participação da leptina na gênese desta síndrome, por meio da análise de suas relações com os achados endócrino-metabólicos, afastando-se o IMC como fator de confusão.

No presente estudo, apesar de não ser considerado como critério diagnóstico para SOP, a avaliação ultra-sonográfica foi realizada em todas as pacientes, tendo sido encontradas alterações compatíveis com a síndrome em 98% dos casos. Creditamos esse achado aos critérios rígidos de inclusão utilizados por nós. Fox et al.²⁰ verificaram que todas as mulheres anovulatórias, com morfologia ovariana alterada ao exame ecográfico, apresentavam características clínicas da SOP, ao passo que em apenas 18% das pacientes com ovários normais havia sinais clínicos ou laboratoriais compatíveis com esta síndrome. Desta forma, acreditamos que quanto mais intensas forem as manifestações clínicas da SOP, maiores as chances de se observarem alterações ecográficas. Fica evidente, portanto, que este recurso de imagem fornece um dado a mais na propedêutica diagnóstica, que pode fortalecer uma suspeita clínica, não definindo necessariamente o diagnóstico da síndrome.

Utilizamos como ponto de corte para a divisão dos grupos o IMC igual a 28 kg/m², baseados nos critérios estabelecidos por Najjar e Rowland¹³. Tal índice é considerado como bom limite, pelo qual os indivíduos que se encontram acima dele apresentam um risco de alterações metabólicas desfavoráveis elevado^{21,22}.

Como forma de avaliar a distribuição de gordura corporal, lançamos mão da relação cintura/quadril, que nos permite diferenciar a obesidade androgênica (relação acima de 0,85) da obesidade do tipo ginecóide (relação cintura/quadril abaixo de 0,85)¹¹.

A obesidade, independentemente do padrão de distribuição de gordura, está associada ao aumento da resistência periférica à insulina e da produção de insulina pelo pâncreas, ocasionando hiperinsulinemia²¹. Dunaif et al.²² sugerem que a insulino-resistência verificada neste tipo de paciente se deve não só à obesidade, mas a própria SOP poderia contribuir para a sua gênese.

Verificamos níveis mais elevados de insulina entre as pacientes obesas, quando comparados aos encontrados nas não-obesas, com uma tendência à significância estatística. Constatamos também, nesse grupo, menor relação glicemia/insulina, isto é, uma maior resistência insulínica nessas pacientes (obesas, 45%, e não-obesas, 30%). É pertinente salientar que todas as pacientes que apresentaram a relação glicemia/insulina menor que 4,5 (alta resistência insulínica) tiveram níveis desse hormônio acima de 25 µU/mL (hiperinsulinemia). Assim como os resultados obtidos em nosso estudo, Dos Reis et al.²³ encontraram níveis elevados de insulina em 86,6% das pacientes obesas e 64,3% das pacientes não-obesas, com uma incidência global de hiperinsulinemia de 75,8%. Diante disso, podemos concluir que a hiperinsulinemia na SOP não depende da obesidade, uma vez que ela é encontrada tanto em mulheres obesas como em não-obesas, provavelmente porque o mecanismo de desenvolvimento da resistência insulínica seja diferente do encontrado nas obesas sem a síndrome. Entretanto, Falcone et al.²⁴ observaram níveis de insulina mais elevados nas pacientes obesas portadoras de SOP.

Considine et al.²⁵ encontraram níveis séricos de leptina 4 vezes maiores em obesas quando comparadas com um grupo controle constituído por mulheres magras. Em nossa casuística, os níveis de leptina foram 2 vezes maiores entre as pacientes obesas do que entre as não-obesas, havendo uma nítida relação entre o IMC e a concentração sérica desse hormônio. Diante disso, nosso estudo confirma o achado de que a leptina sérica se relaciona com o peso corporal e com o IMC, fato já bem estabelecido na literatura médica. Essa correlação é a única descrita nos trabalhos bem desenhados e com casuística adequada publicados até hoje. Vários autores compararam pacientes obesas e não-obesas portadoras ou não de SOP e constataram apenas níveis maiores de leptina entre as obesas, não importando se eram portadoras ou não da síndrome¹⁵⁻¹⁹. O presente estudo também mostra que a SOP não desempenha influência alguma sobre os níveis de leptina. Ao compararmos pacientes obesas e não-obesas com SOP, encontramos apenas hiperleptinemia entre as que apresentavam IMC >28 kg/m².

Uma paciente chamou a atenção por destoar de todas as selecionadas para o estudo: uma mulher de 23 anos com IMC de 39,8 kg/m² que apresentou concentração de leptina de 6,2 ng/mL. O inquérito revelou que ela havia se submetido a uma dieta severa, nos 7 dias anteriores ao dia da coleta de sangue para realização dos exames, sem acompanhamento médico e sem o uso de qualquer medicação hormonal ou moderadora do apetite.

Boden et al.²⁶ afirmam que, embora a leptina se relacione com a gordura corporal, uma restrição dietética, mesmo durante curto período de tempo, é capaz de provocar queda importante dos níveis séricos da leptina.

A primeira avaliação dos níveis da leptina em pacientes portadoras da SOP foi realizada por Brzechffa et al.⁹. Estes autores realizaram estudo hormonal de 58 mulheres portadoras da SOP e de 70 controles, isto é, voluntárias que apresentavam ciclos menstruais regulares, encontrando

maiores níveis de leptina entre as obesas portadoras da síndrome. Além disso, os autores encontraram correlação entre as concentrações da leptina e da insulina, a resistência à insulina e os níveis de testosterona. Esses achados sugeriram que a leptina poderia estar envolvida com a patogênese da SOP. Entretanto, uma importante crítica deve ser feita a esse estudo: a falta de uma análise de regressão multivariada, a fim de se controlar um importante viés, o IMC (Tabela 3).

Tabela 3- Resumo dos trabalhos relacionando síndrome dos ovários policísticos (SOP) e leptina.

| Autor/ ano | Desenho do estudo | Pacientes com SOP | Grupo controle | Leptina/IMC | Leptina/RI | Leptina/IN | Leptina/E ₂ | Leptina/T | Leptina/FSH |
|-------------------|----------------------|-------------------|----------------|-------------|------------|------------|------------------------|-----------|-------------|
| Brzechffa (1996) | Transversal (a) | 58 | 70 | Sim | Sim | Sim | NA | Sim | Não |
| Mantzoros (1997) | Prospectivo (b) | 24 | 12 | Sim | Não | Não | Não | Não | NA |
| Laughlin (1997) | Transversal (b) | 33 | 32 | Sim | Não | Sim | Não | Não | NA |
| Rouru (1997) | Crós-transversal (b) | 35 | 19 | Sim | Não | Não | Não | Não | Não |
| Gennarelli (1998) | Transversal (b) | 49 | 32 | Sim | Não | Não | Não | Não | Não |
| Vicennati (1998) | Transversal (b) | 23 | 26 | Sim | Não | Não | Não | Não | Não |
| El Orabi (1999) | Transversal (b) | 56 | 20 | Sim | Não | Não | Não | Não | Não |
| Melo (2001) | Transversal (b) | 40 | - | Sim | Não | Não | Sim | Não | Não |

IMC: índice de massa corporal; RI: resistência insulínica; IN: insulina; E₂: estradiol; T: testosterona; NA: não avaliado.

(a): estudo não controlado pelo IMC; (b): estudo controlado pelo IMC.

Estudos subseqüentes não conseguiram repetir o achado. Mantzoros et al.¹⁵ com o objetivo de avaliar uma potencial contribuição da leptina para o desenvolvimento da SOP, estudaram 24 mulheres obesas portadoras de SOP e 12 controles. Observaram também o comportamento das concentrações séricas da leptina diante de alterações da hiperinsulinemia, após a administração de um agente insulino-sensibilizante, a troglitazona. Controlando a influência provocada pelo peso, não foi constatada diferença significativa entre os níveis de leptina nos grupos. Além disso, não conseguiram estabelecer qualquer relação entre a leptina e a insulina, a resistência insulínica e os hormônios esteróides sexuais. A única correlação positiva encontrada foi entre os níveis de leptina e o IMC (Tabela 3).

Laughlin et al.⁴ selecionaram 32 mulheres com ciclos menstruais regulares e 33 portadoras

da SOP, apresentando IMC similar. Houve relação entre a leptina e os hormônios sexuais. Observou-se uma correlação entre a leptina, a insulina e o IMC. Entretanto, o trabalho apresenta uma falha passível à crítica, uma vez que 16 das 33 pacientes portadoras da SOP e 16 das 32 controles pertenciam a um estudo anterior, publicado em 1996, no qual foram usados critérios de seleção diferentes (Tabela 3).

Rouru et al.¹⁶ avaliaram 35 pacientes com SOP e 19 controles, observando-se o IMC. Os níveis de leptina não diferiram significativamente entre as portadoras da síndrome e as mulheres saudáveis. Novamente, a leptina se correlacionou apenas com o IMC. Deve-se ressaltar que o critério diagnóstico utilizado pelos autores foi apenas o ultra-sonográfico. Ao nosso ver, os achados ecográficos não devem ser vistos como diagnósti-

cos, uma vez que até 25% das mulheres sem a síndrome podem apresentá-los (Tabela 3).

Gennarelli et al.¹⁸, após estudarem 49 pacientes portadoras da SOP e 32 controles, também não confirmaram a hipótese de que a leptina estivesse envolvida no desenvolvimento das anormalidades hormonais e metabólicas da SOP. Vicennati et al.¹⁷ e El Orabi et al.¹⁹ obtiveram resultados semelhantes aos descritos por Gennarelli et al.¹⁸. Estes autores, em concordância com os demais, excetuando-se Brzechffa et al.⁹, somente constataram correlação entre a leptina e o IMC (Tabela 3).

Os resultados do presente estudo, como podemos perceber ao analisar a Tabela 3, encontram-se concordantes com os achados descritos na literatura. Ao realizarmos a análise de regressão multivariada, afastamos um importante fator de confusão, o IMC.

Não consideramos importante incluir, no estudo, um grupo controle constituído por mulheres obesas e não-obesas sem SOP, uma vez que já está bem definido que, em mulheres sem a síndrome, a leptina se correlaciona exclusivamente com o IMC. Nosso estudo conseguiu constatar uma relação entre a leptina e o estradiol, em pacientes portadoras da SOP, sem, entretanto, estar envolvido na patogênese desta síndrome. Verificamos que cada aumento de 1,0 ng/dL de estradiol corresponde a um aumento de 0,054 ng/mL nos níveis de leptina, sugerindo que ele possa participar da modulação desta. Apesar da relevância do presente trabalho, acreditamos serem necessários mais estudos a fim de que se possa determinar um significado clínico deste achado.

SUMMARY

Purpose: to investigate leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), and relationships with testosterone, estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH) and insulin levels.

Methods: transversal study on 40 patients with PCOS divided into two groups: Group I (n = 20)- obese women (body mass index - BMI ≥ 28 kg/m²), and Group II (n = 20) - non obese women (BMI <28 kg/m²).

Results: BMI was different between the two groups (p=0.04). We observed that leptin concentrations were significantly correlated with BMI (p<0.001). After adjusting for BMI, no correlation between leptin, insulin (p=0.194), FSH (p=0.793), and total (p=0.441) and free (p=0.422) testosterone was found. However, we only observed positive correlations between leptin and estradiol (p=0.043). Conclusions: there is a strong correlation between leptin levels, BMI and estradiol levels in women with PCOS.

KEY WORDS: *Leptin. Polycystic ovary syndrome. Obesity.*

Referências

1. Weigle DS. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endocrinol (Paris)* 1997; 58:132-6.
2. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-32.
3. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999; 60:216-22.
4. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1692-6.
5. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:853-61.
6. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Hyperandrogenism, hirsutism and the polycystic ovary syndrome. In: De Groot LJ, editor. *Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. v.3, p.2093-112.
7. Cusin I, Dryden S, Wang Q, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B, Williams G. Effect of sustained physiological hyperinsulinaemia on hypothalamic neuropeptide Y and NPY mRNA levels in the rat. *J Neuroendocrinol* 1995; 7:193-7.
8. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996; 45:699-701.
9. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4166-9.
10. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999; 20:535-82.
11. Ashwell M, Chinn S, Stalley S, Garrow JS. Female fat distribution a simple classification based on two circumference measurements. *Int J Obes* 1982; 6: 143-52.
12. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972; 25:329-43.
13. Najjar M, Rowland W. Anthropometric reference data and prevalence of overweight, United States, 1976-80. *Vital Health Stat* 11 1987 (238):1-73.
14. Yamada M, Irahara M, Tezuka M, Murakami T, Shima K, Aono T. Serum leptin profiles in the normal menstrual cycles and gonadotropin treatment cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49:119-23.

15. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1687-91.
16. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, et al. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1697-700.
17. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998; 47: 988-92.
18. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role for leptin in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 1998; 13:535-41.
19. El Orabi H, Ghali AA, Khalifa A, Mahfouz H, El Shalkani A, Shoieb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem* 1999; 32:71-5.
20. Fox R, Corrigan E, Thomas PG, Hull MG. Oestrogen and androgen states in oligo-amenorrhoeic women with polycystic ovaries. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:294-9.
21. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994; 8:549-75.
22. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
23. Dos Reis RM, Foss MC, de Moura MD, Feriani RA, Silva de Sá MF. Insulin secretion in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome and its relationship with hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9:45-50.
24. Falcone T, Finegood DT, Fantus IG, Morris D. Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:1653-7.
25. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334:292-5.
26. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3419-23.

RBGO

é uma publicação da

FEBRASGO

que aceita artigos provenientes de ginecologistas, obstetras e de outras especialidades.

Portanto, publique!!!

Mande já seu artigo para **RBGO**