

# O PAPEL DA LEPTINA NA REGULAÇÃO DA HOMEOSTASIA ENERGÉTICA

Mónica SOUSA, Carmen BRÁS-SILVA, Adelino LEITE-MOREIRA

## RESUMO

Com o aumento do número de casos de obesidade, torna-se fundamental compreender os mecanismos pelos quais várias hormonas e neurotransmissores influenciam o balanço energético, tema que tem sido alvo de intensa pesquisa. Estudos recentes têm implicado a leptina como um controlador crucial do peso corporal. A leptina é uma hormona constituída por 167 aminoácidos, é produzida principalmente pelos adipócitos e os seus níveis circulantes aumentam proporcionalmente ao aumento do tecido adiposo. A leptina circulante transmite ao hipotálamo informação respeitante à quantidade de energia armazenada no tecido adiposo, suprimindo o apetite e afectando o dispêndio energético. Evidências demonstram que esta hormona também está envolvida na regulação de vários processos fisiológicos como a reprodução, a angiogénese, a resposta imune, a hematopoiese e a formação óssea. A leptina actua através dos receptores da leptina que estão ubiqüitariamente distribuídos, explicando assim a sua função pleiotrópica. Nesta revisão, pretendemos sumariar os recentes desenvolvimentos no conhecimento das acções da leptina, com particular atenção aos aspectos relacionados com os mecanismos fisiológicos e moleculares que regulam a homeostasia energética, assim como as suas implicações na fisiopatologia dos distúrbios associados a alterações do peso.

## SUMMARY

### THE ROLE OF LEPTIN IN THE REGULATION OF ENERGY BALANCE

As a growing number of people suffer from obesity, understanding the mechanisms by which various hormones and neurotransmitters have influence on energy balance has been the subject of intensive research. Recent experimental studies have implicated leptin as a crucial controller of body weight. Leptin is a 167-aminoacid peptide hormone, which is mainly produced by adipocytes, and its levels in the circulation are increased in proportion to fat mass. Circulating leptin conveys information to the hypothalamus regarding the amount of energy stored in adipose tissue, suppressing appetite and affecting energy expenditure.

Considerable evidence shows that this hormone is also involved in the regulation of several physiological processes such as reproduction, angiogenesis, immunity, hematopoiesis and bone remodelling. Leptin acts through leptin receptors that are ubiquitously distributed and hence explain the pleiotropic roles of leptin.

In the present review, we will summarize the recent developments in the leptin field, with particular attention to aspects related with physiological and molecular mechanisms regulating energy homeostasis, as well as their implications in the pathophysiology of weight disorders.

M.S., C.B.S., A.L.M.: Faculdade de Ciências da Nutrição. Universidade do Porto.  
C.B.S., A.L.M.: Serviço de Fisiologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

© 2009 CELOM

## INTRODUÇÃO

Actualmente a obesidade é o problema nutricional mais prevalente no mundo inteiro, crescendo exponencialmente a ponto de constituir uma ameaça efectiva em termos de morbidade e mortalidade. A presença de obesidade extrema em animais e humanos com mutações do gene e do receptor da leptina, demonstrada em diversos estudos, chamou a atenção para o facto de que a produção e actividade normais desta hormona têm um papel crucial na manutenção do balanço energético<sup>1</sup>.

A leptina foi descoberta em Dezembro de 1994 no laboratório do cientista Jeffrey Friedman da Universidade Rockefeller em Nova Iorque, através de uma técnica denominada *positional cloning*<sup>2</sup>. O seu nome deriva da palavra grega *leptos*, que significa *magro*, uma vez que se verificou que a sua administração exógena a animais de experimentação reduzia a massa gorda<sup>3</sup>. A leptina é uma proteína constituída por 167 aminoácidos, tem um peso molecular de aproximadamente 16Kd e possui uma estrutura terciária com um conjunto de quatro hélices<sup>2</sup>. Esta hormona tem um alto grau de homologia entre diferentes espécies sendo também análoga na estrutura a outras citocinas<sup>1</sup>.

O gene humano deste peptídeo (gene ob: *obese gene*) está localizado no cromossoma 7 (7q31.3)<sup>4</sup>, o seu ADN tem mais de 15000 pares de bases e possui três exões separados por dois intrões. A região que codifica para a síntese da leptina encontra-se nos exões 2 e 3<sup>5</sup>.

A leptina tem sido implicada na regulação de vários mecanismos biológicos, entre os quais a reprodução<sup>6</sup>, a resposta imune e inflamatória<sup>7</sup>, a hematopoiese, a angiogénese<sup>8</sup> e a formação óssea<sup>9</sup>, mas o seu papel mais relevante e mais intensivamente estudado, diz respeito à regulação da ingestão alimentar e à homeostasia energética.

De acordo com o conceito clássico, o comportamento de ingestão alimentar está sob o controlo de dois centros hipotalâmicos com funções opostas: uma área hipotalâmica lateral, denominada *centro da fome ou do apetite*, e uma área ventromedial, conhecida como *centro da saciedade*<sup>10,11</sup>. Este modelo de *duplo centro* é hoje em dia considerado reductor, uma vez que é reconhecido que os sinais derivados do sistema gastrointestinal e das reservas energéticas são recebidos e integrados por diversos circuitos neuronais no hipotálamo, tronco cerebral e outras regiões do cérebro<sup>11</sup>.

Neste artigo é nosso objectivo fazer uma revisão acerca da contribuição da leptina para os mecanismos de regulação da ingestão alimentar e do balanço energético.

**Síntese e Secreção de Leptina** – A geração do sinal da leptina pode ser regulada em múltiplos níveis pós-

translacionais, incluindo a síntese, o armazenamento nos tecidos, o metabolismo e a secreção.

**Tecidos produtores de leptina** – A leptina é produzida predominantemente, mas não exclusivamente, pelo tecido adiposo branco e posteriormente lançada para a corrente sanguínea. Foram já identificados outros locais de síntese que incluem o tecido adiposo castanho, o epitélio gástrico, o osso (osteoblastos), o epitélio mamário, a placenta, o fígado, o coração, as células dos folículos capilares<sup>12,13</sup>. Em alguns destes casos, é provável que o alvo seja local, ou seja, pensa-se que a acção seja parácrina em vez de endócrina<sup>12</sup>.

**Regulação da síntese e da secreção de leptina** – A secreção de leptina pode ocorrer por via regulada, dependente da exocitose de vesículas contendo leptina pré-sintetizada, ou por via constitutiva, que requer síntese proteica *de novo*<sup>14</sup>.

A síntese e a secreção de leptina são reguladas por uma série complexa de sinais neuroendócrinos, endócrinos e parácrinos. Os mecanismos bioquímicos e moleculares subjacentes à síntese e à secreção deste peptídeo não estão completamente definidos, contudo, têm sido identificados vários reguladores positivos e negativos da produção de leptina pelos adipócitos. Os factores estimuladores incluem a insulina, os glicocorticóides, o factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a prolactina, os agonistas do receptor tipo A1 da adenosina e os estrogénios. Por outro lado, as catecolaminas, os androgénios, os agonistas dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos e do receptor  $\alpha$  dos peroxissomas activado por estímulos proliferativos (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* , PPAR- $\alpha$ ), bem como, os ésteres de forbol e possivelmente as hormonas tiroideias constituem reguladores negativos. De salientar que dependendo da localização, o tecido adiposo responde de forma diferente a estes agentes. É o caso da maior resposta à estimulação da insulina e da menor resposta à estimulação dos glicocorticóides por parte dos adipócitos subcutâneos em relação aos adipócitos omentais<sup>14</sup>.

A taxa de produção de leptina está relacionada com a quantidade de tecido adiposo. Esta hormona circula no plasma em quantidades proporcionais à quantidade de tecido adiposo, e o tamanho do adipócito parece ser o maior determinante para a síntese de leptina (adipócitos maiores libertam maior quantidade de leptina, enquanto que os mais pequenos libertam menor quantidade)<sup>15</sup>. Desta forma, no decurso da expansão do tecido adiposo para além do seu *setting point* (sinal de excesso de energia armazenada), ocorre um aumento da síntese e secreção de

leptina. Inversamente, uma perda rápida de massa gorda leva a uma inibição da secreção de leptina, com consequente aumento do apetite e diminuição do gasto energético. Assim, as concentrações de leptina aumentam com a sobrealimentação e diminuem em situações de fome<sup>16</sup>.

Adicionalmente, a concentração de leptina no plasma está sujeita a uma grande variabilidade individual que é independente da quantidade de massa gorda. Factores como a idade, o género, a prática de exercício físico, a ingestão calórica e o índice de massa corporal (IMC) influenciam de forma fisiológica as concentrações de leptina<sup>13</sup>. O género, por exemplo, é um factor importante relacionado com a concentração sérica desta hormona, tendo as mulheres concentrações marcadamente mais elevadas do que os homens com o mesmo índice IMC. Este facto é devido não apenas à maior percentagem de gordura subcutânea nas mulheres (a expressão de leptina é maior na gordura subcutânea do que na visceral), mas também a uma influência directa das hormonas sexuais, nomeadamente os estrogénios, na secreção de leptina<sup>17</sup>.

Relativamente ao comportamento alimentar, períodos curtos (12h) ou longos (duas ou oito semanas) de sobrealimentação resultam num aumento da expressão de leptina no adipócito e da leptina circulante em pessoas saudáveis<sup>13</sup>.

**Ritmo pulsátil da secreção de leptina** – A leptina tem uma secreção pulsátil e sujeita a uma variação diurna, o que poderá estar relacionado com o ritmo circadiano intrínseco, o horário das refeições e/ou com o ciclo sono-vigília. No Homem, a secreção aumenta ao longo do dia (hábitos diurnos), enquanto que nos roedores, que têm hábitos nocturnos, os níveis de leptina plasmática apresentam baixos valores no começo e valores relativamente altos no final da fase activa (fase nocturna). Estas observações podem significar que esta hormona está envolvida na organização temporal da ingestão alimentar, particularmente durante o começo da fase escura (activa) dos ratos<sup>18</sup>. Por outro lado, pensa-se que a leptina pode não estar relacionada com o iniciar da refeição, mas sim com o seu término e, consequentemente, com seu tamanho<sup>16</sup>.

Em animais sazonais, o aumento da ingestão de alimento e o ganho de peso nos dias longos (Verão) estão relacionados com níveis elevados de leptina em circulação; a diminuição da ingestão e a perda de peso nos dias curtos (Inverno), estão associados com uma baixa concentração de leptina sérica. Criticamente, estes ciclos estão relacionados com alterações reversíveis na sensibilidade à leptina: é observada uma alta sensibilidade nos dias curtos e relativa insensibilidade nos dias longos<sup>19</sup>.

### Receptores e Vias de Transdução do Sinal

A leptina actua através da ligação a um receptor (OB-R) da família dos receptores das citocinas. A sequência de ADN para o OB-R é codificada pelo gene *db* (*diabetes*) localizado no cromossoma 1 (1p31)<sup>20</sup>. Até à data foram identificadas seis isoformas deste receptor (de OB-Ra a OB-Rf), geradas por *splicing* alternativo e processamento pós-translacional, porém apenas a isoforma longa OB-Rb tem um domínio de sinalização intracelular, pelo que é a única a originar a cascata de transdução de sinal. As outras isoformas parecem actuar como sequestradores e transportadores ligando-se à leptina sem consequente transdução do sinal.

A sinalização intracelular induzida pela ligação da leptina ao OB-Rb parece estar associada à activação das vias JAK/STAT (*janus activated kinase/signal transducers and activators of transcription*). Na ausência da hormona, os receptores apresentam-se como monómeros; quando a leptina se liga ao domínio extracelular do receptor, dois monómeros juntam-se formando um dímero. A dimerização dos domínios extracelulares faz com que os intracelulares também se unam. A cada um dos domínios intracelulares está associada uma proteína cinase JAK2 na forma inactiva<sup>21</sup>. Assim, com a dimerização do receptor duas JAKs2 são activadas e fosforilam resíduos chave uma da outra e subsequentemente fosforilam outros substratos, como os STATs e o próprio receptor. As STATs ligam-se aos resíduos de fosfotirosina do complexo receptor-JAK, são fosforiladas num resíduo de tirosina próximo do terminal carboxílico e dissociam-se do complexo sinalizador. Por fim, duas proteínas STAT fosforiladas juntam-se formando dímeros que têm maior afinidade para locais de ligação específica que os monómeros. Os dímeros migram para o núcleo e ligam-se a locais específicos do ADN de forma a regular a expressão génica<sup>21,22</sup> (Figura 1).

A activação do receptor da leptina também induz a expressão de SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*) que inibe a transdução de sinal atrás explicada. O SOCS-3 liga-se a um resíduo específico de tirosina (Tyr<sub>985</sub>) do OB-Rb para mediar a inibição do sinal OB-Rb → STAT3; o SOCS-3 também se liga a um local separado na JAK2<sup>22</sup>.

O receptor da leptina está expresso no cérebro, nos plexos coroideus e em regiões hipotalâmicas como o núcleo arqueado, regiões paraventricular e ventromedial que estão relacionadas com a regulação do balanço energético. Adicionalmente, o OB-R está expresso em diversos tecidos periféricos, nomeadamente no tecido adiposo, no pulmão, no rim, no fígado, no pâncreas, nos testículos, no músculo esquelético, nas células hematopoiéticas, na vasculatura, no estômago e na placenta<sup>13</sup>. Esta distribuição ubiqüitária está subjacente às acções pleiotrópicas da leptina.

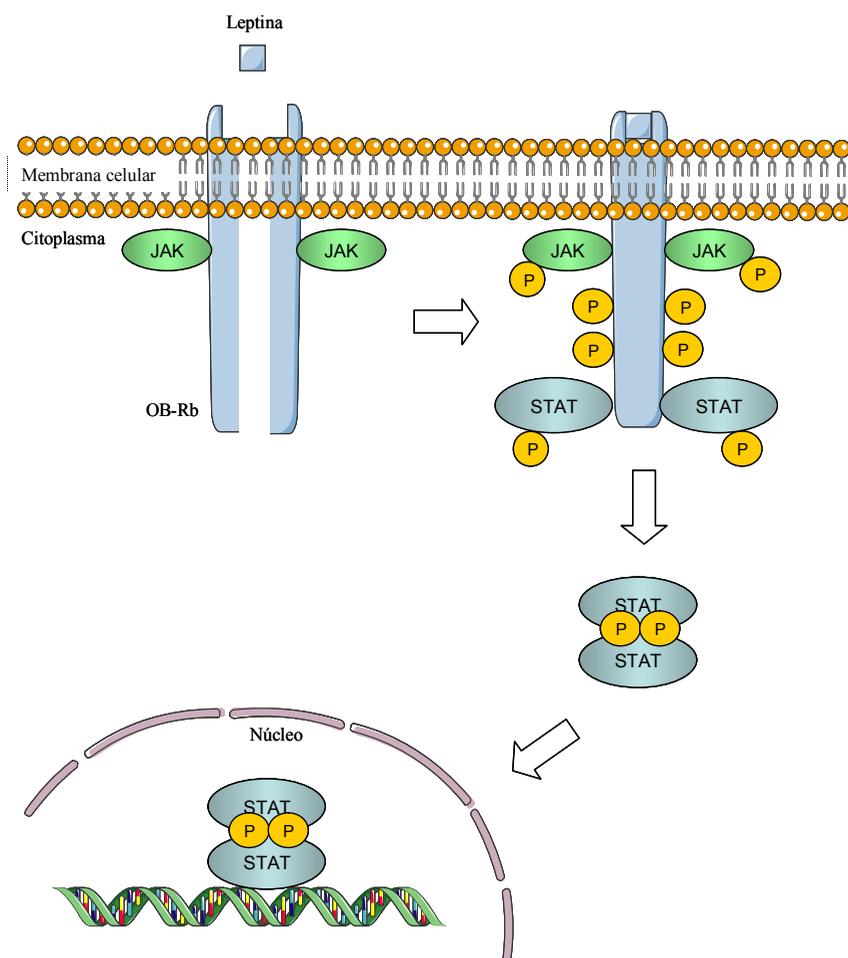


Fig. 1 – Efeito da ligação da leptina ao seu receptor. Adaptado de Fruhbeck G, 2006<sup>22</sup>. Quando a leptina se liga ao domínio extracelular do receptor OB-Rb, dois monómeros juntam-se formando um dímero. A cada um dos domínios intracelulares está associada uma proteína cinase JAK2 (janus activated kinase 2) na forma inactiva. Com a dimerização do receptor duas JAKs2 são activadas e fosforilam resíduos chave uma da outra. Após a activação das JAKs, estas fosforilam os STATs (signal transducers and activators of transcription) e o próprio receptor. Duas proteínas STAT fosforiladas juntam-se formando dímeros que migram para o núcleo, ligando-se a locais específicos do ADN de forma a regular a expressão génica. OB-Rb, isoforma b do receptor da leptina; P, fósforo.

### Regulação do Apetite e do Gasto Energético

O hipotálamo é reconhecidamente o principal centro regulador da ingestão alimentar e do gasto energético. Desta forma, segundo a visão actual dos mecanismos de controlo da homeostasia energética, o apetite e a energia armazenada são regulados por mecanismos humorais e neurais, que são integrados e interpretados no hipotálamo. O núcleo infundibular ou arqueado (ARC), localizado no terceiro ventrículo hipotalâmico, possui dois conjuntos de neurónios interrelacionados, sendo que um destes conjuntos induz efeitos orexigénicos e outro induz efeitos anorexigénicos. Nos neurónios estimuladores do apetite são sintetizados dois neurotransmissores: o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado com o agouti

(AgRP). O NPY actua directamente no núcleo paraventricular (PVN), levando a um aumento do apetite e uma inibição da actividade do sistema nervoso simpático e da produção de calor, favorecendo, assim, um ganho ponderal. Por sua vez, o AgRP actua indirectamente bloqueando os receptores melanocórticos tipo 4 (MC4R), receptores supressores do apetite no PVN<sup>11</sup>.

O circuito supressor do apetite inclui o transcripto regulado da cocaína anfetamina (CART), que é sintetizado por neurónios do ARC e do PVN e, principalmente, a proopiomelanocortina (POMC), que é precursora das melanocortinas, nomeadamente de hormona estimuladora dos melanócitos tipo  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH). Esta actua essencialmente através dos MC4R e, de uma forma menos proeminente, através dos MC3R, inibindo o apetite<sup>11</sup>.

A leptina plasmática atravessa a barreira hematoencefálica através de um sistema de transporte saturável que se pensa ser mediado pelos receptores OB-Ra e OB-Rc<sup>23</sup>. A posterior ligação a receptores hipotalâmicos (OB-Rb) vai estimular uma cascata de sinalização específica, que resulta na inibição de vários neuropeptídeos orexigénicos e na estimulação de vários peptídeos anorexigénicos. Os neuropeptídeos orexigénicos que sofrem uma *down-regulation* pela leptina incluem o NPY, o AgRP, as orexinas, a galanina, o peptídeo semelhante à galanina (GALP) e a hormona concentradora de melanina (MCH)<sup>13</sup>.

A *down-regulation* pela leptina incluem o NPY, o AgRP, as orexinas, a galanina, o peptídeo semelhante à galanina (GALP) e a hormona concentradora de melanina (MCH)<sup>13</sup>.

Os peptídeos anorexigénicos que parecem sofrer uma *up-regulation* por acção da leptina são: a POMC, o  $\alpha$ -MSH, o CART, a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), a neurotensina, e o factor neurotrófico derivado do cérebro<sup>13</sup> (figura 2).

Além destes efeitos bem caracterizados da leptina na regulação de diversos circuitos neuronais inibidores e estimuladores do apetite, existe também evidência consistente relativa à sua capacidade para influenciar o gasto energético. A leptina regula a homeostasia energética via estimulação da dissipação de energia sob a forma de calor.

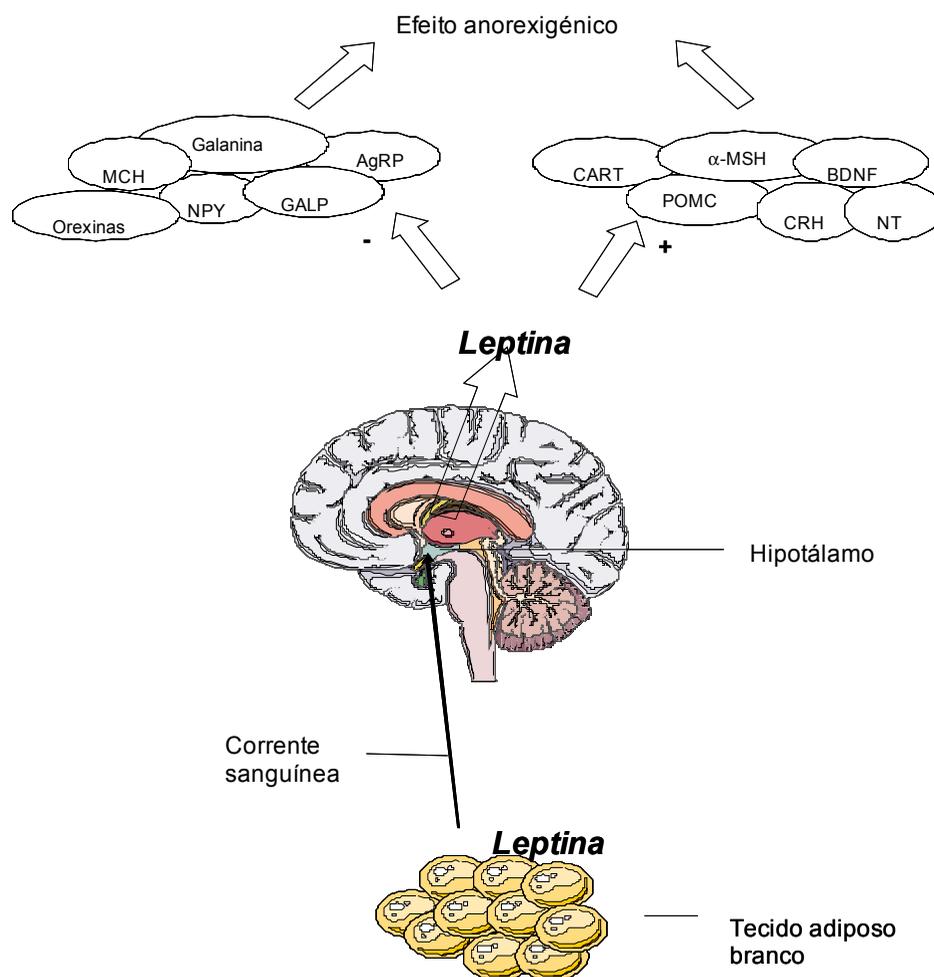


Fig. 2 – Leptina e regulação da homeostasia energética. Adaptado de Klok MD et al., 2007<sup>13</sup>. A leptina secretada pelo tecido adiposo branco é lançada na corrente sanguínea, atravessa a barreira hematoencefálica e vai estimular uma cascata de transdução de sinal específica, que resulta na inibição de vários neuropeptídeos orexigénicos e na estimulação de vários peptídeos anorexigénicos. NPY, Neuropeptídeo Y; GALP, peptídeo semelhante à galanina; AgRP, peptídeo relacionado com o agouti; MCH, hormona concentradora de melanina; CART, transcripto regulador da cocaína anfetamina; POMC, proopiomelanocortina; α-MSH, hormona estimuladora dos melanócitos tipo α; CRH, hormona libertadora de corticotrofina; BDNF, factor neurotrófico derivado do cérebro; NT, neurotensina.

Estes efeitos termogénicos, parecem ser mediados pela estimulação do Sistema Nervoso Simpático ou, alternativamente, por estimulação da secreção tiroideia. As células adiposas expressam receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos que, quando estimulados pela noradrenalina conduzem à hidrólise de ácidos gordos e ao desacoplamento da produção de energia das reservas, por indução da expressão da proteína desacopladora mitocondrial UCP-1 (*uncoupling proteins*)<sup>24</sup>. Além de estarem presentes no tecido adiposo castanho (UCP-1), as proteínas desacopladoras também existem no fígado, no tecido adiposo branco (UCP-2) e nos músculos (UCP-3). As hormonas tiroideias parecem interferir precisamente na expressão muscular de UCP-3 e como tal serem responsáveis pela acção da leptina na

termogénese<sup>25</sup>. Segundo Himms-Hagen (1995) a termogénese influencia o tamanho da refeição, pelo que qualquer efeito da leptina para aumentar a termogénese, pode potencialmente também influenciar o tamanho da refeição<sup>26</sup>.

Uma vez que a quantidade de leptina secretada pelo tecido adiposo é proporcional à massa gorda, este peptídeo foi conotado como sinal informador do hipotálamo acerca das reservas energéticas, permitindo assim o controlo da ingestão tendo em conta a quantidade de tecido adiposo. Considera-se, por isso, que a leptina constitui um sinal adipostático, participando na modulação a longo prazo da ingestão de alimentos. Este tipo de regulação contrasta com a inibição do apetite a curto prazo pela colecistocinina e pela lenta supressão da fome entre as refeições mediada pelo peptídeo YY<sup>23</sup>. Dados mais recentes demonstram porém, que a leptina parece ter também importância na regulação a curto prazo da ingestão alimentar. Esta hormona é produzida em pequena

quantidade pelo estômago e tem sido sugerido que possa ter um papel no controlo do tamanho da refeição, com a cooperação de outros peptídeos responsáveis pela saciação. Tem vindo a ser demonstrado que alguns peptídeos intestinais induzem a libertação gástrica da leptina. Além disso, a secreção gástrica de leptina é estimulada pela administração de insulina (que é libertada para a circulação sanguínea logo após da ingestão alimentar). Adicionalmente, sabe-se que refeições ricas em gordura e refeições mistas reduzem os valores séricos de leptina a curto prazo. É no entanto possível que a leptina gástrica tenha apenas um papel estimulatório local, intervindo, por exemplo, na digestão e absorção. Desta forma, mais estudos são necessários para a confirmação destas hipóteses<sup>13</sup>.

Em suma, na presença de um balanço energético negativo, os níveis baixos de leptina vão permitir a activação de vias anabólicas e a inactivação de vias catabólicas, aumentando a libertação de NPY/AgRP e bloqueando a actividade dos neurónios POMC/CART com o consequente aumento da ingestão alimentar e redução do consumo energético. O oposto ocorre face a um balanço energético positivo.

### Leptina e Obesidade

A ausência genética de leptina manifesta-se por obesidade grave, hiperfagia, hipogonadismo e compromisso da imunidade mediada pelas células T<sup>27</sup>. Estes fenótipos melhoram, quer em humanos, quer em modelos animais, após a reposição dos níveis plasmáticos normais de leptina<sup>28</sup>.

Síndromes de obesidade podem também resultar de mutações no receptor OB-R<sup>29</sup>. Porém, a deficiência de leptina ou disfunção dos seus receptores, não são causas comuns de obesidade em humanos. Na maioria dos indivíduos obesos a produção de leptina está aumentada (de 3 a 5ng/ml em indivíduos saudáveis, para 8 a 90ng/ml em obesos) e o que se verifica é uma atenuação da resposta dos órgãos alvo à leptina, designada de leptino-resistência. Comparativamente com indivíduos não obesos, os indivíduos obesos têm uma concentração plasmática de leptina mais elevada, devido ao maior tamanho do seu tecido adiposo. No entanto, o elevado valor de leptina não produz, nestes casos, os efeitos esperados, ou seja, a redução da ingestão de alimentos e o aumento do dispêndio energético. Desta forma, a maioria dos obesos têm um apetite exagerado (hiperfagia), mesmo na presença de um excesso de leptina<sup>1</sup>.

O estado de resistência à leptina parece ser causado por uma combinação de resistência a nível do receptor e pós-receptor (a nível da sinalização intracelular) e de redução da capacidade ou saturação do transporte hematoencefálico<sup>1</sup>.

As características de animais com mutações nos genes *ob* (leptina) e *db* (receptores da leptina) foram evidenciadas em experiências de parabiose, em que se ligaram dois ratinhos, de forma a partilharem a circulação sistémica, segundo as seguintes combinações: ratinho *ob/ob* ↔ ratinho normal; ratinho *db/db* ↔ ratinho normal e ratinho *ob/ob* ↔ ratinho *db/db*. Na primeira combinação, o ratinho obeso perdeu

peso, sugerindo a circulação de leptina produzida pelo ratinho normal; no segundo caso, o ratinho normal perdeu peso, demonstrando que a leptina não tem efeito no ratinho *db/db*, apesar de nele ocorrer uma expressão aumentada desta hormona, e no terceiro caso, o ratinho *ob/ob* perdeu peso, sugerindo que ocorre produção de leptina pelo ratinho *db/db*, e que uma das causas do ratinho *ob/ob* ser obeso é uma não produção de leptina<sup>30</sup> (figura 3).

A mutação homocigótica nos genes da leptina ou do receptor da leptina é rara em humanos. Porém, tal como os ratinhos *ob/ob* e *db/db*, estas pessoas apresentam obesidade mórbida associada a hiperfagia<sup>27,28</sup>.

O tratamento com leptina recombinante parece ser seguro e bem tolerado, mas tem revelado poucos benefícios no tratamento de obesidade em indivíduos sem deficiência desta hormona. Por outro lado, é improvável que a leptina esteja associada à prevenção da obesidade quan-

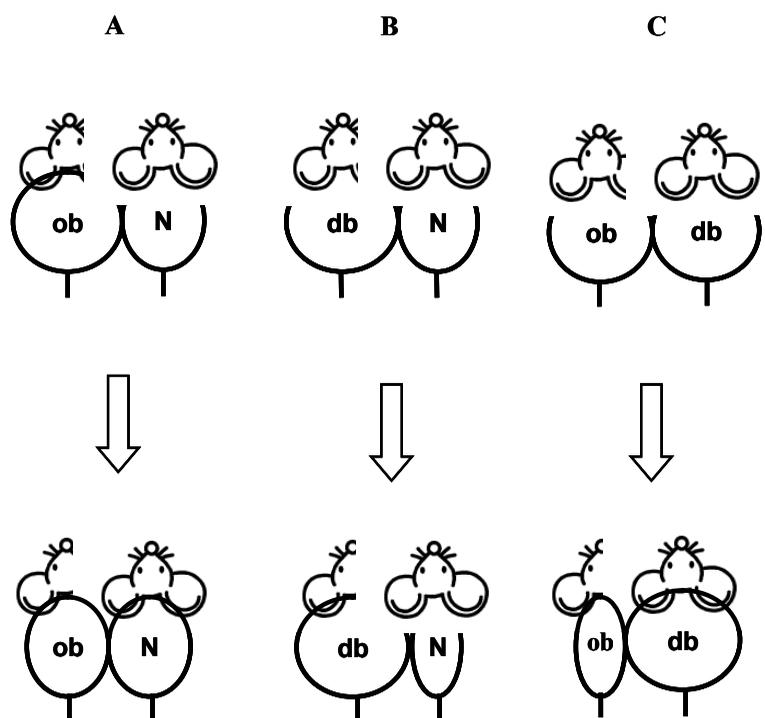


Fig. 3 – Estudos de parabiose (ligação de ratinhos, partilhando a circulação sistémica). Adaptado de Frühbeck & Gomez-Ambrosi, 2001<sup>30</sup>.

Na primeira combinação, ratinho *ob/ob* ↔ ratinho normal, o ratinho obeso perdeu peso, sugerindo a circulação de leptina produzida pelo ratinho normal (A). No segundo caso, ratinho *db/db* ↔ ratinho normal, o ratinho normal perdeu peso, demonstrando que a leptina não tem efeito no ratinho *db/db*, apesar de nele ocorrer uma expressão aumentada desta hormona (B). No terceiro caso, ratinho *ob/ob* ↔ ratinho *db/db*, o ratinho *ob/ob* perdeu peso, sugerindo que ocorre produção de leptina pelo ratinho *db/db*, e que uma das causas do ratinho *ob/ob* ser obeso é a não produção de leptina (C). Ratinho *ob/ob*, ratinho com mutação homocigótica nos genes da leptina; ratinho *db/db*, ratinho com mutação homocigótica nos genes do receptor da leptina; ratinho normal, ratinho sem mutações.

do vários alimentos com elevada palatabilidade estão disponíveis. Isto porque níveis plasmáticos elevados de leptina, resultantes do aumento da massa gorda, não impedem o desenvolvimento da obesidade. Assim, em humanos, a leptina parece estar maioritariamente envolvida na manutenção de reservas adequadas de energia para a sobrevivência a longos períodos de défice energético<sup>11</sup>.

Embora, desde há alguns anos, a atenção da maior parte dos investigadores se tenha focado sobre o papel da leptina na fisiopatologia da obesidade, alguns investigadores começaram a aperceber-se que a leptina poderia também estar relacionada, de uma forma importante, com a adaptação à privação de energia. Estudos em que foi induzido jejum ao longo de 36 horas demonstraram uma diminuição significativa da concentração plasmática de leptina. Esta redução foi bastante maior do que a alteração da massa adiposa, indicando que esta alteração não seria exclusivamente responsável pela diminuição da concentração plasmática de leptina. Vários estudos têm demonstrado que a leptina está envolvida na resposta neuroendócrina à fome, incluindo alterações na concentração da hormona e possivelmente alterações na actividade do sistema nervoso simpático e na função reprodutora<sup>13</sup>.

## CONCLUSÃO

Apesar da leptina ter sido recentemente descoberta, são já conhecidos diversos mecanismos de regulação com ela relacionados, sobretudo na homeostasia energética. Neste contexto, a leptina parece desencadear mecanismos fisiológicos distintos consoante o estado do equilíbrio energético. Assim, em períodos de manutenção ponderal, em que a ingestão calórica é compensada pelo gasto energético, os níveis plasmáticos de leptina reflectem a percentagem de gordura corporal. Porém, na presença de balanço energético negativo (perda de peso) ou positivo (ganho de peso), as alterações dinâmicas da concentração plasmática de leptina funcionam como sensores do desequilíbrio calórico e influenciam as vias de regulação energética. A concentração plasmática elevada de leptina informa o cérebro acerca do excesso de energia armazenada, o que desencadeia redução do apetite e aumento do dispêndio energético. Estes mecanismos estão comprometidos em indivíduos obesos, que embora apresentem elevados níveis plasmáticos de leptina têm uma resposta alterada, sendo resistentes aos seus efeitos. Por outro lado, a diminuição dos níveis desta hormona induz acções inversas, nomeadamente, aumento do apetite e diminuição do gasto energético, o que sugere que reduções dos níveis de leptina durante programas de restrição alimentar

podem contribuir para o aumento da ingestão, redução da taxa metabólica e recuperação ponderal.

O conhecimento dos mecanismos de acção induzidos pela leptina reveste-se assim de crucial importância para uma melhor compreensão dos distúrbios associados a alterações do peso e gordura corporal, bem como, para o desenvolvimento de novas estratégias para o seu tratamento.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Carmen Brás da Silva é financiada por uma bolsa de Pós-Doutoramento da Fundação para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BPD/34568/2007).

Não existiu mais nenhuma fonte externa de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANUBHUTI, ARORA S: Leptin and its metabolic interactions – an update. *Diabetes Obes Metab* 2008 Feb 18 (Epub ahead of print)
2. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432
3. HALAAS JL, GAJIWALA KS, MAFFEI M et al: Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546
4. GEFFROY S, DE VOS P, STAELS B, DUBAN B, AUWERX J, DE MARTINVILLE B: Localization of the human ob gene to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics* 1995;28:603-4
5. GONG DW, BI S, PRATLEY RE, WEINTRAUB BD: Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem* 1996;271:3971-4
6. MANTZOROS CS, FLIER JS, ROGOL AD: A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1066-70
7. LORD GM, MATARESE G, HOWARD JK, BAKER RJ, BLOOM SR, LECHLER RI: Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394: 897-901
8. FANTUZZI G, FAGGIONI R: Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-446
9. TAKEDA S, ELEFTERIOU F, LEVASSEUR R et al: Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002;111:305-317
10. STELLAR EM: The physiology of motivation. *Psychol Rev* 1954;61:5-22
11. COLL AP, FAROOQI IS, O'RAHILLY S: The hormonal control of food intake. *Cell* 2007;129:251-262
12. TRAYHURN P: Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 2005;184:285-293
13. KLOK MD, JAKOBSDOTTIR S, DRENT ML: The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev* 2007;8:21-34

14. BRADLEY RL, CLEVELAND KA, CHEATHAM B: The adipocyte as a secretory organ: mechanisms of vesicle transport and secretory pathways. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:329-358
15. MAFFEI M, HALAAS J, RAVUSSIN E et al: Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-61
16. AHIMA RS, OSEI SY: Molecular regulation of eating behaviour: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med* 2001;7:205-213
17. WABITSCH M, BLUM WF, MUCHE R et al: Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997;100:808-813
18. STRUBBE JH, VAN DIJK G: The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:485-498
19. ADAM CL, MERCER JG: Appetite regulation and seasonality: implications for obesity. *Proc Nutr Soc* 2004;63:413-9
20. CHUNG WK, POWER-KEHOE L, CHUA M et al: Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (LEPR). *Diabetes* 1997;46:1509-11
21. DALLONGEVILLE J, FRUCHART JC, AUWERX J: Leptin, a pleiotropic hormone: physiology, pharmacology, and strategies for discovery of leptin modulators. *J Med Chem* 1998;41:5337-52
22. FRÜHBECK G: Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J* 2006;393:7-20
23. LÓPEZ M, TOVAR S, VÁZQUEZ MJ, WILLIAMS LM, DIÉGUEZ C: Peripheral tissue-brain interactions in the regulation of food intake. *Proc Nutr Soc* 2007;66:131-155
24. NONOGAKI K: New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 2000;43:533-549
25. CUSIN I, ROURU J, VISSER T, BURGER AG, ROHNER-JEANRENAUD F: Involvement of thyroid hormones in the effect of intracerebroventricular leptin infusion on uncoupling protein-3 expression in rat muscle. *Diabetes* 2000;49:1101-5
26. HIMMS-HAGEN J: Role of brown adipose tissue thermogenesis in control of thermoregulatory feeding in rats: a new hypothesis that links thermostatic and glucostatic hypotheses for control of food intake. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:159-169
27. LICINIO J, CAGLAYAN S, OZATA M et al: Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4531-6
28. MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP et al: Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8
29. FAROOQI IS, WANGENSTEEN T, COLLINS S et al: Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007;356:237-247
30. FRUHBECCK G, GOMEZ-AMBROSI J: Rationale for the existence of additional adipostatic hormones. *FASEB J* 2001;15:1996-2006