

POR TRÁS DA LEPTINA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 24/07/2023

Aceito em: 22/08/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i8.2023-042

Thalita Etiene Willemann de Castro ¹

Valentina de Paula Garcia ²

Luciano Seraphim Gasques ³

RESUMO: A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, que afeta todas as idades e classes sociais. Esta comorbidade tem avançado em decorrência de diversos fatores e sua prevalência está ancorada em diferentes dimensões como as biológicas, sociais, históricas, comportamentais, saúde pública e política. O presente estudo tem como objetivo caracterizar o gene da leptina, seu produto e de seus receptores, assim como os mecanismos que corroboram com o desenvolvimento da obesidade e seu envolvimento com distúrbios alimentares. A leptina é uma proteína secretada principalmente nos adipócitos, ela reduz o apetite por meio da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y e eleva a expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio liberador de corticotropina, por isso que os altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar, em contraste com os níveis baixos que induzem hiperfagia. Como a leptina realiza o controle da saciedade e regulação do gasto energético, o indivíduo com disfunção neste gene não desenvolve essa função corretamente. Isso se deve aos SNPs, que de acordo com estudos aumentam a susceptibilidade à obesidade. Além do mais, a leptina pode estar envolvida com processo patológico de alguns distúrbios alimentares, predispondo o paciente às condições como anorexia nervosa e bulimia.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade; Distúrbios Alimentares; Gene; Receptores; Saciedade; Gasto Energético; Polimorfismos Genéticos.

BEHIND THE LEPTIN: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Obesity is a chronic, multifactorial disease that affects all ages and social classes. This comorbidity has advanced as a result of several factors and its prevalence is anchored in different dimensions such as biological, social, historical, behavioral, public health and political. The present study aims to characterize the leptin gene, its product and its receptors, as well as the mechanisms that corroborate the development of obesity and its involvement with eating disorders. Leptin is a protein secreted mainly in adipocytes, it reduces appetite by inhibiting the formation of appetite-related neuropeptides such as neuropeptide Y and elevates the expression of anorexic neuropeptides such as corticotropin-releasing hormone, so high levels of leptin reduce dietary intake, in contrast to low levels that induce hyperphagia. As leptin performs satiety control and regulation of energy expenditure, the individual with dysfunction in this gene

¹ Graduanda em Medicina pela Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: thalita.castro@edu.unipar.br

² Graduanda em Medicina pela Universidade Paranaense (UNIPAR).

E-mail: valentina.garcia@edu.unipar.br

³ Doutor em Biologia das Interações Orgânicas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Universidade Paranaense (UNIPAR). E-mail: lsgasques@prof.unipar.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5447>

does not develop this function properly. This is due to SNPs, which according to studies increase susceptibility to obesity. Furthermore, leptin may be involved with the pathological process of some eating disorders, predisposing the patient to conditions such as anorexia nervosa and bulimia.

KEYWORDS: Obesity; Food Disturbance; Gene; Receptors; Satiety; Energy Expenditure; Genetic Polymorphisms.

DETRÁS DE LEPTIN: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: La obesidad es una enfermedad crónica multifactorial que afecta a todas las edades y clases sociales. Esta comorbilidad ha avanzado como resultado de diversos factores y su prevalencia está anclada en diferentes dimensiones, como la biológica, la social, la histórica, la conductual, la salud pública y la política. El objetivo de este estudio es caracterizar el gen de la leptina, su producto y sus receptores, así como los mecanismos que corroboran el desarrollo de la obesidad y su participación en los trastornos alimentarios. La leptina es una proteína secretada principalmente en los adipocitos, reduce el apetito inhibiendo la formación de neuropéptidos relacionados con el apetito, como el neuropéptido Y y eleva la expresión de neuropéptidos anorexógenos, como la hormona que libera la corticotropina, razón por la cual los altos niveles de leptina reducen la ingesta dietética, en contraste con los bajos niveles inducir hiperagia. Como la leptina lleva a cabo el control de la saciedad y la regulación del gasto energético, el individuo con disfunción en este gen no desarrolla esta función correctamente. Esto se debe a los SNP, que según los estudios aumentan la susceptibilidad a la obesidad. Además, la leptina puede estar implicada en el proceso patológico de algunos trastornos alimentarios, predisponiéndose al paciente a condiciones tales como anorexia nerviosa y bulimia.

PALABRAS CLAVE: Obesidad; Alteración Alimentaria; Gen; Receptores; Saciedad; Gasto Energético; Polimorfismos Genéticos.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, com etiologia multifatorial, que afeta todas as idades e classes sociais (KUCHLER *et al.*, 2020). É definida como excesso de gordura corporal, que por sua vez traz efeitos deletérios à saúde. Importante frisar que a obesidade tem sido considerada a mais importante desordem nutricional nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, em decorrência do aumento da sua incidência. Segundo a Organização Mundial de Saúde, essa condição atinge 10% da população destes países. Este é um fato preocupante pois, a obesidade predispõe o desenvolvimento de diversas enfermidades como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II e alguns tipos de câncer (WANDERLEY; FERREIRA, 2010).

A obesidade é uma condição que tem avançado em decorrência de vários fatores e sua prevalência está ancorada em diferentes dimensões como as biológicas, sociais, históricas, comportamentais, de saúde pública e política. O desenvolvimento da

obesidade ocorre por meio da interação entre o perfil genético e fatores sociais e ambientais, como o sedentarismo, consumo excessivo de calorias e alimentos ultraprocessados, sono insuficiente, distúrbios endócrinos, status socioeconômicos dentre outros (WANDERLEY; FERREIRA, 2010; GASQUES *et al.*, 2022).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, atualmente mais da metade dos adultos apresentam excesso de peso, com prevalência maior no público feminino. Assim, a alta prevalência de pacientes obesos relata um problema de saúde pública, que demanda uma atenção especial para algumas áreas, especialmente psicológica e nutricional. Em relação à representação social desses indivíduos, é carregado um estereótipo de pessoas sem força vontade, com sentimentos de baixa autoestima e fora dos padrões estéticos estabelecidos. Porém, por um outro lado a mídia impõe sobre à sociedade um padrão de beleza inalcançável, discriminando o obeso e culpando-o pelo seu estado, ficando mais difícil psicologicamente e fisicamente para esses pacientes buscarem um padrão de vida saudável (FELIPPE, 2004).

A etiologia da obesidade é complexa, pois apresenta caráter multifatorial. Compreende um grupo heterogêneo de condições com muitas causas que em uma última análise resulta no fenótipo de obesidade. Envolve vários fatores como históricos, ecológicos, políticos, socioeconômicos, psicossociais, biológicos e culturais. Porém, os fatores biológicos relacionados ao estilo de vida são os mais estudados, sendo muito relacionados com dieta e atividade física (WANDERLEY; FERREIRA, 2010). A predisposição genética à obesidade pode agravar os fatores ambientais. Existe uma transição nutricional neste século que direciona a alimentação para dietas ricas em ultraprocessados, bem como a redução progressiva da atividade física que tem agravado a situação populacional levando ao aumento da morbidade e da mortalidade associadas à obesidade (FRANCISCHI *et al.*, 2000).

Quando considerado o fator genético, existem diversos *loci* associados à obesidade. Um dos primeiros identificados que se encontra entre os importantes relacionados à de origem genética é o do gene da leptina. A leptina foi o primeiro elo identificado entre o estado das reservas energéticas do corpo e o sistema nervoso central. Esta molécula sinaliza as mudanças apropriadas no consumo de alimento ao gasto de energia, regulando assim o aporte de nutrientes para manter um balanço energético. Desse modo, o descobrimento de um fator circulante no controle alimentar foi visualizado nos experimentos de parabiose entre camundongos (SOARES; GUIMARÃES, 2001).

Os estudos para entendimento desta origem da obesidade iniciaram sistematicamente em 1953, quando Gordon Kennedy propôs a “teoria lipostática”, que descrevia a regulação do apetite através de substâncias secretadas pelo organismo. Ele acreditava que o sistema nervoso central era acionado por um “fator do plasma”, responsável por ajustar a ingestão de alimentos e peso corpóreo. Posteriormente, surgiram algumas pesquisas que deram suporte a esta teoria (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006). Já em 1959, Harvey realizou alguns trabalhos, em que seu experimento foi realizado com a parabiose, onde ratos obesos e magros foram cirurgicamente unidos. No final, os resultados indicaram que o aumento da massa gordurosa produziu um fator circulante, que em contato com rato magro atuou induzindo à saciedade. Já em 1973, Coleman evidenciou nos experimentos de parabiose entre dois camundongos geneticamente obesos, a existência de um fator circulante no controle do consumo alimentar. Concluindo, ao final que o hipotálamo possuía um centro, ajustado conforme um fator circulante no sangue, causando saciedade (SOARES; GUIMARÃES, 2001).

Com relação à hereditariedade descobriram, a mutação *ob/ob* bloqueava a produção desse fator e a *db/db* não possibilitava sua ação. Assim, verificaram a mutação *ob/ob* através de clonagem sequencial e descobriram a leptina (*Ob*) no cromossomo 7q31.3 humano, que desempenha o papel de codificar uma proteína com 167 aminoácidos (ZHANG *et al.*, 1994).

Outra importante descoberta foi feita por Lee *et al.* (1996) que associou o *locus db* como codificador de uma família de receptores de leptina (*Ob-Ra, Rb, Rc, Rd, Re e Rf*), os quais são distintos em relação a funcionalidade, comprimento e localização, sendo que cada isoforma um domínio intracelular diferente, porém extracelular idêntico indicando a ativação pelo mesmo mecanismo, mas com desfechos diversos (COSTA *et al.*, 2002). A leptina é originada especialmente no tecido adiposo, é um produto do gene *ob* que se encontra no cromossomo 7q31.3, seus reguladores são a massa de tecido adiposo e hormônios que atuam regulando o metabolismo energético (insulina e glicocorticoides) (COSTA *et al.*, 2002). Já a expressão da leptina é responsabilidade do tecido adiposo branco, independente da sua localização, e os níveis de RNA mensageiro parecem ser diretamente proporcionais aos depósitos de gordura, isto é, onde há mais tecido adiposo também há maior expressão de mRNA (ROMERO; ZANESCO, 2006).

Em algumas variantes da obesidade, pressupõem-se que haja um descompasso entre o efeito da leptina sobre o apetite e o balanço energético. Assim, as pessoas com obesidade normalmente possuem níveis séricos de leptina proporcionais à sua massa de tecido adiposo, demonstrando assim que a maior parte dos obesos não têm uma deficiência de leptina. Pode-se observar uma semelhança com Diabetes *mellitus* 2 (DM2) na sua fisiopatologia, encontrando com mais frequência na população um estado de resistência aos efeitos de leptina. Postula-se, que o acúmulo de leptina a curto prazo poderia levar uma “*Down Regulation*” dos receptores centrais e um reajuste do seu efeito inibidor sobre o apetite. Dessa forma, uma concentração supranormal de leptina necessitaria para o mesmo efeito inibitório sobre o apetite. Outra maneira aventada é a insuficiência do sistema de transporte da leptina para dentro do cérebro, pois pacientes obesos possuem uma redução na concentração líquórica de leptina quando comparadas com concentrações plasmáticas do hormônio (NEGRÃO; LICINIO, 2000).

Nesse sentido, compreender o papel da leptina na obesogênese humana buscando correlações com o carácter multifatorial da obesidade é fundamental para uma melhor compreensão desta patologia, principalmente quando a patogênese se encontra associada a esta via, bem como, para fundamentar os aspectos relacionados ao tratamento e ao manejo desta doença. Assim, o presente estudo tem como objetivo caracterizar o gene da leptina e de seus receptores, assim como os mecanismos que corroboram com o desenvolvimento da obesidade e seu envolvimento com distúrbios alimentares.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Caracterização dos Genes *ob* e *obr*

A leptina é uma proteína secretada principalmente nos adipócitos. Porém, ela é sintetizada também na glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico e trofoblasto placentário. Ela desempenha importante função no controle da ingestão alimentar e do gasto energético, gerando uma elevação na queima de energia e redução da ingestão alimentar. Seu pico de liberação acontece durante a noite e as primeiras horas da manhã, e sua meia vida plasmática é de 30 minutos. Possui ação em vários sistemas do corpo do humano, como imunológico, respiratório, reprodutivo e no controle do balanço energético por meio da ação hipotalâmica. Esse hormônio faz a sinalização para o hipotálamo das reservas energéticas, modulando o funcionamento dos eixos hormonais que envolvem o hipotálamo e a hipófise. É codificada pelo gene *ob* (VILELA *et al.*, 2008)

com os códons responsáveis pela síntese da leptina localizados nos éxons 2 e 3 (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006). Sua ação é realizada por meio de receptores específicos que estão presentes nos tecidos alvos. Além disso, existem dois tipos de receptores, o *ObRb* de cadeia longa com maior expressão no hipotálamo e o receptor de cadeia curta *ObRa*, encontrados no pâncreas e especificamente nas células das ilhotas de Langerhans (VILELA *et al.*, 2008).

A expressão da leptina é controlada por várias substâncias como a insulina, os glicocorticoides e as citocinas pró-inflamatórias sendo as principais a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α). Alguns estados infecciosos, bem como as endotoxinas, podem elevar a concentração plasmática de leptina. Inversamente, a testosterona, quando exposta ao frio e as catecolaminas diminuem a leptina. Outras situações, como estresse em razão de um jejum prolongado e exercícios físicos intensos, reduzem os níveis circulantes, comprovando a atuação do Sistema Nervoso Central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos. É importante lembrar que, por meio de mutações no gene da leptina ou de seus receptores, podem estar relacionadas com a obesidade mórbida, infertilidade e resistência à insulina (ROMERO; ZANESCO, 2006).

2.2 Ação da Leptina

A leptina reduz o apetite por meio da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como neuropeptídeo Y e da elevação da expressão de neuropeptídeos anorexígenos (hormônio liberador de corticotropina, hormônio estimulante de melanócito, substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína), por isso que os altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar, porém quando os níveis estão baixos induzem a hiperfagia (ROMERO; ZANESCO, 2006).

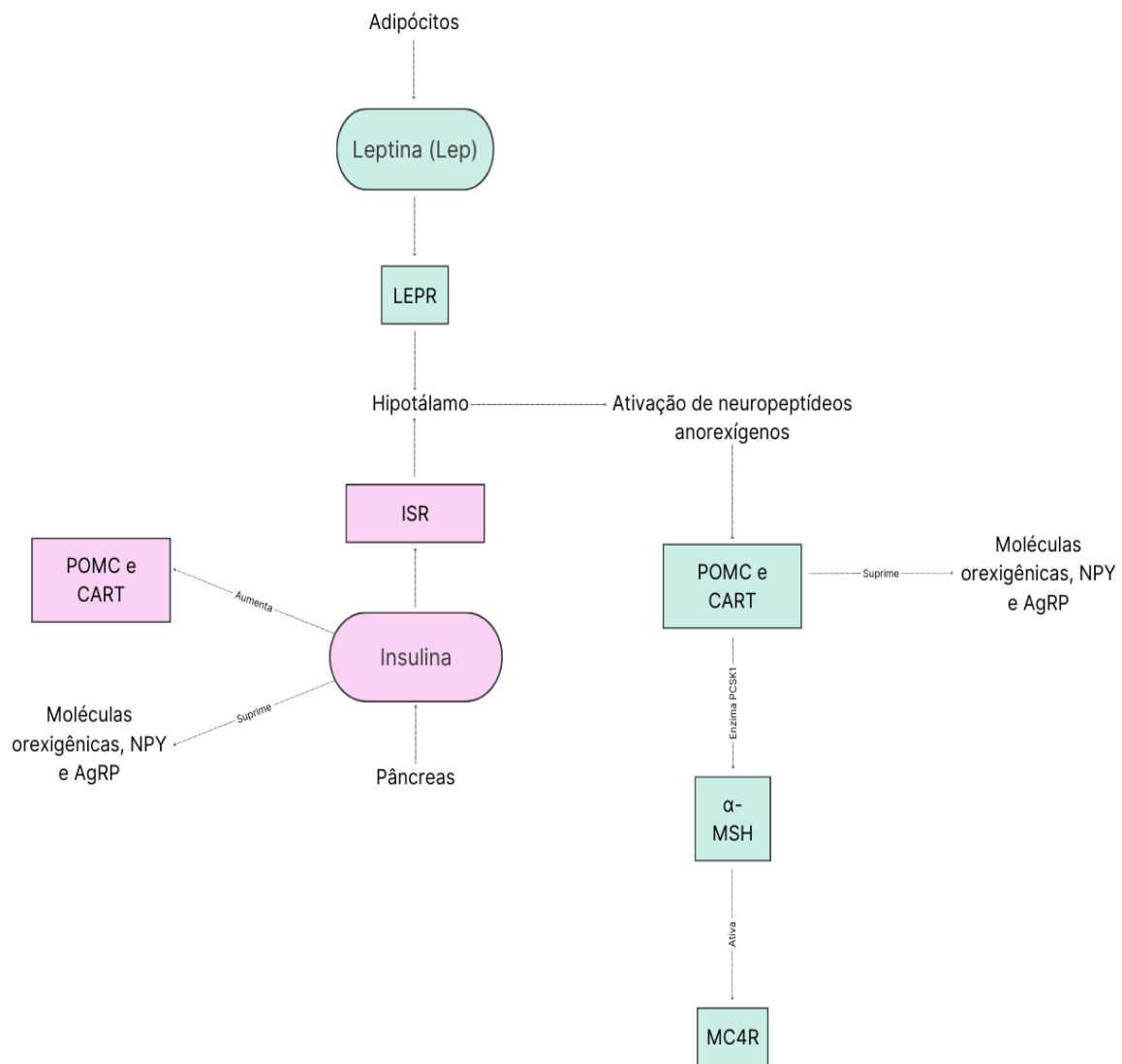
Os mecanismos de ação desse hormônio incluem: a *sinalização no hipotálamo* – a leptina se liga a seus receptores presentes no hipotálamo. A ativação desses receptores diminui a vontade de ingerir alimentos e aumenta o gasto energético, causando perda de peso corporal. a regulação da sensibilidade à insulina - esse hormônio pode ainda melhorar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, diminuindo a resistência à insulina e melhorando o controle da glicemia; o *efeito anti-inflamatório e imunomoduladores* – presente em diversos tecidos, como tecido adiposo, muscular e hepático; *efeito na reprodução* – influencia a produção de hormônios gonadais e a

ovulação; entre outros efeitos – a leptina também pode atuar na atividade neural, na função cardiovascular e na homeostase do cálcio.

2.3 Via Leptina-Melanocortina

Como já elucidado acima, o hipotálamo está diretamente relacionado à regulação do peso corporal, já que ele regula o gasto energético e o armazenamento de gordura, assim como ajuda a controlar a ingestão de alimentos (KIM; CHOI, 2013). Durante a alimentação, os hormônios liberados se comunicam com o hipotálamo, que então sinaliza a sensação de saciedade, promovendo o término da refeição. Os neurônios do hipotálamo ativados por esse estímulo, estão ligados de forma indireta à diminuição da ingestão de alimentos e ao aumento do gasto energético por meio de um sistema chamado leptina-melanocortina. Os principais hormônios envolvidos na ativação dessa via são a leptina e a insulina (BALDINI; PHELAN, 2019). O estímulo à via anorexígena pela Leptina está representado na Figura 1.

Figura 1: Representação da via Leptina / Melanocortina



Fonte: Preparado pelos autores, 2023.

A leptina liga-se ao receptor da leptina (LEPR), especialmente localizado no núcleo arqueado (MANTZOROS *et al.*, 2011). As células do hipotálamo da via anorexigênica expressam receptores da leptina (LEPR) e da insulina (ISR). Essas células também são denominadas neurônio pró-opiomelanocortina (POMC), já que atuam como precursor do hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) quando ativados (DUBERN, 2015). O peptídeo *Cocaine and Amphetamin-Related Transcript* (CART) também é formado nessa via.

A leptina ligada ao seu receptor estimula a formação de POMC e CART, suprimindo as moléculas orexigênicas, neuropeptídeo Y (NPY) e *Agouti-Related Protein* (AgRP). Logo, a enzima Pro-Protein Covertase 1 (PCSK1) transforma a pró-opiomelanocortina em α -melanocyte-stimulating hormone (α MSH), que se liga ao

receptor da melanocortina 4 (MC4R), dessa forma ativando a via anorexigênica, ocasionando a redução da fome e aumentando o gasto energético do organismo (KLEINRIDDERS *et al.*, 2014; ALONSO *et al.*, 2016).

Existem ainda outros hormônios associados à via anorexigênica, como a grelina, insulina e o peptídeo YY (PYY). A insulina diminui a expressão do NPY e AgRP, ao passo que aumenta a expressão de POMC e CART. Isso explica o motivo da resistência à insulina no cérebro relacionar-se diretamente ao aumento da fome e de peso.

Mudanças nessa via alteram a sinalização da saciedade, podendo causar obesidade grave e de início precoce (DUBERN, 2015). A perda da função da via leptina-melanocortina através de mutações é responsável por diversas formas monogênicas de obesidade precoce. Entre essas possíveis mutações estão as do gene LEP, LEPR, POMC, MC4R e PCSK1 (AYERS *et al.*, 2018; GASQUES *et al.*, 2022).

2.4 Disfunções da Via da Leptina

A associação da obesidade com a leptina se dá de duas formas, o indivíduo pode possuir um déficit na produção da leptina através dos adipócitos ou pode haver resistência à ação desse hormônio, levando ao desequilíbrio entre consumo e gasto energético, o que colabora com o desenvolvimento da obesidade. A resistência se dá em razão de uma cascata de eventos, começando pela síntese de leptina que é realizada pelo tecido adiposo e o excesso de peso na obesidade que aumenta a síntese hormonal nos adipócitos, por consequência elevando os níveis plasmáticos de leptina gerando hiperleptinemia. A autorregulação surge quando o próprio sinalizador controla a expressão dos receptores e a intensidade de sua ação. Dessa forma, uma quantidade exacerbada de leptina pode reduzir a expressão de seu receptor hipotalâmico. Por esse motivo, quando há evidências de hiperleptinemia sem regulação do apetite, é preciso visar a diminuição dos níveis de leptina, buscando atenuar sua resistência nos tecidos-alvos e seus efeitos pró inflamatórios, através da redução do peso corporal (FREITAS *et al.*, 2013).

Em pacientes com obesidade o exercício físico possui muita relevância no processo de controle da adiposidade, ele pode regular a síntese hormonal e de citocinas. Alguns estudos apontam para a associação da prática de exercícios físicos com a modulação da leptina e componentes corporais na obesidade. Correlacionam o treinamento físico com a redução da massa adiposa e como uma prática regular pode influenciar na modulação da síntese de hormônios importantes como a insulina,

hormônios sexuais, cortisol e catecolaminas. Porém, outros autores obtiveram resultados conflitantes, gerando controvérsias que podem estar atreladas às falhas no protocolo de treino e influências das características individuais: idade, sexo, genética, entre outros (FREITAS *et al.*, 2013).

É importante lembrar que a leptina tem relevância sob o balanço energético, e que esta, juntamente com a insulina, é considerada um modulador lipostático que controla a ingestão e o gasto energético a longo prazo de acordo com o estoque de gordura corporal (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006). No sistema imune existem receptores de leptina que estão expressos nas células hematopoiéticas, em que a leptina produzida por células adiposas marrom, estimula o desenvolvimento normal de mielóide e eritróides. Ademais, a leptina age sinergicamente com diversas citocinas melhorando a proliferação de leucócitos. Já no sistema respiratório, estudos mostram que em ratos ela age como fator de crescimento no pulmão e como modulador nos mecanismos de controle da respiração central. Assim, em pacientes com apneia, os níveis de leptina são elevados, independente da gordura corporal, sendo atrelados à resistência leptínica (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006).

No sistema reprodutivo, em ratos a administração de leptina gera um aumento da secreção de gonadotrofinas com retorno da fertilidade, mostrando sua importância na função gonadal e na fertilidade (MARQUES *et al.*, 2012). Também cabe ressaltar, que diante do tecido ovariano podem causar a amenorreia hipotalâmica funcional, que é decorrente balanço energético negativo causado pela ingestão alimentar e exercício. Por esta razão a leptina diminui, alterando consequentemente a liberação hipotalâmica GnRH (Fator Hipotalâmico de Liberação Gonadotrofinas), LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo Estimulante), resultando na menor liberação de estrógenos ovarianos e repercutindo negativamente na saúde da mulher (RIBEIRO *et al.*, 2007).

Cada vez mais casos de obesidade têm sido associados à resistência à leptina e hiperleptinemia. Perante esse cenário, os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) dos genes, que codificam seus receptores, vem sendo associados como possíveis fatores que aumentam a suscetibilidade à obesidade (ROMERO; ZANESCO, 2006). Pesquisadores avaliaram a ligação de polimorfismos do receptor da leptina (K109R, Q223R e K656N) com o diabetes tipo 2 e a obesidade (SILVA *et al.*, 2016). A análise de genótipos através de PCR foi associada ao IMC, a relação cintura-quadril (RCQ) e aos níveis de leptina e insulina. Os achados na Índia constataram que o polimorfismo Q223R

está relacionado à obesidade. Outra análise realizada na Malásia, onde a genotipagem foi verificada por PCR, constatou relação entre os SNPs e a associação haplotípica do gene da leptina, atribuídas como H1328080, G2548A e A19G com a susceptibilidade à obesidade (SAVINO *et al.*, 2016). Corroborando com a pesquisa supracitada, outro estudo também relacionou os SNPs G2548A e o A19G à predisposição à obesidade, dessa vez concluindo que os polimorfismos do gene LEP podem estar implicados nos valores séricos de leptina e, dessa forma, estar ligados à susceptibilidade da obesidade em uma fase mais tardia da vida (FOURATI *et al.*, 2013).

Outro estudo realizado na Tunísia efetuou genotipagem, por PCR, de três famílias consanguíneas para sete SNPs da LEP, sendo eles: H1328082, H1328081, H1328084, rs10487506, G-2548A, H1328080 e A19G. O resultado da pesquisa mostrou relação positiva entre os níveis de regulação de leptina no plasma e os SNPs A19G e H1328084 (ROJANO-RODRIGUEZ *et al.*, 2016). Kuchler (2020) descreve que outro estudo que investigou a conexão de seis polimorfismos do gene LEPR (rs1137100, rs1137101, rs1805134, Ser492Thr, rs1805094 e rs1805096) em pacientes com obesidade mórbida, destacou que o polimorfismo rs1805134 poderia ter relação no desenvolvimento de patologias mórbidas (MANRIQUEZ *et al.*, 2018; KUCHLER *et al.*, 2020).

No Chile foram avaliados parâmetros bioquímicos, como glicemia e perfil lipídico e a análise através de PCR dos polimorfismos LEP rs7799039, LEPR rs1137101, LEPR p.Gln223Arg, MC3R rs3746619 e rs3827103 e MC4R rs17782313. Este estudo concluiu que os polimorfismos presentes em LEP, LEPR e MC4R podem ser bons biomarcadores quando relacionados à obesidade e alterações cardiometabólicas (OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Por fim, outro estudo realizado em crianças e adolescentes apresentou outros dois polimorfismos do gene da leptina ligados à obesidade. Um deles é o gene rs7799039, situado na extremidade 5' da região promotora, próximo a uma região que se liga ao fator de transcrição, responsável por administrar a transcrição da leptina. Outro, é o gene da adiponectina rs17300539, uma adipocina muito produzida pelo tecido adiposo, esta tem ligação com a diminuição da expressão sérica de adiponectina nos indivíduos obesos (KUCHLER *et al.*, 2020).

2.5 O Envolvimento da Leptina em Distúrbios Alimentares

A leptina está diretamente relacionada ao índice de gordura corporal, por isso a queda desse hormônio é significativa na anorexia nervosa (ANN), já que ela implica em uma intensa redução de peso. A ANN é definida como um medo mórbido de engordar, distorção da imagem corporal e progressiva diminuição do peso pela forte restrição alimentar. É muito difícil um paciente com ANN se queixar da perda de peso em si, estes indivíduos costumam negar a existência de sua condição (LO SAURO *et al.*, 2008). Segundo Uher *et al.* (2005), o processamento compreendido na consciência das formas do corpo move uma rede neural distribuída. Em mulheres com transtornos alimentares, parte desta seriam subativadas, evidenciando uma atividade diferenciada no córtex pré-frontal, a qual seria responsável pela alta variabilidade de reações emocionais típicas desses pacientes com relação a suas formas corporais.

A princípio, os transtornos alimentares são comumente precedidos por eventos severos da vida; e o estresse crônico tem sido relacionado com a persistência deles. Indubitavelmente, a ativação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), que é a resposta fisiológica natural ao estressor, tem sido associada com a ANN (LO SAURO *et al.*, 2008).

Os transtornos alimentares são estudados dentro da esfera psiquiátrica. Eles apresentam alta morbidade e mortalidade, e são caracterizados por mudanças na ingestão alimentar e em mecanismos neuroendócrinos (LICINIO, 1997). De acordo com Bouça e Sampaio (2002), a anorexia nervosa pode ter relação com fatores genéticos variáveis, isto é, familiares de um indivíduo com a doença têm maior risco de desenvolver tal transtorno. Certamente, a união de fatores psicológicos, biológicos e familiares corroboram para o desenvolvimento de ANN.

Alguns estudos procuram evidenciar a participação de alterações dos sinais anorexígenos e orexígenos difundidos no sangue e no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento e/ou manutenção dos distúrbios alimentares (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006; WILLIAMS; SCOTT; ELMQUIST, 2009). Níveis plasmáticos reduzidos de leptina estão ligados ao baixo peso e à baixa taxa de gordura corporal dos indivíduos anoréxicos (DICKSON *et al.*, 2008). Mulheres magras apresentam uma porcentagem de gordura maior em relação às mulheres anoréxicas, isto faz com que o primeiro grupo possua níveis mais altos de LEP em comparação ao segundo grupo, no qual as perdas de gordura corporal são drásticas (TOLLE *et al.*, 2003).

Mulheres são mais resistentes aos efeitos da LEP em comparação aos homens, por isso necessitam de uma concentração de duas a três vezes mais alta desse hormônio. Isto pode justificar o porquê de o sexo feminino apresentar maior susceptibilidade aos distúrbios alimentares e de peso corporal. Ou seja, as mulheres precisam liberar uma taxa mais elevada do hormônio em cada pulso para a adequada manutenção do peso corporal ideal e regulação do apetite (NEGRÃO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2007).

A hipoleptinemia é considerada o aspecto estimulador das características somáticas e comportamentais dos indivíduos com ANN (MÜLLER *et al.*, 2009). Pesquisas farmacológicas atuais têm focado no desenvolvimento de sensibilizadores para a LEP, já que ela só age quando há receptores específicos. Forma isômeras da leptina já são usadas em terapias de reposição, que vem sendo um avanço no tratamento para regular diversas alterações endócrinas comuns na deficiência desse hormônio, como por exemplo a regulação neuroendócrina, regulação do comportamento alimentar, função imune, etc. Estudos recentes vão além do que apenas a proposta de reposição para regular aspectos endocrinológicos. Atualmente é analisada a relação da LEP com a depressão, quadro muito presente em pacientes com ANN. O conhecimento sobre a existência de LEP_r em estruturas do sistema límbico acarretou estudos sobre o potencial do efeito antidepressivo da LEP, porém ainda não há resultados conclusivos sobre tais pesquisas (STØVING *et al.*, 2009).

Outro sistema endógeno da qual a intervenção estabelece uma possibilidade terapêutica no controle da ANN é o endocanabinoide (FRANCISCHETTI; ABREU, 2006). Existem propostas de que mudanças nesse sistema estariam relacionadas na fisiopatologia dos distúrbios alimentares, onde a sinalização insuficiente da LEP tem sido também apontada. Frieling *et al.* (2009) constataram uma elevação da expressão do receptor CB1 na ANN, já tendo sido apontado que a elevação do nível plasmático de LEP estaria relacionado com o aumento na produção de ECN (MONTELEONE *et al.*, 2005).

Estudos clínicos e experimentais vêm mostrando que com os ECB ativando os receptores CB1 a sensação de dor é diminuída, porém também são inibidas a secreção de hormônios (prolactina, GH, gonadais) e a memória de curto prazo, além de existir atuação sobre o eixo HHA e interferir no sono e no apetite (DI MARZO *et al.*, 1998; TALLET; BLUNDELL; RODGERS, 2008). Ainda não existem estudos clínicos que possibilitem sugestões de protocolos de tratamentos fármaco-psicoterapêuticos compreendendo a LEP para os transtornos alimentares. Entretanto, sua função na motivação do comportamento

alimentar e a relação da elevação de LEP na ANN indicam a necessidade de pesquisas que esclareçam essa interação (STØVING *et al.*, 2009).

4. CONCLUSÃO

À luz do exposto, conclui-se que o gene da leptina, formado por 167 aminoácidos, tanto de cadeia curta como longa, é originada principalmente no tecido adiposo, sendo produto do gene *Ob* que se encontra no cromossomo 7q31.3. Este gene está diretamente relacionado com obesogênese de duas formas, através de um déficit na produção ou por resistência à ação desse hormônio. Isso se deve aos polimorfismos específicos, que de acordo com estudos aumentam a susceptibilidade à obesidade. Além do mais, a leptina também participa do processo patológico de alguns distúrbios alimentares, como anorexia nervosa e bulimia.

Por fim, a exposição dos mecanismos obesogênicos e distúrbios alimentares envolvidos com os polimorfismos da via da leptina, expostos neste artigo, podem auxiliar uma melhor da problemática por profissionais da saúde envolvidos com o manejo desta condição.

Tendo em vista a condição de avanço epidemiológico da obesidade e as perspectivas de impacto nos custos de saúde, este é um tema deverá ser exaustivamente debatido e estudado, uma vez que a complexidade deste tema por seu aspecto multifatorial, mas principalmente pelas alterações culturais e comportamentais da humanidade neste último século.

REFERÊNCIAS

ALONSO, R. *et al.* The genetics of obesity. In: Translational cardiometabolic genomic medicine. Academic Press, 2016. p. 161-177.

AYERS, K. L. *et al.* Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 103, n. 7, p. 2601-2612, 2018.

BALDINI, G.; PHELAN, K. D. The Melanocortin Pathway and Control of Appetite-progress and Therapeutic Implications. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 1, p. r1-r33, 2019.

BOUÇA, D.; SAMPAIO, D. Avaliação clínica nas doenças do comportamento alimentar. **Revista Portuguesa de Psicossomática**, v. 4, n. 2, p. 121-133, 2002.

COSTA, E. C. Leptina: mais um hormônio na regulação do metabolismo. **Disciplina Bioquímica do Tecido Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS**, p. 1-17, 2002.

DI MARZO, V. *et al.* Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends in neurosciences**, v. 21, n. 12, p. 521-528, 1998.

DICKSON, H. *et al.* The inability to ignore: distractibility in women with restricting anorexia nervosa. **Psychological medicine**, v. 38, n. 12, p. 1741-1748, 2008.

DUBERN, B. Deficiência de Leptina. In: M.L. Frelut (Ed.), **The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity**, 2015.

DUBERN, B. Mutações MC4R e MC3R. In: FRELUT, M-L. **The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity**, 2015.

FELIPPE, F. M. L. Obesidade como um problema social: novas demandas profissionais ao Serviço Social. **Revista Katálysis**, v. 7, n. 2, p. 239-248, 2004.

FOURATI, M. *et al.* Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity. **Gene**, v. 527, n. 1, p. 75-81, 2013.

FRANCISCHETTI, E. A.; ABREU, V. G. O sistema endocanabinóide: nova perspectiva no controle de fatores de risco cardiometabólico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, p. 548-558, 2006.

FRANCISCHI, R. P. P. *et al.* Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, v. 13, p. 17-28, 2000.

FREITAS, P. C. *et al.* Relação entre leptina, obesidade e exercício físico. **Clinical and Biomedical Research**, v. 33, n. 3/4, 2013.

FRIELING, H. *et al.* Elevated cannabinoid 1 receptor mRNA is linked to eating disorder related behavior and attitudes in females with eating disorders. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 4, p. 620-624, 2009.

GASQUES, L. S. *et al.* Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. **Arq. ciências saúde UNIPAR**, v. 4, p. 159-174, 2022.

HERMSDORFF, H. H. M.; VIEIRA, M. A. M.; MONTEIRO, J. B. R. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 369-379, 2006.

KIM, J. H.; CHOI, J. H. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. **Annals of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 18, n. 4, p. 161, 2013.

KLEINRIDDERS, A. *et al.* Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2232-2243, 2014.

KUCHLER, J. C. *et al.* Associação entre polimorfismos no gene/receptor da leptina e obesidade: uma revisão de literatura. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 3, n. 1, 2020.

LEE, G. *et al.* Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. **Nature**, v. 379, p. 632-635, 1996.

LICINIO, J. Leptin in anorexia nervosa and amenorrhea. **Molecular psychiatry**, v. 2, n. 4, p. 267-269, 1997.

LO SAURO, C. *et al.* Stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and eating disorders. **Neuropsychobiology**, v. 57, n. 3, p. 95-115, 2008.

MANRIQUEZ, V. *et al.* Polymorphisms in genes involved in the leptin-melanocortin pathway are associated with obesity-related cardiometabolic alterations in a Southern Chilean population. **Molecular diagnosis & therapy**, v. 22, p. 101-113, 2018.

MANTZOROS, C. S. *et al.* Leptin in human physiology and pathophysiology. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 301, n. 4, p. E567-E584, 2011.

MARQUES, D. S. *et al.* Programação metabólica do testículo pelo tratamento com injeção de leptina em ratos nos primeiros dias de vida. Universidade do estado do Rio de Janeiro, p. 1-65, 2012.

MONTELEONE, P. *et al.* Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 1216-1221, 2005.

MÜLLER, T. D. *et al.* Leptin-mediated neuroendocrine alterations in anorexia nervosa: somatic and behavioral implications. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 117-129, 2009.

NEGRÃO, A. B. *et al.* Daily secretion differences of leptin in men and women: neuroendocrinology possible implications of eating disorders. **Rev Psiquiatr. Clin.**, v. 25, p. 184-190, 1998.

NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, p. 205-214, 2000.

OLIVEIRA, R. *et al.* Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 57, p. 677-684, 2013.

- RIBEIRO, S. M. *et al.* Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 11-24, 2007.
- ROJANO-RODRIGUEZ, M. E. *et al.* Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. **Hereditas**, v. 153, n. 1, p. 1-5, 2016.
- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 19, p. 85-91, 2006.
- SAVINO, F. *et al.* Mismatch amplification mutation assay real-time PCR analysis of the leptin gene G2548A and A19G polymorphisms and serum leptin in infancy: a preliminary investigation. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 85, n. 5, p. 318-324, 2016.
- SILVA, R. B. *et al.* PCR-RFLP no éxon II do gene da leptina e avaliação das características físicas da carne de caprinos machos inteiros saanen e cruzados saanen X boer. **Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro**, 2016.
- SOARES, M. A. M.; GUIMARÃES, S. E. F. O papel da leptina e de seus receptores no metabolismo da gordura. *In: II Conferência Internacional Virtual sobre Qualidade de Carne Suína*.
- STØVING, R. K. *et al.* Leptin, ghrelin, and endocannabinoids: potential therapeutic targets in anorexia nervosa. **Journal of psychiatric research**, v. 43, n. 7, p. 671-679, 2009.
- TALLET, A. J.; BLUNDELL, J. E.; RODGERS, R. J. Endogenous opioids and cannabinoids: system interactions in the regulation of appetite, grooming and scratching. **Physiology & behavior**, v. 94, n. 3, p. 422-431, 2008.
- TOLLE, V. *et al.* Balance in ghrelin and leptin plasma levels in anorexia nervosa patients and constitutionally thin women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 1, p. 109-116, 2003.
- UHER, R. *et al.* Functional neuroanatomy of body shape perception in healthy and eating-disordered women. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 12, p. 990-997, 2005.
- VILELA, M. G. *et al.* Efeito do estresse cirúrgico e do estresse luminoso nos níveis séricos de leptina em ratas adultas Wistar. 2008.
- WANDERLEY, E. N.; FERREIRA, V. A. Obesidade: uma perspectiva plural. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 185-194, 2010.
- WILLIAMS, K. W.; SCOTT, M. M.; ELMQUIST, J. K. From observation to experimentation: leptin action in the mediobasal hypothalamus. **The American journal of clinical nutrition**, v. 89, n. 3, p. 985S-990S, 2009.
- ZHANG, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.