

RUBENS RICARDO BRITTO COIMBRA

EFEITOS DA PIOGLITAZONA SOBRE A RESISTÊNCIA À
INSULINA E A LEPTINA NA SÍNDROME DOS OVÁRIOS
POLICÍSTICOS

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

Brasília
2006

" Não sabendo que era
impossível, foi lá e fez."

Jean Cocteau

Dedico esse trabalho ao meu
pai e ao meu avô Rubens ,
exemplos de vida e dignidade
que me acompanham sempre

AGRADECIMENTOS

A Deus, começo, meio e fim de tudo;

Aos meus pais e irmão, pela vida e pela amizade sincera;

À minha esposa Tatiana, meu eterno amor, por me fazer feliz;

Aos meus filhos, Rafaela e Igor, razão maior de sonhar e seguir;

Ao meu orientador, Prof Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta, pela cumplicidade, respeito, confiança e sabedoria indispensáveis à realização deste;

Às pacientes que participaram voluntariamente desse estudo, a minha eterna gratidão;

Aos Laboratórios do Hospital das Forças Armadas, do Hospital Geral de Brasília e Sabin, pela realização dos ensaios laboratoriais deste estudo.

ÍNDICE

RESUMO	viii
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS	1
1.2. SOP E RESISTÊNCIA À INSULINA	3
1.2.1. <u>Resistência à insulina e hiperandrogenismo</u>	3
1.2.2. <u>Resistência à insulina e obesidade</u>	5
1.2.3. <u>Resistência à insulina e síndrome metabólica</u>	6
1.2.3.1. Critérios diagnósticos e aspectos clínicos	7
1.2.3.2. Tratamento e prevenção da síndrome metabólica baseada na resistência à insulina	10
1.3. TIAZOLIDINEDIONAS	11
1.3.1. <u>Pioglitazona</u>	12
1.3.1.1. Pioglitazona e a resistência à insulina	13
1.3.1.2. Pioglitazona e lipídios	13
1.3.1.3. Pioglitazona e a resposta inflamatória	14
1.3.1.4. Pioglitazona e função endotelial	14
1.3.1.5. Pioglitazona e efeitos colaterais	15
1.4. SOP E LEPTINA	16
1.5. SOP E CORTISOL	19
2. OBJETIVOS	21
3. MÉTODOS	22
3.1. TIPO DE ESTUDO	22
3.2. TRATAMENTO	22
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	22
3.4. VARIÁVEIS INVESTIGADAS	23
3.4.1. <u>Avaliação clínica</u>	23
3.4.2. <u>Avaliação laboratorial</u>	24

3.4.3. <u>Avaliação por imagem</u>	27
3.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	27
3.6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
4. RESULTADOS	28
4.1. TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA POR TRÊS MESES	28
4.2. TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA POR UM MÊS	30
5. DISCUSSÃO	33
5.1. RESISTÊNCIA À INSULINA	33
5.2. LEPTINA	38
5.3. CORTISOL	39
6. CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS	59

RESUMO

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres no menacme, acometendo cerca de 5 a 10% dessas. A resistência à insulina (RI) é comprovadamente sua principal causa, que é agravada pela obesidade, presente em cerca de 50% das pacientes. A pioglitazona, droga sensibilizadora da insulina, da família das tiazolidinedionas, tem se mostrado uma boa alternativa na abordagem medicamentosa da RI das pacientes com SOP, com resultados clínicos satisfatórios, reversão dos distúrbios metabólicos e segurança posológica.

Objetivos: Avaliar o efeito da pioglitazona, em mulheres portadoras da SOP, sobre parâmetros clínicos, a resistência à insulina, a sensibilidade aos glicocorticóides e os níveis de leptina.

Métodos: Foram avaliados dois grupos de nove mulheres com sobrepeso ou obesas, portadoras de SOP, com resistência à insulina (HOMA-IR>2,7), tratadas com 30 mg/dia de pioglitazona. O primeiro, durante três meses, onde foram avaliados, antes e após o tratamento instituído, parâmetros clínicos (frequência dos ciclos menstruais, hiperandrogenismo, acantose nigricans, relação cintura-quadril e índice de massa corporal) e laboratoriais (glicemia e insulina de jejum, teste de tolerância à glicose oral (TTGO) com dosagem de insulina, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactina, TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, testosterona total e cortisol às 8 h após supressão com 2,0 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior, para descartar síndrome de Cushing) e o segundo, por um mês, onde dosaram glicemia e insulina de jejum, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactina, TGO, TGP, gama-GT, colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, VLDL, leptina e cortisol às 8 h após supressão com 0,5 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior, para avaliar possível resistência aos glicocorticóides na SOP.

Resultados: As pacientes tratadas por três meses apresentaram regularização dos ciclos menstruais, melhora da acantose nigricans e aumento não significativo do peso corporal,

IMC, circunferência do abdome e quadril e relação cintura / quadril. Os níveis séricos de glicose e insulina diminuíram significativamente em todos os tempos do TTGO, bem como o HOMA-IR ($p < 0,05$), mas não o HOMA- β . As gonadotrofinas e os hormônios sexuais não sofreram modificações significativas, bem como a uréia e a creatinina e os níveis de TGO, TGP, gama-GT e fosfatase alcalina diminuíram significativamente. A prolactina e o TSH apresentaram aumentos significativos, porém mantiveram-se dentro dos limites de normalidade. Todas as pacientes desse grupo apresentaram níveis de cortisol às 8 horas da manhã, após administração de 2,0 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior, menores que 5 μ g/dl. E no grupo tratado por um mês, diminuíram significativamente as dosagens basais de insulina e glicose de jejum, assim como o HOMA-IR, mas não o HOMA- β . As gonadotrofinas, o estradiol, o TSH e a prolactina não modificaram-se significativamente, bem como TGO, gama-GT, HDL, VLDL e triglicerídeos. Estatisticamente significativos foram o aumento da TGP e a diminuição do LDL e do colesterol total. Observou-se ainda, aumento não significativo da leptina e do cortisol após supressão com 0,5 mg de dexametasona.

Conclusões: Pacientes com SOP, tratadas com cloridrato de pioglitazona, 30mg/dia, apresentam redução significativa da glicemia e insulinemia de jejum e do índice HOMA-IR, mas não do HOMA- β ; quando tratadas por três meses, apresentam melhora da acne, clareamento da acantose nigricans e regularizam os seus ciclos menstruais, com aumento não significativo do índice de massa corporal e da relação cintura-quadril associados; e quando tratadas por um mês, não apresentam alteração na resposta normal do cortisol à baixa dose de dexametasona e apresentam aumento não significativo dos níveis séricos de leptina.

Palavras chave: síndrome dos ovários policísticos; pioglitazona; leptina; gonadotrofinas; insulina; glicose.

ABSTRACT

Introduction: The polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women in reproductive age, affecting approximately 5 to 10% of those. The insulin resistance (IR) plays a main role in the pathogenesis of PCOS, that it is worsened by the obesity, present in about 50% of the patients. The pioglitazone, a insulin sensitizer drug, of the family of the thiazolidinediones, has been a good alternative in the medical approach of these patients, with satisfactory clinical results, reversion of the metabolic disturbances and safety.

Objectives: To evaluate the pioglitazone's effects, in women with PCOS, on clinical parameters, on the insulin resistance, in the glucocorticoids sensibility and on the leptin levels.

Methods: We evaluate two groups of nine obese or overweight women, with PCOS, with insulin resistance ($HOMA-IR > 2,7$), treated with 30mg/day of pioglitazone. The first, during three months and we evaluate, before and after the treatment, clinical parameters (frequency of the menstrual cycles, hyperandrogenism, acantosis nigricans, waist-hip ratio and BMI) and fast glucose, fast insulin, oral glucose tolerance test (OGTT) with insulin dosages, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactin, TGO, TGP, γ -GT, alkaline phosphatase, urea, creatinine, total testosterone and cortisol at 8 o'clock, after suppression with 2,0 mg of dexametasone at 23 hours of the previous day, to exclude Cushing's syndrome and the second, for a month, where we evaluate fast glucose, fast insulin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactin, TGO, TGP, γ -GT, total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, VLDL, leptin and cortisol at 8 o'clock, after suppression with 0,5 mg of dexametasone at 23 hours of the previous day, to evaluate a possible glucocorticoids resistance in PCOS.

Results: The patients treated by three months presented regularization of menstrual cycles, improvement of the acantosis nigricans and a no significant increase in weight, BMI, waist and hip circumference and waist-hip ratio. The serum insulin and glucose levels significantly decreased in all times of the OGTT, as well as HOMA-IR ($p < 0,05$), but not

HOMA- β . Gonadotropins and steroids didn't have significant modifications, neither urea and creatinine and the TGO, TGP, γ -GT and alkaline phosphatase levels decreased significantly. Prolactin and TSH significantly increased in normal limits. The patients of this group had cortisol at 8 o'clock, after suppression with 2,0 mg of dexametasone at 23 hours of the previous day, less than 5, 0 μ g/dl. And in the group treated by a month, basal serum insulin and fast glucose decreased significantly, as well as HOMA-IR, but not HOMA- β . Gonadotropins, estradiol, TSH and Prolactin didn't have significant modifications, neither TGO, γ -GT, HDL, VLDL and triglycerides. The TGP increase and LDL and total cholesterol decreases were significant. Leptin and cortisol (after suppression with 0,5mg of dexametasone) increased, but not significantly.

Conclusions: Patients with PCOS, treated with pioglitazone, 30mg/day, present significant reduction of the fast insulin and glucose and HOMA-IR index, but not HOMA- β ; when treated by three months, they present acne improvement, acantosis nigricans attenuation and regularization of menstrual cycles, with no significant increase in BMI and waist-hip ratio; and when treated by one month, don't present anormal answer of cortisol to low dose of dexametasone and present no significant increase of leptin levels.

Key words: polycystic ovary syndrome, pioglitazone; leptin; gonadotrophin; glucose; insulin.

1. INTRODUÇÃO

0.0. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS:

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a endocrinopatia mais comum em mulheres no menacme, acometendo cerca de 5 a 10% dessas (ELKIND-HIRSCH, 2006).

Vários fatores são arrolados na fisiopatologia da SOP, como o aumento na amplitude e frequência dos pulsos de LH, o hiperandrogenismo e a resistência à insulina (RI) (EHRMANN, 2005).

A RI, presente em mais de 50% das pacientes com SOP, mesmo nas magras, é comprovadamente sua principal causa (EHRMANN et al.,1999; CHANG et al.,1983; DUNAIF,1999). A insulina possui a capacidade de aumentar a secreção do hormônio luteinizante (LH), por estímulo do hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e tem atuação direta sobre as células tecais ovarianas, estimulando a síntese androgênica; promove ainda, a diminuição da síntese hepática da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) (NESTLER et al.,1991), aumentando, assim, os níveis séricos de andrógenos livres e potencializa a ação androgênica adrenal estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Além disso, o controle insulinêmico diminui as taxas de androgênios, mas o controle desses não altera a resistência à insulina. Através de todos esses efeitos o excesso de insulina é capaz de gerar um estado de hiperandrogenismo nas mulheres com a SOP (FRANKS, 1995; ROSENFELD, 1997; EHRMANN, 2005).

Por outro lado, a RI trouxe novo enfoque à SOP: de patologia com repercussões clínicas a longo prazo, a evolução para síndrome X ou síndrome metabólica. Estudos atuais demonstram que as pacientes com SOP têm maior risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, doença cardiovascular e coronariopatia (GLUECK et al.,2003a; DOKRAS et al.,2005; EHRMANN et al., 2006; COVIELLO et al., 2006; APRIDONIDZE et al., 2005).

O espectro clínico da SOP é bastante amplo, caracterizando-se principalmente por ciclos menstruais oligoanovulatórios e/ou irregularidade menstrual e infertilidade, devido à anovulação crônica e sinais de hiperandrogenismo como acne, hirsutismo e alopecia (EHRMANN, 2005). Os ovários policísticos devem-se aos altos níveis de insulina circulantes que, tanto via receptor da insulina, quanto via receptor do IGF-1 ou receptor

tipo I/ híbrido da insulina e em sinergismo com o LH, que está freqüentemente elevado na SOP, agem no estroma ovariano e nas células da teca, produzindo luteinização do estroma e atresia folicular, conferindo o aspecto característico de micropolicistos (MOTTA & CASULARI, 2000).

O diagnóstico da SOP é feito de acordo com os critérios definidos no *The 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group*, que determina a presença de pelo menos dois dos seguintes fatores: oligo ou anovulação, sinais clínicos e/ou laboratoriais de hiperandrogenismo e ovários policísticos ao exame ultrassonográfico, descartadas outras etiologias, como hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de androgênios, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, entre outras (ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP, 2004).

O tratamento da SOP é baseado no controle dos sintomas apresentados e na prevenção de doenças metabólicas crônicas (EHRMANN, 2005). Nesse contexto, vários autores têm estudado os efeitos de agentes sensibilizadores da insulina, tais como a metformina e as tiazolidinedionas, nos distúrbios clínicos e metabólicos que ocorrem na SOP.

Velazquez et al., em 1994, foram os primeiros a avaliar os efeitos do tratamento com a metformina na SOP, constatando redução da hiperinsulinemia, da resistência à insulina, da hiperandrogenemia e da pressão arterial sistólica, bem como melhora no perfil dos ciclos menstruais e maior facilidade para engravidar (VELAZQUEZ et al., 1994). Posteriormente, em 1997, o mesmo grupo, ampliando sua casuística, encontrou resultados semelhantes (VELAZQUEZ et al., 1997). No ano de 1996, Açbay et al. realizaram estudos semelhantes, questionando se a metformina diminui a resistência à insulina na SOP (AÇBAY & GUNDOGDU, 1996). Nestler et al. e Diamanti-Kandarakis et al. também enfocaram, no ano de 1998, o uso dessa medicação em mulheres com a síndrome e constataram os mesmos resultados benéficos descritos por Velazquez em 1994 (NESTLER et al., 1998; DIAMANTI-KANDARAKIS et al., 1998). Estudo mais recente de Moghetti et al. (2000) utilizando a metformina, a longo prazo, obteve resultados semelhantes e determinou preditores para a eficácia de tal tratamento na SOP (MOGHETTI et al., 2000). Porém, o uso da metformina pode causar efeitos colaterais, tais como: diarreia, desconforto abdominal, anorexia e acidose láctica, que podem interferir na aderência ao tratamento. Sua

utilização está contra-indicada na presença de insuficiência renal, doença hepática, alcoolismo, insuficiência cardíaca congestiva grave, doença vascular periférica grave, doença pulmonar obstrutiva crônica e afecções que alteram a depuração do ácido láctico (VELÁSQUEZ et al.,1994). Além disso, existe um grupo de pacientes com SOP que não respondem ao tratamento com a metformina (AÇBAY et al.,1996; NESTLER et al.,1998; DIAMANTI-KANDARAKIS et al.,1998; MOGHETTI et al.,2000; GLUECK et al.,2003b).

As tiazolidinedionas constituíram-se alternativa terapêutica à metformina. Atuam nos ativadores dos receptores proliferadores dos peroximas γ (PPAR γ), melhorando a resistência à insulina e diminuindo a hiperinsulinemia. Fazem parte dessa família a troglitazona, a pioglitazona e a rosiglitazona (SALTIEL & OLEFSKY, 1996; MUDALIAR & HENRY, 2001; STOUT & FUGATE, 2005; ELKIND-HIRSCH, 2006).

A troglitazona foi a primeira a ser investigada e seus efeitos benéficos sobre a SOP foram comprovados em vários estudos (DUNAIF et al.,1996; EHRMANN et al.,1997; HASEGAWA et al.,1999; AZZIZ et al.,2001; AZZIZ et al.,2003; LEGRO et al.,2003). Porém, o efeito hepático deletério observado durante seu uso em pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2, a fez ser retirada do mercado americano (SHIBUYIA et al.,1998).

A rosiglitazona (BAILLARGEON et al.,2004; BELLI et al.,2004; SEPILIAN & NAGAMANI, 2005a; TARKUN et al.,2005; CATALDO et al.,2006; LEMAY et al.,2006) e a pioglitazona (GLUECK et al.,2003b; ROMUALDI et al.,2003; BRETTENTHALER et al., 2004; GUIDO et al.,2004; COFFLER et al.,2003; ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005; DE SOUZA et al.,2001; BOGACKA et al.,2004; STOUT & FUGATE,2005; GLINTBORG et al., 2006; MEHTA et al.,2005; GARMES et al.,2005), com mecanismo de ação semelhante ao da troglitazona, porém sem seus efeitos adversos, têm-se revelado também eficazes na reversão da resistência à insulina e melhora da hiperinsulinemia e de outros parâmetros metabólicos, em pacientes com SOP submetidas à sua utilização.

1.0. SOP E RESISTÊNCIA À INSULINA:

0.0.0. Resistência à insulina e hiperandrogenismo:

O primeiro relato da associação de intolerância glicêmica e hiperandrogenismo foi feito por Achard e Thiers, em 1921, com suas mulheres diabéticas barbadas (ACHARD & THIERS, 1921). Hoje, tal associação já está bem estabelecida e documentada (EHRMANN, 2005).

A RI está freqüentemente associada com a presença de *acantose nigricans*, placas verrucosas cinza-amarronzadas, que aparecem no pescoço, axilas, raiz das coxas e abaixo dos seios, como marcadores cutâneos, e que variam em intensidade, de acordo com a severidade da RI (EHRMANN, 2005; DUNAIF, 1999).

O padrão-ouro para a determinação da sensibilidade à insulina é o teste do clamp euglicêmico, com restrições operacionais (HOLLENBECK et al., 1984). Outros testes mais factíveis e menos invasivos, como o HOMA-IR (*Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance*) e o QUICKI (*Quantitative insulin sensitivity check index*), são usados para tal determinação, sem a mesma acurácia (MATTHEWS et al., 1985).

Com o uso do clamp, determinou-se que, os mecanismos de desenvolvimento da RI na SOP são a resistência dos tecidos alvo periféricos e a diminuição do clearance hepático à insulina. Essa resistência periférica dá-se por um defeito pós-receptor da insulina, onde, provavelmente por causa genética, há uma diminuição na auto-fosforilação da tirosina, do receptor tirosino-quinase da insulina, devido a um aumento da fosforilação da serina. Com isso, há um impedimento na via de transporte glicêmico, com conseqüente hiperinsulinemia e aumento de atividade da enzima do citocromo P450c17 (17-20 liase), incrementando a produção de androgênios (DUNAIF et al., 1995; LI et al., 2002).

Além da maior atividade da 17-20 liase, a hiperinsulinemia produzirá hiperandrogenismo pela ativação do seu próprio receptor (por via diversa da insulina, a via inositolfosfoglicano) e do receptor do IGF-1 (que é da mesma família do receptor da insulina). Por esse mecanismo, a insulina agirá diretamente na teca ovariana, aumentando a secreção androgênica, e no fígado, diminuindo a síntese de SHBG, resultando em níveis aumentados de androgênios livres. Além disso, diminui a liberação hepática da IGFBP-1, com conseqüente aumento da ação direta do IGF-1 sobre a teca e hiperandrogenismo (NESTLER et al., 2000).

Em resumo, a hiperinsulinemia leva ao hiperandrogenismo, o que é confirmado pelo fato do controle da insulinemia melhorar os sintomas androgênicos (DUNAIF et al., 1996;

EHRMANN et al., 1997). No entanto, o hiperandrogenismo não tem efeito sobre a hiperinsulinemia, já que o tratamento do excesso de androgênios não melhora os níveis de insulina (LEMIEUX et al., 1999).

1.2.2. Resistência à insulina e obesidade:

A obesidade está presente em aproximadamente 50% das pacientes com SOP e esta agrava a RI e o hiperandrogenismo (AZZIZ et al., 2001; EHRMANN, 2005).

A obesidade andróide, caracterizada por uma relação cintura-quadril maior que 0,85 e por depósitos de gordura na parede abdominal e vísceras, diminui a sensibilidade à insulina (BJÖRNTORP, 1996; KIRCHENGAST & HUBER, 2001; GLUECK et al., 2003a).

Nas duas últimas décadas, o tecido adiposo passou de um reservatório energético inerte, do ponto de vista endócrino, para um órgão capaz de produzir mais de 100 substâncias com atividade sinalizadora. Algumas citocinas produzidas pelo tecido adiposo são reconhecidas atualmente pelo seu papel na gênese da resistência à insulina, inflamação endotelial e aterogênese (TRAYHURN et al., 2005). Essas adipocitoquinas têm no tecido adiposo visceral a sua principal fonte geradora e o seu grau de produção é diretamente proporcional a magnitude desse. Isso é, quanto mais gordura visceral, mais resistência à insulina, inflamação e aterogênese (KELLY et al., 2001; ARNER, 2003; BOULMAN et al., 2004; GONZÁLEZ et al., 2005).

As vias de sinalização da insulina envolvem a fosforilação da porção intramembranosa do receptor (subunidade B), com resíduos de tirosina, para que posteriormente possam ser ativadas as vias metabólicas ou mitogênicas desse hormônio. Assim, o estímulo sobre o substrato 1 do receptor de insulina (IRS1) promove a ativação da fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3-quinase), o que culmina com a exposição dos transportadores de glicose transmembrana (GLUT, do inglês *glucose transporter*), principalmente do GLUT 4. Já a ativação do substrato 2 do receptor de insulina (IRS2), induz a MAP quinase (do inglês *mitogen-activated protein kinase*) a estimular a geração de respostas proliferativas, como a hipertrofia muscular lisa. Dessa forma, a fosforilação em serina da porção intramembranosa do receptor de insulina, geraria um desvio de rotas

metabólicas, com predominância de vias proliferativas sobre as de modificação glicolipídica (DUNAIF et al., 1995; LI et al., 2002). As adipocitoquinas agiriam, primariamente, bloqueando as vias fisiológicas de ação insulínica.

Dessa forma, a hipertrofia/hiperplasia do tecido adiposo visceral contribui de maneira crucial para a criação de um ambiente dismetabólico, com as clássicas hiperglicemia e hiperlipemia séricas oriundas de graus diversos de insensibilidade insulínica a nível muscular, adiposo e hepático (TRAYHURN et al., 2005; BJÖRNTORP, 1996).

Adicionalmente, a geração de ácidos graxos livres por uma célula adiposa visceral mais lipolábil e alterações nas lipases lipoprotéicas hepáticas e endoteliais, causaria um agravamento da resistência à insulina, sobretudo a nível muscular que é o principal centro captador de glicose mediada pela insulina, gerando a hiperinsulinemia compensatória e exacerbando as suas ações mitogênicas e pró-absortivas (TRAYHURN et al., 2005).

As principais adipocitoquinas que podem estar envolvidas nesse processo são: leptina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina 6 e angiotensinogênio (KELLY et al., 2001; BOULMAN et al., 2004; GONZÁLEZ et al., 2005; TRAYHURN et al., 2005).

Além disso, a obesidade nas pacientes com SOP agrava as manifestações de hiperandrogenismo, porque inibe a liberação da SHBG, aumentando a taxa de androgênios livres (NESTLER et al., 1991; DUNAIF, 1999; EHRMANN, 2005).

Na SOP, a RI e o hiperandrogenismo também ocorre em magras, porém, nas obesas, os níveis de LH são maiores, há maior supressão da SHBG e da IGFBP-1, sendo mais severos a RI e o quadro androgênico (KIRCHENGAST & HUBER, 2001; GLUECK et al., 2003a).

1.2.3. Resistência à insulina e síndrome metabólica:

Quando em 1988, numa conferência promovida pela Organização Mundial da Saúde, o pesquisador Gerald Reaven agrupou os fatores de risco cardiovascular (dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia) numa entidade clínica - chamada por ele de síndrome X, abriu-se um horizonte que hoje envolve várias

especialidades na sua condução clínica e, a cada dia, agrega novos componentes à sua lista de manifestações (REAVEN, 1988). Por exemplo, ela está relacionada com a SOP, o hipogonadismo no homem e a esteatose e esteatohepatite não alcoólica (PHILLIPS, 2004).

Atualmente, prefere-se chamá-la de síndrome metabólica e estudos epidemiológicos sugerem que a resistência à ação da insulina seria a base da alteração do metabolismo pró-trombótico e pró-aterogênico que culminaria com a lesão endotelial que é a via final comum desses processos, com a sua morbi-mortalidade inerentes (doença cardíaca e cerebrovascular) (BRUNNER ET AL.,1997; DORMANDY ET AL.,2005).

Estima-se que, aproximadamente, 25% da população adulta americana seja portadora da síndrome metabólica, cuja etiologia envolveria fatores genéticos (50%) e hábitos inadequados de alimentação e prática esportiva (50%), sendo que, 50% das mulheres e 60% dos homens com índice de massa corpórea (IMC) $> 30\text{kg/m}^2$ são portadores de resistência à insulina. Entretanto, as estatísticas de prevalência são discrepantes (6 a 52%), devendo-se provavelmente à não padronização de critérios diagnósticos e ao não controle das populações estudadas, por faixa etária ou IMC, pois essas variáveis, quando elevadas, são responsáveis pela piora da resistência à insulina (REAVEN, 2003).

A importância de um diagnóstico precoce da síndrome metabólica faz-se principalmente no campo da prevenção. A demonstração do tempo de evolução de uma placa ateromatosa (30 anos) e as fases evolutivas da intolerância à glicose (em média 10 anos de “silêncio” metabólico antes da alteração glicêmica do jejum), demonstram a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces (REAVEN, 2003).

A síndrome metabólica aumenta em quatro vezes o risco para diabetes mellitus 2, duas vezes o risco para doença cardiovascular (independente da presença do diabetes) e aproximadamente 40% dos portadores de esteatose hepática não alcoólica tem a síndrome. A síndrome metabólica está presente em pacientes portadoras da SOP, das quais até 50% das obesas tem RI (EHRMANN ET AL.,2006).

1.2.3.1. Critérios diagnósticos e aspectos clínicos

Alguns achados servem de alerta para uma investigação mais aprofundada da entidade conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Manifestações clínicas e laboratoriais na síndrome metabólica

Manifestações clínicas

- a) Obesidade central
- b) *Acantose nigricans*
- c) Hipertensão arterial sistêmica
- d) Síndrome dos ovários policísticos
- e) Intolerância á glicose
- f) diminuição da libido e da fertilidade no homem

Anormalidades bioquímicas

-) Elevação dos triglicérides
 - a) Diminuição do HDL
 - b) Hiperinsulinemia
 - c) Hiperuricemia
 - d) Microalbuminúria
 - e) Elevação da proteína C reativa (ultrassensível).
 - f) Testosterona basal diminuída com FSH e LH baixos ou normais
-

Infelizmente, até o presente momento, a não padronização de métodos diagnósticos confere um aspecto heterogêneo à doença. Entretanto, trabalhos que utilizam o método de análise multivariada na observação dos resultados, indicam a presença da RI com papel central no surgimento da síndrome, criando uma tendência de agrupamento dos componentes individuais (hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade central e intolerância variável aos carboidratos) até 1000 vezes maior do que se poderia esperar aleatoriamente (REAVEN, 2003).

Baseando-se nisso, a Organização Mundial da Saúde (OMS)(Quadro 2) e o NECP ATP III (The National Cholesterol Education Program Audit Treatment Panel III)(Quadro 3), sugeriram critérios de avaliação e diagnóstico para a síndrome metabólica:

Quadro 2 - Critérios de avaliação e diagnóstico para a síndrome metabólica, segundo a OMS

Glicose de jejum alterada ou intolerância à glicose ou diabetes mellitus ou RI, além de dois ou mais dos seguintes aspectos:

- Relação cintura/quadril > 0,85 em mulheres ou > 0,9 em homens ou IMC >30 kg/m².
 - Triglicérides maior do que 150 mg/dl e/ou HDL < 50 mg/dl em mulheres e < 40 mg/dl em homens.
 - Pressão arterial maior ou igual a 140/90 mmHg
 - Microalbuminúria/taxa de excreção de albumina urinária $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ou albumina /creatinina $\geq 30 \text{ mg}/\text{g}$
-

Quadro 3 - Critérios de avaliação e diagnóstico para a síndrome metabólica, segundo a NECP ATP III (2001)

Três ou mais dos seguintes critérios:

- Cintura > 88 cm em mulheres ou >102 cm nos homens
 - Triglicérides > 200 mg/dl
 - HDL<50 mg/dl em mulheres e < 40 mg/dl em homens
 - Pressão arterial >130x85 mmHg
 - Glicemia de jejum $\geq 100 \text{ mg}/\text{dl}$
-

Os critérios de diagnóstico da síndrome metabólica da OMS e da NECP - ATPIII têm sido objeto de críticas. A quantificação da resistência à insulina permanece

controversa, devido à não padronização dos valores basais de insulina. Contudo, a insulinemia basal maior do que $15 \mu\text{U/ml}$ teria tanto poder preditivo para o diagnóstico da síndrome metabólica, quanto os outros critérios que são utilizados para o seu diagnóstico (REAVEN, 2003). Um estudo brasileiro, definiu a RI, quando o HOMA-IR for > 2.7 (GELONEZE ET AL.,2006).

1.2.3.2. Tratamento e prevenção da síndrome metabólica baseada na resistência à insulina

As seguintes metas devem ser consideradas no tratamento: IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ pressão arterial $< 130 \times 80 \text{ mmHg}$; HDL $> 40 \text{ mg/dl}$ no homem e $> 50 \text{ mg/dl}$ na mulher; LDL $< 100 \text{ mg/dl}$; glicemia jejum $< 100 \text{ mg/dl}$; e triglicérides $< 150 \text{ mg/dl}$.

A resistência à insulina ocupa um papel importante nas manifestações da síndrome metabólica e as intervenções que visem melhorá-la constituem importante subsídio para a prevenção do diabetes mellitus tipo 2 e a doença cardiovascular.

A primeira linha de tratamento visa controlar os dois maiores fatores modificáveis promotores de resistência à insulina: a obesidade e o sedentarismo. Deve-se estimular a perda ponderal (5 a 10 % do peso inicial), aumentando a atividade física (30 minutos de caminhada/dia), reduzindo 500 a 1000 calorias/dia da ingestão individual, dieta pobre em gorduras e rica em carboidratos complexos. Além disso, recomendar a redução do estresse e adesão à grupo de apoio para sedimentar essas medidas a longo prazo (KNOWLER ET AL.,2002).

Na persistência de um comportamento de risco pelo paciente, recomendar então, a farmacoterapia.

A utilização dos chamados agentes sensibilizadores de insulina, glitazonas e metformina, ocupa um papel importante no tratamento da resistência à insulina. As glitazonas, agonistas dos receptores PPAR- γ , atuam aumentando, sobretudo, a captação de glicose mediada pela insulina, facilitando a cascata de sinalização via PK 3, ou seja, modulando favoravelmente as ações glicopênicas e anabólicas nos tecidos adiposo e muscular esquelético. Ao mesmo tempo, inibem as vias de sinalização MAPquinase, reduzindo a remodelação vascular e a hiper expressão do inibidor do ativador do

plasminogênio 1 (PAI 1)(SALTIEL & OLEFSKY, 1996; LIU et al., 2005). Talvez essa classe medicamentosa seja a chave para restaurar o equilíbrio entre as duas vias de sinalização de insulina prejudicadas nos estados de resistência à insulina. A pioglitazona e a rosiglitazona são as principais representantes dessa classe.

1.3. TIAZOLIDINEDIONAS:

São também chamadas de glitazonas e caracterizam-se, por apresentar, na sua estrutura, um anel diona, que confere a atividade anti-hiperglicêmica dependente da presença da insulina. O restante da molécula difere entre as drogas do grupo e é responsável pela especificidade farmacodinâmica e farmacocinética (FURNSINN & WAUDHAUSL, 2002). Fazem parte desse grupo a troglitazona, a rosiglitazona e a pioglitazona. Seu principal mecanismo de ação é ligar-se ao PPAR γ , levando a uma mudança conformacional no receptor, que permite a ligação com o receptor do ácido retinóico e recrutamento de um ou mais co-ativadores. A interação desse complexo heterodímero com regiões nucleares responsivas irá determinar a transcrição de aproximadamente 500 genes, sendo que, desse universo, os de nosso conhecimento ainda são minoria, sendo relacionados principalmente ao metabolismo lipídico, glicídico e diferenciação celular (YKI-JÄRVINEN, 2004). Essas proteínas, cuja expressão é amplificada pelo uso das glitazonas, agem melhorando a ação pós-receptor da insulina no fígado e tecidos periféricos, aumentando a sensibilidade à insulina do tecido gorduroso e muscular (INZUCCHI et al., 1998). Além disso, a ativação dos receptores PPAR α e γ reduz a expressão da leptina, hormônio envolvido no controle da ingesta alimentar, peso corporal e balanço energético (SEEDORF & ASSMANN, 2001). Outro mecanismo de ação é a inibição do fator de transcrição nuclear kapa B (NF - κ b), responsável pela transcrição de fatores inflamatórios e aterogênicos (LIU et al., 2005). E, mais recentemente, vem sendo admitida uma ação mitocondrial, através da inibição do complexo 1 mitocondrial, alterando o estado de energia celular (FEINSTEIN et al., 2005). Agem, portanto, melhorando a ação da insulina no músculo, fígado e tecido adiposo (SALTIEL & OLEFSKY, 1996).

Na SOP, os ensaios realizados demonstraram efeitos benéficos das tiazolidinedionas sobre o hiperandrogenismo, taxas de ovulação e sensibilidade à insulina (ARNER, 2003). O

uso da rosiglitazona e da pioglitazona foi bem tolerado, sem os efeitos colaterais gastrointestinais da metformina (GLUECK et al., 2003b; THYER et al., 2002; ROMUALDI et al., 2003; BRETTENTHALER et al., 2004; BELLI et al., 2004; SEPILIAN, 2005a; AZZIZ et al., 2001).

1.3.1. Pioglitazona:

A pioglitazona (FIGURA 01), da família das tiazolidinedionas, é administrada por via oral em dose que variam de 30 a 45mg/dia, porém, vários autores têm relatado doses variadas para o tratamento da SOP. Tem sido demonstrada sua efetividade na melhora da sensibilidade à insulina, diminuição do hiperandrogenismo e do LH, aumento nas taxas de ovulação e nos níveis séricos de SHBG e melhora do tônus dopaminérgico hipotalâmico endógeno (GILLIES & DUNN, 2000; YKI-JÄRVINEN, 2004; ELKIND-HIRSCH, 2006).

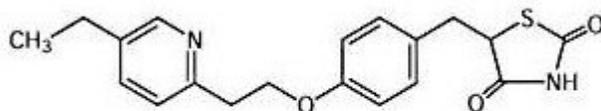


Figura 01: Estrutura química da pioglitazona.

Em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, 40 mulheres obesas portadoras de SOP, submetidas por três meses a 30mg/dia de pioglitazona, demonstraram taxas de ovulação significativamente maiores, além de melhora da resistência à insulina e do hiperandrogenismo (BRETTENTHALER et al., 2004). O seu uso concomitante com a metformina resultou em melhora dos parâmetros metabólicos e aumento das taxas de ovulação (GLUECK et al., 2003b) e em outro estudo em que foi comparado o uso da pioglitazona e da metformina, por seis meses, em pacientes obesas com SOP, a primeira mostrou-se mais efetiva na reversão da resistência à insulina e melhora do hiperandrogenismo (ORTEGA-GONZALEZ et al., 2005). Em outros estudos, o uso da pioglitazona levou à diminuição do LH e aumento da SHBG, diminuindo o índice de androgênios livres e melhorando o hirsutismo das pacientes (ROMUALDI et al., 2003;

BRETTENTHALER et al., 2004; GUIDO et al., 2004). A pioglitazona leva a aumento do peso corpóreo, do IMC e da relação cintura-quadril (ORTEGA-GONZALEZ et al., 2005).

1.3.1.1. Pioglitazona e a RI:

As glitazonas agem estimulando a diferenciação de adipócitos pequenos, que tem maior sensibilidade à insulina, e favorecendo a apoptose dos adipócitos maiores, que liberam AGL e secretam TNF α e IL-6 (TAN et al., 2004).

Além da menor liberação de ácidos graxos livres, as glitazonas redirecionam sua captação para o adipócito, com diminuição da gordura visceral e aumento da gordura celular subcutânea (TAN et al., 2004). Bajaj et al., em 2004, demonstraram que, apesar do aumento de peso em pacientes com diabetes mellitus em uso de pioglitazona, houve diminuição significativa da gordura hepática e da produção hepática de glicose, o que pode explicar a melhora do perfil hepático histológico dessas pacientes (BAJAJ et al., 2004).

O TNF α reduz a fosforilação do primeiro mensageiro da via de transmissão de sinal da insulina, em serina ao invés de tirosina, dificultando a transdução do sinal, além de aumentar a lipólise, com conseqüente liberação de ácidos graxos livres, prejudicando a secreção de insulina (LIU et al., 2005).

Os níveis baixos de adiponectina encontrados na RI, favorecem a produção hepática de glicose e diminuem a oxidação intracelular (músculo e fígado) dos ácidos graxos livres, contribuindo também para o aumento dos ácidos graxos livres circulantes. Assim, há diminuição dos ácidos graxos livres (cerca de 25%) e do TNF α e aumento da adiponectina, e conseqüente melhora da RI (MARTENS et al., 2002).

1.3.1.2. Pioglitazona e lipídios:

A ativação do PPAR γ estimula a transcrição de genes relacionados ao metabolismo lipídico, com conseqüente efeito benéfico sobre a aterosclerose. O aumento de expressão do receptor para LDL oxidado em adipócitos, resulta em diminuição de seus níveis séricos e conseqüente inibição da formação das placas ateroscleróticas. Além disso, promovendo a diminuição da afinidade de ligação entre o LDL e as moléculas complexas de

proteoglicanos do endotélio vascular, confere menor tempo de permanência do LDL no subendotélio (CHUI, 2005). Age também estimulando a transcrição do transportador ligador à adenosina trifosfato, que promove o efluxo do colesterol e fosfolipídeos, permitindo que o colesterol se ligue à apolipoproteína A1 e inicie o processo de transporte reverso (TANNOCK, 2004).

No que se refere à redução de fatores de risco cardiovasculares, o tratamento com pioglitazona, evidenciou diminuição da hemoglobina glicosilada, diminuição de triglicerídeos, aumento do HDL colesterol, sem efeito nos níveis de colesterol total e LDL colesterol (DORMANDY et al., 2005).

1.3.1.3. Pioglitazona e a resposta inflamatória:

Como já vimos antes, a RI é considerada um estado inflamatório crônico, bem como o processo aterosclerótico e a doença cardiovascular. Daí a importância de se discutir os efeitos anti-inflamatórios da droga estudada.

Koshiyama et al., em 2001, demonstraram diminuição da PCR ultra-sensível com o uso da pioglitazona, bem como da proteína metaloproteinase 9, responsável pela estabilização da placa aterosclerótica (KOSHYIAMA et al., 2001). Além disso, inibição da ativação do NF- κ b, redução do PAI-1, inibição da expressão das moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1, TNF α e IL-6, com melhora do perfil aterogênico (YKI-JÄRVINEN, 2004; LIU et al., 2005).

1.3.1.4. Pioglitazona e função endotelial:

A disfunção endotelial é freqüente na RI e é caracterizada pela maior produção ou maior inativação de óxido nítrico (LIU et al., 2005). Na RI, há a inativação extra do óxido nítrico pelas espécies reativas de oxigênio, levando ao stress oxidativo (WANG et al., 2004).

A pioglitazona age, indiretamente, diminuindo a glicemia e, portanto, a formação de espécies reativas de oxigênio e ácidos graxos livres circulantes, o que se traduz em redução

da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida e da reatividade vascular, levando à maior proteção cardiovascular (KOSHIYAMA et al., 2001).

1.3.1.5. Pioglitazona e efeitos colaterais:

O aumento de peso durante sua administração é dose-dependente e pode atingir 3,5 a 4 Kg, na dose de 30-45 mg/dia. A associação com a metformina reduz a 50% o aumento de peso, principalmente quando a introdução da glitazona é posterior à da metformina (TAVARES et al., 2005). Outro fator relacionado com o aumento de peso na utilização da pioglitazona é a ativação do PPAR γ pela droga, provocando diminuição na expressão gênica da leptina e conseqüente efeito adipogênico (BAILE et al., 2000).

O edema surge em 3 a 5% dos casos, por aumento do volume plasmático, devido, provavelmente, ao aumento da reabsorção de sódio e da expressão do fator de crescimento endotelial. É mais pronunciado naquelas que fazem tratamento associado à insulina, sendo contra-indicada sua utilização em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (BERRIA et al., 2005).

Durante o tratamento, as pacientes podem apresentar diminuição de até 2,5% do hematócrito, com conseqüente anemia dilucional, sendo necessária a descontinuação do medicamento em apenas 1% dos usuários. Ainda, recentemente, identificou-se a expressão de PPAR γ nas células hematopoiéticas, o que pode justificar relatos de leucopenia e trombocitopenia, na vigência do tratamento com pioglitazona (DORMANDY et al., 2005).

Apesar da hepatotoxicidade verificada durante a utilização da troglitazona, que determinou sua saída do mercado, foi demonstrado recentemente que o uso da pioglitazona em pacientes com esteatohepatite não alcoólica resultou em melhora do padrão hepático histológico, diminuição dos níveis de alanina aminotransferase e de gordura hepática (LEBOVITZ et al., 2002). Lebovitz et al., em 2002, realizaram metanálise, de 13 estudos e mais de 6000 pacientes usuários de rosiglitazona, onde observou-se um número muito pequeno de casos com aumento de transaminases acima de três vezes o limite superior da normalidade (LEBOVITZ et al., 2002).

1.4. SOP E LEPTINA:

A leptina, termo de origem do grego *leptos*, significando magro, é produzida principalmente no tecido adiposo e atua como um sinal aferente da saciedade em uma alça de retro-alimentação que envolve os centros do apetite e da saciedade no cérebro. O efeito final dessa alça é regular a massa de gordura do corpo (CONSIDINE et al., 1996). Isto é, ela age sinalizando ao sistema nervoso central o estoque de gordura corporal, adequando as respostas de ingestão alimentar e gasto energético. É um hormônio transcrito pelo gene *ob* da obesidade, sendo um peptídeo de 167 aminoácidos (BRAY & YORK, 1997; BAILE et al., 2000).

Seus receptores, da família do receptor da citocina, distribuem-se pelo cérebro, principalmente nas regiões associadas à regulação da ingestão alimentar e de balanço energético, como o núcleo arqueado e hipotálamo ventro-medial e vários tecidos periféricos, inclusive fígado e pâncreas (BRAY & YORK, 1997; BAILE et al., 2000).

A leptina é transportada por receptores específicos localizados na barreira hemato-encefálica para exercer a sua ação no sistema nervoso central. Nos pacientes obesos, a produção de leptina é maior do que a sua capacidade de transporte pelos receptores da barreira hemato-encefálica, causando diferentes concentrações de leptina entre o sistema nervoso central e o sangue. O significado do excesso da leptina ainda não está claro. Existe a hipótese de que a presença de um gradiente de concentração entre a leptina no sangue e líquido teria um papel na regulação do peso corporal (BRAY & YORK, 1997; BAILE et al., 2000).

Em camundongos com mutação no gene *ob* e com nenhuma produção de leptina, observa-se hiperfagia, obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia e resistência à insulina e infertilidade; quando é dada a leptina, eles param de comer e perdem peso (JEANRENAUD & JEANRENAUD, 1996; BRAY & YORK, 1997). No entanto, isso não é verdadeiro na maioria dos humanos obesos. Considine et al. (1996) demonstraram que, em obesos, os níveis de leptina no soro e de seu RNAm em adipócitos estão elevados. Há uma forte correlação positiva entre as concentrações de leptina no soro e a percentagem de gordura corporal, índice de massa corporal e concentração de insulina (BJÖRNTORP, 1996; GENNARELLI et al., 1998; VICENNATI et al., 1998; BARANOWSKA et al., 1999;

CHAPMAN et al.,1997; SEPILIAN et al.,2006). Isso sugere que os adipócitos humanos produzem leptina quando a massa de tecido adiposo aumenta e que há uma resistência à ação da leptina e, assim, a massa de tecido adiposo é mantida (CONSIDINE et al., 1996; VICENNATI et al., 1998).

De fato, a obesidade está fortemente relacionada com níveis elevados de leptina, que se deve mais ao IMC *per se*, que à distribuição da gordura corporal (GENNARELLI et al., 1998; BARANOWSKA et al.,1999; CHAPMAN et al.,1997; SEPILIAN et al.,2006). A quantidade de leptina livre, sua forma biologicamente ativa, é maior em obesos que em magros, o que sugere uma resistência à leptina associada (HAHN et al., 2006). Assim, as pessoas obesas não reconhecem o estímulo da leptina a nível hipotalâmico e continuam a se alimentar, perpetuando a obesidade (BRAY & YORK,1997; BAILE et al.,2000).

Em humanos e em animais experimentais a restrição calórica reduz os níveis de leptina no plasma e de seu RNAm no tecido adiposo, enquanto o retorno da alimentação aumenta os seus níveis (CONSIDINE et al.,1996). O efeito da alimentação pode ser mimetizado pela insulina e pelo glicocorticóide (HALAAS et al.,1995; CAMPFIELD et al.,1995; CONSIDINE et al.,1996).

A produção da leptina pelo tecido adiposo está sob influência de controle neuroendócrino. Por exemplo, a insulina e o cortisol aumentam a produção de leptina em células humanas de gordura em cultura (WABITSCH et al.,1996). Os esteróides sexuais parecem incrementar a produção de leptina (BAILE et al., 2000). Por outro lado, a secreção pulsátil dos hormônios da hipófise anterior não influencia diretamente o ritmo nictemeral da leptina no soro (BERNEIS et al.,1996).

Evidências sugerem um papel importante da leptina no sistema reprodutivo. Roedores com deficiência de leptina desenvolvem hipogonadismo hipogonadotrófico que é revertido com a administração crônica de leptina. Além disso, a administração de leptina em ratas normais acelera sua puberdade (MANTZOROS et al.,1997). Foi demonstrado maior nível de leptina na mulher que no homem, o que sugere um estímulo da leptina pelos esteróides sexuais (BRAY & YORK,1997).

A insulina não estimula a produção de leptina agudamente, mas aumenta a produção em células de gordura humana em cultura (WABITSCH et al.,1996). A leptina diminui seus

níveis em paralelo com a diminuição dos níveis de insulina após perda de peso em mulheres obesas (KIESS et al.,1998). Altos níveis de leptina podem, em parte, ser influenciados pela hiperinsulinemia ou pela resistência à insulina (LAUGHLIN et al., 1997). Pacientes com diabetes mellitus tipo 2, com altos níveis de insulina, têm altos níveis de leptina (KIESS et al.,1998).

Como a obesidade e a resistência à insulina estão relacionadas, é importante notar que a insulina age diretamente nos adipócitos, regulando a síntese e a secreção de leptina (BAILE et al.,2000). A administração da leptina melhora a sensibilidade insulínica, independente da diminuição do IMC, explicitando uma interrelação entre os dois hormônios (LAUGHLIN et al., 1997). Além disso, alguns estudos mostram que a leptina possui receptores no pâncreas, agindo diretamente nas ilhotas pancreáticas, inibindo a secreção da insulina e reduzindo a sua expressão gênica (SPRITZER et al.,2001; BAILE et al.,2000).

O uso das drogas sensibilizadoras da insulina na SOP tem sido efetivo na reversão da resistência à insulina presente nessas pacientes e, portanto, é interessante avaliar até que ponto tais efeitos se extrapolam à leptina. Vale ressaltar que as tiazolidinedionas, promovem *down-regulation* da produção de leptina, o que contribue para o efeito adipogênico dessas drogas (ZHANG et al., 1996; BAILE et al.,2000).

Alguns trabalhos prévios têm analisado a correlação entre melhora da sensibilidade à insulina e os níveis de leptina. Krassas et al. (1998) trataram oito pacientes portadoras de SOP com diazóxido, por 10 dias, com significativa melhora da sensibilidade à insulina e diminuição da leptina (KRASSAS et al., 1998). Morin-Papunen et al. (1998) ao usarem a metformina por dois meses, obtiveram resultado semelhante, sem alteração relevante do IMC (MORIN-PAPUNEN et al., 1998). Já o uso da tiazolidinediona troglitazona, por Mantzoros et al. (1997), por três meses, embora tenha revertido o quadro hiperinsulinêmico, manteve os níveis de leptina e de IMC (MANTZOROS et al., 1997).

Como as pacientes com SOP são, na sua maioria, obesas e na sua fisiopatologia, a resistência à insulina e conseqüente hiperinsulinemia têm papel preponderante, a avaliação das possíveis associações desses fatores e dos efeitos dos tratamentos instituídos sobre os níveis de leptina se impõe.

1.5. SOP E CORTISOL:

A secreção de cortisol é regulada por vários fatores estimuladores, tais como estresse, alteração do humor, álcool, nicotina e ingestão de alimentos (BJÖRNTORP, 1999). Esses estímulos, em particular a ingestão de alimentos, enviam sinais fisiológicos diretamente para os centros hipotalâmicos reguladores da secreção de cortisol, ocorrendo um aumento da sua secreção. Os sinais estimulatórios provocados pela ingestão de alimentos são controlados pelo sistema adrenérgico e serotoninérgico localizados no sistema nervoso central (revisão, BJÖRNTORP, 1999).

O aumento dos níveis de glicose relacionado com o cortisol é devido aos seus efeitos antagônicos à ação da insulina: a gliconeogênese é aumentada diretamente pelos glicocorticóides e, indiretamente, pelo estímulo da secreção de outros hormônios que também fazem oposição à insulina, tais como o glucagon, as catecolaminas e o hormônio de crescimento.

As semelhanças clínicas entre a obesidade central e a síndrome de Cushing sugerem que os níveis de cortisol podem ter algum papel na fisiopatologia da obesidade associada ao acúmulo excessivo de gordura intra-abdominal (BUJALSKA et al.,1997). Nesse sentido, existem evidências de uma associação positiva entre os níveis de cortisol e os fatores associados à síndrome metabólica, tais como a resistência à insulina e as alterações no perfil lipídico (ANDREWS & WALKER, 1999). Além disso, tem sido descrito que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estaria hiperativo em pacientes com obesidade abdominal e resistência à insulina, e que essas alterações teriam origem tanto periférica quanto no sistema nervoso central (VICENNATI & PASQUALI, 2000).

Várias alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal tem sido descritas nos pacientes com obesidade abdominal. Alteração na pulsatilidade do ACTH (PASQUALI et al.,1998) e aumento da resposta a diferentes estímulos, tanto de neuropeptídeos, quanto da hipoglicemia e estresse (MARIN et al.,1992; PASQUALI et al., 1993; VICENNATI & PASQUALI, 2000). Também a resposta do cortisol ao estímulo alimentar está elevada (KORBONITS et al.,1996; ROSMOND et al.,2000). As alterações na responsividade do eixo HHA poderiam estar relacionadas com os níveis elevados de insulina observados nos

pacientes com obesidade central (FRUEHWALD-SCHULTES et al., 1999; VICENNATI & PASQUALI, 2000).

Existem também evidências de que o metabolismo do cortisol esteja alterado nas pessoas com obesidade abdominal, ou seja, tanto as taxas de remoção quanto de produção estão aumentadas. O metabolismo periférico do cortisol elevado (LOTTENBERG et al., 1998; STRAIN et al., 1980; MARIN et al., 1992; PASQUALI et al., 1993), pode ser explicado pelo aumento dos locais de ligação pelo grande número de receptores para os glicocorticóides no tecido adiposo visceral em relação ao periférico (REBUFFÈ-SCRIVE et al., 1985; 1990). Devido à associação de obesidade com diminuição na concentração da globulina ligadora de corticosteróide, ocorre maior quantidade de cortisol livre para ser degradado nos receptores da gordura abdominal (KOPELMAN, 1999). Outro mecanismo que pode estar envolvido na elevação da depuração do cortisol nos pacientes obesos, refere-se ao aumento da atividade da 5-alfa-redutase, presente no fígado, que metaboliza cortisol a derivados tetrahydro, e que está aumentada nos indivíduos com obesidade abdominal (ANDREWS & WALKER, 1998).

Exemplos de que a taxa de produção do cortisol está aumentada em obesos são as respostas exageradas do cortisol ao ACTH e após alimentação nesses indivíduos (para referências, BJÖRNTORP, 1999). Essa produção aumentada pode ser um mecanismo compensatório para o seu maior catabolismo (FERNANDEZ-REAL et al., 1997).

Por outro lado, foi descrito que doses baixas de dexametasona, um agonista dos receptores de glicocorticóides, não suprimem totalmente a secreção de cortisol (LJUNG et al., 1996; ROSMOND et al., 1998; 2000). Isso sugere que os pacientes obesos têm algum grau de resistência ao cortisol. Dessa forma, é interessante avaliar se o tratamento com um sensibilizador da ação da insulina modificaria a resposta do cortisol à administração de dexametasona em baixa dose.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAL

Avaliar o efeito da pioglitazona, um sensibilizador do receptor da insulina, em mulheres portadoras da SOP com resistência à insulina.

2.2. ESPECÍFICOS

- Observar a resposta clínica à pioglitazona em relação à frequência dos ciclos menstruais, ao hiperandrogenismo (acne e hirsutismo), *acantose nigricans*, relação cintura-quadril e índice de massa corporal.
- Avaliar os efeitos da pioglitazona sobre a resistência à insulina em mulheres com sobrepeso ou obesas, portadoras da SOP;
- Avaliar se o medicamento interfere na sensibilidade aos glicocorticóides em mulheres com sobrepeso ou obesas portadoras da SOP;
- Avaliar possível ação da pioglitazona sobre os níveis de leptina, hormônio envolvido na patogênese da obesidade, nas portadoras da SOP.

3. MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Estudo analítico, prospectivo, de intervenção, do tipo estudo de casos, envolvendo pacientes com sobrepeso ou obesas, portadoras da SOP, com resistência à insulina, acompanhadas nos ambulatórios de Reprodução Humana do Hospital Universitário de Brasília e do Hospital das Forças Armadas, no período de maio de 2002 a maio de 2003, e de agosto a novembro de 2005.

3.2. TRATAMENTO

Nove pacientes com a SOP foram tratadas com cloridrato de pioglitazona (Actos[®], Laboratório Abbott), na dose de 30 mg ao dia, por via oral, durante três meses.

Um mesmo número de pacientes, com as mesmas características da doença, foi também submetido ao tratamento com pioglitazona, na mesma dose descrita acima, pelo período de um mês. O objetivo do tratamento nesse grupo foi avaliar a ação do fármaco sobre a leptina, a resistência ao glicocorticóide e sobre o perfil lipídico, além de conferir o efeito do tratamento por um tempo mais curto sobre a resistência à insulina.

Foi solicitado a todas as pacientes, que na vigência do estudo, seguissem orientação nutricional de 1800 Kcal/dia (ANEXO 1) e utilizassem método contraceptivo de barreira.

3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Ciclos menstruais oligomenorreicos ou amenorreicos;
- Sinais clínicos (hirsutismo, acne) e/ou alterações laboratoriais (testosterona total elevada) de hiperandrogenismo;
- Ovários policísticos à ecografia transvaginal, caracterizados por pelo menos um ovário com 12 ou mais folículos, de diâmetros variando entre 2 e 9 mm;

- Presença de resistência à insulina, comprovada laboratorialmente pelo HOMA-IR e/ou pelo teste de tolerância à glicose oral, e, clinicamente, pela presença de *acantose nigricans*;
- IMC igual ou superior a 25;
- Circunferência abdominal maior que 80 cm e relação cintura/quadril igual ou superior a 0,85;
- Ausência de tratamento prévio para resistência à insulina;
- Não terem utilizado medicação hormonal nos últimos três meses.

Os critérios de exclusão adotados foram:

- Ciclos menstruais regulares;
- Ausência de manifestação clínica e/ou laboratorial de hiperandrogenismo;
- Ultrassonografia pélvica normal;
- IMC inferior a 25;
- Menopausadas;
- Presença de outras endocrinopatias, como: hiperplasia adrenal congênita, síndrome de Cushing, hipo ou hipertireoidismo, acromegalia, hiperprolactinemia e hipertecose;
- Tumores de ovário secretores de androgênios;
- Insuficiência renal ou hepática;
- Tratamento prévio com fármaco sensibilizador da ação da insulina;
- Tratamento hormonal nos três últimos meses.

3.4. VARIÁVEIS INVESTIGADAS

3.4.1. Avaliação clínica

Os seguintes parâmetros clínicos foram observados: características do ciclo menstrual, peso, altura, circunferência do abdome e do quadril, sinais de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo) e *acantose nigricans*.

Os ciclos menstruais foram considerados eumenorreicos, quando ocorreram em intervalos de 24 a 35 dias; oligomenorreicos, com intervalos superiores à 35 dias, e, amenorreicos, acima de 90 dias.

A altura das pacientes (metro) foi medida em posição supina, descalças, em um estadiômetro montado em balança Filizola. O peso (quilograma) foi medido na mesma balança com a roupa normalmente utilizada pelas pacientes. O IMC foi calculado pelo índice de Quetelet, na qual se divide o peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros. Considerou-se sobrepeso valores de $IMC \geq 25$ e obesidade ≥ 30 .

A circunferência abdominal foi medida usando fita métrica posicionada na altura da cicatriz umbilical e a circunferência do quadril foi medida sobre os trocânteres.

Acantose nigricans, hirsutismo e acne foram identificados pela inspeção, sendo o hirsutismo caracterizado quando o índice de Ferriman-Gallwey era superior a 8. No caso de acne, era também indagado sobre sua ocorrência anteriormente. A *acantose nigricans* foi classificada da seguinte maneira:

0: sem acantose

1+: placa verrucosa fina, com ou sem pigmentação, no pescoço e axila;

2+: grossa placa verrucosa, com ou sem pigmentação, no pescoço e axila;

3+: grossa placa verrucosa, com ou sem pigmentação, no pescoço e axila, no tronco e em um par de extremidades;

4+: grossa placa verrucosa, com ou sem pigmentação, no pescoço e axila, no tronco e mais de um par de extremidades, ou a presença de acantose em membranas mucosas.

3.4.2. Avaliação laboratorial

Os parâmetros laboratoriais avaliados antes e após a intervenção foram: glicemia e insulina de jejum; FSH, LH, estradiol; TSH, prolactina, TGO, TGP e gama-GT.

No grupo tratado com pioglitazona por três meses realizou-se também: teste de tolerância à glicose oral (TTGO), com dosagens de glicose e insulina nos tempos 30', 60' e 120' minutos, após a administração de 75 g de glicose; uréia, creatinina, fosfatase alcalina,

testosterona total e cortisol às 8 h após supressão com 2,0 mg de dexametasona às 23 h do dia anterior para excluir síndrome de Cushing.

No grupo tratado com pioglitazona por um mês, foram também dosados: colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, VLDL, leptina e cortisol às 8 h após supressão com 0,5 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior, para avaliar possível resistência aos glicocorticóides na SOP.

A coleta de sangue foi realizada pela manhã, entre 7 e 9 horas, após um jejum noturno de 12 horas. O sangue obtido era centrifugado a 3000 rpm e o soro guardado a – 20°C até a realização do ensaio, com exceção da dosagem da glicose e dos lipídeos, que foi feita no mesmo dia.

As dosagens laboratoriais foram realizadas pelos laboratórios de análises clínicas do Hospital Geral de Brasília e das Forças Armadas, exceto a dosagem da leptina, que foi realizada no Laboratório Sabin.

Os métodos de dosagem para cada um dos parâmetros avaliados e seus respectivos valores de referência foram:

- Glicemia, dosada pelo método oxidase-GOD/POD- automatizado, com taxas normais de 70-100 mg/dl;
- Insulina, dosada por imunoensaio quimiluminométrico, com taxas normais de 2,5-14,8 µUI/ml e durante o TTGO de 20 a 112 µUI/ml (30'), 29 a 88 µUI/ml (60'), 25 a 84 µUI/ml (90') e 22 a 79 µUI/ml (120').
- FSH, dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 4 a 13 mUI/ml na fase folicular do ciclo;
- LH, dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 1 a 18 mUI/ml na fase folicular do ciclo;
- Estradiol, dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 9 a 221 pg/ml na fase folicular do ciclo;
- TSH, dosado por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 0,35 a 4,94 µUI/ml;
- Prolactina, dosada por quimioluminescência por micropartículas, com taxas normais de 1,2 a 27,5 ng/ml;

- Cortisol, dosado por eletroquimioluminescência, às 8 horas, após supressão com 2,0 mg de dexametasona às 23h do dia anterior, com taxa normal abaixo de 5, 0 µg/dl;
- Testosterona total, dosada por quimioluminescência , com taxa normal < 100 ng/dl;
- Leptina, dosada por radioimunoensaio, com taxa normal, para mulheres não obesas, de 2-17 ng/ml;
- TGO, dosada pelo método enzimático, com taxa normal menor que 33 U/l;
- TGP, dosada pelo método enzimático, com taxa normal menor que 32U/l;
- Gama-GT, dosada pelo método IFCC, com taxa normal de 7-32 U/l;
- Uréia, dosada pelo método colorimétrico enzimático, com taxa normal de 10 a 40 mg/dl;
- Creatinina, dosada pelo método colorimétrico (Jaffe), com taxa normal de 0,6 a 1,1 mg/dl;
- Fosfatase alcalina, dosada pelo método cinético otimizado, com taxa normal de 50 a 250 UI/l;
- Colesterol total, dosado por método automatizado, com taxa normal de 150 a 200 mg/dl;
- Triglicérides, dosado por método automatizado, com taxa normal de 60 a150 mg/dl;
- HDL, dosado por método automatizado, com taxa normal de 35 a 70 mg/dl;
- LDL, calculado pela fórmula de Friedwald, com taxa normal até 130 mg/dl;
- VLDL, calculado pela fórmula de Friedwald, com taxa normal até 30 mg/dl.

O índice de HOMA-IR (sigla do inglês *Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance*), que define o nível de resistência à insulina quando > 2,7, foi calculado pela seguinte fórmula (MATTHEWS et al.,1985): $[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glicose (mmol/l)}] / 22,5$

O índice de HOMA-β que define a função da célula beta, foi calculado pela fórmula (MATTHEWS et al.,1985): $20 \times \text{insulina } (\mu\text{U/ml}) / (\text{glicemia (mmol/l)} - 3,5)$

Para a conversão dos níveis de glicose de mg/dl para mmol/l, multiplicou-se os valores fornecidos (em mg/dl) pela constante 0,05551.

As participantes do estudo, tratadas com pioglitazona 30 mg/dia, por três meses, apresentavam níveis de cortisol inferior a 5 µg/dl ($0,88 \pm 0,42$ µg /dl) às 8 horas da manhã após administração de 2 mg de dexametasona às 23 horas do dia anterior, excluindo, assim, o diagnóstico de síndrome de Cushing.

3.4.3. Avaliação por imagem

A avaliação por imagem foi realizada pela ecografia pélvica transvaginal, sendo o exame feito por diferentes médicos ecografistas.

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada pelo teste t de Student, bicaudal e pareado, para comparação entre as médias obtidas. Um nível de significância de $p < 0,05$ foi adotado.

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão, para todas variáveis estudadas.

3.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo obedeceu às recomendações estabelecidas para pesquisa em seres humanos da Declaração de Helsinki (2000) e pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (1996). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

As participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXOS 2 e 3).

Não houve conflito de interesses, pois nem os pesquisadores, nem as pacientes receberam qualquer remuneração. As únicas ajudas à realização da pesquisa foram o fornecimento gratuito da medicação pelo Laboratório Abbott, proprietário do cloridrato de pioglitazona no Brasil e as dosagens de leptina pelo Laboratório Sabin.

4. RESULTADOS

4.1. TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA DURANTE TRÊS MESES

A média de idade das nove mulheres portadoras da SOP que receberam 30 mg ao dia de pioglitazona durante três meses era de $29,9 \pm 7,2$ anos.

Sete (77,7%) participantes do estudo estavam em amenorréia no início do tratamento. Dessas, somente uma não apresentou regularização no ciclo menstrual. Quanto às duas pacientes restantes, uma tinha ciclos oligomenorreicos que normalizaram com o tratamento, enquanto a outra manteve a regularidade do ciclo. Todas tinham acantose nigricans (uma: 4+, sete: 3+ e uma: 1+) e apresentaram melhora dessa manifestação da resistência à insulina com o tratamento (quatro: 2+, quatro: 1+ e uma 0). No início do estudo, todas as pacientes apresentavam acne e quatro eram hirsutas. Ao final de três meses de tratamento, todas apresentavam melhora da acne e as hirsutas, diminuição do índice de *Ferriman-Gallwey*.

Conforme vê-se na tabela 1, as pacientes apresentaram uma tendência, ainda que não significativa, de aumento do peso corporal, IMC, circunferência do abdome e quadril, ao final de três meses de tratamento com a pioglitazona.

Tabela 1. Características clínicas das nove pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento diário com 30 mg de pioglitazona durante três meses.

Parâmetros	Pré-tratamento	Pós-tratamento
Peso Corporal (kg)	$84,2 \pm 7,2$	$90,5 \pm 8,7$
IMC (kg/m ²)	$31,8 \pm 2,1$	$34,0 \pm 2,7$
Circunferência abdominal (cm)	$81,5 \pm 1,4$	$99,3 \pm 5,3$
Quadril (cm)	$95,5 \pm 7,5$	$101,6 \pm 5,9$
Relação cintura/quadril	$0,89 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,04$

Os níveis de glicose e insulina foram significativamente menores ($p < 0,05$) em todos os tempos do TTGO após o tratamento com a pioglitazona, conforme apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Níveis basais de insulina e glicose e após teste de tolerância à glicose (75 g), em nove mulheres com síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento com pioglitazona (30 mg/dia) durante três meses.

Tempo (minutos)	Insulina		Glicose	
	Pré	Pós	Pré	Pós
0	18,6 ± 3,3	10,4 ± 3,8*	118,7 ± 30,4	92,6 ± 13,4*
30	122 ± 93,0	82,7 ± 56,0*	166,1 ± 41,7	131,6 ± 37,5*
60	137,3 ± 98,4	80,0 ± 67,2*	184,7 ± 59,1	127,3 ± 47,9*
90	189,9 ± 134,3	62,5 ± 30,2*	182,1 ± 46,0	122,1 ± 43,8*
120	188 ± 85,5	60,1 ± 42,1*	172 ± 47,4	119,7 ± 46,7*

* $p < 0,05$

Conforme apresentado na tabela 3, o índice HOMA-IR diminuiu significativamente ($p < 0,05$) após o tratamento com a pioglitazona, enquanto o HOMA- β não apresentou alteração significativa.

Tabela 3. Valores do HOMA-IR e HOMA- β em nove mulheres com a síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento com pioglitazona (30 mg/dia) durante três meses.

Índices	Pré-tratamento	Pós-tratamento
HOMA-IR	5,5 ± 2,1	2,4 ± 1,1*
HOMA- β	14,4 ± 6,6	13,5 ± 4,5

* $p < 0,05$

Na tabela 4 apresentamos os demais resultados laboratoriais obtidos após três meses de tratamento com a pioglitazona. Observa-se que os níveis das gonadotrofinas e dos hormônios sexuais não sofreram modificações significativas. O TSH e a uréia apresentaram incrementos significativos, mas mantiveram-se dentro dos limites da normalidade. Os níveis de TGO, TGP, gama-GT e fosfatase alcalina diminuíram significativamente, enquanto aquele de prolactina aumentou e o de creatinina se manteve.

Tabela 4. Parâmetros laboratoriais de nove pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento diário com 30 mg de pioglitazona durante três meses.

Parâmetros	Pré-tratamento	Pós-tratamento
FSH (mUI/ml)	3,0 ± 1,8	4,2 ± 1,8
LH (mUI/ml)	7,7 ± 7,8	7,6 ± 8,0
Estradiol (pg/ml)	124,2 ± 127,8	78,0 ± 32,2
Testosterona total (ng/dl)	4,6 ± 15,1	2,4 ± 6,2
Prolactina (ng/ml)	16,0 ± 8,0	18,8 ± 8,1
TSH (μUI/ml)	1,5 ± 1,1	2,3 ± 1,3*
TGO (U/l)	21,5 ± 10,8	17,4 ± 6,1*
TGP (U/l)	33,9 ± 21,5	22,3 ± 13,1*
Gama-GT (U/l)	33,8 ± 13,0	19,7 ± 6,3*
Fosfatase Alcalina (U/l)	196,1 ± 73,0	135,7 ± 51,8*
Uréia (mg/dl)	22,8 ± 4,6	26,6 ± 3,6*
Creatinina (mg/dl)	0,6 ± 0,08	0,7 ± 0,1

*p<0,05

4.1. TRATAMENTO COM PIOGLITAZONA DURANTE UM MÊS

As nove pacientes portadoras da SOP que receberam pioglitazona (30 mg/dia) durante um mês tinham idade de 25,7 ± 6,9 anos. Na ocasião do início do tratamento, o

IMC era de $33,6 \pm 6,1$ (extremos 26,6 e 45,7), a circunferência abdominal de 103 ± 14 cm, a circunferência do quadril de 110 ± 11 cm.

Na tabela 5, constam os resultados das dosagens basais de insulina e glicose de jejum, assim como o HOMA-IR e HOMA- β . Observou-se, após um mês de tratamento com a pioglitazina, diminuição significativa ($p < 0,05$) em tais parâmetros, exceto no HOMA- β , que não apresentou alteração importante.

Tabela 5. Níveis de insulina, glicose, HOMA-IR e HOMA- β em nove pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento diário com 30 mg de pioglitazona durante um mês.

Parâmetros	Pré-tratamento	Pós-tratamento
Insulina (μ UI/ml)	$14,0 \pm 5,4$	$9,6 \pm 4,3^*$
Glicose (mg/dl)	$91,3 \pm 9,1$	$83,2 \pm 9,2^*$
HOMA-IR	$3,2 \pm 1,3$	$2,0 \pm 0,9^*$
HOMA- β	$187,1 \pm 55,4$	$218,2 \pm 140,4$

* $p < 0,05$

A tabela 6 mostra os resultados das dosagens de hormônios, bem como do perfil lipídico e marcadores da função hepática. Observou-se aumento não significativo da leptina após um mês de tratamento com a pioglitazona. Em relação aos níveis das gonadotrofinas, estradiol, prolactina, TSH e cortisol após supressão com 0,5 mg de dexametasona, também não houve modificações estatisticamente significativas. Os níveis de TGP diminuíram significativamente, mas não aqueles de TGO e gama-GT. Observou-se, também, níveis de colesterol total e LDL menores após o uso do fármaco, enquanto aqueles dos triglicerídeos e das outras lipoproteínas não modificaram significativamente.

Tabela 6. Parâmetros laboratoriais de nove pacientes com a síndrome dos ovários policísticos, antes e após tratamento diário com 30 mg de pioglitazona durante um mês.

Parâmetros	Pré-tratamento	Pós-tratamento
Leptina (na/ml)	30,2 ± 14,5	39,9 ± 17,3
FSH (mUI/ml)	5,2 ± 4,1	4,4 ± 3,1
LH (mUI/ml)	9,7 ± 11,2	7,7 ± 8,2
Estradiol (pg/ml)	61,7 ± 44,8	62 ± 33,8
Prolactina (ng/ml)	9,5 ± 8,1	10,5 ± 6,7
TSH (μUI/ml)	1,1 ± 0,5	1,2 ± 0,6
Cortisol 8h (μg/dl) †	2,4 ± 5,7	2,8 ± 5,3
TGO (U/l)	12 ± 4,6	13 ± 4,9
TGP (U/l)	5 ± 5,7	7 ± 5,4*
Gama-GT (U/l)	21,5 ± 17,2	23,2 ± 17,3
Colesterol total (mg/dl)	179 ± 30,3	162 ± 34,3*
HDL (mg/dl)	46,1 ± 5,1	48,2 ± 6,4
LDL (mg/dl)	111,6 ± 29,3	91,2 ± 34,5*
VLDL (mg/dl)	22 ± 5,4	23,1 ± 5,1
Triglicerídeos (mg/dl)	110 ± 27,2	115,6 ± 25,6

† após uso de 0,5 mg dexametasona às 23 horas do dia anterior à coleta

*p<0,05

5. DISCUSSÃO

0.0. RESISTÊNCIA À INSULINA

O tratamento com a pioglitazona melhorou significativamente a ação da insulina nas mulheres com a SOP, com sobrepeso ou obesas e com resistência à insulina. Isso foi comprovado pela diminuição dos níveis de glicemia e de insulina (basais e durante o TTGO) e do índice de HOMA-IR, após três meses de tratamento com a pioglitazona. O índice HOMA- β não apresentou modificação, provavelmente porquê expressa a integridade da célula β pancreática (WALLACE et al., 2004) e o mecanismo fisiopatológico da RI na SOP não é na síntese e liberação da insulina, mas sim um defeito no seu receptor, e é nesse sítio que age a pioglitazona, aumentando a sensibilidade dos tecidos alvo a esse hormônio (YKI-JÄRVINEN, 2004; INZUCCHI et al., 1998).

Associada à melhora da resistência à insulina, observamos também, que as mulheres passaram a ter ciclos regulares, melhora da *acantose nigricans*, dos sintomas hiperandrogênicos e dos marcadores de infiltração gordurosa do fígado (TGO, TGP, gama-GT e fosfatase alcalina), sem alterar os níveis de FSH, LH, estradiol e testosterona. Esses dados confirmam estudos prévios de que a hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina possui um papel importante na fisiopatologia de mulheres com a SOP (MOTTA & CASULARI, 2000; DAMOTTA & CASULARI, 2000; DOMINGUES & CASULARI, 2000; MOTTA & MOTTA, 1999; CONWAY, 2000).

Nossos resultados estão de acordo com outros estudos que demonstraram que as tiazolidinedionas podem ser boa alternativa no tratamento de mulheres com SOP (DUNAIF et al., 1996; ERHMANN et al., 1997; HASEGAWA et al., 1999; AZZIZ et al., 2001; MIYAZAKI et al., 2004; ROMUALDI et al., 2003; GUIDO et al., 2004; MEHTA et al., 2005; GARMES et al., 2005; ORTEGA-GONZALEZ et al., 2005 a e b; BRETTENTHALER et al., 2004; GLINTBORG et al., 2006). As tiazolidinedionas atuam no receptor PPAR γ , expressos, sobretudo, no tecido adiposo, regulando genes envolvidos na diferenciação do adipócito, na captação e no armazenamento dos ácidos graxos e na captação da glicose (YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005).

Os primeiros estudos com essa classe de fármacos utilizaram a troglitazona e demonstraram que a insulinemia diminuía, a sensibilidade à insulina aumentava,

diminuindo os níveis de glicemia e de testosterona total e livre (DUNAIF et al., 1996; ERHMANN et al., 1997; HASEGAWA et al.,1999; AZZIZ et al., 2001) e aumentava a SHBG (DUNAIF et al., 1996). As gonadotrofinas não se alteraram, de acordo com alguns autores (ERHMANN et al., 1997) enquanto outros mostraram diminuição nos níveis de LH (DUNAIF et al., 1996; HASEGAWA et al.,1999) e melhora da taxa de ovulação (HASEGAWA et al.,1999).

Com a retirada do mercado da troglitazona, devido aos seus efeitos hepatotóxicos (SHIBUYIA et al.,1998), outros dois sensibilizadores da ação da insulina da mesma classe foram disponibilizados: a pioglitazona e a rosiglitazona (NESTLER et al.,2002; ELKIND-HIRSCH, 2006; YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005).

Em concordância com nossos resultados, o tratamento com a pioglitazona, em doses de 30 a 45 mg/dia, por dois a seis meses, diminuiu os níveis de insulina e glicose, aumentando a sensibilidade à insulina em mulheres com SOP (MIYAZAKI et al., 2004; ROMUALDI et al., 2003; GUIDO et al.,2004; MEHTA et al., 2005; GARMES et al., 2005; ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005). Estudos randomizados, duplo-cego, controlados com placebo, também mostraram resultados semelhantes aos descritos no presente trabalho (BRETTENTHALER et al., 2004; GLINTBORG et al., 2006). A utilização da rosiglitazona também demonstrou efeito benéfico nos níveis de insulina e na glicemia de pacientes com a SOP (SEPILIAN & NAGAMANI, 2005a).

Como também observado por nós, a melhora do metabolismo da insulina com a pioglitazona foi associada à regularização do ciclo menstrual (ROMUALDI et al., 2003) e aumento dos ciclos ovulatórios, em estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo (BRETTENTHALER et al., 2004), bem como da taxa de gestação (ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005).

Não observamos alterações nas gonadotrofinas com o tratamento com a pioglitazona. Isso sugere que a secreção de LH na SOP não é influenciada pela hiperinsulinemia, pelo menos nas pacientes com sobrepeso ou obesas com resistência à insulina. Outros autores também observaram que o uso de 30 mg/dia de pioglitazona, por quatro meses (GLINTBORG et al., 2006) ou de 45 mg/dia, por cinco meses (MEHTA et al.,2005) não modificou os níveis de gonadotrofinas nessas pacientes. No entanto, em discordância com tais resultados, foi descrito que a pioglitazona, 30 mg/dia, por dois meses,

diminuiu os níveis de LH basal e após estímulo com GnRH (GARMES et al., 2005). Significante diminuição dos níveis basais de LH também foi observada em outros estudos (ROMUALDI et al., 2003; GUIDO et al.,2004). O uso da rosiglitazona não foi acompanhado por alterações nos níveis de LH (SEPILIAN & NAGAMANI, 2005a).

Nós observamos uma tendência à diminuição dos níveis de estradiol, mas essa não foi estatisticamente significativa. Esse resultado está de acordo com aquele descrito por outro usando a mesma dose de pioglitazona, por quatro meses (GLINTBORG et al., 2006) e deve-se ao uso da pioglitazona, que inibe a produção de estradiol induzida pelo FSH e cessa essa produção sob o estímulo da insulina, na presença do FSH (SETO-YOUNG et al., 2005).

O uso da pioglitazona em nossas pacientes não alterou significativamente os níveis de testosterona total, em relação aos níveis pré-tratamento, apesar de observarmos uma tendência à sua diminuição. Esse resultado é semelhante àquele descrito por outros utilizando a mesma dose de pioglitazona, por quatro meses, em estudo randomizado, duplo-cego, com placebo (GLINTBORG et al., 2006). No entanto, em outro estudo com o mesmo método, com a mesma dose de pioglitazona, mas por três meses, foi observada diminuição do índice de androgênios livres (BRETTENTHALER et al., 2004). Esse último estudo está de acordo com resultados descritos por outros autores que demonstraram diminuição da testosterona total e/ou livre com o uso de pioglitazona em dose de 30 mg ou 45 mg, por dois a seis meses (GARMES et al.,2005; ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005; BERRIA et al.,2005). Diminuição da androstenediona também foi descrita com doses de 30 mg, por seis meses (ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005) ou 45 mg, por quatro meses (BERRIA et al.,2005), mas não do SDHEA (BERRIA et al.,2005). Tem sido sugerido que a insulina aumenta a esteroidogênese estimulada pelo ACTH, enquanto induz um relativo comprometimento da atividade da 17,20 liase e que o tratamento com a pioglitazona em mulheres com SOP melhora essas alterações (GUIDO et al.,2004). O uso de rosiglitazona também diminuiu os níveis de androgênios em mulheres com SOP (SEPILIAN & NAGAMANI, 2005a). Um outro parâmetro importante relacionado ao uso da pioglitazona foi o aumento da SHBG, cujos níveis estão diminuídos na SOP (BRETTENTHALER et al., 2004; GARMES et al.,2005), o que também foi observado com o uso da rosiglitazona (SEPILIAN & NAGAMANI, 2005a).

Nenhuma das nossas pacientes, no início do estudo, apresentava níveis de prolactina alterados para o método utilizado para a dosagem. Esses dados confirmam resultados anteriores descritos pelo grupo da Ginecologia e Obstetrícia da UnB de que a SOP e a hiperprolactinemia são entidades distintas (BARBOZA FILHO et al., 2006 a e b). Após os três meses de tratamento com a pioglitazona, observamos aumento não significativo dos níveis de prolactina, sem nenhuma das pacientes apresentar níveis anormalmente altos. Uma possível explicação para esse achado seria que o tônus dopaminérgico estaria diminuído em mulheres magras ou obesas com SOP, minorando o controle inibitório da dopamina sobre a prolactina (HERNANDEZ et al.,2000). Ortega-Gonzalez et al., em 2005, encontraram níveis basais normais de prolactina em suas pacientes, e o tratamento com a mesma dose e por seis meses também não alterou seus níveis. Esses autores descrevem, que o estímulo sobre os níveis de prolactina com um antagonista da dopamina, a metoclopramida, foi muito mais intenso após o tratamento com a pioglitazona que aqueles observados antes do tratamento. Eles também observaram relação entre os níveis de insulina e a sua sensibilidade e os níveis de prolactina basal e após estímulo, após o tratamento com a pioglitazona (ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005). Nossa observação e a desses autores sugerem que alterações no tônus dopaminérgico ocorrem em associação com a melhora da resistência à insulina em mulheres com SOP. Desde que o mesmo resultado foi obtido com o uso da metformina, em relação à resposta da prolactina à metoclopramida (ORTEGA-GONZALEZ et al.,2005), uma ação própria e direta da pioglitazona no tônus dopaminérgico é pouco provável.

O aumento dos níveis de TSH em nossas pacientes, apesar de nenhuma apresentar níveis acima do normal antes e após o tratamento, também sugere uma possível alteração no tônus dopaminérgico após o tratamento com pioglitazona e parece dever-se ao efeito inibitório da dopamina sobre o TRH (hormônio liberador da tireotropina)(CASULARI et al., 2005).

A resistência à insulina está relacionada com a infiltração gordurosa do fígado e esteatohepatite não alcoólica, sendo caracterizada por aumento dos níveis sanguíneos de TGP e menos freqüentemente de TGO, gama-GT e fosfatase alcalina (SALGADO JUNIOR et al., 2006). Nós observamos que o tratamento com a pioglitazona diminuiu significativamente os níveis de todos esses parâmetros hepáticos, mostrando que a

infiltração gordurosa do fígado pode regredir com a melhora da resistência à insulina, observada com o uso da pioglitazona. De interesse também, foi que nenhuma das nossas pacientes apresentou aumento significativo de qualquer um desses parâmetros, mostrando que, ao contrário da troglitazona, a pioglitazona é segura em relação à possibilidade de desenvolvimento de lesão hepática, como também descrito por outros autores (YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005).

Os níveis de uréia aumentaram de maneira significativa após o tratamento com a pioglitazona, mas nenhuma das pacientes teve níveis acima do normal. Além disso, os níveis de creatinina não se modificaram. Isso sugere que o uso da pioglitazona não comporta risco renal durante o seu uso (YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005).

Contudo, junto com a melhora do perfil relacionado à resistência à insulina, observamos a tendência, mesmo não significativa, de aumento no peso corporal, no IMC, nas circunferências do abdômen e do quadril, ao final dos três meses de tratamento com a pioglitazona. Em relação ao ganho de peso, outros trabalhos mostraram também que o tratamento com a pioglitazona, na dose de 30 mg/dia, durante seis meses, pode produzir esse efeito indesejável (ORTEGA-GONZALEZ et al., 2005) ou com 45 mg/dia, por quatro meses (MIYASAKI et al., 2004). No entanto, outros autores não observaram alteração no peso das pacientes com doses de 45 mg/dia, por quatro (BERRIA et al., 2005) ou seis meses de uso (ROMUALDI et al., 2003). A relação cintura/quadril foi avaliada por um trabalho e mostrou aumento com o uso da pioglitazona, 30 mg/dia, por seis meses (ORTEGA-GONZALEZ et al., 2005). O uso da rosiglitazona não foi relacionado com ganho de peso (SEPILIAN & NAGAMANI, 2005). Tem sido sugerido que o aumento de peso nos pacientes em uso das glitazonas estaria relacionado com o edema, mas, mais importante, com o aumento da gordura periférica que teria efeito protetor, em detrimento da diminuição da gordura visceral que conferiria um efeito benéfico para a paciente (YKI-JÄRVINEN, 2004; KRENTZ & BAILEY, 2005).

Em resumo, a SOP, além de apresentar sinais e sintomas relacionados com anovulação crônica e hiperandrogenismo, está associada com fatores da síndrome metabólica, incluindo obesidade, resistência à insulina e dislipidemia. A resistência à insulina e a conseqüente hiperinsulinemia tem um papel importante na fisiopatologia da

SOP. As conseqüências da resistência à insulina na SOP vão além do problema endocrinológico, pois está associada a um processo inflamatório crônico, como demonstrado pelos níveis aumentados no soro de mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral-alfa e a interleucina 6. O tratamento ideal para a SOP deve levar em consideração os efeitos benéficos sobre a síntese de androgênios, a produção da SHBG, o perfil lipídico, a sensibilidade à insulina e a irregularidade menstrual (ELKIND-HIRSCH, 2006). O tratamento com agentes sensibilizadores da ação da insulina, como a pioglitazona, utilizada no presente estudo, pode melhorar as secreções anormais do LH e da testosterona e regularizar os ciclos menstruais, mas também pode melhorar os perfis glicêmico, da insulina, dos lipídios e das citocinas proinflamatórias. Contudo, estudos a longo prazo necessitam ser realizados para demonstrar os riscos e benefícios do uso de fármacos da família das tiazolidinedionas no tratamento da SOP, antes de serem considerados medicamentos de primeira linha.

1.0. LEPTINA

Em nosso estudo, o grupo de pacientes tratadas com pioglitazona 30mg/dia, por um mês, apresentou aumento não significativo da leptina, apesar da diminuição estatisticamente significativa da insulinemia.

O uso da troglitazona, por três meses, reverteu o quadro hiperinsulinêmico, mas manteve os níveis de leptina (MANTZOROS et al.,1997). Kiess et al.(1998) obtiveram diminuição da leptina concordante com a de insulina com a perda ponderal das pacientes estudadas (KIESS et al., 1998), bem como Krassas et al., tratando pacientes com SOP com diazóxido por 10 dias, melhoraram a sensibilidade à insulina com diminuição da leptina (KRASSAS et al.,1998). Noutro estudo, utilizando metformina, 1500 mg/dia, por dois meses, encontraram diminuição da leptina, mas sem alterar os níveis de insulina (MORIN-PAPUNEN et al.,1998).

A explicação mais plausível sobre esse aumento da leptina seria que as pacientes, embora não significativamente, ganharam peso durante o tratamento, o que pode dever-se ao efeito adipogênico das tiazolidinedionas, que ativando o PPAR γ provocam *down-regulation* na expressão gênica da leptina (ZHANG et al., 1996; BAILE et al., 2000).

Além disso, existe forte correlação das concentrações séricas da leptina com a quantidade de gordura corporal. (BJÖRNTORP, 1996; GENNARELLI et al., 1998; VICENNATI et al., 1998; BARANOWSKA et al.,1999; CHAPMAN et al.,1997; SEPILIAN et al.,2006) e os adipócitos humanos produzem leptina quando a massa de tecido adiposo aumenta, como mecanismo de controle do tecido gorduroso sobre os centros hipotalâmicos da fome e saciedade (CONSIDINE et al.,1996; BJÖRNTORP, 1996; BRAY & YORK,1997; BAILE et al.,2000).

Por outro lado, nossas pacientes já tinham leptina aumentada no início do estudo, ou por serem com sobrepeso ou obesas, pois há equivalência entre os níveis de leptina e a gordura corporal (BJÖRNTORP, 1996; GENNARELLI et al., 1998; VICENNATI et al., 1998; BARANOWSKA et al.,1999; CHAPMAN et al.,1997; SEPILIAN et al.,2006) e/ou devido à possível resistência à leptina, que não reconhecendo o estímulo desse hormônio a nível hipotalâmico, continua a se alimentar, perpetuando a obesidade (CONSIDINE et al., 1996; VICENNATI et al., 1998) e/ou na tentativa de melhorar a sensibilidade à insulina dessas pacientes, pois a administração da leptina melhora a resistência à insulina, mesmo em pacientes sem perda ponderal (LAUGHLIN et al., 1997; BAILE et al., 2000; SPRITZER et al., 2001) e também porquê o pâncreas possui receptores para a leptina e essa agindo nas ilhotas pancreáticas inibe a secreção de insulina (SPRITZER et al.,2001; BAILE et al.,2000).

De qualquer forma, para maior elucidação da importância do aumento da leptina e dos mecanismos envolvidos com o uso da pioglitazona, são necessários outros trabalhos.

2.0. CORTISOL

O nosso grupo de pacientes com sobrepeso ou obesidade apresentou resposta normal do cortisol à baixa dosagem de dexametasona (0,5 mg) utilizada previamente, às 23 horas do dia anterior à colheita da amostra de sangue. Isto é, todas tiveram a dosagem de cortisol às 8 horas menor do que 1,5 ng/ml. Isso sugere que as nossas pacientes teriam o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal preservado. Esse resultado está de acordo com o descrito por outros autores, utilizando a dexametasona em baixas doses em pacientes obesas (MARIN et al.,1992; PASQUALI et al., 2002). Além disso, pessoas obesas têm níveis de cortisol circulante com ritmo circadiano normal (FERNADEZ-REAL et al.,1997).

No entanto, outros autores descrevem perda de adequada supressão do cortisol após 0,05 e 0,125 mg de dexametasona e que isso seria uma indicação indireta de que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal estaria hiperativo na presença de obesidade abdominal (LJUNG et al.,1996; ROSMOND et al.,1998; ROSMOND et al., 2000). Essas diferenças podem estar relacionadas com a dose de dexametasona, já que existe um efeito dose-resposta dependente do cortisol à supressão com a dexametasona (PASQUALI et al., 2002), e que somente uma dose inferior àquela usada por nós demonstraria a resistência pelo menos parcial do glicocorticóide em obesos (LONGUI et al.,2003; BARTON et al.,2002).

No entanto, resistência ao retrocontrole do glicocorticóide em pacientes obesos tem sido descrita. O uso de hidrocortisona em duas doses fisiológicas (7,5 e 15 mg/dia) provoca diminuição dos níveis plasmáticos de ACTH no grupo de obesos durante o dia, mas não durante a noite. No entanto, as pessoas controles normais tiveram diminuição tanto durante o dia quanto à noite (JESSOP et al.,2001). A relação entre níveis de cortisol e obesidade central com resistência à insulina tem sido descrita em crianças (REINEHR & ANDLER, 2004) e em adultos do sexo masculino (FERNADEZ-REAL et al.,1997) e feminino (PASQUALI et al., 1993;1998;2002). Além disso, o nível de cortisol correlaciona-se significativamente com o HOMA-IR, um índice de resistência à insulina (REINEHR & ANDLER, 2004).

A concentração sérica de cortisol pode não refletir a concentração de cortisol no ambiente de receptor de glicocorticóide intracelular no tecido alvo. Por exemplo, a enzima 11- β desidrogenase do tipo 1 que cataliza a conversão da cortisona que é hormonalmente inativa, a cortisol que é ativo, está inibida em pacientes com adiposidade abdominal (STEWART et al.,1999), como também foi descrito em mulheres com SOP (RODIN et al.,1994). Maior concentração de cortisol intracelular pode ser criada pela conversão da cortisona a cortisol devido a pioglitazona restaurar a ação da 11- β desidrogenase tipo 1 no tecido adiposo, mas isso não seria demonstrada pelo nosso teste com dexametasona. Outros trabalhos deverão ser feitos nesse sentido.

Tem sido também descrito que as alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pessoas obesas seriam reversíveis com a perda de peso, sugerindo que essas alterações são conseqüências e não causas do depósito de gordura intra-abdominal (REINEHR & ANDLER, 2004; KOPELMAN, 1999). Nesse sentido, nós mostramos que o tratamento por

um mês com pioglitazona não alterou a resposta normal do cortisol à baixa dose de dexametasona, associada à melhora da resistência à insulina. No entanto, a troglitazona, uma outra tiazolidinediona, tem efeitos antagônicos às doses elevadas de dexametasona que, por sua vez, estão associadas à intolerância à glicose e resistência à insulina. O efeito da troglitazona ocorre tanto em tecido adiposo quanto muscular, já que o seu uso prévio previne os efeitos deletérios da dexametasona na tolerância à glicose e resistência à insulina (WILLI et al., 2002).

A função dos receptores de glicocorticóides a nível central e periférico parece estar alterada nos obesos. O *locus* do gene do receptor de glicocorticóide apresenta polimorfismo em mulheres obesas com hiperinsulinemia (WEAVER et al., 1992) e em portadores de obesidade abdominal (BUEMANN et al., 1997), sugerindo uma suscetibilidade genética para as alterações do eixo hipotálamo-hipofise-adrenal. No entanto, fatores ambientais como aspectos psicossociais e socioeconômicos podem estar envolvidos nas anormalidades descritas da secreção e ação do cortisol (BRUNNER et al., 1997). Nesse caso, alterações na dieta e uso de fármacos que modificam a resistência à insulina, como a pioglitazona, rosiglitazona e metformina, podem ser úteis para interferir na história natural desses problemas.

6. CONCLUSÕES

A análise criteriosa da evolução clínica e dos ensaios laboratoriais das pacientes envolvidas no estudo, nos permite as seguintes conclusões:

- Pacientes com SOP, tratadas com cloridrato de pioglitazona 30mg/dia, por três meses, apresentam melhora da acne, clareamento da *acantose nigricans* e regularização dos ciclos menstruais, associada a aumentos não significativos do índice de massa corporal e das circunferências abdominal e do quadril;
- Pacientes com SOP, tratadas com cloridrato de pioglitazona 30mg/dia, apresentam redução significativa da glicemia e insulinemia de jejum e em todos os tempos do TTGO e do índice HOMA-IR, mas não do HOMA- β ;
- Pacientes com SOP, tratadas com cloridrato de pioglitazona 30mg/dia, por um mês, não apresentam alteração na resposta normal do cortisol à dose de 0,5 mg de dexametasona;
- Pacientes com SOP, tratadas com cloridrato de pioglitazona 30mg/dia, por um mês, apresentam aumento não significativo dos níveis séricos de leptina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

0. Açbay O, Gundogdu S. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1996;65:946-949.
1. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes à barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921; 86: 51-64.
2. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci* 1999;96:513-23.
3. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1929-1935.
4. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-145.
5. ATP III. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: 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* 285:2486–2497, 2001.
6. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1626-1632.
7. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, et al. PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:927-937.
8. Bajaj M, Suraamornkull S, Hardies LJ, Pratipanawatr T, Defronzo RA. Plasma resistin concentration, hepatic fat content and hepatic and peripheral insulin resistance in pioglitazone-treated type II diabetic patients. *Int J Obes* 2004;1-7.

9. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893-902.
10. Baile CA, Della-Fera MA, Martin RJ. Regulation of metabolism and body fat mass by leptin. *Annu Rev Nutr* 2000;20:105-127.
11. Baranowska B, RadziKowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Kaplinski A, Roguski K, Plonowski A. Neuropeptide Y, leptin, galanin and insulin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:344-351.
12. Barboza Filho RF. Síndrome dos ovários policísticos e hiperprolactinemia: entidades distintas. Tese de Mestrado. Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 2006a, p. 65.
13. Barboza Filho R, Domingues L, Naves L, Ferraz E, Alves A, Casulari LA. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. Submetido ao *Gynecology Endocrinological*, 2006b.
14. Barton C, March S, Witter GA. The low dose dexamethasone suppression test: effect of time of administration and dose. *J Endocrinol Invest* 2002;25:RC10-2.
15. Belli SH, Graffigna MN, Oneto A, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, growth factors, and reproductive disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:624-629.
16. Berneis K, Vosmeer S, Keller U. Effects of glucocorticoids and of GH on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol* 1996;135:663-665.
17. Berria R, Belfort R, DeFillippis E, Cusi K, Mahankali A, Miyasaki Y et al. Fluid retention and hemodilution are not associated with reduction in hematocrit and hemoglobin following pioglitazone and rosiglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48(suppl.1):A17.
18. Björntorp P. Review: the regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Rel Metab Disord* 1996;20:291-302.

19. Björntorp P. Neuroendocrine perturbations as a cause of insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:427-41.
20. Bogacka I, Xie H, Bray GA, et al. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004;27:1660-1667.
21. Boulman N, Leiba LR, Shachar S, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2160-5.
22. Bray GA, York DA. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2771-2776.
23. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, et al. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3835-3840.
24. Brunner E, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfel SA, Juneja M. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 1997;40:1341-9.
25. Buemann B, Vohl M-C, Chagnon M, Chagnon YC, Gagnon J, Perusse L, Dionea F, Despres JP, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Abdominal visceral fat is associated with a Bcl I restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus. *Obes Res* 1997;5:186-92.
26. Bujalska I, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997;349:1210-3.
27. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995;269:546-549.
28. Casulari LA, Celotti F, Naves LA, Domingues L, Papadia C. Persistence of hyperprolactinemia after treatment of primary hypothyroidism and withdrawal of the long term use of estrogen. Are the tuberoinfundibular dopaminergic neurons

- permanently lesioned? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2005;49:469-472.
29. Cataldo A, Abbasi F, McLaughlin TL, et al. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006;21:109-120.
 30. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
 31. Chapman IM, Wittert GA, Norman RJ. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol* 1997;46:175-181.
 32. Coffler MS, Patel K, Dahan MH, et al. Enhanced granulosa cell responsiveness to follicle-stimulating hormone during insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome treated with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5624-5631.
 33. Considine RV, Sinha MK, Helman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
 34. Conway GS. Hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil* 2000;3:93-95.
 35. Coviello AD, Legro RS, Dunaif A. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:492-497.
 36. Da Motta LDC, Casulari LA. Insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina na síndrome dos ovários policísticos. *Ars Cvrandi* 2000; 33:44-56.
 37. De Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001;50: 1863-1871.

38. Diamanti-Kandarakis E, Kouili C, Tsianateli T, et al. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998;138:269-274.
39. Dokras A, Bochner M, Hollinrake E, et al. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;106:131-137.
40. Domingues L, Casulari LA. Insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina na síndrome dos ovários policísticos. *Ars Cvrandi* 2000;33:44-56.
41. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Oct 8;366(9493):1279-89.
42. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995 Aug;96(2):801-10.
43. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-3306.
44. Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:341-359.
45. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2108-2116.

46. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
47. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1226.
48. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:48-53.
49. Elkind-Hirsch KE. Thiazolidinediones for the therapeutic management of polycystic ovary syndrome: Impact on metabolic and reproductive abnormalities. *Treat Endocrinol* 2006;5:171-187.
50. Feinstein DL, Spagnolo A, Akar C, Weinberg G, Murphy P, Gavrilyuk V, et al. Receptor-independent actions of PPAR thiazolidinedione agonists: is the mitochondrial function the key? *Biochem Pharmacol* 2005;15(70):177-188
51. Fernandez-Real JM, Ricart W, Casamitjana R. Lower cortisol levels after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(5):583-8.
52. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853-618.
53. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Bong W, Wellhoener P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic-pituitary-adrenal secretory activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(9):3041-6.
54. Furnsinn C, Waldhausl W. Thiazolidinediones: metabolic actions in vitro. *Diabetologia* 2002;45:1211-1223.
55. Garmes HM, Tambascia MA, Zantut-Wittmann DE. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:317-323.

56. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMAIR) in an admixtured population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:219-220.
57. Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod* 1998;13:535-541.
58. Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000;60:333-343.
59. Glintborg D, Hermann AP, Andersen M, Hagen C, Beck-Nielsen H, Veldhuis JD, Henriksen JE. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:385-397.
60. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, et al. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003a;52:908-915.
61. Glueck CJ, Moreira A, Goldenberg N, et al. Pioglitazone and metformin in obese women with polycystic ovary syndrome not optimally responsive to metformin. *Hum Reprod* 2003b;18:1618-1625.
62. Gonzalez F, Minium J, Rote NS, et al. Hyperglycemia alters tumor necrosis factor-[alpha] release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5336-42.
63. Guido M, Romualdi D, Suriano R, et al. Effect of pioglitazone treatment on the adrenal androgen response to corticotrophin in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:534-539.
64. Hahn S, Haselhorst U, Quadbeck B, Tan S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE. Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:287-294.
65. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.

66. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;71:323-327.
67. Hernández I, Parra A, Méndez I, Cabrera V, Cravioto MC, Mercado M, Díaz Sánchez V, Larrea F. Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Méd Res* 2000;31:216-222.
68. Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes* 1984 May;33(5):460-3.
69. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 26: 867-872.
70. Jeanrenaud FR, Jeanrenaud B. Obesity, leptin, and the brain. *N Engl J Med* 1996;334:324-325.
71. Jessop DS, Dallman MF, Fleming D, Lightman SL. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4109-14.
72. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-5.
73. Kiess W, Siebler T, Englaro P, et al. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:1-13.
74. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1255-60.
75. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New Engl J Med* 2002;346:393-403.

76. Kopelman PG. Is the hypothalamic-pituitary-adrenal axis really hyperactivated in visceral obesity? *J Endocrinol Invest* 1999;22:76-80.
77. Korbonits M, Trainer PJ, Nelson ML. Differential stimulation of cortisol and dehydroepiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:699-706.
78. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):3452-3460.
79. Krassas GE, Kaltsas TT, Pontikides N, Jacobs H, Blum W, Messinis I. Leptin levels in women with polycystic ovaries syndrome before and after treatment with diazoxide. *Eur J Endocrinol* 1998;139:184-189.
80. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
81. Laughlin GA, Morales AJ, Yen SSC. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/ hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1692-1696.
82. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI. Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002 May;25(5):815-21.
83. Legro RS, Azziz R, Ehrmann D, et al. Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5137-5144.
84. Lemay A, Dodin S, Turcot L, et al. Rosiglitazone and ethinyl estradiol/cyproterone acetate as single and combined treatment of overweight women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Hum Reprod* 2006;21:121-128.
85. Lemieux S, Lewis GF, Ben-Chetrit A, Steiner G, Greenblatt EM. Correction of hyperandrogenemia by laparoscopic ovarian cauterization in women with polycystic

- ovarian syndrome is not accompanied by improved insulin sensitivity or lipid-lipoprotein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Nov;84(11):4278-82.
86. Liu HB, Hu YS, Medcalf RL, Simpson RW, Dear AE. Thiazolidinediones inhibit TNF α induction of PAI-1 independent of PPAR γ activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005 Aug 19;334(1):30-7.
 87. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Sep;87(9):4088-93.
 88. Ljung T, Andersson B, Bengtsson B-A, Björntorp P, Marin P. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res* 1996;4:277-82.
 89. Longui CA, Giusti MM, Calliari LE, Katiki T, Kochi C, Monte O. Partial glucocorticoid resistance in obese children detected by very low dose dexamethasone suppression test. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;1277-1282.
 90. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, Rocha M, Bosco A, Carvalho SV, Moretti AE, Lelario AC, Wajchenberg BL. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:501-5.
 91. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1687-1691.
 92. 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;41:882-6.
 93. Martens F, Visseren FLJ, Lemay J, Koning EJP, Rabelink TJ. Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs* 2002;62:1463-1480.
 94. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.

95. Mehta RV, Patel KS, Coffler MS, Dahan MH, Yoo RY, Archer JS, Malcom PJ, Chang RJ. Luteinizing hormone secretion is not influenced by insulin infusion in women with polycystic ovary syndrome despite improved insulin sensitivity during pioglitazone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2136-2141.
96. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139-146.
97. Morin-Papunen LC, Koivunen RM, Tomas C, Ruukonen A, Martikainen HK. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2566-2568.
98. Motta LDC, Casulari LA. Síndrome dos ovários policísticos: fisiopatologia e tratamento. *Brasília Médica*, 2000;37:31-37.
99. Motta LDC, Motta LACR. Síndrome dos ovários policísticos. *J. Bras Ginecol* 1999;109:13-8.
100. Mudaliar S, Henry RR. New oral therapies for type 2 diabetes mellitus: the glitazones or insulin sensitizers. *Annu Rev Med* 2001;52:239-257.
101. Myiazaki Y, Mahankali A, Wajcberg E, Bajaj M, Mandarino LJ, Defronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4312-4319.
102. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:83-89.
103. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.

104. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 5:1295-8.
105. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iurno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:209-215.
106. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-1365.
107. Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F, Capelli M, Bortoluzzi L, Flaminia R, Labate AM, Barbara L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:341-6.
108. Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, Vicennati V, Genazzani AP, Sgarbi L, Casimirri F. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:603-12.
109. Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D, Cavagnini F, Uberti ED, Del Rio G, de Pergola G, Maccario M, Mantero F, Marugo M, Rotella CM, Vettor R; Study Group on Obesity of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:166-175.
110. Phillips GB. The GILHT-E syndrome. *Diabetes Care* 2004;27:2285-2286.
111. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 Dec;37(12):1595-1607.
112. Reaven G. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2399-2403.
113. Rebuffé-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1985;15:267-271.

114. Rebuffé-Scrive M, Brönnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Björntorp P. Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1215-9.
115. Reinehr T, Andler W. Cortisol and its relation to insulin resistance before and after weight loss in obese children. *Horm Res* 2004;62:107-112.
116. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: evidence for a dysregulation of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *N Engl J Med* 1994;330:460-465.
117. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1210-1218.
118. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997;11:307-333.
119. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1853-1859.
120. Rosmond R, Holm G, Björntorp P. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:416-422.
121. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
122. Salgado Junior W, Santos JS, Sankarankutty AK, Castro E, Silva OD. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras* 2006;21:72-78.
123. Saltiel AR, Olefsky JM. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996;45:1661-1669.
124. Seedorf U, Assmann G. The role of PPAR alpha in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001; 11: 189-94.

125. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:60-65.
126. Sepilian VP, Crochet JR, Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril* 2006;85:1441-1447.
127. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, Avtanski D, Park A, Patel P, Holcomb K, Chang P, Poretsky L. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6099-105.
128. Shibuya A, Watanabe M, Fujita Y, Saigenji K, Kuwao S, Takahashi H, Takeuchi H. An autopsy case of troglitazone-induced fulminant hepatitis. *Diabetes Care* 1998;21:2140-2143.
129. Spritzer PM, Poy M, Wiltgen D, Mylius LS, Capp E. Leptin concentrations in hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism: influence on LH and relationship with hormonal, metabolic, and anthropometric measurements. *Hum Reprod* 2001;16:1340-1346.
130. Stewart PM, Boulton A, Kunar S, Clark PMS, Shackleton CHL. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1022-1027.
131. Stout DL, Fugate SE. Thiazolidinediones for treatment of polycystic ovary syndrome. *Pharmacotherapy* 2005;25:244-252.
132. Strain GW, Zumoff B, Stain JJ, Levin J, Fukushima DK. Cortisol production in obesity. *Metabolism* 1980; 29:980-985.
133. Tan MH, Galtzer B, Johns D, Gilmore KJ. Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA-S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004;20:723-724.

134. Tarkun I, Cetinarslan B, Turemen E, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153:115-121.
135. Tavares V, Hirata RD, Rodrigues AC, Monte O, Salles JE, Scalissi N, Speranza AC, Hirata MH. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005 Sep;7(5):605-11.
136. Thyer C, Brzyski R, Easton C, et al. A comparison of the effect of metformin and rosiglitazone on insulin action and secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78 (3 Suppl. 1): S105-6.
137. Trayhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspective on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184:285-293.
138. Velazquez EM, Mendoza SG, Hamer T, et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-654.
139. Velazquez EM, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90:392-395.
140. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F, Casimirri F, Macor C, Vettor R, Pasquali R. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998;47:988-992.
141. Vicennati V, Pasquali R. Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4093-4098.
142. Wabitsch M, Jensen PB, Blum, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996;45:1435-1438.

143. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.
144. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes* 2004 Nov;53(11):2735-40.
145. Weaver JU, Hitman GA, Kopelman PG. An association between a Bcl I restriction fragment length polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus and hyperinsulinaemia in obese women. *J Mol Endocrinol* 1992;9:295-300.
146. Willi SM, Kennedy A, Wallace P, Ganaway E, Rogers NL, Garvey WT. Toglitzzone antagonizes metabolic effects of glucocorticoids in humans: effects on glucose tolerance, insulin sensitivity, sepression of free fatty acids, and leptin. *Diabetes* 2002;51:2895-2902.
147. Yki-Järvinen. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1108.
148. Zhang B, Graziano MP, Doebber TW, Leibowitz MD, White-Carrington S, Szalkowski DM, Hey PJ, Wu M, Cullinan CA, Bailey P, Lollmann B, Frederich R, Flier JS, Strader CD, Smith RG. Down-regulation of the expression of the obese gene by an antidiabetic thiazolidinedione in Zucker diabetic fatty rats and db/db mice. *J Biol Chem* 1996;271:9455-9459.

ANEXOS

ANEXO 1: Orientação nutricional de 1800Kcal.

Orientação Nutricional

Nome:

Grupo:

INSTRUÇÕES:

-) usar para o preparo dos alimentos, somente óleos de milho, de girassol, de algodão ou de soja. Não usar gorduras de animais (principalmente de porco), de coco, manteiga e margarinas;
- a) retirar toda gordura visível da carne antes da sua preparação;
- b) qualquer carne deve ser preparada, preferentemente, cozidas ou grelhadas, evitando as frituras;
- c) não deixe de fazer todas as refeições prescritas;
- d) variar os alimentos, sempre que possível, para evitar monotonia;
- e) seria conveniente exercitar-se moderadamente, podendo habituar-se a caminhar até ficar cansado, mas não exausto.

Alimentos permitidos sem restrições: chás, café, limão ou limonadas com adoçantes artificiais. Condimentos usuais, tais como: alho, cebola, cebolinha, pimenta, salsa, salsaão, louro, coentro, orégano, açafrão, baunilha, mostarda, picles não adocicados e vinagre.

Alimentos proibidos: açúcar, qualquer alimento e bebida que contiver açúcar, balas, chocolates, bombons, bolos, mel, doces e geléias não dietéticas, leite condensado adocicado, cerveja, vinhos (a não ser um cálice do tinto por dia), refrigerantes (a não ser os dietéticos, assim mesmo uma vez por dia), massas, carne de porco, carne de carneiro lanado, frituras em geral, gorduras animais.

ATENÇÃO: produto DIET é aquele no qual houve eliminação de um nutriente que pode ser sódio, gordura ou carboidrato. Produto LIGHT é aquele que teve uma redução mínima de 25% em calorias que pode ser de gordura e/ou carboidrato. Leia atentamente os ingredientes que compõem o produto.

1800 calorias: C= 179 g; P= 93 g; L=76 g

Desjejum:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8;

Pão francês (50g), um pequeno ou substituto da lista 6;

Manteiga (10g), duas colheres de chá rasas ou substituto da lista 10;

Queijo (30g), uma fatia pequena

Meio da manhã: uma fruta da lista 4 ou metade de um pão pequeno ou 3 cream-crakers.

Almoço:

Arroz cozido (80 g), duas colheres de sopa bem cheias ou substituto da lista 5;

Feijão cozido (60g), três colheres de sopa;

Vegetal da lista 1, à vontade;

Vegetal da lista 2 (150g), cinco colheres de sopa cheias;

Ôvo poché ou cozido, um três vezes por semana, ou substituto da lista 11;

Carne (100g), um pedaço médio ou substituto da lista 9;

Fruta, uma da lista 4, na quantidade indicada ou substituto da lista 7;

Gelatinas tipo “suíça”, “dieta”, “dietética Colombo” ou similar à vontade.

Lanche:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8;

Pão francês (25g), metade de um pequeno ou substituto da lista 6;

Manteiga (10g), duas colheres de chá rasas ou substituto da lista 10;

Jantar:

Arroz cozido (80 g), duas colheres de sopa bem cheias ou substituto da lista 5;

Vegetal da lista 1, à vontade;

Vegetal da lista 2 (150g), cinco colheres de sopa cheias;

Carne (100g), um pedaço médio ou substituto da lista 9;

Fruta, uma da lista 4, na quantidade indicada ou substituto da lista 7;

Gelatinas tipo “suíça”, “dieta”, “dietética Colombo” ou similar à vontade.

Ceia:

Leite (200 ml), um copo ou substituto da lista 8.

LISTA 1: Verduras A

Abóbora d'água	aipo	cambuquira	espinafre	rábano
Alface	almeirão	caruru	maxixe	repolho
Agrião	aspargos	chicória	palmito	serralha
Alcachofra	bertalha	couve	pepino	taioba
Acelga	brócolos	couve-flor	rabanete	tomate

LISTA 2: Verduras B

Abóbora	beterraba	chuchu	feijão verde	petit-pois (conserva)
Abobrinha	berinjela	ervilha verde	jiló	pimentão
Abóbora moranga	cenoura	fava	nabo	quiabo vagem

Substituições: (150 g) 5 colheres de sopa de vegetal picado, substituir por arroz cozido (40g), uma colher de sopa ou por uma porção de frutas da lista 4.

LISTA 3: substituição do arroz na lista 5 (1 porção = uma colher de arroz bem cheia (40g)

Aipim (mandioca, macaxeira) (30g), um pedaço pequeno

Batata-doce (50g), um pedaço pequeno

Batata-inglesa (60g), uma média

Cará (60g), um pedaço pequeno

Inhame (70g), um pedaço médio

LISTA 4: Frutas

Abacate (200 g), metade de 1 grande

Abacaxi (200 g), 3 fatias médias

Abiu (100 g), 3 médios

Abricó (80 g), 3 médios

Ameixa fresca (60 g), 1 grande

Amora (80 g), 1 copo mal cheio

Araçá (120 g), 6 grandes

Bacuri (70 g), 1 pequeno

Banana prata (50 g), 1 pequena

Caju (120 g), 2 grandes

Caqui (60 g), meio pequeno

Carambola (300 g), 3 médias

Figo (60 g), 1 médio

Fruta do conde (70 g), 1 pequena

Goiaba (80 g), 1 média

Jaca (100 g), 3 bagos grandes

Jambo (180 g), 7 grandes

laranja (100 g), 1 média

lima (150 g), 1 grande

maçã (80 g), meia pequena

mamão (70 g), 1 fatia pequena

manga (70 g), 1 pequena

maracujá polpa (100 g), 2 grandes

melancia (140 g), fatia média

marmelo (40 g), 1 pequeno

melão (150 g), 1 fatia média

morangos (180 g), 10 grandes

pêspera (30 g), 6 médias

pêra (70 g), meia pequena

pêssego (100 g), 1 grande

pitanga (150 g), 1 copo mal cheio

sapoti (50 g), 2 médios

tangerina (100 g), 1 média

uvas (70 g), 11 bagos

LISTA 5: Arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa bem cheia, substituir por:

- feijão cozido (60g), 3 colheres de sopa OU
- ervilha seca ou grão de bico ou lentilhas cozidas (60 g), 3 colheres de sopa OU
- talharim ou macarrão cozidos (60 g), 1 colher de sopa cheia e meia OU
- panqueca, 1 bem pequena; ou pastel, 1 médio; ou empada, 1 pequena OU
- angu de fubá de milho (80 g), 1 colher de sopa cheia e meia OU
- pirão de farinha de mandioca (100 g), 2 colheres de sopa OU
- farofa (15 g), 1 colher de sopa OU
- vegetal da lista 3, na quantidade indicada OU
- fruta da lista 4, escolher uma fruta na quantidade indicada OU
- milho verde (60 g), 1 espiga pequena

LISTA 6: Pão (50 g), 1 pequeno, trocar por:

- cream-crackers ou bolacha d'água, 4 unidades
- farinha para mingau (arroz, araruta, canjica, maisena ou sagu), 20 g – 1 colher de sobremesa + meio pão francês OU
- pipoca salgada, 1 saco pequeno Ou
- fruta da lista 4, três vezes a porção indicada OU
- arroz cozido (100 g), 2 colheres de sopa bem cheias e meia, OU
- vegetal da lista 3, 3 vezes a porção indicada

LISTA 7: Fruta – cada porção indicada na lista 4, substituir por:

- arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa cheia, OU
- feijão cozido (60 g), 3 colheres de sopa, OU
- vegetal da lista 2 (100 g), 3 colheres de sopa, OU
- pão (20 g), metade de um pequeno sem miolo, OU
- cream-crackers, 2 unidades.

LISTA 8: Leite (200 ml): um copo, substituir por:

- coalhada (150 g), 1 xícara de chá, OU
- queijo (30 g), 1 fatia pequena + 2 bolachas OU
- 1 porção de fruta da lista 4 + queijo (30 g), 1 fatia pequena OU
- arroz cozido (40 g), 1 colher de sopa + carne (40 g), 1 pedaço pequeno + manteiga (5 g), 1 colher de chá rasa.

LISTA 9: Carnes frescas: substituir na mesma quantidade: boi, coelho, tartaruga, aves, peixes, crustáceos, moluscos, vísceras. Proibido carne de porco e de carneiro lanado. Eventualmente, 100 g de carne podem ser substituídas por 2 ovos.

Carnes conservadas: 100 g (1 pedaço médio) substituir por: bacalhau – 30 g, 1 pedaço pequeno; ou carne seca (60 g), 1 pedaço médio; ou presunto magro, 4 fatias médias; ou sardinha ao molho de tomate, 1 lata pequena.

LISTA 10: Manteiga (10 g), 2 colheres de chá rasas, substituir por:

- margarina (10 g), 2 colheres de chá rasas, OU
- patê (20 g), 1 colher de sopa rasa OU
- óleo para fritura ou maionese (10 g), 1 colher de sobremesa OU
- creme de leite gordo (20 g), 1 colher de sopa OU
- azeitonas 10 das grandes

LISTA 11: ovo (50 g), substituir por:

- queijo (30 g), 1 fatia pequena OU
- carne de qualquer tipo (50 g), 1 pedaço pequeno

ANEXO 2: Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo tratado por 3 meses.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

0. Você está sendo convidada a tomar parte nessa pesquisa, porque é portadora da Síndrome dos Ovários policísticos, uma doença associada a resistência à insulina, falta de ovulação, alterações menstruais e, eventualmente, ganho de peso e excesso de pelos corporais. A importância desse estudo será avaliar um novo medicamento, o **Cloridrato de Pioglitazona**, para o tratamento dessa doença.
1. Se você decidir participar desse estudo, será instruída como tomar as medicações. O duração do estudo será de 3 meses.
2. Os efeitos colaterais mais comuns descritos com o uso do Cloridrato de Pioglitazona são: dor de cabeça, dores musculares, sinusite, faringite, baixa do açúcar no sangue, anemia, inchaço e alterações no fígado.
3. Existem outros tratamentos para a Síndrome dos Ovários Policísticos e você deverá optar por eles a qualquer momento, estando à sua disposição esclarecimentos sobre os mesmos.
4. Se você está grávida, não poderá fazer parte neste estudo. Se tem atividade sexual, terá que tomar precauções para não engravidar durante o tratamento, pois o medicamento pode ser tóxico para o feto.
5. Caso você decida participar desse estudo e mais tarde venha a desistir, isto não afetará a continuidade de seu acompanhamento com seus médicos. Você estará livre para parar quando quiser.
6. Os médicos envolvidos com o seu tratamento podem responder a quaisquer questões sobre o programa. Em caso de problema ou emergência relacionada ao tratamento, você pode chamar os médicos abaixo, durante o dia ou noite:

Dr. Rubens Coimbra: 2107-5255 ou 9967-1181;
Dr. Luiz Augusto Casulari: 33280228;
7. O seu nome ou qualquer forma de identificação só serão conhecidos pelos médicos participantes do trabalho. Os resultados do tratamento poderão ser divulgados em revistas médicas e congressos médicos
8. Você já decidiu se vai ou não fazer parte deste estudo? Se você assinar, isso significa que decidiu ser voluntária após ler e entender todas as informações contidas nesse formulário.

Brasília, _____

Assinatura da paciente e/ou do responsável

Caso você seja analfabeta, uma outra pessoa da sua confiança assinará este termo, significando que você decidiu ser voluntária após ter entendido todas as informações contidas neste formulário.

Brasília, _____

Assinatura da testemunha

ANEXO 3: Termo de consentimento livre e esclarecido do grupo tratado por 1 mês.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

0. Você está sendo convidada a tomar parte nessa pesquisa, porque é portadora da Síndrome dos Ovários policísticos, uma doença associada a resistência à insulina, falta de ovulação, alterações menstruais e, eventualmente, ganho de peso e excesso de pelos corporais. A importância desse estudo será avaliar um novo medicamento, o **Cloridrato de Pioglitazona**, para o tratamento dessa doença.
1. Se você decidir participar desse estudo, será instruída como tomar as medicações. O duração do estudo será de 1 mês.
2. Os efeitos colaterais mais comuns descritos com o uso do Cloridrato de Pioglitazona são: dor de cabeça, dores musculares, sinusite, faringite, baixa do açúcar no sangue, anemia, inchaço e alterações no fígado.
3. Existem outros tratamentos para a Síndrome dos Ovários Policísticos e você deverá optar por eles a qualquer momento, estando à sua disposição esclarecimentos sobre os mesmos.
4. Se você está grávida, não poderá fazer parte neste estudo. Se tem atividade sexual, terá que tomar precauções para não engravidar durante o tratamento, pois o medicamento pode ser tóxico para o feto.
5. Caso você decida participar desse estudo e mais tarde venha a desistir, isto não afetará a continuidade de seu acompanhamento com seus médicos. Você estará livre para parar quando quiser.
6. Os médicos envolvidos com o seu tratamento podem responder a quaisquer questões sobre o programa. Em caso de problema ou emergência relacionada ao tratamento, você pode chamar os médicos abaixo, durante o dia ou noite:
 - . Dr. Rubens Coimbra: 2107-5255 ou 9967-1181;
 - . Dr. Luiz Augusto Casulari: 33280228;
7. O seu nome ou qualquer forma de identificação só serão conhecidos pelos médicos participantes do trabalho. Os resultados do tratamento poderão ser divulgados em revistas médicas e congressos médicos
8. Você já decidiu se vai ou não fazer parte deste estudo? Se você assinar, isso significa que decidiu ser voluntária após ler e entender todas as informações contidas nesse formulário.

Brasília, _____

Assinatura da paciente e/ou do responsável

Caso você seja analfabeta, uma outra pessoa da sua confiança assinará este termo, significando que você decidiu ser voluntária após ter entendido todas as informações contidas neste formulário.

Brasília, _____

Assinatura da testemunha