

Influência da Ooforectomia na Variação Ponderal em Ratas Jovens e Adultas

artigo original

RESUMO

Para avaliar a influência do tempo de ooforectomia na variação ponderal, foram utilizadas 60 ratas, divididas em dois grupos (30 em cada grupo): Grupo A – jovens; e Grupo B – adultas. Os animais de cada grupo foram subdivididos em três subgrupos: Subgrupo 1 – controle (n= 6); Subgrupo 2 – laparotomia (n= 6); Subgrupo 3 (n= 18) – ooforectomia total bilateral. Os animais foram pesados semanalmente durante 13 semanas e os resultados foram avaliados pelo teste t de Student, com significância para $p < 0,05$. As ratas ooforectomizadas tiveram ganho ponderal maior do que as demais, sendo a diferença significativa a partir da 11ª semana no Grupo A e 9ª semana no Grupo B, persistindo até o fim do experimento. No presente trabalho, a ooforectomia bilateral em ratas relacionou-se com maior ganho ponderal, independente da idade dos animais. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:299-304**)

Descritores: Ooforectomia; Peso corporal; Hormônios femininos; Rata adulta; Rata jovem

ABSTRACT

Influence of Oophorectomy on the Weight Variance in Young and Adult Female Rats.

To assess the effects of oophorectomy on body weight, 60 adult female rats were divided into two groups (30 in each group): Group A – young rats; Group B – adult rats. The animals of each group were divided into three subgroups: Subgroup 1 (n= 6) – control; Subgroup 2 (n= 6) – laparotomy; Subgroup 3 (n= 18) – bilateral oophorectomy. The weight of the animals was weekly assessed during 13 weeks and the results were compared by Student t test, with significance for $p < 0.05$. The oophorectomized rats presented higher weight gain than those of the other groups. The difference was significant after eleven weeks, in Group A, and nine weeks, in Group B, until the end of the experiment. In the present work, bilateral oophorectomy in rats was related to higher body weight, independent on the age of the animals. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/2:299-304**)

Keywords: Oophorectomy; Body weight; Ovarian steroids; Adult female rat; Young female rat

OS EFEITOS DOS ESTERÓIDES SEXUAIS femininos vêm sendo pesquisados na literatura, porém devido às suas complexidades, ainda não há consenso sobre a totalidade das funções ovarianas, que necessitam de maiores estudos sobre as diversas interações endócrinas com o metabolismo corpóreo. Vários trabalhos descreveram perda da função ovariana devido a procedimentos cirúrgicos, radioterápicos e quimioterápicos (1), além de quadros infecciosos pélvicos graves com comprometimento funcional dos ovários (2). A privação dos hormônios ovarianos acarreta distúrbios endócrinos e funcionais (3), tais

Leonardo S. Vasconcellos
Juliana M. Leite
Kelly R. Sabino
Andy Petroianu

*Departamento de Cirurgia,
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de
Minas Gerais,
Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 13/06/03
Revisado em 13/08/03 e 17/11/03
Aceito em 19/11/03*

como disfunção sexual, perda da libido, maior risco de osteoporose e de doenças cardíacas, níveis alterados de lipoproteínas, entre outros (4).

A relação entre os esteróides ovarianos e o ganho ponderal foi postulada por vários autores (5,6). Sabe-se que, a partir da terceira década de vida, o organismo humano inicia uma fase de declínio das capacidades funcionais, principalmente em mulheres após a menopausa, que tendem ao aumento da gordura corporal e queda do metabolismo basal. Como conseqüência, a mulher apresenta uma tendência a ganho ponderal maior (7). No período do climatério, ocorre um acréscimo de 800g a cada ano ao peso corporal. Questiona-se a influência de diversos fatores, como o efeito direto da privação hormonal ovariana, fatores psíquicos, entre eles as alterações de humor e quadros depressivos, freqüentes no climatério, além de sedentarismo, hábitos alimentares inadequados, entre outros (8,9).

Os estudos relacionados ao ganho ponderal e obesidade são bastante complexos. A obesidade é genericamente definida como uma doença progressiva, caracterizada por excesso de gordura corporal, resultando em prejuízos para a saúde (10,11). Muitos fatores estão envolvidos na patogênese dessa afecção, incluindo controle do comportamento alimentar, mecanismos de armazenamento de gordura, regulação do aporte de energia e do gasto energético, bem como influências genéticas e psicológicas (12). O ganho excessivo de peso foi identificado como agente envolvido no risco para diabetes do tipo 2, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, dislipidemia, comprometimento da função respiratória, entre outras moléstias que contribuem para reduzir o tempo de vida (13,14). Mulheres obesas apresentam maior incidência de doenças, tais como varizes dos membros inferiores, asma, hemorróidas, infertilidade, além de menor sobrevida ao câncer de mama, endometrial, cervical, ovariano e da vesícula biliar (15-17).

Na literatura, a relação entre hormônios femininos e variação ponderal em modelo experimental vem sendo pesquisada. Szabo e cols. (18) descreveram ganho ponderal em gatas ooforectomizadas (17), o mesmo observado por Melton e cols. (19), em ratas. Com o advento da terapia de reposição hormonal, indicada para mulheres com falência ovariana, a discussão sobre obesidade e privação estrogênica vem sendo mais freqüente (20,21). Com a descoberta da leptina, um hormônio regulador da obesidade, questiona-se sua possível interação com os hormônios ovarianos (22-24). A diminuição dos níveis de leptina após ooforectomia provoca ganho ponderal em ratos (25,26).

Diante da importância dos fatores de risco causados pela ooforectomia e sua possível relação com a obesidade, o presente estudo teve o objetivo de avaliar a influência da época da privação dos hormônios femininos, precoce ou tardia, na variação ponderal, em modelo experimental. Tendo em vista os distúrbios endócrino-metabólicos que ocorrem na fase inicial da vida e que repercutem de maneira diferente aos encontrados em adultos, acreditamos justificar-se o estudo comparativo entre animais jovens e adultos.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado de acordo com as recomendações das Normas Internacionais de Proteção aos Animais (27,28) e do Código Brasileiro de Experimentação Animal (1988), e foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Foram utilizadas 60 ratas Wistar, divididas em dois grupos (30 em cada grupo):

- Grupo A – ratas jovens, com idade de 21 dias e pesando em média 60 ± 5 gramas;
- Grupo B – ratas adultas, com idade de 60 dias e pesando em média 200 ± 15 gramas.

Todos os animais foram obtidos no Biotério Central da Faculdade de Medicina da UFMG. Os dois grupos foram divididos em três subgrupos:

- Subgrupo 1 (n= 6): controle, não operado;
- Subgrupo 2 (n= 6): laparotomia e identificação dos ovários;
- Subgrupo 3 (n= 18): ooforectomia bilateral.

As cirurgias foram realizadas sob anestesia com éter. Nos subgrupos 2 e 3, realizou-se laparotomia mediana de quatro centímetros de extensão. No Subgrupo 2, os ovários foram preservados e, no Subgrupo 3, eles foram retirados. O fechamento da parede abdominal foi em dois planos, com pontos simples, utilizando fio de polipropileno monofilamentar 5-0 para a aponeurose e mononáilon 4-0 para a pele.

No pós-operatório, todos os animais receberam água e ração à vontade. Os pesos das rações foram anotados no início e fim de 24 horas, nos dias das pesagens. Para que houvesse uniformidade na quantidade de animais por dieta oferecida, as ratas dos subgrupos 3A e 3B foram separadas em três gaiolas (n= 6).

A variação ponderal de cada grupo foi estudada comparativamente durante um período de 13 semanas. Considerou-se o dia da operação como tempo "zero". As ratas foram pesadas semanalmente, pelo

mesmo observador, em uma balança de precisão com capacidade para 500 gramas.

A análise estatística foi feita com base no teste t de Student, considerando valores significativos os correspondentes a $p < 0,05$.

RESULTADOS

Todos os animais sobreviveram ao experimento e evoluíram sem intercorrências durante todo o período do estudo.

A tabela 1 mostra a média ponderal de todos os subgrupos no pré e pós-operatório, durante período de 13 semanas. Nota-se que os pesos iniciais dos animais foram semelhantes entre si ($p > 0,05$). As diferenças tornaram-se significativas na comparação entre

os subgrupos 1A e 3A, a partir da 11ª semana, e entre 3B e os demais, após a 9ª semana até o final do experimento. Observa-se que o Subgrupo 3 (ooforectomizado) apresentou maior ganho ponderal em relação aos outros subgrupos. Após a 13ª semana, as ratas recém-desmamadas já alcançaram o peso das ratas adultas e, por isso, a medida ponderal foi interrompida nesse período. A tabela 2 mostra o peso individual de ração consumida em 24 horas pelas ratas jovens e adultas, nos dias das pesagens. Durante todo o período estudado, cada rata consumiu em média de 15 a 17 gramas de ração, tanto na fase jovem quanto na adulta, não havendo diferença entre o peso total das rações entre as gaiolas nos diferentes períodos deste trabalho.

Os gráficos 1 e 2 ilustram o peso de cada subgrupo, em intervalos de duas semanas no pós-operatório.

Tabela 1. Pesos corpóreos (média ± desvio padrão da média) das ratas em cada subgrupo, no pré e pós-operatório (PO), durante período de 13 semanas.

Semanas	Grupo A – Jovens			Grupo B – Adultas			
	PO	1	2	3	1	2	3
Peso inicial	60,54 ± 7,83	62,95 ± 6,22	61,24 ± 8,02	205,29 ± 14,55	203,85 ± 18,14	202,64 ± 25,72	
1ª	61,73 ± 10,75	64,19 ± 14,43	63,22 ± 12,63	209,54 ± 15,39	205,60 ± 23,60	204,75 ± 34,18	
3ª	112,38 ± 6,87	111,48 ± 7,44	109,38 ± 17,48	224,66 ± 34,18	222,80 ± 25,74	221,59 ± 28,14	
5ª	154,24 ± 7,58	148,28 ± 22,79	152,19 ± 21,50	239,55 ± 12,68	236,05 ± 35,44	244,86 ± 30,16	
7ª	187,66 ± 9,45	184,16 ± 18,79	198,93 ± 23,26	244,78 ± 17,06	245,95 ± 24,39	257,38 ± 33,78	
9ª	205,90 ± 18,13	214,58 ± 20,24	226,76 ± 25,34	254,12 ± 14,03	255,86 ± 29,88	276,28 ± 36,40**	
11ª	216,56 ± 9,32	226,66 ± 24,06	242,93 ± 24,04*	260,06 ± 15,52	261,73 ± 39,09	283,82 ± 36,69**	
13ª	222,96 ± 8,40	234,30 ± 20,36	250,93 ± 22,09*	264,60 ± 14,41	267,22 ± 26,40	288,59 ± 34,18**	

1 – controle; 2 – laparotomia com preservação dos ovários; 3 – ooforectomia

* Diferença entre subgrupos 1A e 3A significativa ($p < 0,05$).

** Diferenças entre subgrupos 3B e demais ($p < 0,05$).

Tabela 2. Peso individual (média ± desvio padrão da média) das rações consumidas em 24 horas, pelas ratas jovens e adultas, nos dias das pesagens, durante período de 13 semanas.

Semanas	Grupo A – Jovens			Grupo B – Adultas			
	PO	1	2	3	1	2	3
1ª	15 ± 2	15 ± 2	15 ± 2	16 ± 2	16 ± 2	16 ± 3	
3ª	15 ± 2	15 ± 2	16 ± 3	15 ± 2	16 ± 2	16 ± 2	
5ª	16 ± 2	16 ± 3	16 ± 2	17 ± 2	16 ± 3	17 ± 1	
7ª	16 ± 3	16 ± 1	16 ± 2	18 ± 1	16 ± 2	17 ± 1	
9ª	17 ± 1	17 ± 3	17 ± 3	17 ± 2	17 ± 2	16 ± 2	
11ª	16 ± 2	16 ± 2	16 ± 3	17 ± 3	18 ± 1	17 ± 2	
13ª	17 ± 3	17 ± 2	17 ± 2	18 ± 1	17 ± 1	17 ± 2	

1 – controle; 2 – laparotomia com preservação dos ovários; 3 – ooforectomia

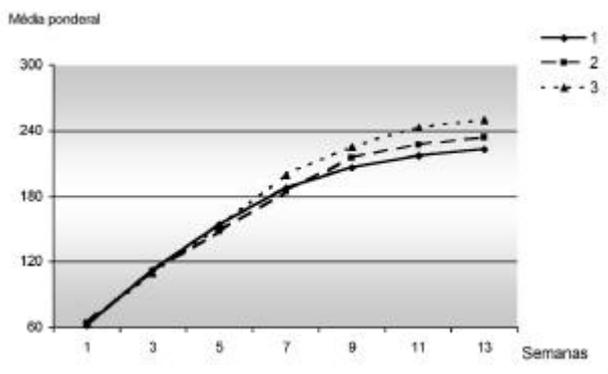


Gráfico 1. Evolução ponderal das ratas jovens (Grupo A), durante 13 semanas de pós-operatório.
1 – controle; 2 – laparotomia com preservação dos ovários; 3 – ooforectomia
* Diferença ponderal significativa entre 1A e 3A ($p < 0,05$)

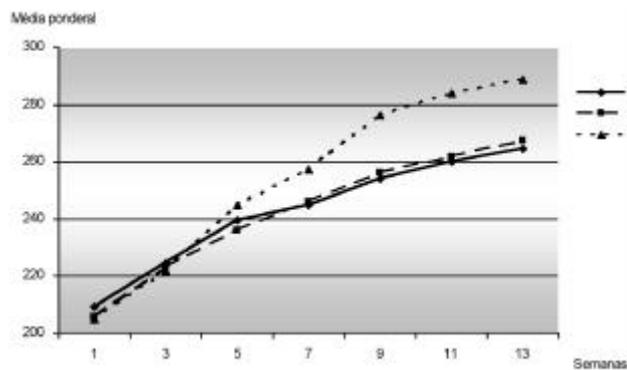


Gráfico 2. Evolução ponderal das ratas adultas (Grupo B), durante 13 semanas de pós-operatório.
1 – controle; 2 – laparotomia com preservação dos ovários; 3 – ooforectomia
* Diferença ponderal significativa entre 3B e demais ($p < 0,05$)

DISCUSSÃO

A relação entre privação hormonal e ganho ponderal vem sendo estudada em diversos trabalhos da literatura, que apresentam resultados conflitantes, devido à complexidade e variedade dos métodos de avaliação adotados (5,6,18-21). Diversos fatores interagem no ganho ponderal, tais como hereditariedade, hábito alimentar, exercícios físicos, sedentarismo, distúrbios psiquiátricos, entre outros (10,29). No presente trabalho, procurou-se eliminar tais interferências. Todos os animais jovens e adultos tiveram a mesma idade e peso iniciais, receberam o mesmo tipo e quantidade nutricional e permaneceram alojados em gaiolas com número de animais idêntico. Dessa forma, a única variável foi a redução hormonal. Consideramos pertinente avaliar a variação ponderal nas ratas jovens, que correspondem à forma adolescente do animal, por ser de grande importância a mudança do peso em presença de privação humoral feminina na época da vida em que se estabelece a influência endócrina nos caracteres dos animais, inclusive no peso. A ooforectomia realizada aos 21 dias, no momento do desmame, teve por objetivo prevenir qualquer ação endócrina proveniente dos ovários. Dessa maneira, pudemos avaliar o efeito da ausência hormonal ovariana completa desde o início da vida, antes das ratas se tornarem sexualmente maduras.

Apesar de haver pequena diferença média entre os pesos iniciais dos animais, esse dado não foi significativo ($p > 0,05$). Já na primeira semana, todas as ratas submetidas à cirurgia reduziram o peso corporal, como resposta orgânica ao trauma. Ao final do experimento, as ratas não operadas e as submetidas apenas a laparotomia tiveram pesos semelhantes. O ganho ponderal das ratas

ooforectomizadas pode estar relacionado com a privação dos hormônios ovarianos, conforme foi sugerido por Guyard e cols. (1991), tendo em vista que o estrogênio aumenta o consumo energético e, como consequência, diminui o peso corporal (30). Portanto, se houver a privação estrogênica, o consumo de energia será menor e os animais terão aumento de peso. Usando método semelhante ao do presente trabalho, Chu e cols. (1999) verificaram ganho de peso maior em animais ooforectomizados (31). Por outro lado, de acordo com Geary e cols. (1999), ratas ooforectomizadas tratadas com estradiol engordam menos (6), enquanto animais que recebem progesterona são até mais magros (21).

No nosso estudo, a diferença ponderal tornou-se significativa na 14ª semana de vida das ratas jovens e na 17ª semana de vida das ratas adultas. Tendo em vista que as ratas jovens haviam sido ooforectomizadas precocemente, é pertinente supor que também o efeito da privação endócrina ocorra em um tempo anterior de vida. Nesses animais, que nunca tiveram ação endócrina ovariana, por terem sido ooforectomizados precocemente, o organismo criou uma situação endocrinometabólica diferente, sem levar em conta os hormônios ovarianos. Essa castração precoce ocasionou um retardo no desenvolvimento somático feminino, com consequente aumento gradual do peso corpóreo. Por outro lado, nas ratas adultas, animais que já atingiram a maturação sexual, o metabolismo corpóreo teve que se adaptar a uma nova situação, após o desaparecimento de todo o hormônio ovariano circulante. Acreditamos que a duração para que essa adaptação ocorra seja menor, explicando a redução em duas semanas na diferença ponderal encontrada entre os dois grupos de ratas.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) conduziu duas grandes pesquisas nacionais, em 1974-1975 e em 1989, nas quais verificou aumento na proporção de brasileiros obesos, principalmente entre as mulheres, na faixa dos 45 a 64 anos (32,33). Essa idade também representa o período do climatério feminino, com decréscimo da função ovariana (7,34). Observou-se, ainda, que mulheres em menopausa e sem reposição hormonal engordam mais do que aquelas que fazem uso regular de hormônios (35).

O estrogênio é capaz de manter a distribuição de gordura corporal no período pós-puberal. A deficiência desse hormônio eleva o depósito adiposo visceral com aumento da relação cintura-quadril, características andróides (36). A influência dos hormônios androgênicos da supra-renal contribui para o ganho ponderal (22-24). O estrogênio, reduzindo o nível sérico de leptina e inibindo a ingestão de alimentos, diminui o peso corpóreo (25,26). Recentemente, descobriu-se ação do estrogênio na diminuição dos receptores cerebrais para a leptina e conseqüente redução ponderal (37,38).

Apesar de tentarmos avaliar a quantidade de alimento consumido pelas ratas para justificar a variação ponderal, esse dado não foi possível de ser detectado de forma confiável. Por não termos utilizado gaiola metabólica, não foi possível quantificar as perdas pelos dejetos do animal. Percebe-se, entretanto, que o ganho ponderal dos animais foi de poucas gramas por dia, com variação diária não significativa entre eles. Dessa maneira, a presente pesquisa foi conduzida em períodos de duas semanas.

Além de estudos experimentais, ensaios clínicos também mostraram associação entre esteróides sexuais, leptina e variação ponderal. A terapia de reposição hormonal em mulheres ooforectomizadas aumenta a concentração de leptina plasmática e reduz a obesidade (38-43).

Os efeitos sistêmicos de uma privação precoce dos hormônios ovarianos vêm sendo atualmente mais esclarecidos, como mostra os estudos de Patlas e cols. (2000), que relataram osteopenia precoce em ratas jovens ooforectomizadas (44). Entretanto, embora exista correlação entre elevação do nível sérico de leptina com o aumento da idade, poucos são os estudos na literatura que avaliam a relação entre a época de privação hormonal e a variação ponderal (23).

Concluindo, a privação dos hormônios ovarianos em ratas, seja em idade jovem ou mais avançada, é relacionada com ganho ponderal.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Sr. Darcy Ferreira dos Santos pelos animais do presente trabalho. Somos gratos também ao CNPq e à FAPEMIG pelos auxílios financeiros que permitiram a realização deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, et al. High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1309-17.
2. Davis SR, Buerger HG. Androgens and postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2759-63.
3. Studd J. Prophylactic oophorectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;95:506-9.
4. Speroff T, Dwason NV, Speroff L, et al. A risk-benefit analysis of elective bilateral oophorectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:165-74.
5. Fisher JS, Kohrt WM, Brown M. Food restriction suppresses muscle growth and augments osteopenia in ovariectomized rats. *J Appl Physiol* 2000;88:265-71.
6. Geary N, Asarian L. Cyclic estradiol treatment normalizes body weight and test meal size in ovariectomized rats. *Physiol Behav* 1999;67:141-7.
7. Andrade EM. Fatores de risco e prevenção de doenças cardiovasculares. In: Marinho R. *Climatério*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000:371-7.
8. Souza EBL, Andrade AV. A importância da atividade física no climatério e aspectos do tratamento fisioterapêutico. In: Marinho R. *Climatério*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000:371-7.
9. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999;353:571-80.
10. Lissner L. Causes, diagnosis and risks of obesity. *Pharmacoeconomics* 1993;5:8-17.
11. National Institutes of Health Consensus Development Panel on the Health Implications of Obesity. Health implications of obesity. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1985;103:1073-7.
12. Agras WS. Obesity. In: Dale DC, Federman DD, Cassel CK, et al. *Scientific american medicine*. New York: Scientific American; 1996; sect 9, chap3, 1-9.
13. Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 1993;119:655-60.
14. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-8.
15. Bray GA. Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985;103:1052-62.
16. Simopoulos A, Van Itallie T. Body weight, health and longevity. *Ann Intern Med* 1984;100:285-95.
17. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chron Dis* 1979;32:563-76.

18. Szabo J, Ibrahim WH, Sunvold GD, et al. Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariectomized cats. **Am J Vet Res** 2000;61:559-65.
19. Melton SA, Hegsted M, Keenan MJ, et al. Swimming eliminates the weight gain and abdominal fat associated with ovariectomy in the retired breeder rat despite high-fat diet selection. **Appetite** 2000;35:1-7.
20. Robinson S, Franks S. Obesity, infertility, contraception and pregnancy. In: Kopelman PG & Stock MJ eds. **Clinical Obesity**. Blackwell Science, London, 1998:226-47.
21. Bond EE, Heitkemper MM, Jamper M. Intestinal transit and body weight responses to ovarian hormones and dietary fiber in rats. **Nurs Res** 1994;43:18-24.
22. Pelleymounter MA, Baker MB, McCaleb M. Does estradiol mediate leptin's effects on adiposity and body weight? **Am J Physiol** 1999;276:955-63.
23. Qian H, Barb CR, Compton MM, et al. Leptin mRNA expression and serum leptin concentrations as influenced by age, weight, and estradiol in pigs. **Domest Anim Endocrinol** 1999;16:135-43.
24. Gualillo O, Lago F, Garcia M, et al. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. **Endocrinology** 1999;140:5149-53.
25. Yoneda N, Saito S, Kimura M, et al. The influence of ovariectomy on ob gene expression in rats. **Horm Metab Res** 1998;30:263-5.
26. Shimomura K, Shimizu H, Tsuchiya T, et al. Is leptin a key factor which develops obesity by ovariectomy? **Endocr J** 2002;49:417-23.
27. Cooper JE. Ethics and laboratory animals. **Vet Rec** 1985;116:594-5.
28. Hoff C. Immoral and moral uses of animals. **N Engl J Med** 1980;302:115-8.
29. Wadden TA. Etiology and treatment of obesity. **Curr Opin Psychiatry** 1993;6:816-20.
30. Guyard B, Fricker J, Brigant L, et al. Effects of ovarian steroids on energy balance in rats fed a highly palatable diet. **Metabolism** 1991;40:529-33.
31. Chu SC, Chou YC, Liu JY, et al. Fluctuation of serum leptin level in rats after ovariectomy and the influence of estrogen supplement. **Life Sci** 1999;64:2299-306.
32. Monteiro CA, Mondini L, Medeiros de Souza AL, et al. The nutrition transition in Brazil. **Eur J Clin Nutr** 1995;49:105-13.
33. Sichieri R. High temporal, geographic, and income variation in body mass index among adults in Brazil. **Am J Pub Health** 1994;84:793-8.
34. Mckinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. Normal menopause transition. **Maturitas** 1992;14:103-15.
35. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient compliance. **Ann Intern Med** 1984;100:258-68.
36. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex and menopause associated changes in body fat distribution. **Am J Clin Nutr** 1992;55:950-4.
37. Kimura M, Irahara M, Yasui T, et al. The obesity in bilateral ovariectomized rats is related to a decrease in the expression of leptin receptors in the brain. **Biochem Biophys Res Commun** 2002;290:1349-53.
38. Tommaselli GA, Di Carlo C, Nasti A, et al. Effects of bilateral ovariectomy and postoperative hormonal replacement therapy with 17 beta-estradiol or raloxifene on serum leptin levels. **Menopause** 2003;10:160-4.
39. Kennedy A, Gettys TW, Watson P, et al. The metabolic significance of leptin in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:1293-300.
40. Veniant MM, LeBel CP. Leptin. **Curr Pharm Des** 2003;9:811-8.
41. Tanaka M, Nakaya S, Kumai T, et al. Effects of estrogen on serum leptin levels and leptin mRNA expression in adipose tissue in rats. **Horm Res** 2001;56:98-104.
42. Naaz A, Zakroczymski M, Heine P, et al. Effect of ovariectomy on adipose tissue of mice in the absence of estrogen receptor alpha. **Horm Metab Res** 2002;34:758-63.
43. Kim YW, Scarpace PJ. Repeated fasting/refeeding elevates plasma leptin without increasing fat mass in rats. **Physiol Behav** 2003;78:459-64.
44. Patlas N, Zadik Y, Yaffe P, et al. Oophorectomy-induced osteopenia in rats in relation to age and time post-oophorectomy. **Cells Tissues Organs** 2000;166:267-74.

Endereço para correspondência:

Andy Petroianu
Av. Afonso Pena 1626, apto 1901
30130-005 Belo Horizonte, MG
Fax: (31) 3274-7744
e.mail: petroian@medicina.ufmg.br