

Amélio F. Godoy Matos
Rodrigo O. Moreira
Erika P. Guedes

*Serviço de Nutrologia e
Metabologia e Grupo de Obesidade
e Transtornos Alimentares
(GOTA), Instituto Estadual de
Diabetes e Endocrinologia
(IEDE), e Instituto de Psiquiatria
da Universidade Federal do Rio
de Janeiro (UFRJ), Rio de
Janeiro, RJ.*

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por alterações no metabolismo glicídico, obesidade, hipertensão e dislipidemia. Estas alterações metabólicas interrelacionam-se com diversos eixos endócrinos controlados pelo hipotálamo e pela hipófise. A obesidade central parece relacionar-se a uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, como também do sistema nervoso simpático, que poderia levar a um quadro de hipercortisolismo sub-clínico e hipertensão arterial. A SM é também um estado de hipo-somatotropismo relativo relacionado à gordura visceral. Além disso, níveis elevados de ácidos graxos livres e a hiperinsulinemia, secundários à resistência insulínica, estão relacionadas a um bloqueio do eixo somatotrófico. Em homens, a SM relaciona-se a um hipogonadismo tanto por diminuição de gonadotrofinas como por inibição direta da produção de testosterona. Já nas mulheres, existe um excesso de produção de androgênios, principalmente relacionado à hiperinsulinemia, aumento da atividade da aromatase e da liberação de LH. Desta forma, a SM é um estado relacionado a importantes modificações nos mecanismos de *feedback* responsáveis pelo correto funcionamento dos eixos neuroendócrinos. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:410-421)

Descritores: Síndrome metabólica; Obesidade; Adrenal; Hormônios; Hormônio do crescimento

ABSTRACT

Neuroendocrinology of the Metabolic Syndrome.

The metabolic syndrome (MS) is characterized by alterations in carbohydrate metabolism, obesity, hypertension and dislipidemia. These metabolic alterations interfere with some endocrine axes controlled by the hypothalamus and the pituitary. Central obesity might be associated to a state of subclinical hypercortisolism and hypertension, secondary to an activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. MS is also a state of relative hyposomatotropism, probably related to visceral fat. Furthermore, high levels of free fat acids and hyperinsulinemia, secondary to insulin resistance, can contribute to a blockade of the somatotropic axis. In men, MS is related to a state of hypogonadism caused by impairment in gonadotropin secretion and testosterone production. Women exhibit excessive androgen production, secondary to hyperinsulinemia, high levels of LH and to an increase in aromatase activity. In summary, MS is a condition linked to important modifications in feedback mechanisms responsible for the correct functioning of the neuroendocrine axes. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:410-421)

Keywords: Metabolic syndrome; Obesity; Adrenal; Hormones; Growth hormone

Recebido em 04/04/03
Aceito em 30/04/03

A SÍNDROME METABÓLICA E A NEUROENDOCRINOLOGIA

A SÍNDROME METABÓLICA (SM) CARACTERIZA-SE pela associação, num mesmo indivíduo, de dislipidemia, diabetes mellitus do tipo 2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e excesso de peso ou obesidade (1). Interligando estas alterações metabólicas está a resistência à insulina (hiperinsulinemia), daí também ser conhecida como síndrome de resistência à insulina. A SM é a mais comum doença metabólica da atualidade e também a maior responsável por eventos cardiovasculares (2-4). Embora poucos dados epidemiológicos existam, o 3º. Censo de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos sugere que cerca de 23,7% da população adulta americana é portadora da SM (3). A necessidade de uma abordagem multidisciplinar e de inúmeros medicamentos impõem ao paciente e ao sistema de saúde elevados custos, tanto com prevenção primária como com prevenção secundária e terciária. Apenas com este tipo de abordagem estes pacientes são adequadamente tratados e uma diminuição significativa da mortalidade pode ser alcançada (5).

O maior entrave para o estudo epidemiológico da SM e das suas complicações reside no fato de que a sua definição ainda não é uma unanimidade. Pelo menos dois critérios têm sido adotados, um proposto pelo NCEP-ATP III e outro pela OMS (6,7). Recentemente, todavia, um grupo finlandês validou estes critérios com algumas adaptações, o que possibilita a sua utilização como critério diagnóstico na prática clínica (tabela 1) (4). É necessário definir aqui, para inteiro entendimento da discussão que se segue, que um dos mais importantes aspectos fisiopatológicos e fenotípicos da SM é a presença da obesidade central ou visceral.

Nenhum dos componentes da SM possui relação direta com o sistema nervoso central ou o eixo hipotálamo-hipofisário. Nos últimos anos, entretanto,

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica.

Hiperinsulinemia (4º. quartil da população não diabética) ou glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl, associado a duas ou mais das condições abaixo:

* Hipertensão Arterial (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou medicamentos)

* Dislipidemia (triglicérides ≥ 150 mg/dl ou HDL-colesterol < 35 mg/dl)

* Obesidade Abdominal

Definição 1: Cintura-quadril $>0,90$ ou IMC ≥ 30 kg/m²

Definição 2: Cintura ≥ 94 cm

Adaptado de Laaksonen e cols. (4)

diversos autores vêm comprovando que as alterações inerentes à SM relacionam-se indiretamente com diferentes eixos neuroendócrinos (principalmente corticotrófico, somatotrófico e gonadotrófico). Estas alterações hormonais neuroendócrinas muitas vezes promovem uma piora da própria SM ou podem estar associadas à predisposição para outras doenças. Por outro lado, doenças como acromegalia, síndrome de Cushing e a síndrome dos ovários policísticos, entre outras, têm mortalidade elevada associada ao comprometimento metabólico do paciente.

Um hormônio recentemente descoberto, a leptina, embora não incluído diretamente nos eixos acima citados, parece ser mais um dos componentes das disfunções hormonais da SM. A leptina é um hormônio regulado pelo gen *ob* e é um importante marcador da quantidade de tecido adiposo. A maioria absoluta dos casos de obesidade em humanos está relacionada a um quadro de hiperleptinemia, o que denota o aumento do conteúdo total de gordura corporal, como também, provavelmente, uma resistência à leptina. A deficiência de leptina, apesar de rara, também se relaciona a um quadro grave de obesidade associado a hipogonadismo hipogonadotrófico (8). Embora seja produzida principalmente pelos adipócitos, sua principal ação é a regulação da saciedade a nível hipotalâmico, além de uma importante função na reprodução humana. Alguns dos efeitos da leptina *in vitro* incluem atenuação da ação da insulina nos hepatócitos, aumento da oxidação de ácidos graxos e da depleção de triglicérides nos adipócitos e diminuição da ligação da insulina aos adipócitos (1). Desta forma, a leptina é um dos responsáveis pela modulação da ação e da sensibilidade da insulina. Além disso, a sua associação com o eixo gonadotrófico e, possivelmente, com o eixo somatotrófico e corticotrófico, relacionam-na com a neuroendocrinologia da SM.

O objetivo deste artigo, portanto, é revisar os aspectos neuroendócrinos envolvidos com a SM, notadamente com a deposição de gordura na região abdominal-visceral, e, com isso, facilitar o entendimento diagnóstico e terapêutico dessa associação.

A SÍNDROME METABÓLICA E O EIXO ADENOCORTICOTRÓFICO

Certos casos de obesidade têm claras características clínicas de hipercortisolismo, incluindo obesidade centrípeta, algumas vezes com tendência à formação de “giba de búfalo”, elevação da pressão arterial, resistência à insulina com intolerância à glicose e dislipidemia

(9). Observações em pacientes com síndrome de Cushing orientam para o importante papel dos glicocorticóides na regulação da distribuição de gordura corporal, especificamente sua ligação com obesidade central (10). Apesar de ainda não existir consenso em relação às potenciais anormalidades implicadas neste processo, a possibilidade da obesidade humana ser uma condição de hipercortisolismo vem sendo investigada.

Diversos modelos de estudos sobre obesidade em animais têm demonstrado um aumento da secreção de glicocorticóides (11,12). Em humanos, a obesidade parece ser seguida de vários sinais de disfunções hipotalâmicas similares aos observados em roedores, mas usualmente em menor grau (9). De fato, já foi demonstrado que a obesidade é caracterizada por uma produção aumentada de cortisol, combinada a uma elevada taxa de *turnover*, a qual resulta num cortisol circulante normal e, freqüentemente, em níveis baixos pela manhã (13).

Os primeiros estudos, todavia, não diferenciavam pacientes com obesidade central, mais relacionada com a SM, da obesidade periférica. Marin e cols. (14) encontraram que o cortisol urinário correlacionava-se diretamente com a relação cintura-quadril (RCQ) ou com o diâmetro sagital, medidas clínicas da centralização de gordura corporal. Além disso, quando submetidos a testes de estresse intelectual (testes matemáticos, quebra-cabeças, etc), o cortisol plasmático aumentava em relação direta com o diâmetro sagital. Estes dados sugerem que há uma sensibilidade aumentada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) nos pacientes com obesidade central. Mais interessantes foram os achados de Pasquali e cols. (15) que demonstraram, em mulheres com obesidade central submetidas ao teste de estímulo com CRF ou ACTH, uma resposta aumentada do cortisol plasmático. Curioso é que as mulheres com deposição periférica de gordura demonstravam uma resposta do cortisol menor do que o grupo controle, como a sugerir que na obesidade periférica, diferentemente da central, haveria até uma diminuição da sensibilidade do eixo ao estímulo com CRF ou ACTH.

Uma outra forma de avaliar o eixo HHA na obesidade é testando a sua supressibilidade. A utilização de testes convencionais para o diagnóstico da síndrome de Cushing, entretanto, pode causar confusão diagnóstica quando se avaliam as alterações do eixo na SM. A pouca sensibilidade e o pequeno poder discriminatório destes testes para as formas leves de hiperatividade do eixo HHA são problemas comuns (13). Por exemplo, ao se utilizar o teste com a dose de 1mg de dexametasona, o controle por *feedback* do eixo

HHA tem sido encontrado como normal na obesidade (16). Entretanto, com doses menores, de 0,25 a 0,5mg, foi possível demonstrar que a supressão está diminuída quanto maior for o diâmetro sagital-abdominal (17).

A dosagem do cortisol salivar se enquadra nas necessidades de avaliação do eixo HHA, pois possibilita a coleta de amostras repetidas durante o dia, sob diversas circunstâncias, além de estar medindo o cortisol livre circulante (13,18). Utilizando esta técnica em homens obesos, Rosmond e cols. (19) analisaram a cinética da atividade do eixo HHA, a resposta do cortisol a uma refeição padronizada e ao estresse, bem como a sua supressão por dose baixa (0,5mg) de dexametasona. Homens com regulação normal do eixo, e sem uma secreção de cortisol exagerada relacionada ao estresse, foram considerados como o grupo referência para a normalidade. Em cerca de um terço da população estudada, foi observado um funcionamento normal do eixo HHA, mas com sensibilidade normal-alta ao estresse. Nestes, a secreção de cortisol fica mais elevada durante o dia, sugerindo um eixo freqüentemente ativado e sensibilizado. Em uma pequena porcentagem da amostra, cerca de 10%, as concentrações de cortisol durante o dia mostraram pequena variabilidade, sem muita reação ao estresse e com menor estimulação após a alimentação, quando comparado ao grupo referência. O perfil de secreção de cortisol neste grupo sugere uma perda completa (*burn out*) dos mecanismos fisiológicos de controle nictêmico do cortisol. Nos dois últimos grupos foram encontradas correlações positivas com a circunferência abdominal e o diâmetro sagital-abdominal, e, mais importante, com algumas variáveis metabólicas, como triglicerídeos, insulina, HDL (relação inversa), IGF-1 e com a pressão arterial, ou seja, com parâmetros indicativos da SM (19,20).

A relação da dinâmica do ACTH com a obesidade tem sido pouco investigada. Pasquali e cols. (21) demonstraram que mulheres na pré-menopausa e com obesidade visceral apresentavam aumento da freqüência de pulso de ACTH e diminuição de sua amplitude, apesar de manterem concentrações sanguíneas médias de ACTH similares. A presença deste eixo hiperativo é confirmada mesmo com a estimulação máxima da hipófise após a administração combinada de CRH e AVP (22).

A hiperatividade do eixo HHA na obesidade central poderia estar associada a um aumento do volume das glândulas adrenais. Assim, nosso grupo estudou 52 mulheres com diferentes graus de corpulência, submetendo-as a estudo com tomografia computa-

dorizada para medir a gordura visceral e o volume das adrenais (23). Encontramos uma correlação significativa entre a RCQ e o volume das adrenais. Mais importante, o teor de gordura visceral também se relacionou diretamente com o volume das adrenais, embora no limite da significância ($r= 0,228$; $p= 0,05$). Ainda nos interessava saber se, no diabetes do tipo 2, uma expressão final da SM e que está intimamente relacionado à gordura visceral, este aumento das adrenais poderia estar presente. Estudamos, então, 22 mulheres obesas, sendo 11 diabéticas e 11 não diabéticas, submetendo-as ao mesmo protocolo radiológico anterior (24). Definitivamente, encontramos que o volume das adrenais das mulheres diabéticas era duas vezes maior que o das não diabéticas.

Em resumo, a obesidade central-visceral, provável mecanismo maior da SM, relaciona-se a um aumento da atividade do eixo HHA e a uma diminuição da sua supressibilidade. Esta hiperatividade parece se expressar anatomicamente por um aumento do volume das adrenais em pacientes com obesidade visceral e com SM.

A SÍNDROME METABÓLICA E O SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

O eixo HHA e o sistema nervoso simpático (SNS), envolvidos nos eventos de resposta ao estresse, estão intimamente conectados. Além disso, foi demonstrado que um aumento expressivo no peso corporal está associado com maior ativação simpática (25). Assim, na situação onde o eixo HHA é patológico, além da situação de secreção elevada de cortisol, a ativação do SNS central deve ser avaliada como outra potencial causa para as alterações somáticas (13). A possibilidade de ativação do SNS é indicada pela forte associação da elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca com o excesso de peso. Esta ativação e os efeitos cardiovasculares associados, ocorrendo agudamente em resposta a estímulos laboratoriais, parece ser mediada, pelo menos em parte, por peptídeos secretados centralmente e, possivelmente, também pelo eixo hipotálamo-hipofisário (26). Indivíduos com relação cintura/quadril maior que 1,0 apresentam pressão de pulso e frequência cardíaca significativamente maiores, o que também se correlaciona com excreção elevada de metabólitos de catecolaminas, além de glicemia, insulinemia e perfil lipídico desfavoráveis (17). Grassi e cols. (27) evidenciaram que, em pacientes obesos normotensos, a atividade do SNS foi marcadamente maior que nos pacientes magros. O novo achado deste estu-

do é que, nos obesos, a atividade simpática não foi afetada pela administração aguda de dexametasona, mas foi claramente reduzida quando esta supressão foi mantida por 1 semana. Isto é compatível com a possibilidade desta hiperatividade simpática crônica nos obesos ser dependente, pelo menos em parte, de substâncias e/ou estruturas cuja liberação e/ou função sejam alteradas pela administração de dexametasona.

As substâncias e/ou estruturas que seriam responsáveis pela relação estímulo simpático-obesidade ainda não foram identificadas. Existe, porém, a possibilidade de um maior envolvimento de substâncias liberadas pelo hipotálamo e/ou hipófise (27). Evidências indicam que CRH e neuropeptídeo Y (peptídeos liberados pelo hipotálamo) estimulam o SNS através de: 1) efeitos hormonais (liberação de CRH) que aumentariam a insulinemia (26,28); 2) ativação de vias descendentes do hipotálamo para a medula e neurônios simpáticos espinhais (28,29); e 3) determinação de resistência insulínica pela vasoconstrição no leito vascular de músculos esqueléticos (28,30).

O aumento da atividade do SNS poderia não apenas ser responsável pela elevação da pressão arterial e da frequência cardíaca, mas também pelo aumento na mobilização de ácidos graxos livres (AGL) do tecido adiposo. A elevação dos níveis de ácidos graxos é um importante achado na obesidade abdominal (31), exercendo profundos efeitos periféricos no desenvolvimento da resistência insulínica nos músculos e no fígado (32).

Mecanismos periféricos e a hipótese do "Cushing Omental"

A principal anormalidade metabólica do excesso de cortisol é a resistência insulínica (33). Os glicocorticóides inibem a captação de glicose pelos tecidos periféricos, estimulam a gliconeogênese e aumentam a glicemia pós-prandial e a insulina. O funcionamento pós-receptor de insulina é prejudicado pelos glicocorticóides através de mecanismos que envolvem interação com receptor de glicose (33). A hiperinsulinemia poderia ter uma influência estimulatória na atividade do eixo HHA. Evidências têm indicado um efeito estimulatório agudo da insulina durante *clamp* euglicêmico em homens saudáveis (34). Já foi demonstrado que a insulina atravessa a barreira hematoencefálica (35), e a presença de alta densidade de receptores de insulina na hipófise suporta esta idéia (36). Como já discutido acima, a hiperatividade do eixo HHA em indivíduos geneticamente suscetíveis poderia levar ao aumento da secreção de cortisol e ao aumento da gordura visceral. Assim, um círculo vicioso poderia se perpetuar ao promover mais

deposição de gordura intra-abdominal, resistência insulínica e SM (37,38).

Os efeitos dos glicocorticóides dependem da interação do complexo receptor de glicocorticóide (RG)-hormônio, o qual interage com genes específicos para induzir a síntese protéica. A densidade dos RG é dependente da secreção e concentração de cortisol. Níveis elevados de cortisol são seguidos por uma diminuição no número de RG no hipocampo (39) e adipócitos (40). A retroalimentação negativa da função dos RG na obesidade abdominal foi demonstrada em homens, sugerindo uma sensibilidade moderadamente diminuída deste mecanismo na secreção de cortisol. A explicação poderia ser uma base genética, sugerida por polimorfismos no gene do RG associado ao pobre controle da secreção de cortisol (41).

A magnitude do impacto da densidade dos RG e da concentração de cortisol está na dependência da ação periférica das enzimas 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase 1 e 2 (11 β -HSD) (9). A 11 β -HSD tipo 1 tem uma ação redutase, convertendo cortisona a cortisol, está presente no tecido adiposo e em maior quantidade no tecido adiposo omental. Isto poderia ser um fator para o desenvolvimento da obesidade central na presença de níveis circulantes normais de cortisol (35). Estudos *in vitro* confirmam os efeitos estimulatórios do cortisol na diferenciação de células adiposas estromais em adipócitos maduros (43,44). Masazuki e cols. (39) demonstraram que a superexpressão da 11 β -HSD1 (aumentando a conversão cortisona-cortisol) em adipócitos causava um aumento de três vezes no acúmulo da gordura visceral. Assim, a geração de cortisol no tecido adiposo pode promover o acúmulo de gordura visceral ("Cushing Omental"). Por outro lado, na

obesidade, a 11 β -HSD1 está diminuída no fígado, sugerindo uma regeneração deficiente de cortisona a cortisol. Desta forma, haveria uma ativação compensatória do eixo HHA, via *feedback* hipotalâmico (18). Isto, porém, não exclui uma hiperatividade primária do eixo, como discutido anteriormente, e os dois modelos podem coexistir ou mesmo trabalhar isoladamente na deposição de gordura central.

Parece claro que o efeito metabólico do cortisol na periferia tem o potencial de alterar não apenas os efeitos locais nos tecidos alvos, mas também sua regulação secretória (9). Melhores esclarecimentos são necessários diante deste complexo funcionamento (figura 1). Além dos glicocorticóides, estão envolvidos no controle destas enzimas: citocinas, insulina, hormônio de crescimento (GH) e estresse. Também diferenças nas sensibilidades destes receptores entre grupos diferentes de pacientes e entre os diversos tecidos têm sido relatadas, contribuindo para esta intrigante rede de funcionamento (40).

A SÍNDROME METABÓLICA E O EIXO SOMATOTRÓFICO

O GH é um dos principais componentes do eixo somatotrófico. Sua secreção pela hipófise é controlada pelo hipotálamo através de 2 fatores: um de liberação, o GHRH (*Growth Hormone Releasing Factor*) e um de inibição, a somatostatina. Sua ação se dá primariamente através da regulação periférica do IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*) e das IGFBP 1 a 5 (*Insulin-like Growth Factor Binding Proteins*), além de possuir uma ação direta na maioria das células do corpo humano. Sua deficiência, tal como seu excesso, leva não somente a modificações no crescimento, mas também a uma ampla variedade de distúrbios metabólicos. Da mesma forma, as alterações metabólicas ocasionadas por diferentes doenças podem ter grande impacto na regulação do eixo somatotrófico.

A obesidade é um estado de hipo-somatotropismo relativo, com diminuição da resposta do GH a vários estímulos conhecidos (45). Diversos estudos já comprovaram que o aumento do IMC está relacionado a uma diminuição na meia-vida (46), na produção, na frequência e na amplitude (47) dos episódios secretórios do GH. De uma forma geral, a taxa de secreção e produção do GH diminui em 6% para cada unidade aumentada no IMC e é quase 4 vezes menor em pacientes obesos do que em controle normais (46). A diminuição na liberação do GH também já foi evidenciada em crianças (48) e adolescentes obesos (49) e correlaciona-se indireta-

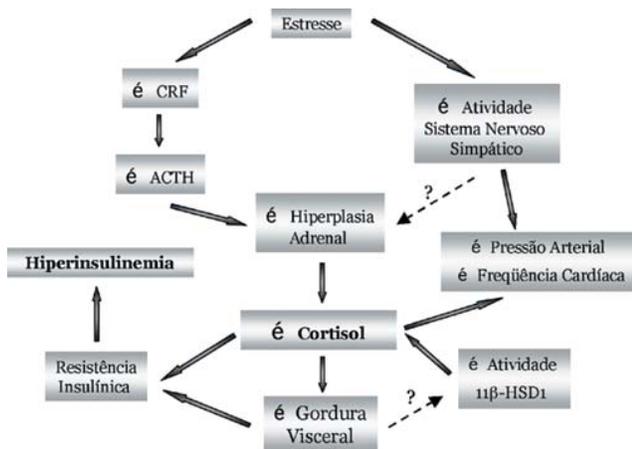


Figura 1. Modelo esquemático da relação entre a síndrome metabólica e o eixo adrenocorticotrófico.

mente com o IMC. Todas estas alterações são, entretanto, reversíveis com a perda de peso, chegando à normalização em casos onde o emagrecimento é maciço (50). As alterações no eixo somatotrófico, relacionadas à obesidade, parecem ser ocasionadas mais por fatores associados à SM do que ao simples aumento do tecido adiposo. Interessante é que a inibição da secreção de GH aos estímulos farmacológicos, como arginina e clonidina, relaciona-se inversa e independentemente com o teor de gordura visceral, medida por tomografia computadorizada (51). Além do mais, o *pool* de GH em 24 horas também se mostrou inversamente relacionado com a gordura visceral (52). Isto sugere que a inibição do eixo do GH está mais relacionada com a gordura visceral do que com o grau de obesidade.

A quantidade de tecido adiposo está diretamente relacionada aos níveis plasmáticos dos AGL (53). Note-se que os AGL estão mais aumentados em pacientes com obesidade central-visceral, e já foi demonstrado que elevações agudas ou crônicas nos AGL são capazes de inibir a liberação de GH pela hipófise (54). Com efeito, Casanueva e cols. (54) demonstraram que a adição de ácido oleico e caprílico a células somatotróficas *in vitro* é capaz de induzir um bloqueio direto da liberação de GH. Níveis elevados de AGL também interferem na resposta do GH a diversos estímulos conhecidos, inclusive ao GHRH. Trabalhos utilizando acipimox (45,55), uma droga que inibe a liberação de AGL periféricamente, demonstraram que o bloqueio na liberação do GH é reversível quando existe uma diminuição significativa dos AGL. Um outro possível mecanismo para a inibição da secreção do GH seria um aumento do tônus somatostatinérgico em pacientes obesos. A utilização da piridostigmina (56,57), um agonista colinérgico capaz de suprimir a liberação de somatostatina, é capaz de recuperar parcialmente a liberação de GH estimulado pelo GHRH em pacientes obesos. Desta forma, a SM parece relacionar-se a: 1) inibição direta da liberação de GH pela hipófise; 2) diminuição da resposta da hipófise ao GHRH; e 3) aumento do tônus da somatostatina.

A hiperinsulinemia também é um dos fatores reguladores do eixo somatotrófico na SM. Melmed (58) já demonstrou que a insulina exerce efeito inibitório direto na liberação de GH pela célula somatotrófica. Níveis elevados de insulina estão também associados ao aumento da fração livre da IGF-1, através do bloqueio hepático na produção das IGFbps e, conseqüentemente, da IGF-1 total (54,59). Isto levaria a um aumento nos níveis de somatostatina, contribuindo para o bloqueio da liberação de GH. Além disso, os efeitos da insulina parecem ser poten-

cializados pelos AGL. A diminuição tanto nos níveis de IGF-1 total quanto das IGFbps (principalmente IGFBP-1 e 2) nos pacientes com SM também pode ser explicada pelos níveis baixos de GH associados à SM. A diminuição das IGFbps, entretanto, aumenta a biodisponibilidade da IGF-1 livre, que exerce efeito inibitório na liberação de GH pela hipófise. Além disso, a fração livre do IGF-1 é a responsável pelo crescimento normal dos adolescentes obesos, que apresentam níveis diminuídos de GH, IGF-1 total e IGFbps. Desta forma, discute-se hoje se a SM pode ser realmente considerada um estado de hipo-somatotropismo ou se os mecanismos compensatórios são suficientes para preservar ações primárias do GH, principalmente em crianças e adolescentes (60).

Ainda existem diversas dúvidas a respeito do papel da leptina na regulação do eixo somatotrófico. A injeção de anticorpos anti-leptina em ratos levou a uma diminuição na secreção de GH, o que sugere a existência de uma relação entre os níveis de leptina e GH (61). Desta forma, seriam esperados níveis elevados de GH em pacientes obesos, secundários a hiperleptinemia. Duas explicações podem justificar o hipo-somatotropismo evidenciado na obesidade: a resistência à leptina evidenciada em humanos obesos impediria sua ação no hipotálamo/hipófise (62) e/ou níveis normais de leptina exercem sua ação máxima no eixo somatotrófico (61). Desta forma, já foi demonstrado que os níveis de leptina correlacionam-se inversamente com os níveis de GH tanto em crianças (48) e adolescentes (49), como em adultos (59).

A SM também parece exercer papel importante na regulação da GHBP (*Growth Hormone Binding Protein*). A GHBP é uma proteína de ligação do GH e é gerada através de clivagem proteolítica da porção extracelular dos receptores de GH. Desta forma, um aumento no número de receptores para GH leva a um aumento na GHBP. A diminuição dos níveis de GH na SM levaria a um aumento no número e sensibilidade dos receptores como mecanismo compensatório do hipo-somatotropismo. Este mecanismo também é um dos responsáveis pelo crescimento normal de crianças e adolescentes obesos. Trabalhos recentes comprovaram que níveis elevados de leptina (63), insulina (63,64), AGL (65) e a diminuição da sensibilidade à insulina (65) são fatores que estimulam a GHBP. Desta forma, níveis elevados de GHBP são um importante indicador de distúrbios metabólicos.

Existem algumas semelhanças entre a SM e a deficiência de GH em adultos. Entre os achados de ambas, incluem-se a obesidade visceral (66), a dislipidemia e a resistência insulínica. O tratamento de

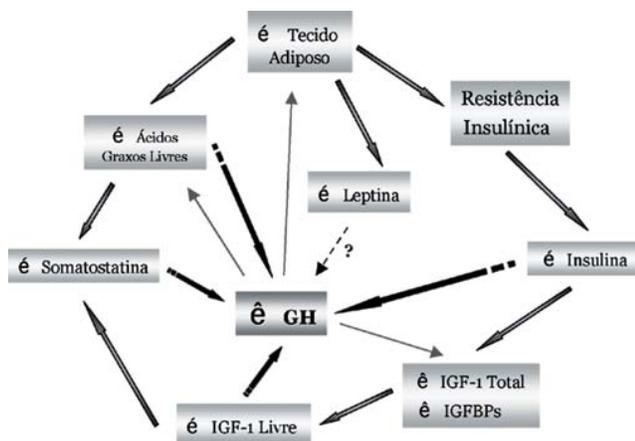


Figura 2. Modelo esquemático da relação entre a síndrome metabólica e o eixo somatotrófico.

pacientes com deficiência do GH proporciona uma importante melhora em diversos parâmetros metabólicos (67). O uso de GH recombinante (rhGH) em pacientes com a SM reduziu em 19% o teor de gordura visceral e produziu melhoras, embora modestas, no metabolismo lipídico e de glicose, sem alterações significativas no IMC. A diminuição nos níveis de colesterol, triglicérides e na gordura abdominal podem ter sido relacionadas ao efeito lipolítico do GH (68). O uso do rhGH em pacientes com a SM, entretanto, deve ser reavaliado, uma vez que os níveis de IGF-1 livre, já aumentados, podem sofrer uma elevação excessiva durante o tratamento.

Em resumo, a obesidade, e principalmente a SM, é responsável por distúrbios importantes no eixo somatotrófico (figura 2). Por outro lado, as alterações metabólicas ocasionadas pela diminuição nos níveis de GH contribuem para uma piora da síndrome, principalmente através da diminuição da lipólise e do aumento dos AGL. Definir, entretanto, a obesidade ou a SM como um estado de hipo-somatotropismo é um fato discutível. Os níveis elevados da fração livre do IGF-1 permitem que a principal função do eixo somatotrófico seja exercida durante a adolescência: o crescimento. Desta forma, a SM é capaz de influenciar de maneira negativa ações secundárias do GH, sem, entretanto, alterar sua função primordial.

A SÍNDROME METABÓLICA E O EIXO GONADOTRÓFICO

O eixo gonadotrófico é o responsável pela maturação sexual durante a puberdade e pela reprodução, sua

função primordial. A produção dos principais hormônios sexuais (testosterona no homem e estradiol na mulher) é regulada através de dois hormônios hipofisários: o hormônio luteinizante (LH) e o folículo estimulante (FSH). Além disso, existem outras substâncias diretamente reguladas por este eixo, como os precursores androgênicos e a progesterona. A complexidade da relação hipófise-gônada faz com que pequenas alterações, em qualquer dos hormônios que participam da sua regulação, possam promover um grande impacto no eixo gonadotrófico. Doenças que diminuam a produção de LH e/ou FSH levam a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico, enquanto que alterações primárias em gônadas (testículos ou ovários) levam a um hipogonadismo hipergonadotrófico.

A SM altera o eixo gonadotrófico de diferentes maneiras em homens e mulheres. Em homens, existe uma diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona total e livre, das proteínas de ligação dos hormônios sexuais (SHBG), uma atenuação da amplitude dos pulsos de LH e um aumento nos níveis de estradiol. Nas mulheres, por sua vez, existe um aumento dos níveis de testosterona e das gonadotrofinas, além de uma diminuição nos níveis de estradiol e da SHBG. Em ambos os sexos, a SM também apresenta uma importante relação com o desenvolvimento da puberdade.

O hipogonadismo relacionado à SM em homens é ocasionado tanto por uma diminuição das gonadotrofinas como por uma inibição direta da produção de testosterona. Diversos autores já demonstraram alterações no ritmo circadiano do LH em pacientes com obesidade mórbida, levando a um quadro de hipogonadismo hipogonadotrófico (69,70). As alterações nos níveis da SHBG também apresentam importância clínica. Da mesma forma, as IGFBPs (descritas anteriormente) e a hiperinsulinemia também agem bloqueando a produção hepática da SHBG (71). Níveis baixos de SHBG são um importante marcador do hipogonadismo e parecem relacionar-se diretamente à mortalidade cardiovascular e à resistência insulínica (72,73). Estes níveis diminuídos, entretanto, explicam apenas parcialmente a diminuição dos androgênios. A própria diminuição da produção de testosterona pelos testículos pode ocasionar diminuição da SHBG (74). Seria esperado, então, que a diminuição das proteínas de ligação levasse a um aumento da testosterona livre. Pacientes com a SM, entretanto, apresentam níveis diminuídos tanto da testosterona total como da fração livre (69,72,75,76).

A explicação para o hipogonadismo poderia vir através da leptina. Esta parece interferir com a pro-

dução de androgênios pelos testículos, já tendo sido demonstrado que a hiperleptinemia está relacionada a níveis baixos de testosterona (77). A identificação de receptores de leptina nos testículos sugere que pode existir um bloqueio periférico na produção dos androgênios (76,77). Isidori e cols. (75) demonstraram que a hiperleptinemia age bloqueando a produção de testosterona induzida pela gonadotrofina coriônica (hCG). Os autores também identificaram níveis baixos de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) em pacientes com obesidade mórbida. Estes níveis, entretanto, apresentavam uma resposta exacerbada ao estímulo com hCG, o que já havia sido demonstrado previamente (71). Desta forma, parece que a leptina, assim como a insulina (78), age bloqueando a 17,20-liase, inibindo a conversão de 17OHP para androstenediona e, conseqüentemente, a produção de testosterona. Como existe uma diminuição total na produção, a diminuição nos níveis de SHBG não é suficiente para elevar os níveis da fração livre. Quanto maior o grau de obesidade, principalmente visceral (79), maior a inibição testicular e menores os valores de testosterona total e livre (74,80).

O excesso de tecido adiposo relaciona-se a um aumento da atividade da aromatase. A hiperatividade desta enzima aumenta a conversão periférica de testosterona para estradiol, contribuindo para o hipogonadismo (81). Desta forma, os níveis elevados de estradiol também podem contribuir para a supressão na liberação do LH. Parece que, em homens, o aumento da relação estradiol/testosterona livre também é considerado um fator de risco para DM, infarto agudo do miocárdio e hipertensão (81).

A relação entre a SM e os androgênios em homens comporta-se da maneira descrita por Björntorp (82), como uma “janela fisiológica”. Existe um intervalo de normalidade nos valores de testosterona que não interfere com o perfil metabólico do indivíduo. Níveis baixos de androgênios, por sua vez, parecem relacionar-se à piora da resistência à insulina e a um aumento da mortalidade cardiovascular (75,83). O tratamento do hipogonadismo, com o re-estabelecimento de níveis fisiológicos de testosterona, melhora a sensibilidade à insulina, o perfil lipídico e a distribuição do tecido adiposo (84). No outro extremo, níveis elevados de esteróides sexuais, como evidenciado em pessoas que utilizam esteróides anabolizantes, estão associados à piora da resistência insulínica e do perfil lipídico, predisposição ao desenvolvimento de diabetes melítus e aumento do risco cardiovascular (82,84).

A SM, em mulheres, altera o eixo gonadotrófico de maneira oposta aos homens. O aumento da ativi-

dade da aromatase, relacionado à quantidade de tecido adiposo, está associado a uma elevação dos níveis de estrona, que, por sua vez, leva a uma maior secreção de LH pela hipófise, com diminuição do FSH. A resposta ovariana ao excesso de LH é um aumento da produção de androgênios. Desta forma, os níveis de testosterona encontram-se aumentados em mulheres com a SM. Já a diminuição dos níveis de FSH interfere com a maturação do folículo ovariano e o que condiciona uma diminuição nos níveis de estradiol. A ocorrência destas alterações é responsável pela alta prevalência da síndrome de ovários policísticos em pacientes com a SM (85).

A resistência à insulina também leva a alterações no eixo gonadotrófico em mulheres. O aumento nos níveis de androgênio ocasiona uma diminuição na captação de glicose pela musculatura esquelética e resistência à insulina (86). A hiperinsulinemia está associada a um aumento direto da produção de androgênios pelo ovário e à diminuição das SHBG, o que aumenta a fração livre da testosterona. Além disso, o aumento da IGF-1 livre (conforme descrito), que ocorre na SM, leva a um aumento de volume ovariano, além de potencializar a ação do LH, e também contribui para o hiperandrogenismo (86).

A leptina não parece relacionar-se ao hiperandrogenismo em mulheres. Diversos autores já comprovaram que o uso de anti-androgênicos e de sensibilizadores de insulina, embora melhorem a resistência insulínica, não alteram a concentração plasmática de leptina (87). Embora tenham níveis mais elevados que os homens, a hiperleptinemia não parece contribuir para as alterações no eixo gonadotrófico em mulheres com a SM.

A leptina, embora seja produzida pelos adipócitos, é um dos principais ativadores do eixo gonadotrófico durante a puberdade. Os receptores da leptina, além de serem encontrados no hipotálamo, também já foram encontrados nos ovários e na próstata, indicando que a leptina pode regular de modo direto e indireto este eixo (88). Diversos estudos já comprovaram que os níveis plasmáticos de leptina aumentam conjuntamente aos esteróides sexuais em meninas durante a puberdade, refletindo o aumento no percentual de gordura. Em homens, os níveis de leptina são inversamente proporcionais aos níveis de testosterona e permanecem relativamente constantes durante a puberdade (89). Nesta fase, o aumento do IMC em homens é mais relacionado ao aumento de massa magra do que ao tecido adiposo (88). Desta forma, quanto maior a quantidade de tecido adiposo no corpo, maior a secreção de leptina e mais precoce a maturação sexual.

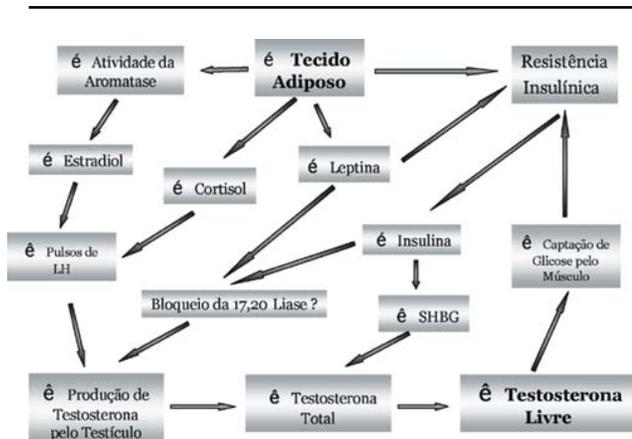


Figura 3. Modelo esquemático da relação entre a síndrome metabólica e o eixo gonadotrófico em homens.

De uma forma geral, um aumento de 1ng/ml nos níveis plasmáticos de leptina está associado à diminuição da idade média da menarca em 1 mês (90). Parece ser necessário um nível mínimo de leptina para que a puberdade possa ser desencadeada. Modelos animais e humanos de deficiência de leptina são associados a hipogonadismo hipogonadotrófico.

Mais do que à obesidade simplesmente, a SM relaciona-se a importantes alterações no eixo gonadotrófico. As alterações nos hormônios sexuais, principalmente o hipogonadismo masculino (figura 3) e o hiperandrogenismo feminino (figura 4), têm um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Um número considerável de pacientes que procura o serviço médico o faz mais por estas complicações do que pela SM propriamente dita. Embora a maioria dos estudos defina os níveis de SHBG, testosterona total e livre como preditores de risco cardiovascular e de desenvolvimento do diabetes mellitus, Abate e cols. (91), recentemente, sugeriram que estes são apenas marcadores indiretos da obesidade e da resistência insulínica, que seriam os reais fatores de risco. Os profissionais que lidam com estes pacientes devem conhecer e entender as imposições da SM no eixo gonadotrófico, de modo a oferecer um tratamento adequado a todas as queixas do paciente.

CONCLUSÕES

As profundas alterações hormonais que acompanham a SM parecem ser, em geral, conseqüentes ao excesso de peso, notadamente ao aumento da gordura visceral. Há uma complexa interrelação entre a resistência à insulina e a hiperinsulinemia, atuando nos diferentes eixos neuroendócrinos. Mais especificamente,

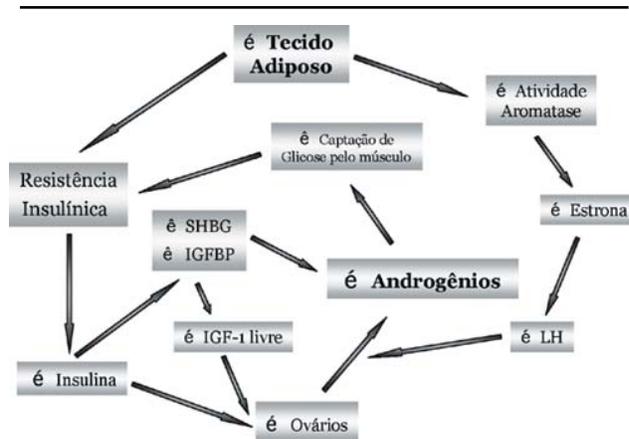


Figura 4. Modelo esquemático da relação entre a síndrome metabólica e o eixo gonadotrófico em mulheres.

no eixo HHA um possível estado de hipercortisolismo subclínico e/ou tissular se manifesta por níveis baixos de cortisol no período matinal. No eixo somatotrófico, a expressão clínica maior dá-se nos níveis de GH suprimidos e não estimuláveis pelos testes convencionais de liberação deste hormônio. Além disso, níveis baixos de IGF-1 e de IGFBP1 também acompanham a SM. Finalmente, um estado de hipogonadismo em homens e hiperandrogenismo em mulheres constituem importantes aspectos clínicos da SM.

A correta avaliação de pacientes obesos, portadores da SM, depende do conhecimento prévio destas alterações para a adequada interpretação dos testes diagnósticos que envolvem estes eixos.

REFERÊNCIAS

- Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR, de Courten M. Etiology of the metabolic syndrome: potential role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann NY Acad Sci* 1999;18/892:25-44.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356-9.
- Laaksonen DE, Lakka H-M, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:1070-7.
- Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GWV, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.

6. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA** 2001;285:2486-97.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. part i: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med** 1998;15:539-53.
8. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in hoozygous obese females mice by treatment with the human recombinant leptin. **Nat Genet** 1996;12:318-20.
9. Bjorntorp P, Rosmond R. Obesity and cortisol. **Nutrition** 2000;16:924-36.
10. Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. **Trends Endocrinol & Metab** 2002;13:94-6.
11. Naeser P. Effects of adrenalectomy on the obese hyperglycemic syndrome in mice *ob*. **Diabetologia** 1972;9:376-9.
12. Cunningham JJ, Calles-Escadon J, Garrido F, Car DB, Bode HH. Hypercortisostenuria and diminished pituitary responsiveness to CRF in obese Zucker rats. **Endocrinology** 1986;118:98-101.
13. Bjorntorp P, Rosmond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? **Br J Nutr** 2000;83(Suppl 1):S49-S57.
14. Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. **Metabolism** 1992;42:882-6.
15. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flaminia R, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;77:341-6.
16. Bjorntorp P. Neuroendocrine perturbations as cause of insulin resistance. **Diabetes Metab Res Rev** 1999;15:427-41.
17. Ljung T, Holm G, Friberg P, Andersson B, Bengtsson B-A, Svensson J, et al. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in relation to waist/hip circumference ratio in men. **Obes Res** 2000;8:487-95.
18. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. **Psychoneuroendocrinology** 1994;19:313-33.
19. Rosmond R, Dallman MF, Bjorntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:853-9.
20. Rosmond R, Holm G, Bjorntorp P. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and hemodynamic variables in men. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000;24:416-22.
21. Pasquali R, Biscotti M, Spinucci G, Vicennati V, Genazzani AD, Sgarbi L, et al. Pulsatile rhythm of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1998;48:603-12.
22. Pasquali R, Asconetani B, Chattat R, Biscotti M, Spinucci G, Casimirri F, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and its relationship to the autonomic nervous system in women with visceral and subcutaneous obesity: effects of the corticotropin-releasing factor/arginine-vasopressin test and of stress. **Metabolism** 1996;45:351-6.
23. Matos AFG, Vieira AR, Coutinho W, Madeira D, Carraro L, Rodrigues R, et al. A obesidade estaria relacionada a um aumento no volume das adrenais? **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:21-9.
24. Matos AFG, Coutinho W, Bastos G, Vieira AR, Madeira D, Carraro L, et al. Adrenal glands are bigger in diabetic than in non diabetic obese women. **Int J Obes** 2000;24(S1):S67.
25. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo GM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. **Hypertension** 1995;25:560-3.
26. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Pasqualinotto L, Colombo M, et al. Participation of the hypothalamus-hypophysis axis in the sympathetic activation of human obesity. **Hypertension** 2001;38:1316-20.
27. Brown MR, Fisher LA. Corticotropin-releasing factor: effects on the autonomic nervous system and visceral systems. **Fed Proc** 1985;44:243-8.
28. Kurosawa M, Sato A, Swenson RS, Takahashi Y. Sympatho-adrenal medullary functions in response to intracerebroventricularly injected corticotropin-releasing factor in anesthetized rats. **Brain Res** 1986;367:250-7.
29. Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Preoptic area injection of corticotrophin-releasing hormone stimulates sympathetic activity. **Am J Physiol** 1990;259 (4 pt 2):R799-806.
30. Macefield VG, Williamson PM, Wilson LR, Kelly JJ, Gandevia SC, Withworth JA. Muscle sympathetic vasoconstrictor activity in hydrocortisone-induced hypertension in humans. **Blood Press** 1998;7:215-22.
31. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Diabetes Metab Rev** 1989;5:83-109.
32. Randle P, Garland P, Hales N, Newsholme E. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. **Lancet** 1963;i:785.
33. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. **Diab Metab Rev** 1998;4:17-30.
34. Frehwald-Schultes B, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A. Hyperinsulinemia causes activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in humans. **Int J Obes** 2001;25(Suppl 1):S38-S40.
35. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. **Endocr Rev** 1992;13:387-413.
36. Unger JW, Lange W. Insulin receptors in the pituitary gland: morphological evidence for influence on opioid peptide synthesizing cell. **Cell Tissue Res** 1997;288:471-83.
37. Rosmond R, Bjorntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. **Int J Obes** 1998;22:1184-96.

38. Solano MP, Kumar M, Fernandez B, Glodberg RB. The pituitary response to ovine corticotropin-releasing hormone is enhanced in obese men and correlates with insulin resistance. **Horm Metab Res** 2001;33:39-43.
39. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. **Science** 2001;294:2166-70.
40. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. **Clin Sci** 1999;96:513-23.
41. Ljung T, Ottosson M, Ahlberg AC, Edén S, Odén B, Okret S, et al. Central and peripheral glucocorticoid receptor function in abdominal obesity. **J Endocrinol Invest** 2002;25:229-35.
42. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect Cushing's disease of the omentum? **Lancet** 1997;349:1210-3.
43. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R, et al. Promoting effects of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. **J Clin Invest** 1989;84:1663-70.
44. Bujalska IJ, Kumar S, Hewinson M, Stewart PM. Differentiation of human adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. **Endocrinology** 1999;140:3188-96.
45. Cordido F, Peino R, Peñalva A, Alvarez C, Casanueva FF, Dieguez C. Impaired growth hormone secretion in obese subjects is partially reversed by acipimox-mediated plasma free fatty acid depression. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:914-8.
46. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KKY, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hypsomatotropism of obesity in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:51-9.
47. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and half-life of endogenous GH in healthy man. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:1081-8.
48. Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Wikland KA, Bjarnason. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3586-90.
49. Heptulla R, Smitten A, Teague B, Tamborlane WV, Ma YZ, Caprio S. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationship to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:90-6.
50. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gotfredsen A, Skakkebae NE, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1407-15.
51. Vahl N, Jorgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Orskov H, Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. **Am J Physiol** 1997;272:1108-16.
52. Vahl N, Jorgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:2209-15.
53. Golay A, Swislocki ALM, Chen Y-DI, Jaspan JB, Reaven GM. Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone and glucagon concentrations. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;63:481-4.
54. Casanueva FF, Villanueva L, Dieguez C, Diaz Y, Cabranes JA, Szoke B, et al. Free fatty acids block growth hormone (GH) releasing hormone-stimulated GH secretion in man directly at the pituitary. **J Clin Endocrinol Metab** 1987;65:634-42.
55. Pontiroli AE, Lanzi R, Monti LD, Pozza. Effect of acipimox, a lipid lowering drug on growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone in normal subjects. **J Endocrinol Invest** 1990;13:539-42.
56. Cordido F, Casanueva FF, Dieguez C. Cholinergic receptor activation by pyridostigmine restores growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone administration in obese subjects: evidence for hypothalamic somatostatinergic participation in the blunted GH release of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1989;68:290-3.
57. Pontiroli, Lanzi R, Monti LD, Sandoli E, Pozza G. Growth hormone (GH) autofeedback on GH response to GH-releasing hormone. Role of free fatty acids and somatostatin. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:492-5.
58. Melmed S. Insulin suppresses growth hormone secretion by rat pituitary cells. **J Clin Invest** 1984;73:1425-33.
59. Attia N, Tamborlane WV, Heptulla R, Maggs D, Grozman A, Sherwin RS, et al. The metabolic syndrome and insulin-like growth factor-I regulation in adolescent obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:1467-71.
60. Maccario M, Grottoli S, Procopio M, Oleandri SE, Rosseto R, Gauna C, et al. The GH/IGF-I axis in obesity: Influence of neuro-endocrine and metabolic factors. **Int J Obes** 2000;24(Suppl 2):S96-9.
61. Carro E, Señaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. **Endocrinology** 1997;138(5):2203-6.
62. Scacchi M, Pincelli AL, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. **Int J Obes** 1999;23:260-71.
63. Fernandez-Real JM, Granada ML, Ruzafa A, Casamitjana R, Ricart W. Insulin sensitivity and secretion influence the relationship between growth hormone-binding-protein and leptin. **Clin Endocrinol** 2000;52:159-64.
64. Yasunaga T, Furukawa S, Katsumata N, Horikawa R, Tanaka T, Tanae A, et al. Nutrition related hormonal changes in obese children. **Endocr J** 1998;45:221-7.
65. Nam SY, Kim KR, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB. GH-binding protein in obese men with varying glucose tolerance: relationship to body fat distribution, insulin secretion and the GH-IGF-1 axis. **Eur J Endocrinol** 1999;140:159-63.
66. Spina LDC, Soares DV, Conceição FL, Brasil RRLO, Silva EMC, Lobo PM, et al. Avaliação do metabolismo glicídico e da gordura visceral em adultos deficientes de hormônio de crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002;46:536-43.

67. De Boer H, Blok G-J, Van der Veen EA. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. **Endocr Rev** 1995;16:63-86.
68. Johannsson G, Marin P, Lönn L, Ottosson M, Stenlöf K, Björntorp P, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:727-34.
69. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:1140-6.
70. Zhang YW, Stern B, Rebar RW. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. **J Clin Endocrinol Metab** 1984;58:1077-84.
71. Hautamen A. Synthesis and regulation of sex hormone-binding globulin in obesity. **Int J Obes** 2000;24(S2):S64-70.
72. Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. **Diabetes** 1994;43:212-9.
73. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance (editorial). **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:273-4.
74. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3673-80.
75. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W, Senie R, Seres DS, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:929-31.
76. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptor in rodent leydig cells. **Endocrinology** 1999;140:4939-47.
77. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Diequez C, Casanueva FF, Aguilar E. Leptin inhibits testosterone secretion from adults rats testis *in vitro*. **J Endocrinol** 1999;161:211-8.
78. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in men. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;53:828-31.
79. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Brismar K, Carlström K, et al. A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing central adiposity. **Int J Obes** 2001;25:98-105.
80. Lima N, Cavaliere H, Halpern A, Medeiros-Neto G. A função gonadal do homem obeso. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2000;44:31-7.
81. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. **Med Hypothesis** 2001;56:702-8.
82. Björntorp P. Androgens, the metabolic syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus. **Ann NY Acad Sci** 1993;64:252-6.
83. Barret-Connor E, Khaw KT. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. **Circulation** 1988;78:539-45.
84. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. **Int J Obes** 2000;24(S2):S56-S58.
85. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. **Williams textbook of endocrinology**. 9th ed. New York: WB Saunders; 1998. p.751-818.
86. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. **Clin Sci** 2002;102:151-66.
87. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. **Fertil Steril** 2002;77:433-44.
88. Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Cameron Chumlea W, et al. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. **Int J Obes** 1999;23:678-85.
89. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Müller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2904-10.
90. Matkovic V, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop NE, Goel P, Clairmont A, et al. Leptin is inversely related to age at menarche in human females. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:3239-45.
91. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4522-7.

Endereço para Correspondência:

Amélio F. de Godoy Matos
Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia (IEDE)
Serviço de Nutrologia e Metabologia
Rua Moncorvo Filho 90
20211-340 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (021) 2224-9562
e.mail: godoymatos@openlink.com.br