

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS DO TECIDO ADIPOSE NA OBESIDADE

Amanda Brito Nery^{1,2}, Ingrid Murta Souza¹, Raquel Alves Viana¹

RESUMO

A obesidade é considerada um estado inflamatório, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que acarreta prejuízos à saúde dos indivíduos. Várias alterações neuroendócrinas estão vinculadas com a obesidade e suas complicações. Esta revisão tem o objetivo de identificar as alterações neuroendócrinas no tecido adiposo na obesidade. O aumento da expressão de Interleucina -6 (IL-6) contribui para a hipertrigliceridemia e resistência a insulina (RI). O aumento da expressão do Neuropeptídeo Y (NPY) está implicado na hiperfagia da obesidade. Em roedores a administração de leptina reduziu a concentração deste neuropeptídeo. O aumento da expressão gênica e da concentração plasmática do TNF- α pode alterar a liberação de adiponectina e correlacionar negativamente com a atividade da lipase lipoprotéica (LLP), além de aumentar à resistência a insulina. A expressão da adiponectina diminui à medida que o tecido adiposo aumenta e tem seus efeitos antiateroscleróticos reduzidos. Verificou-se aumento nas concentrações de resistina em humanos, e em roedores induziu a resistência a Insulina e elevou a glicemia plasmática. A grelina estimula a liberação de peptídeos que são potentes estimuladores do apetite e sua administração em ratos induz a redução no gasto metabólico e a obesidade. Os indivíduos obesos apresentam a secreção de leptina aumentada e conseqüentemente a sua resistência. As principais alterações encontradas foram: hipertrigliceridemia, RI, hiperfagia, efeito contrário da LLP, estimulação/ liberação de peptídeos e resistência a leptina. Porém alguns estudos em humanos e roedores são controversos.

Palavras-Chave: Tecido Adiposo, Adipócitos, Obesidade, Adiposidade.

1 – Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu da Universidade Gama Filho em Obesidade e Emagrecimento.

2 – Nutricionista da Empresa PURAS do Brasil Sociedade Anônima.

ABSTRACT

Neuroendocrine alterations of the adipose tissue in obesity

Obesity is considered an inflammatory state, characterized by the excessive gathering of body fat which leads to health harms. Several neuroendocrine alterations are related with obesity and its complications. This review has as objective to identify the neuroendocrine alteration on the adipose tissue in obesity. The increasing Interleukin -6 (IL-6) expression contributes to the hypertriglyceridemia and resistance to insulin (RI). The increasing of the Neuropeptide Y (NPY) expression is implied on the obesity hyperphagia. In rodents the administration of leptin decreased the concentration of this neuropeptide. The increasing of the genetic expression and of the plasmatic concentration of the TNF- α may alter the releasing of adiponectin and correlate negatively with the activity of the lipoproteic lipase (LLP), besides increasing the resistance to insulin. The expression of the adiponectin decreases as the adipose tissue increases and has its antiatherosclerotic effects reduced. It was verified the increasing on the concentration of resistin on humans, and on rodents induced the resistance to insulin and increased the plasmatic glycemia. The ghrelin stimulates the releasing of peptides, which are powerful appetite stimulators, and its administration on rats induces the decreasing of the metabolic usage and the obesity. The obese subjects show the secretion of increased leptin and consequently its resistance. The main alterations found were hypertriglyceridemia, RI, and hyperphagia, effect contrary of the LLP, stimulation/releasing of peptides and resistance to leptin. However, some studies in humans and rodents are controversial.

Key words: Adipose tissue. Adipocits. Obesity. Adiposity.

Endereço para correspondência:

britonery@yahoo.com.br/

quelviana@yahoo.com.br/

ingridmurta@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas do século XX a obesidade emergiu como uma epidemia em países desenvolvidos. Atualmente, atinge todos os níveis socioeconômicos e vem aumentando sua incidência, também nos países em desenvolvimento. A obesidade não está limitada a uma região, país ou grupo racial/étnico é um fenômeno mundial que afeta ricos e pobres (Popkin e Doak citado por Bernardi, Cichelero e Vitolo, 2005).

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que acarreta prejuízos à saúde dos indivíduos (Monteiro citado por Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é de origem multifatorial de complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos, psicológicos, nutricionais, metabólicos e endócrinos (Bouchard citado por Mota e Zanesco, 2007).

Estimativas da Organização Mundial da Saúde alertam para uma prevalência mundial de mais de um bilhão de adultos com excesso de peso, dos quais pelo menos trezentos milhões são obesos (WHO citado por Barbato e colaboradores, 2006).

Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada no Brasil (2002 e 2003), mostram que 40,6% do total de adultos apresentam sobrepeso, destes 11% são considerados obesos, com prevalência maior entre as mulheres (IBGE e WHO citado por Barbato e colaboradores, 2006).

Comparando-se com o estudo anterior (Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição, 1989) observou-se que houve um aumento de 8,6% de adultos com excesso de peso e 4,3% com obesidade (IBGE e WHO citado por Barbato e colaboradores, 2006).

O aumento de gordura visceral se relaciona com alto risco de morbidade e mortalidade, principalmente cardiovascular (Consenso, 1998).

O grau de excesso de gordura, sua distribuição corpórea e as conseqüências para a saúde apresentam variações entre os obesos (WHO citado por Pinheiro, Freitas e Corso, 2004).

Dentre as alterações metabólicas e endócrinas vinculadas com a obesidade e suas complicações estão: gasto energético

reduzido, resistência à insulina, hiperinsulinismo compensatório, acúmulo excessivo de gordura visceral, hipercortisolismo, hiperatividade do sistema nervoso simpático, hiperleptinemia, hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, atividade neurofisiológica aumentada do Neuropeptídeo Y (NPY) e uma maior secreção hormonal em resposta ao estresse (Consenso, 1998).

Borges e colaboradores (2007) consideram a obesidade como um estado inflamatório, sendo reconhecida como elo entre a resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e a doença cardiovascular. Monteiro citado por Pinheiro, Freitas e Corso (2004) relata ainda que a obesidade favorece o surgimento de dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 e certos tipos de câncer.

Levando-se em consideração que a obesidade é um problema de saúde pública mundial e de origem multifatorial, esta revisão tem o objetivo de identificar as alterações neuroendócrinas do tecido adiposo na obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

As alterações neuroendócrinas do tecido adiposo na obesidade foram identificadas através de revisão literária científica na base de dados Scielo e do Consenso Latino Americano de Obesidade.

TECIDO ADIPOSE

Nos últimos 10 anos, o tecido adiposo vem sendo caracterizado, não só como um órgão de armazenamento de energia, mas também como um órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas (Havel e Hauner citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Os adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos e macrófagos, representam os diferentes tipos de células que constituem o tecido adiposo e participam da sua função endócrina (Dusserre, Moulin e Vidal citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

A capacidade metabólica de secretar adipocitocinas específicas do tecido adiposo varia em função da sua localização, subcutânea ou visceral (Dusserre, Moulin e Vidal citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Quadro 1: Histórico da revisão literária científica na base de dados Scielo.

Palavra Chave	Quantidade de artigos encontrados	Quantidade de artigos selecionados	Periódico/Revista	Ano da Publicação
Tecido adiposo	28	02	⇒ Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia ⇒ Revista de Nutrição.	2000 2007
Adipócitos	22	04	⇒ Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia ⇒ Jornal de Pediatria ⇒ Revista de Nutrição.	2000 2006 2007
Obesidade	566	08	⇒ Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia ⇒ Arquivos Brasileiros de Cardiologia ⇒ Revista de Nutrição	2003 2004 2005 2006 2007 2008
Adiposidade	19	01	⇒ Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia	2003

Pratley citado por Borges e colaboradores (2007) relataram que as adipocitocinas agem tanto in loco (ação autócrina ou parácrina) como sistemicamente (ação endócrina), estando muitas dessas substâncias envolvidas com fenômenos inflamatórios.

O quadro 2 demonstra que o tecido adiposo é alvo de vários hormônios que participam de sua regulação da atividade metabólica e endócrina e revela a importância que este tecido tem para a homeostase energética do organismo.

Quadro 2: Alguns receptores hormonais identificados em adipócitos.

Receptor Hormonal	Principais efeitos biológicos
Leptina	Aumento da lipólise e da oxidação lipídica
Insulina	Aumento da lipogênese e da captação de glicose e queda da lipólise
TNF- α	Aumento da lipólise e aumento da resistência à insulina
IL-6	Queda da LPL, aumento da lipólise
Adiponectina	Queda da sensibilidade à insulina

(Adaptado de Fonseca-Alaniz, 2006).

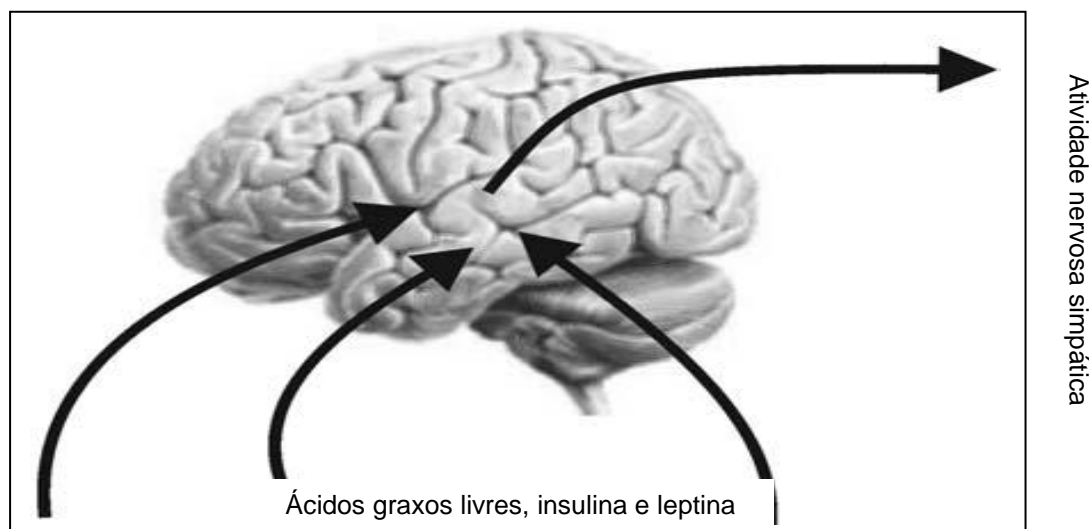
O sistema nervoso autônomo tem controle direto sobre o tecido adiposo através de seus componentes simpático e parassimpático (Pénicaud e colaboradores citado por Fonseca-Alaniz, 2006).

A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio-sensível (Pénicaud e colaboradores citado por Fonseca-Alaniz, 2006).

O aumento da atividade simpática é uma característica comum à obesidade, podendo elevar a pressão arterial e aumento

da reabsorção renal de sódio (Rahrmouni e colaboradores citado por Carvalheira, 2008).

Por outro lado, em períodos de oferta abundante de energia, o sistema nervoso parassimpático, sob ação do hormônio insulina está envolvido nos efeitos anabólicos (lipogênese) sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e síntese de ácidos graxos (Kreier e colaboradores citado por Fonseca-Alaniz, 2006).



Adaptado de Carvalheira, 2008.

Figura 1: Resumo dos principais mecanismos envolvidos na gênese da hiperatividade simpática na obesidade.

ALTERAÇÕES NEUROENDÓCRINAS

Interleucina 6 (IL-6)

O tecido adiposo produz quantidades elevadas de IL-6 com regulação autócrina e parácrina da função do adipócito (Guimarães e colaboradores, 2007).

Por outro lado, os glicocorticóides reduzem a produção de IL-6 e agem como reguladores deste eixo de importância no metabolismo acelerado de cortisol que é uma característica da obesidade visceral (Wajchenberg, 2000).

De acordo com Nonogaki e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores (2007) o impacto metabólico produzido pelo aumento da expressão de IL-6 nos depósitos corporais de gordura, pode ser importante na patogenia da obesidade.

O conteúdo plasmático aumentado de IL-6 reduz a atividade da lipase lipoprotéica, ação local na regulação da captação dos ácidos graxos pelo tecido adiposo, em conjunto com o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) ("adipostato"), resultando em maior afluxo de ácidos graxos para o fígado e elevando a secreção de triglicéridos pelo fígado (Nonogaki e colaboradores citado por Wajchenberg, 2000).

De acordo com Guimarães e colaboradores (2007) o quadro acima citado contribui para a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral, sendo que este tecido

produz e secreta três vezes mais IL-6 do que o subcutâneo.

A IL-6 tem a sua concentração plasmática proporcional à massa de gordura e, inversamente, à sensibilidade à insulina, alterando a sinalização em hepatócitos, mediante a inibição do receptor de insulina dependente de autofosforilação, promovendo a resistência à ação do hormônio no tecido (Vgontzas e colaboradores citado por Wajchenberg, 2000), (Guimarães e colaboradores, 2007).

Em contra partida estudos feitos com roedores mostraram que, na deficiência de IL-6, pode ocorrer uma indução de obesidade com intolerância à glicose (Nonogaki e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007), e que a administração intracerebroventricular dessa citocina pode diminuir a gordura corporal (Wallenius e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

A IL-6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica (Guimarães e colaboradores, 2007).

NPY

O NPY constitui um potente estimulador da ingestão de alimentos e é

sintetizado no núcleo arqueado do hipotálamo, onde se encontra co-localizado com o receptor longo da leptina (Guimarães e colaboradores, 2007), (Mercer e colaboradores citado por Negrão e Licinio, 2000).

A leptina interage com diferentes sistemas neuroendócrinos centrais, envolvidos no controle da ingestão de alimentos, incluindo, por exemplo, o neuropeptídeo Y (NPY). Tanto deficiência como resistência à leptina causam superexpressão de NPY hipotalâmico, implicado na hiperfagia da obesidade (Guimarães e colaboradores, 2007).

Erickson e colaboradores citado por Negrão e Licinio (2000) realizaram estudos em camundongos da cepa ob/ob e observaram que a expressão do NPY estava aumentada, porém as concentrações do neuropeptídeo diminuíram após a administração da leptina.

TNF- α

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido adiposo que não é expressa diferencialmente no tecido adiposo subcutâneo e visceral (Coppack citado por Guimarães e colaboradores, 2007), (Montague e colaboradores citado por Wajchenberg, 2000).

O TNF- α representa um produto dos macrófagos relacionado a distúrbios metabólicos e processos crônicos de inflamação (Coppack citado por Guimarães e colaboradores, 2007), (Eckert e colaboradores citado por Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006).

Há ainda indícios de que o aumento da expressão gênica de TNF- α no tecido adiposo e sua elevada concentração plasmática poderiam induzir à obesidade, em parte, por alterar a liberação na circulação de outras adipocitocinas, a adiponectina (Guimarães e Colaboradores, 2007).

O TNF- α se correlaciona negativamente com a atividade da Lipase Lipoprotéica (LPL) no tecido gorduroso, havendo indicações de que esta citocina teria um efeito local, regulando o tamanho do adipócito em face do aumento de consumo energético (Kern e colaboradores e Spiegelman e Hotamisligil citado por Wajchenberg, 2000).

Entretanto, investigações mais recentes têm revelado vínculo molecular mais

estreito entre o TNF- α e a obesidade, verificando-se que a expressão de TNF- α está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso corporal, melhorando a sensibilidade à insulina (Frunbeck e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

As primeiras informações acerca das ações biológicas associadas ao TNF- α definiam um envolvimento na resistência à insulina, perda de peso corporal e anorexia. Estudo demonstrou que a redução do IMC em torno de 8% foi capaz de propiciar a redução de parâmetros como TNF- α . (Borges e colaboradores, 2007).

Adiponectina

A adiponectina, em contraste com a maioria das proteínas secretada pelos adipócitos, tem característica peculiar de se correlacionar inversamente com a obesidade (Wajchenberg, 2000).

Sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta, com predominância na gordura visceral (Ouchi e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007), (Fernández e Ricart citado por Borges e colaboradores, 2007).

A adiponectina inibe a adesão dos monócitos ao endotélio, a produção de citocinas pelos macrófagos, a produção e ação de TNF- α e suprime a transformação dos macrófagos em *foam cells*, isto é, o elo entre inflamação vascular e aterosclerose. Portanto, ela tem efeitos celulares antiateroscleróticos diretos (Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2007).

Em macacos hiperinsulinêmicos as concentrações de adiponectina estavam reduzidas enquanto os de leptina elevados (Spranger e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007), (Kihara e colaboradores citado por Wajchenberg, 2000).

Indivíduos e roedores obesos ou resistentes à insulina a concentração no soro de adiponectina encontra-se reduzida. Foi sugerido que indivíduos com concentrações circulantes elevadas de adiponectina estão menos sujeitos ao desenvolvimento de diabetes tipo II, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas (Spranger e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Resistina

A secreção da resistina está fortemente relacionada ao processo inflamatório e à resistência à insulina, sendo assim, verificou-se aumento nas concentrações de resistina em animais obesos e diabéticos (Steppan e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007), (Gomez-Ambrosi e Fruhbeck citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Estudos em tecido adiposo humano mostraram que a resistina é mais expressa em pré-adipócitos do que em adipócitos maduros (McTern e colaboradores citado por Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2007).

Segundo Fonseca-Alaniz e colaboradores (2007) a remoção da gordura visceral em ratos obesos, em contrapartida atenuou ou impediu o desenvolvimento de resistência. A gordura visceral mostrou-se o local de maior expressão da resistina, 15 vezes mais intensa que a gordura subcutânea. Há evidências que elevadas concentrações circulantes de resistina são induzida por dietas hiperlipídicas, bem como mutações do gene da leptina (Savage e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Estudo com roedores indica que a resistina administrada intraperitonealmente eleva a glicemia plasmática e induz a uma significativa resistência insulínica hepática. (Steppan e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Outro estudo com roedores envolvendo a administração de resistina recombinante em ratos promoveu resistência à insulina sistêmica e diminuiu o transporte de glicose estimulado pela insulina, enquanto a administração do anticorpo anti resistina produziu efeito contrário (Steppan e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Adicionalmente, anticorpos anti-resistina diminuem a glicemia e melhoram a sensibilidade à insulina em ratos obesos (Janke e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Estudos em humanos ainda são muito controversos. A expressão gênica de resistina pelo tecido adiposo não foi encontrada em indivíduos magros. No tecido adiposo de indivíduos obesos, foi identificada a adipocitocina, porém, não foi verificada correlação entre a sua expressão gênica e

massa corporal, adiposidade e resistência à insulina (Janke e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

Grelina

A grelina é um peptídeo que atua no sistema nervoso central e é secretada principalmente pelas células do estômago. Pode exercer ações metabólicas opostas à leptina (Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006).

O núcleo arqueado do hipotálamo é o maior sítio regulador da ingestão alimentar e do peso corporal, contendo neurônios orexígenos e anorexígenos, que liberam NPY. A grelina estimula a liberação deste peptídeo que é um potente estimulador do apetite (Kojima, Hosoda e Date citado por Mota e Zanesco, 2007).

A maioria dos obesos tem concentrações de grelina inferiores às pessoas de peso normal, mas há uma outra maneira deste hormônio contribuir para a obesidade. A perda de peso induzida por dieta está associada a um aumento das concentrações de grelina, que aumenta o apetite e limita a quantidade de peso que pode ser perdida através da dieta hipocalórica (Cummings e colaboradores citado por Rodrigues, Suplicy e Radominsky, 2003).

Através de estudos recentes observou-se que a administração de grelina em ratos induz ao comportamento de ingestão alimentar, redução no gasto metabólico e obesidade.

Assim, a secreção de grelina é inibida pela ingestão de nutrientes, pois estes estimulam a secreção de vários outros hormônios intestinais e pancreático que controlariam a sua liberação (Haqq e colaboradores citado por Mota e Zanesco, 2007).

Leptina

A leptina é um hormônio, produto do gene *ob*, secretado pelos adipócitos (Nishi e colaboradores citado por Mota e Zanesco, 2007).

Algumas ações fisiológicas vêm sendo atribuídas à leptina, entre elas, envolvimento na função reprodutiva (Cioffi e colaboradores citado por Guimarães e colaboradores, 2007) angiogênese (Sierra-Honigmann citado por Guimarães e colaboradores, 2007), resposta

imune (Lord citado por Guimarães e colaboradores, 2007) e formação óssea (Ducy citado por Guimarães e colaboradores, 2007).

No sistema imune, a leptina parece ser capaz de aumentar a produção de citocinas em macrófagos, aumentar a adesão e mediar o processo de fagocitose, a partir de uma supra-regulação dos receptores de macrófagos ou pelo aumento da atividade fagocitária (Fruhbeck e colaboradores citado por Fonseca-Alaniz, 2006)

A leptina age como um fator de sinalização do tecido adiposo para o sistema nervoso central (hipotálamo e tronco cerebral), regulando a ingestão alimentar e o gasto energético e, assim, fazendo a homeostase do peso corporal e mantendo constante a quantidade de gordura (Wajchenberg, 2000), (Maffei e colaboradores citado por Negrão e Licinio, 2000).

A leptina reduz o apetite através da inibição da liberação do NPY e o peptídeo relacionado à proteína Agouti (AGRP), que são peptídeos orexígenos (Friedman citado por Mota e Zanesco, 2007).

Atua também através do aumento da expressão e liberação de neuropeptídeos anorexígenos, como hormônio estimulante de melanócito, o hormônio liberador de corticotropina (CRH) e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína, no sistema nervoso central (Mota e Zanesco, 2007).

A secreção de leptina é 2 a 3 vezes maior no tecido subcutâneo do que na gordura visceral particularmente em mulheres do que nos homens (Van colaboradores citado por Wajchenberg, 2000).

A leptina está aumentada nos indivíduos obesos, (Considine e colaboradores citado por Feitosa e colaboradores, 2007), sendo que Negrão e Licinio (2000) sugerem que exista um defeito na atividade deste hormônio nestes indivíduos.

Barbato e colaboradores citado por Negrão e Licinio (2000) e Mota e Zanesco (2007), reafirmam que há grandes quantidades de leptina na circulação, mas seu efeito de saciedade e inibição do apetite não ocorre nos obesos.

Existem diversos mecanismos fisiológicos que influenciam a síntese aguda da leptina e conseqüentemente, levam as oscilações nas quantidades de leptina associadas com a massa de gordura. Jejum, exercício físico moderado e frio resultam numa

diminuição da expressão do gene da leptina e eventual queda nas concentrações plasmáticas da proteína (Negrão e Licinio, 2000).

Os concentrações séricas de leptina podem alterar com hormônios como os estrogênos, estimuladores, catecolaminas, andrógenos (testosterona), inibidores da secreção da leptina, (Janeckova e colaboradores citado por Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006), citocinas, interleucina 1 (IL-1), IL-6 e TNF- α (Eckert e colaboradores e Sato Colaboradores citado por Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006).

No trabalho de Cnop e colaboradores citado por Feitosa e colaboradores, (2007) os autores mostraram que as concentrações de leptina foram semelhantes quando grupos de indivíduos magros e sensíveis à insulina foram comparados aos resistentes à insulina, pareados para mesma quantidade de gordura sub-cutânea.

Por outro lado, quando pareados para mesma quantidade de gordura abdominal, Índice de Massa Corporal, gênero e idade, os indivíduos sensíveis à insulina tiveram concentrações de leptina mais altas que os resistentes.

Refeições ricas em lipídios reduzem concentrações de leptina no plasma por 24 horas, o que pode enfraquecer a regulação de energia consumida, desencadeando a liberação do neuropeptídeo, o qual tem o papel de aumentar a ingestão alimentar. O consumo de alimentos ricos em lipídios contribui diretamente para o equilíbrio energético positivo (Blundell e Gillett citado por Bernardi, Cichelero e Vitolo, 2005).

As alterações na insulinemia parecem alterar a secreção de leptina pelo tecido adiposo. A ação da insulina por si só não altera a secreção da leptina e, sim, seu efeito sobre o metabolismo da glicose nos mesmos, especialmente no transporte de glicose (Park e colaboradores citados por Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006).

A leptina apresenta um ritmo circadiano, com valores noturnos mais elevados (Wajchenberg, 2000).

Contudo, em restrições alimentares, com o cortisol aumentado, inibe a secreção diurna da leptina, via redução da sensibilidade insulínica, e o efeito da insulina no metabolismo de glicose no tecido adiposo (Blevins, Schwatz, Baskin citado por Hermsdorff, Vieira e Monteiro, 2006).

Quadro 3: Associação entre concentrações de leptina e parâmetros metabólicos: divergência na literatura.

Autores	Positiva	Inversa
Liuzzi e colaboradores citado por Feitosa e colaboradores, 2007.	Concentrações de leptina, HOMA, insulina e colesterol HDL.	Relação cintura-quadril, gasto energético basal, triglicérides e ácido úrico em indivíduos obesos.
Garcia-Lorda e colaboradores citado por Feitosa e colaboradores, 2007	Concentrações de leptina com índice de massa corporal, percentual de massa adiposa, relação cintura quadril, concentrações de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides.	Concentrações de colesterol HDL.

Adaptado de Feitosa e colaboradores, 2007.

Negrão e Licínio (2000) em estudo administraram leptina em camundongos ob/ob e observaram a correção da hiperglicemia e da hiperinsulinemia destes animais em doses inferiores às necessárias para redução de peso (Scharwitz e colaboradores citado por Negrão e Licínio, 2000).

Isto sugere que a leptina interfere de modo mais direto no metabolismo da glicose do que por um efeito secundário à redução do peso (Kamohara e colaboradores citado por Negrão e Licínio, 2000).

CONCLUSÃO

Citocinas	Produção	Alterações Neuroendócrinas do Tecido Adiposo na Obesidade
TNF	1. Tecido adiposo, não difere entre o visceral e subcutâneo.	2. Maior expressão gênica e concentração plasmática podem induzir a obesidade; 3. Altera a liberação de outras adipocitocinas como a adiponectina; 4. Correlaciona negativamente com a atividade da LPL, regulando o tamanho do adipócito de acordo com o consumo energético.
IL-6	1. Maior produção pelo tecido adiposo visceral (3x mais) que o subcutâneo.	2. Produz elevada quantidade de IL-6; 3. Reduz a atividade da LPL em conjunto com o TNF- α , levando a hipertrigliceridemia; 4. Promove a resistência à insulina.
NPY	1. Núcleo arqueado do hipotálamo, onde se encontra co-localizado com o receptor longo da leptina.	2. Maior expressão e constitui um potente estimulador da ingestão de alimentos; 3. Maior expressão do NPY (estudos com camundongos da cepa <i>ob/ob</i>), porém foi observado que as concentrações do neuropeptídeo diminuíram após a administração da leptina.
Adiponectina	1. Predominância na gordura visceral.	2. Menor expressão à medida que o tecido adiposo aumenta; 3. Reduz o efeito antiaterosclerótico; 4. Aumenta a resistência à insulina.
Resistina	1. Na gordura visceral a expressão é 15 vezes maior que na gordura subcutânea (roedores)	2. Resistência à insulina (roedores); 3. Eleva a glicemia plasmática (roedores); 4. Aumenta a sua concentração.

Grelina	1. Células do estômago e atua no sistema nervoso central.	2. Estimula a liberação de peptídeos que são potentes estimuladores do apetite; 3. Induz ao comportamento de ingestão alimentar, redução no gasto metabólico e obesidade (roedores).
Leptina	1. A secreção de leptina é 2 a 3 vezes maior no tecido subcutâneo do que na gordura visceral e particularmente em mulheres do que nos homens.	2. Aumento da secreção em indivíduos obesos; 3. Resistência à leptina, (grandes quantidades de leptina na circulação, porém o efeito de saciedade e inibição do apetite não ocorre); 4. As concentrações de leptina podem ser alterados pelos índices de massa corporal, percentual de massa adiposa, relação cintura quadril, concentrações de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides. Quanto maior o nível de leptina menor os concentrações de colesterol HDL; 5. Indivíduos obesos com resistência a insulina podem ter a secreção de leptina alterada, comprometendo o metabolismo da glicose.

REFERÊNCIAS

- 1- Barbato, K.B.G.; Martins, R.C.V.; Rodrigues, M.L.G.; Braga, J.U.; Francischetti, E.A.; Genelhu, V. Efeitos da Redução de Peso Superior a 5% nos Perfis Hemodinâmico, Metabólico e Neuroendócrino de Obesos Grau I. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. Rio de Janeiro. Vol. 87. Num.1. 2006. p. 12-21.
- 2- Bernardi, F.; Cichelero, C.; Vitolo, M. R. Comportamento de Restrição Alimentar e Obesidade. Revista de Nutrição. Campinas. Vol.18. Num.1. 2005. p. 85-93.
- 3- Borges, R.L.; Ribeiro-Filho, F.F.; Carvalho, K.M.B.; Zanella, M.T. Impacto da Perda de Peso nas Adipocitocinas, na Proteína C-Reativa e na sensibilidade à Insulina em Mulheres Hipertensas com Obesidade Central. Arquivo Brasileiro de Cardiologia. São Paulo. Vol. 89. Num. 6. 2007. p. 409-414.
- 4- Carvalheira, J.B.C. Hiperatividade Simpática na Obesidade. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. Campinas. Vol.52. Num. 1. 2008. p. 6-7.
- 5- CONSENSO Latino Americano de Obesidade. Rio de Janeiro, 1998. Disponível em: <<http://www.aceocostarica.com/images/CLO-resumen.pdf>>
- 6- Feitosa, A.C.R.; Mancini, M.C.; Cercato, C.; Villares, S.M.; Halpern, A. Relação entre o Perfil Metabólico e Concentrações de Leptina em Indivíduos Obesos. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 51. Num. 1. 2007. p. 59-64.
- 7- Fonseca-Alaniz, M.H.; Takada, J.; Alonso-Vale, M.I.; Lima, F.B. O Tecido Adiposo como Centro Regulador do Metabolismo. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 50. Num. 3. 2006. p. 216-229.
- 8- Fonseca-Alaniz, M.H.; Takada, J.; Alonso-Vale, M.I.C.; Lima, F.B. O Tecido Adiposo como Órgão Endócrino: da Teoria à Prática. Jornal de Pediatria. Rio de Janeiro. Vol. 83. Num. 5. 2007. 192-203.
- 9- Guimaraes, D.E.D.; Sardinha, F.L.C.; Mizurini, D.M.; Carmo, M.G.T. Adipocitocinas: Uma Nova Visão do Tecido Adiposo. Revista de Nutrição. Campinas. Vol. 20. Num. 5. 2007. p. 549-559.
- 10- Hermsdorff, H.H.M.; Vieira, M.A.Q.M.; Monteiro, J.B.R. Leptina e sua Influência na Patofisiologia de Distúrbios Alimentares. Revista de Nutrição. Campinas. Vol.19. Num. 3. 2006. p. 369-379.
- 11- Mota, G.R.; Zanesco, A. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 51. Num. 1. 2007. p. 25-33.

Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
ISSN 1981-9919 versão eletrônica

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

w w w . i b p e f e x . c o m . b r - w w w . r b o n e . c o m . b r

12- Negrao, A.B.; Licinio, J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. São Paulo. Vol. 44. Num. 3. 2000. p. 205-214.

13- Pinheiro, A.R.O.; Freitas, S.F.T.; Corso, A.C.T. Uma Abordagem Epidemiológica da Obesidade. Revista de Nutrição. Campinas. Vol. 17. Num. 4. 2004. p. 11-22.

14- Rodrigues, A.M.; Suplicy, H.L.; Randominsk, R.B. Controle Neuroendócrino do Peso Corporal: Implicações na Gênese da Obesidade. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. Curitiba. Vol. 47. Num. 4. 2003. p. 398-409.

15- Wajchenberg, B.L. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia. Campinas. Vol. 44. Num.1. 2000. p. 13-20

Recebido para publicação em 03/10/2009

Aceito em 28/11/2009