

Grelina e Controle da Energia de Homeostase

Susan M. Gale¹, V. Daniel Castracane¹ & Cristos S. Mantzoros²

1 - Diagnostic Systems Laboratories, Inc, EUA

2 - Beth Israel Deaconess Medical Center, EUA

Tradução: Sônia M.M. Fleira Genese Prods. Farm. Diag. Ltda

Resumo

A obesidade continua a ser o maior problema médico em sociedades do mundo todo. Nas últimas décadas, houve um aumento significativo na prevalência da obesidade e problemas de saúde a ela relacionada e a tensão por parte dos órgãos de saúde é claramente evidente. Este artigo foi realizado por pesquisadores da DSL e descreve o papel da grelina e outros hormônios significantes, na energia de homeostase.

Summary

Obesity continues to be a major medical problem in western societies throughout the world. Over the past decade, there has been a tremendous increase in the prevalence of obesity and related health disorders, and the strain on the public health purse is clearly evident. This article describes the role of ghrelin and other significant endocrine hormones in energy homeostasis.

Introdução

O US Surgeon General estabeleceu que problemas de saúde resultantes de sobrepeso e obesidade foram compensados por vários descobrimentos obtidos pela medicina moderna (1). A obesidade é, hoje, o maior fator de mortalidade nos Estados Unidos, com uma estimativa de 300.000 mortes por ano, apenas nos Estados Unidos, atribuídas diretamente à obesidade. A lista relacionada às desordens de saúde é extremamente alarmante: problemas cardíacos, diabetes, câncer, asma, apnéia do sono, artrite, complicações reprodutivas e distúrbios psicológicos estão incluídos nas pos-

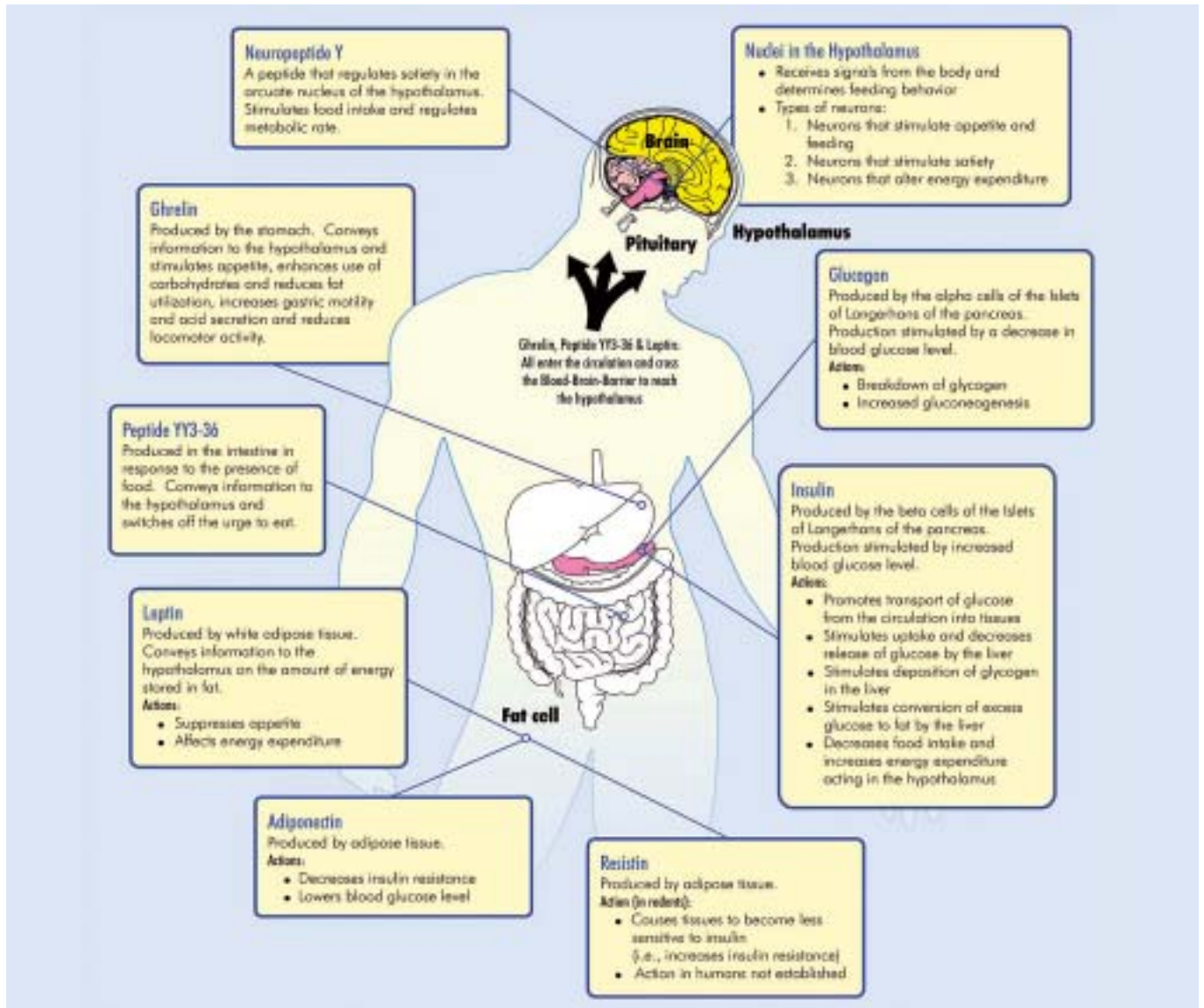
síveis conseqüências. Tem sido cogitado que em algumas décadas, a obesidade poderá substituir o tabagismo como número um na lista de risco de saúde em sociedades desenvolvidas (1).

O controle de energia de homeostase e a patogênese da obesidade estão sendo estudados há muitos anos; porém, em paralelo com aumentos na prevalência da obesidade está acontecendo um aumento dramático no número de estudos científicos e clínicos com o objetivo de avançar o entendimento no campo do balanço energético. Os endocrinologistas reconhecem que existem muitos fatores hormonais centrais e periféricos envolvidos na energia de homeostase e que o en-

tendimento destes mecanismos devem levar a tratamentos efetivos para o controle da obesidade. Descoberta recentemente em 1999, a Grelina é um novo regulador de grande interesse para o complexo sistema que controla a ingestão alimentar e peso corpóreo. Ao longo deste artigo os autores discutem a significância clínica da Grelina e de uma série de outros hormônios reguladores importantes, descobertos nos últimos anos.

Leptina

O interesse renovado no controle hormonal do balanço energético iniciou-se em 1994 em cima da descoberta da Leptina,



produto do gene da obesidade e logo em seguida, a caracterização do receptor de leptina e da proteína de ligação de leptina circulante. A leptina é uma proteína glicosilada com 16 kDa e 146 aminoácidos produzida principalmente pelo tecido adiposo, embora tenham sido detectados baixos níveis no hipotálamo, pituitária, placenta, músculo esquelético e epitélio gástrico e mamário (2). A leptina tem seu papel

em diversos processos fisiológicos, mas está principalmente envolvida na energia de homeostase e saciedade. Níveis circulantes de leptina correlacionam-se com índice de massa corporal e parece que a leptina transmite informações ao hipotálamo referente à quantidade de energia armazenada no tecido adiposo, suprimindo o apetite e afetando o gasto de energia (3, 4).

Estudos iniciais que investiga-

ram o papel fisiológico da leptina foram realizados em camundongos e demonstraram que a leptina está envolvida no controle de saciedade e balanço energético/comportamento alimentar. Genes *ob/ob* impossibilitam os camundongos de produzir leptina funcional e estes camundongos ficam enormemente obesos sob regimes alimentares *ad-lib*, atingindo um peso corporal quatro vezes maior do que seu peso corporal normal,

comparado com os controles. A administração de leptina pode reverter este ganho de peso nesta mutação genética, indicando que a leptina tem função importante no controle de ingesta alimentar.

Em humanos, mutações genéticas raras resultantes da deficiência de leptina ou receptores de leptina também contribuem para o fato de que a mesma tenha um papel importante na saciedade. Em crianças identificadas como portadoras de mutações que resultam na deficiência de leptina, foram observados comportamentos alimentares de fome intensa e desenvolvimento de obesidade extrema. Apesar do modelo inadequado utilizado (roedores), fica claro que aumentos nos níveis de leptina em humanos não evita a obesidade induzida por dieta. Geralmente, a maioria dos casos de obesidade é caracterizada por aumentos de leptina nos adipócitos e altos níveis de leptina circulante e a administração de leptina exógena tem falhado em reduzir a adiposidade significativamente. Além disto, tem sido sugerido que a falta de resposta para níveis elevados de leptina em humanos obesos representa um estado de resistência à leptina. O mecanismo oculto na resistência à leptina talvez inclua anormalidades na secreção de leptina, problemas de transporte de leptina no cérebro, e/ou reduzida sinalização hipotalâmica de leptina, em parte devido

a um alto controle de inibidores específicos sinalizadores de leptina. A patogênese da resistência à leptina está atualmente sob intensa investigação.

Uma discussão implicando leptina e energia de homeostase não poderia estar completa sem mencionarmos o papel crítico da leptina na função reprodutiva. Tem sido sugerido que a leptina pode atuar como um elo de ligação crítico entre tecido adiposo e sistema reprodutivo, indicando se existe reserva de energia adequada para uma função reprodutiva normal. Estudos prévios demonstraram que o mRNA de leptina é secretado na placenta e que camundongo ob-ob deficiente em leptina é infértil. Estudos mais recentes apóiam a noção de que a leptina é crítica para a função reprodutiva normal e é uma chave importante no controle da endocrinologia placentária (5). Neste contexto, recentemente foi demonstrado que diminuições nos níveis de leptina em resposta à privação de comida são responsáveis por estados de inanição induzindo supressão de LH no eixo gonadal (6).

Grelina

A grelina é o mais novo hormônio descoberto envolvido na energia de homeostase. Ela tem sido descrita como um hormônio que estimula efeitos opostos aos produzidos pela leptina (7). A grelina

estimula a ingesta alimentar, aumenta a utilização de carboidratos, reduz o gasto de gordura, aumenta a motilidade gástrica e secreção ácida e reduz a atividade locomotora.

A grelina foi originalmente descoberta por Kojima e colaboradores durante pesquisas para um secretagogo endógeno de hormônio de crescimento (8, 9). A grelina é um peptídeo de 28 aminoácidos com uma cadeia ácida octanóica labil no resíduo três da serina, sendo secretada em células especializadas enterocromafins localizadas, principalmente, na mucosa do estômago. A grelina não somente possui propriedades potentes de liberação de hormônio do crescimento comparáveis com as do hormônio liberador de hormônio do crescimento, mas também possui um efeito independente potente no hormônio do crescimento. Este seu efeito independente no hormônio de crescimento é considerado hoje de grande interesse para medicina clínica.

Durante estudos iniciais para investigar o uso potencial de grelina como um secretagogo do hormônio de crescimento, tornou-se claro que a administração a longo prazo de grelina propiciou um aumento na adiposidade e ingesta de alimento em testes realizados em animais. Administração de grelina periférica ou central nos ventrículos cerebrais tem demonstrado induzir ganho de

peso em roedores, indicando um papel claro para grelina como o primeiro hormônio orexígeno, sistematicamente ativo (10).

Em humanos, os níveis de pico de grelina têm sido encontrados antes de cada refeição, caindo então a níveis baixos, imediatamente após alimentação (11). O forte impulso de alimentação induzido pela grelina é em parte mediado pelos núcleos arcuato amplamente implicados no controle do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao agouti (AGRP). Curiosamente, a leptina possui efeito oposto ao da grelina referente a estes neurotransmissores. Em base molar, o efeito orexígeno da grelina é próximo do efeito do NPY, um potente orexígeno (11).

A grelina está elevada em vários estados de baixa ingestão alimentar, como a anorexia nervosa, restrição calórica e caquexia provocada por câncer.

Em estudo envolvendo pacientes femininos com anorexia nervosa, foi demonstrado que a grelina liberada estava correlacionada fortemente e negativamente com o índice de massa corporal. Surpreendentemente, as pacientes anoréxicas tinham altos níveis de grelina quando comparadas ao grupo controle. Estes dados confirmaram a hipótese de que a grelina não possui somente efeito oposto ao da leptina, mas é também controlada por estes efeitos opostos. Se níveis elevados de

grelina em anorexia nervosa refletem o estado patofisiológico de resistência à grelina, analogamente a resistência de leptina na obesidade ainda não é do conhecimento dos pesquisadores.

Níveis elevados de grelina são encontrados também em condições clínicas de obesidade pediátrica, chamada de Síndrome de Prader-Willi. Esta síndrome é muito rara, caracterizada por hipotonia congênita, e desencadeando na adolescência hiperfagia, obesidade, hipogonadismo, retardamento mental e baixa estatura. Esta síndrome está associada com deleção no cromossomo 15 e pode representar um defeito no desenvolvimento hipotalâmico. Em um estudo com crianças portadoras desta síndrome, concentrações de grelina de jejum não estavam significativamente diferentes das concentrações do grupo controle com peso normal.

De qualquer forma, estes pacientes não demonstraram concentrações de três a quatro vezes mais altas como demonstrou o grupo de obesos (12).

Fica evidente que a grelina é um importante regulador de ingestão alimentar e saciedade em humanos. A grelina circulante está reduzida em indivíduos obesos e em resposta a altas ingestões alimentares. Isto é demonstrado por estudos de grampeamento gástrico em pacientes que possuem mudanças indicativas nos níveis circulantes de gre-

lina seguido de procedimento cirúrgico e de subsequente perda de apetite. O desenvolvimento de um antagonista de grelina, ou o desenvolvimento de um mecanismo inibidor da liberação de grelina para controle de apetite, pode criar condições para o desenvolvimento de fármaco, importante para o monitoramento da obesidade.

Estudos recentes sugerem que a grelina também tem implicações em outras funções fisiológicas importantes e não somente na energia de homeostase. Estudos indicaram a existência de sítios receptores para grelina no ovário, testículos, tireóide, adrenais e pituitárias. O relato recente da expressão do mRNA de grelina na placenta (13) também envolve a grelina no controle reprodutivo, um cenário que é análogo à elucidação do papel da leptina no controle da função reprodutiva.

Outros hormônios com potenciais implicações na energia de homeostase

A grelina e a leptina foram descritas como hormônios reguladores importantes na energia de homeostase, sendo que estes hormônios parecem ter efeitos opostos. O texto a seguir é uma introdução breve para outros três hormônios descobertos recentemente e que podem ter implicações no complexo mecanismo de balanço energético: adiponectina,

resistina e peptídeo YY3-36.

Adiponectina é um hormônio derivado dos adipócitos e sua secreção e expressão está diminuída na obesidade e/ou diabetes tipo 2. Tem sido observado que a adiponectina diminui a resistência a insulina, principalmente, pela diminuição dos triglicérides nos músculos e fígado em camundongos obesos e seu efeito resulta do aumento da expressão de moléculas envolvidas, tanto na combustão de ácidos graxos como na dissipação de energia no músculo (14). Em um estudo isolado, uma única injeção de adiponectina diminuiu os níveis de glicose sanguínea em camundongos obesos e diabéticos e seu efeito não foi alcançado por aumentos nos níveis de insulina (15). Analisados conjuntamente, estes resultados indicam que a reposição de adiponectina talvez traga uma nova modalidade de tratamento para resistência à insulina e diabetes tipo 2. Relatos recentes também demonstraram a relação de baixos níveis de adiponectina para HIV associado a síndrome metabólica e resistência a insulina relacionada com malignidades (16, 17).

Adiponectina é um hormônio derivado dos adipócitos e sua secreção e expressão está diminuída na obesidade e/ou diabetes tipo 2. Tem sido observado que a adiponectina diminui a resistência à insulina, principalmente, pela diminuição dos triglicérides nos músculos e fígado em camundongos obe-


sos e seu efeito resulta do aumento da expressão de moléculas envolvidas, tanto na combustão de ácidos graxos como na dissipação de energia no músculo (14). Em um estudo isolado, uma única injeção de adiponectina diminuiu os níveis de glicose sanguínea em camundongos obesos e diabéticos e seu efeito não foi alcançado por aumentos nos níveis de insulina (15). Analisados conjuntamente, estes resultados indicam que a reposição de adiponectina talvez traga uma nova modalidade de tratamento para resistência a insulina e diabetes tipo 2. Relatos recentes também demonstraram a relação de baixos níveis de adiponectina para HIV associado a síndrome metabólica e resistência a insulina relacionada com malignidades (16, 17).

A resistina é também outro hormônio peptídeo fabricado pelo tecido adiposo e contrastando com adiponectina, tem sido implicada no desenvolvimento da resistência à insulina. Estudos laboratoriais em roedores indicam que a resistina faz com que o tecido fique menos sensível à ação da insulina, o que é a característica da diabetes tipo-2 (18). Estudos sobre a resistina circulante em humanos não foram ainda realizados e, conseqüentemente, o seu papel na energia de homeostase permanece indeterminado.

Finalmente, outro fator foi recentemente identificado: Peptídeo YY3-36. Este hormônio é produzido pelos intestinos em resposta à pre-

sença de alimento e diminui a ingestão alimentar. Tem sido demonstrado que este peptídeo atravessa a barreira cérebro-sangue e vai de encontro ao núcleo arcuato do hipotálamo, estimulando os neurônios a criar a sensação de saciedade e inibindo neurônios que estimulam o comportamento alimentar (19). Este peptídeo está nos estágios iniciais de investigação e certamente merece mais pesquisas.

Conclusões

A descoberta de leptina e mais recentemente, grelina, tem estimulado o descobrimento de vários novos hormônios relacionados à saciedade, obesidade e gasto energético. Devido à complexidade do controle de balanço energético, é esperado que mais hormônios sejam descobertos em processos de pesquisa. Como a maioria dos estudos fisiológicos e testes farmacêuticos é realizada utilizando roedores e indivíduos humanos, uma série de ensaios quantitativos para roedores e humanos serão necessários para todos os hormônios chaves mencionados neste texto. O entendimento do controle endócrino de energia de homeostase e da patogênese da obesidade pode auxiliar imensamente o desenvolvimento de novos tratamentos preventivos e regimes para combater o aumento epidêmico de obesidade e desordens a ela relacionada. 

Referências Bibliográficas

1. Press Release. Overweight and Obesity threaten U.S. Health Gains. December 13th 2001. U.S. Department of Health and Human Services.
2. Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 433-444.
3. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-770.
4. Castracane VD, Henson MC. When did leptin become a reproductive hormone? *Semin Reprod Med* 2002; 20(2): 89-92.
5. *Leptin and Reproduction*. Ed. Henson MC and Castracane VD. Kluwer Academic Publishers, New York, New York 2003.
6. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, Veldhuis JD, Mantzoros CS. Falling leptin mediates the neuroendocrine response to starvation in humans. *J Clin Invest* 2003. In Press.
7. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
8. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al., Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402:656-660.
9. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: Discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(3): 118-122.
10. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al., The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141(11): 4325-4328.
11. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al., *Diabetes* 2001; 50: 1714-1719.
12. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, et al., Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1): 174-178.
13. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, et al., Ghrelin, a novel placental derived hormone. *Endocrinology*. 2001; 142(2):788-794.
14. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al., The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7(8):941-946.
15. Berg AH, Combs TP, Du X, et al., The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001; 7(8):947-953.
16. Addy CL, Gavrilu A, Tsiodras S, et al., Hypoadiponectinemia is associated with insulin resistance, hypertriglyceridemia, and fat redistribution in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 627-636.
17. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, et al., Plasma Adiponectin Concentrations in Relation to Endometrial Cancer: A case-control study in Greece. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3): 993-997.
18. Steppan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13(1): 18-23.
19. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al., Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.