



Universidade da Beira Interior



Faculdade de Ciências da Saúde

**Obesidade e papel da Leptina e Grelina na sua patogénese -
possíveis implicações futuras na terapêutica**

Ana Catarina Moutinho Ferreira

Tese submetida para obtenção do grau de Mestre em Medicina

Orientador: Dr. Themudo Barata

Agosto de 2008

*“To lengthen the life, lessen the meals” (Benjamin Franklin in “Poor Richards”,
Almanack, June 1733).*

Agradecimentos

Na execução deste trabalho foi fundamental a participação de pessoas que, pela sua disponibilidade e contributo, tornaram possível a sua realização.

Agradeço ao Dr. Themudo Barata, orientador da Tese de Mestrado, pela partilha de conhecimentos, orientações e sugestões.

Agradeço ao Dr. Miguel Castelo Branco, pela sua disponibilidade e atenção dispendidas, sem reservas.

À Universidade da Beira Interior, em especial à Faculdade de Medicina e a todo o corpo docente, pela minha formação académica, que me proporcionou as bases necessárias para o desenvolvimento deste mestrado, o meu muito obrigada.

Sou muito grata aos meus pais e ao meu namorado pelo incentivo recebido e pela atenção que me dedicaram. O meu profundo sentido de agradecimento a todas as pessoas que contribuíram para a concretização desta dissertação, estimulando-me intelectual e emocionalmente.

Sumário

A prevalência da obesidade tem aumentado progressivamente por muitos países do Mundo. O seu tratamento é imprescindível, pois ela está associada ao aparecimento de diversas patologias.

Entre as várias opções terapêuticas para a obesidade, o tratamento clínico é fundamental, sendo mesmo uma parte integrante do tratamento cirúrgico; tem como objectivo mudar o estilo de vida do indivíduo obeso, melhorando o seu padrão alimentar e também estimulando a prática de actividade física. Para isso, é necessário identificar as falhas no comportamento alimentar do paciente, bem como outros erros nos seus hábitos de vida.

Não existem evidências que indiquem qual a composição mais adequada da dieta, no âmbito de promover uma maior perda de peso; porém, uma alimentação equilibrada parece promover mais saúde e bem-estar do que dietas altamente restritivas em algum tipo de nutriente, e ser igualmente eficaz em promover perda de peso.

Apesar de ser uma das doenças metabólicas mais antigas da humanidade, as opções farmacológicas para o tratamento da obesidade são limitadas e apresentam diversos efeitos colaterais.

As descobertas relativamente recentes das hormonas leptina e grelina têm estimulado a investigação e a descoberta de várias novas hormonas e outras substâncias relacionadas com a saciedade, obesidade e gasto energético.

O entendimento do controlo endócrino do balanço energético, seja através da regulação do apetite e saciedade, seja mediante a regulação do dispêndio energético, quer pela maior ou menor propensão para a actividade física, quer pela regulação do

metabolismo basal, não só aumentará o nosso conhecimento da patogénese da obesidade, como pode auxiliar imensamente o desenvolvimento de novos tratamentos e prevenções mais eficazes, perante o aumento epidémico da obesidade e das desordens a ela associadas. Nestes diversos mecanismos, complexos e ainda em fase inicial de estudo, a leptina e a grelina ocupam papéis centrais.

Esta tese abordará a obesidade, o papel da leptina e da grelina no controlo do peso corporal, as investigações e estudos já realizados no que concerne a estas hormonas, as limitações que ainda existem para tratar a obesidade em humanos, bem como as perspectivas futuras na terapêutica da obesidade, tendo em conta essas recentes investigações.

Palavras – Chave

Obesidade

Hormonas

Tecido adiposo

Sistema Nervoso Central

Saciedade

Leptina

Grelina

Receptores

Mutações

Genética

Resistência

Sono

Tratamento

Perspectivas futuras de tratamento

Índice

Agradecimentos.....	4
Sumário.....	5
Palavras-chave	7
Índice	8
1- Introdução.....	12
2- Metodologia.....	14
3 – Obesidade	16
3.1 - Etiologia e Epidemiologia	16
3.2 - Obesidade - Classificação e Patologias associadas	19
3.3 - Balanço Energético	22
4 – Leptina	30
4.1- Estrutura da Leptina	31
4.2 -Tecidos produtores de Leptina	33
4.3 - Estrutura, função e localização dos receptores da Leptina,	34
4.4 - Participação da Leptina em diversas funções fisiológicas	38
4.5 - Efeito da Leptina no sistema nervoso simpático e glândulas endócrinas	44
4.6 - Factores que produzem variação nos níveis de leptina sérica	46
4.7 - Resistência à Leptina como causa de obesidade	52
4.8 - Leptina Recombinante	56
4.9 - Uma aproximação molecular para superar resistência à Lepina ...	59
4.10 - Perspectivas de aplicações futuras da Leptina	61

5 – Grelina	64
5.1 – Estrutura da Grelina	64
5.2 - Acções biológicas da Grelina	65
5.3 - Condições clínicas associadas a alterações no padrão das concentrações da Grelina	70
5.4 - Aplicações e perspectivas futuras da utilização da Grelina	71
6 - Grelina, Insulina e Leptina – relação	73
7 - Sono e Obesidade: correlação com a actividade hormonal da leptina e grelina	76
7.1 – Aspectos Epidemiológicos76
7.2 - Influência do sono no controlo da ingestão alimentar	78
7.3 - Alterações endócrinas induzidas pela perda de sono e sua influência no controlo da ingestão alimentar	80
7.3.1 – Relação no padrão de secreção da hormona Leptina com o sono/privação do sono	82
7.3.2 – Relação no padrão de secreção da hormona Grelina com o sono/privação do sono	84
7.4 – Efeito da restrição de sono nas escolhas alimentares	86
8- Conclusão	88

Índice de Figuras:

Figura 1 - Mecanismos hormonais do controle de peso corporal e ingestão alimentar	24
Figura 2 – Equação do balanço energético	25
Figura 3 – Componentes do Sistema do Balanço Energético (Flier, 2004)....	26
Figura 4 - Papel de várias hormonas na Homeostase da Energia, (Gale, Castracane & Mantzoros, 2004).....	29
Figura 5. Estrutura da leptina	31
Figura 6 – Mapa do gene ob (leptina)	32
Figura 7 – Produção da Leptina a partir do seu precursor	33
Figura 8 - Formas pequenas e grandes do OB-R, receptor da Leptina	35
Figura 9 - Efeito da união da leptina ao seu receptor.....	37
Figura 10 - Acção central da Leptina no balanço energético.....	40
Figura 11 - Esquema das principais acções centrais e periféricas da leptina..	43
Figura 12 - Sinalização pela leptina, desde o adipócito até ao cérebro, para o controlo do apetite. Interações com o sistema endócrino.....	45
Figura 13 – Ritmo de secreção da Leptina em obesos e em indivíduos de peso normal, de ambos os sexos.....	50
Figura 14 - Os dois ratos de laboratório na figura têm a mesma idade, sendo que o da esquerda apresenta deficiência na produção da hormona leptina.....	53

Figura 15 - Experiência de parabiiose entre linhagens de ratos de laboratório..	53
Figura 16 - Resistência da leptina no rato (a) e homem (b) (Auwerx & Staels, 1998).....	55
Figura17 – Representação tridimensional da Grelina.....	64
Figura 18 -Níveis plasmáticos de grelina ao longo das 24 horas.....	67
Figura 19 - Gráfico relativo às concentrações da grelina em jejum e após a toma da primeira refeição, para o grupo de obesos e grupo de controlo.....	68
Figura 20 (a), (b)	74
Figura 21 – Mecanismo pelo qual a redução no tempo de sono pode levar à obesidade.....	80
Figura 22 – Efeito da privação do sono no equilíbrio endócrino, levando a um aumento da ingestão alimentar e da massa corporal.....	81

Índice de Tabelas e Quadros

Tabela 1 - Classificação do peso em adultos de acordo com o IMC, de acordo com a OMS (Oragnização Mundial de Saúde), 2006.....	20
Tabela 2 – Influência de factores orgânicos e ambientais nos níveis de Leptina.....	46
Tabela 3 – Valores basais de concentração plasmática da leptina em diferentes populações os valores são expressos em média +/- desvio padrão.....	48
Tabela 4 - Concentrações de leptina em não obesos e obesos, de ambos os sexos, e IMC correspondente.....	52
Tabela 5 - Estudos realizados sobre a relação entre a curta duração do tempo de sono e o aumento do IMC e da obesidade.....	78
Quadro 1 – Comorbilidades associadas à obesidade	21

1 - Introdução

A prevalência da obesidade está a aumentar. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de obesos entre 1995 e 2000 passou de 200 para 300 milhões, perfazendo quase 15% da população mundial. Assim, a obesidade é considerada, em países desenvolvidos e em vias de desenvolvimento, um importante problema de saúde pública e, para a OMS, uma epidemia global (Romero & Zanesco, 2006).

A sua etiologia não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifactorial, ou seja, diversos factores estão envolvidos na sua génese, incluindo factores genéticos, psicológicos, metabólicos e ambientais.

Pesquisas recentes na área do metabolismo mostram que o adipócito é capaz de sintetizar várias substâncias e, diferentemente do que se supunha anteriormente, o tecido adiposo não é apenas um local de armazenamento de triglicéridos, mas também um importante órgão endócrino. Entre as diversas substâncias sintetizadas pelo adipócito destacam-se a adiponectina, a angiotensina e a leptina. A leptina é um péptido que desempenha um importante papel na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético, gerando um aumento do gasto de energia, e diminuindo a ingestão alimentar (Romero & Zanesco, 2006). O identificar dos genes regulados pela leptina melhorou o conhecimento sobre como esta causa os seus efeitos a nível do peso e do apetite, e também pode abrir novos campos de investigação no que diz respeito à criação de novos fármacos que estimulem a perda de peso. Quando se conseguir contornar o mecanismo de “leptino-resistência”, certamente que se irão criar novas armas terapêuticas mais eficazes no tratamento do paciente obeso.

A grelina é, tal como a leptina, uma descoberta relativamente recente no que diz respeito a este vastíssimo campo do metabolismo. Trata-se de um péptido produzido nas células do estômago e está directamente envolvida na regulação do balanço energético a curto prazo. A grelina é um sinal major para a estimulação da ingestão de alimentos, promovendo um balanço energético positivo, bem como o ganho de peso. Por isso, será razoável esperar que antagonistas do receptor da grelina irão bloquear os sinais que estimulam o apetite vindos do trato gastrointestinal para o cérebro e, portanto, actuando dessa forma como terapia anti-obesidade. Como tal, o desenvolvimento de antagonistas da grelina é uma das áreas de interesse na investigação das terapêuticas anti-obesidade, por parte das companhias farmacêuticas (Mota & Zanesco, 2007).

Para além das influências de inúmeras hormonas, existe também a influência do sono/privação do sono na obesidade/gasto energético. O encurtamento do tempo de sono, muito comum nas sociedades modernas, é um factor predisponente para o aparecimento da obesidade. A diminuição do tempo de sono pode modificar o padrão endócrino que sinaliza a fome e saciedade, por meio da diminuição dos níveis da leptina e aumento nos níveis da grelina, e até mesmo alterar as escolhas alimentares. Dessa forma, a modificação do padrão de sono pode levar a desajustes endócrinos que induzem ao aparecimento da obesidade. Por se tratar de uma área de estudo relativamente recente, existe a necessidade da realização de mais estudos que esclareçam a real influência do sono nos diversos factores responsáveis pelo controlo da massa corporal (Crispim *et al.*, 2007).

Assim, esta tese abordará o papel da leptina e da grelina no controle do peso corporal e as limitações que ainda existem para tratar a obesidade em humanos, bem como as perspectivas futuras a nível da terapêutica.

2 - Metodologia

No presente trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando, como instrumento de pesquisa, obras, artigos e publicações científicas nacionais e internacionais, no que concerne à temática da relação entre as hormonas leptina, grelina e a obesidade. Procurou-se publicações editadas principalmente nos últimos seis anos, disponíveis em bases de dados, tais como: Medline, New England Journal of Medicine, Scielo, UpToDate, PubMed e Medscape. Os limites empregues consistiram em artigos que continham a palavras citadas no título da tese, bem como palavras citadas como “palavras-chave”, nas línguas português, espanhol e inglês. De todos os artigos encontrados, foram seleccionados os mais relevantes para o estudo do tema. Foram ainda inseridas neste trabalho outras referências consideradas úteis.

Uma pesquisa bibliográfica é caracterizada pela consulta de fontes diversificadas sobre um tema específico, com o objectivo de concretizar não apenas um estudo de carácter descritivo, mas atingir o nível analítico da questão. Optou-se pela Revisão Bibliográfica porque, uma pesquisa realizada em seres humanos, no que diz respeito ao tema desta tese, não seria viável devido ao tempo disponível para a sua realização. Para se obter resultados concretos e científicos seriam necessários anos de pesquisa e material apropriado para investigação, como por exemplo através de análises bioquímicas, exames laboratoriais, etc...

O estudo da obesidade em humanos, provavelmente, responderia a muitas dúvidas. No entanto, pesquisas com humanos têm óbvias limitações éticas, financeiras, além do

estudo em animais permitir grande quantidade de pesquisas e resultados. Além disso, animais de laboratório podem ser mantidos em condições rigidamente controladas. O facto de animais de laboratório também se tornarem obesos espontaneamente, alimentando-se de ração comercial, ou através de outras manipulações, abriu novas áreas de pesquisa na obesidade.

Além disso, a leptina e a grelina são duas descobertas relativamente recentes, estão ainda muitos ensaios a decorrer, havendo ainda uma infinidade de aspectos a explorar...

3 - Obesidade

3.1 – Etiologia e Epidemiologia

A obesidade é o resultado de uma complexa interacção entre factores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos. Pode, dessa forma, ser classificada em dois contextos: por determinação genética ou factores endócrinos e metabólicos, ou, então, influenciada por factores externos, sejam eles de origem dietética, comportamental ou ambiental. Em termos simples, pode ser definida como um estado de desigualdade entre as calorias ingeridas *versus* calorias consumidas pelo organismo, o que levará ao excesso ou a um anormal ganho de gordura (Nammi *et al.*, 2004; Romero & Zanesco, 2006).

O ganho de peso excessivo ocorre quando a quantidade de energia consumida, através dos alimentos, é maior do que a energia gasta pelo organismo. Assim, para cada 9,3 calorias em excesso que entram no organismo, ocorre o armazenamento de um grama de gordura (Guyton & Hall, 2002).

A obesidade não existia como problema de saúde, pois a escassez de alimentos e a elevada actividade física praticada pelo homem fez com que ocorresse selecção dos indivíduos portadores de mecanismos orgânicos mais eficientes do uso do excesso de energia, como gordura, para períodos de fome, permitindo, assim, a selecção natural com a evolução das sociedades. Acredita-se que este é um dos motivos que tornou a obesidade uma condição comum na sociedade industrializada, e que está a aumentar rapidamente. É

muito provável que a capacidade para armazenar gordura em tempo de abundância nutricional seja um positivo traço de selecção há milhares de anos na evolução humana (Spiegelman & Flier, 2001).

Identificar a etiologia da obesidade não parece ser simples e objectivo.

A epidemia da obesidade não está restrita a uma determinada raça, etnia ou grupo socioeconómico. Apesar dos indivíduos com excesso de peso serem, frequentemente, considerados pessoas com distúrbios do comportamento ou da personalidade, há factores que desempenham um papel crítico no desenvolvimento da obesidade, quer pela genética, quer pela susceptibilidade metabólica (Romero & Zanesco, 2006). A acção da influência ambiental leva a um aumento na energia ingerida ou a uma diminuição da energia gasta com baixa actividade física e, portanto, há um aumento da probabilidade de favorecer a obesidade. Comportamentos sedentários, particularmente ver televisão ou andar de carro, também contribuem para o risco de obesidade, além de condições médicas, tais como doenças hereditárias raras e uma desigualdade hormonal (por exemplo, o hipotiroidismo), idade, factores genéticos, etnia e sexo (Nammi *et al.*, 2004; Paracchini & Pedotti, 2005).

A obesidade pode ser descrita como a “Síndrome do Novo Mundo”. Há estudos que apresentam dados estatísticos revelando que o problema da obesidade tem aumentado de 12 para 20% em homens, e de 16 para 25% em mulheres, nos últimos dez anos. Pacientes obesos têm sido associados a um aumento do risco de morbimortalidade, quando comparados com indivíduos de peso corporal ideal. Mas basta uma modesta redução de peso, 5 a 10% do peso inicial, para uma significativa redução na morbimortalidade (Nammi *et al.*, 2004).

“O relatório da IOTF – Internacional Obesity Task Force – (2003), para a Organização Mundial da Saúde, estima que aproximadamente 10% dos indivíduos entre 5 e 17 anos de idade apresentam excesso de gordura corporal, sendo que 2% a 3% são obesos; o que correspondia no ano 2000 a 155 milhões de crianças com excesso de peso, sendo 30 a 45 milhões de crianças obesas em todo o mundo (...)”

(Romero & Zanesco, 2006).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), “o número de obesos entre 1995 e 2000 passou de 200 para 300 milhões, perfazendo quase 15% da população mundial”.

O comportamento da obesidade tem variado entre os diferentes países do Mundo ao longo do tempo. Segundo um estudo, entre 1975 e 1989, o risco de obesidade elevava-se juntamente com os níveis de escolaridade, tendendo a ser máximo para homens e mulheres com maior escolaridade. Porém, num segundo período analisado, de 1989 a 1997, o maior aumento nas taxas de obesidade foi verificado entre indivíduos sem escolaridade, tendo sido constatada estabilidade ou mesmo diminuição da doença nos estratos femininos de média ou de elevada escolaridades (Monteiro *et al.*, 2003). É claro que as tendências da obesidade não são limitadas a um determinado grupo étnico ou região.

Tem-se verificado um aumento constante desta doença na América do Norte, América Latina, África do Sul, Malásia e Nações do Pacífico. Em 1980 a prevalência da obesidade em adultos americanos era de 14,5%. No final da década passada, 1 em cada 4 americanos eram obesos. Actualmente, o número de pessoas com índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (quilogramas por metro quadrado) é estimado em 250 milhões,

ou seja, 7% da população adulta do mundo. Porém, há uma grande variabilidade entre países e populações, com prevalência de menos de 5% na China, no Japão e em certos locais da África, enquanto a população urbana do Samoa apresenta mais de 75% de indivíduos obesos (Oliveira *et al.*, 2004; Vieira *et al.*, 2005).

3.2 - Obesidade - Classificação e Patologias associadas

Os diversos métodos disponíveis para se avaliar a composição corporal de um indivíduo apresentam grande variabilidade quanto à sua precisão e fiabilidade. O sistema mais simples e prático para classificar o sobrepeso e obesidade baseia-se no índice de massa corporal (IMC), para o qual se requer apenas o peso e a altura do paciente. O IMC calcula-se da seguinte através da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)}/\text{altura (metros)}^2$.

A classificação de sobrepeso e obesidade recomendada pela OMS, considerando o IMC e baseada no risco de mortalidade independentemente do sexo e idade, encontram-se na tabela 1.

Classificação	IMC (kg/m ²)	Riscos de comorbilidades
Baixo peso	< 18,5	Riscos de outros problemas clínicos
Normal	18,5 – 24,9	
Excesso de peso	25 – 29,9	Elevado
Obesidade classe I	30 – 34,9	Muito elevado
Obesidade classe II	35 – 39,9	Muitíssimo elevado
Obesidade classe III	>40	Doença presente

Tabela 1 - Classificação do peso em adultos de acordo com o IMC, segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), 2006.

Um dos pontos centrais das complicações metabólicas da obesidade aparece como consequência da deposição visceral de gordura, associada a um aumento nos níveis de ácidos gordos livres na circulação portal e resistência à acção da insulina.

Existem inúmeras patologias associadas à obesidade, havendo, claramente, uma associação mais ou menos forte, de acordo com o tipo de patologia. No âmbito de seleccionar as mais frequentes e conhecidas, sistematizam-se, no quadro seguinte (quadro 1) algumas das patologias associadas à obesidade, de acordo com o sistema/órgão.

Obesity Comorbidities

Cardiovascular: Essential hypertension, coronary artery disease, left ventricular hypertrophy, cor pulmonale, obesity associated cardiomyopathy, accelerated atherosclerosis, pulmonary hypertension of obesity

Central nervous system: Stroke, idiopathic intracranial hypertension, meralgia paresthetica

Gastrointestinal tract: Gall bladder disease (cholecystitis and cholelithiasis), Non alcoholic steatohepatitis (NASH), fatty liver infiltration, reflux esophagitis.

Respiratory tract: Obstructive sleep apnoea, obesity hypoventilation syndrome (Pickwickian syndrome), increased predisposition to respiratory infections, increased incidence of bronchial asthma.

Malignancies: Association with endometrial, prostate, gall bladder, breast and colon cancer, ?? lung cancer

Psychologic: Social stigmatization, depression

Orthopedic: Osteoarthritis, Coxa vara, Slipped capital femoral epiphyses, Blount's disease and Legg-Calve-Perthes disease, chronic lumbago

Metabolic: Insulin resistance, hyperinsulinemia, Type 2 Diabetes mellitus, dyslipidemia (characterized by high total cholesterol, high triglycerides, normal or elevated LDL and low HDL)

Reproductive: Anovulation, early puberty, infertility, hyperandrogenism and polycystic ovaries in women, hypogonadotropic hypogonadism in men.

Obstetric and Perinatal: Pregnancy related hypertension, fetal macrosomia and pelvic dystocia.

Increased surgical risk and postoperative complications including wound infection, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and postoperative pneumonia.

Pelvic problems: Stress incontinence

Cutaneous: Intertrigo (both bacterial and/or fungal), acanthosis nigricans, hirsutism, increased risk for cellulites, carbuncles.

Extremities: venous varicosities, lower extremity venous and/or lymphatic edema

Miscellaneous: reduced mobility, difficulty maintaining personal hygiene

Distribuição regional da gordura

Actualmente tem-se reconhecido que não só se deve considerar a quantidade de gordura corporal total, como também sua localização; já que factores do tipo hormonal determinam que a gordura corporal tende a predominar, no caso dos homens, no segmento superior do corpo (tipo andróide) ou no segmento inferior (tipo ginóide), no caso das mulheres. Devido ao facto de que o aumento de gordura visceral (abdominal) se correlaciona com um alto risco de morbidade e mortalidade, principalmente cardiovascular, a sua determinação é essencial.

Podem ser utilizadas diversas formas para valorizá-la, como por exemplo a tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear, ultra-sons, etc... Estes são métodos muito úteis na pesquisa mas que, devido aos seus custos e disponibilidade, não podem ser utilizados por rotina. Por esta razão, na prática clínica e em pesquisas epidemiológicas, a utilização de índices baseados nas medições de perímetros corporais podem dar informações válidas e de fácil utilização.

3.3 - Balanço Energético

O peso corporal é uma função do balanço energético e dos nutrientes ao longo de um período de tempo. O peso, a composição corporal e as reservas de energia, como triglicérides no tecido adiposo, são determinados pela interacção entre factores genéticos, ambientais e psicossociais. Esta influência age na mudança da equação do balanço

energético, determinado pela ingestão de nutrientes, pelo gasto energético e pela termogénese dos alimentos.

O balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, é importante ao contribuir para o desenvolvimento da obesidade, promovendo um aumento nas reservas de energia e peso corporal. O início da manutenção de um balanço calórico positivo, relativo às necessidades do organismo, pode ser consequência tanto do aumento na ingestão calórica, como da redução no total calórico gasto, ou de ambos os factores combinados (Tirapegui *et al.*, 2004)

O Sistema Nervoso Central influencia o balanço energético e o peso corporal através de três mecanismos: (1) efeitos no comportamento, incluindo alimentação e actividade física; (2) efeitos na activação do Sistema Nervoso Autónomo, que regula a energia gasta e outros aspectos do metabolismo; (3) efeitos no sistema neuroendócrino, incluindo a secreção de hormonas, tais como o hormona de crescimento, hormona tiroideia, cortisol, insulina e outras hormonas esteróides. Portanto, existem vários factores que actuam e interagem na regulação da ingestão de alimentos e do armazenamento de energia, contribuindo para o aparecimento e manutenção da obesidade; entre eles, factores neuronais, endócrinos e adipocitários, bem como factores intestinais (Tirapegui *et al.*, 2004).

A figura seguinte (figura 1) esquematiza os vários factores que influenciam a ingestão alimentar

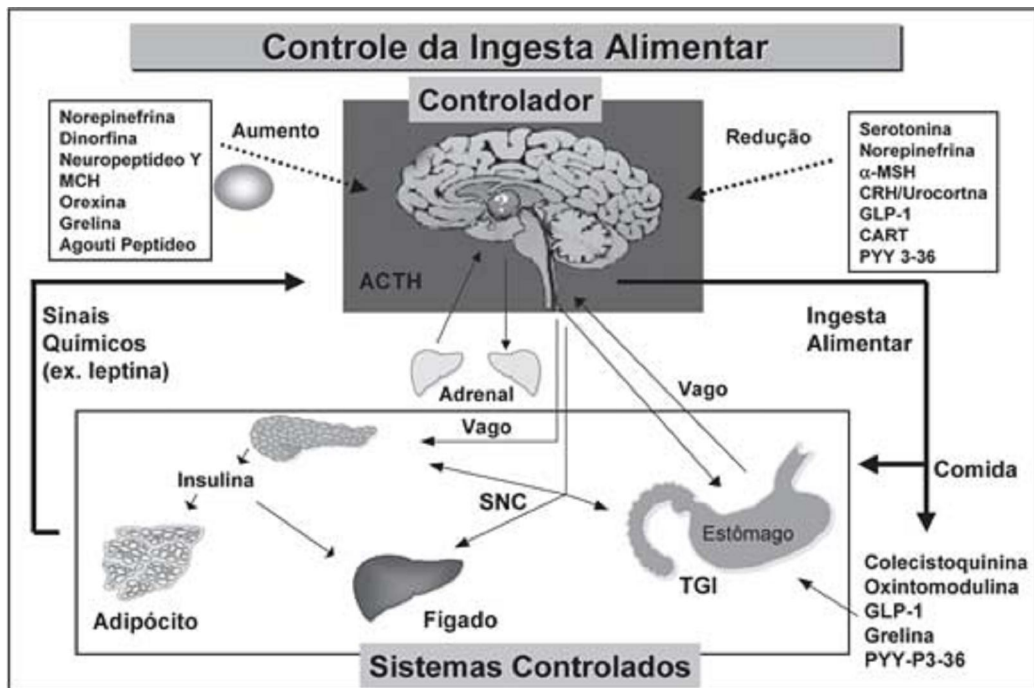


Figura 1 - Mecanismos hormonais do controle de peso corporal e ingestão alimentar (Neto & Pareja, 2006).

Supondo que um indivíduo não tenha problemas na absorção de nutrientes, a energia armazenada apenas aumentará se a energia ingerida exceder o total de energia gasta pelo organismo.

A energia consumida é exigida para a actividade física, metabolismo basal e termogénese. A actividade física refere-se a todo movimento voluntário do indivíduo, enquanto que o metabolismo basal engloba os processos bioquímicos necessários para sustentar os processos vitais. A termogénese está relacionada com a energia dissipada, na forma de calor, em resposta às mudanças ambientais, tais como a exposição ao frio e alterações na dieta.

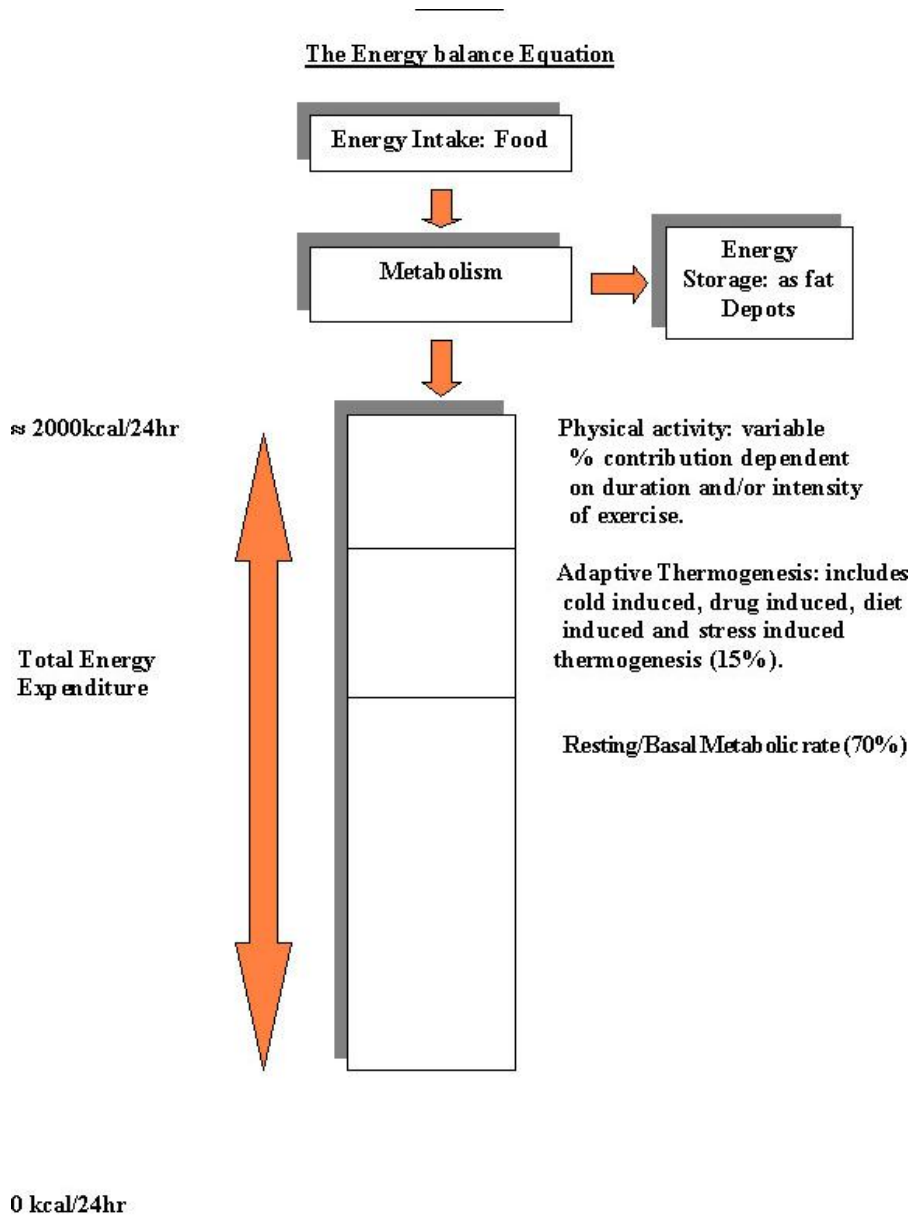


Figura 2 – Equação do balanço energético ([Online] Available at: <http://www.emedicine.com/med/TOPIC1653.HTM#Multimediamedia1>).

Não há evidências de que os indivíduos obesos apresentem uma taxa metabólica basal (TMB) de repouso diminuída, apesar de existirem várias opiniões contraditórias na literatura. Além disso, alguns estudos mostraram que o aumento da massa corporal total até eleva a taxa do metabolismo basal para retardar um ganho de peso excessivo (*vide* secção

“Influência da leptina no sistema nervoso simpático e glândulas endócrinas). Logo, um indivíduo obeso possui TMB mais elevada do que um indivíduo magro da mesma altura. Essa observação sugere que existe um mecanismo de manutenção do peso corporal e suporta a teoria de que o comportamento não é o único determinante da obesidade (Romero & Zanesco, 2006).

A regulação do comportamento alimentar pode ser dividida em sistemas de controle a curto e longo prazos (figura 3).

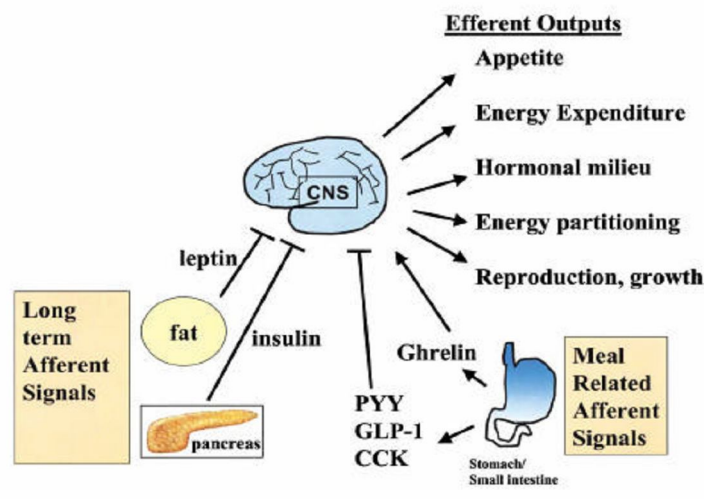


Figura 3 – Componentes do Sistema do Balanço Energético (Flier, 2004).

O sistema de balanço energético envolve sinais aferentes a longo prazo do tecido adiposo (leptina) e das células beta do pâncreas (insulina), e sinais aferentes a curto prazo do intestino, relacionados com as refeições, incluindo inibidores do apetite (PYY, GPL-1 (*glucagon-like peptide 1*) e CCK) estimulantes do apetite (grelina). Estes “inputs” são integrados a nível do sistema nervoso; “outputs” eferentes regulam o apetite, o gasto energético, o crescimento, a reprodução, entre outras funções.

O controlo a curto prazo envolve o início e o fim das refeições. O principal determinante do tamanho da refeição é a saciedade, uma resposta a factores neuronais e endócrinos, tais como distensão e a libertação da colecistocinina no intestino, gerada durante a refeição.

A **longo prazo**, há sinais que reflectem o estado das reservas energéticas, tais como a gordura e a hormona por ela produzida, a **leptina**, que proporcionam informações ao Sistema Nervoso Central (SNC), intervindo na regulação do comportamento alimentar. Estes dois sistemas estão inter-relacionados (Flier, 2001).

A seguinte figura (figura 4) esquematiza as principais influências hormonais no controlo da homeostasia do balanço energético.

Uma vez que o âmbito desta tese se restringe às hormonas leptina e grelina, passa-se a fazer uma breve referência a outras hormonas, não menos importantes, que influenciam a homeostasia do balanço energético (Neto & Pareja, 2006):

- Neuropéptido Y: estimula a ingestão de alimentos.

- Grelina: (*vide* secção respectiva).

- Péptido YY3-36: produzido no intestino em resposta à presença de alimentos; inibe o apetite através da inibição dos neurónios NPY estimulantes do apetite, presentes no núcleo arqueado do hipotálamo.

- Leptina: (*vide* secção respectiva).

- Adiponectina: encontrou-se uma estreita relação com a leptina, principalmente no seu efeito sobre a resistência à insulina. A adiponectina regula o metabolismo energético do organismo, já que estimula a oxidação de ácidos gordos, reduz os triglicéridos plasmáticos e melhora o metabolismo da glicose plasmática, mediante um aumento da sensibilidade à insulina. Além disso, a adiponectina inibe as fases iniciais da aterosclerose, segundo alguns estudos.

- Grelina (*vide* secção respectiva)

- Resistina: produzida pelo tecido adiposo; aumenta a resistência à insulina; acção nos seres humanos ainda pouco estudada e documentada.

- Glucagon: produzido no pâncreas (células α); a sua produção é estimulada pela diminuição da glicemia; estimula a gluconeogénese e a degradação do glicogénio.

- Insulina: produzida no pâncreas (células β); pode agir de forma sincronizada com a leptina; os níveis basais de insulina têm correlação com os índices de adiposidade; a infusão central de insulina reduz a ingestão calórica em animais; defeitos hipotalâmicos na sinalização da insulina, tal como se verifica com a leptina, levam a um aumento na

ingestão alimentar e na adiposidade; estudos recentes mostram a existência de uma via de sinalização comum (*cross-talk*) entre os sinais hipotalâmicos da leptina e da insulina.

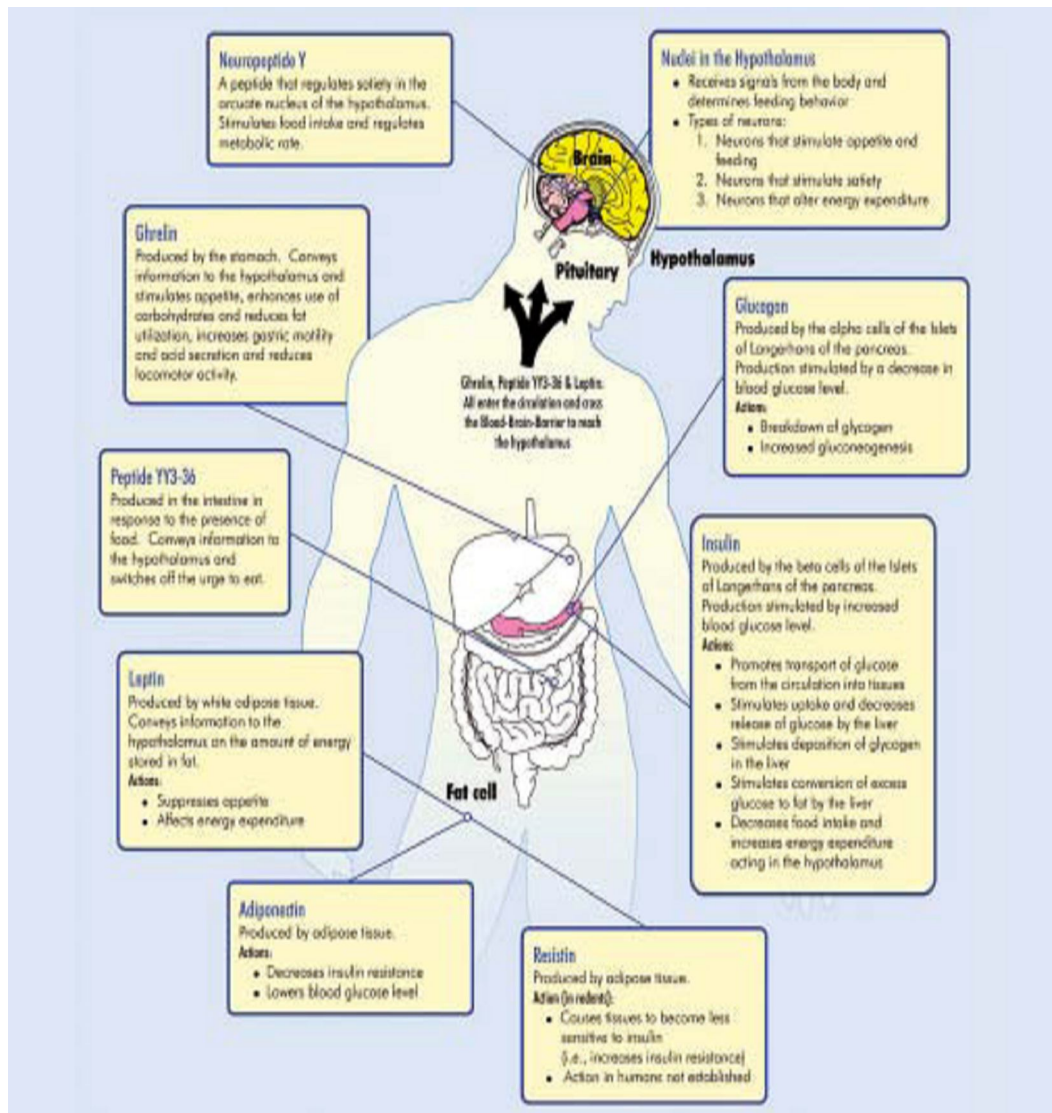


Figura 4 - Papel de várias hormonas na Homeostase da Energia, (Gale, Castracane & Mantzoros, 2004).

4 - Leptina

Faz mais de 40 anos que Kennedy propôs a existência de um mecanismo de regulação da gordura corporal por meio de um sinal produzido pelos adipócitos (Simón & Del Barrio, 2002).

Em 1978 nos estudos de Coleman e, quase dez anos mais tarde, de Hervey, detectou-se a presença de um factor circulante que regulava a magnitude dos depósitos corporais de gordura e o balanço energético. Em Dezembro de 1994 uma equipa de Freedman clonou o gene *ob* no rato e identificou o seu produto proteico: a hormona leptina. Esta descoberta constituiu um dos mais importantes avanços na investigação da fisiopatología da obesidade (Pissabarro *et al.*, 1999).

O nome leptina deriva do grego *leptos*, que significa magro, o que se deve à sua evidente função no controlo do peso corporal, através da regulação do apetite e da termogénese. Em condições normais, quando se produz um aumento da gordura no organismo, a leptina actua sobre o hipotálamo, para diminuir o apetite e aumentar o metabolismo basal. Nas pessoas obesas a secreção de leptina está aumentada, chegando a alcançar um valor cerca de quatro vezes superior ao dos não obesos, o que reflecte um estado de resistência à leptina (Mockus, 2001; Neto & Pareja, 2006; George, 2008).

A partir da sua descoberta, a leptina tem sido objecto de um grande número de investigações, que vieram a revelar um complexo leque de funções e implicações desta hormona, muito para além do balanço energético e do peso corporal.

4.1 Estrutura da Leptina

A leptina produz-se a partir de um precursor de 167 aminoácidos, com uma sequência sinal de 21 aminoácidos que se separam antes que a leptina passe para a circulação sanguínea. Esses primeiros 21 aminoácidos do precursor que se separam dão origem à leptina activa, a partir do aminoácido 22 e até ao 167.

A proteína madura, de 164 aminoácidos, tem um peso de 16 kD e possui uma estrutura terciária com um conjunto de quatro hélices, semelhante à das citocinas de classe I (figura 5).

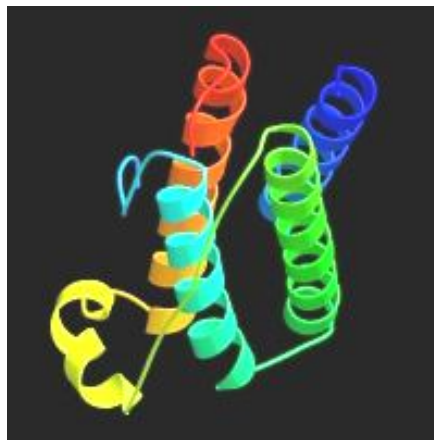


Figura 5. **Estrutura da leptina**, [Online], Available at:

<http://www.obesos.org/articles/article10.html>

A molécula de leptina possui um conjunto de quatro hélices, semelhante à das citocinas clássicas de hélice comprida.

A molécula contém um enlace dissulfureto intercadeia que parece ser necessário para a sua actividade biológica. A sua estrutura é muito similar entre as diferentes espécies; assim, a leptina humana apresenta uma homologia de 84% com a do rato.

Encontra-se na circulação sanguínea quer na sua forma livre, quer ligada a proteínas transportadoras. A sua semi-vida no plasma é de aproximadamente 25 minutos, no caso da endógena, e 90 minutos, para a exógena. A sua eliminação é feita sobretudo por via renal (Simón & Del Barro, 2002).

O gene humano da leptina (gene *ob*) encontra-se no cromossoma 7q31.3; o seu DNA tem mais de 15000 pares de bases e tem três exões separados por dois intrões. A região que codifica a síntese de leptina localiza-se nos exões 2 e 3. A região promotora está regulada por diversos elementos como o AMPc ou os glicocorticóides. As mutações no gene *ob* humano são pouco frequentes e a grande maioria das pessoas obesas expressam leptina.

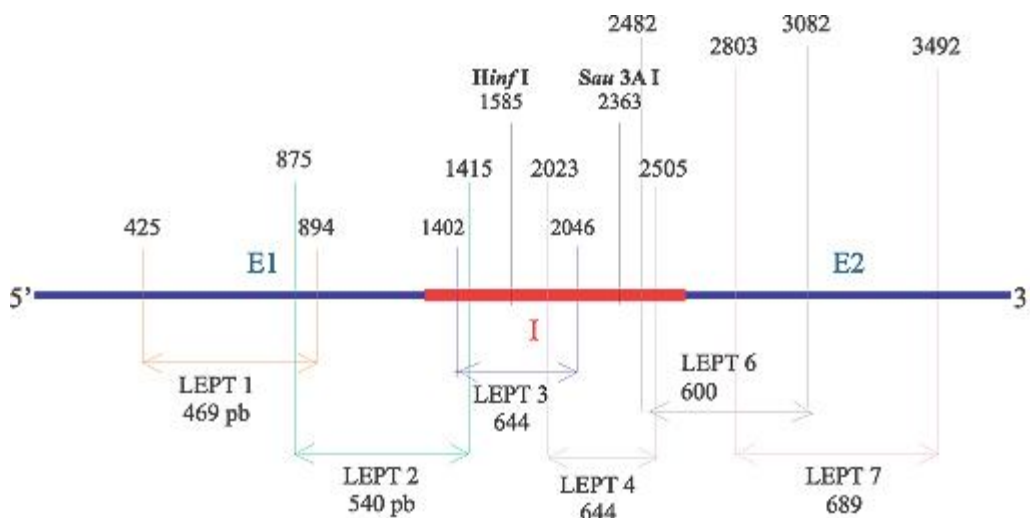


Figura 6 – Mapa do gene *ob* (leptina): as posições dos primers, o tamanho dos fragmentos amplificados e os locais das enzimas de restrição Hinf I e Sau3AI (E= exão; I= intrão).

[Online], Available at: www.qmc.ufsc.br

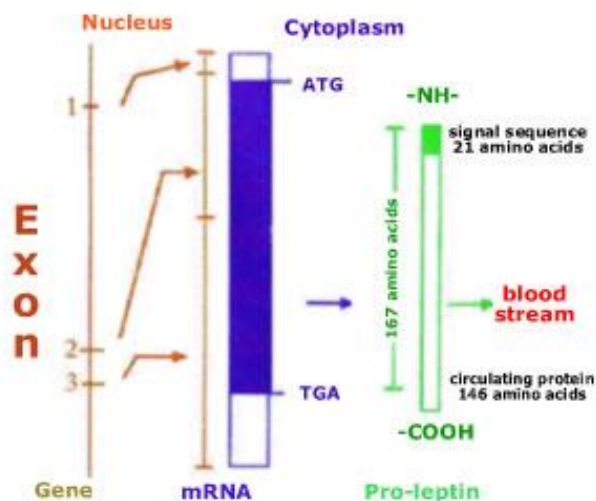


Figura 7 – Produção da Leptina a partir do seu precursor. [Online], Available at: www.qmc.ufsc.br

A insulina, os glicocorticóides e os estrogéneos são reguladores positivos da síntese de leptina, enquanto as catecolaminas, androgénios e ácidos gordos de cadeia longa inibem a sua síntese.

4.2 - Tecidos produtores de Leptina

Apesar de nos três anos seguintes à identificação da leptina se considerar que esta só se produzia no tecido adiposo, estudos posteriores realizados tanto *in vitro* quanto *in vivo* vieram revelar que essa hormona é produzida em diferentes locais.

Esta hormona é secretada para o sangue principalmente pelo tecido adiposo branco e, em menor quantidade, pelo tecido adiposo castanho/pardo, estômago e células estreladas do fígado. Também é sintetizada tanto pelas células troflobásticas placentárias como pelas do âmnio, e é secretada na circulação materna. A sua concentração no plasma eleva-se durante a gravidez normal, principalmente durante os segundo e terceiro trimestres e, em condições anormais, como na mola hidatiforme e coriocarcinoma. Também é provável que se expresse no cérebro (Simón & Del Barro, 2002).

No caso do tecido adiposo, a secreção é levada a cabo em diversas localizações como: subcutânea, omental, retroperitoneal e perilinfática. Cada um destes tecidos contribui para os níveis de leptina em diferentes quantidades, dependendo do tamanho do depósito e das suas características metabólicas. Foi comprovado que a expressão da leptina é maior na gordura subcutânea, comparativamente com a visceral (Simón & Del Barro, 2002).

4.3 - Estrutura, função e localização dos receptores da Leptina

O receptor da leptina (Ob-R) foi identificado em 1995 por Tartaglia e colaboradores, utilizando leptina marcada, evidenciando a sua existência nos plexos coroideus do rato. Consiste numa proteína de membrana homóloga ao receptor da família das citocinas de classe I, incluindo receptores para a interleucina 2, 6, factor inibidor dos

leucócitos, factor estimulante de colónias de granulócitos, interferão e hormona do crescimento (George, 2008).

Existem múltiplas formas do receptor, tanto em ratos como em humanos, incluindo tanto formas pequenas como grandes (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re e Ob-Rf). O receptor é constituído por uma zona externa receptora de 816 aminoácidos, um domínio transmembrana pequeno de 34 aminoácidos e, na forma longa, de um domínio citoplasmático de 303 aminoácidos, responsável pela activação dos sinais intracelulares (figura8).

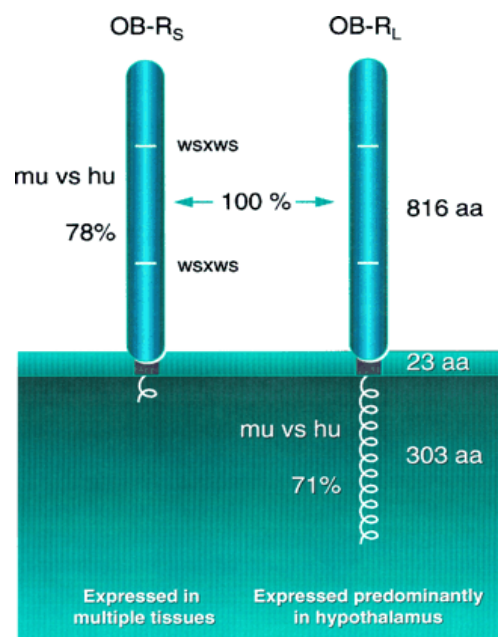


Figura 8 - Formas pequenas e grandes do OB-R, receptor da Leptina, (Tartaglia 1997).

A forma pequena do receptor (OB- R_S) expressa-se em diferentes tecidos e a forma grande (OB-R_L) predomina no hipotálamo. Os domínios extracelulares de ambas as formas são idênticos, assim

como os domínios transmembrana, radicando a sua diferença nos intracelulares. A semelhança na estrutura dos receptores humanos e do rato são de 78% para o domínio extracelular e 71% para o domínio intracelular.

Os domínios extracelulares das formas pequenas e grandes do receptor são idênticos em toda a cadeia; ao contrário, os domínios intracelulares podem ter diferente comprimento e sequência. Além disso, todos os domínios intracelulares das formas pequenas terminam imediatamente depois do ponto de divergência (depois do aminoácido 29 do domínio intracelular) (Romero & Zanesco, 2006).

Demonstrou-se que as formas longas predominam no hipotálamo, enquanto que as curtas se encontram nos restantes tecidos. (Sandoval & Davis, 2003). As funções dos receptores Ob-Rb (forma longa) consistem em mediar as acções da leptina a nível do SNC, enquanto as isoformas pequenas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd e Ob-Rf) estão relacionadas com o transporte e eliminação da leptina, com a regulação do sistema imune, etc... A isoforma Ob-Re poderia estar implicada no transporte de leptina através da barreira hematoencefálica, ao ser uma forma solúvel.

A leptina realiza a maioria dos seus efeitos metabólicos mediante a interacção com os seus receptores específicos localizados no SNC e em tecidos periféricos.

Descreveu-se que quando a leptina se une ao receptor Ob, este forma dímeros (figura 9) e transmite o sinal da leptina através das proteínas JAK (*Janus Activated Kinases*) a três transdutores de sinal e activadores da transcrição (*STAT – Sinal Transducer*

and Activators of Transcription) citosólicos. As JAK associadas com o receptor induzem a fosforilação dos resíduos de tirosina (Y) sobre o domínio citoplasmático do receptor, criando locais de ataque da fosfotirosina para as proteínas STAT. Depois da fosforilação dos resíduos de tirosina das proteínas STAT, estas dissociam-se do receptor e formam os dímeros, para o qual contribuem os reguladores transcricionais activos (George, 2008).

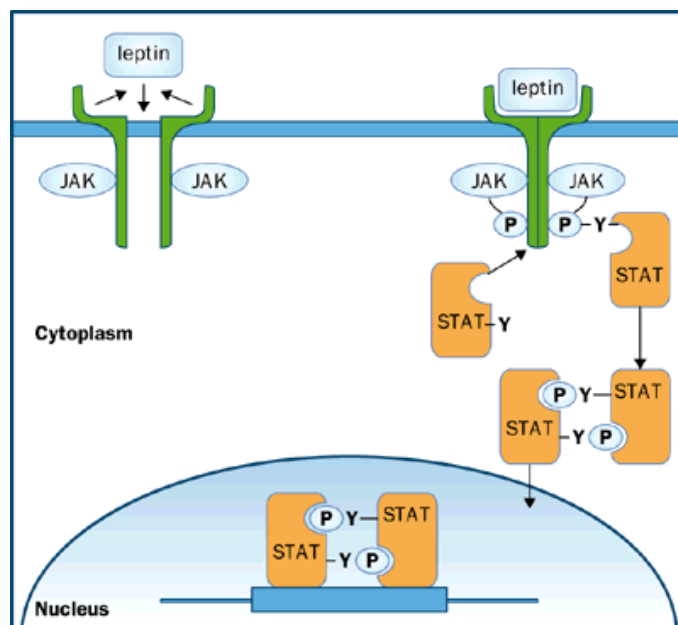


Figura 9 - Efeito da união da leptina ao seu receptor (Auwerx & Staels, 1998).

A união da leptina ao seu receptor implica um complexo mecanismo em que intervêm as proteínas JAK e STAT, e que culmina com a estimulação dos genes - alvo sensíveis.

Além da existência de receptores da leptina no cérebro, também se encontram em órgãos periféricos, o que amplia o seu campo de acção. No cérebro, para além de se

encontrarem nos plexos coroídeos, também se encontram em regiões hipotalâmicas, como nas regiões para-ventricular e ventro-medial, que estão implicadas na regulação do balanço energético, e também no hipocampo, cerebelo, córtex cerebral e endotélio capilar. Quanto aos tecidos periféricos, encontram-se no pulmão, rim, fígado, pâncreas, córtex adrenal, ovários, testículos, músculo esquelético, células hematopoiéticas, tecido adiposo e trato gastrointestinal.

O receptor é codificado por um gene complexo, originando múltiplas variantes e sofrendo diversas mutações. Em humanos estas mutações são muito raras (George, 2008).

4.4 - Participação da leptina em diversas funções fisiológicas

Mediante diversos estudos, demonstrou-se que a leptina realiza variadas e importantes funções fisiológicas, as quais podem ser levadas a cabo a nível do SNC e em órgãos periféricos. Defeitos genéticos que implicam a ausência de leptina determinam, em ratos e humanos, o aparecimento de obesidade mórbida precoce, que pode ser revertida com a administração da referida hormona (Sandoval & Davis, 2003).

A nível do SNC interage com receptores específicos, resultando na inibição da ingestão alimentar, activação do gasto energético, bem como afectando numerosos

processos metabólicos. Deste modo, como sinal adipocitário (reservas energéticas internas), **a leptina participa no controlo a médio/longo prazo do balanço energético.**

A leptina secretada pelos adipócitos, de acordo com as investigações mais recentes, actua como um sinal nutricional que se dirige ao SNC e se encarrega de modular os mecanismos neuroendócrinos que medeiam diversas repostas adaptativas e do comportamento. A leptina circula pelo sangue e os seus níveis plasmáticos correlacionam-se com a massa gorda total (George, 2008). Tal como referido anteriormente, a expressão da leptina é maior na gordura subcutânea comparativamente com a visceral (Simón & Del Barro, 2002)

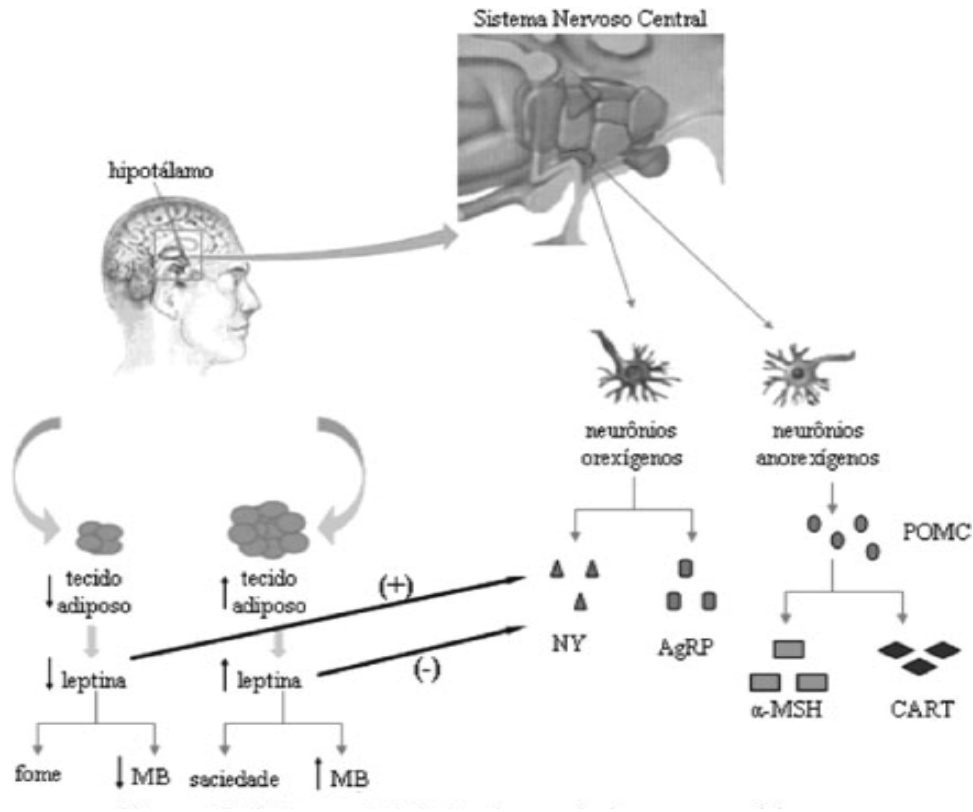


Figura 10 - Ação central da Leptina no balanço energético (MB – metabolismo basal; NY – neuropeptídeo Y; AgRP – proteína relacionada a agouti; POMC – proteína derivada da proopiomelanocortina; α-MSH - péptidos da melanocortina; CART – péptido derivado da cocaína), (Romero & Zanesco, 2006).

Em ratos ob/ob - deficientes de leptina funcional – a administração sistêmica ou intracerebroventricular de leptina diminui o apetite e as reservas de gordura corporais (Sandoval & Davis, 2003).

Os níveis plasmáticos de leptina em humanos revelam uma alta correlação com a massa gorda total, mesmo após a perda ponderal. Os indivíduos obesos apresentam

elevados níveis de leptina, sendo a produção de leptina por unidade de massa gorda semelhante em indivíduos obesos e naqueles com peso normal. Após a perda ponderal, os níveis desta hormona, que diminuem abaixo do valor estimado em função da massa gorda, podem informar o cérebro sobre a suficiência dos depósitos gordos para a reprodução, crescimento, etc... (George, 2008).

Abaixo do limiar, uma continuação da diminuição da hormona poderia levar a uma certa hiperfagia associada a uma diminuição do gasto energético e da fertilidade.

Quanto às restantes acções que a leptina realiza, podem-se mencionar as seguintes (George, 2008):

- Participa na resposta inflamatória ao modificar a função imune; estimula a proliferação de células T CD4+ (linfócitos T auxiliares) e a produção de citocinas.
- Intervém na regulação do início da puberdade e na função reprodutora. Adolescentes muito magras começam a puberdade de uma forma tardia. A leptina aumenta os níveis de LH, FSH e Testosterona. Nas obesas também existe disfunção gonadal, apesar dos elevados níveis de leptina devido à resistência existente a esta hormona.
- Actua sobre as células endoteliais estimulando a angiogénese e actuando como provável regulador da tensão arterial. A infusão crónica de leptina em animais eleva a tensão arterial, apesar da perda de peso e do aumento da sensibilidade à insulina. Isso levaria a supor que o excesso desta hormona, produzida por uma grande quantidade de massa gorda, poderia ter um papel importante na génese da

hipertensão em obesos, através da estimulação simpática e dos efeitos renais que causa (redução do fluxo e aumento da resistência vascular renal). Estudos revelam que a leptina tem influência nas doenças oculares relacionadas com a diabetes, tendo-se verificado que os diabéticos com maiores níveis de leptina no olho apresentaram maiores probabilidades de sofrer de retinopatia diabética (o que parece estar relacionado com a actividade promotora de angiogénese que a leptina apresenta).

- Modifica o metabolismo glucídico. Em ratos ob/ob o tratamento com leptina diminui os níveis de glicose sem modificar os de insulina e melhora a sensibilidade a esta.
- Estimula a lipólise no adipócito, provoca uma modificação da distribuição lipídica no tecido muscular, estimula a termogénese e é capaz de aumentar a síntese dos ácidos gordos no fígado.
- Constitui um sinal metabólico fundamental que modula a secreção da hormona do crescimento.
- A produção de leptina a nível da placenta e do cordão umbilical sugere que esta hormona poderia actuar como um factor de crescimento ou como um sinal do estado nutritivo e energético entre a mãe e o feto, assegurando as necessidades nutritivas.
- Segundo estudos recentes, realizados com os ratos deficientes em leptina e seu receptor, os animais apresentavam uma formação de coágulos duas vezes superior ao grupo controlo. Estas investigações sugerem que os indivíduos obesos com concentrações elevadas de leptina, e a resistência concomitante, têm um maior risco de trombose vascular, por aumento da agregação plaquetária.

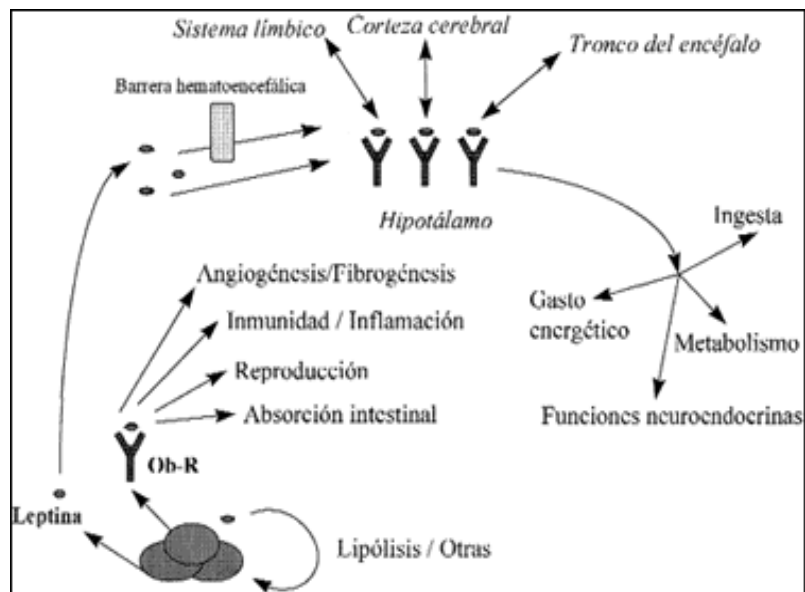


Figura 11 - Esquema das principais acções centrais e periféricas da leptina (Friedman & Halaas, 1998).

A leptina, secretada pelos adipócitos ou outras células para a corrente sanguínea, pode: a) atravessar a barreira hematoencefálica onde desencadeia mecanismos relacionados com a inibição da ingestão, a activação do gasto energético, a regulação de diversos processos metabólicos e funções neuroendócrinas ou b) participar noutras acções como a angiogénese, imunidade, reprodução, absorção, entre outras.

4.5 - Efeito da Leptina no sistema nervoso simpático e glândulas endócrinas

A leptina, produto do gene Ob, é secretada pelo tecido adiposo, atravessa a barreira hematoencefálica e funciona como um sinal aferente ao ligar-se ao receptor hipotalâmico Ob-R, desencadeando uma diminuição da ingestão alimentar e um aumento na actividade do sistema nervoso simpático (SNS), o que leva a um aumento do metabolismo basal e do gasto energético. (Neto & Pareja, 2006; Romero & Zanesco, 2006; Mota & Zanesco, 2007).

Os efeitos desta hormona no hipotálamo estão mediados, pelo menos em parte, por uma diminuição da expressão e secreção do neuropeptído Y (NPY), que é o mais potente agente orexígeno conhecido, e por um efeito antagonista sobre o receptor do mesmo. Além disso, a leptina provoca um aumento da secreção da hormona libertadora de corticotropina e da urocotina, que têm um efeito de inibição sobre a ingestão, isto é, a leptina pode estimular a acção de diversos agentes anorexígenos, enquanto antagoniza o efeito orexígeno de outros (Figura 6).

endócrinos como a tiróide, pâncreas, glândulas suprarrenais e gónadas, o que explica a diversidade das suas funções (Mota & Zanesco, 2007; George, 2008).

4.6 - Factores que produzem variação nos níveis de leptina sérica

Situações	Níveis de leptina
Ganho de peso	Aumentados
Insulina	Aumentados
Glicocorticóides	Aumentados
Infecções agudas	Aumentados
Citocinas inflamatórias	Aumentados
Perda de peso	Diminuídos
Jejum	Diminuídos
Estimulação adrenérgica	Diminuídos
Hormona do crescimento (GH)	Diminuídos
Hormonas tiroideias	Diminuídos
Melatonina	Diminuídos

Tabela 2 – Influência de factores orgânicos e ambientais nos níveis de Leptina.

Adaptado de: Romero & Zanesco, 2006.

Tal como se pode constatar na tabela 2, há vários factores, quer orgânicos, quer ambientais, que influenciam os níveis de leptina nos indivíduos. Existem factores que levam a uma diminuição da expressão do gene da leptina como o jejum, o frio, a testosterona, exercícios físicos intensos, situações de elevado stress para o organismo e a activação do sistema nervoso simpático. Pelo contrário, os glicocorticóides, a alimentação após um período de jejum e a insulina estimulam a transcrição do gene da leptina, com o consequente aumento na sua produção. É, contudo, fundamental, fazer a distinção entre o que, na prática, é conveniente ou não. Isto porque a diminuição induzida pela perda de peso é positiva, na medida em que traduz melhoria da leptino-resistência. Já a diminuição causada pelo tabaco é prejudicial, como é empiricamente sabido por todos; e a causada pelas hormonas tiroideias é uma mera consequência de feed-back porque quer estas últimas, quer a leptina, promovem a lipólise.

A determinação de leptina em laboratório pode realizar-se por radioimunoanálise específica ou por ensaio imunoenzimático (ELISA). Os níveis séricos de leptina em pessoas com peso normal oscilam num intervalo de 1 a 15 ng/ml, enquanto nos indivíduos com IMC superior a 30 se podem encontrar valores de 30 ng/ml ou mesmo superiores.

A leptina plasmática correlaciona-se positivamente com o IMC e com a percentagem de gordura total em humanos e animais.

Grupos	N	Idade	IMC	Leptina (ng/ml)	Referências
Homens	51	24+/-6	25,5+/-5,0	4,6+/-4,4	33
Mulheres	46	24+/-6	23,0+/-3,5	11,9+/-8,5	33
Homens	281	50+/-16	31,0+/-7,9	12,7+/-13,0	16
Mulheres	687	46+/-14	37,5+/-11,4	42,7+/-29,1	16
Profissionais de maratona (homens)	14	41+/-13	23,9+/-2,0	2,64+/-0,94	53
Homens treinados em <i>endurance</i>	20	21+/-4	21,6+/-2,0	2,05+/-0,7	34
Homens treinados em exercícios com pesos	17	23+/-2	23,6+/-1,4	2,4+/-0,86	34
Mulheres com deficiência de GH	15	47+/-7	25+/-3	2,15+/-8	35
Homens com deficiência de GH	21	45+/-7	26+/-3	5,2+/-2,2	35

Tabela 3 - Valores basais de concentração plasmática da leptina em diferentes populações os valores são expressos em média +/- desvio padrão, (Mota & Zanesco, 2007).

Na população em geral existe uma grande variabilidade na concentração de leptina, o que sugere uma modulação multifactorial da sua secreção.

Produção da Leptina nos Humanos: (Mota & Zanesco, 2007; George, 2008).

- As concentrações séricas de leptina aumentam progressivamente com o aumento da massa gorda. As concentrações são mais elevadas no sexo feminino, comparativamente

com o sexo masculino, para qualquer grau de obesidade, e diminuem com o aumento da idade, quer no homem quer na mulher;

- As mulheres grávidas apresentam maiores concentrações séricas de leptina, comparativamente com as não grávidas;

- A amamentação pode reduzir o risco de obesidade infantil e a leptina pode desempenhar um papel importante nesse aspecto, já que é produzida no peito e está presente no leite;

- As concentrações séricas da leptina aumentam durante a infância, sendo que as concentrações mais elevadas estão presentes em crianças que apresentam maior peso corporal; concentrações séricas elevadas de leptina estão associadas com um início mais precoce da puberdade. A importância potencial da leptina neste aspecto é ilustrada pela observação de que ratos com deficiência de leptina não atingem um desenvolvimento normal no que concerne à puberdade, enquanto a administração da leptina nesses animais resulta num melhor desenvolvimento da puberdade;

- As concentrações séricas de leptina são semelhantes entre crianças de raça branca e de raça negra, para uma mesma composição corporal;

- As concentrações séricas de leptina são semelhantes entre indivíduos saudáveis e pacientes com diabetes mellitus de tipo 2, com o mesmo peso corporal. Por isso, a hiperinsulinemia crônica endógena não aumenta a secreção de leptina, apesar de a infusão por dois dias de insulina e glicose em conjunto aumentarem a secreção de leptina;

- Existe um padrão diurno nos níveis de concentração sérica de leptina, sendo esses valores 20 a 40% mais altos a meio da noite, quando comparados com os valores durante o dia;

- Em seres humanos os níveis plasmáticos de leptina estão correlacionados com os níveis de pressão sanguínea, quer em indivíduos normotensos quer em hipertensos;

- Durante o jejum ou o período após uma restrição calórica, os níveis de leptina caem em maior proporção do que o esperado em função da diminuição dos depósitos de gordura;

esta diminuição da referida hormona causa um aumento do apetite e uma diminuição do gasto energético;

- Além dos depósitos de gordura e do balanço energético, também se investigaram outros factores que poderiam alterar os níveis de leptina; no que diz respeito à dieta, não se observaram mudanças a curto prazo nos níveis de leptina após sobrecarga oral de glicose, ou por mistura de nutrientes, desde que não se modifique o peso corporal;

- Além da adiposidade, do balanço energético, da dieta ou das diversas hormonas já referidas, diversos factores intrínsecos dos adipócitos como as citocinas, ou até mesmo alguns factores da transcrição, poderiam regular a expressão de leptina e os seus níveis circulantes. Estes dados abrem a possibilidade de que a leptina possa estar envolvida nos estados de caquexia (SIDA, cancro), que decorrem com altos níveis de citocinas.

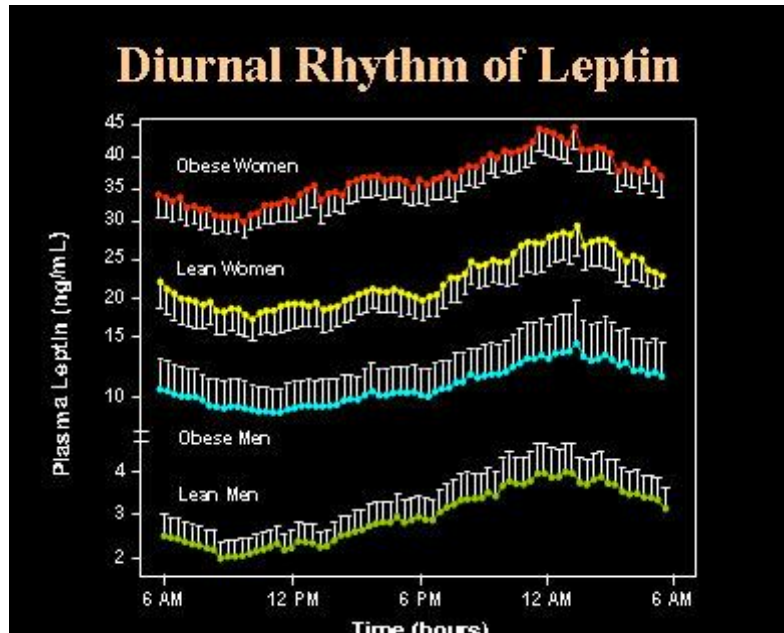


Figura 13 – Ritmo de secreção da Leptina em obesos e em indivíduos de peso normal, de ambos os sexos (George & Bray, 2007).

Padrão de secreção da leptina durante as 24 horas do dia, em indivíduos de peso normal e indivíduos obesos. Tal como mostra o gráfico, os obesos, independentemente do sexo, apresentam valores de leptina superiores aos não obesos; o sexo feminino apresenta valores superiores de leptina, comparativamente com os indivíduos do sexo masculino; o pico da concentração da leptina ocorre durante a noite, cerca de 6 horas após a última refeição.

Ritmo pulsátil na secreção de leptina

A secreção da leptina é pulsátil e está modulada pela insulina e outras hormonas, tendo-se verificado que o ritmo de secreção circadiano é semelhante em indivíduos magros ou obesos, e em indivíduos sãos ou diabéticos não insulino-dependentes. Não se conhece exactamente o mecanismo responsável pelo valor máximo de leptina ao longo do dia nos humanos, apesar de parecer estar modulado por um regime de horas de luz/escuridão, pela ingestão alimentar e pelas horas de sono do indivíduo (Bullmore *et al.*, 2007).

O padrão de secreção da leptina é muito semelhante ao das outras hormonas ou mediadores como a prolactina, a tiriotropina, a melatonina ou os ácidos gordos livres, enquanto que é oposto ao do cortisol ou da hormona adrenocorticotrófica. As observações anteriores levam a pensar que a secreção de leptina como a de PRL, TSH, LH, é controlada directa ou indirectamente por factores neuroendócrinos (George, 2007).

Num estudo realizado numa amostra populacional do Uruguai, determinou-se a concentração de leptina numa amostra matinal de sangue, após 12 horas de jejum.

Os resultados obtidos no que diz respeito à leptina e ao IMC foram os seguintes:

	Não OBESOS		OBESOS	
	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens
<i>LEVINHA</i>	17,1 ± 10.5 ng/ml	8,9 ± 4.8 ng/ml	33,5 ± 16,8 ng/ml	15 ± 14 ng/ml
<i>IMC</i>	25,7 ± 2,2	26 ± 2,4	35,1 ± 4,4	35,2 ± 4,5

Tabela 4 - Concentrações de leptina em não obesos e obesos, de ambos os sexos, e IMC correspondente (Pisabarro R. *et al.*, 1999).

Nesse estudo, os níveis de leptina foram claramente maiores na população obesa ($p=0,0001$); também se verificou uma forte correlação directa entre leptina e IMC ($r = 0,57$, $p=0.0001$). Os níveis de leptina predominaram em mulheres, para qualquer valor de IMC, ou seja, o sexo é uma variável significativa, destacando-se uma grande variabilidade interindividual, tal como já referido anteriormente.

Noutro estudo realizado em três populações do Chile, no ano de 2000, observou-se que o valor da concentração de leptina entre as mulheres era cerca do triplo daquele dos homens, assim como também se verificou uma correlação positiva entre a leptina e o IMC.

4.7 - Resistência à Leptina como causa de obesidade



Figura 14 - Os dois ratos de laboratório na figura têm a mesma idade, sendo que o da esquerda apresenta deficiência na produção da hormona leptina (Romero & Zanesco, 2006).

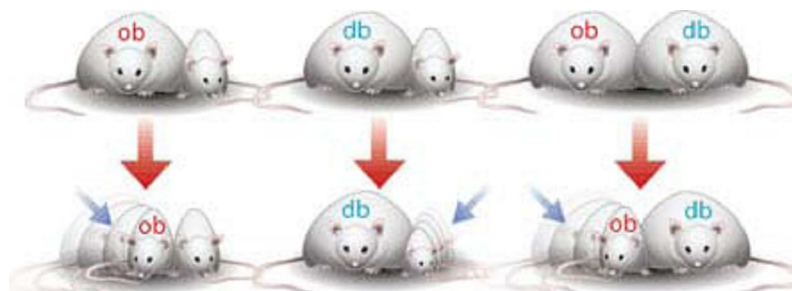


Figura 15 - Experiência de parabiose entre linhagens de ratos de laboratório (Romero & Zanesco, 2006).

A linhagem ob/ob quando em parabiose com a linhagem normal ou com a db/db apresentava perda de peso, demonstrando que seu cérebro respondia a um factor circulante (leptina) que era produzido pelos ratos normais e pela linhagem db/db.

Segundo vários dos estudos já referidos, o rato db/db (rato obeso e diabético) produz leptina, mas tem uma insensibilidade hipotalâmica aos seus efeitos, o que significa que há uma resistência a esta hormona. Em humanos, se bem que recentemente, descobriram-se casos de obesidade severa por ausência de leptina. Este modelo de leptino-resistência será o amplamente predominante, provavelmente por defeitos a nível do receptor.

Foi sugerido que a obesidade se produz porque, depois de certas concentrações de leptina, o seu sistema de transporte hematoencefálico satura-se, ou porque se desenvolve uma alteração nos seus receptores nos plexos coróides (Neto & Pareja, 2006; Romero & Zanesco, 2006; Mota & Zanesco, 2007).

É devido a este estado de resistência que a grande maioria dos obesos tem um apetite exagerado (hiperfagia), apesar de terem um excesso de leptina, ou seja, esta hormona envia uma informação que não é registada pelo cérebro, produzindo uma diminuição na resposta (Chen *et al.*, 2006).

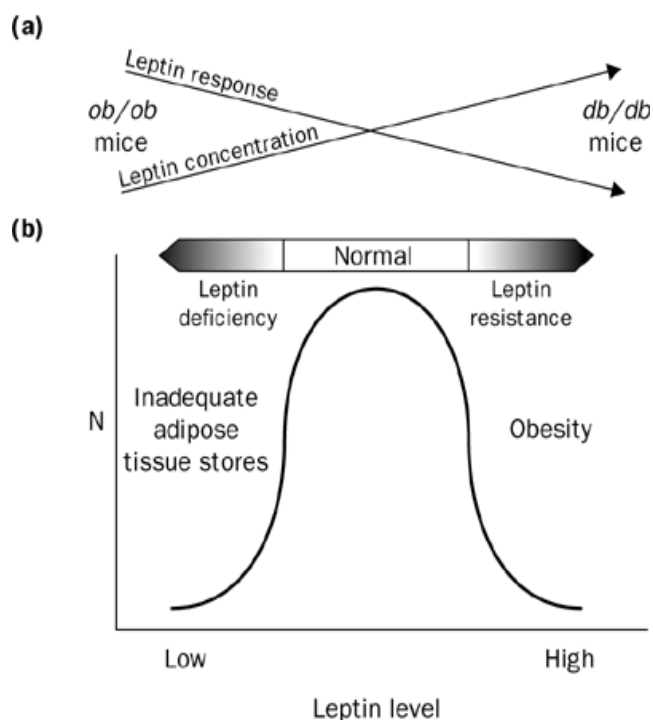


Figura 16 - Resistência da leptina no rato (a) e homem (b) (Auwerx & Staels, 1998).

- a) Relação inversa entre níveis de leptina e resposta à leptina em ratos *ob/ob* e *db/db*.
- b) Resistência à leptina observada em pessoas obesas com níveis circulantes permanentemente altos de leptina. Níveis permanentemente baixos de leptina estão associados a uma massa inadequada de tecido adiposo e podem estar associados a distúrbios neuroendócrinos, tais como anormalidades do sistema reprodutor.

Caro e os seus colaboradores demonstraram, num estudo realizado em 1996, a presença de leptina no LCR, mediante radioimunoensaio e Western Blot. Posteriormente, determinaram a leptina tanto no LCR como no soro, chegando à conclusão de que, apesar dos obesos terem valores no soro, em média, 318% superiores aos magros, no LCR a

diferença foi de apenas 30%. Estes dados sugerem que a leptina entra no cérebro por um sistema de transporte saturável.

A capacidade de transporte da leptina é mais baixa nos obesos e pode produzir um mecanismo de resistência à mesma, pelo que a administração exógena da leptina, bem como o tratamento da obesidade, seriam inefectivos se os receptores estiverem saturados. (Chen *et al.*, 2006)

4.8 - Leptina Recombinante

Recentemente, ensaios clínicos com leptina recombinante fecharam um ciclo de investigações, que se tinham iniciado com modelos animais de obesidade, e chegaram até ao tratamento da obesidade em humanos. A leptina recombinante foi administrada com sucesso numa paciente obesa com deficiência desta hormona, devido a uma mutação do gene *ob* (Hukshorn & Platengs, 2003).

Espera-se que, com o tratamento da leptina recombinante, o paciente apresente perda de peso, embora ainda faltem muitos estudos.

Em pacientes obesos os níveis de leptina estão aumentados em proporção à gordura corporal; verifica-se uma escassa resposta do peso corporal à terapêutica com leptina

recombinante definindo, assim, um estado de resistência à leptina (Flier, 2004; Chen *et al.*, 2006).

Existe, como já referido, uma homologia entre o gene da leptina humana e o gene encontrado em ratos. (Paracchini & Pedotti, 2005). Demonstrou-se que a leptina administrada em ratos *ob/ob* levava a uma perda de peso e reduzia a ingestão calórica. Uma pequena queda na produção de leptina seria percebida pelo sistema de regulação do peso corporal, com o aumento de massa gorda, de modo a restaurar os níveis de leptina num novo *set point* (Bullmore *et al.*, 2007; Farooqi *et al.*, 2007).

Pessoas obesas com níveis relativamente baixos de leptina, com ou sem mutações, poderiam beneficiar-se do uso da leptina recombinante (Hukshorn & Platenga, 2003).

A queda das concentrações de leptina observada durante o jejum age como um sinal periférico de fome, que serve para conservar energia face às reservas limitadas. Esta hipótese sugere que a leptina exógena poderá afectar a regulação energética durante a restrição severa. Num estudo realizado com um grupo de obesos em tratamento com leptina recombinante (PEG-OB – *pegylated polyethylene glycol protein*) e um grupo controlo, observou-se que no grupo em tratamento com a leptina recombinante, após 46 dias, ocorreu perda de peso (14.6 ± 0.8 comparada com 11.8 ± 0.9 Kg) e redução do apetite, comparativamente com o grupo controlo (Hukshorn & Platenga, 2003). Entretanto, não houve significativa mudança na composição corporal e na energia consumida. Isso revela que, com a redução da concentração de leptina durante o estado de fome, ocorre um aumento do apetite. Isto também foi observado num outro estudo, em que a leptina recombinante (administrada por via subcutânea) em homens obesos modificou o apetite, mas não se tendo verificado mudança na composição corporal, energia consumida ou perda

relativa de massa corporal, comparados com um grupo placebo. Isto sugere que PEG-OB tem actividade biológica mais central do que periférica (Platenga *et al.*, 2001).

O aumento da energia consumida durante o tratamento com leptina foi observado na restrição alimentar em ratos magros. Os investigadores concluíram que a leptina controla a termorregulação da energia gasta quando os alimentos são escassos, porém modifica a quantidade ingerida, mais do que a energia gasta, quando se tem alimentos em abundância. Estas observações sugerem que a leptina recombinante humana tem potencial no tratamento da obesidade humana. Além disso, foi sugerido que a administração exógena da leptina cruza a barreira hemato-encefálica em humanos, embora se espere que a alta concentração de leptina sérica deva saturar o sistema de transporte. A existência de um transporte em que não se verifique saturação foi proposto, e mais do que um caminho pode estar envolvido no transporte de leptina no cérebro (Hukshorn & Platenga, 2003).

Desta forma, a administração exógena da leptina pode ser estudada para se determinar se o aumento da concentração de leptina no líquido céfalo-raquidiano resulta em perda de peso em pessoas obesas (Platenga *et al.*, 2001; Paracchini & Pedotti, 2005).

No final de 1999 foi publicado o primeiro estudo clínico da leptina recombinante, em pacientes com obesidade e em controlos de peso normal. Tanto os pacientes com obesidade quanto os pacientes do grupo controlo tiveram uma perda de peso proporcional a doses crescentes de leptina, num período de quatro semanas. Os pacientes obesos receberam a hormona por um total de 24 semanas e mantiveram, em média, uma perda de peso ao longo deste período. Oito pacientes obesos perderam, em média, 7,1Kg ao longo de 24 semanas, recebendo a dose máxima da leptina (0,30mg/kg), porém os autores

observaram uma considerável variabilidade da resposta entre indivíduos. A perda de peso foi constatada, principalmente, na forma de massa gorda, conforme o observado no paciente com a mutação do gene da leptina. Além da grande variabilidade na resposta à leptina, outra limitação do estudo foi o volume administrado do péptido (8mL/dia), levando a reacções inflamatórias importantes no local da aplicação da hormona (Heymsfield *et al.*, 1999).

A deficiência de leptina em ratos tem reduzido claramente a energia consumida e a eficiência do metabolismo, levando a um estado de obesidade mesmo sem haver uma hiperalimentação. Apesar de serem espécies diferentes, ratos e humanos apresentam deficiência de leptina. Eles apresentam em comum o acentuado aumento do apetite e, como consequência, o aumento de peso e obesidade, assim como um atraso no início da puberdade; ambas as alterações são dramaticamente suprimidas pela terapia com leptina recombinante (Flier, 2004).

4.9 - Uma aproximação molecular para superar a resistência à Leptina

A identificação de uma proteína que permita ao organismo superar a resistência à leptina poderia ajudar à criação de medicamentos que possam prevenir e tratar a obesidade.

As descobertas feitas no Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) ajudam a compreender essa questão. Quase todos os indivíduos obesos são resistentes à leptina. Isso elucidou o porquê de os esforços efectuados há vários anos para a utilização da leptina em forma de medicamento no tratamento da obesidade terem fracassado. Segundo essas pesquisas, a maioria dos obesos apresenta altos níveis de leptina, porém são incapazes de a utilizar.

Estes estudos começaram por avaliar a PTP1B (proteína fosfatase tirosina 1B), para determinar o seu papel na regulação da sinalização do receptor da insulina. Chegaram à conclusão que, na ausência da proteína PTP1B, haveria uma maior sensibilidade da insulina e uma protecção contra a diabetes tipo 2.

Para testar essa hipótese, os investigadores criaram um grupo de ratos de laboratório que eram deficientes na proteína PTP1B. Como esperado, esses animais desenvolveram hipersensibilidade à insulina, mesmo quando lhes foi dado um teste de sobrecarga de glicose. Verificou-se que a PTP1B estava, na verdade, a aumentar a sensibilidade à insulina.

Quando alimentados com uma dieta hiperlipídica, os ratos de laboratório deficientes em PTP1B ganharam menos peso e mostraram uma diminuição da gordura corporal, quando comparados ao grupo de controlo; os ratos tinham-se tornado resistentes a uma dieta hiperlipídica.

Novos testes revelaram que os ratos sem PTP1B apresentaram um maior gasto energético. Alguns autores do estudo consideraram que a PTP1B regulava a via de sinalização da leptina, atingindo provavelmente a molécula da proteína Jak2.

Essa descoberta, pela primeira vez, oferece aos cientistas uma aproximação molecular para superar a resistência à leptina, e fornece um alvo para o desenvolvimento de fármacos para tratar a obesidade e a diabetes. Como quase todas as formas de obesidade são resistentes à leptina, um medicamento que actuasse no receptor da leptina poderia resultar em uma perda de peso significativa. Além disso, se a PTP1B actuasse na diminuição da resistência à insulina, ela poderia também proporcionar uma abordagem muito eficaz no tratamento da diabetes.

4.10 - Perspectivas de aplicações futuras da Leptina

O identificar dos genes regulados pela leptina melhorou o conhecimento sobre como esta causa os seus efeitos a nível do peso e do apetite, e também pode abrir novos campos de investigação no que diz respeito à criação de novos fármacos que estimulem a perda de peso.

O crescente conhecimento desta hormona abre novas perspectivas no difícil e vasto campo terapêutico da obesidade. Quando se conseguir contornar o mecanismo de “leptino-resistência”, certamente que se irão criar novas armas terapêuticas mais eficazes no tratamento do paciente obeso.

Em 1999 foi publicado um estudo em que participaram indivíduos magros e obesos, aos quais se lhes administrou doses progressivas de leptina recombinante humana e um placebo, durante 24 semanas. Demonstrou-se que, com a dose máxima diária, a redução do peso foi significativamente maior do que com doses menores ou do que com o placebo, e que a leptina levava a redução ponderal, apesar de no obeso se encontrarem concentrações de leptina séricas elevadas. Este estudo abre a possibilidade de que a leptina exógena tenha utilidade no tratamento da obesidade, ainda que em presença de concentrações elevadas de leptina endógena (Hukshorn *et al.*, 2003; Neto & Pareja, 2006).

Actualmente estão-se a desenvolver protocolos clínicos de tratamento com administração de leptina recombinante a obesos humanos diabéticos (DM tipo 2), assim como ensaios clínicos com uma molécula de leptina de segunda geração que sugerem ser um melhor produto candidato do que a molécula nativa.

Os estudos no âmbito dos efeitos da leptina na perda ponderal em seres humanos continuam em curso, mas os investigadores têm ainda muito caminho a percorrer antes de compreender completamente como a hormona afecta o sistema nervoso e outros tecidos do organismo.

Além da sua aplicação no tratamento da obesidade, esta hormona tem perspectivas de aplicação em outras áreas, como na prevenção da retinopatia diabética e do risco de trombose vascular, assim como nas alterações do sistema reprodutor, entre outras (George, 2007).

5 - Grelina



Figura17 – Representação tridimensional da Grelina.

[Online], Available at: www.novaciencia.com/wp-content/Proteina.jpg

A grelina é uma hormona gastrointestinal que foi inicialmente identificada no estômago do rato, em 1999, por Kojima.

O nome grelina origina-se da palavra *ghre*, que é correspondente, em inglês, à palavra *grow*, que significa crescimento. Ghre (*grow hormone release*) descreve uma das principais funções desse péptido, responsável pelo aumento da secreção da hormona do crescimento (GH) (Rodger, 2007).

5.1 – Estrutura da Grelina

A grelina é composta de 28 aminoácidos com uma modificação octanóica no seu grupo hidroxil sobre a serina 3, que é essencial para o desempenho da sua função

libertadora de GH. O gene da grelina encontra-se no cromossoma 3p. Ela foi, primeiramente, isolada da mucosa oxíntica do estômago. É também produzida em menores quantidades no sistema nervoso central, rins, placenta e coração (Rodger, 2007).

5.2 - Acções biológicas da Grelina

A hormona grelina é um potente estimulador da libertação de GH nas células somatotróficas da hipófise e do hipotálamo, sendo o ligante endógeno para o receptor secretagogo de GH (GHS-R). Além da sua acção como libertadora de GH, a grelina possui outras importantes actividades, incluindo estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica, actividade orexígena acoplada ao controlo do gasto energético; controlo da secreção ácida (estimulação) e da motilidade gástrica, influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e, ainda, acções cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas (Mota & Zanescó, 2007).

Relativamente ao seu papel cardioprotector, locais de ligação específicos para GHS estão presentes no sistema cardiovascular, no qual estudos mostram que a administração de grelina, em voluntários jovens saudáveis, é seguida por um aumento do débito cardíaco sem nenhuma modificação na sua frequência (Nagaya *et al.*, 2001).

Os efeitos antiproliferativos da grelina mostram as suas múltiplas actividades biológicas, sugerindo que essa hormona pode exercer acções anti-neoplásicas, uma vez que receptores específicos para GHS têm sido encontrados em tecidos tumorais de órgãos que

não têm a expressão desses receptores em condições fisiológicas normais (Nagaya *et al.*, 2001).

A acilação (remoção do grupo NH₂) do péptido é necessária para a sua passagem através da barreira hemato-encefálica, e é essencial para sua acção libertadora de GH e outras actividades endócrinas. Entretanto, a grelina não-acilada circulante em maiores quantidades que a acilada, não é biologicamente inactiva, cabendo à mesma o desempenho de algumas acções não endócrinas, incluindo o efeito cardioprotector e as acções antiproliferativas, por intermédio da sua ligação a diferentes subtipos de receptores GHS (Cassoni *et al.*, 2001).

Estudos em modelos animais indicam que esta hormona desempenha um importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético (Nakazato *et al.*, 2001)

Recentes estudos com ratos sugerem que a grelina, administrada periféricamente ou centralmente, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade (Ukkola & Poykoo, 2002). Assim, esta hormona parece estar envolvida no estímulo para iniciar uma refeição.

Sabe-se ainda que os níveis de grelina são influenciados por mudanças agudas e crónicas no estado nutricional, encontrando-se elevados em estados de anorexia nervosa e reduzidos na obesidade (Rosicka *et al.*, 2003).

A grelina está directamente envolvida na **regulação a curto prazo do balanço energético.**

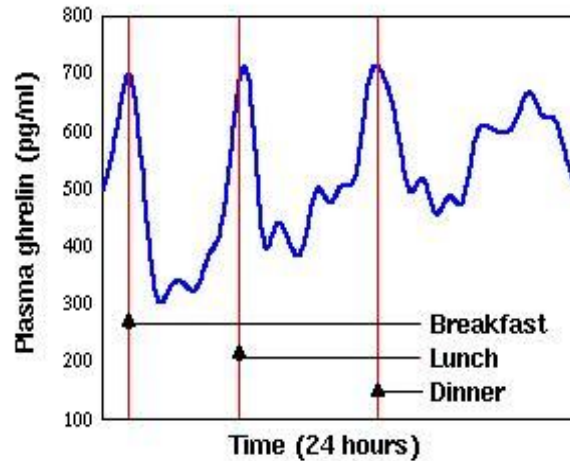


Figura 18 – Níveis plasmáticos de grelina ao longo das 24 horas (Cummings *et al.*, 2001).

Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante o jejum prolongado e em estados de hipoglicemia, enquanto que os seus níveis estão diminuídos após uma refeição ou administração intravenosa de glicose (Leidy *et al.*, 2004). Isso foi confirmado num estudo realizado com os índios Pima, no qual se verificou que a concentração plasmática endógena de grelina durante o período de jejum estava elevada, mostrando uma relação inversa entre os níveis de grelina e a ingestão energética (Salbe, 2004). A libertação endógena de grelina encontra-se reduzida após a ingestão alimentar, retornando progressivamente aos valores basais próximos ao fim do período pós-prandial.

Estudos prévios, no que diz respeito à libertação desta hormona em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós - prandiais dos níveis plasmáticos de grelina. Isto sugere que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir, dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido (Invi *et al.*, 2004; Mota & Zanesco, 2007).

A sua concentração plasmática encontra-se diminuída após refeições ricas em hidratos de carbono, concomitantemente com a elevação da insulina plasmática. Por outro lado, níveis plasmáticos aumentados de grelina foram encontrados após refeições ricas em proteínas animais e lípidos, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática.

A obestatina, uma hormona que também foi isolada do estômago do rato, também é codificada pelo gene da grelina, e opõe-se aos efeitos da grelina no que diz respeito à ingestão alimentar. O tratamento de ratos com obestatina suprime a ingestão de alimentos, inibe a contracção a nível do jejuno e diminui o ganho de peso (Zhang et al., 2005).

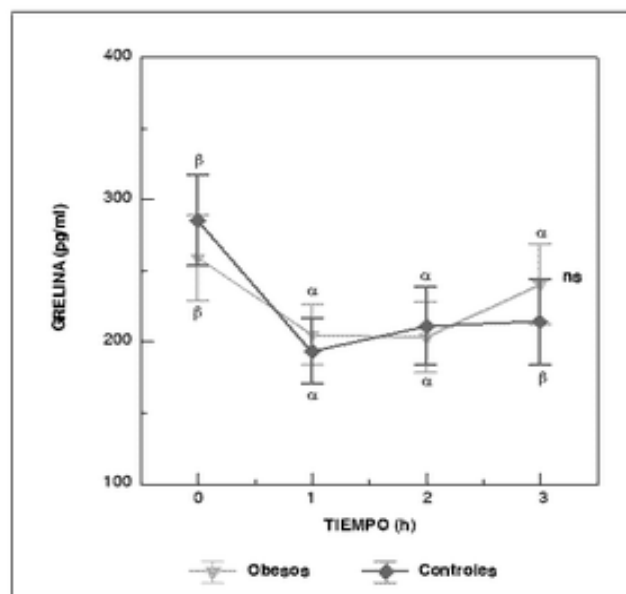


Figura 19 – Gráfico relativo às concentrações da grelina em jejum e após a toma da primeira refeição, para o grupo de obesos e grupo de controlo, num estudo realizado em crianças (Sánchez-Muniz, Espárrago & Bastida S, 2005).

Neste estudo foram criados um grupo de crianças obesas e um grupo controlo, de crianças de peso normal. Foram feitas medições das concentrações de grelina antes e após a ingestão de alimentos.

Resultados: os níveis de grelina plasmática em jejum foram similares no grupo de obesos e no grupo de controlo, descendo em ambos na 1ª hora depois da primeira refeição do dia, estabilizando depois ($P=0,007$). Às 2 horas a concentração de grelina permaneceu similar à da 1ª hora em ambos os grupos.

No entanto, à 3ª hora, nas crianças obesas os níveis aumentaram tornando-se similares aos do jejum ($P<0,05$), o qual não se verifica no grupo controlo. A figura mostra os níveis pós-prandiais de grelina nos grupos de obesos (O) e controlo (C). Letras distintas diferem em $P<0,05$.

Mesmo assim, neste estudo foram detectadas diferenças relativas ao sexo ($P=0,007$), sendo maiores as concentrações de grelina nas meninas (não representado no gráfico). Por outro lado, o *log* da grelina correlacionou-se negativamente com a insulina plasmática ($r=-0,388$, $P=0,042$), enquanto que o mesmo não se verificou com a glicose plasmática.

Conclusões do estudo: depois da ingestão de uma refeição standard, as crianças obesas recuperam os níveis de grelina plasmáticos correspondentes ao jejum mais rapidamente do que as crianças do grupo controlo. Este padrão de secreção alterada da hormona grelina pode ter um impacto importante no comportamento dietético das crianças obesas, já que o estímulo do apetite apareceria num período de tempo inferior ao das crianças não obesas, após a ingestão de uma refeição. Além disso, existe um padrão

dismórfico devido ao género na secreção da grelina. Por outro lado, a concentração plasmática da grelina correlaciona-se negativamente com a da insulina, o que sugere que esta hormona pode regular a secreção activa do peptídeo orexígeno.

5.3 - Condições clínicas associadas a alterações no padrão das concentrações da Grelina

Cirurgia de bypass gástrico:

É frequentemente usada como um tratamento de sucesso para a obesidade. Os pacientes submetidos a esta cirurgia apresentam diferentes padrões na concentração plasmática da grelina; não se verifica o aumento pré-prandial na concentração sérica de grelina, como ocorre nos indivíduos sem cirurgia, e a secreção cumulativa de grelina é bastante menor. Esta falta de resposta da grelina pode ser um dos mecanismos que contribui para o sucesso e balanço energético negativo observados após a cirurgia de bypass gástrico (Rodger, 2007).

Síndrome de Prader-Willi:

Síndrome de obesidade congénita, caracterizada por hiperfagia severa, deficiência de hormona do crescimento, hipogonadismo, dismorfia e alterações cognitivas. A sua base genética assenta na perda funcional de vários padrões de expressão de genes relativos ao

cromossoma 15. Enquanto que a obesidade leva concomitantemente a uma diminuição dos níveis de grelina, a obesidade associada a este síndrome acompanha-se de níveis elevados de grelina sérica, que não declinam após uma refeição. Os níveis de grelina nesta síndrome são similares àqueles que iriam estimular o apetite e aumentar a ingestão de alimentos em indivíduos que recebam infusões de grelina exógena; isto sugere que a secreção anormal de grelina pode resultar na hiperfagia observada no Síndrome de Prader-Willi (Cummings *et al.*, 2002).

5.4 - Aplicações e perspectivas futuras da utilização da Grelina

Tendo em consideração que a grelina é um sinal major para a estimulação da ingestão de alimentos, promovendo um balanço energético positivo, bem como um ganho de peso, será razoável esperar que antagonistas do receptor da grelina bloqueiem os sinais que estimulam o apetite vindos do trato gastrointestinal para o cérebro e, portanto, actuem como terapia anti-obesidade. Como tal, o desenvolvimento de antagonistas da grelina é uma das áreas da investigação por parte das companhias farmacêuticas. Será de particular interesse determinar se intervenções que diminuam os níveis circulantes de grelina ou antagonistas da grelina serão efectivos para o tratamento da hiperfagia e obesidade observadas na síndrome de Prader-Willi.

Continua por se determinar se a administração da grelina, análogos da grelina ou agonistas da grelina terão utilidade para tratar condições como a anorexia, caquexia ou gastroparésia (Rodger, 2007).

Estudos recentes realizados por cientistas de duas instituições diferentes, incluindo Eli Lilly e colaboradores, afirmam, independentemente, que descobriram uma nova solução que um dia poderia levar a um novo fármaco para reduzir o apetite. Ambas as equipas de investigação encontraram uma enzima responsável pela adição de um ácido gordo à grelina. Sem esse ácido gordo a grelina pode não ter o mesmo efeito no apetite e na saciedade. Essa enzima foi denominada de GOAT (Gastric O-Acyl Transferase). Era algo que se tentava descobrir desde 1999, quando a grelina foi identificada. A descoberta desta enzima é só o primeiro passo de um longo processo na inovação do tratamento da obesidade. Entretanto, estão a ser testados centenas de compostos, no âmbito de encontrar a molécula que possa bloquear a referida enzima. É um processo que pode ser moroso... Estão a ser realizados estudos no âmbito de tentar desenvolver um inibidor da enzima. Um dos caminhos possíveis poderá ser tentar bloquear a hormona com anticorpos ou, então, tentar bloquear o receptor no cérebro que é responsável pelo sinal de saciedade.

6 - Grelina, Insulina e Leptina – relação

A curva e a amplitude das concentrações pós-prandiais de grelina dependem do estado nutricional do organismo. As concentrações plasmáticas basais de grelina estão aumentadas nos casos de desnutrição, como na caquexia e na anorexia nervosa, enquanto que a obesidade se associa a níveis basais de grelina mais baixos. As mudanças no peso corporal associam-se a mudanças inversas correspondentes das concentrações plasmáticas de grelina, respectivamente (Rosicka e tal., 2003; Mota & Zanesco, 2007).

Uma das explicações para as menores concentrações de grelina nos indivíduos obesos poderá ser a elevação da insulina. O papel inibidor da insulina é suportado por: a) alguns estudos de infusão da insulina; b) estudos no estômago isolado do rato, onde a insulina é um potente inibidor da secreção da grelina; c) a necessidade de repor a insulina para a supressão pós-prandial da grelina na diabetes de tipo 1 (Rosicka e tal., 2003; Mota & Zanesco, 2007).

Ao considerar os dados que se mostram na figura 20 (a), a contribuição da insulina para a supressão da grelina basal parece ter importância nos indivíduos obesos com hiperinsulinemia. A correlação inversa entre insulina e concentrações de grelina nos indivíduos obesos com hiperinsulinemia e sem ela é significativa ($r = -0.371$; $p < 0.0001$).

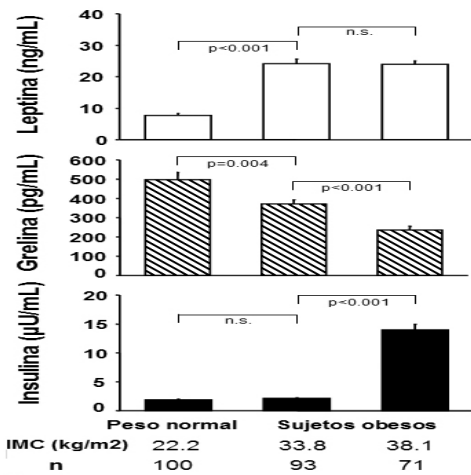


Figura 2: Concentraciones plasmáticas basales de insulina, grelina y leptina en sujetos de peso normal (n = 100, 37 hombres/63 mujeres; 38 ± 1.4 años), obesos normoinsulinémicos (n = 93, 19 hombres/74 mujeres, 46.6 ± 1.3 años) y sujetos obesos hiperinsulinémicos (n = 71, 33 hombres/38 mujeres, 45.5 ± 1.6 años).

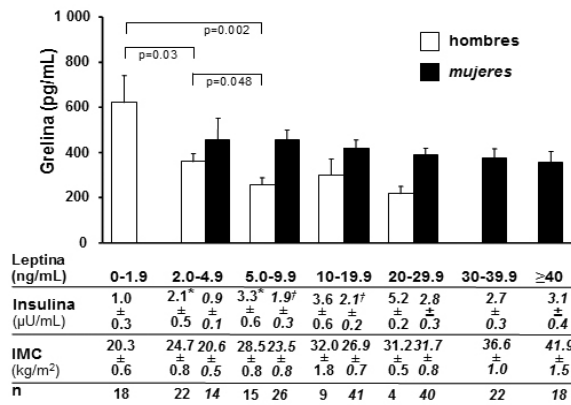


Figura 3: Concentraciones plasmáticas basales de grelina en subgrupos de sujetos no diabéticos normoinsulinémicos de ambos sexos en relación con las concentraciones basales crecientes escalonadas de leptina (medias ± SEM). * = diferencia significativa versus el grupo con leptina de 0-1.9 en hombres; † = diferencia significativa versus el grupo con leptina de 2.0-4.9 en mujeres. Las concentraciones de insulina un poco pero significativamente mayores en hombres y mujeres con IMC creciente no tuvieron impacto sobre la grelina como se mostró antes.²⁵

Figura 20 (a)

Figura 20 (b)

(Erdmam, 2007)

Nos indivíduos obesos as concentrações basais de grelina são mais baixas comparativamente aos controlos de peso normal, o que se associa não só com uma insulina plasmática elevada, mas também com as concentrações elevadas de leptina.

Como a insulina é um inibidor potente da libertação de grelina *in vitro* e *in vivo*, sugeriu-se que a insulina é responsável pela alteração da resposta da grelina. No entanto, numa coorte de indivíduos com sobrepeso e obesos com baixas concentrações basais de insulina (n=93, 19 homens/74 mulheres; idade 46,6 +/- 1,3 anos), comparativamente com as dos indivíduos de peso normal (n = 100, 37 homens/63 mulheres; idade 38.0 ± 1.4 anos) (Figura 20 (a)), existe uma redução importante das concentrações de grelina associada a concentrações elevadas de leptina. Nas mulheres não se observou esta relação inversa com nenhuma concentração de leptina (r = -0.11, não significativo.). Estes dados demonstram uma diferença específica de sexo até agora desconhecida na interação entre leptina e

grelina. Pelo menos nos homens, a leptina parece ser um modulador potente na alimentação naqueles com peso corporal normal ou um sobrepeso moderado, enquanto que nas mulheres e nos homens obesos não se verifica esta função. Pela sua falta de eficácia nos indivíduos obesos, deve considerar-se que o peso corporal esteve, muito provavelmente, mais no nível de ICM de 20 Kg/ m² durante milhões de anos e nunca existiu uma necessidade real de um sistema de controlo com níveis de ICM acima de 30 kg/m². Esta poderia ser, pelos menos, uma explicação possível da aparente “resistência à leptina” na grande maioria dos indivíduos obesos. Além disso, é difícil explicar a relação inversa que não se verifica nas mulheres de peso normal mas, apesar disso, a leptina terá maior importância em outros aspectos, como por exemplo, na regulação da função do aparelho reprodutor.

7 - Sono e Obesidade: correlação com a actividade hormonal da leptina e grelina

7.1 – Aspectos Epidemiológicos

A redução do tempo de sono tornou-se um hábito comum na actualidade, pelas exigências da sociedade moderna. Ao longo de 40 anos, a duração do sono diminuiu de 1,5 a 2 horas nos Estados Unidos. A proporção de jovens adultos com um período de sono inferior a sete horas por noite aumentou de 15,6% em 1960, para 37,1% em 2001-2002.

Vários estudos epidemiológicos recentes correlacionam a curta duração do tempo de sono com o aumento do índice da massa corporal (IMC), em diferentes populações (Taheri, 2006).

Num estudo espanhol realizado em 2000, Vioque e os seus colaboradores mostraram uma associação inversa entre obesidade e duração de sono, com *odds ratio* para a obesidade 24% menor por cada hora adicional de sono. Os autores verificaram que um tempo de sono igual ou inferior a 6 horas por dia aumentava o risco de obesidade. Mesmo controlando-se as variáveis de género, idade e outros factores, o grupo que dormia 6 horas tinha um IMC maior do que o grupo que dormia 9 horas (27,7 kg/m² - Grupo 6h/dia vs. 24,9 kg/m² - Grupo 9h/dia) (Vioque *et al.*, 2000).

Vários estudos prévios defendem que uma duração do sono inferior a 6 horas está associada a um IMC elevado e à obesidade. Baseado nesta hipótese, Hasler e os seus colaboradores realizaram um estudo prospectivo com adultos jovens. A informação foi derivada de 4 entrevistas quando os participantes tinham 27, 29, 34 e 40 anos, num total de 496 adultos jovens. Esse estudo mostrou uma associação negativa entre a duração do sono e o IMC na população avaliada, tendo essas associações persistido após o controlo de potenciais variáveis de confusão, como os antecedentes familiares, problemas de massa corporal, níveis de actividade física e variáveis demográficas. As associações entre duração do sono e obesidade diminuíram depois dos 34 anos de idade. Houve uma tendência ($P = 0,08$) da taxa média de mudança de ganho de massa corporal ser negativamente associada com a taxa média de mudança na duração do sono (Hasler *et al.*, 2004).

Gupta e colaboradores, que conduziram o *Heartfelt Study*, em 2002 investigaram a ligação entre a obesidade e o sono numa amostra de 383 adolescentes dos 11 aos 16 anos, de ambos os géneros. Os resultados mostraram que os adolescentes obesos dormiam menos tempo do que os não obesos ($P < 0,01$). Para cada hora de perda de sono, o *odds ratio* para obesidade obeso aumentou 80% (Gupta *et al.*, 2002).

Em outro estudo realizaram com 1.024 adultos, verificou-se que existia uma relação entre o sono e o IMC no formato de "U" invertido, sugerindo que tanto o excesso como a falta do sono poderiam influenciar o estado nutricional (Taheri *et al.*, 2004).

A tabela 5 mostra estudos da literatura que analisaram a relação entre a duração do tempo de sono e a obesidade.

Tabela 1. Estudos que avaliaram relação entre curta duração do tempo de sono com aumento de massa corporal e obesidade.

Primeiro autor, ano de publicação e país	N	Design	Resultados
Kohatsu, 2006, EUA (16)	990 adultos	Cross-sectional	A duração auto-reportada de sono nas noites durante a semana foi negativamente correlacionada com o IMC.
Patel, 2006, EUA (19)	68.183 adultos	Coorte	Em análises ajustadas por idade e IMC, as mulheres que dormiram 5 horas ou menos apresentaram um ganho de 1,14 kg em comparação às que dormiram 7 horas durante os 16 anos do estudo.
Taheri, 2004, EUA (13)	1.024 adultos	Estudo longitudinal	Uma correlação negativa entre a duração de sono e IMC foi observada, onde pessoas que dormiram menos de 8 horas aumentaram o IMC proporcionalmente.
Cournot, 2004, França (20)	1.658 homens e 1.469 mulheres adultos	Cross-sectional	Foi encontrada uma associação independente e positiva entre IMC e curta duração do tempo de sono em mulheres.
Vieque, 2000, Espanha (10)	814 homens e 958 mulheres	Cross-sectional	Os indivíduos que dormiam 9 horas ou adultos mais por dia apresentaram <i>odds ratio</i> de obesidade menor quando comparados aos que dormiam 6 horas ou menos por dia.
Hasler, 2004, EUA (12)	496 adultos	Estudo prospectivo de coorte	Foi observada uma associação negativa entre duração do tempo de sono e IMC em adultos jovens.
Gangwisch, 2005, EUA (21)	9.588 adultos	Análise longitudinal dos Estudos por Segmento NHANES I de 1982-1984, 1987 e 1992 e análise cross-sectional do estudo de 1982-1994	Os indivíduos com idade entre 32 e 49 anos, com tempo de sono menor de 7 horas, apresentaram IMC maior e estavam mais próximos de serem obesos do que os indivíduos com tempo de sono de 7 horas.
Kripke, 2002, EUA (11)	1,1 milhão de adultos	Cross-sectional	Entre as mulheres, observou-se que o IMC teve uma correlação U-shaped com a duração de sono.
Chen, 2006, Taiwan (22)	656 adolescentes	Cross-sectional, case-control	O padrão adequado de sono (definido como 6-8h de sono por noite em mais de 4 dias de semana/semana) foi associado com eutrofia.
Chaput, 2006, Canadá (23)	422 crianças	Cross-sectional	Quando comparado com crianças que reportaram 12-13 h de sono por dia, o <i>odds ratio</i> ajustado para sobrepeso e obesidade infantil correspondeu a 1,42 para 10,5-11,5 h de sono e 3,45 para 8-10 h de sono.
Knutsson, 2005, EUA (24)	4.486 adolescentes	Cross-sectional	A duração do sono correlacionou-se negativamente ao IMC.
Padéz, 2005, Portugal (25)	4.511 crianças	Cross-sectional	O <i>odds ratio</i> para obesidade em crianças diminuiu em função da duração do tempo de sono (referência de 8 h/dia; 9-10 h/dia: 0,44; 11 h/dia: 0,39).
Vorona, 2005, EUA (14)	1.001 adultos	Estudo prospectivo	Observou-se que uma diferença de 1 hora por semana no tempo total de sono foi equivalente com um aumento de 5,4 na média do IMC.

Tabela 5 - Estudos realizados sobre a relação entre a curta duração do tempo de sono e o aumento do IMC e da obesidade (Taheri, 2006).

7.2 - Influência do sono no controlo da ingestão alimentar

Uma relação entre sono e ingestão alimentar tem sido considerada por diversos estudos actuais. Demonstrou-se, em modelos animais, que estes apresentaram hiperfagia após a privação de sono. Em humanos, o trabalho por turnos e o “*jet leg*”, situações que frequentemente alteram o padrão habitual de sono, estão claramente associados a alterações no padrão da ingestão alimentar (Kohatsu *et al.*, 2006).

Apesar dos mecanismos que estão na base dessas associações não estarem totalmente elucidados, sabe-se que os distúrbios provocados pelas alterações nos horários de sono/vigília influenciam o apetite, a saciedade e, conseqüentemente, a ingestão alimentar, o que parece favorecer o aumento da obesidade. Acredita-se que isso se deva a uma dessincronização ou a desajustes no relógio biológico, o que prejudica a duração e qualidade do sono e, conseqüentemente, modifica o controlo da ingestão alimentar (Taheri, 2006).

Um maior tempo acordado, além de promover as alterações hormonais capazes de aumentar a ingestão calórica, pode possibilitar uma maior oportunidade para a ingestão alimentar. A perda de sono pode também resultar em cansaço, que tende a diminuir o nível de actividade física. Outro potencial mecanismo inclui efeitos na taxa de metabolismo basal (Taheri *et al.*, 2004).

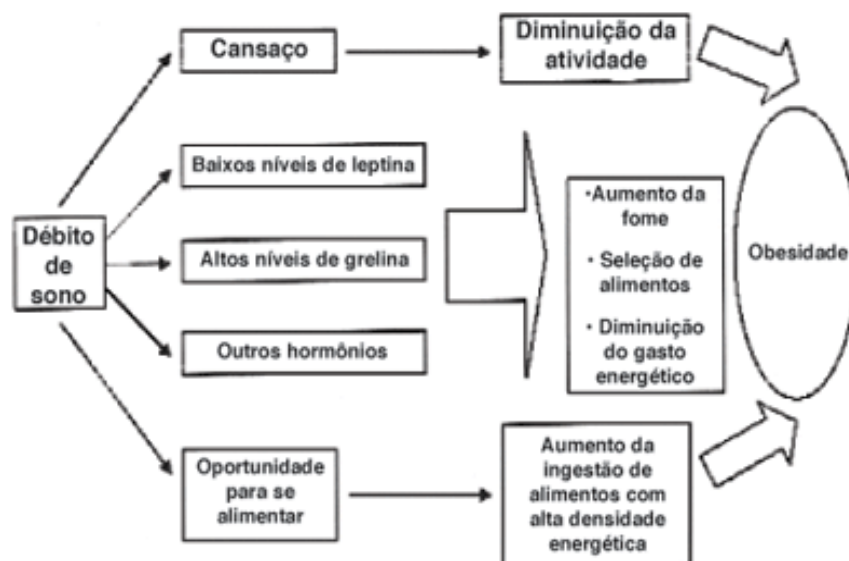


Figura 21 – Mecanismo pelo qual a redução no tempo de sono pode levar à obesidade (Taheri *et al.*, 2004).

7.3 - Alterações endócrinas induzidas pela perda de sono e sua influência no controlo da ingestão alimentar

Estudos recentes têm revelado que a redução do tempo total de sono está associada a dois comportamentos endócrinos paralelos capazes de alterar significativamente a ingestão alimentar: a diminuição da hormona anorexígena - leptina, e o aumento da hormona orexígena - grelina, resultando, assim, no aumento da fome e da ingestão alimentar (Taheri, 2006).

Num ensaio clínico realizado pelo investigador Spiegel e pela sua equipa de colaboradores, a privação de sono em homens foi associada a um aumento de 28% nos níveis da grelina, diminuição de 18% nos níveis de leptina e aumento de 23% no apetite (Spiegel *et al.*, 2004).

A figura 21 demonstra como a privação do sono pode alterar o padrão da leptina, da grelina e, conseqüentemente, o balanço energético.



Figura 22 – Efeito da privação do sono no equilíbrio endócrino, levando a um aumento da ingestão alimentar e da massa corporal (Taheri *et al.*, 2004).

A alteração dos níveis de leptina e grelina é considerada um importante mecanismo capaz de alterar o padrão da ingestão alimentar e levar a desajustes nutricionais. O ritmo e

o sincronismo na secreção da leptina e grelina são importantes para o padrão diário das refeições. Estudos indicam que um padrão rítmico recíproco entre a leptina e a grelina estabelece o ritmo de produção do sistema do neuropeptido Y (NPY), que é o caminho final comum para a expressão do apetite no hipotálamo. A leptina inibe tanto a secreção de grelina quanto o estímulo de alimentação por esta, indicando que a leptina desempenha um papel de comunicação/de feedback entre a periferia e o hipotálamo, para a homeostasia da massa corporal.

Dada a importância da leptina e da grelina no controlo da ingestão alimentar, serão abordadas as suas respectivas acções fisiológicas, e a relação de ambas com o sono.

7.3.1 – Relação no padrão de secreção da hormona Leptina com o sono/privação do sono

Trabalhos recentes em animais têm demonstrado que a leptina pode participar na regulação do sono, diminuindo sistematicamente o sono REM (*rapid eye movement sleep*) e estimulando profundamente o NREM (*non rapid eye movement sleep*). Outros trabalhos têm postulado uma influência directa do sono na libertação de leptina, pois os níveis desta hormona estão elevados durante o sono. Algumas evidências sugerem que esse aumento nocturno é parcialmente uma resposta à ingestão durante o dia; no entanto, acredita-se que o sono, por si só, pode afectar a regulação da leptina, pois estudos demonstraram que uma elevação durante o sono persiste em indivíduos que receberam nutrição entérica contínua, ou mesmo quando o sono acontece durante o dia (Kohatsu *et al.*, 2006; Schussler, 2006).

Outras evidências de estudos realizados em laboratório têm demonstrado que, tanto a privação parcial crónica do sono, como a privação aguda, podem levar a uma diminuição nas concentrações séricas de leptina, indicando uma via inversa na relação leptina/sono.

Num estudo foi avaliado o padrão da secreção da leptina em 11 indivíduos do sexo masculino quando houve um encurtamento do tempo de sono (4 horas) durante seis noites. Os resultados demonstraram que o sono desempenha um importante papel nessa regulação, uma vez que os valores médios e máximos da leptina diminuíram (-19 e -26%, respectivamente) durante a restrição de sono, quando comparados com os valores encontrados em indivíduos que dormiam normalmente (8 horas) (Spiegel *et al.*, 2004).

Noutro estudo longitudinal realizado com 1.024 voluntários, verificou-se que uma redução de 8 para 5 horas no período do sono foi associada à diminuição de 15,5% nos níveis da leptina. A restrição do sono parece também alterar a habilidade da leptina em desencadear um sinal no balanço energético (Taheri *et al.*, 2004).

É possível que a diminuição dos níveis de leptina após a restrição de sono seja uma adaptação ao aumento da necessidade calórica pelo aumento do tempo de vigília. Estudos que envolvam a medição do balanço energético em indivíduos submetidos à perda parcial crónica de sono são necessários para excluir ou não a possibilidade de o estado de débito de sono envolver um aumento significativo na energia gasta. Como a libertação da leptina é inibida pela maior actividade do sistema nervoso simpático, outra possibilidade é que a restrição do sono possa resultar numa diminuição dos seus níveis devido ao efeito inibitório do aumento do fluxo simpático. As alterações na regulação do cortisol e o equilíbrio simpaticovagal, os dois mais importantes indicadores neurobiológicos de resposta ao stress, foram evidentes quando se estudaram indivíduos submetidos a 6 dias na

restrição de sono. Uma associação negativa entre as mudanças nos níveis da leptina e do cortisol é bem documentada em estudos durante a restrição do sono (Crispim *et al.*, 2007).

7.3.2 – Relação no padrão de secreção da hormona Grelina com o sono/privação do sono

Existem evidências actuais que indicam que a grelina também é um factor promotor do sono, induzindo o sono de ondas lentas e a secreção nocturna da hormona do crescimento. Está bem documentado que durante o sono ocorre um aumento dos níveis de grelina, seguido de uma diminuição no período da manhã, mesmo algumas horas antes do desjejum. No entanto, esta questão ainda permanece sem explicação, pois é difícil entender como uma hormona que estimula a fome possa estar aumentada durante o sono. Sugere-se que a grelina poderia apresentar outras funções metabólicas e endócrinas que necessitam ser elucidadas (Crispim *et al.*, 2007).

Tal como acontece com a leptina, o sono parece influenciar o padrão de secreção da grelina, pois altos níveis dessa hormona, durante a manhã, estão relacionados com a curta duração do sono em humanos. Outras evidências mostram que os níveis da grelina são maiores em indivíduos com restrição de sono, comparativamente com aqueles que apresentam um adequado tempo de sono (Crispim *et al.*, 2007).

Num estudo foi demonstrado que um encurtamento do sono (4 horas) por um período de 2 dias em 12 homens saudáveis foi associado com um aumento de quase 28% dos níveis diurnos da grelina (Spiegel *et al.*, 2004).

Em outro estudo com ratos de laboratório, analisaram-se as concentrações de grelina plasmática e hipotalâmica antes e após a privação de sono. Foi observado que a grelina hipotalâmica apresentou mudanças durante e após a privação de sono. A quantidade da grelina do hipotálamo aumentou durante a experiência e caiu para níveis abaixo do basal após a privação de sono. Já a grelina plasmática aumentou durante o estado de privação de sono (Crispim *et al.*, 2007).

Alguns trabalhos sugerem que os níveis elevados da grelina em resposta à restrição de sono podem ser uma adaptação normal do organismo para uma maior necessidade de ingestão calórica, em função do maior tempo que o indivíduo permanece no estado de vigília; porém, essa hipótese deve ser melhor investigada. Com base nesses dados, observa-se claramente que um aumento na relação grelina/leptina é considerado, pela literatura actual, o principal factor que pode desencadear um aumento da fome, quando se está perante uma alteração do padrão habitual de sono (Spiegel *et al.*, 2004).

7.4 – Efeito da restrição de sono nas escolhas alimentares

Algumas evidências apontam para o facto de que a privação de sono parece aumentar não só o apetite, como também a preferência por alimentos mais calóricos (Crispim *et al.*, 2007). Um dos estudos já previamente citados demonstrou que o apetite por nutrientes que continham alta quantidade de hidratos de carbono, incluindo doces, aperitivos salgados e tubérculos, aumentou de 33 para 45%, mas o apetite por frutas, vegetais e alimentos com alta quantidade de proteínas foi pouco afectado (Spiegel *et al.*, 2004). Em alguns estudos observou-se uma grande preferência pelo consumo de lanches rápidos e calóricos durante o horário de trabalho nos trabalhadores nocturnos. Essa preferência é bastante preocupante, pois além dos indivíduos com perda de sono apresentarem um padrão hormonal predisponente para uma ingestão calórica aumentada, o preenchimento dessas calorias tende a ser feito com alimentos de baixa qualidade nutricional (Spiegel *et al.*, 2004).

Portanto, tendo em conta os estudos acima mencionados, foi possível observar que o encurtamento do tempo de sono, muito comum nas sociedades modernas, é um factor predisponente para o aparecimento da obesidade. A diminuição do tempo de sono pode modificar o padrão endócrino que sinaliza fome e saciedade, por meio da diminuição dos níveis da leptina e aumento nos níveis da grelina, e até mesmo alterar as escolhas alimentares. Dessa forma, a modificação do padrão de sono pode levar a desajustes endócrinos que induzem ao aparecimento da obesidade. Por se tratar de uma área de estudo

relativamente recente, existe a necessidade da realização de mais estudos que esclareçam a real influência do sono nos diversos factores responsáveis pelo controlo da massa corporal. Dessa forma, um tempo adequado de sono parece ser essencial para a manutenção do estado nutricional e deve ser estimulado pelos profissionais de saúde (Crispim *et al.*, 2007).

8 - Conclusão

Hábitos da cultura humana moderna, tais como alimentação inadequada e sedentarismo, atingem também países em desenvolvimento como os EUA, Brasil e países europeus, onde a denominada transição nos padrões nutricionais, com a decorrente redução da desnutrição e aumento da obesidade (considerada uma epidemia mundial), podem já ser identificadas. Isso torna-se um problema de saúde pública, uma vez que a obesidade é um dos principais factores de risco para inúmeras doenças prevalentes na sociedade moderna.

As recentes investigações envolvendo, nomeadamente, a descoberta da leptina e da grelina, abrem novos campos de estudo para o controlo da obesidade, principalmente nas áreas de nutrição e metabolismo. Portanto, o aprofundamento dos conhecimentos sobre essas hormonas torna-se de grande relevância na manutenção e preservação da qualidade de vida da população, podendo proporcionar novas abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade.

Constata-se que as perspectivas do uso da leptina recombinante em humanos devem ser vistas como uma opção futura de tratamento. Por um lado, a visível perda de peso observada em pacientes com deficiência congénita da leptina, após a administração desta, reforça a importância desta hormona na regulação do peso e do apetite. Por outro lado, os resultados dos estudos clínicos em pacientes obesos sugerem que existem pessoas com diferentes graus de susceptibilidade aos efeitos da leptina. Seguramente, ainda há muito que se investigar sobre a complexidade da acção da leptina. Por exemplo, é preciso esclarecer qual a importância de todos os péptidos que actuam no circuito hipotalâmico que regula o peso e que interage com a leptina. Finalmente, a identificação dos factores de

transcrição, envolvidos na regulação do gene da leptina, poderão ser alvos de fármacos que facilitem a sua acção terapêutica na obesidade.

Conclui-se, portanto, que a leptina é um dos factores envolvidos no desenvolvimento da obesidade, em grande parte, pela resistência a esta hormona. Contudo, um maior número de trabalhos científicos serão necessários para o esclarecimento das alterações séricas da leptina nos estados de jejum e pós-prandiais.

A descoberta da grelina também não foi menos importante. Tendo em consideração que a grelina é um sinal major para a estimulação da ingestão de alimentos, promovendo um balanço energético positivo, bem como um ganho de peso, será razoável esperar que antagonistas do receptor da grelina irão bloquear os sinais que estimulam o apetite vindos do trato gastrointestinal para o cérebro e, portanto, actuando como terapia anti-obesidade. Como tal, o desenvolvimento de antagonistas da grelina é uma das áreas de interesse para investigação por parte das companhias farmacêuticas. Será de particular interesse determinar se intervenções que diminuam os níveis circulantes de grelina ou antagonistas da grelina serão efectivos para o tratamento da hiperfagia e obesidade observadas na síndrome de Prader-Willi.

Uma relação entre sono e ingestão alimentar tem sido considerada por diversos estudos actuais. A redução do tempo total de sono está associada a dois comportamentos endócrinos paralelos capazes de alterar significativamente a ingestão alimentar: a diminuição da hormona anorexígena - leptina, e o aumento da hormona orexígena - grelina, resultando, assim, no aumento da fome e da ingestão alimentar (cujo resultado final se traduzirá num ganho de peso).

A obesidade é um tema muito vasto, que envolve múltiplas áreas distintas. É um problema de Saúde Pública, sendo a raiz de muitos outros problemas de saúde. Há muito ainda por saber quer sobre a fisiopatologia, quer no que diz respeito ao tratamento da obesidade. A leptina e grelina são duas descobertas relativamente recentes, estão ainda muitos ensaios a decorrer, havendo ainda uma infinidade de aspectos a explorar...

Aí reside uma das minhas motivações, entre várias, para a realização desta Tese com esta temática. A obesidade é um problema actual que está a tomar proporções assustadoras e que está por detrás de muitas das doenças e causas de morbimortalidade nos dias de hoje, por todo o Mundo.

9 - Referências Bibliográficas

Ainslie, D.A. *et al.*, 2000, “Short-term, high- fat diets lower circulating leptin concentrations in rats”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 71, pp. 438-442.

Auwerx, J. & Staels, B., 1998, “Leptin”, *The Lancet*, vol. 351, pp. 737-42.

Bullmore, E, Farooqi, I., Keogh, J, *et al.*, 2007, “Leptin regulates striatal regions and human eating behavior”, *Science*, vol. 317, pp. 1355.

Carrascosa, A. & Yest, D., 1999, “Leptina: una hormona del tejido adiposo”, *Rev Chil*, vol. 26, suppl 1.

Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, *et al.* 2001, “Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in humans breast carcinomas and cell lines.” *J Clin Endocrinol Metab.*, vol. 86, suppl. 4, pp. 1738-45.

Chapelot, D. *et al.*, 2000, “An endocrine and metabolic definition of the intermeal in humans:evidence for a role of leptin on the prandial pattern through fatty acid disposal.”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 72, pp. 421-431.

Chen, K, Li, F, Li, J, *et al.*, 2006, “Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin, *Nat Med*, vol. 12, pp. 425.

Crispim C A, Zalcman I, Dáttilo M, Tufiks S, Mello M T, *et al.*, 2007, “Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura”, *Arq Bras Endocrinol Metab* vol. 51, suppl. 7, pp. 1041-1049.

Cummings, DE, Clement, K, Purnell, JQ, *et al.*, 2002, “Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome.”, *Nat Med*, vol. 8, pp. 643.

DelParigi, A, Tschop, M, Heiman, ML, *et al.*, 2002, “ High circulation ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome.” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 87, pp. 5461.

Diabetes In Control.com, 2008, “Lilly deiscovers breakthrough to control the hunger hormone”, [Online] Available at <http://www.diabetesincontrol.com/results.php?storyarticle=5757>

Marzo, V., *et al.*, 2001, “Leptin- regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake.” *Nature*, vol. 12, n.410, pp. 822-825.

Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C.H., Prentice, A.M., *et al.*, 1999, “Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency.”, *N Engl J Med*, vol. 341, pp. 879-84.

Farooqi, IS, Keogh, JM, Kamath, S, *et al.*, 2001, “Partial leptin deficiency and human adiposity”, *Nature*, vol. 414, pp. 34.

Farooqi, IS, Wangensteen, T, Collins, S, *et al.*, 2007, “Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor”, *N Engl J Med*, vol. 356, pp.237.

Flier, J., 2004, “Obesity Wars: molecular progress confronts na expanding epidemic.” *Cell Press*, vol. 116, pp. 337-350.

Flier JS, Elmquist JK., 2004, “A good nights sleep: future antidote to the obesity epidemic?” *Ann Intern Med*, vol. 141, pp. 885-6.

Fried, SK, *et al.*, 2000, “Regulation of leptin production in humans.”, *The Journal of Nutrition*, pp. 3127-3131.

Gale, S M, Castracane, D V, Mantzoros, C S, 2004, “Grelina e Controle da Energia de Homeostase”, *NewsLab*, vol. 64, pp.130-138.

George A. & Bray, MD, 2007, Gut Signals and Energy Balance: Ghrelin, Peptide YY, Leptin, and Amylin (Slides With Transcript), Medscape.com

Georg, AB, 2008, "Drug Therapy of obesity", UpToDate, [Online] Available at:
www.UptToDate.com

George, A., 2008, "Physiology of Leptin", [Online] Available at
www.UpToDate.com

González-Barranco, J., 2000, "Leptina y obesidad", *Rev Invest Clin*, vol. 52, suppl. 2, pp. 113-114.

Gupta NK, Mueller WH, Chan W, Meininger JC et al., 2002, "Is obesity associated with poor sleep quality in adolescents?" *Am J Hum Biol*, vol. 14, pp. 762-8.

Guyton, AC, Hall, JE, 2002, *Tratado de fisiologia médica*, Guanabara Koogan.

Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma A, Ajdacic V, Eich D, et al., 2004, "The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study." *Sleep*, vol. 27, pp. 661-6.

Heymsfield, SB, et al., 1999, "Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial." *Jama*, vol. 282, pp.1568-1575.

Hukshorn, CJ & Platenga, MS, 2003, "Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energyrestricted, overweight men.", *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 77, pp. 771-776.

Inui, A, Asakawa, A, Bowers, CY, et al., 2004, "Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of stomach as an endocrine organ.", *Faseb*, vol. 18, pp. 439.

Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK & Richard EL., 2004, "Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal weight young women." *J Clin Endocrinol Metabol*, vol. 89, suppl. 6, pp. 2659-64.

Lopes, IM, et al., 2004, "Aspectos genéticos da obesidade." *Revista de Nutrição*, vol. 17, n.3, p.327-338.

Kohatsu ND, Tsai R, Young T, Vangilder R, Burmeister LF, Stromquist AM, *et al.*, 2006, "Sleep duration and body mass index in a rural population.", *Arch Intern Med*, vol. 166, pp. 1701-5.

Maurigeri D, Bonanno MR, Speciale S, Santangelo A, Lentini A, Russo MS, *et al.*, 2002, "The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric.", *Arch Gerontol Geriatr.*, vol. 34, suppl. 1, pp. 47-54.

Minokoshi, Y., Inokoshi, Y. *et al.*, 2002, "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase.", *Nature*, vol.17, n.415, p.339-343.

Mockus I., 2001, "Leptina: Regulación y Asociaciones en la Obesidad." *Salud UIS*, vol. 33, pp. 84-89.

Monteiro, C, Conde, W, Castro, I., *et al.*, 2003, "A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975-1997)", *Caderno de Saúde Pública*, vol. 19, suppl. 1, pp. 67-75.

Mota, G. & Zanesco, A., 2007, "Leptina, Grelina e Exercício Físico", *Aarq Bas Endocrinol Metab*, vol. 51, suppl. 1, pp. 25-32.

Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, *et al.* 2001, "Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers". *Am J Physiol.*, vol. 280, suppl. 5, pp. 1483-7.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, *et al.* 2001, "A role for ghrelin in the central regulation of feeding." *Nature*, vol. 409, pp.194-8.

Nammi, S, *et al.*, 2004, "Obesity: an overview on its current perspectives and treatment options." *Nutrition Journal*, vol. 3, suppl. 3, pp. 424-451.

Negrão, A.B. & Licinio, J., 2000, "Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios", *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*, vol. 44, suppl. 3, pp. 205-214.

Negrao AB & Licinio J., 2000, "Obesity: on the eve of a major conceptual revolution." *Drug Discov Today*, vol. 5, pp. 177-9.

Neto, B, Pareja, J, 2006, "Mecanismos hormonais do controlo de peso corporal e suas possíveis implicações para o tratamento da obesidade", *Einstein*, suppl. 1, pp. 18-22.

Nicholls, RD & Knepper, JL., 2001, "Genome organization, function, and imprinting in Prader-Willi and Angelman syndromes.", *Annu Rev Genomics Hum Genet*, vol. 2, pp. 153.

Oliveira, C, *et al.*, 2004, "Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência." *Revista de Nutrição*, vol. 17, suppl. 2, pp. 237-245.

Paracchini, V. & Pedotti, P., 2005, "Genetics of leptin and obesity: a huge review." *American Journal of Epidemiology*, vol. 162, n. 2, pp. 101-114.

Pirisi, A., 2002, "Leptin linked to blood clots in obesity", *The Lancet*, vol. 359, pp. 1215.

Pisabarro R. *et al.*, 1999, "Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya.", *Rev Med Uruguay*, vol. 15, pp. 43-48

Produção da Leptina a partir do seu precursor. [Online], Available at: www.qmc.ufsc.br

Representação tridimensional da Grelina, [Online], Available at www.novaciencia.com/wp-content/Proteina

Rodger, AL, 2007, "Ghrelin", [Online] Available at www.UpToDate.com

Romero, C & Zanesco, A., 2006, "O papel das hormonas leptina e grelina na génese da obesidade.", *Revista de Nutrição*, vol. 19, suppl. 1, pp. 85-91.

Rosicka M, Krsek M, Matoulek Z, Jarkovska Z, Marek J, Justova V, *et al.*, 2003, "Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels.", *Physiol Res.*, vol. 52, suppl. 1, pp. 61-6.

Salbe AD, Tshop MH, Delparigi A, Venti C & Tataranni PA, 2004, "Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and *ad libitum* food intake.", *J Clin Endocrinol Metabol*, vol. 89, suppl. 6, pp. 2951-6.

Sánchez-Muniz FJ, Espárrago M, Bastida S, 2005, Nutrición en la infancia e prevención en el adulto, *Nutrición Hospitalaria*, Vol. 20, supp.1, vol. 20, pp. 59-83.

Sandoval DA, Davis SN., 2003, "Leptin: metabolic control and regulation." *J Diab Compl.*, vol. 17, suppl. 2, pp.108-13.

Schussler P, Uhr M, Ising M, Weikel JC, Schmid DA, Held K, *et al.*, 2006, "Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans.", *Psychoneuroendocrinology*, vol. 31, pp. 915-23.

Simón, E. & Del Barrio, A.S., 2002, "Leptina y Obesidad.", *Anales Sis San Navarra*, vol. 25, suppl. 1, pp. 53-64.

Spiegelman, B & Flier, J, 2001, "Obesity and the regulation of energy balance.", *Cell Press*, vol. 104, pp. 531-543.

Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E., *et al.*, 2004, "Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite." *Ann Intern Med*, vol. 141, pp. 846-50.

Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E., *et al.*, 2004, "Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index.", *PLoS Med*, vol. 1, pp. 210-7.

Taheri S., 2006, "The link between short sleep duration and obesity: we should recommend more sleep to prevent obesity.", *Arch Dis Child*, vol. 91, pp. 881-4.

Tartaglia L.A., 1997, "The leptin receptor", *J Biol Chem* 1997; vol. 272, pp. 6093-6096.

Tirapegui, J, e tal., 2004, “Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético”, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* vol. 40, suppl. 3, pp. 273-287.

Ukkola O & Poykoo S., 2002, “Ghrelin, growth and obesity.” *Ann Med.* , vol. 34, suppl. 2, pp. 102-8.

Van Der, Lely AJ, Tschop, M, Heiman, ML & Ghingo, E., 2004, “Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin.”, *Endocr Rev*, vol. 25, pp. 426.

Vieira, V, *et al.*, 2005, “Elevated atopy in healthy obese women.”, *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 82, pp. 504-509.

Vioque J, Torres A, Quiles J., *et al.*, 2000, “Time spent watching television, sleep duration and obesity in adults living in Valencia, Spain.” *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 24, pp. 1683-8.

Wren, AM, Seal, LJ, Cohen, MA, *et al.*, 2001, “Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans.”, *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 86, pp. 5992.

Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, Masuzaki H, Itoh H, Ebihara K, *et al.*, 2000, “Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin.” *J Clin Invest*, vol. 105, pp. 749-55.

Zhang, JV, Ren, PG, Avsian-Kretchmer, O, *et al.*, 2005, “Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin’s effects on food intake.”, *Science*, vol. 310, pp. 996.

