

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Júlia de Araújo Marques Falci

**ATUAÇÃO DOS HORMÔNIOS LEPTINA E GRELINA
NO CONTROLE DO PESO CORPORAL**

Rio de Janeiro

2013

Júlia de Araújo Marques Falci

**ATUAÇÃO DOS HORMÔNIOS LEPTINA E GRELINA NO CONTROLE DO
PESO CORPORAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Politécnica de Saúde
Joaquim Venâncio como requisito parcial
para aprovação no curso técnico de nível
médio em saúde com habilitação em
análises clínicas.

Orientador: Ray Luiza Soares Salgado
Muller

Rio de Janeiro

2013

Júlia de Araujo Marques Falci

ATUAÇÃO DOS HORMONIOS LEPTINA E GRELINA NO CONTROLE DO PESO
CORPORAL

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada à Escola Politécnica de
Saúde Joaquim Venâncio como requisito
parcial para aprovação no curso técnico
de nível médio em saúde com
habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em __/__/__

BANCA EXAMINADORA

—
Ray Luiza Soares Salgado Muller – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

—
Daniel Santos Souza – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

—
Danielle Ribeiro de Moraes – Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

*Dedico o presente trabalho a todos
aqueles que sofrem ou já sofreram
com problemas relativos ao excesso
de peso.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, em primeiro lugar, pois é Ele que guia a minha vida e foi quem me trouxe até aqui.

Aos meus pais, Ana Paula e Raymundo Jorge, que estiveram sempre ao meu lado me oferecendo todo amparo necessário. Aturando meus surtos de preocupação e meu constante estresse com muito amor.

Aos meus irmãos, Gabriel e Thiago, por estarem sempre na torcida, me incentivando a concluir este trabalho.

À minha orientadora, Ray Luiza, pela paciência de mãe e todo apoio a mim fornecido durante a realização desta monografia.

Ao Daniel e à Danielle por aceitarem compor a banca para defesa desta monografia.

Ao Eduardo, por ter se mostrado ser um ótimo amigo, um companheiro, antes mesmo de ser namorado. E por ter me ajudado com a formatação deste trabalho.

A todos meus amigos da Escola Politécnica Joaquim Venâncio por todos os momentos que me proporcionaram ao longo desses anos.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro.

RESUMO

A obesidade atinge um enorme contingente da população, consistindo hoje em um problema de Saúde Pública mundial. Esta doença está amplamente relacionada com o balanço energético positivo, por isso, o estudo de hormônios responsáveis pela homeostase energética - leptina e grelina - é tão importante para a compreensão de tal patologia. Para além disto, identificar aspectos que influenciam nas concentrações destes hormônios – podendo propiciar ganho de peso - como comportamentos característicos da sociedade moderna podem auxiliar na elucidação de possíveis causas atreladas ao absurdo aumento na prevalência desta doença, evidenciado nas últimas décadas.

Palavras-Chave: Obesidade, Leptina, Grelina

METODOLOGIA

A metodologia utilizada consiste na revisão bibliográfica de livros, artigos e periódicos científicos, bem como monografias e dissertações e teses. Estes foram encontrados a partir de buscas feitas em bases de dados como Scielo, BVS e PubMed utilizando palavras como “leptina”, “grelina”, “obesidade” e “saúde pública”, isoladas ou agrupadamente, com o objetivo de filtrar a pesquisa.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 Esquema de um adipócito.....	15
Ilustração 2 Experiência de parabiose entre as linhagens: <i>ob/ob</i> e normal, <i>db/db</i> e normal e <i>ob/ob</i> e <i>db/db</i>	23
Ilustração 3 Estrutura da leptina.....	25
Ilustração 4 Ação da leptina no hipotálamo.....	27
Ilustração 5 Ação intracelular da leptina.....	30
Ilustração 6 Funções fisiológicas da grelina acilada.....	34
Ilustração 7 Estrutura tridimensional da grelina.....	34
Ilustração 8 Ação da grelina no núcleo arqueado.....	36
Ilustração 9 Mecanismo pelo qual a redução do tempo de sono pode ocasionar a obesidade.....	39
Ilustração 10 Efeito da privação do sono no equilíbrio energético.....	41
Ilustração 11 Modelo demonstrativo da relação entre nível de atividade física (NAT), massa corporal e ingestão alimentar.....	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

A-gRP	Peptídeo relacionado à cepa agouti
AMPC:	Adenosina-monofosfato cíclico
CART	Fator de transcrição cocaína-anfetamina
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
ERK	Quinase regulada pela sinalização extracelular
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormônio do Crescimento
GHS-R1	Receptor Secretagogo de GH
GOAT	Grelina O-aciltransferase
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK-2	<i>Janus kinase 2</i>
Kb	Quilobase
kDa	Quilodalton
Kg	Quilograma
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LepR	Receptor de leptina
LepRa	Receptor de leptina de isoforma A
LepRb	Receptor de leptina de isoforma B
LepRc	Receptor de leptina de isoforma C
LepRd	Receptor de leptina de isoforma D
LepRe	Receptor de leptina de isoforma E
LepRf	Receptor de leptina de isoforma F
LH	Hormônio Luteinizante
LSH	Hormônio Folículo Estimulante
m	Metro

m-RNA	RNA mensageiro
NHA	Núcleo Hipotalâmico Arqueado
NHF	Núcleo Hipotalâmico Perifornical
NHPV	Núcleo Hipotalâmico Paraventricular
NHVM	Núcleo Hipotalâmico Ventro-Medial
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI3K	Fosfatidilinositol quinase 3
POMC	Pró-opiomelanocortina
SHP2	Tirosinas fosfatases 2
SNC	Sistema Nervoso Central
SOCS3	Supressor de sinalização de citocinas 3
STAT-3	Tradutor de sinal e ativador de transcrição 3
TCD4	Linfócitos T CD4
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral alfa
Tyr-985	Tirosina na posição 985
Tyr-1138	Tirosina na posição 1138

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBESIDADE	13
2.1 DEFINIÇÃO.....	13
2.2 ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA.....	17
3. LEPTINA	21
3.1 HISTÓRICO.....	21
3.2 FUNÇÕES GERAIS DA LEPTINA.....	22
3.3 CARACTERÍSTICAS DA MOLÉCULA.....	23
3.4 RECEPTORES.....	24
3.5 LEPTINA E CONTROLE DO BALANÇO ENERGÉTICO.....	24
3.6 ATUAÇÃO INTRACELULAR.....	27
3.7 RESISTÊNCIA À LEPTINA.....	28
3.8 FATORES QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO.....	29
4. GRELINA	30
4.1 HISTÓRICO.....	30
4.2 FUNÇÕES GERAIS DA GRELINA.....	31
4.3 CARACTERÍSTICA DA MOLÉCULA.....	32
4.4 GRELINA E O BALANÇO ENERGÉTICO.....	33
4.5 FATORES QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO.....	35
5. INTERFERÊNCIA DE HÁBITOS DA SOCIEDADE MODERNA NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA	36
5.1 INTERFERÊNCIAS DO TEMPO DE SONO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA.....	36
5.2 INTERFERÊNCIAS DA ALIMENTAÇÃO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA.....	39
5.3 INTERFERÊNCIAS DO EXERCÍCIO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA.....	40
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade consiste no acúmulo excessivo de gordura que pode causar danos à saúde. O mesmo órgão afirma que para ser considerado obeso o indivíduo deve possuir um índice de massa corporal (IMC) – $\text{peso(Kg)/altura(m)}^2$ – maior ou igual á trinta.¹

A obesidade é classificada como uma doença crônica não transmissível de etiologia multifatorial, ou seja, sua causa envolve os mais diversos aspectos ambientais, genéticos, sociais, econômicos e circunstanciais (idade, gravidez). O tratamento desta doença necessita, portanto, de um árduo esforço, uma vez que sua gênese não provém de um, mas de um conjunto de aspectos como os acima citados. (GIBBERT, 2011; COSTA, 2009)

Devido à sua alta prevalência nos em inúmeros países, de alta, média ou baixa renda, a obesidade consiste em um problema de saúde pública mundial. É um fator de risco para outras doenças como diabetes tipo II, cardiopatias, doença pulmonar obstrutiva, osteoartrite e certos tipos de câncer, estando associada ao óbito de, em média, 2,8 milhões de pessoas ao ano.¹

As rápidas transformações que afetam a sociedade moderna contribuem cada vez mais para o crescimento nas taxas de obesidade. A importância dada ao aproveitamento máximo do tempo, atrelada ao desenvolvimento tecnológico traz consigo uma mudança de hábitos nos indivíduos que propiciam o desequilíbrio energético positivo – levando ao acúmulo de gordura.

Dentre essas alterações comportamentais, a privação do sono, o sedentarismo e alimentação inadequada receberão destaque ao longo do trabalho por consistirem em fatores que atuam na regulação de dois hormônios imprescindíveis no estudo da obesidade, que atuam no controle da homeostase energética, leptina e a grelina.

¹ Disponível em <<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index.html>> acesso: 21/11/2012

A leptina é uma proteína composta por 169 aminoácidos, sintetizada e secretada pelos adipócitos sendo capaz de agir em diversos órgãos como hipotálamo, plexo coroide, tecido adiposo, fígado, células beta do pâncreas, rins, jejuno, pulmão, medula adrenal, ovários, testículos, placenta, coração e músculo esquelético, possuindo diversas funções das quais muitas ainda não foram totalmente elucidadas. No entanto, pretende-se aqui, concentrar os estudos em suas ações no hipotálamo, as quais conceberão alterações relativas à ingestão alimentar e gasto energético. (TIRAPEGUI, 2004; MORAES, 2009)

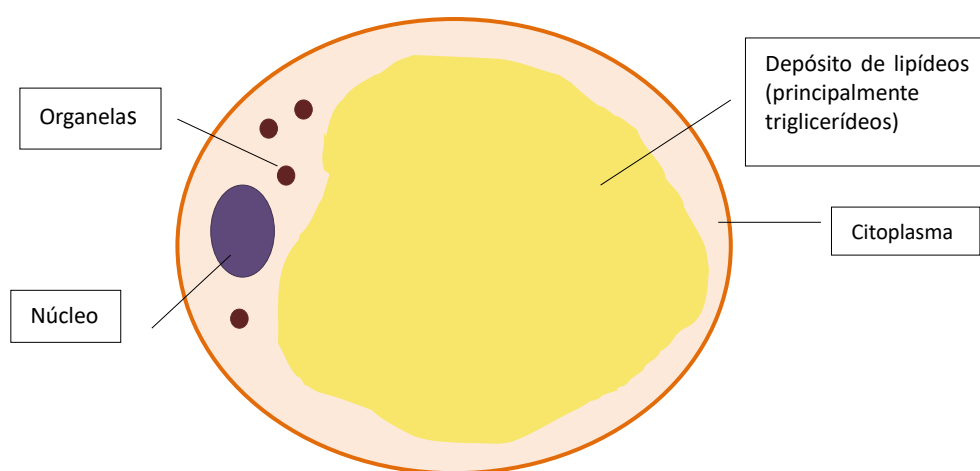


Ilustração 1 - Esquema de um adipócito
Fonte: O autor

A leptina tem por função informar ao corpo a quantidade do acúmulo de gordura em um indivíduo. O crescimento do percentual de gordura leva a um aumento na concentração de leptina plasmática resultando numa sensação de saciedade e aumento no gasto energético. Ao passo que, o decréscimo do mesmo percentual, leva a redução da concentração deste hormônio, aumento do apetite e diminuição do gasto energético. Essas variações podem ser caráter agudo ou crônico. Os níveis do hormônio tendem a subir após a ingestão de calorias, porém, indivíduos obesos ou com sobrepeso apresentam normalmente maiores concentrações de leptina. (TIRAPEGUI, 2004)

A grelina é composta por 28 aminoácidos, possui funções relativas ao equilíbrio energético antagônicas as da leptina, estimulando a ingestão alimentar e limitando o uso de lipídeos no gasto energético. Ela é secretada por células especializadas

enterocromafins que se localizam principalmente no estômago. (DORNELLES, 2010; MANTZOROS, 2004)

Os níveis normais de grelina plasmática são de 340-519 pg/mL, porém eles sofrem variações durante o dia de acordo com o número, horário e qualidade das refeições. Quanto mais longo for o tempo de jejum maior será a concentração de grelina, por isso estes níveis costumam estar elevados antes das refeições, ao passo que após a ingestão de alimentos a concentração deste hormônio cai. A quantidade de calorias ingeridas também irá interferir na concentração, quanto mais calorias consumidas, maior será a queda nos níveis de grelina, sendo a recíproca verdadeira. Além disto, uma refeição hiperlipídica diminui mais a concentração da proteína em questão quando comparada a uma refeição rica em proteínas. (DORNELLES, 2010)

Devido à função desempenhada por esses hormônios, principalmente sua capacidades de inibir ou estimular o apetite, eles são importantes fatores na gênese da obesidade logo, aspectos que alterem suas concentrações também influenciarão na etiologia e no tratamento da doença.

O número de indivíduos obesos cresce a cada ano, homens e mulheres de todas as idades, da criança ao idoso, estão sendo afetados pelo o que os estudiosos já chamam de epidemia. A obesidade é um problema latente em grande parte dos países do mundo, de acordo com a OMS 65% da população mundial vive em lugares onde a obesidade mata mais do que a desnutrição. Em 2008, 1,4 bilhões de adultos com mais de 20 anos estavam acima de seu peso ideal e aproximadamente 500 milhões encontravam-se obesos. Em 2010, havia mais de 40 milhões de crianças menores de cinco anos acima do peso. Todos estes dados reafirmam o quão abrangente é essa doença.

Para compreender o motivo desses números tão altos, é importante refletir sobre a viabilidade da manutenção de uma vida saudável ideal por parte dos indivíduos, a prevenção, tratamento e cura para obesidade existem, mas dependem da adoção de certos hábitos - como uma boa alimentação e prática de exercícios - o que nem sempre é possível para grande parte das pessoas. A exposição a alimentos hipercalóricos, o incentivo ao consumo, a associação do lazer a atividades sedentárias, falta de tempo, são aspectos cada vez mais comuns na sociedade em que vivemos o que torna cada vez mais difícil adotar um estilo de vida saudável (LIBÓRIO, 2010).

Além disso, é necessário entender porque entramos num estado de obesidade, uma vez que o mesmo pode ser tão prejudicial tanto a nossa saúde. O corpo humano ainda estar adaptado para sobrevivência no período pré-histórico, neste momento a energia era muito cara ao organismo, já que havia uma alta queima calórica, mas não era sabido quando seria a próxima refeição. Por isso, nosso corpo acumula energia, esta foi a maneira que ele encontrou de manter a vida, entretanto, o que consistia em um mecanismo extremamente útil para o homem paleolítico esta sendo motivo de vários problemas para o homem moderno (JÚNIOR, 2004).

A partir do que foi dito, pode-se dizer que, um indivíduo que luta contra a obesidade esta lutando também contra as imposições feitas pela sociedade e contra seu próprio organismo que muitas vezes utiliza de artifícios para impedir a perda do acúmulo energético.

Nesse sentido, este trabalho tem por objetivo definir a fisiopatologia designada por obesidade, descrever os hormônios leptina e grelina; suas funções - majoritariamente aquelas relativas à homeostase energética - e seus mecanismos de ação, relacionar o comportamento da leptina e da grelina em indivíduos obesos com a dificuldade na perda de peso, investigar a relação existente entre tempo de sono, qualidade da alimentação e prática de exercícios com a concentração dos hormônios grelina e leptina e estudar a influência de aspectos presentes na atualidade como sedentarismo, má alimentação e curto período de sono na prevalência da obesidade.

2. OBESIDADE

2.1. DEFINIÇÃO

A obesidade consiste em um acúmulo excessivo de gordura corporal. Este, normalmente é resultado de um balanço energético positivo, ou seja, o aporte calórico ingerido através da alimentação é superior às calorias utilizadas pelo organismo para a realização de suas atividades (metabolismo basal, termogênese e atividades físicas em geral). Segundo Guyton e Hall (2002, p.754), “para cada 9,3 calorias em excesso que penetram no organismo, ocorre o armazenamento de 1 grama de gordura” (PEREIRA, 2002).

O excesso de peso trata-se de uma condição que caracteriza um fator de risco para diversas doenças, estando associado a cerca de 2,8 milhões de óbitos anuais e constituindo um quadro de problema de saúde pública. (OMS, 2008)

Associadas à obesidade normalmente estão altas taxas de colesterol total, LDL e triglicérides, concomitantemente a reduzidas concentrações de HDL o que constitui um quadro de risco para patologias cardiovasculares. Estas, segundo o Ministério da Saúde do Brasil, são a primeira causa de óbitos no país e, a prevenção da obesidade poderia levar a uma redução de 30% na incidência de problemas cardiovasculares. (HALPERN, 1999; CHEIK, 2005)

O sistema respiratório também é afetado pela obesidade, 24% dos homens que apresentam algum sobrepeso sofrem de apneia obstrutiva do sono. Além disso, o excesso de peso leva a uma sobrecarga do sistema ósseo-articular, ocasionando as osteoartrites. Pode ser associada a certos tipos de câncer como o câncer de próstata e coloretal, nos homens, e de endométrio, útero, cérvix, ovários, vesícula e mama nas mulheres. E é ainda relacionada com o desenvolvimento de alterações metabólicas como a diabetes tipo II. (PEREIRA, 2002; FERREIRA, 2008)

Todavia, os danos causados pela obesidade não se limitam ao âmbito físico, ela também é responsável pelo aparecimento de problemas psíquicos nos indivíduos. Dentre estes se destacam a depressão e o isolamento social que servem de obstáculos para o sucesso tanto profissional quanto pessoal. (SOUZA, 2011)

A obesidade é classificada pela Organização Mundial da Saúde como uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT). De acordo com Tardido e Falcão, 2006:

As DCNT podem ser caracterizadas por doenças com história natural prolongada, múltiplos fatores de risco, interação de fatores etiológicos desconhecidos, causa necessária desconhecida, ausência de participação ou participação polemica de micro-organismos entre os determinantes, longo período de latência, longo curso assintomático, curso clínico em geral lento, prolongado e permanente, manifestações clínicas com períodos de remissão e de exacerbação, lesões celulares irreversíveis e evolução para diferentes graus de incapacidade ou para morte.

Por não apresentar um, mais diversos fatores como causa, de forma combinada ou isolada, a obesidade é considerada uma doença de etiologia multifatorial.

Dentre os fatores associados à etiologia da obesidade encontram-se aspectos genéticos, comportamentais, ambientais, socioeconômicos e circunstanciais, os quais muitas vezes encontram-se associados atribuindo maior complexidade para a doença.

(FERREIRA, 2008).

Tratando de aspectos genéticos, atualmente já se conhecem mais de 360 associados à fisiopatologia da obesidade. Muitos autores afirmam que filhos de pais obesos apresentam uma predisposição ao surgimento da obesidade. Portanto, não cabe responsabilizar pelo aumento na prevalência da doença as mutações genéticas, pois foi um fenômeno que aconteceu em um curto período de tempo enquanto mudanças genéticas levam milhares de anos para se expressarem (LIBÓRIO, 2010).

Contudo, o corpo humano está geneticamente preparado para armazenar energia, devido às circunstâncias enfrentadas no passado onde os alimentos eram escassos e o gasto energético era elevado. Este perfil genético, quando exposto as condições ambientais do mundo moderno, favorece o desenvolvimento da patologia (JUNIOR, 2004).

É válido ressaltar apesar de todos os prejuízos causados pela obesidade, tanto para o indivíduo quanto para a sociedade – uma vez que esta doença traz custos diretos, direcionados para cuidados com a saúde, e indiretos devido à perda de produtividade – ainda não foi possível desenvolver uma terapêutica eficaz no combate à mesma. O emagrecimento provindo de dietas associadas ou não a medicamentos e exercícios, quando acontece, raramente é seguido pela manutenção do peso obtido, na maioria dos casos os indivíduos recuperam o peso perdido (LIBÓRIO, 2010; PEREIRA, 2002).

A técnica mais utilizada para diagnosticar obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quelet² - principalmente quando se trata de estudos de populações - ele consiste da divisão do peso, em quilogramas, pela altura, em metros, elevada ao quadrado. Este índice independe de idade e/ou sexo e classifica a obesidade em três graus de acordo com os riscos de comorbidades. A obesidade grau III é caracterizada como doença e não mais apenas um fator de risco, esta classificação abrange os indivíduos com IMC maior ou igual a 40 que muito provavelmente já possuem alguma comorbidade. (ANJOS, 2006; FERREIRA, 2008; PINHEIRO, 2004)

² Quelet (1796-1874) foi um matemático, astrônomo, estatístico e sociólogo belga, precursor do estudo da demografia e criador do índice de massa corporal.

Apesar da praticidade e eficácia, o IMC não leva em conta o percentual de gordura corporal ou mesmo o nível de hipertrofia muscular, por isso na clínica é indicado que se associe o IMC a outras técnicas como medidas das pregas cutâneas (nas regiões subescapular, parede abdominal e tríceps) e os perímetros corporais. (ANJOS, 2006).

Além disso, os riscos associados à obesidade não se limitam a concentração de gordura corporal, mas também estão relacionados com sua localização. O acúmulo de gordura do tipo androide, abdominal, normalmente determinado pela hereditariedade, é a responsável por um maior risco de doenças cardiovasculares, diabetes melitus tipo II e dislipidemias. (ANJOS, 2006).

2.2. ETIOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA

A obesidade não é uma condição exclusiva da sociedade moderna. Há evidências da existência de indivíduos obesos desde a época paleolítica, há 25 000 anos. Entretanto, nas últimas décadas a obesidade tem atingido proporções nunca antes alcançadas (JUNIOR, 2004).

No fim do século XX, nos Estados Unidos 55% da população já apresentava IMC maior que 25. No mesmo período, na Europa 10-20% dos homens e 10-25% das mulheres já eram obesos. No Brasil, em 14 anos - de 1975 a 1989 - a população obesa cresceu quase 100%, indo de 4, 7% para 8, 3% da população total. Na Inglaterra, entre os anos 1980 e 1990 esse aumento foi superior a 100%. A Ásia também foi contemplada com este quadro, a China e o Japão, por exemplo, também apresentaram um crescimento da população obesa, ainda que sejam os países com as mais baixas prevalências. Atualmente, dados da OMS revelam que o número de indivíduos com sobrepeso no mundo chega a 1, 4 bilhões, e que destes 500 milhões são obesos. (PINHEIRO, 2004; HALPERN, 1999)

O alarmante crescimento da prevalência da doença em questão é um problema de saúde pública mundial. Discutir as possíveis causas para tal situação, a fim de reverter este quadro é de extrema importância. A hipótese mais aceita hoje pela comunidade científica que objetiva elucidar as questões acima atribui a tendência de

ascensão da obesidade a intensos declínios do gasto energético das populações atrelado ao que é chamado de transição nutricional que segundo Popkin *et al* (1993) “ é um processo de modificações sequenciais no padrão de nutrição e consumo, que acompanham mudanças econômicas, sociais e demográficas, e do perfil de saúde das populações”. (PINHEIRO, 2004)

A partir das informações até aqui apresentadas é possível supor que quantidade assustadora de indivíduos acima do peso não se distribui pelo globo de maneira homogênea. Dados extraídos de censos permite concluir que existem diferenças no quantitativo relacionadas ao gênero, faixa etária do indivíduo, grau de industrialização do país, áreas rurais e urbanas dentro de um mesmo país, entre outros aspectos (LIBÓRIO, 2010).

Houve uma época em que se acreditou que a obesidade era uma doença característica apenas de países desenvolvidos e que a agravo nutricional patognomônico de países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento seria a desnutrição. Atualmente sabe-se que tanto a desnutrição quanto a obesidade estão presentes em todos os países e, muitas vezes associadas, uma vez que um indivíduo obeso não necessariamente ingere todos os nutrientes necessários ao bom funcionamento do organismo. (PINHEIRO, 2004; LIBÓRIO, 2010)

O problema da obesidade em países desenvolvidos está atrelado a um hábito característico da população destes. As pessoas tendem a comer muito, poucas vezes ao dia e os alimentos ingeridos geralmente apresentam baixa densidade nutricional (relação entre teor calórico e nutritivo dos alimentos, comidas com baixa densidade nutricional são altamente calóricas, mas pouco nutritivas). Nesses países a obesidade é inversamente proporcional às condições socioeconômicas, principalmente entre as mulheres, isso porque para os mais pobres faltam informações a cerca da obesidade e seus malefícios e, além disso, alimentos mais calóricos tendem a ter menores custos. (LIBÓRIO, 2010)

Nos países em desenvolvimento, o estilo de vida que é adotado pelas classes mais favorecidas corrobora para o desenvolvimento da obesidade. Portanto, de maneira geral a relação entre condições socioeconômicas e obesidade tende a ser direta. Estudos realizados nesses países apontam para uma discrepância entre as dietas das populações rural e urbana que reflete nos percentuais de obesidade de ambos locais. Tal diferença

não esta associada necessariamente à quantidade energética, mas principalmente ao tipo de caloria ingerido (GIGANTE, 1997; LIBÓRIO, 2010).

Na alimentação das pessoas residentes em zonas rurais predominam cereais raízes e tubérculos, enquanto nas cidades a preferência é por alimentos processados, ricos em carboidratos simples, gorduras, ou seja, existe um consumo muito maior de refrigerantes, carnes, leites e derivados. Mesmo quando comparado às classes sociais menos favorecidas das áreas urbanas o número de indivíduos obesos no campo tende a ser menor, pois apesar destes, em geral, ingerirem maior quantidade energética, entre os primeiros há o predomínio de produtos industrializados e de baixa densidade energética (LIBÓRIO, 2010; TARDIDO, 2006)

No estudo da ascensão da prevalência da obesidade, aspectos tais quais a urbanização e a industrialização são essenciais, pois são responsáveis por grandes alterações no padrão de vida das pessoas, tanto no perfil da alimentação quanto na prática de atividades físicas.

Nas grandes cidades, onde há altos índices de urbanização e industrialização é observado que a falta de tempo tem sido responsável pela substituição das refeições caseiras tem sido por lanches rápidos na rua – os quais incluem refrigerantes, salgados, sanduíches, frituras, alimentos que possuem alto teor calórico e baixíssimos valores nutricionais – ou por alimentos industrializados prontos e/ou semi-prontos. As crianças estão sendo expostas ao desmame cada vez mais precoce e sendo introduzidas ainda muito novas a alimentos altamente calóricos, o que é extremamente preocupante e um fator importante no aumento da prevalência da obesidade uma vez que, pesquisas revelam que quando iniciados na infância, 70% dos casos obesidade evolui até a fase adulta e a perda de peso para um adulto com este histórico é significativamente mais difícil (TARDIDO, 2006)

No que diz respeito à atividade física, observa-se na sociedade contemporânea uma redução no gasto energético associado a vários fatores. A introdução de máquinas no ambiente doméstico, por exemplo, reduzem o esforço físico diário das donas de casa; o uso cada vez mais difundido de automóveis diminui o número de caminhadas, como o trajeto até o ponto de ônibus (FRANK, 2004). Além disso, o tempo ocioso é reduzido gradativamente e preenchido por atividades consideradas intelectuais e os momentos de lazer são progressivamente associados a atividades sedentárias, as crianças, de maneira

especial, tem trocado a prática de esportes, brincadeiras na rua por horas em frente a computadores, videogames, televisões (TARDIDO, 2006; BASSETT, 2008)

Uma pesquisa feita no ano de 2000, com adolescentes do sexo masculino do Rio de Janeiro estabelece uma relação diretamente proporcional entre quantidade de horas gastas em frente a videogames e a tendência a obesidade. Quanto maior o número de horas passadas jogando estes jogos eletrônicos, maiores as chances do desenvolvimento da obesidade (LIBÓRIO, 2010)

No Brasil, apesar do processo de industrialização ter iniciado nos anos 30, foi na década de 1970, que houve a expansão na produção e consumo de bens duráveis e não duráveis e industrialização do setor primário, impactando no perfil demográfico do país a partir de migrações internas, principalmente na saída do campo para as cidades. Assim, a população urbana que compunha 58% da população total do país nos anos 70, passou a representar 81% da mesma em 1990. Curiosamente, inquéritos nacionais realizados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) nos anos de 1975 e 1989 revelam que houve um aumento de 100% na prevalência da obesidade. Isso sugere uma relação entre urbanização e obesidade (GIGANTE, 1997; PINHEIRO, 2004; TARDIDO, 2006).

A partir dessas observações na diferença dos padrões de obesidade de acordo com o local onde o indivíduo se insere percebe-se que o ambiente constitui um importante fator na etiologia da obesidade, com isso surge o conceito de ambientes obesogênicos. Por este nome compreende-se a influência que o ambiente exerce nas escolhas e hábitos de vida dos indivíduos suscitando o desenvolvimento da obesidade (LIBÓRIO, 2010).

Estes ambientes são criados pela exposição e incentivo ao consumo de alimentos com elevado teor calórico, redução das oportunidades para a prática de atividades físicas e influência do ambiente familiar, sendo fortemente influenciados pelo desenvolvimento tecnológico e urbanização (PEREIRA, 2002; LIBÓRIO, 2010).

Aspectos contextuais são de extrema importância para o desenvolvimento de ambientes obesogênicos. Dentre eles a má qualidade dos transportes públicos, a violência e a falta de infraestruturas desportivas promovem tais ambientes, pois desestimulam e/ou impedem a prática de atividades físicas. Sendo assim assume-se que o planejamento urbano é um fator imprescindível na prevenção da obesidade

(LIBÓRIO, 2010)

A importância de fatores ambientais e socioeconômicos na gênese da obesidade é inquestionável, contudo eles não atuam sozinhos e a união destes há aspectos fisiológicos pode contribuir para agravar o quadro da epidemia da obesidade.

3. LEPTINA

3.1. HISTÓRICO

Em 1953, Kennedy sugeriu a existência de uma substância humoral produzida pelo tecido adiposo que age diretamente no hipotálamo regulando o balanço energético. Propôs ainda, que a concentração desta substância estaria relacionada com o grau de adiposidade do indivíduo. (HERMSDORFF, 2006)

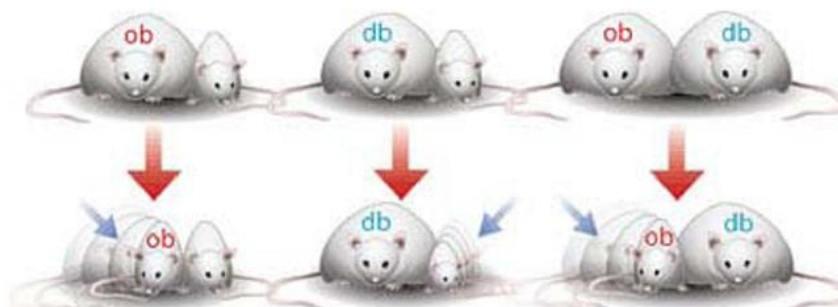


Ilustração 2: Experiência de parabióse entre as linhagens: *ob/ob* e normal, *db/db* e normal e *ob/ob* e *db/db*

Fonte: FERREIRA, 2008, p. 53

³ Trata-se da união de dois seres vivos que pode ser natural ou artificial, por intervenção cirúrgica

Em 1973, os experimentos do cientista canadense Douglas L. Coleman com parabiose³ indicaram a existência de um fator circulante, provavelmente produzido a partir do gene *ob*, que interfere no controle do equilíbrio energético. Para chegar a tal conclusão ele cruzou a circulação de duas cepas de camundongos, *ob/ob* e *db/db*, ambas apresentando fenótipo de sobrepeso ou obesidade, observou-se que a cepa *ob/ob* perdia peso em resposta a um fator o qual a mesma era incapaz de produzir, mas que estava presente no sangue e tecido adiposo dos camundongos *db/db*. (MARTINS, 2009; NEGRÃO, 2000)

Contudo, foi apenas em 1994 que a molécula que Kennedy havia descrito teve suas bases moleculares estabelecidas. Foi neste ano que o Dr. Freedman, um geneticista molecular da Universidade Rockefeller (Nova Iorque), e sua equipe, a partir da clonagem e tradução do gene *ob* de ratos, isolaram, identificaram e decodificaram o produto proteico obtido, que é nomeado leptina (do grego *leptos*, i.e. magro) (FERREIRA, 2008).

3.2. FUNÇÕES GERAIS DA LEPTINA

Num primeiro momento a leptina foi definida como um hormônio regulador da homeostase energética. Contudo, os estudos mais recentes já comprovaram que sua função vai muito além, podendo atuar também na regulação dos sistemas respiratório, imune, reprodutor, dentre outros. Por isso a leptina é considerada, hoje, um “mecanismo de sinalização integral, capaz de influenciar o adequado controle fisiológico de numerosas funções biológicas” (MARTINS, 2009, p. 22).

Dentre as funções fisiológicas nas quais foram comprovados efeitos da leptina podemos destacar: na angiogênese, na regulação da função imune e tireoidiana, – melhorando a proliferação de linfócitos T CD4, por exemplo – no desenvolvimento ósseo e na hematopoiese – devido à receptores deste hormônio presentes nas células hematopoiéticas. A leptina exerce ainda efeitos na secreção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), estando relacionada ao início da puberdade. Ademais, experimentos mostraram que, em ratos, este hormônio age como fator de crescimento para o pulmão. Mesmo com tantos avanços, os estudos até então realizados não são totalmente conclusivos no que diz respeito a todos os campos de atuação da leptina (HERMSDORFF, 2006).

Apesar das inúmeras atribuições deste hormônio, este trabalho pretende se concentrar nos aspectos relativos a uma função específica: a homeostase energética. A leptina é considerada um modulador lipostático, pois regula a ingestão e o gasto energético de acordo com o percentual de gordura corpóreo.

3.3. CARACTERÍSTICAS DA MOÉCULA

A leptina é uma proteína de 16 kDa, constituída por 167 aminoácidos que formam de 4 a 5 segmentos helicoidais em sua estrutura terciária. Esta característica a inseriu na família das citocinas. Além disso, a molécula apresenta um enlace dissulfeto intercadeia, aspecto que aparenta estar relacionado com sua função (FERREIRA, 2008; MARTINS, 2009).



Ilustração 3: Estrutura da leptina

Fonte: FERREIRA, 2008, p. 31

Sabe-se que existe uma homologia de 84% entre a leptina humana e a de camundongos e de 83% se compararmos a primeira com aquela produzida por ratos. Esta semelhança na sequência aminoacídica da leptina em diferentes espécies facilita seu estudo em modelos animais (HERMSDORFF, 2006).

O gene *ob* é o responsável pela transcrição e posterior tradução da leptina, ele situa-se no cromossomo 7q31.3 e possui 650kb. Este gene é formado por dois introns e três exons, sendo apenas os exons 2 e 3 responsáveis por codificar o hormônio em questão. Sua região promotora é regulada por várias substâncias como AMPc, que o inibe, e glicocorticoides, que estimulam a produção da leptina. (HERMSDORFF, 2006; FERREIRA, 2008)

Este hormônio é sintetizado principalmente no tecido adiposo, sobretudo no tecido adiposo branco⁴. Entretanto, sabe-se que ele também é produzido e secretado em outros locais como hipotálamo, hipófise, músculo esquelético, tecido ósseo, endotélio arterial, intestinos, testículos e placenta. (MARTINS, 2009).

3.4. RECEPTORES

Os receptores de leptina são sintetizados a partir do gene *db*. Devido às diferentes formas de encadeamento do m-RNA são encontradas seis variedades destes receptores, dentre elas as isoformas longa (*LepRb*), as curtas (*LepR*, *LepRc*, *LepRd* e *LepRf*) e a secretada ou solúvel (*Lep Re*) (LEWANDOWSKI, 2006).

A *LepRb* é a única isoforma capaz de transmitir os sinais da ligação com a leptina para a célula, portanto, é considerada a forma completa do receptor. Já o receptor *LepRe*, apesar de não possuir domínio intracelular, é encontrado muitas vezes ligado a leptina na corrente sanguínea transportando-a até os órgãos-alvo. As isoformas curtas ainda não tem suas funções claramente descritas, contudo, acredita-se que as variedades *LepRa* e *LepRc*, amplamente encontradas no plexo coroide e capilares cerebrais, estejam envolvidas na passagem do hormônio em questão pela barreira hematoencefálica (LEWANDOWSKI, 2006).

3.5. LEPTINA E CONTROLE DO BALANÇO ENERGÉTICO

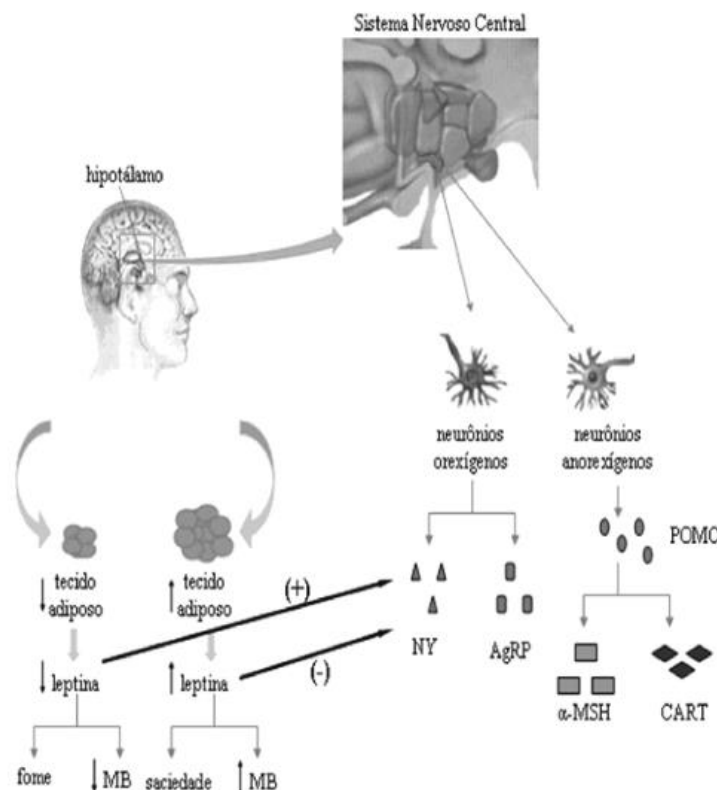
A leptina exerce sua função de reguladora do balanço energético tanto pela ação no sistema nervoso central (SNC), quanto por sua ação periférica.

No SNC, a ação da leptina acontece através de um desencadeamento de acontecimentos, um efeito cascata, agindo direta ou indiretamente nas regiões ventrobasais do hipotálamo, núcleo hipotalâmico arqueado, ventromedial, dorsomedial, paraventricular, perifornical e lateral (FERREIRA, 2008; RIBEIRO, 2007).

⁴ As células do adiposo branco caracterizam-se por armazenar os triglicerídeos em uma única gota lipídica, diferentemente do marrom, que armazena tais moléculas em várias gotículas.

No núcleo hipotalâmico arqueado (NHA) a leptina exerce sua ação primária, ela age sobre duas No principais populações de neurônios. A primeira, que

tem sua atividade estimulada pela leptina, consiste em neurônios responsáveis pela expressão de substâncias como o fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente (CART) e pró-opiomelanocortina (POMC), as quais são anorexígenas, ou seja, inibem a ingestão alimentar. A segunda população expressa agentes orexígenos (estimulam a ingestão alimentar) como o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado à cepa agouti (AgRP), por isso a atividade destes neurônios é inibida pela leptina (RIBEIRO,



2007).

Ilustração 4: Ação da leptina no hipotálamo

Fonte: RIBEIRO, 2007, p. 13

A performance do hormônio em questão em outros núcleos hipotalâmicos decorre dessa ação primária. Os neurônios do NHA se comunicam através de seus axônios com o núcleo hipotalâmico perifornical (NHF), este é responsável pela produção dos peptídeos A e B – substâncias orexígenas. Caso a produção de CART e POMC não esteja sendo fomentada, haverá um aumento na expressão de NPY e AgRP, que estimularão a produção dos peptídeos A e B no NHF, estes últimos inibirão os efeitos do núcleo hipotalâmico ventromedial (NHVM), o qual é considerado centro da

saciedade, acarretando, portanto, no aumento da fome (RIBEIRO, 2007; HERMSDORFF, 2006).

Quanto às ações relativas ao gasto energético, a leptina estimula no núcleo hipotalâmico periférico a produção de hormônios liberadores de corticotrofina e tirotrofina, substâncias ativadoras do sistema nervoso simpático, aumentando assim o gasto energético.

Com relação à ação periférica, a leptina é capaz de potencializar a atividade da colecistoquinina – peptídeo liberado no intestino após as refeições que ativa o NHVM permitindo então que indivíduo sintase satisfeito. Também observa-se que a leptina é capaz de reduzir a concentração da grelina (hormônio relacionado ao aumento da fome), provavelmente por meio de uma relação com os neurônios do trato gastrointestinal (HERMSDORFF, 2006).

Um fato intrigante é que a redução do peso causada pela leptina se dá principalmente pela redução do tecido adiposo. Isto, provavelmente está atrelado à função que a leptina tem de estimular a oxidação de ácidos graxos por meio da inibição da acetil Coenzima-A carboxilase, uma das enzimas reguladoras da síntese de ácidos graxos (FERREIRA, 2008).

Além disso, sabe-se também que a leptina interfere diretamente no metabolismo da glicose estimulando a captação desta pelas células. Esta afirmação é corroborada por vários experimentos: Kamohara *et. al.* (1997), por exemplo, demonstraram que a leptina é capaz de aumentar o uso da glicose de tecidos musculares de camundongos. Outra pesquisa, realizada por German *et. al.* ((2011) mostrou que camundongos *ob/ob* tem sua hiperglicemia diminuída com a administração de leptina exógena, antes mesmo que a quantidade desta última seja suficiente para provocar alterações na massa corpórea, o que prova que a diminuição da glicemia não esta relacionada à perda de peso provocada pelo hormônio, mas a uma ação direta (RÉ, 2012).

3.6. ATUAÇÃO INTRACELULAR

Os receptores de leptina, assim com os de citocinas de classe I, ativam uma via de sinalização celular chamada JAK-STAT para que as funções deste hormônio sejam cumpridas. (MARTINS, 2009)

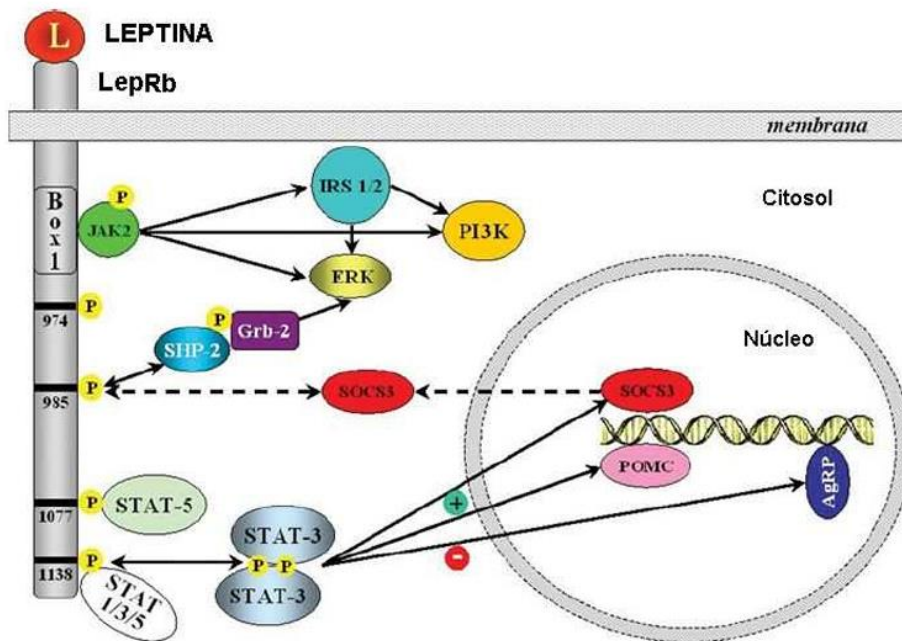
Os LepR encontram-se ligados a JAK2, uma tirosina quinase que será fundamental na ativação da via JAK-STAT. A ligação da leptina a seu receptor forma um complexo tetramérico que levará a uma mudança na conformação do próprio receptor culminando na ativação da enzima JAK2 - através da autofosforilação de resíduos de tirosina. Esta enzima ativada irá fosforilar os resíduos de tirosina 985 e 1138 na parte citoplasmática do receptor. Assim são criados três sítios ativos (MARTINS, 2009; FERREIRA, 2008).

A fosforilação da própria JAK2 promoverá o recrutamento e a fosforilação de proteínas IRS (*Insulin Receptor Substrat*, em português substrato do receptor de insulina) que, por sua vez ativarão a fosfatidilinositol quinase 3 (PI3K), que atua na regulação e liberação de neurotransmissores relacionados à fome e à termogênese. A inibição experimental a partir de métodos farmacológicos da PI3K resulta em uma supressão do efeito anorexígeno causado pela leptina, mostrando a importância desta enzima (FERREIRA, 2008; LEWANDOWSKI, 2006; MARTINS, 2009).

Na Tyr985, a fosforilação irá recrutar e ativar tirosinas fosfatases 2 (SHP-2) promovendo a ativação da via ERK (quinase regulada pela sinalização extracelular) a qual tem por função estimular a expressão de genes específicos que atuam na proliferação e diferenciação celular (FERREIRA, 2008; LEWANDOWSKI, 2006; MARTINS, 2009).

No terceiro sítio de ligação, a fosforilação da Tyr1138 é responsável pelo recrutamento do fator de transcrição STAT3 (sigla em inglês para tradutor de sinal e ativador de transcrição 3) que se ligará no complexo receptor-JAK2. Esta ligação promoverá a fosforilação e a mudança de conformação da STAT3 permitindo que ela trabalhe na regulação da transcrição de genes, estimulando a expressão de neuropeptídeos como o POMC, além de SOCS3 (supressor de sinalização de citocinas 3), molécula que se liga á Tyr985 e em algumas regiões da JAK2, sendo responsável pelo sistema de retroalimentação negativa da via JAK-STAT. Um experimento onde o receptor de leptina de cadeia longa, o LRb, foi substituído por um receptor homólogo

mas com uma mutação do resíduo de tirosina 1138, impedindo a ligação do STAT3, foi muito útil na elucidação do papel deste fator de transcrição. Observou-se que a ausência do STAT3 foi capaz de afetar o controle da alimentação e gasto energético, contudo, a regulação do crescimento, reprodução, função imunológica e mesmo o controle glicêmico não foi alterado (FERREIRA, 2008; LEWANDOWSKI, 2006; MARTINS,



2009)

Ilustração 5: Ação intracelular da leptina

Fonte: MARTINS, 2009, p. 28

3.7. RESRSTÊNCIA À LEPTINA

Pesquisas já confirmaram a existência de obesidade severa devido à mutações no gene da leptina, bem como de seus receptores. Nesses casos a administração periférica do hormônio tem mostrado resultados satisfatórios em experimentos com modelos animais e humanos. (MARTINS, 2009; FERREIRA, 2008)

Entretanto, os casos de mutação dos genes *ob* e *db* são mais raros e não constituem o perfil da maior parte da população obesa. Esta, na verdade, apresenta elevadas concentrações plasmáticas de leptina devido ao grande número de adipócitos.

Logo, o problema não seria a falta de leptina, mas a resistência a ela (MARTINS, 2009; FERREIRA, 2008).

Alguns mecanismos foram propostos para explicar tal resistência. Dentre eles, os mais aceitos são: a saturação do sistema de transporte da leptina através da barreira hematoencefálica e uma alteração na sinalização exercida pelo LepRb (FERREIRA, 2008).

3.8. FATORES QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO

As concentrações de leptina variam, principalmente, de acordo com o percentual de gordura corpórea. Quanto maior esta for, mais elevada será a concentração de leptina plasmática, sendo o contrário também verdadeiro. (RÉ, 2012)

Entretanto, os níveis deste hormônio também se alteram ao longo do dia, alcançando seus picos durante a noite e nas primeiras horas da manhã. As concentrações da leptina são diminuídas após horas de jejum ou restrição alimentar, sendo rapidamente reestabelecidas com a ingestão de alimentos. Da mesma forma uma superalimentação também é capaz de elevar tais níveis (NEGRÃO, 2000).

Essas alterações na leptinemia causadas pelo jejum/desjejum podem ser associadas com os efeitos surtidos pela insulina na concentração de leptina. Estudos *in vitro* mostraram que o efeito que a insulina exerce sobre o metabolismo da glicose - o transporte desta molécula para dentro da célula, em especial, para o adipócito - provoca um aumento na transcrição e tradução do gene ob nas células do tecido adiposo. Como a produção da insulina também está relacionada com a ingestão alimentar, pode ser este o motivo pelo qual a leptina tem suas concentrações alteradas de acordo com a alimentação do indivíduo (RÉ, 2012; HERMSDORFF, 2006)

Existem ainda outros hormônios capazes de alterar a leptinemia. O cortisol, por exemplo, através da redução da sensibilidade à insulina, reduz as concentrações diurnas da leptina. Estrógenos e andrógenos também são capazes de diminuir as concentrações séricas e cerebrospinais desse hormônio. Além disso a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator tumoral alfa (TNF-alfa) também alteram a expressão do

m-RNA do gene da leptina, contudo, os mecanismos para tal acontecimento não são elucidados (ONDRAK, 2011; MARTINS, 2009).

4. GRELINA

4.1. HISTORICO

Em 1999, Kojima e colaboradores, em meio a pesquisas relativas à secreção do hormônio do crescimento (GH, do inglês *growth hormone*), identificaram um peptídeo ao qual foi dado o nome de grelina. Tal identificação aconteceu a partir de extratos gástricos naturais do estômago utilizando técnica de farmacologia reversa (GALEL, 2004)

O vocábulo grelina se origina de *ghre*, palavra grega que significa crescimento. Portanto, o nome do hormônio está relacionado à primeira função atribuída a ele: ligante cognato do receptor secretagogo do GH (GALEL, 2004)

Desde sua identificação o número de trabalhos científicos envolvendo este hormônio cresce a cada ano. De acordo com a base de dados do Pubmed, em 1999 existem 11 pesquisas publicadas sobre a grelina. Em 2000 esse número sofre um aumento de 170%, chegando a 30 publicações, número que cinco anos mais tarde quase atinge 500 trabalhos publicados. Hoje existe, nessa base de dados 6539 artigos encontrados utilizando “*ghrelin*” como palavra chave, o que mostra um interesse no estudo desta proteína.

Ano	Número de publicações
1999	11
2000	30
2001	104
2002	191
2003	283
2004	435
2005	495
2006	609
2007	689
2008	750
2009	743

2010	760
2011	764
2012	818

Tabela 1: Número de publicações relacionadas à grelina na base de dados PubMed
Fonte: O autor

4.2. FUNÇÕES GERAIS DA GRELINA

Como já foi abordado anteriormente, a primeira função atribuída a grelina foi a de ligante do receptor secretagogo do hormônio do crescimento (GH). Conseqüentemente, a grelina desempenha um importante papel na secreção do GH nas células da hipófise e do hipotálamo. Contudo, este hormônio exerce outras funções no organismo que foram identificadas conforme o avanço das pesquisas (MARTINS, 2009)

A grelina estimula a secreção lactotrófica e corticotrófica, inibe a produção insulínica, interferindo, portanto, na função pancreática e no metabolismo da glicose. Ela também contribui para a liberação de secreções ácidas no estômago e para motilidade do mesmo (GALEL, 2004)

Destacam-se também suas ações cardiovasculares – nas quais ela desempenha um papel cardioprotetor – e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas, funções que foram identificadas devido a presença de receptores específicos tanto no sistema cardiovascular, quanto em tecidos tumorais (em locais que em condições normais não possuem tais receptores) (DORNELLES, 2010).

A existência do m-RNA da grelina na placenta, bem como de seus receptores nos ovários e testículos apontam para uma função da grelina relativa ao sistema reprodutor, a qual ainda não foi muito bem elucidada. (GALEL, 2004)

É notório que a grelina, assim como a leptina, possui uma ação sistêmica tendo efeitos em diversas funções fisiológicas. Entretanto, este trabalho irá abordar as funções deste peptídeo que afligem o equilíbrio energético. Neste sentido, será dado destaque aos efeitos que a grelina exerce sobre a ingestão alimentar e o gasto energético, principalmente.

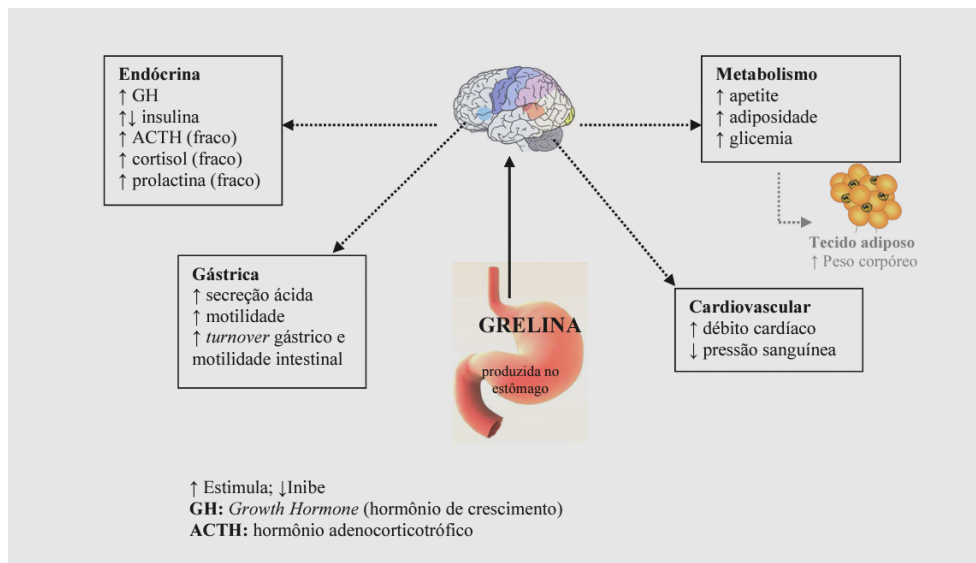


Ilustração 6: Funções fisiológicas da grelina acilada

Fonte: DORNELLES, 2010, p. 12

4.3. CARACTERÍSTICAS DA MOLÉCULA

A grelina é um peptídeo constituído por 28 aminoácidos, produzido principalmente pelas células enterocromafins no estômago, mas também, em menores quantidades, no sistema nervoso central, rins placenta e coração. (FERREIRA, 2008)



Ilustração 7: Estrutura tridimensional da grelina

Fonte: FERREIRA, 2008, p. 64

O gene responsável por sua síntese encontra-se no cromossomo 3p25-26 sendo este mesmo gene capaz de gerar três tipos de moléculas bioativas: a grelina acilada, a desacilada e a obestantina, sendo as formas acilada e desacilada da grelina as mais encontradas tanto no plasma, como no estômago. (FERREIRA, 2008)

A grelina acilada representa de 10-25% da grelina total, ela recebe esse nome

pois possui uma modificação n-octanóica pós translacional no resíduo de serina de posição três que consiste na adição de um grupamento acil a grelina. Esta acilação é catalisada por uma enzima que foi identificada em 2008, a qual atribuiu-se o nome de grelina O-aciltransferase (GOAT – em inglês. *Ghrelin O-acyltransferase*) pois trata-se de uma aciltransferase de cadeia média específica para grelina. Estudos tem apontado que a regulação da atividade da GOAT é capaz de interferir na ação da grelina, particularmente na regulação do apetite, o que indica que esta enzima pode ser objeto de estudo para terapêuticas contra obesidade. (DORNELLES, 2010)

Essa alteração sofrida pela molécula é responsável por sua passagem através da barreira hemato-encefálica e é essencial para o exercício de algumas funções, tais como o controle do balanço energético e indução a secreção de GH, uma vez que é esta isoforma que se ligará ao receptor GHS-R1 (receptor secretagogo de GH) (FERREIRA, 2008; DORNELLES, 2010).

A grelina desacilada é encontrada em maior quantidade, representando de 75-90% da grelina plasmática total. Apesar de não se ligar ao GHS-R1, ela provavelmente se associa a outros subtipos de receptores GHS. É a responsável pelo efeito cardioprotetor e pelas ações antiproliferativas atribuídas a grelina.

Já a obestantina, apesar de ser decodificada a partir do mesmo gene, apresenta efeitos antagonistas aos da grelina, no que se refere á ingestão alimentar. Ela inibe a ingestão alimentar, reduz a contração do intestino no nível do jejuno e diminui o ganho de peso, se aproximando, portanto dos efeitos da leptina (FERREIRA, 2008).

4.4. GRELINA E O BALANÇO ENERGÉTICO

Os primeiros indícios da interferência da grelina na homeostase energética surgiram em estudos acerca da ação do peptídeo em questão na secreção do hormônio do crescimento. No decorrer dos estudos, os pesquisadores observaram que a administração de grelina a longo prazo causava, nos camundongos, ganho de peso corporal e hiperfagia. Assim, a grelina foi identificada como o primeiro hormônio orexígeno sistemicamente ativo (GALEL, 2004).

A grelina age no NHA e no NHPV, estimulando a produção do NPY e AgRP, substâncias orexígenas que é inibida pela leptina. O aumento da concentração do NPY inibirá a liberação de GABA (ácido gama-aminobutírico), que por sua vez não poderá atuar no estímulo a produção de POMC e CART – agentes anorexígenos. Além de inibir estas substâncias, a supressão de GABA acarretará na liberação de outras substâncias associadas ao aumento do apetite como hormônio adenocorticotrófico e cortisol (NAVES, 2007; DORNELLES, 2010)

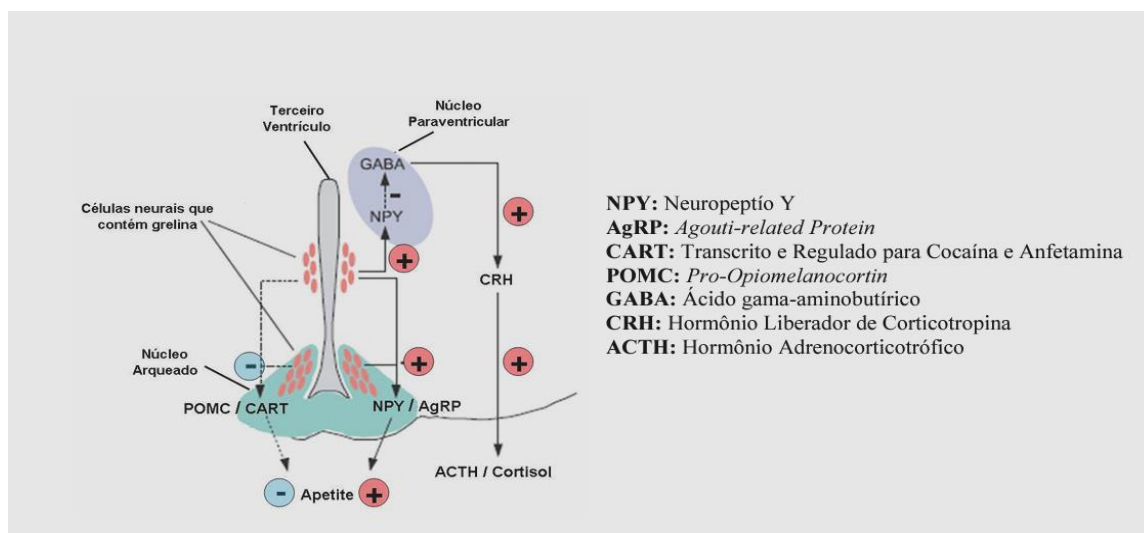


Ilustração 8: Ação da grelina no núcleo arqueado

Fonte: DORNELLES, 2010, p. 10

É a partir desta ação no hipotálamo que a grelina cumpre seu papel de regulador da ingestão alimentar, atuando como uma espécie de gatilho para o início das refeições. Além disso, no que diz respeito ao equilíbrio energético a leptina também atua na redução da oxidação de gorduras, contribuindo para um balanço energético positivo e consequente ganho de peso. (DORNELLES, 2010)

Os efeitos de uma elevada concentração de grelina podem ser observados, por exemplo, na Síndrome de obesidade congênita ou Síndrome de Prader-Willi. Nela são observadas elevadas concentrações de grelina sérica cujos valores não decaem mesmo após as refeições. Indivíduos com essa síndrome costumam apresentar hiperfagia e obesidade associadas a secreção exacerbada de grelina (FERREIRA, 2008)

Por outro lado, indivíduos que foram submetidos à cirurgia de bypass gástrico, costumam não apresentar um aumento pré-prandial nas concentrações séricas de grelina o que é tido como um dos fatores que contribui para o balanço energético positivo e consequente sucesso da cirurgia (FERREIRA, 2008)

4.5. FATORES QUE INTERFEREM NA CONCENTRAÇÃO

A grelina é considerada um regulador á curto prazo da homeostase energética, isso porque sua concentração varia de acordo com a ingestão alimentar, principalmente de forma aguda. A relação entre concentração deste hormônio e ingestão energética é inversa, assim os níveis de grelina plasmática encontram-se elevados antes das refeições ou em momentos de jejum e diminuídos logo após a alimentação (NAVES, 2007).

Inicialmente acreditava-se que a queda pós-prandial nas concentrações de grelina estava associada apenas a presença de nutrientes no estomago e no duodeno que inibiam a produção e secreção desta. Entretanto, outras pesquisas mostraram que a administração oral ou intravenosa de glicose também interfere nos valores plasmáticos da grelina, diminuindo-os (GALEL, 2004).

A redução dos níveis de grelina associados à elevação da glicemia tem sido atribuída ao aumento da concentração de outro hormônio, a insulina – um importante inibidor da grelina, que também é responsável pelo estímulo da produção de leptina.

Apesar de a de regulação da grelina acontecer principalmente de forma aguda, a partir da ingestão alimentar, são observados diferentes níveis de concentração deste hormônio em indivíduos obesos, com IMC normal e mesmo os anorexos. Onde os primeiros e os últimos apresentam concentrações, respectivamente, diminuídas e aumentadas em relação às pessoas com peso corporal dentro do que é concebido como normal (MARTINS, 2009).

Dentre as possíveis explicações para as diferentes concentrações basais entre indivíduos com IMC distintos está a concentração aumentada de leptina em pessoas com maior percentual de gordura corporal, que inibe a secreção da grelina e a hiperinsulinemia, característica na obesidade, que exerce o mesmo efeito inibidor na síntese de grelina.

O efeito inibitório da leptina em relação a grelina, independente da insulina foi demonstrado em um estudo onde comparou-se as concentrações da grelina entre indivíduos obesos com níveis basais de insulina reduzidos e indivíduos com peso normal e níveis de insulina mais elevados do que os primeiros. O resultado desse experimento apontou para uma relação inversa entre as concentrações de leptina e grelina em homens. Já nas mulheres, que normalmente apresentam uma maior concentração de grelina do que nos homens, não conseguiu traçar tal relação direta, o que mostra uma diferença específica de sexo para a qual ainda não foi possível

esclarecer (FERREIRA, 2008).

Outro experimento realizado com crianças, por Sánchez-Muniz *et. al.* (2005), aponta para mais uma diferença relativa à variação de grelina plasmática entre obesos e indivíduos com IMC normal. Nele foram medidos os níveis de grelina plasmática em jejum e após uma refeição padrão de crianças obesas e de crianças pertencentes ao grupo controle (com peso normal). As concentrações deste hormônio no plasma foram equivalentes em ambos grupos em períodos de jejum e nas duas horas após a ingestão alimentar. Na terceira hora após a refeição os níveis de grelina das crianças obesas retornaram às concentrações de jejum, o que não foi observado no grupo controle. Sendo a grelina um importante estímulo para o início de uma refeição, esse tipo de padrão pode interferir no comportamento dietético das crianças obesas, fazendo com que as mesmas sintam necessidade de se alimentar mais vezes ao longo de um dia. (FERREIRA, 2008)

5. INTERFERÊNCIA DE HÁBITOS DA SOCIEDADE MODERNA NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA

5.1. INTERFERÊNCIAS DO TEMPO DE SONO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA

A sociedade contemporânea tem exigido cada vez mais das pessoas que, buscando atender a estas demandas aumentam seu tempo de vigília. Assim, a redução do tempo de sono tem se tornado um hábito cada vez mais comum.

Nos Estados Unidos, a duração do sono sofreu uma queda de 1,5 a 2 horas num período de quarenta anos. O número de jovens adultos que dormem menos de sete horas por noite, que representava 15,6% em 1960, cresceu para 37,1% nos anos de 2001/2002 (CRISPIM, 2007).

Esse novo hábito tem sido relacionado em vários estudos com o aumento da prevalência da obesidade (GIBBERT, 2011).

No ano de 2000, Vioque e seus colaboradores mostraram a partir de um estudo, onde as variáveis (gênero, idade e outros fatores) foram controladas, que um tempo de

sono igual ou inferior a 6 horas por noite está associado a um maior IMC e maiores riscos de desenvolvimento da obesidade. Este resultado corroborou com diversas outras pesquisas que haviam chegado a mesma constatação (FERREIRA, 2008; CRISPIM, 2007).

O trabalho conduzido por Gupta et. al. em 2002, feito com uma amostra de 383 adolescentes dos 11 aos 16 anos, concluiu que adolescentes obesos tinham um tempo de sono inferior aos não obesos e, que a cada hora perdida de sono o odds ratio para obesidade aumentava em 80% (CRISPIM, 2007).

Tahrir et. al. em um levantamento epidemiológico realizado com 1024 adultos verificaram que o tempo de sono e o IMC se relacionavam num formato de "U" invertido. Assim sendo, tanto a falta como o excesso de tempo de sono podem contribuir para um aumento no IMC (TAHERI, 2004).

Essa constatação da interferência da redução do tempo de sono no aumento do peso corporal ainda não obteve suas razões totalmente elucidadas. Experimentos realizados a partir de modelos animais evidenciaram que estes se mostram hiperfágicos após a privação de sono (GIBBERT, 2011).



Ilustração 9: Mecanismo pelo qual a redução do tempo de sono pode ocasionar a obesidade

Fonte: FERREIRA, 2008, p. 80

É sabido que alterações no tempo de sono/vigília interfere nas concentrações de hormônios como a leptina e a grelina influenciando em um aumento do apetite e redução do gasto energético. Além disso, um maior tempo acordado possibilita uma maior oportunidade para a ingestão calórica além de causar um cansaço físico que desestimula a prática de atividades físicas (GIBERT, 2011; FERREIRA, 2008)

Durante o sono as concentrações de leptina estão normalmente elevadas. Alguns pesquisadores atribuíram este fato à ingestão alimentar realizada durante o dia. Entretanto, experiências comprovaram que mesmo recebendo nutrição enteral enquanto dormiam ou mesmo quando o sono acontecia durante o dia, os níveis séricos de leptina se mantinham elevados. Isso sugere a existência de uma ação direta do sono sobre a leptina (CRISPIM, 2007)

Há ainda estudos como os de Spiegel *et. al.* demonstram que a redução do tempo de sono para 4h por noite durante seis dias causa uma queda nos valores máximos e médios de leptina de 26 e 19%, respectivamente. No realizado por Taheri *et. al.* com 1024 voluntários foi observado que quando os indivíduos que dormiam 8h por noite reduzem esse tempo para 5h seus níveis de leptina caem cerca de 15,5% (FERREIRA, 2008).

É possível que essa redução na concentração de leptina esteja associada a uma maior necessidade calórica causada pelo aumento no tempo de vigília. Mas a fim de comprovar esta afirmação são necessários estudos respeito do balanço energético em indivíduos submetidos a redução do tempo de sono, observando se realmente há um aumento na energia gasta destes. Outra possibilidade é que o aumento da atividade do sistema nervoso simpático implique na redução da síntese de leptina, agindo como um inibidor. Ou mesmo que alterações na regulação do cortisol interfiram nas concentrações do hormônio em questão (CRISPIM, 2007).

Quanto a grelina, sabe-se que seus níveis séricos também estão normalmente aumentados em períodos de sono, sendo ela a responsável pela secreção noturna do hormônio do crescimento. Num indivíduo que apresenta o tempo de sono normal, as concentrações da grelina se elevam durante o sono, mas caem no período da manhã, pouco antes desjejum (GIBBERT, 2011; FERREIRA, 2008).

A redução do tempo de sono parece interferir nos níveis deste hormônio aumentando a concentração do mesmo durante o período da manhã, fazendo com que o indivíduo sinta mais fome ao acordar (FERREIRA, 2008).

Para além disso, o encurtamento do tempo de sono também tem sido relacionado com o aumento dos níveis diurnos da grelina. Em um experimento realizado por Spiegel *et. al.* reduzir o período de sono para 4h acarretou em um aumento de quase 28% na concentração plasmática de grelina (FERREIRA, 2008).

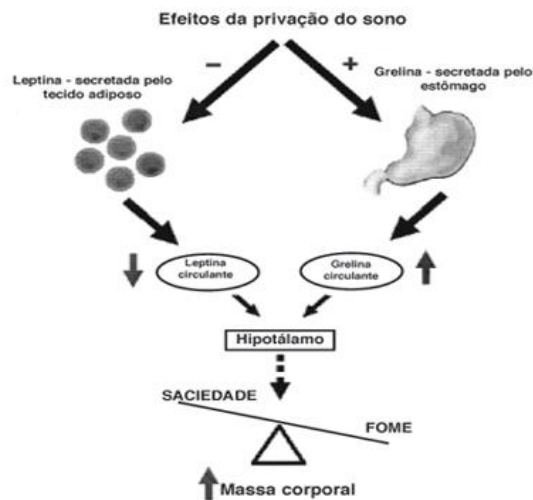


Ilustração 10: Efeito da privação do sono no equilíbrio energético

Fonte: FERREIRA, 2008, p. 81

5.2. INTERFERÊNCIAS DA ALIMENTAÇÃO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA

A alimentação da sociedade contemporânea é marcada por seu alto teor lipídico. Connor *et.al.*(1996) demonstra em seu estudo que 40% da ingestão diária das pessoas de países ocidentais é lipídica. Enquanto o ideal é que este macronutriente represente de 20-30% da ingestão alimentar diária (CHEIK, 2005).

Esse dado está intimamente relacionado a epidemia da obesidade enfrentada pela sociedade moderna. Isso porque além de possuir altíssima densidade energética – 9kcal/g, enquanto carboidratos e proteínas possuem 7kcal/g – os lipídeos apresentam baixo poder de saciedade e excelente palatibilidade, o que culmina em num consumo cada vez maior de alimentos gordurosos (CHEIK, 2005).

O pequeno poder de saciedade apresentado pelos lipídeos está relacionado aos seus efeitos na concentração dos hormônios responsáveis pela homeostase energética: a leptina e a grelina (CHEIK, 2005; MONTEIRO, 2010).

A ingestão alimentar de maneira geral é responsável pela secreção de leptina e , conseqüente sensação de saciedade. Contudo, diferentes nutrientes agirão de formas diversas na secreção deste hormônio. Assim alimentos distintos podem oferecer maior ou menos saciedade. Como a produção de leptina é estimulada pela insulina, alimentos

que envolvam o metabolismo da glicose (carboidratos) serão mais eficientes do que os lipídeos, por exemplo, para elevar as concentrações de leptina (MONTEIRO, 2010).

Além de não causar grandes acréscimos nos valores plasmáticos de leptina, os lipídeos, principalmente os triglicerídeos, estão envolvidos com o aumento da concentração de grelina acilada – aquela capaz de agir no metabolismo energético, causando a sensação de fome – mesmo sem que se altere as concentrações totais da grelina. Isso acontece porque a acilação da grelina envolve a adição de um grupamento acil a grelina desacilada, este corresponde aos próprios ácidos graxos que foram ingeridos (DORNELLES, 2010).

5.3. INTERFERÊNCIA EXERCÍCIO NAS CONCENTRAÇÕES DE LEPTINA E GRELINA

O desenvolvimento tecnológico que vem acontecendo nas últimas décadas tem trazido consigo conforto e facilidades, entretanto ele é um dos grandes responsáveis para redução da prática de atividades físicas no mundo contemporâneo (CHEIK, 2005).

A comunidade científica esta em acordo que a prática de exercícios é extremamente benéfica para a saúde, estando associada a um menor risco de desenvolvimento de diversas doenças crônico-degenerativas, dentre elas, a obesidade. E, para indivíduos que já se encontram em condições de sobrepeso, a atividade física se apresenta como um fator muito importante para que haja um balanço energético negativo (CHEIK, 2005; RIBEIRO, 2006; EGUCHI, 2008; CRUZ, 2012)

Um aspecto sobre a prática de exercícios que vem sendo cada vez mais estudada é sua interferência na ingestão alimentar. Neste sentido, Mayer *et. al.* Realizaram um estudo relacionando diversas intensidades de atividades físicas com massa corporal e ingestão alimentar. Os resultados encontrados são encontrados nos gráficos abaixo:

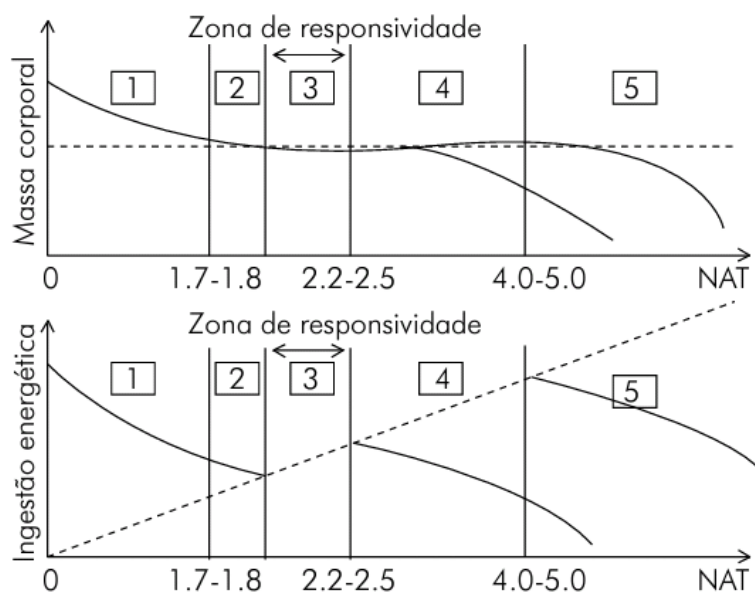


Ilustração 11: Modelo demonstrativo da relação entre nível de atividade física (NAT), massa corporal e ingestão alimentar.

Fonte: MONTENEGRO, 2012

A zona 1 ilustra a massa corporal e ingestão alimentar em indivíduos com baixo nível de atividade física, quadro representativo de significativa parcela da sociedade moderna. Observa-se que nesta faixa de atividade física, apesar de não haver elevado gasto energético, isso não é compensado pelo organismo com reduzida ingestão alimentar. Assim é desencadeado um balanço energético positivo e consequente ganho de peso (MONTENEGRO, 2012)

A zona 2 mostra que a introdução da atividade física no cotidiano da pessoa culmina em uma redução, ainda que mínima na ingestão alimentar e massa corporal.

Na zona 3 está representado um indivíduo praticante de atividade física moderada regular. Esse tipo de esforço terá consequências diferentes dependendo do peso corporal do indivíduo. Em pessoas magras, a ingestão alimentar aumentada para compensar o gasto energético, mas a massa corpórea não é alterada. Em indivíduos obesos, não é observado um aumento significativo na ingestão alimentar, por já haver estoques de energia. (MONTENEGRO, 2012)

Nas zonas que representam um nível mais alto de esforço físico, o corpo não é capaz de compensar o gasto energético e, além disso, é observada uma redução na ingestão alimentar, provocando um balanço energético negativo. (MONTENEGRO, 2012)

Os resultados obtidos neste trabalho corroboram com conclusões de pesquisas anteriores que afirmam que o exercício físico intenso é capaz de inibir a ingestão alimentar. King *et. al.* Justifica este fato a partir de dois efeitos principais surtidos no organismo com a atividade física: o aumento nos sinais orexígenos (para compensar o gasto energético), concomitantemente ao aumento da eficiência dos sinais de saciedade em refeições fixas. Estes dois efeitos vão operar com forças diferentes nos indivíduos, e serão determinantes para que o indivíduo perca peso ou o mantenha com a prática de atividade física (EGUCHI, 2008; CRUZ, 2012)..

Mesmo não sendo muito bem elucidados os mecanismos que levam ao aumento da concentração de leptina após esforços físicos intensos, está bem documentado na literatura que na prática destes os níveis deste hormônio são aumentados tanto em exercícios aeróbicos, quanto naqueles que envolvem força e tônus muscular (BENATTI, 2007).

Quanto a grelina, não existem muitos trabalhos relacionando este hormônio específico ao exercício, mas sabe-se que substâncias orexígenas em geral estão aumentadas (MONTENEGRO, 2012).

6. CONCLUSÃO

A sociedade tende a culpar o indivíduo por sua obesidade, aos olhos desta uma pessoa está acima de seu peso ideal porque não se cuida, é preguiçosa, desleixada. A complexidade da etiologia da doença não é compreendida. Este trabalho foi feito no sentido de mostrar que mudanças sofridas pela sociedade, interferem diretamente no padrão de vida das pessoas, propiciando ou mesmo impondo algumas mudanças de hábito que vem a ser prejudiciais á saúde destas. E, que estas mudanças podem interferir inclusive em aspectos fisiológicos contribuindo para o balanço energético positivo.

Esse trabalho procurou problematizar uma situação bastante representativa do homem moderno, que busca constantemente “otimizar” seu tempo: o indivíduo vai para o trabalho de carro para o trabalho durante a manhã, muitas vezes saindo de casa em jejum. Ele chega a seu serviço com fome e faz um lanche rápido e normalmente não saudável. A atividade desta pessoa, na maioria das vezes não envolve atividade física, e ocupa grande parte de seu dia. A hora do almoço costuma ser compartilhado com

outros afazeres que não a refeição, por isso, restaurantes que servem *junk foods* e *fast foods* são os preferidos. Essa pessoa volta para casa já a noite cansada e muitas vezes com trabalhos pendentes para concluir, não sobra tempo para realizar atividade física e muitas vezes ela vai dormir mais tarde para cumprir com todas suas obrigações. No dia seguinte, essa pessoa acordará cansada, provavelmente atrasada, sairá de casa sem comer e a rotina se repete.

Essa pessoa terá seus níveis de grelina, principalmente a grelina acilada, aumentados pela ingestão de alimentos ricos em lipídeos e pela redução do tempo de sono, os mesmos fatores somados ao sedentarismo, provocaram menores concentrações leptina. Isso propiciará um balanço energético positivo e conseqüente ganho de peso, podendo contribuir para o surgimento da obesidade.

È importante mencionar que o que foi apresentado no parágrafo anterior consiste em um exemplo que não se aplica a todas as pessoas, pois há a interferência de diversos aspectos como questões culturais, contextuais e circunstanciais na rotina de um indivíduo. Contudo, é fato que a questão da falta de tempo, característica da sociedade contemporânea, influencia bastante no desenvolvimento de hábitos de sedentarismo, má alimentação e redução do tempo de sono.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANJOS, L.A. **Obesidade e Saúde Pública**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2006.

BASSETT, D. R.; PUCHER, J.; BUEHLER, R.; THOMPSON, D. L.; CROUTER, S. E. Walking, Cycling, and Obesity Rates in Europe, North America, and Australia. **Journal of Physical Activity and Health**. v.5, p. 795-814, 2008.

BENATTI, F. B.; JUNIOR, A. H. L. Leptina e Exercício Físico Aeróbio: Implicações da Adiposidade Corporal e Insulina. **Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte**. São Paulo, v.13, n. 4, p. 263-269, jul/ago. 2007.

CABRERA, M. A. S.; FILHO, W. J. Obesidade em Idosos: Prevalência, Distribuição e Associação com Hábitos e co- Morbidades. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. São Paulo, v. 45, n.5, p. 494-501, out. 2001.

CHEIK, N. C. **Efeitos de Diferentes Intervenções Nutricionais e do Exercício Físico sobre a Regulação Hormonal da Ingestão Alimentar e do Metabolismo Lipídico em Ratos**. 2005. 136fl. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2006.

COSTA, A. C. C., IVO M. L., CANTERO, W. B., TOGNINI, J. R. F. Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica. **Acta Paul Enferm**. Mato Grosso do Sul, vol. 22, n. 1, p. 55 - 59, set., 2008.

CRISPIM, C. A.; ZALKMAN, I.; DATTILO, M.; PADILHA, H. G.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. Relações entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. São Paulo, v. 51, n. 7, p. 1041-1049, mai. 2007.

CRUZ, I. S.; ROSA, G.; VALLE, V.; MELLO, D. B.; FORTES, M.; DANTAS, E. H. M. Efeitos Agudos do Treinamento Concorrente sobre os Níveis Séricos de Leptina e Cortisol em adultos Jovens Sobrepesados. **Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte**. Rio de Janeiro, v.18, n. 2, p. 81-86, mai/abr. 2012.

DORNELLES, C. T. L. **Comparação de Grelina, Leptina, Insulina e Glicose entre Crianças e Adolescentes Cirróticos e Hígidos**. 2010. 176 fl. Tese de doutorado (Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

EGUCHI, R.; CHEIK, N. C.; OYAMA, L. M.; NASCIMENTO, C. M. O.; MELLO, M. T.; TUFIK, S.; DÂMASO. Efeitos do Exercício Crônico sobre a Concentração Circulante da Leptina e Grelina em Ratos com Obesidade Induzida por Dieta. **Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte**. Santos, v.14, n. 3, p. 182-187, mai/jun. 2008.

FERREIRA, A. C. M. **Obesidade e papel da lecitina e da grelina na sua patogênese: possíveis implicações futuras na terapêutica**. 2008. 98 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008.

FRANK, L. D; ANDRESEN, M. A.; SCHMID, T. L. Obesity Relationships with Community Design, Physical Activity, and Time Spent in Cars. **American Journal of Preventive Medicine**. v. 27, n. 2, abr. 2004.

GALEL, S. M.; CASTRACANE, V. D.; MANTZOROS, C. S. Grelina e controle da Energia de Homeostase. **NewsLab**. Ed. 64, p. 130 - 138, 2004.

GIBBERT, G. A.; BRITO, M. N. Relações fisiológicas entre o sono e a liberação de hormônios que regulam o apetite. **Revista Saúde e Pesquisa**. v. 4, n. 2, p. 271-277, mai./ago., 2011.

GIGANTE, D. P.; BARROS, F. C.; POST, C. L. A.; OLINTO, T. A. Prevalência de Obesidade em adultos e seus fatores de risco. **Revista de Saúde Pública**. São Paulo, v. 31, n. 3, p. 236-246, jun. 1997.

HALPERN, A. A Epidemia da Obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. São Paulo, v. 43, n.3, jun. 1999.

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, v.19, n.3, p. 369-379, mai/jun.2006.

JÚNIOR, J; PEDROSA, R; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, vol. 40, n. 3, p.273 - 287, jul./set., 2004.

LEWANDOWSKI, M. B. **Leptina: Mecanismos de Ação na Obesidade**. Santa Maria: UNIFRA, 2006. 43 fl.

LIBÓRIO, M. F. R. A. **Ambientes Obesogênicos: casa, área de Residência e escola**. 2010. 114f. Dissertação (Mestrado em Educação Física Especialização em Desenvolvimento da Criança na variante de Desenvolvimento Motor) - Universidade de Trás-os -Montes e Alto Douro, Vila Real, 2010.

MAGALHÃES, J. D. **Efeito da Leptina e da nutrição sobre o perfil de expressão de genes hipotalâmicos em novilhas zebuínas (*Bos taurus indicus*) no início da puberdade**. 2010. 107fl. Dissertação (Mestrado em Nutrição e Produção Animal) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MARTINS, C. J. de M. **Associação do sistema leptina adiponectina com fatores de risco cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de adiposidade**. 2009. 91fl. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) - Faculdade de Ciências Médicas , Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2009.

MELO, A. M.; TIRAPEGUI, J.; RIBEIRO, S. M. L. R. Gasto Energético: conceitos, formas de avaliação e sua relação com a obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. São Paulo, v. 52, n. 3, p. 452-464, jan. 2008.

MONTEIRO, E. C.; NAVARRO, F. Leptina, Obesidade e Exercício Físico. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**. São Paulo, v. 4, n. 19, p. 54-60, jan/fev. 2010.

MONTENEGRO, R. A. **Efeito da Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua Associada à Prática de Exercício Físico sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Sensações de Apetite em Obesos**. 2011. 88fl. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) – Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2011.

MONTENEGRO, R. A.; OKANO, A. H. Atividade Cerebral Relacionada ao Apetite e Exercício Físico: implicações para a ingestão alimentar e controle do peso corporal. **Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício**. v. 11 , n. 1, p.48-54, jan./mar.2012.

NAVES, A.; PASCHOAL, V. C. P. Regulação Funcional da Obesidade. **ConScientiae Saúde**. São Paulo, v.6, n. 1, p. 189-199, 2007.

NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**. São Paulo, v. 44, n.3, jun. 2000.

ONDRAK, K. S.; MCMURRAY, R G.; HACKNEY, A. C.; HARRELL, J. S. Interrelationships Among Changes in Leptin, Insulin, Cortisol and Growth Hormone and Weight Status in Youth. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**. V.3, n. 1, p. 22-28, jan.2011.

PEREIRA, J. A. **Avaliação das modificações metabólicas durante e após o emagrecimento em pacientes portadores de obesidade classe III, submetidos à cirurgia de gastroplastia vertical com bandagem e derivação gastro-jejunal.** 2002. 130 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2002.

PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem Epidemiológica da Obesidade. **Revista de Nutrição.** Campinas, v.17, n.4, p. 523-533, out./dez. 2004.

RIBEIRO, S. M. L.; SANTOS, Z. A.; SILVA, R. J.; LOUZADA, E.; JUNIOR, J. D.; TIRAPGUI, J. **Leptina: Aspectos Sobre o Balanço Energético, Exercício Físico e Amenorreia do Esforço.** **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo.** São Paulo, v. 51, n.1, p. 11-24, jul. 2007.

ROSADO, E. L.; MONTEIRO, J. B.; CHAIA, V.; LAGO, F. Efecto de La Leptina em El tratamiento de La obesidad e influencia de La dieta em La secreción y acción de La hormona. **Nutrición Hospitalaria.** V. 21, n.6, p. 686-693, 2006.

TARDIDO, A. P.; FALCÃO, M.C. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica.** São Paulo, v.21, n. 2, p. 117-124, 2006.

<<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index.html>> acesso: 21/11/2012

<<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index3.html>> acesso em 21/11/2012

<<http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index1.html>> acesso em 21/11/2012

< <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/facts/en/index2.html> > acesso em 21/11/2012

< <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> > acesso em 21/11/2012