

**Andrea Nacul
Fabio Comim
Poli Mara Spritzer**

*Unidade de Endocrinologia
Ginecológica, Serviço de
Endocrinologia, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre;
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas: Endocrinologia,
Faculdade de Medicina e
Departamento de Fisiologia,
ICBS, Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, RS.*

RESUMO

A síndrome dos ovários policísticos (PCOS) é a endocrinopatia mais frequente na mulher em idade reprodutiva. O quadro clínico é variável, mas em geral apresenta-se com hirsutismo, acne e/ou alopecia androgênica, anovulação crônica associada a distúrbio menstrual e infertilidade. A resistência insulínica pode estar presente em mais da metade dos casos, em especial nas pacientes obesas. A etiopatogenia ainda não foi totalmente esclarecida, mas mecanismos neuroendócrinos vêm sendo estudados nos últimos anos. Embora esteja bem estabelecida a presença de secreção inapropriada do eixo GnRH-LH em pacientes com PCOS, algumas delas, especialmente as obesas/hiperinsulinêmicas, exibem níveis normais de LH e uma atenuação de sua resposta aos testes de estímulo. Recentemente, descrevemos uma correlação negativa entre leptina e LH em pacientes com PCOS, sugerindo que a atenuação nos níveis de LH nestas pacientes possa estar relacionada a um estado de resistência à leptina. Por outro lado, evidências sugerem que o eixo somatotrófico participe também dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na PCOS. Dados recentes do nosso grupo demonstram que pacientes de peso normal e normoinsulinêmicas apresentam uma maior resposta do GH à clonidina do que pacientes com hirsutismo idiopático. Um mecanismo possível seria uma ação co-gonadotrófica do GH, contribuindo para o hiperandrogenismo clínico e a anovulação. Outra possibilidade é que a elevação da secreção de GH seja somente um epifenômeno vinculado ao aumento de androgênios ovarianos e sua conversão periférica em estrogênios. Estudos futuros são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes associados às alterações descritas neste trabalho e sua relevância na etiopatogenia, diagnóstico e tratamento desta síndrome. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:432-439**)

Descritores: Síndrome dos ovários policísticos; Hiperandrogenismo; Resistência à insulina; Eixo somatotrófico; Hormônio luteinizante; Leptina

ABSTRACT

Neuroendocrine Aspects of the Polycystic Ovaries Syndrome.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. PCOS is a heterogeneous clinical condition, characterized by hirsutism, acne and/or androgenetic alopecia, irregular menstrual cycles and infertility. Moreover, a considerable percentage of PCOS women present insulin resistance, in particular those with obesity. The pathogenesis of the syndrome is still unclear, but neuroendocrine mechanisms have been studied in the last years. Although an inappropriate GnRH/LH secretion is well established, some obese and hyperinsulinemic women with PCOS present an attenuation of these neuroendocrine abnormalities. Recently, we described a negative correlation between leptin and LH levels in PCOS patients, suggesting that the attenuation in basal or stimulated response of LH in obese PCOS patients might be related to a leptin-resistant state. On the other

*Recebido em 14/04/03
Aceito em 23/05/03*

hand, there is some evidence that the somatotrophic axis plays a role in the pathogenesis of PCOS. Recent data from our group showed a higher clonidine-induced GH secretion in normal weight and normoinsulinemic PCOS patients than in patients with idiopathic hirsutism. Thus, GH could act as a gonadotropic factor stimulating androgen production by the ovary or, alternatively, these results may just represent an epiphenomenon related to the high androgen levels and subsequent conversion to estrogens. Further studies are needed to elucidate the mechanisms related to data described in the present work and their relevance on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:432-439)

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Hyperandrogenism; Insulin resistance; Somatotrophic axis; Luteinizing hormone; Leptin

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (PCOS)

A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS (PCOS) é a endocrinopatia mais freqüente na mulher em idade reprodutiva. Segundo os critérios do NIH (1) a prevalência pode ser de 8% para a população geral de mulheres (2) e de cerca de 50% entre as hirsutas (3). Se considerarmos a presença de distúrbio menstrual, o diagnóstico de PCOS é obtido em 30-40% das pacientes com amenorréia primária ou secundária e em 80% das pacientes com oligomenorréia (4,5). O quadro clínico é variável, mas em geral apresenta-se com hirsutismo e/ou acne ou alopecia androgênica, anovulação crônica associada a distúrbio menstrual do tipo oligo/amenorréia e infertilidade. Em 30 a 60% dos casos, em especial nas pacientes obesas, a resistência insulínica e hiperinsulinemia compensatória estarão presentes (6-8).

Embora a etiopatogenia da PCOS não tenha sido ainda esclarecida, mecanismos fisiopatológicos são reconhecidos, tais como: aumento na pulsatilidade do gerador de pulsos do GnRH, com subsequente alteração na secreção de gonadotrofinas; secreção acíclica de androgênios ovarianos e sua conversão periférica em estrogênios; resistência insulínica associada à redução de SHBG e IGF1 e aumento intra-ovariano de IGF1. Parece haver uma predisposição genética para a resistência insulínica, que se torna mais significativa com o aumento excessivo de peso (9,10), mas que ocorre também em pacientes com peso normal (11). Por outro lado, evidências sugerem que outros fatores centrais possam estar

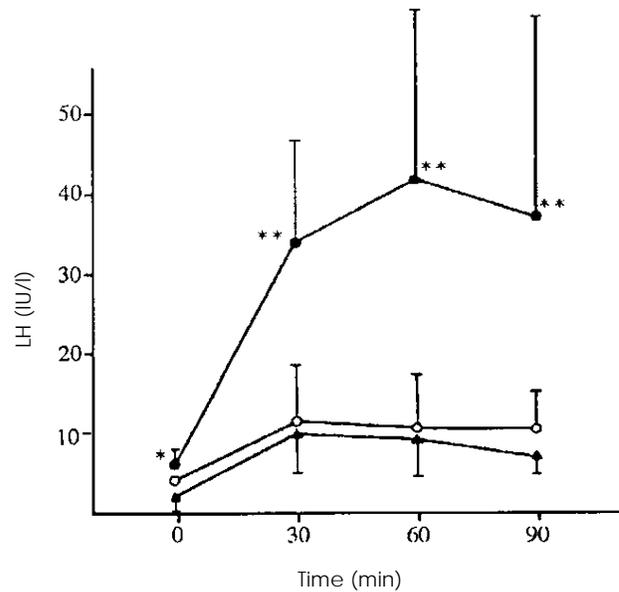


Figura 1. Níveis de LH em resposta à administração de GnRH em pacientes com PCOS de peso normal, obesas e controles normais. Os dados são expressos como média \pm EP. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ em comparação com os outros 2 grupos (ref. 19).

associados com a (des)regulação do eixo GnRH-gonadotrofinas observada na PCOS, em função da presença ou ausência de obesidade e resistência insulínica.

PULSATILIDADE DO GnRH E HIPERSECREÇÃO DE LH

É bem estabelecido, em grande número de pacientes com PCOS, uma maior pulsatilidade do GnRH e hipersecreção de LH. Esta condição é caracteristicamente expressa por concentrações séricas elevadas de LH ou da relação LH/FSH tanto em condições basais quanto em resposta à administração de GnRH ou seus agonistas (12-14). O hiperestrogenismo, gerado pela conversão periférica dos androgênios secretados pelo ovário, contribui para esta situação, promovendo um aumento adicional na sensibilidade hipofisária ao GnRH (12,15).

Entretanto, algumas pacientes, especialmente as obesas/hiperinsulinêmicas, não exibem este padrão característico de secreção inapropriada do eixo GnRH-LH, mas sim uma atenuação da resposta do LH, como exemplificado na figura 1 (11,16-20). Esta observação chama a atenção para as possíveis inter-relações entre obesidade, ação insulínica e moduladores centrais do

gerador de pulsos do GnRH na PCOS . Em especial, cabe lembrar que a obesidade está associada, pelo menos na espécie humana, à hiperleptinemia, secundária a um estado de resistência à leptina.

LEPTINA

A leptina, proteína transcrita pelo gene da obesidade (*ob*) e secretada pelos adipócitos, está associada com diversos processos fisiológicos, embora os principais sejam a regulação da ingestão alimentar e o balanço energético (21). Os níveis de leptina se correlacionam positivamente com o grau de obesidade em modelos animais e em humanos (22-24). No homem, a resistência à leptina está associada com o desenvolvimento de obesidade, e está relacionada com o metabolismo da insulina e da glicose. Além disso, mutações no gene do receptor de leptina e presença de diabetes e obesidade foram descritos recentemente (25,26).

A maioria dos indivíduos obesos apresentam níveis elevados de leptina. A deficiência de leptina (mutação no gene da leptina) ou a resistência à ação da leptina (mutação no gene do receptor de leptina) resulta em aumento do neuropeptídeo Y no hipotálamo (NPY). O NPY, que atua aumentando o apetite, causa também hipersecreção de insulina e de glicocorticóides, com secreção subsequente de leptina. Quando a leptina é ineficaz para reduzir a produção de NPY, um círculo vicioso se estabelecerá, originando um fenótipo marcado pela deposição de gordura ou obesidade, dependendo da ingestão alimentar (27).

A insulina pode regular a expressão do gene da leptina e seus níveis circulantes (28,29) e esta, por sua vez, pode antagonizar algumas ações da insulina através da inibição da fosforilação do receptor de insulina, tendo um papel na resistência insulínica induzida pela obesidade e observada nos pacientes com DM 2 (30). Por outro lado, embora a secreção de

leptina não seja modificada por um estado de hiperinsulinemia aguda, a hiperinsulinemia sustentada ou resistência à insulina promove aumento dos níveis de leptina sérica (31-33).

Estudos recentes têm sugerido que a leptina possa exercer alguma regulação no eixo reprodutivo. Esta hipótese partiu de estudos em ratos deficientes de leptina (*ob/ob*) com hipogonadismo central que, após o tratamento com reposição crônica desta proteína, reverteram este quadro (34,35). A leptina também reverteu o quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico associado à inanição (36). O tratamento com leptina em ratas acelerou a puberdade (37). No SNC, a leptina poderia estimular a liberação do GnRH do hipotálamo e LH e FSH da hipófise, provavelmente por mecanismos diretos e indiretos e pela liberação de óxido nítrico (NO). A leptina poderia facilitar a secreção de GnRH através da sua ação em interneurônios secretores de neuropeptídeos, tais como o CART (*cocaine and amphetamine regulated transcript peptide*) (38), galanina-like peptídeo (39), e/ou MHC (*melanocortin-concentrating hormone*) (40). Além disso, a leptina poderia aumentar a liberação de NO de interneurônios adrenérgicos, os quais induziriam a liberação neuronal de GnRH pela ativação da guanilato ciclase e ciclooxigenase-1. Por mecanismos diretos, a leptina poderia estimular a liberação de LH e, em menor grau, de FSH pela hipófise via ativação da NO sintase nos gonadotrófos (41). O NPY pode ter efeitos estimulatórios ou inibitórios na secreção do GnRH, dependendo de diversos fatores, tais como o sítio de administração de NPY, espécie, exposição crônica ou aguda, grau de maturação sexual (pré-puberal ou adulto), entre outros. Assim, a leptina e o NPY podem afetar a secreção de GnRH por diferentes vias de sinalização (42).

Já foi demonstrada uma atividade sincrônica entre pulsos de LH e de leptina, tanto durante a fase folicular precoce (43) quanto na fase média-tardia do

Tabela 1. Correlation between fasting insulin levels, fasting insulin to glucose ratio, LH and androgen concentrations with leptin levels (Spearman's rank correlation coefficients) (ref. 48).

	Idiopathic Hirsutism				PCOS			
	R	P	Adjusted for BMI		R	P	Adjusted for BMI	
Leptin vs.			r	P			r	P
Waist-to-hip ratio	0.5714	0.021	0.2447	0.379	0.6141	0.015	0.1692	0.563
Fasting Insulin	0.1218	0.630			0.5235	0.037	0.2778	0.316
Insulin/glucose ratio	0.1623	0.520			0.6022	0.014	0.1639	0.559
Total testosterone	-0.662	0.801			0.0162	0.952		
Androstenedione	0.2996	0.243			0.1176	0.664		
Free testosterone index	0.2706	0.311			0.1618	0.549		
LH levels	-0.2986	0.229			-0.5460	0.029	-0.5481	0.034

ciclo menstrual em mulheres normais (44), sugerindo que a leptina possa regular as oscilações minuto-a-minuto dos níveis séricos de LH.

Apesar do crescente interesse e progressos no conhecimento da fisiologia da leptina (36), suas relações com o eixo gonadotrófico em pacientes com PCOS começaram a ser estudadas apenas nos últimos anos. Laughlin e cols. (45) observaram uma correlação negativa e dependente do IMC entre níveis médios de LH em 24hs ou amplitude de pulsos de LH em 24hs e concentrações séricas de leptina nas pacientes com PCOS, mas não em mulheres com ciclos menstruais regulares. Por outro lado, Sir-Peterman e cols. (43) demonstraram uma menor sincronia e um retardo de fase entre pulsos de LH e leptina em pacientes com PCOS em comparação com mulheres normais. Estes autores sugerem como sendo mais provável que a leptina regule a secreção GnRH-LH do que vice-versa, já que as concentrações de leptina aumentaram no sangue antes ou concomitantemente com o pico de LH e raramente após. Além disso, a administração de GnRH a estes dois grupos de mulheres estimulou a liberação de LH sem aumentar a liberação de leptina (43). Outro estudo que corrobora esta suposição foi realizado em meninas com puberdade precoce, tratadas com análogos do GnRH, em que não houve alteração da pulsatilidade da leptina apesar da inibição do eixo gonadal (46).

Veldhuis e cols. (47) avaliaram a sincronicidade da secreção de leptina com o LH, a androstenediona e a testosterona em pacientes adolescentes com PCOS não-obesas, comparadas com meninas normais de mesma idade, IMC e insulina basal. O padrão de liberação da leptina foi marcadamente irregular nas pacientes com PCOS. Também houve diminuição da sincronia da secreção da leptina com LH, androstenediona e testosterona, denotando uma quebra do acoplamento leptina-eixo gonadal. Porém, as concentrações séricas de leptina não diferiram entre os grupos (47). Os autores especulam que poderia haver um mecanismo de *feedback* negativo aberrante exercido pelos androgênios ovarianos na secreção de leptina ou o mecanismo contrário da leptina no eixo hipotálamo-hipófise-gônada (HHG).

Mais recentemente, descrevemos uma correlação negativa entre concentrações séricas de leptina e de LH em pacientes com PCOS, mas não em pacientes com ciclos ovulatórios e hirsutismo idiopático (48). Esta correlação permaneceu significativa mesmo após ajuste para o IMC (tabela 1). Além disso, o modelo de regressão múltipla evidenciou que esta correlação negativa era também independente da presença ou não de hiperinsulinemia. O significado real desta associ-

ação negativa entre leptina e LH no PCOS ainda precisa ser elucidado, mas é possível supor, com base nos nossos dados, que a atenuação nos níveis basais ou estimulados de LH em pacientes obesas com PCOS poderia estar relacionada a uma modulação mais frágil do oscilador de pulsos do GnRH por um estado de resistência à leptina.

Os resultados conflitantes da relação da leptina com a função reprodutiva apontam para uma ação bimodal no eixo HHG, dependendo de seus níveis séricos (49). A deficiência de leptina resulta em disfunção do eixo HHG (50), e a administração de leptina em baixas doses pode ter um efeito estimulatório nas vias centrais que regulam a secreção de gonadotrofinas, como observado nos casos de distúrbios alimentares ou de desnutrição. Por outro lado, a leptina em níveis elevados pode ter efeito inibitório sobre o eixo HHG como visto em mulheres obesas (49).

EIXO SOMATOTRÓFICO

Algumas evidências sugerem que o eixo somatotrófico participe dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na PCOS, embora não haja consenso ainda sobre este tema. As evidências positivas baseiam-se, em parte, no padrão de secreção de GH em condições fisiológicas e suas interações com o eixo reprodutivo feminino, como o aumento crescente na pulsatilidade de GH com a evolução dos estágios puberais até a menarca, a maior frequência de liberação de GH durante a fase periovulatória do ciclo menstrual (51), as correlações observadas entre GH e níveis de estrogênios circulantes ou com a secreção de LH (52,53).

Por outro lado, é possível que uma redução da secreção de GH possa contribuir para o desenvolvimento de infertilidade em determinadas condições (54,55). Alguns estudos descrevem que a administração de GH associada a drogas indutoras de ovulação pode favorecer o desenvolvimento de folículos e/ou reduzir as doses efetivas destas drogas (52). O *Cochrane Reviews* analisou seis pequenos estudos, mostrando uma tendência ao benefício do emprego do tratamento adjuvante do GH com gonadotrofinas, para indução de ovulação em protocolos de fertilização *in vitro* em pacientes com história prévia de baixa resposta ao tratamento convencional de indução da ovulação (56).

Em nível ovariano, o GH pode exercer ações sinérgicas com o FSH nas células da granulosa humana para produzir estradiol e progesterona e com LH para estimular a secreção de androgênios tecais (57,58).

Em pacientes com PCOS obesas e/ou hiperinsulinêmicas, a descrição de concentrações circulantes mais baixas de GH ou da área sob a curva de GH após estímulo (clonidina, levodopa, GHRH, GHRP-6) parece estar diretamente vinculada à presença de obesidade, hiperinsulinemia e aumento dos ácidos graxos livres (59,60). Além disso, a obesidade está associada com um aumento do tônus somatostatínérgico, que, em nível hipofisário, inibe a liberação de GH (47).

Níveis mais elevados de b-endorfina foram descritos em pacientes obesas com PCOS em relação às de peso normal e controles pareadas pelo peso. É possível que o tônus opióide elevado possa contribuir para a supressão do GH em pacientes com PCOS obesas, mesmo quando submetidas ao estímulo com GHRH em período pós-prandial (que costuma gerar aumento paradoxal do GH em indivíduos obesos) (61). Por outro lado, estudos mais recentes avaliaram os níveis de ghrelina entre pacientes com PCOS obesas e de peso normal, não encontrando quaisquer diferenças entre estes dois grupos e seus respectivos controles pareados para o IMC (62).

Nas pacientes obesas com PCOS, pode ocorrer também um aumento dos níveis de IGF-1 livre, ocasionado pela menor produção hepática de IGFBP-1 conseqüente à resistência insulínica. Assim, o IGF-1 livre poderia potencializar a secreção de androgênios

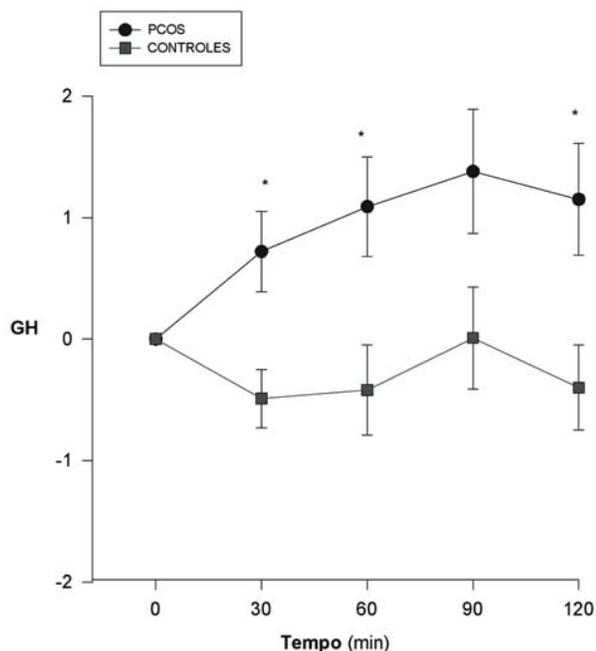


Figura 2. GH padronizado em resposta à clonidina em pacientes normoinsulinêmicas com PCOS e controles normais. Os dados são expressos como média do log de GH \pm EP. * $p < 0,05$ (ref. 70)

pelas células da teca expostas ao LH (58,63). Finalmente, nestas pacientes obesas com PCOS não foram observadas diferenças nas concentrações circulantes de IGF-1 total ou IGFBP-3 em relação a controles de mesmo IMC (60,64-69).

Um aspecto ainda controverso refere-se às inter-relações do eixo somatotrófico na fisiopatologia do PCOS, especialmente naquelas pacientes de peso normal e que não apresentam resistência insulínica. Nestas, ao contrário do observado em pacientes obesas, há relatos de que a secreção de GH pode ser mais elevada. Morales e cols. (11) demonstraram um aumento significativo da amplitude de pulso em PCOS com peso normal contra PCOS obesas e controles emparelhadas pelo IMC, sugerindo uma alteração da regulação neuroendócrina do GH. Este achado foi confirmado por estudos semelhantes, que analisaram a secreção de GH em 12-24hs em mulheres com PCOS e peso normal (63,70). Todavia, estes resultados não foram reproduzidos com testes de estímulo do GH como GHRH, GHRP-6 e GHRH+GHRP-6 (11,61,67). Da mesma forma, os níveis séricos de IGF-1 total, IGF-1 livre, IGFBP1 e IGFBP3 foram similares aos de voluntárias normais de mesmo peso (11). Recentemente, conduzimos um estudo a partir do teste de estímulo com clonidina (0,3mg/via oral) em pacientes PCOS normoinsulinêmicas e de peso normal comparadas a mulheres normais e com hirsutismo idiopático emparelhadas pela idade e IMC. Observou-se uma maior resposta do GH à clonidina nas pacientes com PCOS em relação aos grupos controles (figura 2) (70).

É possível que o GH contribua para as alterações clínicas descritas na PCOS. Um mecanismo possível seria uma ação co-gonadotrófica direta ovariana, contribuindo para o hiperandrogenismo clínico e a anovulação. Esta afirmativa ainda é especulativa, pois é também possível que a elevação da secreção de GH observada nos vários estudos citados seja somente um epifenômeno vinculado ao aumento de androgênios ovarianos e sua conversão periférica em estrogênios, característicos desta síndrome (72). Assim, estudos futuros são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes associados às alterações na secreção de GH observadas em pacientes com PCOS e sua relevância na fisiopatologia desta síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Evans JR, Hersaltine S, Marriam GR, editors. **Polycystic ovary syndrome**. Boston: Blackwell; 1990. p.377-84.

2. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. **Clin Endocrinol** 1999;51:779-86.
3. Lisboa KO, Mattiello S, Spritzer PM. Diagnóstico etiológico do hirsutismo em uma amostra de 122 pacientes. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1997;41:18-23.
4. Goldzieher JW, Young RL. Selected aspects of polycystic ovarian disease. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1992;21:141-71.
5. Spritzer PM, Mallmann ES. Abordagem diagnóstico-terapêutica da amenorréia. In: Vilar L, Castellar E, Moura E, et al, editors. **Endocrinologia clínica**. 2ª. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2001. p.483-93.
6. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:499-507.
7. Yen SSC. Polycystic ovary syndrome. In: Yen SSC, Jaffe MD, Barbieri RL, eds. **Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology and clinical management**. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.436-78.
8. Spritzer PM. Revisitando o hirsutismo. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:127-36.
9. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 1997;12:2641-48.
10. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS, et al. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. **J Clin Immunol** 1995;96:520-7.
11. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in non-obese and obese women with polycystic ovary syndrome: Common and distinct features. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2854-64.
12. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1970;30:435-42.
13. Burger CW, Korsen T, van Kessel H, van Dop PA, Caron FJ, Shoemaker J, et al. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD), and non-PCOD secondary amenorrhea. **J Clin Endocrinol Metab** 1985;61:1126-32.
14. Ibanez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism after precocious pubarche. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:3526-30.
15. Yen SS, Vela P, Rankin J, Apter D, Butzow T, Laughlin GA, et al. Metabolic features of PCOS are found in adolescent girls with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2966-73.
16. Laatikainen T, Tulenheimo A, Andersson B, Karkkainen J. Obesity, serum steroid levels, and pulsatile gonadotropin secretion in polycystic ovarian disease. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1983;15:45-53.
17. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in polycystic ovary syndrome: evidence of two distinct populations **Fert Steril** 1992;58:487-91.
18. Gulet H, Hecart AC, Delemer B, Gross A, Sulmont V, Leutenegger M, et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;38:621-6.
19. Oppermann K, Cho MM, Spritzer PM. LH serum levels in the differential diagnosis of hirsute anovulatory women. **Braz J Med Biol Res** 1993;26:799-803.
20. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2248-56.
21. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science** 1995;269:546-8.
22. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med** 1995;1:1155-61.
23. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. **N Engl J Med** 1996;334:292-5.
24. Frederich RC, Lollmann B, Hamann A, Napolitan-Rosen A, Kahn BB, Lowell BB, et al. Expression of ob mRNA and its encoded protein in rodents. Impact of nutrition and obesity. **J Clin Invest** 1995;96:1658-63.
25. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4434-9.
26. Wauters M, Mertens I, Rankinen T, Changon M, Boucard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese woman with impaired glucose tolerance. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3227-32.
27. Rohner-Jeanrenaud E, Jeanrenaud B. Central nervous system and body weight regulation. **Ann Endocrinol** 1997;58:137-42.
28. Saladin R, De Vos P, Guerre-millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. **Nature** 1995;377:527-9.
29. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. **Diabetes** 1996;45:699-701.
30. Cohen B, Novick D, Rubstein M. Modulation of insulin activities by leptin. **Science** 1996;274:1185-7.
31. Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. **Diabetes** 1996;45:988-91.
32. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and non-obese humans. **Diabetes** 1996;45:695-8.

33. Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Järvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects. **Diabetes** 1996;45:1364-6.
34. Chenab F, Lim M, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. **Nat Genet** 1996;12:318.
35. Barash IA, Cheug CC, Weigle DS, et al. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. **Endocrinology** 1996;137:3144-7.
36. Ahima R, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell BB, Maratos-Flier E, et al. The role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature** 1996;382:250-2.
37. Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. **J Clin Invest** 1997;99:391-5.
38. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Bourguignon JP. Cocaine and amphetamine-regulated-transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator in vitro. **J Neuroendocrinol** 2001;12:383-5.
39. Jureus A, Cunningham MJ, McClain ME, Clifton DK, Steiner RA. Galanin-like peptide (GALP) is a target for regulation by leptin in the hypothalamus of the rat. **Endocrinology** 2000;141:2703-6.
40. Murray JF, Mercer JG, Adan RA, Datta JJ, Aldairy C, Moar KM, et al. The effect of leptin on luteinizing hormone release is exerted in the zona incerta and mediated by melanin-concentrating hormone. **J Neuroendocrinol** 2000;12:1133-9.
41. Yu WH, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from pituitary gland. **Endocrinology** 1997;138:5055-8.
42. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Junien JL, Bourguignon JP. *In vitro* stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-release hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. **Endocrinology** 2000;141:1464-9.
43. Sir-Petermann T, Piwonka V, Pérez F, Maliqueo M, Recabarren SE, Wildt L. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? **Hum Reprod** 1999;14:1435-9.
44. Licinio J, Negrão AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. **Med Sci** 1998;95:2541-6.
45. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum leptin concentrations in women with PCOS: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1692-6.
46. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1091-6.
47. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the synchronous secretion of leptin, LH, and ovarian androgens in nonobese adolescents with the Polycystic Ovary Syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:3772-8.
48. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin concentration in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and Relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. **Hum Reprod** 2001;16:1340-6.
49. Moshos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. **Fertil Steril** 2002;77:433-44.
50. Farooqi IS, Jebb AS, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **N Engl J Med** 1999;341:879-84.
51. Ovesen P, Vahl N, Fisker S, Veldhuis JD, Christiansen JS, et al. Increased pulsatile, but not basal, growth hormone secretion rates and plasma IGF-I levels during the periovulatory interval in normal women. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1662.
52. Oven EJ, Shoham Z, Mason BA. Co-treatment with growth hormone, after pituitary suppression, for ovarian stimulation in *in vitro* fertilization: a randomized, double blind, placebo-control trial. **Fertil Steril** 1991;56:1104.
53. Mauras N. Growth hormone and sex steroids - interactions in puberty. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:529-44.
54. Salat-Baroux J, Rotten D, Alvarez S, Marie Antonie J. Comparison of growth hormone responses to growth hormone releasing factor and clonidine in women with normal or poor ovarian response to gonadotropin stimulation. **Fertil Steril** 1993;60:791-9.
55. Rossato P, Minuto F, Garrone S, Ragni N. Growth hormone response to clonidine in anovulatory infertile women resistant to clomiphene citrate stimulation. **Fertil Steril** 2000;73:78-84.
56. Kotarba D, Kotarba J, Highes E. Growth hormone for *in vitro* fertilization. **Cochrane Reviews Abstracts** 2002 (www.medscape.com/viewarticle)
57. Hull KL, Harvey S. GH as a co-gonadotropin: the relevance of correlative changes in GH secretion and reproductive state. **J Endocrinol** 2002;172:1.
58. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwarks Z, Giudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. **Endocr Rev** 1999;20:535-82.
59. Pontirolli E, Lanzi R, Monti LD. Growth hormone feedback on GH response to GH-releasing hormone. Role of free fatty acids and somatostatin. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;22:492-5.
60. Lanzone A, Villa P, Fulghesu AM, Pavone V, Carusoa, Mancuso S. The growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is blunted in polycystic ovary syndrome: relationship with obesity and hyperinsulinemia. **Hum Reprod** 1995;10:1653-7.
61. Villa P, Sorana L, Mancini A, de Marinis L, Valle D, Mancuso S, et al. Effects of feeding on growth hormone response to growth hormone releasing in polycystic ovarian syndrome: relation with body weight and hyperinsulinism. **Hum Reprod** 2001;16:430-4.

-
62. Schloff C, Horn R, Schill T, Schlösser H, Müller M, Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4607-10.
63. Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Veldhuis JD, Barontini M. Amplified and orderly growth hormone (GH) secretion characterizes lean adolescents with polycystic ovarian syndrome. **Eur J Endocrinol** 2002;147:207-16.
64. Suikkari AM, Ruutianiem K, Erkkola R, Seppala M. Low levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein in patients with polycystic ovarian disease. **Hum Reprod** 1989;4:136-9.
65. Homburg R, Pariente C, Lunefeld B, Jacobs HS. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding protein-1(IGFBP-1) in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. **Hum Reprod** 1992;10:1379-83.
66. Micic D, Kendereski A, Popovic V, Sumarac M, Zoric S, Macut D, et al. Growth hormone response to GHRH, GHRP-6, and GHRH+GHRP-6 in patients with polycystic ovary syndrome. **Clin Endocrinol** 1996;45:385-90.
67. Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski W, Makowska A, Jeske W, Brzezinska A, Soszynski P, et al. An abnormality of the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in women with polycystic ovary syndrome due coexistent obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:1432-5.
68. Kaltsas T, Pontikides N, Krassas GE, Seferiadis K, Lolis D, Messinis LE. Effect of gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment on growth hormone secretion in women with polycystic ovarian syndrome. **Hum Reprod** 1998;13:22-6.
69. Prevelic GM, Wurzbarger MI, Balint-Peric I, Ginsburg J. Twenty-four-hour serum growth hormone, insulin, C-peptide and blood glucose profiles and serum insulin-like growth factor-I concentrations in women with polycystic ovaries. **Horm Res** 1992;37:125-31.
70. Comim FV, Spritzer PM. Increased growth hormone response to clonidine in non-obese normoinsulinemic patients with polycystic ovary syndrome. **Fertil Steril** 2003 (in press).
71. Eakman GD, Dallas JS, Ponder SW, Keenan A. The effects of testosterone and dihydrotestosterone on hypothalamic regulation of growth hormone secretion. **J Clin Endocrinol Metab**1996;81:1217-23.

Endereço para correspondência:

Poli Mara Spritzer
Departamento de Fisiologia - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Sarmiento Leite, 500
90050-170 Porto Alegre, RS
Fax: (051) 3316-3453
e.mail: spritzer@vortex.ufrgs.br