

ALÉXEI VOLACO

**NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA NA OBESIDADE E ASSOCIAÇÃO COM
FATORES DE RISCO DA SÍNDROME METABÓLICA**

**Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Medicina Interna do Setor de
Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Paraná, como requisito parcial para a obtenção
do grau de Mestre**

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

CURITIBA

2007

À minha mãe, Ignez, professora que desde os primeiros passos considerou a educação como fundamental para o desenvolvimento.

À minha esposa, Fabiane, que sempre caminha ao meu lado dando força e incentivo.

À minha filha, Luiza, que ilumina a minha vida e me motiva a lutar por um mundo melhor.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski pelo brilhantismo como pesquisador, professor, incentivador e amigo, que do início ao fim nunca poupou esforços para que este estudo fosse concluído.

À Professora Doutora Rosana Bento Radominski pelo auxílio na avaliação da composição corporal e calorimetria indireta bem como em todas as fases do desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Professor Henrique de Lacerda Suplicy, responsável pelo Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), pela amizade e incentivo à pesquisa em Obesidade.

Ao Professor Doutor Hans Graf pelo estímulo à atividade acadêmica no SEMPR.

Ao Professor Doutor Luiz Caleffe pelo auxílio nas análises estatísticas, sempre colocando-se a disposição nas minhas várias visitas, com competência e determinação, na ausência de ressarcimento financeiro.

Ao Professor Doutor Lineu César Werneck e Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho, Coordenador e Ex-Coordenador do Curso de Pós -Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná pela oportunidade e apoio nesta pesquisa.

À Doutora Adriane Maria Rodrigues pela amizade e por ter iniciado a linha de pesquisa em leptina e obesidade.

Ao Dr. Carlos Maurício Correa dos Santos pelo auxílio em algumas fases da pesquisa.

Aos residentes do SEMPR pela ajuda no encaminhamento dos pacientes.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, em especial à bioquímica Gislaine Custódio Piovezam pela ajuda nas dosagens de leptina e à auxiliar de enfermagem Marilde Lermen pelo auxílio nas coletas de sangue, centrifugação e armazenamento das amostras.

A todos os colegas do SEMPR que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo, em especial aos amigos Cássio Slompo Ramos, Cláudio Silva de Lacerda, Héilton Estrela Ramos, Cléo Otaviano Mesa Júnior, Fátima Sandmann Afonso, Daniele Cristina Tokars Zaninelli e Ludimyla Henriques Fernandes Meister.

À secretária do SEMPR Elisabete Konfidera Coelho por ajudar em tudo com empenho e boa vontade.

A todos os pacientes que participaram desta pesquisa.

Aos meu pai, Haroldo, pelo carinho, apoio e exemplo de vida que é.

Aos meus irmãos, Siumara, Átila e Haroldo e seus cônjuges e filhos que fazem com nossa união base para enfrentar qualquer desafio.

Aos amigos Sérgio e Sylvia, sempre presentes, nos momentos difíceis e nas conquistas.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE.....	4
2.2 SÍNDROME METABÓLICA.....	5
2.2.1 Histórico.....	5
2.2.2 Definição.....	6
2.2.3 Epidemiologia.....	8
2.2.4 Fisiopatologia.....	10
2.3 A LEPTINA.....	11
2.3.1 A Descoberta da Leptina.....	11
2.3.2 A Leptina em Humanos.....	12
2.3.3 Regulação dos Níveis de Leptina.....	14
2.3.4 O Receptor da Leptina.....	15
2.3.5 A Leptina e a Regulação Central do Peso Corporal.....	15
2.3.6 Mutações em Vias Hipotalâmicas Anorexígenas com Implicações na Obesidade Humana.....	17

2.3.7 Resistência Hipotalâmica à Leptina, Deficiência Hipotalâmica de Leptina e Obesidade.....	18
2.4 LEPTINA E SÍNDROME METABÓLICA.....	19
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	22
3.1 CASUÍSTICA E DESENHO DO ESTUDO.....	22
3.2 GRUPOS DE ESTUDO.....	22
3.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	23
3.4 DOSAGENS BIOQUÍMICAS E HORMONAIS.....	24
3.5 BIOIMPEDANCIOMETRIA.....	25
3.6 CALORIMETRIA INDIRETA.....	25
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	26
4 RESULTADOS.....	27
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.....	27
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS DE ESTUDO.....	27
4.3 NÍVEIS DE LEPTINA EM RELAÇÃO À GORDURA CORPORAL NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	28
4.4 NÍVEIS DE LEPTINA POR GORDURA EM RELAÇÃO A CADA FATOR DE RISCO DA SÍNDROME METABÓLICA ANALISADO ISOLADAMENTE.....	35
5 DISCUSSÃO.....	38
6 CONCLUSÕES.....	44
REFERÊNCIAS.....	45
ANEXOS.....	58
ANEXO 1 - CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA	58
ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	60
ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO.....	63

ANEXO 4 - DADOS DOS PACIENTES.....	65
ANEXO 5 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO.....	68

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	VALORES DE LEPTINA (A) E LEPTINA POR GORDURA (B) COM MÉDIAS NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	31
FIGURA 2	CORRELAÇÕES DOS NÍVEIS DE LEPTINA COM PESO (A), IMC (B), GORDURA CORPORAL (C) E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	33 e 34
FIGURA 3	CORRELAÇÃO DOS VALORES DE LEPTINA POR GORDURA COM PESO (A), MASSA MUSCULAR (B) E GASTO ENERGÉTICO (C) NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	36 e 37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO TOTAL E DOS SUBGRUPOS DE ESTUDO.....	29
TABELA 2	COMPOSIÇÃO CORPORAL DO GRUPO TOTAL E DOS SUBGRUPOS DE ESTUDO	29
TABELA 3	DADOS LABORATORIAIS DO GRUPO TOTAL E DOS SUBGRUPOS DE ESTUDO.....	30
TABELA 4	NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, GORDURA CORPORAL E LEPTINA POR GORDURA NOS GRUPOS DE ESTUDO.....	32
TABELA 5	VALORES MÉDIOS (DESVIOS-PADRÃO) DE LEPTINA E LEPTINA POR GORDURA EM PACIENTES COM E SEM FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SÍNDROME METABÓLICA	37

LISTA DE ABREVIATURAS

α -MSH	<i>α-Melanocyte-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Estimulador dos Melanócitos- α)
ACC	<i>Acetyl-CoA Carboxylase</i> (Acetil Coenzima A Carboxilase)
ACTH	<i>Adrenocorticotrophic Hormone</i> (Hormônio Adrenocorticotrófico)
AgRP	<i>Agouti-Related Peptide</i> (Peptídeo Relacionado à Cepa Agouti)
AMPK	<i>AMP-Activated Protein Kinase</i> (Proteína Quinase Ativada pela AMP)
ARC	Núcleo Arqueado do Hipotálamo
BIO	Bioimpedanciometria
CA	Circunferência Abdominal
CART	<i>Cocaine and Amphetamine-Related Transcript</i> (Fator de Transcrição Relacionado à Cocaína e Anfetamina)
CPTI	Carnitina-Palmitoil-Transferase-I
GPAT	Glicerol-3-Fosfato-Acil-Transferase
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Alta Densidade)
HOMA-R	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i> (Modelo Homeostático - Resistência à Insulina)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional de Diabetes)
IMC	Índice de Massa Corporal
JAK	<i>Janus Kinase</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade)
MC3R	<i>Melanocortin-3 Receptor</i> (Receptor de Melanocortina-3)
MC4R	<i>Melanocortin-4 Receptor</i> (Receptor de Melanocortina-4)

NCEP	<i>National Cholesterol Education Programm</i> (Programa Nacional de Educação em Colesterol)
NPY	<i>Neuropeptide Y</i> (Neuropeptídeo Y)
OMS	Organização Mundial da Saúde
POMC	<i>Pro-Opiomelanocortin</i> (Pró-Opiomelanocortina)
RNA _m	<i>Ribonucleic Acid Messenger</i> (Ácido Ribonucleico Mensageiro)
SEMPR	Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
STAT	<i>Signal Trasducer and Activator of Transcription</i> (Sinalizador e Ativador da Transcrição)
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i> (Hormônio Estimulador da Tireóide)
UCP2	<i>Uncoupling Protein 2</i> (Proteína Desacopladora 2)

RESUMO

A síndrome metabólica atingiu níveis epidêmicos mundialmente e tem impacto significativo em morbidade e mortalidade, contudo, sua fisiopatologia ainda não foi bem estabelecida. O objetivo principal deste estudo foi avaliar os níveis séricos de leptina em obesos (IMC > 30 kg/m²) e associá-los com fatores de risco da síndrome metabólica (SM), definidos de acordo com critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF). Foram estudados 51 pacientes adultos (9 homens; idade 36,7 ± 10 anos; IMC 46,2 ± 10 kg/m²) recrutados do Ambulatório de Obesidade do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR) entre junho-2003 e dezembro-2005. Os pacientes foram divididos em grupo 1 (n=13) com nenhum ou 1 fator de risco da SM; grupo 2 (n=21) com 2 fatores de risco da SM e grupo 3 (n=17) com 3 ou 4 fatores de risco da SM. A leptina (média 37,5 ± 16,9 ng/ml) correlacionou-se com o IMC (r = 0,48; p = 0,0004), circunferência abdominal (r=0,31; p=0,028) e com gordura corporal total pela bioimpedanciometria (r=0,52; p=0,0001). A leptina ajustada pela gordura corporal (LEP/G) correlacionou-se inversamente com o peso (r= -0,41; p=0,027) e gasto energético (r = -0,34; p=0,01). O valor médio de LEP/G foi de 0,58 ng/ml/kg no grupo 3, significativamente menor do que no grupo 1 (0,813 ng/ml/kg; p=0,03) e no grupo 2 (0,793 ng/ml/kg; p=0,02). Os valores de LEP/G foram mais baixos nos obesos com hipertrigliceridemia comparados aos com triglicerídeos normais (p=0,01). Houve tendência a valores mais baixos de LEP/G nos pacientes com hipertensão arterial, hiperglicemia e HDL-baixo, mas sem significância estatística. Concluímos que pacientes obesos com 3 ou mais fatores de risco da SM apresentam menor produção de leptina pelo tecido adiposo.

ABSTRACT

The metabolic syndrome has reached epidemic levels globally and it has significant impact in morbidity and mortality, however its physiopathology is not completely understood. The aim of the present study was to evaluate serum leptin levels in obese patients (BMI > 30 kg/m²) and its association with risk factors of the metabolic syndrome (MS) defined by the International Diabetes Federation criteria. We evaluated 51 adult patients (9 men; age 36,7 ± 10 years; BMI 46,2 ± 10 Kg/m²) recruited from the Obesity Unit of the *Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná* (SEMPR), between June 2003 and December 2005. The patients were divided according to the number of risk factors for MS in group 1 (n=13): none or 1 risk factor; group 2 (n=21): 2 risk factors; and group 3 (n=17): 3 or 4 risk factors. Serum leptin (mean 37,5 ± 16,9 ng/ml) was directly correlated with BMI (R=0,48; p=0,0004), abdominal circumference (R=0,31; p=0,028) and total body fat, estimated by bioimpedanciometry (R=0,52; p=0,0001). Leptin adjusted by body fat (LEP/BF) was inversely correlated with weight (R=-0,41; p=0,027) and resting energy expenditure (R=-0,34; p=0,01). The mean value of LEP/BF was 0,58 ng/ml/kg in group 3, which was significantly lower than the value in group 1 (0,813 ng/ml/kg; p=0,03) and group 2 (0,793 ng/ml/kg; p=0,02). Patients with high triglycerides levels had lower levels of LEP/BF than patients with normal triglycerides (p=0,01). There was a tendency to lower values of LEP/BF in obese with abnormal blood pressure, hyperglycemia and low HDL-cholesterol compared to patients with normal parameters, but without statistical significance. We concluded that obese patients with 3 or more risk factors for MS present lower leptin production by the adipose tissue.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença crônica, definida como aumento de gordura corporal. A prevalência da obesidade vem crescendo nos últimos anos atingindo níveis epidêmicos globalmente. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) existem mais de um bilhão de adultos acima do peso e pelo menos 300 milhões de pessoas obesas no mundo [Índice de Massa Corporal (IMC) maior que 30 kg/m²] (OMS, 2000). No Brasil, a estimativa é de que 40,6% da população esteja acima do peso, com 11% dos brasileiros apresentando obesidade (IBGE, 2004). Tal condição está diretamente associada à síndrome metabólica que é caracterizada por aumento de circunferência abdominal devido ao acúmulo de gordura central e visceral, hipertensão arterial, dislipidemia, alteração no metabolismo dos carboidratos e aumento de mortalidade cardiovascular. Apesar do impacto da obesidade sobre a morbi-mortalidade humana ser bem conhecido, muitos aspectos de sua fisiopatologia ainda não estão totalmente estabelecidos.

Estudos com gêmeos, análises de agregação familiar, estudos de adoção, modelos animais e investigações epidemiológicas indicam que a obesidade decorre da interação entre fatores ambientais e genéticos (PRICE *et al.*, 1991; STUNKARD *et al.*, 1986 e 1990; BOUCHARD *et al.*, 1988 e 1990; BOUCHARD & PERUSSE, 1993 e HUGGINS *et al.*, 2000).

A manutenção estável do peso depende de um equilibrado sistema homeostático que regula a entrada e saída de energia do nosso organismo. Didaticamente, este sistema pode ser dividido em mecanismos de curto prazo (“sinais de saciedade”) que regulam o início, o fim e o término das refeições, bem como a escolha dos alimentos, e mecanismos de longo prazo (“sinais de

adiposidade”), que monitoram o estado nutricional do indivíduo. Este sistema homeostático é formado por uma variedade de sinais periféricos e centrais que chegam até o hipotálamo, que os processa gerando uma resposta biológica que influenciará a ingestão alimentar e o gasto energético (RODRIGUES *et al.*, 1999; MCMINN *et al.*, 2000 e SAHU, 2004).

Um destes sinais é a leptina, peptídeo produzido pelo gene *ob* no tecido adiposo, que atua como sinalizador do estado nutricional (ZHANG *et al.*, 1994). No hipotálamo, a leptina determina redução de ingestão alimentar e aumento do gasto energético, participando da regulação do peso corporal (BARSH *et al.*, 2000). Mutação no gene *ob* resulta em ausência na produção de leptina e obesidade severa em camundongos, associada à hiperfagia, diminuição do gasto energético, infertilidade e anormalidades endócrinas (LEIBEL *et al.*, 1997). Similarmente, mutação do gene *ob* e conseqüente ausência de leptina em humanos resulta em obesidade severa de início nos primeiros meses de vida, que pode ser revertida pela administração de leptina recombinante (FAROOQI *et al.*, 1999). Os níveis de leptina correlacionam-se positivamente com a quantidade de gordura corporal, e o transporte de leptina ao sistema nervoso central é menor em obesos do que em indivíduos magros (SCHWARTZ, *et al.*, 1996). Estes achados indicam um estado de resistência hipotalâmica à leptina associado à obesidade humana. Entretanto, deficiência parcial de leptina também pode se associar com maior prevalência de sobrepeso e obesidade, como observado em parentes heterozigotos dos portadores de mutação no gene *ob* (FAROOQI *et al.*, 2001).

Desta maneira, em paralelo com o diabetes tipo 2 onde se observa tanto resistência à ação da insulina como falha na secreção pancreática de insulina, é possível que a obesidade possa se associar tanto com resistência à ação central da

leptina como deficiência relativa na sua produção. De acordo, nós e outros autores demonstramos a existência de uma ampla variação nos níveis circulantes de leptina para indivíduos com mesmo IMC e mesma quantidade de gordura corporal, que poderia ter implicações fisiopatológicas para obesidade e a presença de comorbidades nestes indivíduos (RODRIGUES *et al.*, 2002; CONSIDINE *et al.*, 1996). Tanto a ação central como periférica da leptina resulta em aumento da captação da glicose mediada pela insulina nos tecidos, aumento da lipólise e diminuição da lipogênese, tendo, portanto, papel protetor quanto ao ganho de peso e desenvolvimento da síndrome metabólica (MUOIO & DOHM, 2002 e UNGER, 2003).

O presente estudo foi delineado para investigar a hipótese de que variações nos níveis circulantes de leptina em indivíduos obesos, corrigidos pela quantidade de gordura corporal, estão associados com diferenças clínicas e fatores de risco cardiovasculares associados à síndrome metabólica.

1.1 OBJETIVOS

- 1 Avaliar níveis séricos absolutos de leptina e níveis de leptina por gordura corporal total em indivíduos obesos e associação com fatores de risco da síndrome metabólica.
- 2 Identificar concentração sérica de leptina ou nível de leptina por gordura corporal total que diferencie pacientes obesos com e sem fatores de risco para síndrome metabólica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

Por muito tempo foi difícil comparar a prevalência da obesidade entre os países por não haver critérios em comum para defini-la. Na década de 90 foi difundido o uso do IMC – calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da estatura em metros – para definir e classificar o peso corporal. A OMS recomenda a seguinte classificação (Relatório Técnico nº 894 da OMS, 2000):

1. Baixo Peso = IMC menor que 18,5 kg/m².
2. Peso Normal = IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m².
3. Sobrepeso ou Pré obesidade = IMC entre 25 e 29,9 kg/m².
4. Obesidade Classe I = IMC entre 30 e 34,9 kg/m².
5. Obesidade Classe II = IMC entre 35 e 39,9 kg/m².
6. Obesidade Classe III = IMC de 40 kg/m² ou acima.

Estimativas da OMS calculam que a prevalência atual da obesidade seja de 300 milhões de pessoas no mundo todo. No Brasil a prevalência de obesidade é de 6,9% em homens e 12,5% em mulheres (MONTEIRO *et al.*, 2000). Segundo este estudo vem ocorrendo aumento da obesidade em homens em todos os níveis de renda e áreas rural e urbana; contudo, a prevalência de obesidade em homens de áreas rurais é cerca de 1%, aumentando para cerca de 10% em áreas urbanas. Nas mulheres os índices de obesidade são maiores em quase todos os níveis e vem ocorrendo rápido aumento da prevalência de obesidade nas populações de baixa

renda e estabilização ou até mesmo declínio nas de alta renda, ilustrando o papel das condições sócio-econômicas na prevalência da obesidade em nosso país.

Grandes estudos epidemiológicos demonstram a correlação entre IMC e mortalidade (TROIANO *et al.*, 1996 e CALLE *et al.*, 1999). Dados dos estudos de Framingham mostram uma redução da expectativa de vida de 7,1 anos em mulheres e 5,9 anos em homens obesos não fumantes em relação a indivíduos com o IMC normal não fumantes (PEETERS *et al.*, 2003).

2.1 SÍNDROME METABÓLICA

2.2.1 Histórico

No final de década de 80, REAVEN sugeriu que patologias como hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes, que se relacionam com altos índices de morbidade e mortalidade cardiovascular, pudessem ter uma origem fisiopatológica comum e denominou isto de síndrome X (REAVEN, 1988). O mecanismo fisiopatológico proposto foi a resistência à captação da glicose mediada pela insulina que conduziria à intolerância à glicose, hiperinsulinemia, aumento de triglicérides, diminuição de HDL colesterol e hipertensão arterial. Após a descrição de Reaven, outros autores e organizações internacionais criaram diferentes definições e nomenclaturas, assumindo a resistência à ação da insulina como protagonista desta entidade clínica que passou a ser denominada de síndrome metabólica (ECKEL *et al.*, 2005).

A resistência à captação de glicose mediada pela insulina é melhor demonstrada pela técnica do clamp hiperinsulinêmico euglicêmico (DeFRONZO *et*

al., 1979). Esta técnica consiste em infundir constantemente insulina mantendo hiperinsulinemia e, ao mesmo tempo, quantidades variáveis de glicose para manter estado de normoglicemia, sendo que quanto maior a quantidade de glicose administrada menor o grau de resistência à insulina. Esta prova é bastante sensível e específica, sendo considerada padrão-ouro na avaliação da resistência insulínica. O problema é que sua aplicação é bastante complexa inviabilizando sua utilização na prática clínica. Em 1985, MATTHEWS desenvolveu um índice utilizando as concentrações de glicemia e insulina em jejum, o modelo homeostático (HOMA-R). Este é calculado multiplicando-se a glicemia de jejum em mmol/l pela insulinemia de jejum em $\mu\text{U/ml}$ e dividindo-se pela constante 22,5. O HOMA-R apresenta boa correlação com o clamp hiperinsulinêmico euglicêmico (MATHEWS *et al.*, 1985), e por ser facilmente determinado, tem sido amplamente utilizado em pesquisas clínicas. Ainda não existe consenso entre o valor de corte que defina resistência insulínica, pois existe grande variação entre diferentes populações. Em um estudo brasileiro foi sugerido que valores maiores do que 2,71 caracterizariam resistência insulínica (GELONEZE *et al.*, 2005).

2.2.2 Definição

Recentemente, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) publicou um documento com diretrizes para o diagnóstico da síndrome metabólica, no qual ela foi definida como obesidade central, avaliada pelo aumento da circunferência abdominal (aferida com uma fita métrica entre o ponto médio entre a crista ilíaca superior e a última costela), e dois ou mais dos seguintes critérios: 1) aumento de triglicérides (maior ou igual a 150 mg/dl) ou tratamento específico para esta

dislipidemia; 2) redução do HDL (menor que 50 mg/dl em mulheres e 40 mg/dl em homens) ou tratamento específico para esta dislipidemia; 3) aumento de pressão arterial (maior ou igual a 130 mmHg de pressão sistólica ou 85 mmHg de pressão diastólica) ou tratamento para hipertensão previamente diagnosticada; 4) aumento da glicemia de jejum (maior ou igual a 100 mg/dl) ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2 (ALBERTI *et al.*, 2006).

Na avaliação de circunferência abdominal consideram-se valores de corte diferentes de acordo com o sexo e etnia. Para etnias europeias considera-se valores maiores ou iguais a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres e para etnias latino-americanas valores maiores ou iguais a 90 cm para homens e 80 cm para mulheres.

A OMS e o *National Cholesterol Education Program* (NCEP) também estabeleceram critérios para definir a síndrome metabólica. A OMS define síndrome metabólica como hiperinsulinemia (insulina sérica no quartil superior da população não diabética) ou glicemia de jejum igual ou maior que 110 mg/dl ou glicemia igual ou maior que 140 mg/dl duas horas após a sobrecarga de 75 g de glicose ou uso de medicamentos para diabetes e pelo menos mais dois dos seguintes critérios: 1) obesidade abdominal (IMC maior ou igual a 30 kg/m² ou relação cintura-quadril maior que 0,90 em homens e 0,85 em mulheres); 2) níveis séricos de triglicerídeos iguais ou maiores que 150 mg/dl; 3) níveis séricos de HDL colesterol menores que 35 mg/dl em homens e 39 mg/dl em mulheres; 4) pressão arterial igual ou maior que 140/90 mmHg (ALBERTI *et al.*, 1998). O NCEP define síndrome metabólica com 3 ou mais dos seguintes critérios: 1) circunferência abdominal igual ou maior que 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres; 2) nível de triglicerídeos igual ou maior que 150 mg/dl; 3) HDL colesterol menor que 40 mg/dl em homens e 50 mg/dl em

mulheres; 4) pressão arterial igual ou maior que 130/85 mmHg; 5) glicemia igual ou maior que 110 mg/dl (*Third Report of the National Cholesterol Education Program*).

A definição da OMS foi a primeira e se prestava mais para a utilização como instrumento de pesquisa e as da NCEP e IDF apresentam maior aplicabilidade clínica. O uso de mais de uma definição dificulta a comparação da prevalência e o impacto da síndrome nas diferentes populações.

2.2.3 Epidemiologia

Existe variação na prevalência da síndrome metabólica dependendo da definição utilizada (IDF, NCEP e OMS), sexo, idade e população estudada. Utilizando-se a nova definição da IDF, observa-se um aumento na prevalência de síndrome metabólica em relação às definições anteriores. Num estudo com a população de idosos na Alemanha os autores demonstraram prevalência de 24%, 38% e 42% de síndrome metabólica em mulheres e 28%, 50% e 58% em homens com os critérios diagnósticos da NCEP, OMS e IDF, respectivamente (RATHMANN *et al.*, 2006).

A prevalência não ajustada em um estudo com a população americana acima de 20 anos, utilizando critérios da IDF, foi de 39% entre todos os participantes, de 39,9% nos homens e 38,1% nas mulheres (FORD, 2005).

Em algumas populações, como Índia, Irã, Turquia e norte-americanos de origem indígena e hispânica, a prevalência de síndrome metabólica pelos critérios da NCEP é maior no sexo feminino. Entretanto, na França e em norte-americanos brancos de origem não hispânica, a prevalência é maior em homens. Por outro lado,

um estudo realizado na população australiana e irlandesa não encontrou diferença entre os sexos (CAMERON *et al.*, 2004).

Num estudo norte-americano, a prevalência foi maior na população de origem hispânica (31,9%) em relação a brancos (23,8%) e afro-americanos (21,6%). Neste mesmo estudo, a prevalência foi de 6,7% entre 20 e 29 anos, 43,5% entre 60 e 69 anos e 42% acima de 70 anos, demonstrando uma menor prevalência em adultos jovens do que em indivíduos de mais idade (FORD *et al.*, 2002).

Estudos comprovam que pacientes com síndrome metabólica, definida pelos critérios da NCEP e sem diabetes, apresentam risco até 5 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus (STERN *et al.*, 2004). Tal achado não surpreende, pois alteração no metabolismo de carboidratos já está presente na definição da doença.

Os componentes da síndrome metabólica isoladamente já são reconhecidos como fatores de risco cardiovascular, portanto, é esperado que a síndrome metabólica constitua um fator de risco cardiovascular importante. O estudo Botnia demonstrou que pacientes com síndrome metabólica apresentam três vezes mais doença coronariana, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, com risco relativo de morte cardiovascular de 1,82 (ISOMAA *et al.*, 2001). No estudo prospectivo Kuopio, a síndrome metabólica definida pela NCEP determinou um aumento de 2,9 a 4,2 vezes no risco de morte por doença coronariana em homens, após ajuste para fatores de risco cardiovascular convencionais, e num aumento de 2,9 a 3,3 vezes quando definida pelos critérios da OMS (LAKKA *et al.*, 2002). No estudo WOSCOPS, o risco de morte por doença coronariana e infarto agudo do miocárdio não fatal também aumentou quanto maior o número de fatores de risco presentes da síndrome metabólica utilizando os critérios da NCEP, variando de 1,79 vezes para 1 fator até 3,65 vezes para 4 ou 5 fatores (SATTAR *et al.*, 2003).

2.2.4 Fisiopatologia

A patogênese da síndrome metabólica ainda não é bem entendida. A obesidade está relacionada com aumento nos casos de síndrome metabólica apesar de não ser condição imprescindível para ela existir. Há evidências para uma forte e independente relação entre a área de gordura intra-abdominal e o aparecimento da síndrome metabólica (CARR *et al.*, 2004). O tecido adiposo, em especial o visceral, produz vários fatores, incluindo ácidos graxos livres e citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa, que determinam resistência insulínica no músculo esquelético, que é uma das bases fisiopatológicas da síndrome metabólica.

Um fator preponderante no desenvolvimento da resistência insulínica é o excesso de ácidos graxos livres. Estes são derivados da lipólise dos triglicerídeos do tecido adiposo pela ação da lipase e das lipoproteínas ricas em triglicerídeos nos tecidos pela ação da lipoproteína lipase. A insulina inibe a lipólise, portanto com o desenvolvimento da resistência insulínica mais lipólise ocorre sendo liberado mais ácidos graxos o que inibe ainda mais a ação da insulina.

O local próprio para o acúmulo de ácidos graxos são os adipócitos, contudo outros tecidos podem acumular pequenas quantidades no intracelular. O acúmulo de energia é depositado primariamente no tecido adiposo subcutâneo, se persistir este acúmulo ele será depositado no tecido adiposo visceral, no fígado e no músculo esquelético (POCAI e ROSSETI, 2005). Existe uma relação clara do acúmulo de gordura ectópica em músculo e diminuição da sensibilidade insulínica (KRSSAK *et al.*, 1999). No fígado os ácidos graxos livres determinam aumento na produção de glicose, triglicerídeos e VLDL. Outras alterações associadas são a diminuição do HDL e o aumento do LDL colesterol (ECKEL *et al.*, 2005).

2.3 A LEPTINA

2.3.1 A Descoberta da Leptina

Em 1950 foram descritos os camundongos *ob/ob* que apresentavam uma mutação recessiva que se manifestava com obesidade severa (INGALS *et al.*, 1950). Em 1966 camundongos *db/db* foram descritos, os quais caracterizavam-se fenotipicamente por obesidade grave associada a hiperglicemia (HUMMEL *et al.*, 1966). Posteriormente, estudos de circulação cruzada (ou parabiose) entre camundongos *ob/ob* e *db/db* demonstraram que os primeiros reduzem sua ingestão alimentar e perdem peso enquanto os últimos mantinham a ingestão calórica e o peso. Estes estudos, realizados por COLEMAN, o levaram a concluir que os camundongos *ob/ob* tinham deficiência e os camundongos *db/db* eram resistentes a um fator circulante importante na regulação do apetite e do peso corporal (COLEMAN e HUMMEL, 1969 e COLEMAN, 1973 e 1978).

Em 1994, ZHANG e colaboradores clonaram o gene *ob* (ZHANG *et al.*, 1994). O produto primário do gene *ob*, a leptina (do grego *leptos*, magro), é uma proteína com 167 aminoácidos e peso molecular de 16 kDa, sendo expresso principalmente em tecido adiposo e em níveis menores na placenta (MASUZAKI *et al.*, 1997), no epitélio gástrico (BADO, *et al.*, 1998), nas células epiteliais mamárias (SMITH-KIRWIN *et al.*, 1998), nos miócitos (WANG *et al.*, 1998) e na adenohipófise (JIN *et al.*, 1999). O camundongo *ob/ob* apresenta mutação no gene *ob* não ocorrendo a síntese completa do RNA. Estudos iniciais já indicavam que a leptina age como um sinal aferente para a retro-alimentação negativa na regulação do tamanho da massa adiposa. Em animais os níveis de RNA mensageiro e proteína da leptina no tecido

adiposo e plasma estão positivamente correlacionados com a gordura corporal e o tamanho dos adipócitos (GUO, *et al.*, 2004 e SHILLABEER *et al.*, 1998).

A demonstração de que o produto do gene *ob*, a leptina, era biologicamente ativa foi o próximo passo. A administração de leptina recombinante em camundongos *ob/ob* causou diminuição da ingestão alimentar, da gordura corporal, dos níveis de glicose e insulina, aumento da atividade do sistema nervoso simpático, curando a hipotermia e infertilidade que estes animais apresentavam (CAMPFIELD *et al.*, 1997; HAALAS *et al.*, 1995 e CHEHAB *et al.*, 1996). Como esperado, a administração de leptina exógena em camundongos *db/db* não levou a qualquer alteração fenotípica (VAISSE *et al.*, 1996 e VAN HEEK *et al.*, 1996).

2.3.2 A Leptina em Humanos

Indivíduos obesos têm níveis de RNA mensageiro do gene *ob* e de leptina mais elevados que os magros (CONSIDINE, *et al.*, 1996). A leptina parece funcionar como um sensor dos estoques de energia. A idéia de que o decréscimo de leptina sinaliza privação alimentar é reforçada com a observação de que leptina exógena atenua as respostas neuroendócrinas da restrição alimentar, isto é, supressão do eixo tireoidiano e estimulação do eixo gonadal (AHIMA *et al.*, 1996).

Defeitos no gene *ob* são raros em humanos (CARLSSON *et al.*, 1997). Os primeiros casos de deficiência congênita de leptina foram descritos em duas crianças de origem paquistanesa, filhas de pais consangüíneos, que apresentavam obesidade severa iniciada já nas primeiras semanas de vida e associada com hiperfagia e hiperinsulinemia (MONTAGNE *et al.*, 1997a). Elas apresentam uma mutação homozigótica inativadora do gene da leptina. Em uma outra família turca,

também com história de consangüinidade, uma outra mutação neste gene foi detectada em um homem e uma mulher resultando em hiperfagia e obesidade severa, além de amenorréia na mulher e hipogonadismo hipogonadotrófico hipotalâmico no homem (STROBEL *et al.*, 1998). O tratamento destes pacientes com leptina recombinante humana resulta em perda de peso por diminuição praticamente exclusiva do tecido adiposo (FAROOQI *et al.*, 1999).

Três irmãs de uma família algeriana com consangüinidade apresentavam uma mutação em homozigose no gene do receptor da leptina (CLEMENT *et al.*, 1998). Esta mutação determinou a falta dos domínios transmembrana e intracelular do receptor da leptina. Estas pacientes apresentavam níveis muito elevados de leptina, hiperfagia, obesidade de início precoce, hipogonadismo hipogonadotrófico, retardo de crescimento e hipotireoidismo secundário. Estes achados confirmam a importância da interação entre leptina e receptor na regulação do balanço energético e funções hipotalâmicas na espécie humana.

Casos de mutações no gene da leptina e seu receptor são extremamente raros em humanos, porém, apresentam a mesma base fisiopatológica observada em camundongos.

Humanos obesos apresentam normalmente níveis elevados de leptina e a administração de leptina recombinante causa perda limitada de peso (HEYMSFIELD *et al.*, 1999). Um estudo que avaliou os níveis de leptina no sangue periférico e no líquido mostrou que a relação líquido/soro de pacientes obesos é bem menor que em pacientes magros (CARO *et al.*, 1996). Estes achados sugerem que a leptina chega ao cérebro por um sistema de transporte saturável e que a capacidade de transporte é menor em pacientes obesos. Este sistema de transporte parece ser mantido após perda de peso induzida por drogas catecolaminérgicas de ação central, o que

poderia em parte explicar o efeito anorexígeno destes medicamentos usados no tratamento farmacológico da obesidade (RODRIGUES *et al.*, 2002).

2.3.3 Regulação dos Níveis de Leptina

O principal determinante dos níveis de leptina é a quantidade de tecido adiposo, que é o principal responsável por sua produção e, como descrito anteriormente, reflete o grau de adiposidade (CONSIDINE *et al.*, 1996). A produção da leptina é maior no tecido adiposo subcutâneo que no visceral (MONTAGUE *et al.*, 1997b e ZHANG *et al.*, 1999).

Os níveis de leptina variam com o estado alimentar, caem com o jejum e aumentam após a alimentação (AHIMA *et al.*, 1996 e KOLACZYNSKI *et al.*, 1996). Os efeitos da nutrição parecem ser mediados pela insulina. Após a alimentação os níveis de insulina sobem e os níveis de leptina também. Em jejum os contra-reguladores da insulina aumentam, a insulina diminui e a leptina diminui. A leptina tem pico à noite, entre meia noite e as primeiras horas, e declina durante o dia, o que também sugere uma participação da insulina na regulação de sua secreção (SINHA *et al.*, 1996 e LICINIO *et al.*, 1997).

A leptina também é regulada pelos hormônios esteróides. A exposição crônica a glicocorticóides aumenta a síntese da leptina (PAPASPYROU-RAO *et al.*, 1997). Em seres humanos os estrogênios estimulam a produção de leptina e a testosterona a inibe, resultando que as mulheres têm níveis mais altos de leptina mesmo quando ajustados pela massa gordurosa (ROSENBAUM *et al.*, 1997; SAAD *et al.*, 1997; ROSENBAUM & LEIBEL, 1999 e DEMERATH *et al.*, 1999).

Homens e mulheres tem freqüência de pulsos de leptina similares contudo a amplitude de pulso da leptina é duas vezes mais alta em mulheres (LICINIO *et al.*, 1998). Estas parecem ser mais resistentes à retro-alimentação negativa exercida pela leptina.

2.3.4 O Receptor da Leptina

O receptor de leptina foi clonado em 1995 por TARTAGLIA e colaboradores (TARTAGLIA *et al.*, 1995) e pertence à família dos receptores de citocinas. Existem 5 variantes de *splice* (“a” a “e”) para o receptor de leptina, com domínio extracelular (amino terminal) semelhante e domínio intracelular diferente (carboxi terminal) (TARTAGLIA, 1997 e CHUA *et al.*, 1996). Apenas o receptor Ob-Rb possui a porção intracelular completa e apta a ativar as vias de transdução do sinal do sistema JAK-STAT, resultando na fosforilação de proteínas citoplasmáticas e transmissão do sinal para o núcleo com modulação da transcrição dos genes alvos.

O camundongo *db/db* apresenta uma mutação na porção intracelular do receptor Ob-Rb (LEE *et al.*, 1996) , enquanto que o animal *fa/fa* (rato Zucker), um outro modelo de obesidade em roedores, apresenta mutação na porção extracelular do receptor (CHUA JR *et al.*, 1996).

2.3.5 A Leptina e a Regulação Central do Peso Corporal

Os núcleos hipotalâmicos arqueado (ARC), ventro-medial, dorso-medial, paraventricular, ventral pré-medial e hipotalâmico lateral contêm as maiores concentrações de Ob-Rb no sistema nervoso central (SNC). Tais achados reforçam

o papel central da leptina na regulação do balanço energético. O efeito da leptina ocorre pela sua interação com seus receptores, especialmente no núcleo ARC, onde ela inibe a atividade de neurônios das vias orexigênicas (NPY/AgRP) e estimula a atividade de neurônios das vias anorexigênicas (POMC/CART), promovendo redução da fome e aumento do gasto energético (SCHWARTZ *et al.*, 2000, SAHU *et al.*, 2003 e 2004 e CHEUNG *et al.*, 1997).

Os neuropeptídeos mais conhecidos na regulação do peso corporal são o neuropeptídeo Y (NPY) e a proopiomelanocortina (POMC). Eles são produzidos no núcleo ARC e apresentam funções antagônicas. O NPY é um importante orexígeno endógeno que é secretado principalmente antes das refeições (SAHU *et al.*, 1993 e WHITE *et al.*, 1993). Neurônios que produzem o NPY co-expressam a proteína relacionada ao Agouti (AgRP) que também é um neuropeptídeo orexigênico (LU *et al.*, 1994; KALRA *et al.*, 1999, SCHWARTZ *et al.*, 2000 e LU *et al.*, 2003). Infusão contínua ou central de NPY ou AgRP resulta em obesidade (ZARJEWSKI *et al.*, 1993 e KORNER *et al.*, 2003). O *knockout* do NPY em camundongos *ob/ob* reduz a ingestão alimentar e o peso destes animais (ERICKSON *et al.*, 1996a), ao contrário, camundongos com *knockout* de NPY são normais (ERICKSON *et al.*, 1996b), sugerindo que a ausência de uma via orexigênica pode ser compensada por outra.

Função inversa aos neurônios que secretam NPY e AgRP tem os neurônios que secretam a POMC. Eles estão envolvidos com a redução da ingestão alimentar e do peso corporal por liberar o hormônio estimulador dos melanócitos- α (α -MSH), que se liga com alta afinidade aos receptores de melanocortina tipo 3 e tipo 4 (MC3R e MC4R) (CONE *et al.*, 1999). A ação do α -MSH nos seus receptores hipotalâmicos pode ser antagonizada pela AgRP (SCHWARTZ *et al.*, 2000). Os neurônios que expressam a POMC também co-expressam o peptídeo regulado à

cocaína e anfetamina (CART) que também é um potente inibidor da ingestão alimentar (KRISTENSEN *et al.*, 1998).

O núcleo ARC assume o papel central na regulação do controle da fome e termogênese, dele partem circuitos neuronais que vão se comunicar com outros núcleos hipotalâmicos com neurotransmissores com atividade orexígena e anorexígena. (VELLOSO, 2006).

2.3.6 Mutações em Vias Hipotalâmicas Anorexígenas com Implicações na Obesidade Humana

Mutações inativadoras do receptor MC4 foram inicialmente descritas em famílias não consangüíneas e todos os afetados eram heterozigotos para esta mutação que segregava de forma dominante (VAISSE *et al.*, 1998). Esta é a única forma descrita de mutação dominante em obesidade. Também existem casos de mutação no receptor MC4 que são transmitidas de forma recessiva (FAROOQI *et al.*, 2000). Estes indivíduos apresentavam hiperfagia de início recente e obesidade severa com níveis elevados de leptina. Esta é a causa mais freqüente de obesidade monogênica em certas populações, atingindo cerca de 5% dos obesos classe 3 (WARDLAW *et al.*, 2001).

Foram descritas duas crianças com mutações inativadoras no gene da POMC (KRUDE *et al.*, 1998), ambas apresentavam hiperfagia, obesidade, insuficiência adrenal e cabelos vermelhos. Os fenótipos são consistentes com a ausência da quebra da pré-POMC em ACTH e α -MSH. Em um estudo de coorte no Reino Unido detectou-se a substituição de um aminoácido (R236G) no gene da POMC que

determinou obesidade severa de início precoce sem insuficiência adrenal (CHALLIS *et al.*, 2002).

A proconvertase tipo 1 é responsável pela quebra da POMC em ACTH e β -lipotropina. Ela localiza-se proximalmente a carboxipeptidase E (CPE), que está envolvida na clivagem de vários pró-hormônios como a insulina. O'RAHILLY e colaboradores (1995) descreveram uma mutação em uma mulher de 43 anos com obesidade extrema desde a infância (pesava 36 kg aos 3 anos). Apresentava níveis muito elevados de pró-insulina e níveis de insulina quase indetectáveis, hipocortisolismo e hipogonadismo hipogonadotrófico.

2.3.4 Resistência Hipotalâmica à Leptina, Deficiência Relativa de Leptina e Obesidade

Seres humanos com excesso de peso apresentam habitualmente níveis elevados de leptina (CONSIDINE *et al.*, 1996). Sabendo que a leptina é um hormônio que determina perda de peso por diminuição do apetite e aumento do gasto energético (CAMPFIELD *et al.*, 1997; HAALAS *et al.*, 1995; CHEHAB *et al.*, 1996 e FAROOQI *et al.*, 1999) concluiu-se que em humanos existe uma resistência central à sua ação. Os mecanismos pelos quais isto ocorre ainda não estão bem estabelecidos. Em um estudo realizado com parentes de portadores homocigóticos da mutação no gene *ob* verificou-se que os heterocigotos apresentavam níveis mais baixos de leptina e prevalência aumentada de sobrepeso e obesidade em relação à população controle, sugerindo que uma deficiência relativa (parcial) de leptina também pode levar a obesidade (FAROOQI *et al.*, 2001).

Estes dados vistos em conjunto sugerem uma homologia na fisiopatologia da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. No diabetes ocorre resistência à ação da insulina e conseqüente aumento na produção de insulina para tentar evitar a hiperglicemia. Na evolução do diabetes ocorre perda progressiva na função da célula beta com conseqüente diminuição na produção de insulina, que determina importante piora no quadro clínico (KAHN, 2001). Na obesidade humana existe resistência à leptina com conseqüente aumento na produção de leptina pela adipócito. Hipoteticamente, a diminuição na produção de leptina poderia ser um indicador de progressão no quadro clínico da síndrome metabólica.

2.4 LEPTINA E SÍNDROME METABÓLICA

A resistência insulínica e a adiposidade visceral são fatores considerados importantes na etiopatogênese da síndrome metabólica. Todavia, o fator ou fatores de ligação entre as diversas co-morbidades desta síndrome ainda não são totalmente conhecidos. A leptina, por sua relação estreita com a quantidade de gordura corporal (CONSIDINE *et al.*, 1996), poderia atuar como um dos marcadores bioquímicos, embora sua relação com os componentes da síndrome metabólica isoladamente seja bastante controversa.

Existe uma relação positiva evidente entre leptina e hipertensão em modelos animais (HIRAOKA *et al.*, 1997 e OGAWA *et al.*, 1998). Em humanos, alguns estudos demonstram correlação positiva entre hipertensão essencial e hiperleptinemia (AGATA *et al.*, 1997 e ÜCKAYA *et al.*, 1999) e outros não (KOKOT *et al.*, 1999; WANG *et al.*, 1999 e HU *et al.*, 2001). A maioria dos estudos mostra uma leve correlação entre níveis elevados de leptina e hipertensão essencial;

entretanto, parece que esta associação se deve a fatores associados como hiperinsulinemia, ativação do sistema simpático e do sistema renina-angiotensina (STENVINKEL, 2000).

A relação entre os níveis de leptina e alterações no metabolismo de carboidratos também é controversa. Um estudo com japoneses americanos mostrou que níveis elevados de leptina podem predizer o futuro aparecimento de diabetes mellitus (MCNEELY *et al.*, 1999). Pacientes com diabetes podem apresentar níveis baixos de leptina (MARITA *et al.*, 2005; SAYEED *et al.*, 2003 e ABDELGADIR *et al.*, 2002) e quanto pior o controle da doença, menores os níveis de leptina (BUYUKBESE *et al.*, 2004). Estes achados poderiam ser consequência dos níveis baixos de insulina, uma vez que o uso de um antidiabético oral (glibenclamida), que estimula a secreção pancreática de insulina, causou aumento nos níveis de leptina (SIVITZ *et al.*, 2003). Alguns estudos com população italiana (PASSARO *et al.*, 2001 e MANNUCCI *et al.*, 2000), polonesa (KOWALSKA *et al.*, 1998) e afro-americana (SUMNER *et al.*, 1998) não demonstraram diferença nos níveis de leptina em diabéticos e não diabéticos. Em um estudo em que se avaliou resistência insulínica com *clamp* os diabéticos com resistência à insulina apresentavam maiores níveis de leptina (FISCHER, 2002). Recentemente um estudo demonstrou que níveis elevados de leptina se associaram com risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes, provavelmente refletindo resistência à leptina. Contudo, neste mesmo estudo, quando ajustado por índices de obesidade, níveis de insulina, triglicerídeos, adiponectina, marcadores inflamatórios e hipertensão, os níveis mais altos de leptina tiveram efeito protetor no risco de diabetes (SCHMIDT *et al.*, 2006).

Similarmente, a relação entre níveis circulantes de leptina e lípides séricos também não é clara. Em um estudo demonstrou-se correlação positiva da leptina

com o nível de triglicerídeos e negativa com o de HDL (VALLE *et al.*, 2003), mas estas correlações não foram confirmadas por outros autores (HALUZIK *et al.*, 1999 e MARINARI *et al.*, 2001).

Poucos estudos têm relacionado os níveis séricos de leptina com todos os componentes da síndrome metabólica. Estudos epidemiológicos transversais têm demonstrado a relação da leptina com síndrome metabólica (HUANG *et al.*, 2004; MORENO *et al.*, 2002 e HODGE *et al.*, 2001). Recentemente um estudo prospectivo de base populacional com acompanhamento de 10 anos confirmou que níveis iniciais de leptina podem prever o aparecimento de síndrome metabólica independentemente do peso (FRANKS *et al.*, 2005).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA E DESENHO DO ESTUDO

Entre junho de 2003 e dezembro de 2005 foram selecionados pacientes do Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Os critérios de inclusão foram: idade maior que 18 anos, homens e mulheres, IMC maior que 30 kg/m² e com peso estabilizado há 3 meses. Os critérios de exclusão foram: gestação, obesidade secundária a outras doenças genéticas, endócrinas ou metabólicas, doença do sistema nervoso central e periférico ou outras doenças graves associadas, uso de corticóides e medicamentos antidiabéticos no último ano. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo 1). O desenho do estudo foi cuidadosamente explicado aos pacientes e foram obtidos os consentimentos pós-informação por escrito dos mesmos (Anexo 2).

3.2 GRUPOS DE ESTUDO

Para definição da síndrome metabólica utilizamos os critérios recentemente estabelecidos pela IDF (ALBERTI *et al.*, 2006), descritos a seguir:

- 1) aumento da circunferência abdominal (maior ou igual a 80 cm em mulheres e 90 cm em homens);
- 2) aumento de triglicerídeos (maior ou igual a 150 mg/dl) ou tratamento específico para esta dislipidemia;

- 3) redução do HDL (menor que 50 mg/dl em mulheres e 40 mg/dl em homens) ou tratamento específico para esta dislipidemia;
- 4) aumento de pressão arterial (maior ou igual a 130 mmHg de pressão sistólica ou 85 mmHg de pressão diastólica) ou tratamento para hipertensão previamente diagnosticada;
- 5) aumento da glicemia de jejum (maior ou igual a 100 mg/dl) ou diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2.

Os pacientes foram divididos em 3 grupos conforme o número de fatores de risco para síndrome metabólica: Grupo 1, obesos com aumento de circunferência abdominal com mais nenhum ou somente 1 fator de risco presente; Grupo 2, obesos com aumento de circunferência abdominal mais 2 fatores de risco presentes; Grupo 3: obesos com aumento de circunferência abdominal mais 3 ou 4 fatores de risco presentes.

3.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica foi realizada pelo mesmo investigador. O peso foi aferido com uma balança Filizola®, ajustada pelo investigador a cada pesagem, com precisão de 0,01 kg, com o paciente vestindo roupas leves. A estatura foi medida pelo estadiômetro da mesma balança, com precisão de 0,5 cm. As circunferências de cintura e quadril foram medidas com uma fita métrica flexível, com precisão de 0,1 cm. Para a aferição da circunferência abdominal, a fita foi posicionada no maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca, paralela ao chão, estando a paciente em pé. O IMC foi calculado pela fórmula $IMC = PESO (kg) / ESTATURA (m) \times ESTATURA (m)$.

A pressão arterial foi aferida duas vezes, com um intervalo de 10 minutos, com o paciente sentado sendo considerado a média entre elas. A frequência cardíaca foi aferida com o paciente em decúbito dorsal.

3.3 DOSAGENS BIOQUÍMICAS E HORMONAIS

Duas amostras de aproximadamente 10 ml de sangue de uma veia do antebraço foram colhidas entre 8 e 9 horas da manhã, após jejum noturno de 12 horas. Uma amostra foi encaminhada ao laboratório para dosagem de glicose pelo método da hexoquinase; colesterol total e triglicerídeos pelo enzimático calorimétrico; HDL pelo direto homogêneo; TSH, T4 livre e insulina através de quimioluminescência. A outra amostra de sangue foi centrifugada, separando-se o soro e sendo acondicionada a -20°C até ser analisada para dosagem de leptina.

Os níveis de leptina no soro foram determinados em duplicata por um kit de radioimunoensaio para leptina humana (catálogo n° HL-81HK, Linco research, Inc., St. Charles, MO, EUA). O limite de sensibilidade do ensaio é de 0,5 ng/ml, o coeficiente de variação intra-ensaio nas concentrações de leptina entre 4,9 e 25,6 ng/ml varia de 3,4 a 8,3% e o coeficiente de variação inter-ensaio varia de 3,6 a 6,2%. No presente estudo, o coeficiente de variação foi de $5,55 \pm 4,68$.

Avaliamos em nossas análises o cálculo do nível de leptina em ng/ml dividido pela massa de gordura em kg aferido pela bioimpedância.

Utilizamos também em nosso estudo o cálculo do modelo homeostático de resistência à insulina (HOMA-R) que é determinado pela multiplicação da glicemia em mmol/L com a insulinemia em $\mu\text{UI/ml}$ e com posterior divisão pela constante 22,5

(MATTHEWS *et al*, 1985). Para converter-se a glicemia de nossas dosagens de mg/dl em mmol/L dividimos o valor da glicemia em mg/dl por 18.

3.4 BIOIMPEDANCIOMETRIA

A composição corporal foi avaliada por bioimpedanciometria (BIO). O exame consiste em estimar a composição corporal através da velocidade com que o fluxo elétrico passa pelo corpo. A corrente elétrica passa mais rápida no tecido isento de gordura, portanto, um estímulo elétrico é dado e a impedância (resistência) é determinada, calcula-se o percentual de gordura e massa magra utilizando-se algumas equações. Para obesos utilizamos as equações de Gray (GRAY *et al*).

Para mulheres: Massa livre de gordura (Kg)= $0,00151 (\text{altura})^2 - 0,0344 (\text{resistência}) + 0,140 (\text{peso}) - 0,158 (\text{idade}) + 20,387$

Para homens: Massa livre de gordura (Kg)= $0,00139 (\text{altura})^2 - 0,0801 (\text{resistência}) + 0,187 (\text{peso}) + 39,830$

O exame de BIO foi realizado após a coleta de sangue com os pacientes em jejum e com orientação de não utilizar diuréticos nem fazer exercícios físicos no dia anterior e ingerir 2 litros de água neste dia. Foi feito com o monitor de composição corporal Biodynamics Modelo 310 (Biodynamics Corporation, EUA).

3.5 CALORIMETRIA INDIRETA

O gasto metabólico basal foi avaliado por calorimetria indireta em um exame de 30 minutos sendo extrapolado os resultados para 24 horas. Exame foi feito pelo monitor metabólico Deltatrac II (SensorMedics, Anaheim, California). Este aparelho

calcula o gasto metabólico através das medidas do consumo de oxigênio (VO₂) e da produção de dióxido de carbono (VCO₂). O exame foi feito com os pacientes em jejum com a recomendação de não fazer exercícios físicos no dia anterior.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa *Statgraphics Plus* para *Windows* versão 3.0 (*Manugistics, Inc.*, Rockville, MD, EUA) e *STATISTICA* (*Statsoft, Inc*, Tulsa, Oklahoma, EUA).

Os resultados são apresentados como média \pm desvio-padrão e a significância estatística foi definida como $p < 0,05$. Para as variáveis contínuas foram calculadas as principais medidas de tendência central e de variabilidade. Para as variáveis qualitativas foram elaboradas tabelas sintéticas de freqüências. Para o teste de hipóteses, verificou-se inicialmente a normalidade das variáveis contínuas mediante a aplicação dos testes Kolmogorov-Smirnov e Lilliefors. Quando a normalidade era observada foram aplicados testes paramétricos (Análise da Variância e seus desdobramentos). Quando a normalidade não era constatada, aplicou-se o teste Kruskal-Wallis. Correlações entre as diferentes variáveis foram analisadas e foi determinado o coeficiente de Pearson (para amostras de distribuição normal) ou coeficiente de Spearman (para amostras assimétricas).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Foram estudados 51 pacientes (42 mulheres e 9 homens; 46 caucasianos e 5 afro-descendentes) com idade de $36,7 \pm 10,0$ anos, peso de $119,0 \pm 28,1$ kg, IMC de $46,2 \pm 10,0$ kg/m², circunferência abdominal (CA) de $125,1 \pm 18,5$ cm, pressão arterial sistólica de $127,0 \pm 12,2$ mmHg e diastólica de $82,4 \pm 6,51$ mmHg (Tabela 1). Pela BIO, a quantidade de gordura corporal total foi $52,8 \pm 16,5$ kg e a massa magra foi $66,2 \pm 14$ kg. O gasto energético pela calorimetria indireta foi de $1967,1 \pm 449,3$ kcal/d (Tabela 2).

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS DE ESTUDO

O grupo 1 consistiu em 13 pacientes (12 mulheres e 1 homem; todos caucasianos) com idade de $37,7 \pm 8,6$ anos, peso de $97,0 \pm 22,1$ kg, IMC de $39,3 \pm 8,6$ kg/m², CA de $114,9 \pm 19,1$ cm, pressão arterial sistólica de $120,6 \pm 11,9$ mmHg e diastólica de $77,7 \pm 4,4$ mmHg. Pela BIO, a quantidade de gordura corporal total foi $41,3 \pm 16,1$ kg e a massa magra foi $56,2 \pm 7,1$ kg. O gasto energético pela calorimetria indireta foi de $1560,0 \pm 201,8$ kcal/d

O grupo 2 foi formado por 21 pacientes (19 mulheres e 2 homens; 19 caucasianos e 2 afro-descendentes) com idade de $35,8 \pm 12,1$ anos, peso de $119,1 \pm 21,8$ kg, IMC de $46,8 \pm 10,2$ kg/m², CA de $124,0 \pm 16,7$ cm, pressão arterial sistólica de $127,1 \pm 13,1$ mmHg e diastólica de $83,8 \pm 5,9$ mmHg. Pela BIO, a

quantidade de gordura corporal total foi $53,9 \pm 14,5$ kg e a massa magra foi $65,2 \pm 9,5$ kg. O gasto energético pela calorimetria indireta foi de $1975,0 \pm 325,6$ kcal/d.

O grupo 3 foi formado por 17 pacientes (11 mulheres e 6 homens; 14 caucasianos e 3 afro-descendentes) com idade de $36,9 \pm 8,5$ anos, peso de $135,2 \pm 29$ kg, IMC de $50,6 \pm 8,2$ kg/m², CA de $134,3 \pm 16,4$ cm e pressão arterial sistólica de $131,8 \pm 9,5$ mmHg e diastólica de $7,1$ mmHg. Pela BIO, a quantidade de gordura corporal total foi $60,2 \pm 14,9$ kg e a massa magra foi $75,1 \pm 17,1$ kg. O gasto energético pela calorimetria indireta foi de $2267,1 \pm 487,7$ kcal/d.

As características clínicas, de composição corporal e laboratoriais do grupo total e dos 3 grupos estão resumidas nas tabelas 1, 2 e 3, respectivamente.

4.3 NÍVEIS DE LEPTINA EM RELAÇÃO À GORDURA CORPORAL NOS GRUPOS DE ESTUDO

O nível sérico médio de leptina nos 51 pacientes foi de $37,5 \pm 16,9$ ng/ml, correspondendo a $0,73 \pm 0,29$ ng/ml/kg de gordura corporal. Nos grupos, os valores de leptinemia média e leptina por gordura corporal foram de $33,6 \pm 14,8$ ng/ml ($0,81 \pm 0,22$ ng/ml/kg) no grupo 1, $42,4 \pm 17,6$ ng/ml ($0,79 \pm 0,30$ ng/ml/kg) no grupo 2, e $34,5 \pm 17$ ng/ml ($0,58 \pm 0,27$ ng/ml/kg) no grupo 3 (Tabela 4). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os níveis de leptina nos grupos de estudo (Figura 1A), entretanto, os valores de leptina por gordura no grupo 3 foram significativamente menores que no grupo 1 ($p=0,03$) e grupo 2 ($p=0,02$).

Estatisticamente não foi possível identificar um nível de leptina ou um valor de leptina por gordura que pudesse distinguir os grupos de pacientes de acordo com os fatores de risco para desenvolver a síndrome metabólica.

TABELA 1 - CARATERÍSTICAS CLÍNICAS DO GRUPO TOTAL E DOS SUBGRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo total (n= 51)	Grupo 1 (n= 13)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n= 17)
Idade (anos)	36,7 ± 10,0	37,7 ± 8,6	35,8 ±12,1	36,9 ± 8,5
Peso (kg)	119,0 ± 28,1	97,0 ± 22,1	119,1 ± 21,8	135,2 ± 29,0 ^a
IMC (kg/m ²)	46,2 ± 10,0	39,3 ± 8,6	46,8 ± 10,2	50,6 ± 8,2 ^a
CA (cm)	125,1 ± 18,5	114,9 ± 19,1	124,0 ± 16,7	134,3 ± 16,4 ^b
PAS (mmHg)	127,0 ± 12,2	120,6 ± 11,9	127,1 ± 13,1	131,8 ± 9,5 ^b
PAD (mmHg)	82,4 ± 6,5	77,7 ± 4,4	83,8 ± 5,9	84,1 ± 7,1 ^b

IMC: Índice de Massa Corporal; CA: Circunferência Abdominal; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

^a p < 0,001 vs grupo 1

^b p < 0,05 vs grupo 1

TABELA 2 - COMPOSIÇÃO CORPORAL DO GRUPO TOTAL E DOS SUBGRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo total (n= 51)	Grupo 1 (n= 13)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n= 17)
Massa de Gordura (kg)	52,8 ± 16,5	41,3 ± 16,1 ^a	53,9 ± 14,6	60,2 ± 14,9
Massa Magra (kg)	66,2 ± 14,0	56,2 ± 7,1 ^b	65,2 ± 9,5	75,1 ± 17,1
Gasto energético (kcal/d)	1967,1±449,3	1560±201,9 ^b	1975,7±325,6	2267,1±487,7

^a p < 0,01 vs grupo 3

^b p < 0,05 vs grupo 2 e p < 0,001 vs grupo 3

TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS DO GRUPO TOTAL E DOS SUB-GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo total (n= 51)	Grupo 1 (n= 13)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n= 17)
Glicose (mg/dl)	107,4 ± 24,5	88,7 ± 5,2 ^a	105,2 ± 19,6 ^b	124,3 ± 27,8
Colesterol total (mg/dl)	193,3 ± 34,5	181,5 ± 30,2	191,3 ± 38,3	204,7 ± 30,8
Triglicerídeos (mg/dl)	161,8 ± 90,4	100,4 ± 34,9	152,0 ± 111,1	220,8 ± 48,2 ^c
HDL (mg/dl)	48,0 ± 12,0	54,3 ± 10,1	50,1 ± 13,0	40,6 ± 8,4
LDL (mg/dl)	113,7 ± 27,7	104,1 ± 23,1	115,1 ± 29,8	119,2 ± 28,0
TSH (uUI/ml)	2,41 ± 1,56	2,18 ± 1,53	2,38 ± 1,60	2,61 ± 1,59
T4 livre (ng/dl)	1,21 ± 0,23	1,23 ± 0,21	1,19 ± 0,22	1,23 ± 0,26
Insulina (uUI/ml)	22,95 ± 12,59	13,06 ± 5,62 ^{a,b}	21,99 ± 8,43	31,70 ± 14,85
HOMA-R	6,55 ± 5,38	2,85 ± 1,20	5,75 ± 2,48	10,36 ± 7,37 ^d
Leptina (ng/ml)	37,53 ± 16,92	33,59 ± 14,79	42,42 ± 17,59	34,48 ± 17,01
Leptina/gordura (ng/ml/kg)	0,73 ± 0,29	0,81 ± 0,22	0,79 ± 0,31	0,58 ± 0,27 ^e

^a p < 0,05 vs grupo 2 e grupo 3

^b p < 0,05 vs grupo 3

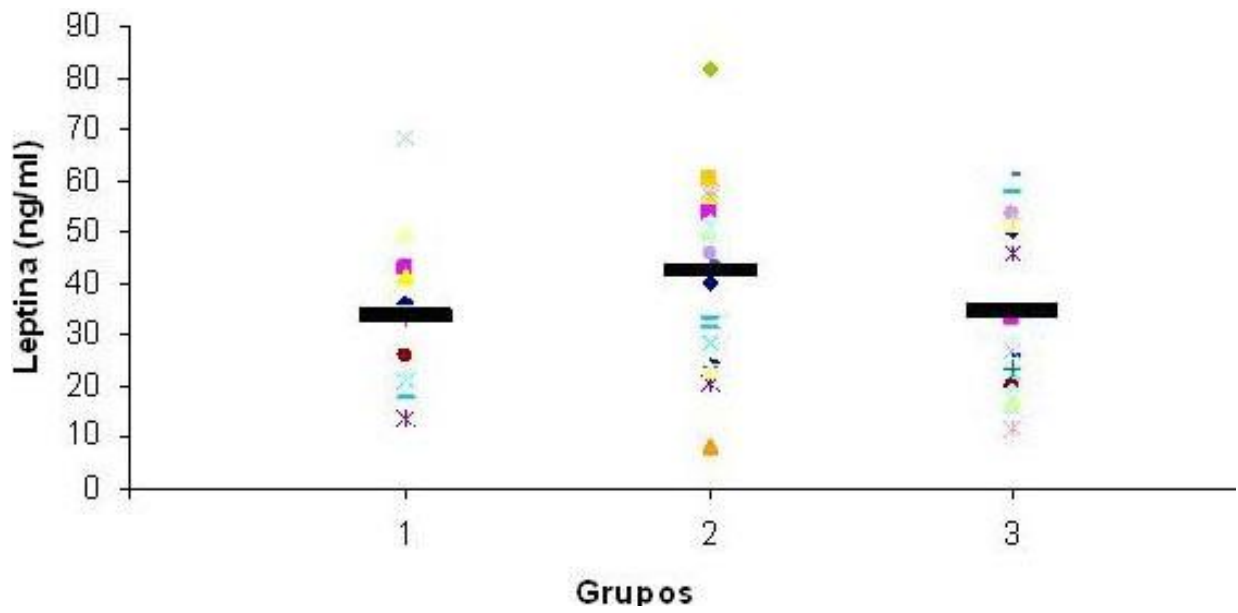
^c p < 0,001 vs grupo 1 e grupo 2

^d p < 0,001 vs grupo 1

^e p < 0,05 vs grupo 1 e grupo 2

FIGURA 1 – VALORES DE LEPTINA (A) E LEPTINA POR GORDURA (B) COM MÉDIAS NOS GRUPOS DE ESTUDO

A)



B)

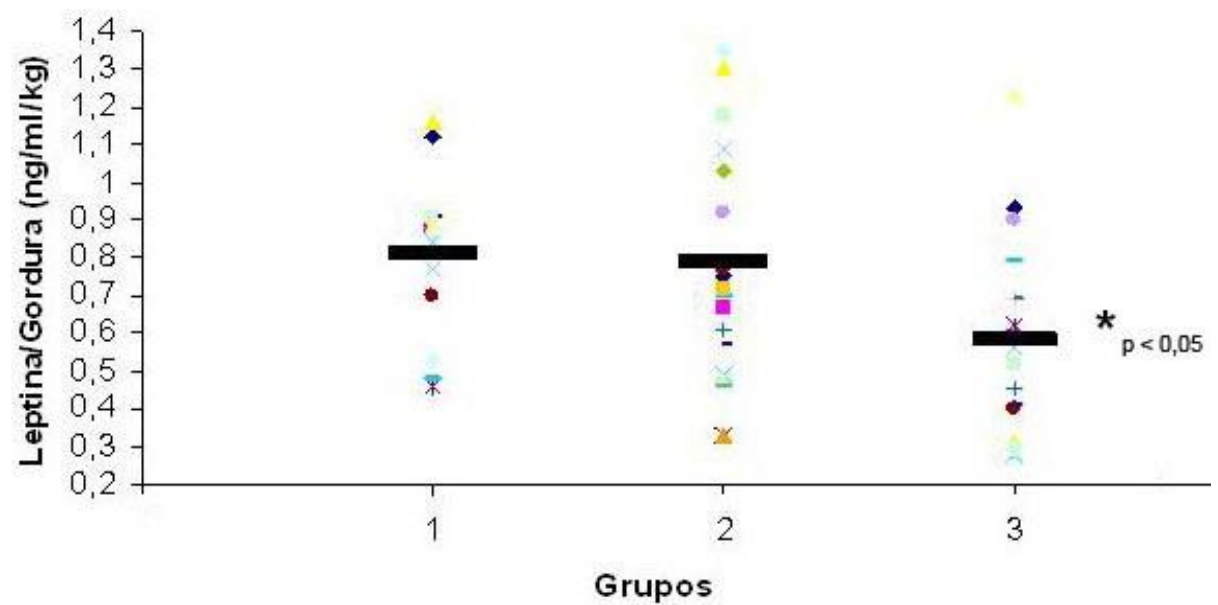


TABELA 4 - NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA, GORDURA CORPORAL E LEPTINA POR GORDURA NOS GRUPOS DE ESTUDO

Variável	Grupo 1 (n=13)	Grupo 2 (n=21)	Grupo 3 (n=17)
Leptina (mg/dl)	33,59 ± 14,79	42,42 ± 17,59	34,48 ± 17,01
Gordura corporal (kg)	41,3 ± 16,1	53,9 ± 14,6	60,2 ± 14,9 ^a
Leptina por gordura (ng/ml/kg)	0,81 ± 0,22	0,79 ± 0,31	0,58 ± 0,27 ^{b,c}

^a p < 0,05 vs grupo 1

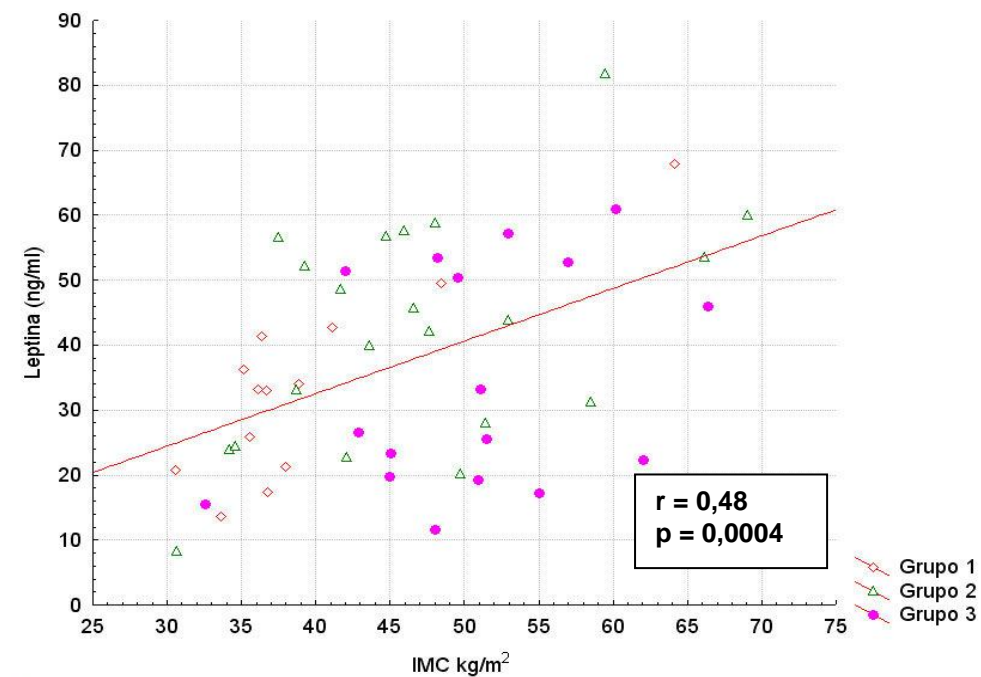
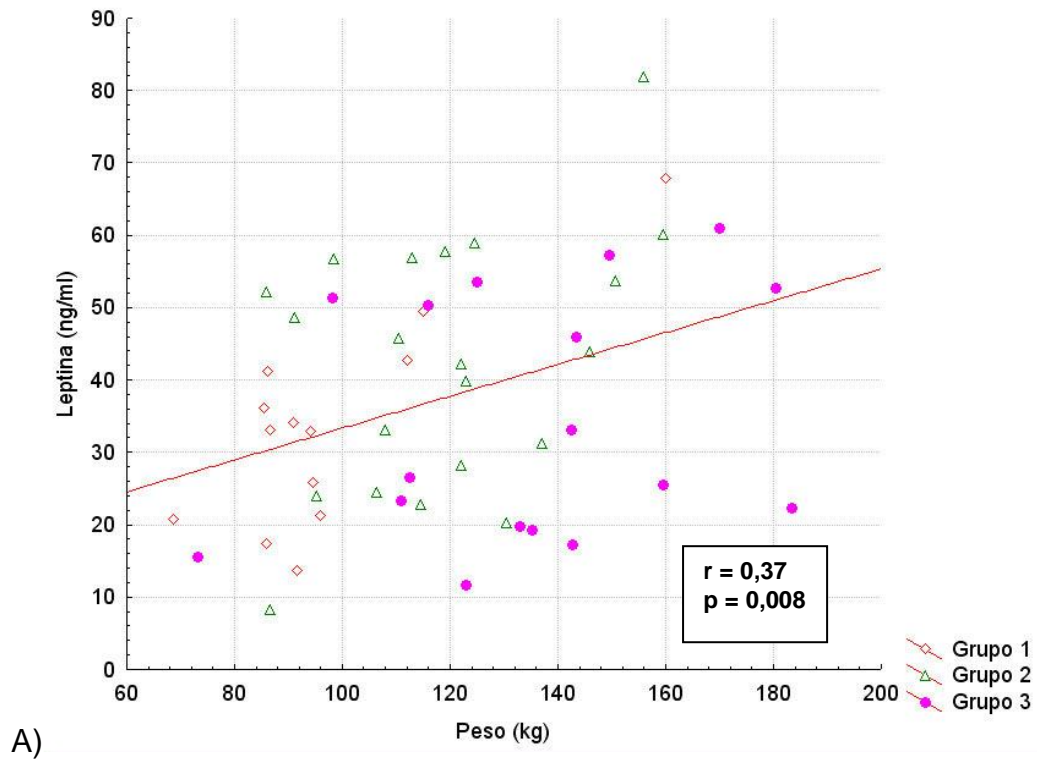
^b p = 0,03 vs grupo 1

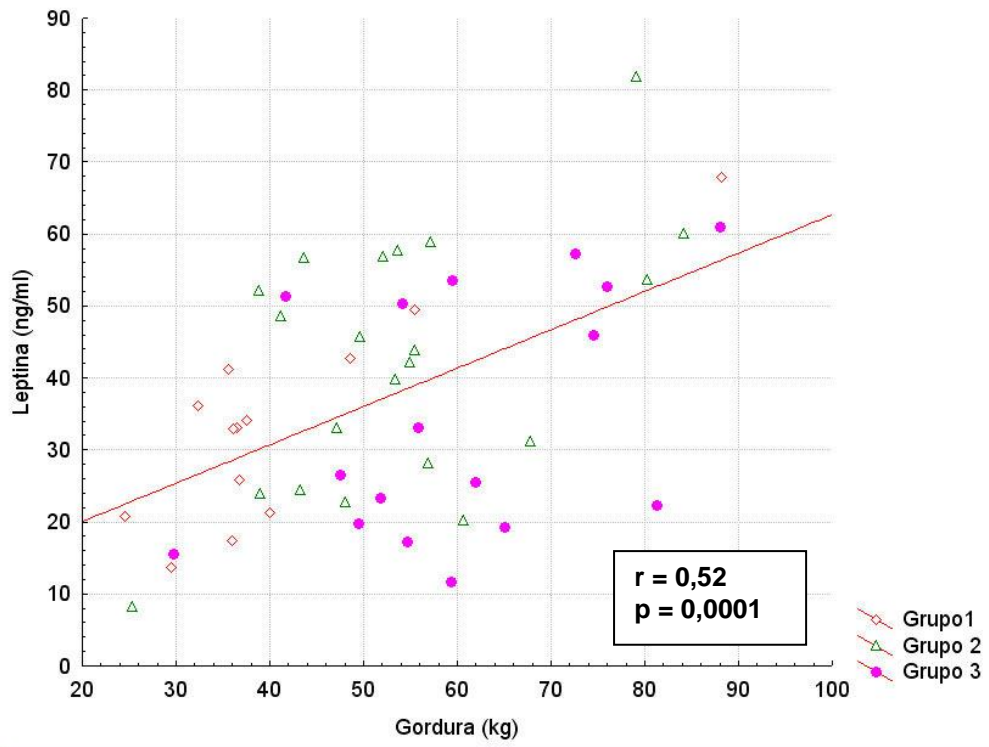
^c p = 0,02 vs grupo 2

Analisando-se todos os pacientes em conjunto, os níveis séricos de leptina correlacionaram-se positivamente com peso ($r = 0,37$; $p = 0,008$), IMC ($r = 0,48$; $p = 0,0004$), CA ($r = 0,31$; $p = 0,03$) e quantidade de gordura corporal ($r = 0,52$; $p = 0,0001$), conforme ilustra a Figura 2. Não houve correlação com idade, massa magra, gasto energético, níveis séricos de TSH, T4 livre, insulina e o HOMA-R.

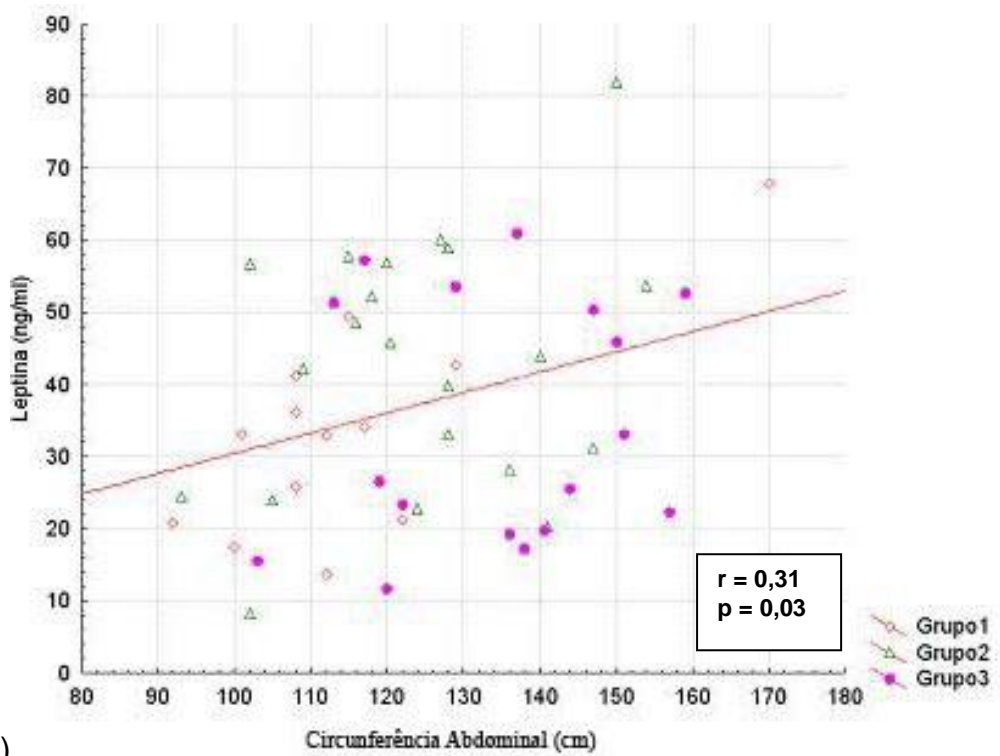
No grupo 1 houve correlação estatisticamente significativa entre os níveis de leptina com peso ($r = 0,81$), IMC ($r = 0,85$) e gordura corporal ($r = 0,85$). No grupo 2 houve correlação significativa da leptina com IMC ($r = 0,49$) e gordura corporal ($r = 0,53$) e no grupo 3 não houve correlação da leptina com nenhum destes parâmetros.

FIGURA 2 - CORRELAÇÕES DOS NÍVEIS DE LEPTINA COM PESO (A), IMC (B), GORDURA CORPORAL (C) E CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (D) NOS GRUPOS DE ESTUDO





C)



D)

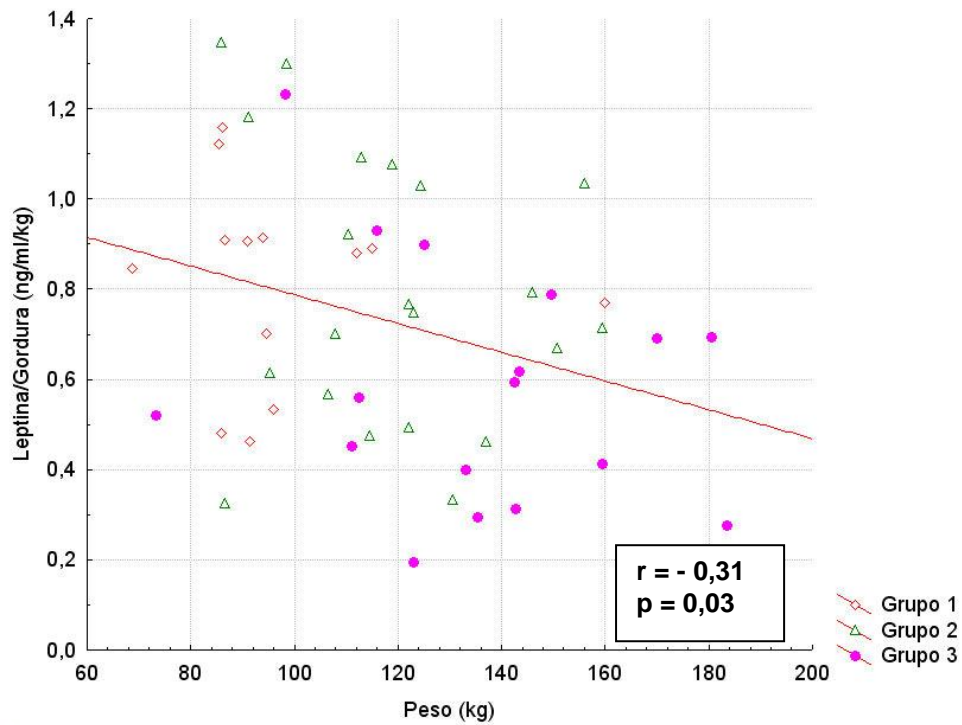
Os valores de leptina por gordura tiveram correlação inversa com o peso ($r = -0,3086$; $p = 0,0276$), massa muscular ($r = -0,4048$; $p = 0,0033$) e gasto energético ($r = -0,3381$; $p = 0,0153$) (Figura 3). Não houve correlação com idade, IMC, circunferência abdominal, gordura corporal, níveis séricos de TSH, T4 livre e insulina e o HOMA-R.

4.4 NÍVEIS DE LEPTINA POR GORDURA EM RELAÇÃO A CADA FATOR DE RISCO DA SÍNDROME METABÓLICA ANALISADO ISOLADAMENTE.

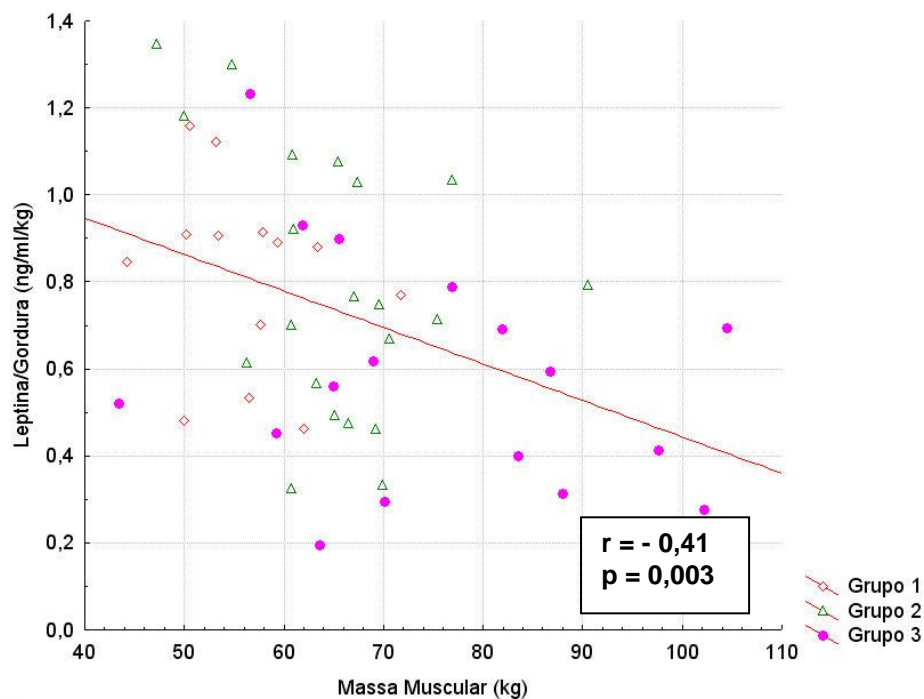
Comparamos separadamente os fatores de risco da síndrome metabólica com os níveis de leptina por gordura. Nos 25 obesos com hipertrigliceridemia (TG maior ou igual a 150 mg/dl), o nível médio de leptina por gordura foi de 0,628 ng/ml/kg, valor significativamente mais baixo do que 0,831 ng/ml/kg observado nos 26 obesos com níveis normais de triglicerídeos ($p = 0,01$). Os níveis de leptina por gordura demonstraram uma tendência a valores mais baixos nos obesos com hipertensão arterial vs normotensos ($p=0,38$), nos hiperglicêmicos em relação aos com glicemia normal ($p=0,19$) e naqueles com níveis baixos de HDL em relação aos com HDL normal ($p=0,34$), porém em nenhum dos casos com significância estatística. Não houve diferença significativa entre os níveis absolutos de leptina na presença ou ausência destes fatores de risco. A tabela 5 mostra estas relações.

FIGURA 3 - CORRELAÇÃO DOS VALORES DE LEPTINA POR GORDURA COM PESO (A), MASSA MUSCULAR (B) E GASTO ENERGÉTICO (C) NOS GRUPOS DE ESTUDO

A)



B)



C)

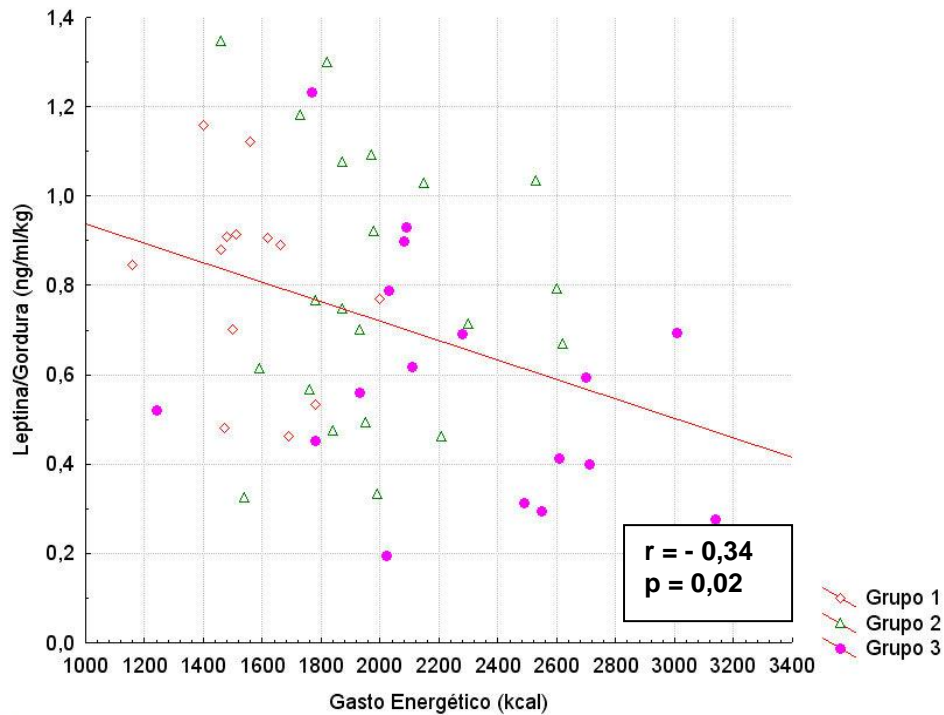


TABELA 5 - VALORES MÉDIOS (DESVIOS-PADRÃO) DE LEPTINA E LEPTINA POR GORDURA EM OBESOS COM E SEM FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À SÍNDROME METABÓLICA

	Pressão Arterial		Glicemia		Triglicerídeos		HDL	
	Normal	Alterada	Normal	Alterada	Normal	Alterado	Normal	Alterado
	(n= 15)	(n= 36)	(n= 24)	(n= 27)	(n= 25)	(n= 26)	(n= 24)	(n= 27)
Leptina	40,17	36,42	35,35	39,46	40,40	34,76	36,59	38,35
(ng/ml)	(16,27)	(17,28)	(13,46)	(19,54)	(16,51)	(17,16)	(18,59)	(15,59)
Leptina/ gordura	0,78	0,70	0,79	0,68	0,83	0,63	0,77	0,69
(ng/ml/kg)	(0,23)	(0,31)	(0,24)	(0,32)	(0,26)	(0,28) *	(0,32)	(0,26)

* $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que indivíduos obesos apresentando 3 ou mais fatores de risco para síndrome metabólica apresentam menor produção de leptina por gordura corporal que obesos sem nenhum ou com até 2 fatores de risco presentes. Vale ressaltar que os níveis séricos absolutos de leptina não foram diferentes nos grupos de estudo, mas somente com os valores ajustados para quantidade de gordura corporal, determinada por BIO, é que a diferença foi observada.

A maior parte dos estudos relacionando peso corporal, leptina sérica e síndrome metabólica, tem baseado suas análises e conclusões nas concentrações séricas absolutas de leptina obtidas numa amostra de sangue. Muito embora a correlação existente entre quantidade de gordura corporal e níveis séricos de leptina seja bem estabelecida e tenha sido confirmada na nossa população de obesos, trabalhos de nosso grupo (RODRIGUES *et al.*, 2002) e de outros autores (CONSIDINE *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996; HAVEL *et al.*, 1996; OSTLUND *et al.*, 1996 e MAHABIR *et al.*, 2007), têm demonstrado que há grande variação na leptinemia entre pacientes com mesmo IMC e gordura corporal, particularmente em indivíduos obesos. Isto pode ser exemplificado pela diferença de até 5 vezes nos níveis absolutos de leptina nos nossos pacientes com IMC ao redor de 50 kg/m². Teoricamente, estes pacientes deveriam produzir grandes quantidades de leptina pela grande quantidade de massa adiposa, mas valores extremamente elevados de leptina não são usualmente encontrados nos obesos, exceção para os raros casos descritos de mutação no receptor de leptina (CLEMENT *et al.*, 1998). Ao contrário, alguns obesos apresentam valores inadequadamente baixos de leptina para a

quantidade de gordura corporal que apresentam, sugerindo um estado de deficiência relativa de leptina. Entretanto, para que isto possa ser demonstrado é necessário relacionar o valor obtido com a dosagem de leptina no sangue com algum método de avaliação de gordura corporal. Parece-nos fundamental, portanto, que em estudos de obesidade os níveis de leptina sejam sempre interpretados de acordo com a quantidade de gordura corporal do indivíduo.

Neste estudo adotamos a BIO como exame padrão para avaliação da gordura corporal em virtude da limitação do uso da absorciometria de dupla emissão de raio-X (DXA). Esta limitação foi devido ao peso de muitos de nossos pacientes, que ultrapassava o limite de capacidade do equipamento. Vários estudos demonstram uma excelente correlação na medida de gordura corporal total entre BIO e DXA (ELIAKIM *et al.*, 2000 e KITANO *et al.*, 2001) incluindo estudo prévio realizado por nosso grupo em pacientes adultos com deficiência de GH (MEISTER, 2003).

A obesidade humana tem sido associada com um estado de resistência hipotalâmica à leptina (CARO *et al.*, 1996). Entretanto, FAROOQI e colaboradores (2001) demonstraram uma maior prevalência de sobrepeso e obesidade e menores níveis de leptina em portadores heterozigotos da mutação do gene *ob*, demonstrando que deficiência parcial ou relativa de leptina também pode se associar com sobrepeso e obesidade. Este quadro se assemelha com a patogênese do diabetes tipo 2, onde tanto resistência à ação como deficiência na produção de insulina podem estar presentes. A questão que se coloca é se nosso achado de uma deficiência relativa de leptina (níveis mais baixos por gordura corporal) em pacientes com maior número de co-morbidades associadas à obesidade é um marcador bioquímico da síndrome metabólica ou se há alguma base fisiopatológica que explique este achado. Embora o desenho do nosso estudo não permita uma

conclusão definitiva a este respeito, algumas considerações podem ser feitas com base no conhecimento sobre as ações da leptina.

A ação hipotalâmica da leptina resulta em diminuição do apetite e aumento do gasto energético (SCHWARTZ *et al.*, 2000, SAHU *et al.*, 2003 e 2004). Com o aumento do peso, o adipócito aumenta a secreção de leptina na tentativa de evitar mais ganho de peso, contudo este mecanismo compensatório pode não funcionar adequadamente se ocorrer resistência à ação central da leptina, seja por diminuição no transporte através da barreira hemato-encefálica, por menor ligação com o seu receptor ou por defeitos na sinalização (FRIEDMAN, 1998). Adicionalmente, centralmente a leptina estimula a captação de glicose estimulada pela insulina em tecidos periféricos e atenua os efeitos anti-oxidativos e lipogênicos da insulina (MUOIO & DOHM, 2002).

Periféricamente, a leptina aumenta a β oxidação de ácidos graxos e diminui a esterificação em triacilglicerol, diminuindo a lipogênese e protegendo contra o ganho de peso (MUOIO *et al.*, 1997 e MUOIO *et al.*, 1999). A leptina exerce estes efeitos de forma aguda e no longo prazo. Agudamente, a leptina aumenta a atividade da proteína quinase ativada pela AMP (AMPK) que inativa a acetil coenzima A carboxilase (ACC), diminuindo a síntese de seu produto, a malonil coenzima A. Esta é uma potente inibidora da carnitina-palmitoil transferase I (CPTI), que é enzima limitante no transporte de ácidos graxos à mitocôndria. Portanto quando a ACC é inativada, diminui a malonil coenzima A, a inibição da CPTI é aliviada e mais ácidos graxos são oxidados (MUOIO & DOHM, 2002). A AMPK também diminui a biossíntese do triacilglicerol e a lipogênese por dois mecanismos distintos: diminuição da malonil coenzima A, que é a precursora da síntese hepática de ácidos graxos e colesterol, e inativação da enzima mitocondrial glicerol-3-fosfato-acil

transferase (GPAT), que catalisa a primeira reação da síntese de glicerolípídeos (SULLIVAN *et al.*, 1994 e MUOIO *et al.*, 1999). No longo prazo, a leptina diminui a expressão de enzimas envolvidas na biossíntese lipídica como a ACC e a GPAT e aumenta a expressão do RNA mensageiro de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos, acil coenzima A oxidase, CPTI e proteína descopladora tipo 2 (UCP2) (MUOIO e DOHM, 2002). Conseqüentemente, interferências nas ações periféricas da leptina podem resultar em aumento da lipogênese e lipotoxicidade. Este papel protetor da leptina é bem demonstrado em pacientes com lipodistrofias congênitas graves, com aleptinemia, cuja terapêutica com leptina recombinante tem se mostrado útil na melhora do quadro metabólico associado (SAVAGE & O'RAHILLY, 2002 e ORAL *et al.*, 2002).

Há várias evidências que o acúmulo de lipídeos em tecidos não adiposos (teoria lipotóxica) esteja envolvido com o desenvolvimento da síndrome metabólica, resultando em esteatose hepática, resistência muscular à insulina, disfunção da célula beta pancreática, insuficiência insulínica e diabetes mellitus tipo 2 (SHULMAN, 2000 e UNGER, 2003). Na obesidade visceral, adipócitos viscerais produzem menos leptina em relação a quantidade de ácidos graxos livres, provocando desproporção entre leptina e lipídeos que alcançam os tecidos periféricos. Desta maneira, a hipoleptinemia nos nossos pacientes com estágio mais avançado de síndrome metabólica poderia indicar uma menor disponibilidade de leptina para ação nos tecidos periféricos, favorecendo o desenvolvimento e aparecimento das co-morbidades da síndrome metabólica.

Vários estudos têm procurado estabelecer correlação entre níveis séricos de leptina e fatores de risco da síndrome metabólica, com descrições tanto de correlação positiva com hipertensão arterial (AGATA *et al.*, 1997 e ÜCKAYA *et al.*,

1999), diabetes mellitus (MCNEELY *et al.*, 1999), hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL (VALLE *et al.*, 2003), como ausência de correlação com hipertensão arterial (KOKOT *et al.*, 1999 e WANG *et al.*, 1999), diabetes mellitus (MARITA *et al.*, 2005 SAYEED *et al.*, 2003 e ABDELGADIR *et al.*, 2002), hipertrigliceridemia (LIUZZI *et al.*, 1999) e baixos níveis de HDL (HALUZIK *et al.*, 2000 e MARINARI *et al.*, 2001). Uma possível explicação para os achados contrastantes entre estes estudos é a correlação da leptinemia com marcadores de obesidade (peso, IMC e gordura corporal), o que pode gerar um fator de confusão, uma vez que as correlações observadas se devem à obesidade e não as co-morbidades da síndrome metabólica per si (HU *et al.*, 2001). Por outro lado, um estudo recente publicado por SCHMIDT e colaboradores (2006), em que os níveis séricos de leptina foram ajustados com índices de obesidade, os autores demonstraram que níveis altos de leptina tiveram efeito protetor no aparecimento de diabetes em indivíduos obesos, em concordância com os dados observados no nosso estudo.

Quando avaliamos os fatores de risco da síndrome metabólica isoladamente, os níveis de leptina por gordura foram significativamente menores nos pacientes com hipertrigliceridemia em comparação com aqueles que apresentavam níveis normais de triglicerídeos. Os efeitos da leptina na oxidação de ácidos graxos e biossíntese de lipídeos, mencionados previamente, ajudam a explicar parcialmente estes achados. Com relação aos outros fatores de risco (hipertensão, hiperglicemia e níveis baixos de HDL colesterol), houve tendência a níveis mais baixos de leptina por gordura nos pacientes em comparação com os pacientes sem fatores de risco, mas sem significância estatística, talvez porque o número de pacientes avaliados não tenha sido suficiente. Por outro lado, nenhuma correlação foi encontrada quando usamos os níveis absolutos de leptina. Isto mais uma vez sugere que

corrigindo a leptina pela gordura corporal pode se reduzir a interferência dos marcadores de obesidade na interpretação dos resultados.

Infelizmente, nossos dados não permitiram estabelecer um nível sérico crítico de leptina ou um valor de leptina por gordura corporal que pudesse ser útil clinicamente na identificação de pacientes de risco para síndrome metabólica, devido a grande sobreposição de valores entre os grupos com número variável de fatores de risco. Acreditamos, entretanto, que estudos longitudinais poderiam futuramente ajudar a esclarecer se uma queda na produção de leptina pelos adipócitos num indivíduo obeso pode desencadear mudanças fisiológicas que resultem no desenvolvimento das co-morbidades presentes na síndrome metabólica. Se um papel patogênico de uma deficiência relativa de leptina no desenvolvimento da síndrome metabólica viesse a se confirmar, a principal repercussão clínica que podemos imaginar seria a seleção de pacientes que se beneficiariam do uso terapêutico da leptina ou de agonistas do hormônio, contrariando a idéia atual da ineficácia de tais agentes no tratamento da obesidade (FOSTER-SCHUBERT & CUMMINGS, 2006).

6 CONCLUSÕES

1. Obesos que apresentam 3 ou mais fatores de risco da síndrome metabólica apresentaram níveis mais baixos de leptina por gordura corporal total, indicando uma menor produção de leptina pelo tecido adiposo.
2. Não foi possível identificar um nível crítico de leptina sérica ou valor de leptina por gordura corporal total que permita distinguir pacientes obesos com diferentes fatores de risco da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

- ABDELGADIR, M.; ELBAGIR, M.; ELTOM, M.; BERNE, C.; AHREN, B. Reduced leptin concentrations in subjects with type 2 diabetes mellitus in Sudan. **Metabolism**, v. 51 (3), p. 304-306, 2002.
- AGATA, J., MASUDA, A.; TAKADA, M.; HIGASHIURA, K.; MURAKAMI, H.; MIYAZAKI, Y.; SHIMAMOTO, K. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. **Am J Hypertens**, v. 10, p 1171-1174, 1997.
- AHIMA, R S.; PRABAKARAN, D.; MANTZOROS, C.; QU,D.; LOWELL, B.; MARATOSFLIER, E.; FLIER, J. S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. **Nature**, v. 382, p.250-252, 1996.
- ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabet Med**, v. 15, p. 539-553, 1998.
- ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P. Z.; SHAW, J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med**, v. 23, p. 469-480, 2006.
- BADO, A.; LAVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LAIGNEAUT, J.P. ; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. M. The stomach is a source of leptin. **Nature**, v. 394, p. 790-793, 1998.
- BARSH, G. S.; FAROOQI, I. S.; O´RAHILLY, S. Genetics of body weight regulation. **Nature**, v. 404, p. 644-651, 2000.
- BOUCHARD, C.; PERUSSE, L.; LEBLANC, C.; TREMBLAY, A. ; THERIAULT, G. Inheritance of the amount and distribution of human body fat. **Int J Obes**, v. 12, p. 205-215, 1988.
- BOUCHARD, C.; TREMBLAY, A.; DESPRÉS, J. P.; NADEAU, A. ; LUPIEN, P. J. ; THERIAULT, G.; DESSAULT, J.; MOORJANI, S.; PINAULT, S.; FOURNIER, G. The response to long-term overfeeding in identical twins. **N Engl J Med**, v. 322, p. 1477-1482, 1990.
- BOUCHARD, C.; PERUSSE, L. Genetics of obesity. **Annu Rev Nutr**, v. 3, p. 337-354, 1993.
- BUYUKBESE, M. A.; CETINKAYA, A.; KOCABAS, R.; GUVEN, A.; TARAKCIOGLU, M. Leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. **Mediators Inflamm**, v. 13 (5-6), p. 321-325, 2004.

CALLE, E. E.; THUN, M. J.; PETRELLI, J. M.; et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U. S. adults. **N Engl J Med.**, v. 341, p. 1097-1105, 1999.

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 33, p. 351-375, 2004.

CAMPFIELD, L. A.; SMITH, F. J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science**, v. 269, p. 546-549, 1995.

CARLSSON, B.; LINDELL, K.; GABRIELSSON, B.; KARLSSON, C.; BJARNASON, R.; WESPHAL, O.; KARLSSON, U.; SJOSTROM, L.; CARLSSON, L. M. Obese (ob) gene defects are rare in human obesity. **Obes Res**, v. 5, p. 30-35, 1997.

CARO, J. F.; KOLACZYNSKI, J. W.; NYCE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; OPENTANOVA, I.; GOLDMAN, W. H.; LYNN, R. B.; ZHANG, P. L.; SINHA, M. K.; CONSIDINE, R. V. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lancet**, v. 348 (9021), p. 159-61, 1996.

CARR, D. B.; UTZSCHNEIDER, K. M.; HULL, R. L.; KODAMA, K.; RETZLAFF, B. M.; BRUNZELL, J. D.; SHOFER, J. B.; FISH, B. E.; KNOPP, R. H.; KAHN, S. E. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. **Diabetes**, v. 53 (8), p. 2087-2094, 2004.

CELLA, F.; ADAMI, G. F.; CORDERA, R. Effects of dietary restriction on serum leptin concentration in obese women. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 23, p. 494-497, 1999.

CHALLIS, B. J.; PRITCHARD, L. E.; CREEMERS, J. W.; DELPLANQUE, J.; KEOGH, J. M.; LUAN, J.; WAREHAM, N. J.; YEO, G. S.; BHATTACHARYYA, S.; FROGEL, P.; WHITE, A.; FAAROQI, I. S.; O'RAHILLY, S. A missense mutation disrupting a dibasic pro-hormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. **Hum Mol Genet**, v. 11(17), p. 1997-2004, 2002.

CHEHAB, F. F.; LIM, M. E.; LU, R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. **Nature Genet**, v. 12, p 318-320, 1996.

CHEUNG, C. C.; CLIFTON, D. K.; STEINER, R. A. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. **Endocrinology**, v. 138, p. 4489-4492, 1997.

CHUA JR, S. C.; CHUNG, W. K.; WU-PENG, X. S.; ZHANG, Y.; LIU, S. M.; TARTAGLIA, L.; LEIBEL, R. L. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in OB (leptin) receptor. **Science**, v. 271, p. 994-996, 1996.

CLEMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N.; CABROL, S. ; PELLOUX, V.; CASSUTO ; D. ; GOURMELEM, M. ; DINA, C. ; CHAMBAZ, J.; LACORTE, J. M.; BASDEVANT., A.; BOUGNERES, P.; LÉBOUC, Y.; FROGUEL, P.; GUY-GRAND, B. A mutation in the human receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, p. 398-401, 1998.

COLEMAN, D.; HUMMEL, K. P. Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. **Am J Physiol**, v. 217, p. 1298-1304, 1969.

COLEMAN, D. L. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. **Diabetologia**, v. 9, p. 294-298, 1973.

COLEMAN, D. L. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. **Diabetologia**, v. 14, p. 141-148, 1978.

CONE, R. D. The central melanocortin system and energy homeostasis. **Trends Endocrinol Metab**, v. 10, p. 211-216, 1999.

CONSIDINE, R. V.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M. L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T. W.; NYCE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MACKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. Serum immuno-reactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. **N Engl J Med**, v. 334, p. 292-295, 1996.

DEFRONZO, R. A.; TOBIN, J. D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol**, v. 237, p. E214-E223, 1979.

DEMERATH, E. W.; TOWNE, B.; WISEMANDLE, W.; BLANGERO, J.; CHUMLEA, W. C.; SIERVOGEL, R. M. Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.23, p. 678-685, 1999.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 356, p. 1415-1428, 2005.

ELIAKIM, A.; ISH-SHALON, S.; GILADI, A.; CONSTANTINI, N. Assessment of body composition in ballet dancers: correlation among anthropometric measurements, bio-electrical impedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry. **Int J Sports Med**, v, 21(8), p. 598-601, 2000.

ERICKSON, J. C.; HOLLOPETER, G.; PALMITER, R. D. Attenuation of obesity syndrome of ob/ob mice by loss of neuropeptide Y. **Science**, v. 274, p. 1704-1707, 1996 (a).

ERICKSON, J. C.; CLEGG, K. E.; PALMITER, R. D. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. **Nature**, v. 381, p. 415-421, 1996 (b).

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, p. 2486-2497, 2001.

FAROOQI, I. S.; JEBB, S. A.; LANGMACK, G.; LAWRENCE, E.; CHEETAM, C. H.; PRENTICE, A. M.; HUGHES, I. A.; McCAMISH, M. A.; O'RAHILLY, S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **N Engl J Med**, v. 341, p. 879-884, 1999.

FAROOQI, I. S.; YEO, G.S.; KEOGH, J. M.; et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. **J Clin Invest**, v. 106, p. 271-279, 2000.

FAROOQI, I. S.; KEOGH, J. M.; KAMATH, S.; JONES, S.; GIBSON, W. T.; TRUSSEL, R.; JEBB, S. A.; LIP, G. Y. H.; O'RAHILLY, S. Partial leptin deficiency and human adiposity. **Nature**, v. 414, p. 34-35, 2001.

FISCHER, S.; HANEFELD, M.; HAFFNER, S. M.; FUSCH, C.; SCHWANEBECK, U.; KOHLER, C.; FUCKER, F.; JULIUS, U. Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. **Acta Diabetol**, v. 39 (3), p. 105-110, 2002.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA**, v. 287, p. 356-359, 2002.

FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. **Diabetes Care**, v. 28 (11), p. 2745-2749, 2005.

FOSTER-SCHUBERT, K.E.; CUMMINGS, D.E. Emerging therapeutic strategies for obesity. **Endocr Rev**, v. 27, p. 779-793, 2006.

FRANKS, P.W.; BRAGE, S.; LUAN, J.; EKELUND, U.; RAHMAN, M.; FAROOQUI, I. S.; HALSALL, I.; O'RAHILLY, S.; WAREHAM, N. J. Leptin predicts a worsening of the features of the metabolic syndrome independently of obesity. **Obes Res**, v. 13(8), p. 1476-1484, 2005.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, p. 763-770, 1998.

FRIEDMAN, J. M. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. **Nutrition Rev**, v. 56, p. s38-s46, 1998.

GELONEZE, B.; REPETTO, E. M.; GELONEZE, S. R.; TAMBASCIA, M. A.; ERMETICE, M. N. The Threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract**, v. 72(2), p. 219-220, 2006.

GRAY, D. S.; BRAY, G. A.; GEMAYEL, N.; KAPLAN, K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. **Am J Clin Nutr**, v. 50, p. 255-260, 1989,

GUO, K. Y.; HALO, P.; LEIBEL, R. L.; ZHANG, Y. Effects of leptin on the relationship of mRNA expression and adipocyte size in anatomically distinct fat depots in mice. **Am J Physiol Regul Integra Comp Physiol**, v. 287(1), p112-119, 2004.

HALLAS, J. L.; GAJIWALA, K. S.; MAFFEI, M; COHEN, S. L.; CHAIT, B. T.; RABINOWITZ, D., LALLONE, R. L.; BURLEY, S. K.; FRIEDMAN, J. M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. **Science**, v. 269, p.543-546, 1995.

HALUZIK, M.; FIEDLER, J.; NEDVIDKOVA, J.; CESKA, R. Serum leptin concentrations in patients with combined hiperleptinemia: relationship to serum lipids and lipoproteins. **Physiol Res**, v. 48 (5), p. 363.368, 1999.

HALUZIK, M.; FIEDLER, J.; NEDVIDKOVA, J.; CESKA, R. Serum leptin levels in patients with hyperlipidemias. **Nutrition**, v. 16 (6), p. 429-433, 2000.

HAVEL, P. J.; KASIM-KARAKAS, S.; MUELLER, W., JOHNSON, P. R., GINGERICH, R. L.; STERN, J. S. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81(12), p. 4406-4413, 1996.

HEYMSFIELD, S. B.; GREENBERG, A. S.; FUJIOKA, K.; DIXON, R. M.; KUSHNER, R.; HUNT, T.; LUBINA, J.A.; PATANE, J.; SELF, B.; HUNT, P.; McCAMISH, M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. **JAMA**, v. 282 (16), p. 1568-1575, 1999.

HIRAOKA, J.; HOSODA, K.; OGAWA et al. Augmentation of obese (ob) gene expression and leptin secretion in obese spontaneously hypertensive rats (obese SHR or Koletsky rats). **Biochem Biophys Res Commun**, v. 231, p. 582-585, 1997.

HODGE, A. M.; BOYKO, E. J.; De COURTEN, M.; ZIMMET, P. Z.; TUOMILEHTO, J.; ALBERTI, K. G. Leptin and other components of the metabolic syndrome in Mauritius - a factor analysis. **Int J Obes Metab Disord**, v. 25(1), p. 126-131, 2001.

HU, F. B.; CHEN, C.; WANG, B.; STAMPFER, M. J.; XU, X. Leptin concentrations in relation to overall adiposity, fat distribution, and blood pressure in a rural Chinese population. **Int J Obes Metab Disord**, v. 25 (1), p. 121-125, 2001.

HUANG, T. T.;KEMPF, A. M.; STROTHER, M. L.; LI, C.; LEE, R. E.; HARRIS, K. J.; KAUR, H. Overweight and components of the metabolic syndrome in college students. **Diabetes Care**, v. 27(12), p. 3000-3001, 2004.

HUGGINS, R. M.; HOANG, N. H., LOESCH, D. Z. Analysis of longitudinal data from twins. **Genet Epidemiol**, v. 19, p. 345-353, 2000.

HUMMEL, K. P.; DICKIE, M.; COLEMAN, D. I. Diabetes, a new mutation in the mouse. **Science**, v. 153, p. 1127-1128, 1966.

INGALLS, A. M.; DICKIE, M. M.; SNELL, G. D. Obese, a new mutation in the house mouse. **J Hered**, v. 41, p. 317-318, 1950.

ISOMAA, B.; ALMGREN, P.; TUOMI, T, FORSEN, B.; LAHTI, K.; NISSEN, M.; TASKINEM, M. R.; GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 24, p. 683-689, 2001.

JIN, L.; BURGUERA, B. B.; COUCE, M. E.; SCHEITHAUER, B. W.; LAMSAN, J.; EBERHARDT, N. L.; KULIG, E. LLOYD, R. V. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulation role for leptin on pituitary cell proliferation. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 2903-2911, 1999.

KALRA, S. P.; DUBE, M. G.; PU, S.; XU, B. ; HORVATH, T. L. ; KALRA, P. S. Interacting appetite regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. **Endocr Rev**, v.20, p. 68-100, 1999.

KANH, S. E. Clinical review 135: the importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 4047-4058, 2001.

KITANO, T.; KITANO, N.; INOMOTO, T.; FUTATSUKA, M. Evaluation of body composition using dual-energy X-ray absorptiometry, skinfold thickness and bioelectrical impedance analysis in Japanese female college students. **J Nutr Sci Vitaminol**, v. 47(2), p. 122-125, 2001.

KOKOT, F.; ADAMCZAK, M.; WIECEK, A.; CIEPLOK, L. Does leptin play a role in the pathogenesis of essential hypertension? **Kidney Blood Press Res**, v. 22 (3), p. 154-160, 1999.

KOLACZYNSKI, J. W.; OHANNESIAN, J. P.; CONSIDINE, R. V.; MARCO, C. C.; CARO, J. F. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 4162-4166, 1996.

KORNER, J.; WISSING, S.; KIM, A.; CONWELL, I.M.; WARDLAW, S.L. Effects of agouti-related protein on metabolism and hypothalamic neuropeptide gene expression. **J Neuroendocrinol**, v. 15, p. 1116-1121, 2003.

KOWALSKA, I, STRACZKOWSKI, M.; KINALSKA, I. Levels of leptin in plasma of patients with type 2 diabetes. **Pol Arch Med Wewn**, v. 99 (6), p. 470-476, 1998.

KRISTENSEN, P.; JUDGE, M. E.; THIM, L.; RIBEL, U.; CHRISTJANSEN, K. N.; WULFF, B. S.; CLAUSEN, J. T.; JENSEN, P. B.; MADSEN O. D.; VRANG, N. LARSEN, P. J.; HASTRUP, S. Hypothalamic CART is a new anorexic peptide regulated by leptin. **Nature**, v. 393, p. 72-76, 1998.

KRSSAK, M.; FALK PETERSEN, K.; DRESNER, A.; DIPIETRO, L.; VOGEL, S. M.; ROTHMAN, D. L.; RODEN, M.; SHULMAN, G. I. Intramyocellular lipids concentration are correlated with insulin sensitivity in humans: a ^1H NMR spectroscopy study. **Diabetologia**, v. 42, p. 113-116, 1999.

KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; LUCK, W.; HORN, R.; BRABANT, G.; GRUTERS, A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *pomc* mutations in humans. **Nat Genet**, v. 19, p. 155-157, 1998.

LAKKA, H. M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; NISKANEN, L. A.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288(21), p. 2709-2716, 2002.

LEE, G-H.; PROENÇA, R.; MONTEZ, J. M.; CARROLL, K.M.; DARWISHZADEH, J. G.; LEE, J. I.; FRIEDMAN, J. M. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. **Nature**, v. 379, p. 632-635, 1996.

LEIBEL, R. L.; CHUNG, W. K.; CHUA, S. C. The molecular genetics of rodent single obesities. **J Biol Chem**, v. 272, p. 31937-31940, 1997.

LICINIO, J., NEGRAO, A. B., MANTZOROS, C.; CIZZA, G.; WONG, M. L.; BONGIORNO, P. B.; CHROUSOS, G.P.; KARP, B.; ALLEN, C.; FLIER, J. S.; GOLD, P.W. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. **Nat Med**, v. v.3, p. 575-579, 1997.

LICINIO, J., NEGRAO, A. B., MANTZOROS, C.; KAKLAMANI, V.; WONG, M-L.; BONGIORNO, P. B.; MULLA, A.; CEARNAL, L.; VELDHUIS, J. D.; FLIER, J. S.; McCANN, S.M.; GOLD, P. W. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 95, p. 2541-2546, 1998.

LIUZZI, A.; SAVIA, G.; TAGLIAFERRI, M.; LUCATONI, R.; BERSELLI, M. E.; PETRONI, M. L.; De MEDICI, C.; VIBERTI, G. C. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 23 (10), p. 1066-1073, 1999.

LU, D.; WILLARD, D.; PATEL, I. R. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating-hormone receptor. **Nature**, v. 371, p. 799-802, 1994.

LU, X. Y., BARSH, G. S.; AKIL, H. WATSON, S. J. Interaction between α -melanocyte-stimulating hormone and corticotropin-releasing hormone in the regulation of feeding and hypothalamic-pituitary-adrenal responses. **J Neurosci**, v. 23, p. 7863-7872, 2003.

MAHABIR, S.; BAER, D.; JOHNSON, L.L.; ROTH, M.; CAMPBELL, W.; CLEVIDENCE, D.; TAYLOR, P.R. Body mass index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study. **Nutr J.**, v. 6, p. 3, 2007.

MANNUCCI, E.; OGNIBENE, A.; CREMASCO, F.; BARDINI, G.; MENCUCCHI, A.; PIERAZZUOLI, E.; CIANI, S.; FANELLI, A.; MESSERI, G.; ROTELLA, C. M. Glucagon-like peptide (GLP)-1 and leptin concentrations in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabet Med**, v. 17 (10), p. 713-719, 2000.

MARINARI, G. M.; SCOPINARO, N.; ADAMI, G. F. Leptin and HDL-cholesterol in non diabetic normotensive subjects. **Obes Surg**, v. 11(3), p. 252-253, 2001.

MARITA, A. R.; SARKAR, J. A.; RANE, S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: study from Mumbai, Western India. **Mol Cell Biochem**, v. 275 (1-2), p. 143-151, 2005.

MASUZAKI, H.; OGAWA, Y.; SAGAWA, N.; HOSODA, K.; MATSUMOTO, T.; MISE, H.; YOSHIMASA, Y.; TANAKA, I.; MORI, T.; NAKAO, K. Non adipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. **Nature Med** v. 3, p. 1029-1033, 1997.

MATTHEWS, D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-419, 1985.

MCMINN, J. E.; BASKIN, D. G.; SCHWARTZ, M. W. Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. **Obesity Rev**, v. 1, p. 37-47, 2000.

MCNEELY, M. J.; BOYKO, E. J.; WEIGLE, D. S.; SHOFER, J. B.; CHESSLER, S. B.; LEONNETTI, D. L.; FUJIMOTO, W. Y. Association between baseline plasma leptin and subsequent development of diabetes in Japanese Americans. **Diabetes Care**, v. 22 (1), p. 65-79, 1999.

MEISTER, L. H. F. **Avaliação da composição corporal e de parâmetros laboratoriais em adultos com deficiência de hormônio de crescimento antes e após 12 meses de tratamento com dose baixa e fixa de hormônio de crescimento**. Curitiba, 2003. 72 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

MONTAGUE, C. T.; FAROOQI, I. S.; WHITEHEAD, J. P.; SOOS, M. A.; RAU, H.; WAREHAM, N. J.; SEWTER, C. P.; DIGBY, J. E.; MOHAMMED, S. N.; HURST, J. A.; CLEETHAM, C. H.; EARLEY, A. R.; BARNETT, A. H.; PRINS, J. B.; O'RAHILLY, S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, p. 903-908, 1997 (a).

MONTAGUE, C. T.; PRINS, J. B.; SANDERS, L. ; DIGBY, J. E. ; O'RAHILLY, S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression. Implications for the control of fat distribution. **Diabetes**, v. 45, p. 342-347, 1997 (b).

MONTEIRO, C. A.; D'A BENICIO, M. H.; CONDE, W. L.; POPKIN, B. M. Shifting obesity trends in Brazil. **Eur J Clin Nutr**, v. 54(4), p. 342-346, 2000.

MORENO, L. A.; PINEDA, I.; RODRIGUEZ, G.; FLETA, J.; GINER, A.; JUSTE, M. G.; SARRIA, A.; BUENO, M. Leptin and metabolic syndrome in obese and non-obese children. **Horm Metab Res**, v. 34 (7), p. 394-397, 2002.

MUOIO, D. M.; DOHM, G. L.; FIODOREK, F. T. Jr.; TAPSCOTT, E. B.; COLEMAN, R. A. Leptin directly alters lipid partitioning in skeletal muscle. **Diabetes**, v. 46 (8), p. 1360-1363, 1997.

MUOIO, D. M.; SEEFELF, K.; WITTERS, L. A.; COLEMAN, R. A. AMP-activated kinase reciprocally regulates triacylglycerol synthesis and fatty acid oxidation in liver and muscle: evidence that sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase is a novel target. **Biochem J**, v. 338, p. 783-791, 1999.

MUOIO, D. M.; DOHM, G. L. Peripheral metabolic actions of leptin. **Best Pract Res Cli Endocrinol Metab**, v. 16 (4), p. 653-666, 2002.

OGAWA, Y.; MASUZAKI, H., AIZAWA, M. et al. Blood pressure elevated in transgenic mice overexpressing leptin, the obese gene product. **J Hypertens**, v.16 (2), p 6, 1998.

O`RAHILLY, S.; GRAY, H.; HUMPHREYS, P. J.; KROOK, A.; POLONSKY, K. S.; WHITE, A.; GIBSON, S.; TAYLOR, K.; CARR, C. Brief report: impaired processes of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. **N Engl J Med**, v. 333, p. 1386-1390, 1995.

ORAL, E. A.; SIMHA, V.; RUIZ, E.; ANDEWELT, A.; PREMKUMAR, A.; SNELL, P.; WAGNER, A. J.; DePAOLI, A. M.; REITMAN, M. L.; TAYLOR, S. I.; GORDEN, P.; GARG, A. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. **N Engl J Med**, v. 346 (8), p. 570-578, 2002.

OSTLUND, R. E.; YANG, J. W.; KLEIN, S.; GINGERICH, R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81 (11), p. 3909-3913, 1996.

PAPASPYROU-RAO, S.; SCHNEIDER, S. H., PETERSEN, R. N.; FRIED, S. K. Dexamethasone increases leptin expression in humans *in vivo*. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 1635-1637, 1997.

PASSARO, A.; CALZONI, F.; ZAMBONI, P. F.; MANSERVIGI, D.; ALBERTI, L.; DALLA NORA, E.; FELLIN, R.; SOLINI, A. Role of diabetes in influencing leptin concentration in elderly overweight patients. **Eur J Endocrinol**, v. 145 (2), p. 173-179, 2001.

PEETERS, A.; BARENDREGT, J. J.; WILLEKENS, F. et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. **Ann Int Med**, v. 138, p. 24-32, 2003.

POCAI, A.; ROSSETI, L. A brain-liver circuit regulates glucose homeostasis. **Cell Metab**, v. 1, p. 53-61, 2005.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF 2002-2003. **Comunicação Social**, 2004. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impresao.php?id_noticia=278 Acesso em: 15 fev. 2007.

PRICE, R. A.; GOTTESMAN, I. I. Body fat in identical twins reared apart: roles for genes and environment. **Behav Genet**, v. 21, p. 1-7, 1991.

RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. **Endocrinology**, v. 144, p. 3765-3773, 2003.

RATHMANN, W.; HAASTERT, B.; ICKS, A.; GIANI, G.; HOLLE, R.; KOENIG, W.; LOWEL, H.; MEISINGER, C. Prevalence of the metabolic syndrome in the elderly population according to IDF, WHO, and NCEP definitions and associations with C-reactive protein: the KORA survey 2000. **Diabetes Care**, v. 29(2), p. 461, 2006.

REAVEN, G. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p. 1595-1607, 1988.

RODRIGUES, A. M.; BOGUSZEWSKI, C. L. Hormônios e neurotransmissores na regulação da ingestão alimentar. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 43, p. S41B-S47B, 1999, Suplemento 2.

RODRIGUES, A. M.; RADOMINSKI, R. B.; SUPLICZY, H. L.; ALMEIDA, S. M.; NICLEWICZ, P.A.; BOGUSZEWSKI, C. L. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 87(4), p. 1621-1626, 2002.

ROSENBAUM, M.; NICOLSON, M.; HIRSCH, J.; HEYMSFIELD, S. B., GALLAGHER, D.; CHU, F.; LEIBEL, R. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentration of leptin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 81, p. 3424-3427, 1996.

ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L. Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 1784-1789, 1999.

SAAD, M. F.; DAMANI, S.; GINGERICH, R. L.; RIAD-GABRIEL, M. G.; KHAN, A.; BOYADJIAN, R.; JINAGOUDA, S. D.; EL-TAWIL, K.; RUDE, R. K.; KAMDAR, V. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 82, p. 579-584, 1997.

SAHU, A.; KALRA, S. P. Neuropeptidergic regulation of feeding behavior: neuropeptide Y. **Trends Endocrinol Metab**, v. 4, p. 217-224, 1993.

SAHU, A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. **Front Neuroendocrinol**, v. 24, p. 225-253, 2003.

SAHU, A. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. **Endocrinology**, v. 146(6), p. 2613-2620, 2004.

SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O.; FORD, I.; O'REILLY, D. S.; HAFFNER, S. M.; ISLES, C.; MACFARLANE, P. W.; PACKARD, C. J.; COBBE, S. M.; SHEFFERD, J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Circulation**, v. 108(4), p. 414-419, 2003.

SAVAGE, D. B.; O'RAHILLY, S. Leptin: a novel therapeutic role in lipodystrophy. **J Clin Invest**, v. 109, p. 1285-1286, 2002.

SAYEED, M. A.; AZAD KHAN, A. K.; MAHTAB, H.; AHSAN, K. A.; BANU, A.; KHANAM, P. A.; AHREN, B. Leptin is reduced in lean subjects with type 2 diabetes in Bangladesh. **Diabetes Care**, v. 26 (2), p. 547, 2003.

SCHILLABEER, G.; VYDELINGUM, S.; HATCH, G.; RUSSELL, J. C.; LAU, D. C. Long-term regulation of leptin expression is correlated with adipocyte number in obese rats. **Clin Invest Med**, v. 2, p. 54-62, 1998.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; VIGO, A.; PANKOW, J. S.; COUPER, D.; BALLANTYNE, C. M.; HOOGEVEEN, R. C.; HEISS, G.; the ARIC Investigators. Leptin and incident type 2 diabetes: risk or protection? **Diabetologia**, v. 49 (9), p. 2086-2096, 2006.

SCHWARTZ, M. W.; PESKIND, E.; RASKIND, M.; BOYKO, E.; PORTE JR, D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. **Nature Med**, v. 2, p. 589-593, 1996.

SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE Jar, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, p. 661-671, 2000.

SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. **J Clin Inves**, v. 106, p. 171-176, 2000.

SINHA, M. K.; OHANNESIAN, J. P.; HEIMAN, M. L.; KRIACIUNAS, A., STEPHENS, T. W.; MAGOSIN, S.; MARCO, C.; CARO, J. F. Nocturnal rise leptin in lean, obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. **J Clin Invest**, v. 97, p. 1344-1347, 1996.

SIVITZ, W. I.; WAYSON, S. M.; BAYLESS, M. L.; LARSON, L. F.; SINKEY, C.; BAR, R. S.; BAR, R. S.; HAYNES, W. G. Leptin and body fat in type 2 diabetes and monodrug therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88(4), p. 1543-1553, 2003.

SMITH-KIRWIN, S. M.; O'CONNOR, D. M.; JOHNSTON, J.; DE LANCEY, E.; HASSINK, S. G.; FUNANAGE, V. L. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, p. 1810-1813, 1998.

STENVINKEL, P. Leptin and blood pressure - is there a link? **Nephrol Dial Transplant**, v. 15 (8), p. 1115-1117, 2000.

STERN, M. P.; WILLIAMS, K.; GONZALEZ-VILLALPANDO, C.; HUNT, K. J.; HAFFNER, S. M. Does the metabolic syndrome improve identifications at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? **Diabetes Care**, v. 27(11), p. 2676-2681, 2004.

STROBEL, A.; ISSAD, T.; CAMOIN, L.; OZATA, M.; STROBERG, A. D. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nat Genet**, v. 18, p. 213-215, 1998.

STUNKARD, A.; SORENSEN, T.; HANIS, C. An adoption study of human obesity. **N Engl J Med**, v. 314, p. 193-198, 1986.

STUNKARD, A.; HARRIS, J. R.; PEDERSEN, N. L.; McCLEARN, G. E. The body-mass index of twins who have been reared apart. **N Engl J Med**, v. 322, p. 1483-1487, 1990.

SULLIVAN, J. E.; BROCKLEHURST, K. J.; MARLEY, A. E.; CAREY, F.; CARLING, D.; BERI, R. K. Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase. **FEBS Lett**, v. 353 (1), p. 33-36, 1994.

SUMNER, A. E.; FALKNER, B.; KUSHNER, H.; CONSIDINE, R. V. Relationship of leptin concentration to gender, menopause, age, diabetes, and fat mass in African Americans. **Obes Res**, v. 6 (2), p. 128-133, 1998.

TARTAGLIA, L. A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R. Identification and expression cloning of a leptin receptor, Ob-R. **Cell**, v. 83, p. 1263-1271, 1995.

TARTAGLIA, L. A. The leptin receptor. **J Biol Chem**, v. 272, p. 6093-6096, 1997.

TROIANO, R. P.; FRONGILLIO, E. A. Jr.; SOBAL, J.; LEVITSKI, D. A. The relationship between body weight and mortality: a quantitative analysis of combining informations from existing studies. **Int J Obes**, v. 20, p. 63-75, 1996.

ÜCKAYA, G.; OZATA, M.; SONMEZ, A.; KINALP, C.; EYILETEN, T.; BINGOL, N.; KOC, B.; KOCABALKAN, F.; OZDEMIR, I. C. Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. **Horm Metab Res**, v. 31 (7), p. 435-438, 1999.

UNGER, R. H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. **Endocrinology**, v. 144 (12), p. 5159-5165, 2003.

VAISSE, C.; HALAAS, J. L.; HORVATH, C. M.; DARNELL Jr, J. E.; STOFFEL, M.; FRIEDMAN, J. M. Leptin activation of STAT 3 in hypothalamus of wild-type and ob/ob mice, but not db/db mice. **Nat Genet**, v. 14 (1), p. 95-97, 1996.

VAISSE, C.; CLEMENT, K.; GUY-GRAND, B.; FROGEL, P. A frameshift mutation in human *MC4R* is associated with a dominant form of obesity. **Nat Genet**, v. 20, p. 113-114, 1998.

VALLE, M.; GASCON, F.; MARTOS, R.; BERMUDO, F.; CEBALLOS, P.; SUANES, A. Relationship between high plasma leptin concentrations and metabolic syndrome in obese pre-pubertal children. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v. 27(1), p. 13-18, 2003.

VAN HECK, M.; MULLINS, D. E.; WIRTH, M. A.; GRAZIANO, M. P.; FAWZI, A. B.; COMPTON, D. S.; FRANCE, C. F.; HOOS, L.M.; CASALE, R. L.; SYBERTZ, E. J.; STRADER, C. D.; DAVIS Jr, H. R. The relationship of tissue localization, distribution and turnover to feeding after intraperitoneal ¹²⁵I-leptin administration to ob/ob and db/db mice. **Horm Metab Res**, v. 28 (12), p. 653-658, 1996.

VELLOSO, L. A. O controle hipotalâmico da fome e termogênese – implicações no desenvolvimento da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50 (2), p. 165-176, 2006.

WANG, G.; TANG, J.; CHEN, M. Association of serum leptin concentrations with blood pressure. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, v. 79, p. 664-667, 1999.

WANG, J.; LIU, R.; HAWKINS, M.; BARZILAI, N.; ROSSETTI, L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. **Nature**, v. 393, p. 684-688, 1998.

WARDLAW, S. L. Clinical review 127: obesity as a neuroendocrine disease: Lessons to be learned from proopiomelanocortin and melanocortin receptor mutations in mice and men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, p. 1442-1446, 2001.

WHITE, J. D. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. **Regul Pept**, v. 49, p. 93-107, 1993.

WHO Consultation on obesity, Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000.

ZARJEVSKI, N.; CUSIN, I.; VETTOR, R.; ROHNER-JEANRENAUD, F.; JEANRENAUD, B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity, **Endocrinology**, v. 133, 1753-1758, 1993.

ZHANG, H. H.; KUMAR, S.; BARNETT, A. H.; EGGO, M. C. Intrinsic site-specific differences in the expression of leptin in human adipocytes and its autocrine effects on glucose uptake. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, p. 2550-2556, 1999.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMANN, J.M. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p 425-432, 1994.

ANEXO 1 - CARTA DO COMITÊ DE ÉTICA

**ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E
ESCLARECIDO**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A obesidade (excesso de peso) é um problema comum e sério, pois é causa de outras doenças (infarto, derrame, diabetes, câncer, problemas nas juntas e coluna). A gordura do nosso corpo produz uma substância chamada LEPTINA. A leptina é um hormônio que age no cérebro nos mecanismos que controlam a nossa fome e o nosso gasto de energia, sendo assim, um sinal importante no controle do peso. Em geral quanto mais gorda é a pessoa, mais leptina ela tem no sangue, mas podem existir casos em que pessoas muito obesas tenham pouca leptina no sangue, o que poderia explicar a causa da obesidade nestes indivíduos.

Todos os tratamentos na medicina são desenvolvidos a partir de pesquisas como esta, que você está participando. O título da pesquisa "DOSAGEM DE LEPTINA SÉRICA NA OBESIDADE GRAVE: CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS E ANÁLISE GENÉTICA DO RECEPTOR DA LEPTINA".

Neste estudo será realizada uma avaliação clínica completa. Inicialmente será realizada uma entrevista médica sobre aspectos de sua saúde, exame físico (medida de pressão arterial, peso, altura, cintura e quadril) e coleta de sangue para dosagem de colesterol, glicose, hormônios da tireóide, leptina e análise genética (na picada, pode-se sentir um pouco de dor). Será também realizado um exame de bioimpedanciometria e calorimetria indireta. Durante a bioimpedância fica-se deitado em uma maca, é colado um adesivo na pele de uma mão e um pé e o aparelho faz a leitura da quantidade de gordura do seu corpo em poucos segundos. A calorimetria é realizada na mesma maca, fica-se com a cabeça coberta com uma armação de plástico transparente com uma saída de ar por meia hora. O ar que foi respirado é analisado pelo aparelho e mede a quantidade de energia que seu corpo mede por dia. Não há risco de ficar sufocado, o exame é vigiado por uma pessoa da equipe durante todo o tempo. Os exames não são dolorosos nem prejudiciais.

Não haverá nenhuma intervenção terapêutica nem necessidade de futuros retornos.

Eu,, declaro que fui adequadamente informado (a) sobre o estudo clínico descrito acima, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, conforme padrão ético vigente no Brasil. Estou ciente que posso esclarecer qualquer dúvida com o Dr. Aléxei Volaco ou com o Prof. Dr. César Luiz Boguszewski, pelo telefone 3360-7876.

A minha participação é voluntária, estou ciente que não receberei qualquer recompensa em dinheiro, mas recebo a garantia que não terei nenhum ônus com exames que realizarei. Autorizo que os dados obtidos nesta pesquisa sejam revisados por pessoas envolvidas neste estudo, e que as informações serão tratadas de forma confidencial (o nome não vai aparecer), em caso de publicação.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

.....
assinatura

.....
data

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO

ANEXO 4 - DADOS DOS PACIENTES

Paciente	Sexo	Idade	Peso	Alt	IMC	CA	Raça	TSH	T4I	Ins	Gli	HOMA R
1	F	26	85,5	1,56	35,13	108	B	1,95	1,2	23	84	4,77
2	F	32	112	1,65	41,14	129	B	4,08	1,15	8,3	89	1,82
3	F	39	86,2	1,54	36,35	108	B	2,3	1,3	10,1	91	2,27
4	F	54	68,7	1,5	30,53	92	B	0,81	1,31	9,32	89	2,05
5	M	47	91,5	1,65	33,61	112	B	1,69	1,1	13,8	95	3,24
6	F	39	94,5	1,63	35,57	108	B	0,86	1,6	7,1	79	1,38
7	F	35	86,7	1,55	36,09	101	B	0,9	1,65	7,7	89	1,69
8	F	29	94	1,6	36,72	112	B	1,73	1,3	11,8	83	2,42
9	F	44	86	1,53	36,74	100	B	2,9	1,22	7,84	98	1,90
10	F	39	96	1,59	37,97	122	B	1	0,98	21,3	86	4,52
11	F	26	91	1,53	38,87	117	B	0,62	1,2	11,9	87	2,56
12	F	34	114,9	1,54	48,45	115	B	3,99	0,95	17,1	94	3,97
13	F	47	160	1,58	64,09	170	B	5,51	1,08	20,5	89	4,50
14	F	26	123	1,68	43,58	128	N	3,28	0,91	30,5	103	7,76
15	F	29	150,8	1,51	66,14	154	B	2,59	1,07	36,1	100	8,91
16	F	44	98,4	1,62	37,49	102	B	1,16	1,05	10,9	103	2,77
17	F	37	122	1,54	51,44	136	B	1,53	0,84	25,2	108	6,72
18	F	19	130,5	1,62	49,73	141	B	2,42	1,11	30,3	102	7,63
19	F	28	122	1,6	47,66	109	B	2,38	1,06	13	90	2,89
20	F	39	95,3	1,67	34,17	105	B	2,59	1,24	9,73	91	2,19
21	F	18	106,5	1,755	34,58	93	B	0,98	1,15	11,7	94	2,72
22	F	32	108	1,67	38,72	128	B	4,51	1,58	19,1	87	4,103
23	F	60	86	1,48	39,26	118	B	0,48	1,6	27,9	95	6,54
24	F	50	91,2	1,48	41,64	116	B	1,91	1,32	23,8	179	10,5“
25	F	21	114,5	1,65	42,06	124	B	3,69	1,17	21,2	94	4,92
26	F	51	113	1,59	44,70	120	B	0,82	1,3	16,5	118	4,81
27	F	42	119	1,61	45,91	115	B	1,48	1,2	16,3	111	4,47
28	F	45	110,5	1,54	46,59	120,5	B	0,9	1,4	21,5	98	5,20
29	F	28	124,5	1,61	48,03	128	B	1,22	1,4	28,9	93	6,64
30	M	20	146	1,66	52,98	140	B	2,87	0,93	19,6	95	4,60
31	F	41	137	1,53	58,52	147	N	3,6	0,97	27,4	98	6,63
32	F	29	156	1,62	59,44	150	B	2,19	1,2	39	111	10,6)
33	F	39	159,5	1,52	69,04	127	B	7,58	0,92	22,4	126	6,97
34	M	53	86,5	1,68	30,65	102	B	1,74	1,5	10,7	114	3,01
35	F	49	116	1,53	49,55	147	B	0,17	1,9	48,2	110	13,09
36	M	22	142,5	1,67	51,10	151	B	1,02	1,12	36,4	98	8,81
37	M	38	142,7	1,61	55,05	138	B	1,46	1,12	33,4	135	11,13
38	M	37	183,5	1,72	62,03	157	B	2,84	0,97	51,7	169	21,57
39	F	48	143,5	1,47	66,41	150	B	2,08	1,52	44,2	141	15,39
40	M	32	133	1,72	44,96	140,5	B	1,23	1,6	62,4	209	32,20
41	F	43	111	1,57	45,03	122	N	3,4	1,18	10,5	106	2,75
42	M	23	159,5	1,76	51,49	144	B	3,98	1,19	16,6	105	4,30
43	F	30	149,5	1,68	52,97	117	B	5,03	0,8	42,9	101	10,70
44	F	47	135,3	1,63	50,92	136	N	3,13	1,46	15,8	110	4,29
45	F	44	73,3	1,5	32,58	103	B	2,13	1,14	22	121	6,57
46	F	43	98,3	1,53	41,99	113	N	3,67	1,1	26,5	110	7,20
47	F	29	112,5	1,62	42,87	119	B	1,75	1,19	26,2	116	7,50
48	F	42	123	1,6	48,05	120	B	2,75	0,99	13,7	123	4,16
49	F	29	125	1,61	48,22	129	B	1,99	1,32	19,9	111	5,45
50	M	39	180,5	1,78	56,97	159	B	1,25	1,13	39,1	125	12,07
51	F	33	170	1,68	60,23	137	B	6,55	1,14	29,4	123	8,93

Paciente	G (Kg)	MM (Kg)	GE	Leptina	Leptina/G	PAS	PAD	CT	TG	HDL	LDL	FR
1	32,3	53,2	1560	36,22	1,12	120	80	210	99	58	132	0
2	48,6	63,4	1460	42,78	0,88	118	80	170	95	55	96	0
3	35,6	50,6	1400	41,28	1,16	120	80	155	95	45	91	1
4	24,5	44,2	1160	20,7	0,84	130	80	225	99	72	133	1
5	29,5	62	1690	13,64	0,46	140	80	153	65	45	95	1
6	36,8	57,7	1500	25,79	0,70	120	80	200	139	49	123	1
7	36,5	50,2	1480	33,14	0,91	130	80	132	64	53	66	1
8	36,1	57,9	1510	33	0,91	100	70	142	59	48	82	1
9	36	50	1470	17,31	0,48	130	80	203	121	54	125	1
10	40	56,5	1780	21,33	0,53	110	70	183	153	56	96	1
11	37,6	53,4	1620	34,04	0,91	130	80	181	52	76	95	1
12	55,5	59,4	1660	49,48	0,89	100	80	182	107	41	82	1
13	88,2	71,8	2000	67,94	0,77	120	70	224	157	54	137	1
14	53,4	69,6	1870	39,93	0,75	100	80	195	134	40	128	2
15	80,2	70,6	2620	53,65	0,67	120	80	202	115	40	139	2
16	43,6	54,8	1820	56,7	1,30	130	80	244	146	60	155	2
17	56,9	65,1	1950	28,16	0,49	140	90	239	144	73	137	2
18	60,6	69,9	1990	20,21	0,33	140	80	168	109	43	103	2
19	55	67	1780	42,14	0,77	120	80	173	157	36	106	2
20	39	56,3	1590	23,93	0,61	130	80	203	150	56	117	2
21	43,2	63,3	1760	24,51	0,57	130	80	151	86	39	95	2
22	47,2	60,8	1930	33,12	0,70	120	90	143	187	63	143	2
23	38,8	47,2	1460	52,25	1,35	130	80	247	205	55	151	2
24	41,2	50	1730	48,65	1,18	140	90	257	114	77	157	2
25	48	66,5	1840	22,79	0,47	100	80	169	179	38	85	2
26	52,1	60,9	1970	56,88	1,09	150	100	181	63	72	96	2
27	53,6	65,4	1870	57,7	1,08	120	80	133	84	44	72	2
28	49,6	61	1980	45,78	0,92	130	90	206	193	53	114	2
29	57,2	67,4	2150	58,88	1,03	140	90	178	101	49	109	2
30	55,5	90,5	2600	43,98	0,79	140	80	151	95	31	101	2
31	67,8	69,2	2210	31,32	0,46	130	90	228	103	41	166	2
32	79,1	76,9	2530	81,86	1,03	130	80	179	96	53	107	2
33	84,1	75,4	2300	60,15	0,72	120	80	140	125	47	68	2
34	25,4	60,8	1540	8,3	0,33	110	80	231	606	42	68	2
35	54,1	61,9	2090	50,35	0,93	130	80	167	178	53	78	3
36	55,8	86,7	2700	33,13	0,59	140	80	186	267	39	94	3
37	54,7	88	2490	17,17	0,31	130	90	250	150	53	167	3
38	81,3	102,2	3140	22,36	0,28	140	90	201	239	44	109	3
39	74,5	69	2110	45,93	0,62	140	80	225	233	50	128	3
40	49,5	83,5	2710	19,72	0,40	150	90	215	270	44	117	3
41	51,8	59,2	1780	23,34	0,45	110	80	250	249	49	151	4
42	61,9	97,6	2610	25,58	0,41	120	100	220	182	33	151	4
43	72,6	76,9	2030	57,24	0,79	130	80	196	277	27	114	4
44	65,1	70,2	2550	19,21	0,30	120	80	197	295	39	99	4
45	29,8	43,5	1240	15,5	0,52	130	80	185	187	36	112	4
46	41,7	56,6	1770	51,42	1,23	130	70	248	292	40	150	4
47	47,5	65	1930	26,56	0,56	130	80	157	219	30	73	4
48	59,4	63,6	2020	11,58	0,19	140	90	218	207	49	127	4
49	59,5	65,5	2080	53,46	0,90	140	90	220	168	41	145	4
50	76	104,5	3010	52,74	0,69	130	90	198	172	34	129	4
51	88,1	81,9	2280	60,94	0,69	130	80	146	169	29	83	4

ANEXO 5 - COEFICIENTES DE CORRELAÇÃO

