

**ADRIANE MARIA RODRIGUES**

**DOSAGEM DA LEPTINA NO SORO E NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO  
DURANTE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE EM  
MULHERES OBESAS PRÉ-MENOPAUSADAS**

**Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação  
em Medicina Interna do Departamento de  
Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal do Paraná, como  
requisito parcial à obtenção do grau de  
Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. Cesar Luiz Boguszewski**

**CURITIBA**

**2001**



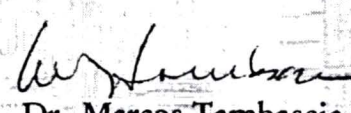
## PARECER

PARECER CONJUNTO dos Professores Dr. Alfredo Halpern, Dr. Marcos Tambascia, Dr. Sergio Monteiro de Almeida, Dra. Rosana Bento Radominski, e Dr. Cesar Luiz Boguszewski, sobre a Tese de Doutorado em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná, elaborada por Adriane Maria Rodrigues, intitulada: "DOSAGEM DA LEPTINA NO SORO E NO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO DURANTE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE EM MULHERES OBESAS PRÉ-MENOPAUSADAS"

A Banca Examinadora considerou que Adriane Maria Rodrigues apresentou trabalho adequado para Tese de Doutorado e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito "A", correspondente ao Grau "10", sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de DOUTORA EM MEDICINA e a publicação da tese em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

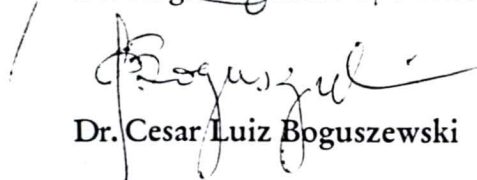
Curitiba, 10 de dezembro de 2001.

  
Dr. Alfredo Halpern

  
Dr. Marcos Tambascia

  
Dr. Sergio Monteiro de Almeida

  
Dra. Rosana Bento Radominski

  
Dr. Cesar Luiz Boguszewski

Dedico este trabalho ao meu pai, Nelson, que, mesmo nos seus últimos dias, teve forças para insistir em que eu seguisse meu dom.

## AGRADECIMENTOS

Em especial, ao Professor Doutor Cesar Luiz Boguszewski, meu orientador, incentivador e amigo; sem o seu apoio, este estudo não teria sido concluído.

Ao Professor Doutor Sérgio Monteiro de Almeida, pela supervisão das punções lombares.

À Professora Doutora Rosana Bento Radominski, pelas valiosas orientações quanto à determinação da composição corporal por diversas técnicas e por tornar disponíveis espaço físico, equipamentos e pessoal para a realização destas técnicas, sem ressarcimento financeiro.

Aos funcionários do 3º andar do Anexo B, na pessoa da secretária Cerdinéa Bastos e auxiliares de enfermagem, pelo auxílio na realização das punções lombares.

Aos funcionários do Serviço de Medicina Nuclear, especialmente Maria Salete Debona e Marilde Lermen, pela ajuda nas punções venosas, centrifugação e armazenamento do material, além da amizade e auxílio nos momentos mais difíceis.

Aos funcionários do Laboratório Champagnat, especialmente Rosalba Zacalesnie, pela execução técnica da densitometria de corpo inteiro.

À Márcia Olandoski, pela orientação na análise estatística.

À equipe do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da UFPR (SEMPR) por propiciar as condições técnicas e cognitivas para este trabalho, além da amizade e apoio emocional.

À secretária do SEMPR, Elisabete K. Coelho, por facilitar a pesquisa bibliográfica.

Ao Professor Doutor Rogério Andrade Mulinari, coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pelo apoio na finalização desta tese.

A todos que gentilmente me encaminharam pacientes para a realização deste trabalho, em especial aos médicos Fátima Sandmann Afonso, Luciana A. de Almeida Secchi, Cléo Mesa Júnior, Vicente Florentino Castaldo Andrade, Ludimyla Henriques Fernandes Meister, Rodrigo Baena de Almeida e Flávia Ozório Pereira.

Ao Dr. Henrique de Lacerda Suplicy, por estimular a pesquisa na área de Obesidade.

Ao Professor Doutor Hans Graf, pela pessoa iluminada que é, incentivador de todos.

Ao Laboratório FRISCHMANN AISENGART, na pessoa da bioquímica Patrícia Artigas Niclewicz, pela realização das dosagens de leptina.

Ao Laboratório ABBOTT, na pessoa de Marcos Faria, pelo fornecimento das amostras de REDUCTIL® e pela contribuição financeira na compra dos kits de leptina, além de sempre estar disposto a ajudar.

Ao Laboratório ASTA MÉDICA, pelo fornecimento das amostras de DESOBESI-M®.

Ao Laboratório ROCHE pelo fornecimento das amostras de XENICAL®.

Ao Fundo de Desenvolvimento Acadêmico (FDA) da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da UFPR, por financiar parcialmente este projeto de pesquisa.

À minha mãe, Maria Nelite , por compreender minha desordem.

Aos meus irmãos Mauro, Maurício e Cristiane, pela torcida.

À sempre amiga Márcia Khaled Puñales, pelo apoio mesmo à distância.

A Laudelino Cordeiro Bastos, pelo seu amor e compreensão.

Às pacientes que concordaram em participar deste estudo e que foram submetidas a duas punções lombares.

*Mas a Sabedoria é justificada por todos os seus filhos.*

LUCAS, 7:35

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	x
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	xi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xii
<b>RESUMO</b> .....	xiv
<b>ABSTRACT</b> .....	xv
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1 OBJETIVOS .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	3
2.1 O HORMÔNIO LEPTINA.....	3
2.1.1 A Descoberta da Leptina .....	3
2.1.2 Regulação da Expressão e dos Níveis Séricos de Leptina .....	4
2.1.3 Receptor da Leptina .....	6
2.1.4 Transporte da Leptina para o SNC .....	8
2.1.5 Expressão e Produção de Leptina pelo SNC.....	9
2.1.6 Mecanismos de Ação da Leptina no Hipotálamo .....	9
2.1.7 O Papel da Leptina na Obesidade Humana.....	12
2.1.8 Outras Funções .....	14
2.1.8.1 Mecanismos adaptativos durante o jejum prolongado .....	14
2.1.8.2 Desenvolvimento puberal e reprodução .....	15
2.2 MECANISMOS DE AÇÃO DAS DROGAS ANTI-OBESIDADE .....	16
2.2.1 Drogas que Diminuem a Ingestão Alimentar .....	16
2.2.1.1 Drogas noradrenérgicas (catecolaminérgicas).....	16
2.2.1.2 Drogas serotoninérgicas.....	18
2.2.1.3 Drogas noradrenérgicas e serotoninérgicas (mistas) .....	19
2.2.1.4 Outras drogas que diminuem a ingestão alimentar.....	19

2.2.2	Drogas que Interferem no Metabolismo.....	20
2.2.2.1	Orlistat.....	20
2.2.3	Drogas que Aumentam o Gasto Energético .....	20
2.2.4	Drogas que Diminuem a Ingestão Alimentar e Aumentam o Gasto Energético .....	21
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>22</b>
3.1	CASUÍSTICA.....	22
3.2	GRUPOS DE ESTUDO .....	23
3.3	AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA.....	23
3.4	DENSITOMETRIA CORPORAL TOTAL.....	24
3.5	DOSAGENS HORMONAIS .....	24
3.5.1	Método para Dosagem de Leptina no Soro.....	24
3.5.2	Método para Dosagem de Leptina no LCR.....	25
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>26</b>
4.1	CARACTERÍSTICAS ANTES DO TRATAMENTO.....	26
4.2	CORRELAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO.....	27
4.2.1	Com a Leptina Sérica .....	27
4.2.2	Com a Leptina no LCR .....	29
4.2.3	Com a Relação LCR/S de Leptina .....	30
4.3	CARACTERÍSTICAS DEPOIS DO TRATAMENTO.....	32
4.4	CORRELAÇÕES DEPOIS DO TRATAMENTO.....	42
4.4.1	Com a Leptina Sérica .....	42
4.4.2	Com a Leptina no LCR .....	42
4.4.3	Com a Relação LCR/S de Leptina .....	44
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>46</b>
5.1	ANTES DO TRATAMENTO.....	46
5.2	DEPOIS DO TRATAMENTO .....	51
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>54</b>

<b>GLOSSÁRIO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA.....</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 2 – FICHA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO.....</b>	<b>72</b>
<b>ANEXO 4 – DIETA HIPOCALÓRICA .....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO 5 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 6 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA ANTES DO TRATAMENTO .....</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO 7 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR ANTES DO TRATAMENTO .....</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO 8 – CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA ANTES DO TRATAMENTO .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 9 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA DEPOIS DO TRATAMENTO .....</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO 10 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR DEPOIS DO TRATAMENTO.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 11 – CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA DEPOIS DO TRATAMENTO.....</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO 12 – DADOS INDIVIDUAIS.....</b>	<b>92</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - PADRÃO PULSÁTIL DA SECREÇÃO DE LEPTINA EM INDIVÍDUOS DE PESO NORMAL E OBESOS .....	6
FIGURA 2 - VARIANTES DO RECEPTOR DA LEPTINA (Ob-R) .....	7
FIGURA 3 - FISIOLOGIA DA LEPTINA NO CONTROLE DO PESO CORPORAL .....	10

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	- CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ANTES DO TRATAMENTO.....	28
GRÁFICO 2	- CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR ANTES DO TRATAMENTO.....	29
GRÁFICO 3	- CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM O IMC E A GORDURA CORPORAL ANTES DO TRATAMENTO.....	30
GRÁFICO 4	- CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR ANTES DO TRATAMENTO.....	31
GRÁFICO 5	- VALORES INDIVIDUAIS DE PESO E IMC ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	33
GRÁFICO 6	- VALORES INDIVIDUAIS DE GORDURA CORPORAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	35
GRÁFICO 7	- VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA SÉRICA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	38
GRÁFICO 8	- VARIAÇÃO DA LEPTINA SÉRICA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO.....	38
GRÁFICO 9	- VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA SÉRICA/KG DE GORDURA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	39
GRÁFICO 10	- VARIAÇÃO DA LEPTINA SÉRICA/KG DE GORDURA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO.....	39
GRÁFICO 11	- VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA NO LCR ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	40
GRÁFICO 12	- VARIAÇÃO DA LEPTINA NO LCR NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO.....	40
GRÁFICO 13	- VALORES INDIVIDUAIS DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	41
GRÁFICO 14	- VARIAÇÃO DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO.....	41
GRÁFICO 15	- CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DEPOIS DO TRATAMENTO.....	43
GRÁFICO 16	- CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA NO LCR E SORO DEPOIS DO TRATAMENTO.....	44
GRÁFICO 17	- CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR DEPOIS DO TRATAMENTO.....	45

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ANTES DO TRATAMENTO .....	26
TABELA 2 - NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO, LCR E RELAÇÃO LCR/S ANTES DO TRATAMENTO .....	27
TABELA 3 - VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO.....	32
TABELA 4 - VARIÁVEIS DENSITOMÉTRICAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO .....	34
TABELA 5 - NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO, LCR E RELAÇÃO LCR/S ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO .....	37

## LISTA DE ABREVIATURAS

- $\alpha$ -MSH -  *$\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone* (hormônio estimulador dos melanócitos- $\alpha$ )
- ACTH - *Adrenocorticotrophic hormone* (hormônio adrenocorticotrófico, corticotrofina)
- AGRP - *Agouti-related peptide* (peptídeo relacionado à cepa Agouti)
- CART - *Cocaine and amphetamine-related transcript* (fator de transcrição relacionado a cocaína-anfetamina)
- CRH - *Corticotrophin-releasing hormone* (hormônio liberador de corticotrofina)
- DEXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry* (medida da absorção de raio-X de dupla energia)
- FSH - *Follicle-stimulating hormone* (hormônio foliculo estimulante)
- GH - *Growth hormone* (hormônio de crescimento, somatotrofina)
- GnRH - *Gonadotrophin-releasing hormone* (hormônio liberador de gonadotrofinas)
- IMC - Índice de massa corporal
- JAK - *Janus kinase*
- LCR - Líquido cefalorraquidiano
- LCR/S - Líquido cefalorraquidiano/soro
- LH - *Luteinizing hormone* (hormônio luteinizante)
- MC1-R - *Melanocortin-1 receptor* (receptor de melanocortina-1)
- MC3-R - *Melanocortin-3 receptor* (receptor de melanocortina-3)
- MC4-R - *Melanocortin-4 receptor* (receptor de melanocortina-4)
- MCH - *Melanin-concentrating hormone* (hormônio concentrador de melanina)
- NPY - *Neuropeptide Y* (neuropeptídeo Y)
- POMC - *Pro-opiomelanocortin* (pró-opiomelanocortina)

- RNAm - *Ribonucleic acid messenger* (ácido ribonucléico mensageiro)
- SNC - Sistema nervoso central
- STAT - *Signal transducer and activator of transcription* (sinalizador e ativador da transcrição)
- TSH - *Thyroid-stimulating hormone* (hormônio estimulador da tireóide, tireotrofina)
- UCPs - *Uncoupling proteins* (proteínas desacopladoras)

## RESUMO

A leptina é um hormônio produzido pelos adipócitos que diminui a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético através de interações hipotalâmicas. Os objetivos do presente estudo foram: 1) correlacionar características antropométricas, níveis de leptina no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) e relação LCR/soro (LCR/S) de leptina, antes e depois do tratamento farmacológico da obesidade; 2) avaliar o efeito de três diferentes drogas anti-obesidade sobre os níveis de leptina no soro e no LCR e sobre o transporte de leptina ao sistema nervoso central (SNC), avaliado através da relação LCR/S de leptina. Foram estudadas 31 mulheres obesas pré-menopausadas, com  $32,3 \pm 10$  anos, índice de massa corporal (IMC) de  $38,2 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> e percentual de gordura de  $43,3 \pm 5,4\%$ , avaliadas antes e após dois meses de tratamento para obesidade (dieta balanceada de 1200 kcal e medicação anti-obesidade). Essas pacientes foram divididas aleatoriamente em três grupos de estudo de acordo com a medicação usada: grupo 1, femproporex 25 mg/d (n = 10); grupo 2, sibutramina 10 mg/d (n = 10) e grupo 3, orlistat 360 mg/d (n = 11). Os grupos foram similares quanto às características antropométricas e aos níveis de leptina no soro e no LCR antes do tratamento. Todas as pacientes perderam peso, em média 7,0% do peso inicial, não havendo diferença entre os três grupos. A leptina sérica basal se correlacionou positivamente com o IMC, as circunferências de cintura e de quadril, a gordura corporal em kg e o percentual de gordura, sendo essa última a correlação mais forte ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ). Essas correlações melhoraram após o tratamento ( $r = 0,79$  e  $p < 0,0001$  para o percentual de gordura). A leptina no LCR se correlacionou de forma positiva e linear com a leptina sérica antes do tratamento ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ). A relação LCR/S de leptina se correlacionou negativamente com a leptina sérica tanto antes ( $r = - 0,46$ ;  $p = 0,009$ ) quanto após o tratamento ( $r = - 0,48$ ;  $p = 0,006$ ). Após o tratamento, os níveis séricos de leptina diminuíram 30,2% ( $p < 0,0001$  vs. basal), mas, quando os valores foram corrigidos pela gordura corporal, essa diminuição não foi significativa. Os níveis no LCR se reduziram significativamente em todos os grupos ( $p < 0,0001$  vs. basal), sendo essa redução maior no grupo 3 (50,7% vs. grupo 1: 28,2%,  $p = 0,006$  e grupo 2: 44,3%,  $p > 0,05$ ). A relação LCR/S de leptina não se alterou significativamente nos grupos 1 e 2, mas caiu 33,3% no grupo 3 (valores finais vs. iniciais:  $p < 0,01$ ; grupo 3 vs. grupo 1:  $p = 0,006$ ; grupo 3 vs. grupo 2:  $p = 0,06$ ). Esses resultados demonstram que os níveis séricos de leptina se correlacionam positivamente com as medidas de adiposidade corporal, antes e depois do emagrecimento induzido por drogas. No entanto, o transporte de leptina ao SNC é menor com a elevação dos seus níveis séricos. O tratamento farmacológico da obesidade por dois meses leva à diminuição dos níveis séricos de leptina de forma proporcional à diminuição da gordura corporal, ocorrendo também queda dos seus níveis no LCR. O transporte de leptina ao SNC diminui nas pacientes que emagrecem sem usar drogas de ação central. Assim, as drogas anti-obesidade de ação central femproporex e sibutramina evitam a diminuição desse transporte que ocorre com o emagrecimento, o que poderia explicar parte de seu efeito anorexígeno.

## ABSTRACT

Leptin is an adipocyte-derived hormone that induces a decrease in food intake and an increase in energy expenditure via hypothalamic interactions. The aims of the present study were: 1) to correlate anthropometric characteristics, serum and cerebrospinal fluid (CSF) leptin levels and CSF/serum leptin ratio, before and after drug therapy for obesity; 2) to evaluate the effects of three different anti-obesity drugs on serum and CSF leptin levels and on the transport of leptin to the central nervous system (CNS), measured as the CSF/serum leptin ratio. Thirty-one premenopausal obese women, aged  $32,3 \pm 10$  years, with body mass index (BMI) of  $38,2 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> and fat mass of  $43,3 \pm 5,4\%$ , were studied before and after a two-month weight loss program (1200 kcal/day balanced diet and drug therapy for obesity). The patients were randomly assigned into three study groups: group 1, fenproporex 25 mg/d (n = 10); group 2, sibutramine 10 mg/d (n = 10) and group 3, orlistat 120 mg tid (n = 11). The groups were similar concerning anthropometric characteristics and serum and CSF leptin levels before treatment. All the patients lost weight, on average 7,0% of their initial body weight, with no differences observed among the groups. Serum leptin was positively correlated with BMI, waist and hip circumferences and fat mass at baseline. The last correlation was the strongest ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ). These correlations improved after treatment ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$  for the correlation with fat mass). A positive linear relation between CSF and serum leptin levels was revealed before treatment ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ). CSF/serum leptin ratio correlated negatively with serum leptin before ( $r = - 0,46$ ;  $p = 0,009$ ) and after treatment ( $r = - 0,48$ ;  $p = 0,006$ ). Weight loss led to a mean fall of 30,2% in serum leptin levels ( $p < 0,0001$  vs. baseline levels), but when these levels were adjusted for the amount of fat mass, this change was not significant. CSF leptin decreased significantly in all groups ( $p < 0,0001$  vs. baseline levels), but this decline was higher on group 3 (50,7% vs. group 1: 28,2%,  $p = 0,006$  and group 2: 44,3%,  $p > 0,05$ ). Leptin transport into CNS did not change significantly from baseline in groups 1 and 2, but a significant decline of 33,3% was observed in group 3 (final vs. initial values:  $p < 0,01$ ; group 3 vs. group 1:  $p = 0,006$ ; group 3 vs. group 2:  $p = 0,06$ ). These results show that serum leptin levels correlate positively with measures of body adiposity, both before and after drug-induced weight loss. Nevertheless, transport of leptin into CNS is impaired when serum levels are high. A two-month drug treatment for obesity leads to a decrease in serum leptin levels proportionally to the reduction in fat mass, with an associated fall in CSF levels. Leptin transport into CNS decreases in patients who loose weight without using centrally acting drugs. Thus, the centrally acting drugs for obesity fenproporex and sibutramine avoid the worsening of leptin transport induced by weight loss, which could partly explain their anorectic effect.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade causa ou exacerba muitos problemas de saúde, independentemente ou em associação com outras doenças. Em particular, está associada ao desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 e da doença coronariana, e com o aumento da incidência de certos tipos de câncer, complicações respiratórias (apnéia do sono obstrutiva) e artrose. Os níveis crescentes de sobrepeso e obesidade são fatores determinantes para a diminuição da longevidade (KOPELMAN, 2000).

Apesar da dimensão do problema, os mecanismos que participam da patogênese da obesidade ainda não são totalmente compreendidos. Com a descoberta da leptina em 1994 (ZHANG *et al.*, 1994), a pesquisa da fisiopatologia da obesidade tomou grande impulso, sendo identificados vários componentes do sistema homeostático regulador do peso corporal (BARSH *et al.*, 2000).

A leptina é um hormônio derivado dos adipócitos, produzido pelo gene *ob*, que ocupa um papel central na regulação do peso corporal tanto em roedores como em humanos. Agindo no hipotálamo, através da interação com seu receptor, codificado pelo gene *db*, a leptina inibe a ingestão alimentar e estimula o gasto energético. Em camundongos com mutação do gene *ob* (*ob/ob*), a obesidade ocorre em virtude da deficiência de leptina, enquanto camundongos com mutação no gene *db* (*db/db*) apresentam obesidade por resistência à leptina decorrente de um defeito no receptor (FRIEDMAN & HALAAS, 1998).

No homem, entretanto, mutações no gene *ob* (MONTAGUE *et al.*, 1997a; STROBEL *et al.*, 1998; OZATA *et al.*, 1999) e no gene *db* (CLÉMENT *et al.*, 1998) são causas raras de obesidade. A obesidade humana, em geral, se associa a níveis séricos de leptina elevados (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a), podendo representar um estado de resistência aos efeitos da leptina. Essa leptino-resistência poderia ocorrer devido a defeitos de transporte da leptina ao sistema nervoso central (SNC), como sugerem alguns estudos (CARO *et al.*, 1996; SCHWARTZ *et al.*, 1996).

No Brasil, várias drogas são usadas no tratamento da obesidade (MATOS, 1998), incluindo drogas anorexígenas com ação central noradrenérgica como o femproporex, com ação central mista (noradrenérgica e serotoninérgica) como a sibutramina, e drogas com ação periférica como o orlistat. Entretanto, os mecanismos de ação dessas drogas não são perfeitamente conhecidos e nem se essas drogas atuam sobre a leptina e seu transporte para o SNC, o que motivou a realização do presente estudo.

### 1.1 OBJETIVOS

Avaliar, em mulheres na fase reprodutiva, os seguintes aspectos:

- 1 As correlações entre características antropométricas, níveis de leptina no soro e no líquido cefalorraquidiano (LCR) e relação LCR/soro (LCR/S) de leptina, antes e depois do tratamento farmacológico da obesidade.
- 2 Os efeitos do tratamento farmacológico da obesidade com femproporex, sibutramina e orlistat sobre os níveis de leptina no soro e no LCR e sobre o transporte de leptina ao SNC.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 O HORMÔNIO LEPTINA

#### 2.1.1 A Descoberta da Leptina

Em 1950, INGALLS *et al.* descreveram uma mutação recessiva em camundongos levando à obesidade maciça - o camundongo obeso *ob/ob*. Posteriormente, em 1966, HUMMEL *et al.* descreveram uma nova mutação recessiva levando a obesidade em murinos - o camundongo diabético *db/db*. Ambas as linhagens, a *ob/ob* e a *db/db*, apresentam fenótipos idênticos, com peso corporal três vezes maior e gordura corporal cinco vezes maior que camundongos normais. Experimentos de parabiose (conexão dos sistemas circulatórios de dois animais) do camundongo *ob/ob* com o *db/db* levavam à diminuição da ingestão calórica, inanição e morte do camundongo *ob/ob*. A parabiose do camundongo normal com o *db/db* também resultava na morte por inanição do camundongo normal, enquanto a parabiose do camundongo *ob/ob* com o normal levava à diminuição do ganho de peso do camundongo obeso. Dessa forma, esses estudos sugeriam que o camundongo *ob/ob* tinha falta de um fator circulante que regulava o balanço energético e que o camundongo *db/db* não respondia a esse fator (COLEMAN, 1973 e 1978).

Muitos anos se passaram antes que os defeitos genéticos causadores da obesidade nos camundongos *ob/ob* e *db/db* fossem descobertos. Em 1994, ZHANG *et al.* clonaram o gene *ob*. A caracterização desse gene revelou que ele codifica um hormônio, a leptina (da palavra grega *leptos* que significa magro), que é expressa no tecido adiposo (ZHANG *et al.*, 1994), e em níveis menores, na placenta (MASUZAKI *et al.*, 1997a), 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). A leptina é uma proteína com 167 aminoácidos e peso molecular de

16 kDa (ZHANG *et al.*, 1994), sendo classificada como uma citocina devido a sua estrutura secundária e terciária (MADEJ *et al.*, 1995; ZHANG *et al.*, 1997).

### 2.1.2 Regulação da Expressão e dos Níveis Séricos de Leptina

Os níveis de leptina se elevam com o aumento da massa de gordura (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a), como consequência do aumento da expressão do gene *ob* (LÖNNQVIST *et al.*, 1995; KLEIN *et al.*, 1996; LÖNNQVIST *et al.*, 1997). A produção de leptina é maior na gordura subcutânea do que na visceral (MONTAGUE, *et al.* 1997b; ZHANG *et al.*, 1999). As mulheres apresentam níveis de leptina mais altos que os homens, mesmo após a correção pela massa de gordura (ROSENBAUM *et al.*, 1996; SAAD *et al.*, 1997; KENNEDY *et al.*, 1997; LICINIO *et al.*, 1998). Essa dicotomia sexual pode ser explicada pelas diferenças na distribuição de gordura corporal ou pelo efeito dos hormônios sexuais sobre a leptina, tendo o estrogênio um efeito estimulatório e a testosterona, inibitório (CLAYTON *et al.*, 1997; DEMERATH *et al.*, 1999; HISLOP *et al.*, 1999; ROSENBAUM & LEIBEL, 1999a).

Os níveis de leptina não refletem apenas a quantidade de gordura estocada, mas também o balanço energético; o jejum prolongado diminui de forma substancial os níveis de leptina (AHIMA *et al.*, 1996; KOLACZYNSKI *et al.*, 1996a; WADDEN *et al.*, 1998), enquanto a super-alimentação aumenta esses níveis (KOLACZYNSKI *et al.*, 1996b).

Infusões prolongadas ou níveis supra-fisiológicos de insulina elevam os níveis circulantes de leptina pelo aumento da expressão do gene *ob* (KOLACZYNSKI *et al.*, 1996c; WABITSCH *et al.*, 1996; BODEN *et al.*, 1997). O metabolismo da glicose nos adipócitos parece ser o determinante principal da secreção de leptina, sendo a insulina apenas um fator permissivo por facilitar a captação de glicose (WANG *et al.*, 1998; WELLHOENER *et al.*, 2000).

Os glicocorticóides aumentam a produção de leptina *in vitro* (WABITSCH *et al.*, 1996), e a administração exógena produz um aumento sustentado dos níveis

circulantes de leptina em humanos (PAPASPYROU-RAO *et al.*, 1997; KOLACZYNSKI *et al.*, 1997). Pacientes com síndrome de Cushing têm níveis séricos de leptina bastante elevados, independentemente da adiposidade, o que pode ser o resultado dos níveis elevados de cortisol, mas também pode ser parcialmente explicado pela hiperinsulinemia associada (MASUZAKI *et al.*, 1997b; WIDJAJA *et al.*, 1998).

A ativação do sistema nervoso simpático por agonistas adrenérgicos (MANTZOROS *et al.*, 1996; DONAHOO *et al.*, 1997; CARULLI *et al.*, 1999), tabagismo (MANTZOROS *et al.*, 1997a, 1998 e 1999) ou exercício prolongado (LANDT *et al.*, 1997) reduz a expressão do RNA mensageiro (RNAm) e os níveis circulantes de leptina.

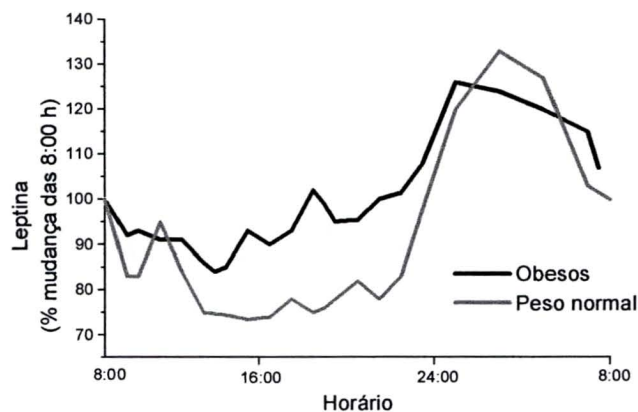
Alterações dos hormônios tireoidianos não parecem ter efeitos significativos sobre os níveis de leptina em seres humanos (WAUTERS *et al.*, 2000). Várias citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), interleucina 1 e interleucina 6, também alteram a expressão do RNAm e os níveis circulantes de leptina (MANTZOROS, 1999; FAWCETT *et al.*, 2000).

A leptina é secretada em pulsos ao longo do dia, com níveis mais altos entre a meia-noite e as primeiras horas da manhã e níveis mais baixos entre o meio-dia e o meio da tarde (SINHA *et al.*, 1996a; LICINIO *et al.*, 1997), conforme demonstrado na figura 1. O padrão diurno (24 horas) e ultradiano (pulsatilidade a curto prazo) é semelhante em homens e mulheres, a não ser pela maior amplitude dos pulsos no sexo feminino (LICINIO *et al.*, 1998). O ritmo diurno da leptina plasmática depende do horário das refeições. A privação aguda do sono não altera a leptina plasmática, mas a reversão dia/noite altera o horário do pico e do nadir em 12 horas, de acordo com a mudança do horário das refeições. Assim sendo, o ritmo de leptina não é determinado pelo relógio circadiano (dia/noite) nem pelo ciclo vigília-sono, mas pela ingestão calórica (SINHA *et al.*, 1996a; SCHOELLER *et al.*, 1997). A magnitude do pico de leptina parece ser dependente da composição de nutrientes da dieta. Uma dieta rica em carboidratos determina maior elevação dos níveis circulantes de leptina do que uma dieta rica em gorduras (HAVEEL *et al.*, 1999). A insulina pode ser o principal

determinante do padrão secretório de leptina, pois o pico noturno de leptina é proporcional à resposta insulínica às refeições (LAUGHLIN & YEN, 1997; SAAD *et al.*, 1998).

Uma vez produzida no tecido adiposo, a leptina circula no plasma tanto sob a forma livre como ligada, sendo provável que essa ligação ocorra com uma variante solúvel do seu receptor (SINHA *et al.*, 1996b).

FIGURA 1 – PADRÃO PULSÁTIL DA SECREÇÃO DE LEPTINA EM INDIVÍDUOS DE PESO NORMAL E OBESOS



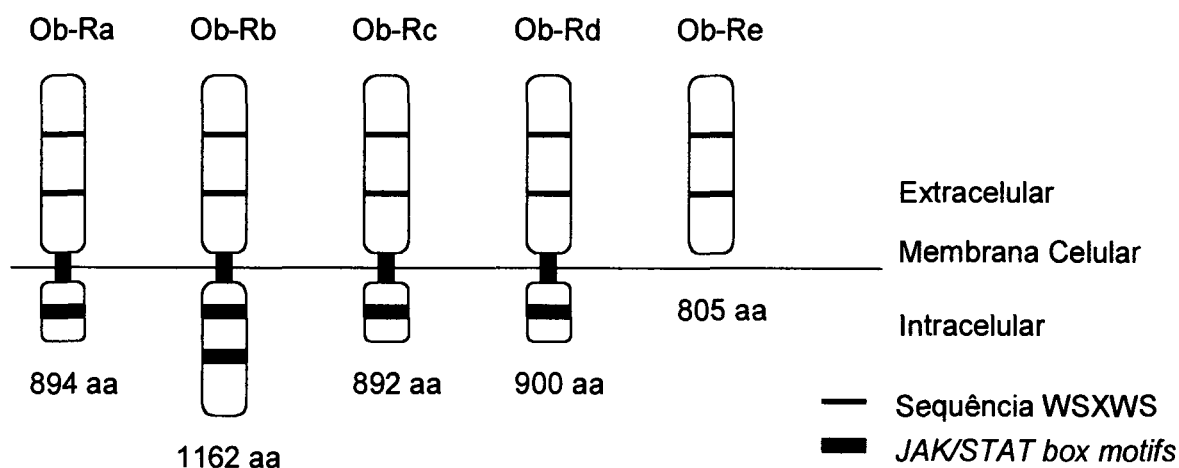
FONTE: Modificado de SINHA *et al.*, 1996a.

### 2.1.3 Receptor da Leptina

O gene do receptor da leptina foi clonado em 1995 por TARTAGLIA *et al.* Esse é o gene mutado no camundongo *db/db* (LEE *et al.*, 1996). O receptor da leptina (Ob-R) apresenta um único domínio transmembrana e pertence à superfamília dos receptores de citocinas. Com a ligação da leptina, ocorre a dimerização de receptores e ativação do sistema JAK/STAT, resultando na fosforilação de proteínas citoplasmáticas e transmissão do sinal para o núcleo com modulação da transcrição dos genes-alvo (LINDELL, 2001). Há cinco variedades (*splice variants*) de receptores da leptina (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re) (TARTAGLIA *et al.*, 1995; LEE *et al.*, 1996), porém somente o receptor Ob-Rb (forma longa) contém um domínio

intracelular que é capaz de transmitir o sinal da leptina para dentro da célula (VAISSE *et al.*, 1996). O Ob-Re não possui o domínio transmembrana, sendo uma variante solúvel que possivelmente representa uma proteína transportadora da leptina (LEE *et al.*, 1996). O camundongo *db/db* apresenta uma mutação na porção intracelular do receptor de leptina que compromete a forma Ob-Rb (LEE *et al.*, 1996), enquanto o rato *fa/fa* (rato Zucker), um outro modelo de obesidade em roedores, apresenta uma mutação na porção extracelular que afeta todas as variantes do Ob-R (CHUA JR. *et al.*, 1996). As formas variantes do receptor da leptina podem ser visualizadas esquematicamente na figura 2.

FIGURA 2 -VARIANTES DO RECEPTOR DA LEPTINA (Ob-R)



Os núcleos hipotalâmicos arqueado, ventro-medial, dorso-medial, paraventricular, ventral pré-mamilar e hipotalâmico lateral contêm as maiores concentrações do receptor Ob-Rb no SNC (MERCER *et al.*, 1996; FEI *et al.*, 1997). Esses núcleos estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar e do peso corporal.

Os receptores de leptina são também expressos em tecidos periféricos, incluindo pulmões, rins, fígado, pâncreas, adrenais, ovários, células-tronco hematopoiéticas e músculo esquelético. Essa expressão difusa implica ser o papel da leptina maior que o simples controle energético e do peso corporal, porém essas ações não estão completamente esclarecidas (MANTZOROS, 1999).

#### 2.1.4 Transporte da Leptina para o SNC

Os mecanismos de transporte da leptina ao SNC não são perfeitamente conhecidos. Como ocorre ligação significativa da leptina ao plexo coróide e microvasos encefálicos, onde se encontram altos níveis de expressão de Ob-Ra (TARTAGLIA *et al.*, 1995; GOLDEN *et al.*, 1997), especulou-se que esta forma curta do receptor fosse importante para o transporte ativo e saturável da leptina ao SNC (BANKS *et al.*, 1996). Alguns autores advogam que a captação de leptina para o SNC ocorra primariamente através do endotélio da barreira hemato-encefálica, passando para o fluido intersticial e então para o LCR (BANKS *et al.*, 1996; SCHWARTZ *et al.*, 1996). Entretanto, outros autores encontraram sistemas de transporte de alta afinidade para a captação de leptina através da barreira hemato-liquórica, sugerindo que o plexo coróide exerça um importante papel na regulação da entrada de leptina no LCR (ZLOKOVIC *et al.*, 2000; THOMAS *et al.*, 2001). A saída de leptina do SNC ocorre através da reabsorção de LCR, não constituindo um sistema saturável de transporte (BANKS *et al.*, 1996; KASTIN & PAN, 2000). Em pacientes com prejuízo da função da barreira hemato-liquórica, os níveis de leptina no LCR e a relação LCR/soro de leptina são virtualmente idênticos aos valores de pacientes com barreira íntegra, sugerindo que o transporte de leptina ao SNC não seja o resultado de um mero vazamento através da barreira hemato-liquórica, e sim um processo específico e ativo (KOISTINEN *et al.*, 1998). Os ratos Zucker e Koletsky, que apresentam mutação na porção extracelular do receptor da leptina e comprometimento da forma Ob-Ra, têm deficiência nesse transporte (WU-PENG *et al.*, 1997), enquanto em camundongos *db/db*, com forma Ob-Ra intacta, o transporte se faz normalmente (MANESS *et al.*, 2000). Apesar do Ob-Ra estar provavelmente envolvido no transporte específico e saturável da leptina ao SNC (BANKS *et al.*, 1996; SCHWARTZ *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996), outros mecanismos de transporte parecem existir. A difusão da leptina através de áreas sem barreira hemato-encefálica, como na eminência média do hipotálamo, e a existência de outros sistemas de transporte com capacidades e afinidades diferentes são alguns exemplos (KASTIN & PAN, 2000).

### 2.1.5 Expressão e Produção de Leptina pelo SNC

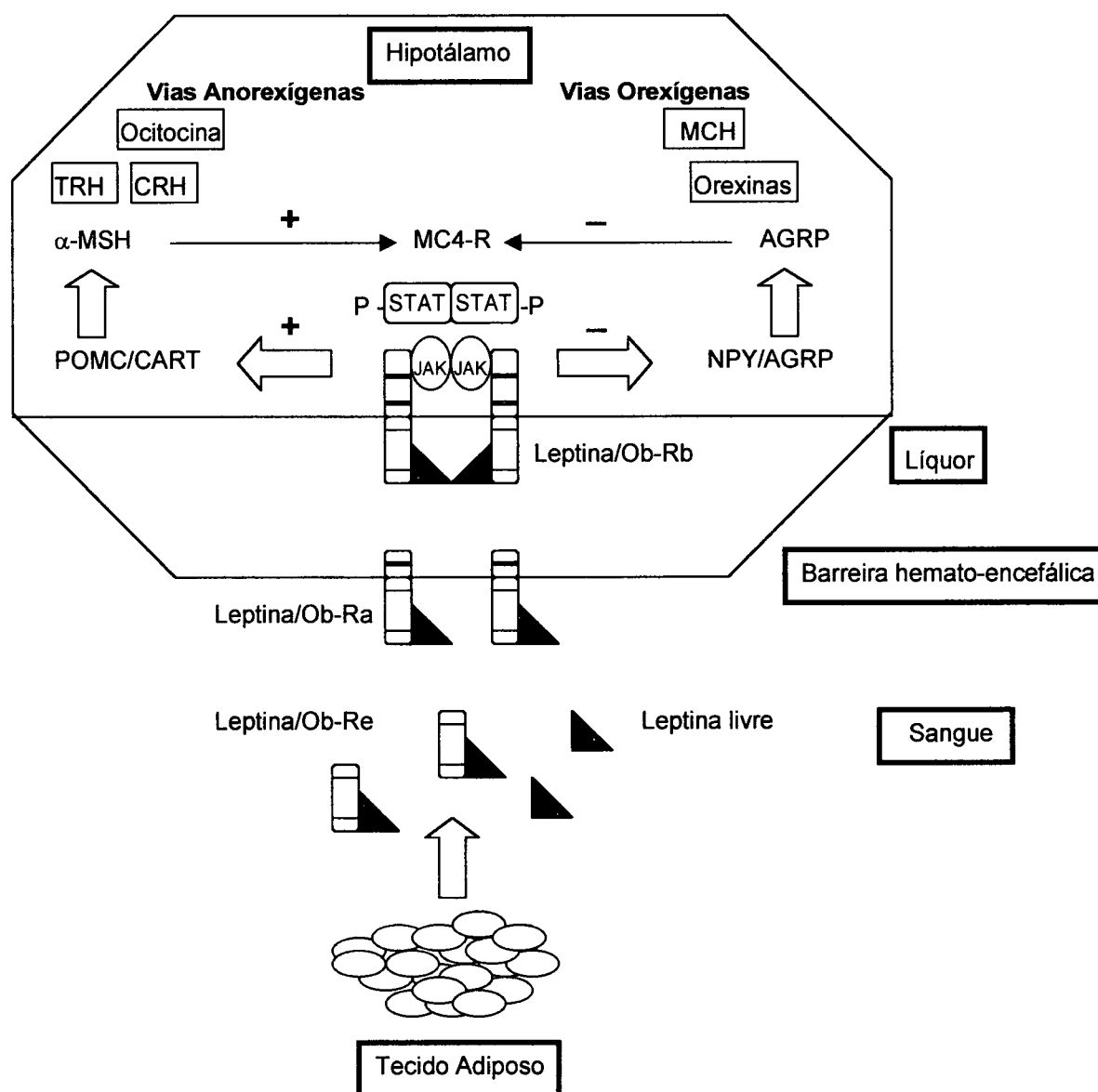
A expressão de leptina é encontrada na maioria dos tipos celulares da adenohipófise humana (JIN *et al.*, 1999) assim como em várias áreas do cérebro (córtex, cerebelo, hipotálamo) e hipófise de ratos (MORASH *et al.*, 1999). Na hipófise, a leptina apresenta uma ação autócrina e parácrina (JIN *et al.*, 1999). Entretanto, a quantidade de leptina que poderia ser sintetizada no SNC é provavelmente pequena, uma vez que não foi detectado RNAm de leptina através da análise de hibridização no SNC de uma série de animais (ZHANG *et al.*, 1994; REICHLIN *et al.*, 1999). Além do mais, no estudo de MORASH *et al.* (1999) que conseguiu demonstrar RNAm de leptina no SNC, foi usada a técnica de amplificação por PCR. Outra evidência de que não ocorre síntese de leptina pelo SNC em quantidades apreciáveis é o fato da concentração de leptina ser bem menor no LCR do que no sangue periférico (CARO *et al.*, 1996; SCHWARTZ *et al.*, 1996; MANTZOROS *et al.*, 1997c; KOISTINEN *et al.*, 1998; KROTKIEWSKI *et al.*, 1998). WIESNER *et al.* (1999) sugeriram que a leptina fosse liberada pelo cérebro humano pelo achado de maiores concentrações de leptina na veia jugular interna do que no sangue arterial. Uma das explicações para esse fato poderia ser a inclusão de sangue drenando a gordura proveniente da face e das órbitas e não apenas o SNC. Outra explicação seria que os autores demonstraram a excreção e não a secreção de leptina pelo SNC (REICHLIN *et al.*, 1999).

### 2.1.6 Mecanismos de Ação da Leptina no Hipotálamo

A interação da leptina com seu receptor altera a expressão de muitos neuropeptídeos hipotalâmicos que aumentam (orexígenos) ou diminuem (anorexígenos) a ingestão alimentar (KALRA *et al.*, 1999; RODRIGUES & BOGUSZEWSKI, 1999). Particularmente, a leptina age em quatro peptídeos produzidos em neurônios do núcleo arqueado: o neuropeptídeo Y (NPY), o peptídeo relacionado à cepa agouti (AGRP), a pró-opiomelanocortina (POMC) e o fator de

transcrição relacionado à cocaína-anfetamina (CART). Embora seja um modelo incompleto, postula-se que a leptina suprima a atividade dos neurônios que produzem NPY/AGRP (efeito orexígeno) e que estimule a atividade de neurônios produtores de POMC/CART (efeito anorexígeno) (SCHWARTZ *et al.*, 2000). Segue, na figura 3, uma representação esquemática da fisiologia da leptina no controle do peso corporal.

FIGURA 3 – FISILOGIA DA LEPTINA NO CONTROLE DO PESO CORPORAL



O NPY é produzido no núcleo arqueado, em células que também expressam o Ob-Rb (MERCER *et al.*, 1996). O jejum causa ativação dos neurônios que expressam RNAm para Ob-Rb e NPY em ratos (STEPHENS *et al.*, 1995). A expressão do NPY está aumentada em camundongos leptino-deficientes *ob/ob* e leptino-resistentes *db/db*, com queda das suas concentrações séricas após a administração de leptina nos camundongos *ob/ob*, mas não nos *db/db*. O NPY é normalmente inibido por retroalimentação negativa exercida pela leptina. A perda de peso leva à diminuição da leptina, ativando o sistema do NPY e facilitando a recuperação do peso perdido. A obesidade de camundongos *ob/ob* é atenuada com a perda do NPY (ERICKSON *et al.*, 1996a), mas camundongos geneticamente deficientes em NPY têm ingestão alimentar e peso corporal aparentemente normais, sugerindo que outros sistemas possam compensar a falta de NPY (ERICKSON *et al.*, 1996b).

O AGRP é sintetizado no núcleo arqueado apenas nos neurônios que expressam NPY. O AGRP é uma proteína homóloga à proteína agouti de camundongos. O camundongo agouti amarelo apresenta obesidade e descoloração dos pêlos por apresentar uma expressão ectópica e desregulada da proteína agouti. Essa proteína inibe a ação do hormônio estimulador de melanócitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH), hormônio derivado do pró-hormônio POMC, sobre o receptor de melanocortina 1 (MC1-R) na pele, resultando na pelagem amarelada, e sobre o receptor de melanocortina 4 (MC4-R) no SNC, levando à obesidade (LU *et al.*, 1994). O homólogo AGRP é um antagonista endógeno dos receptores de melanocortina 3 e 4 (MC3-R e MC4-R) no SNC, inibindo os efeitos anorexígenos do  $\alpha$ -MSH (OLLMANN *et al.*, 1997). A expressão gênica do AGRP bem como a do NPY são ativadas durante o jejum e inibidas pela leptina, levando certos autores a postular que os neurônios que expressam ambos os peptídeos representam uma unidade funcional no núcleo arqueado (SCHWARTZ *et al.*, 2000). A queda da leptina ao final de um período de jejum leva a um aumento da ingestão alimentar através da estimulação do NPY e do bloqueio do efeito anorexígeno do  $\alpha$ -MSH pelo AGRP (MIZUNO & MOBBS, 1999; WILSON *et al.*, 1999).

Os neurônios produtores da POMC no núcleo arqueado são distintos daqueles que expressam NPY/AGRP e a expressão de RNAm para a POMC coincide com a presença de RNAm para o receptor Ob-Rb (CHEUNG *et al.*, 1997). A POMC tem um efeito anorexígeno atuando como precursor do  $\alpha$ -MSH, que se liga aos receptores MC3-R e MC4-R no SNC. Camundongos *ob/ob* têm baixa expressão de RNAm para a POMC e níveis baixos de  $\alpha$ -MSH circulante, ambos revertidos pela administração de leptina (THORNTON *et al.*, 1997; FORBES *et al.*, 2001).

O neuropeptídeo CART foi descoberto em 1998 e atua como um anorexígeno, sendo que sua expressão gênica diminui durante o jejum e aumenta após a administração de leptina (KRISTENSEN *et al.*, 1998). O CART e a POMC são encontrados conjuntamente em neurônios do núcleo arqueado (SCHWARTZ *et al.*, 2000).

O núcleo paraventricular, a zona incerta, a área perifornical e o hipotálamo lateral recebem muitos axônios dos neurônios do núcleo arqueado, tanto dos produtores de NPY/AGRP quanto dos de POMC/CART. Nos neurônios do núcleo paraventricular são sintetizados neuropeptídeos anorexígenos como o CRH, o TRH e a ocitocina, enquanto no hipotálamo lateral, zona incerta e área perifornical são produzidas moléculas orexígenas como o MCH (hormônio concentrador de melanina) e as orexinas (hipocretinas). Essas substâncias são moduladas diretamente pela leptina, bem como indiretamente por informações provenientes do núcleo arqueado (SCHWARTZ *et al.*, 2000).

### 2.1.7 O Papel da Leptina na Obesidade Humana

O efeito dramático da administração de leptina a camundongos *ob/ob* provocou expectativas de que a obesidade humana também pudesse ser um estado de leptino-deficiência e, portanto, passível de ser tratada com a administração de leptina exógena. Apesar da identificação de algumas pessoas com obesidade extrema e precoce com mutações inativadoras no gene da leptina (MONTAGUE *et al.*, 1997a;

STROBEL *et al.*, 1998; OZATA *et al.*, 1999), vários estudos populacionais demonstraram que tais mutações são raras em humanos obesos (CONSIDINE *et al.*, 1995; MAFFEI *et al.*, 1996; CARLSSON *et al.*, 1997).

No entanto, a maioria das pessoas obesas tem níveis elevados de leptina (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a). À semelhança do que se postula para o diabetes mellitus tipo 2, em que a resistência à insulina desempenha um papel importante, passou-se a considerar a obesidade como um estado de resistência aos efeitos da leptina. Essa resistência poderia teoricamente ocorrer em vários níveis da via sinalizadora da leptina. Primeiramente poderia haver um defeito no receptor da leptina, assim como ocorre no camundongo *db/db*. Em humanos, entretanto, tal defeito parece ser muito raro (CONSIDINE *et al.*, 1996b). Até o momento, apenas uma família com mutação no gene do receptor da leptina foi relatada (CLÉMENT *et al.*, 1998), levando a um quadro precoce e extremo de obesidade, hiperfagia, ausência de desenvolvimento puberal, redução da secreção de hormônio de crescimento (GH) e tireotropina (TSH), com níveis extremamente altos de leptina, principalmente nos homozigotos. Vários polimorfismos no gene do receptor de leptina foram identificados, mas não demonstraram um efeito maior sobre o peso corporal ou a massa de gordura (CONSIDINE *et al.*, 1996b; CHAGNON *et al.*, 1999; WAUTERS *et al.*, 2000).

Um segundo mecanismo possível de leptino-resistência seria um desequilíbrio sanguíneo entre a leptina e sua proteína carreadora. Se a proporção de leptina ligada no sangue for muito alta, isso poderia reduzir a atividade biológica do hormônio. Foi demonstrado que em humanos a razão entre leptina ligada e livre no sangue é diferente em magros e obesos, sendo que a proporção de leptina livre se correlaciona positivamente com o IMC (SINHA *et al.*, 1996b). Além disso, a pulsatilidade diminuída da secreção de leptina na obesidade poderia contribuir para a leptino-resistência (SAAD *et al.*, 1998).

Uma deficiência no transporte da leptina ao SNC poderia levar à leptino-resistência. Em roedores, uma diminuição nesse transporte parece ocorrer no

camundongo com obesidade induzida por dieta (FREDERICH *et al.*, 1995) e no camundongo NZO (*New Zealand Obese*), que não respondem à leptina periférica, mas respondem à leptina administrada por via intra-cérebro-ventricular (VAN HEEK *et al.*, 1997; HALAAS *et al.*, 1997; EL-HASCHIMI *et al.*, 2000). A eficiência do transporte ativo da leptina é menor com altos níveis plasmáticos da mesma (acima de 25 ng/ml), refletindo-se na diminuição da relação LCR/S de leptina na obesidade humana (SCHWARTZ *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996). KROTKIEWSKI *et al.* (1998) mostraram uma melhora do transporte da leptina ao SNC em um grupo de mulheres que perderam peso após duas semanas de dieta hipocalórica. Esses estudos sugerem que a leptino-resistência em humanos obesos seria causada por uma saturação no transporte da leptina ao SNC, e que essa saturação diminui com o emagrecimento (SCHWARTZ *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996; KROTKIEWSKI *et al.*, 1998).

Finalmente, a leptino-resistência poderia ser causada pela diminuição do número de receptores hipotalâmicos de leptina (MARTIN *et al.*, 2000) ou por um defeito pós-receptor, levando à falha da ativação dos mediadores neuroendócrinos (EL-HASCHIMI *et al.*, 2000).

## 2.1.8 Outras Funções

### 2.1.8.1 Mecanismos adaptativos durante o jejum prolongado

Além do seu papel na regulação do peso corporal, a leptina parece atuar como um modulador neuroendócrino durante períodos de jejum prolongado. Nesse contexto, a redução dos níveis de leptina serviria para conservar energia através da diminuição da termogênese induzida por hormônios tireoidianos, mobilizar os estoques de energia através do aumento da secreção de glicocorticóides e suprimir a função gonadal a fim de impedir as demandas energéticas da gravidez e da lactação (AHIMA *et al.*, 1996; MANTZOROS, 1999). De fato, a deficiência de leptina nos camundongos *ob/ob* gera um estado artificial de jejum prolongado nesses animais, promovendo as mesmas modificações

neuroendócrinas vistas durante a privação alimentar em camundongos normais (NEGRÃO & LICINIO, 2000). A administração de leptina a camundongos normais submetidos à privação alimentar levou à diminuição da produção de cortisol e à restauração da atividade dos eixos tireoidiano, gonadal e somatotrófico, mesmo na ausência de recuperação ponderal (AHIMA *et al.*, 1996, CARRO *et al.*, 2000).

Em seres humanos, a deficiência (MONTAGUE *et al.*, 1997a; STROBEL *et al.*, 1998; OZATA *et al.*, 1999) e a resistência à leptina (CLÉMENT *et al.*, 1998) não são acompanhadas de alterações significativas no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal. Observam-se hipotireoidismo hipotalâmico (MONTAGUE *et al.*, 1997a; OZATA *et al.*, 1999; CLÉMENT *et al.*, 1998) e diminuição da secreção de GH em resposta a testes estimulatórios (OZATA *et al.*, 1999; CLÉMENT *et al.*, 1998).

#### 2.1.8.2 Desenvolvimento puberal e reprodução

O primeiro indício do efeito da leptina sobre a função reprodutiva provém de estudos com camundongos *ob/ob*. Esses animais são inférteis, porém a administração de leptina reverte a infertilidade (CHEHAB *et al.*, 1996). Em camundongos normais, a leptina antecipa o início da função reprodutiva (AHIMA *et al.*, 1997; CHEHAB *et al.*, 1997). Em ratos, a leptina age centralmente sobre o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, estimulando a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e de LH e FSH (YU *et al.*, 1997). O receptor Ob-Rb, além de ser expresso na hipófise e no hipotálamo, é também expresso nos ovários (KARLSSON *et al.*, 1997), sugerindo que a leptina possa exercer uma ação endócrina direta sobre as gônadas.

O hipogonadismo também é uma característica da deficiência e da resistência à leptina em humanos (STROBEL *et al.*, 1998; OZATA *et al.*, 1999; CLÉMENT *et al.*, 1998). O defeito parece ser hipotalâmico, pois a resposta das gonadotrofinas à estimulação com GnRH é normal (OZATA *et al.*, 1999).

A leptina é importante para a indução da puberdade em ambos os sexos (GARCIA-MAYOR *et al.*, 1997; MANTZOROS *et al.*, 1997b), sendo que o aumento

da secreção noturna de leptina parece induzir e sincronizar os pulsos de LH e presumivelmente de GnRH (SUTER *et al.*, 2000; LICINIO *et al.*, 1998). Uma vez que os níveis de leptina refletem a quantidade de massa de gordura, sendo elevados nos obesos (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a) e diminuídos nos pacientes com anorexia (HEBE BRAND *et al.*, 1995; GRINSPOON *et al.*, 1996) e atletas magras amenorréicas (LAUGHLIN *et al.*, 1997), a leptina parece ser a molécula que sinaliza ao hipotálamo a adequação das reservas energéticas para reprodução.

## 2.2 MECANISMOS DE AÇÃO DAS DROGAS ANTI-OBESIDADE

As drogas usadas no tratamento da obesidade, segundo BRAY e GREENWAY (1999a), podem ser agrupadas em três categorias: as que diminuem a ingestão alimentar (anorexígenas e sacietógenas); as que interferem no metabolismo (pré e pós-absortivas); e aquelas que aumentam o gasto energético (calorigênicas ou termogênicas).

### 2.2.1 Drogas que Diminuem a Ingestão Alimentar

Apesar de algumas substâncias inibirem a ingestão alimentar agindo periféricamente, a maioria das drogas tem ação central. Essas podem ser noradrenérgicas (catecolaminérgicas), serotoninérgicas ou mistas, de acordo com a ação preferencial sobre a noradrenalina, a serotonina ou ambas. As drogas catecolaminérgicas incluem os clássicos inibidores do apetite e agem reduzindo a fome (anorexígenas), enquanto as drogas serotoninérgicas agem reduzindo a ingestão alimentar por aumentar a saciedade (sacietógenas) (MATOS, 1998).

#### 2.2.1.1 Drogas noradrenérgicas (catecolaminérgicas)

A anfetamina, o primeiro agente noradrenérgico usado no tratamento da obesidade, apresenta muitas propriedades farmacológicas dos neurotransmissores

naturais – noradrenalina, adrenalina e dopamina. Entretanto, por apresentar como desvantagem um potencial de abuso substancial, devido às suas propriedades excitatórias, foi retirada do mercado. Isso levou à busca de derivados feniletilamínicos que mantivessem o efeito inibidor do apetite, mas sem o potencial de abuso, como a dietilpropiona (anfepramona) e o femproporex (MATOS, 1998).

A noradrenalina pode aumentar ou diminuir a ingestão alimentar, dependendo do tipo de receptor adrenérgico sobre o qual age no SNC. Agindo sobre os receptores  $\alpha_1$ - ou  $\beta_2$ -adrenérgicos no núcleo paraventricular do hipotálamo, a noradrenalina diminui a ingestão, enquanto a ativação dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos estimula a ingestão alimentar. O núcleo paraventricular exibe um ritmo de secreção de noradrenalina durante o ciclo dia-noite. A alteração do número de receptores  $\alpha_1$ - e  $\alpha_2$ -adrenérgicos no núcleo paraventricular pode modular a ingestão alimentar durante esse ciclo (WELLMAN, 2000). A interrupção dos aferentes catecolaminérgicos ao hipotálamo diminui o pico noturno de leptina, aumentando o NPY e provocando hiperfagia (KALRA *et al.*, 1999).

A dopamina agindo sobre seus receptores D1 a D5 diminui a duração das refeições, mas também apresenta uma série de efeitos sobre o humor (BRAY & GREENWAY, 1999a). A dopamina parece agir independentemente da leptina, uma vez que a administração de agonistas dopaminérgicos a camundongos *ob/ob* corrige a hiperfagia e os distúrbios metabólicos desses animais. A ação parece ocorrer na via do NPY, pois este tratamento reduz a expressão do RNAm e as concentrações protéicas do NPY (SCISLOWSKI *et al.*, 1999).

A dietilpropiona e o femproporex possuem, como a d-anfetamina, o grupamento feniletilamina; além disso, o femproporex (N-2-cianoetil-anfetamina) é metabolizado em anfetamina no organismo humano. Essas drogas estimulam a liberação de noradrenalina na fenda sináptica. Entretanto, elas também podem estimular a liberação de dopamina e bloquear a recaptação de noradrenalina e/ou dopamina. O mazindol é uma droga tricíclica, não derivada da anfetamina, que atua bloqueando a recaptação de noradrenalina e dopamina (NAPPO & CARLINI, 1994). Existem sítios de ligação à

anfetamina/mazindol no hipotálamo, regulados pelos níveis de glicose, que estimulam canais de potássio ATP-dependentes nos neurônios catecolaminérgicos (BRAY & GREENWAY, 1999a). As drogas anorexígenas noradrenérgicas parecem ativar os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, uma vez que o prazosin (antagonista  $\alpha_1$ ) reverteu o efeito anorexígeno dessas drogas em ratos (WELLMAN, 2000). Não se sabe se essas drogas têm ação sobre a leptina ou outros peptídeos relacionados ao controle da ingestão alimentar. As doses habituais são de 20 a 50 mg/dia para o femproporex, de 40 a 120 mg/dia para a dietilpropiona e de 1 a 3 mg/dia para o mazindol (FLASO, 1999).

#### 2.2.1.2 Drogas serotoninérgicas

A serotonina determina o fim da refeição e menor ingestão alimentar na refeição seguinte, agindo como um sacietógeno (MATOS, 1998). Os receptores serotoninérgicos mais envolvidos com a ingestão alimentar são os subtipos 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2A/2C</sub>. Os níveis de serotonina no SNC são sensíveis aos níveis circulantes do precursor triptofano, a certos macronutrientes e a fatores de saciedade periféricos como a colecistocinina e a enterostatina. A serotonina inibe o NPY, mas evidências recentes sugerem que a via da leptina é independente da via serotoninérgica (NONOGAKI *et al.*, 1998; MANTZOROS, 1999; HALFORD & BLUNDELL, 2000).

As drogas serotoninérgicas não têm efeitos estimulatórios sobre o SNC e o sistema cardiovascular (BRAY & GREENWAY, 1999a). Essas drogas podem atuar através do aumento da liberação ou através do bloqueio da recaptção da serotonina. A fenfluramina e a dexfenfluramina promovem a liberação de serotonina e inibem parcialmente a sua recaptção, tendo sido retiradas do mercado pelo fato de provocarem lesões valvulares cardíacas semelhantes às que ocorrem na síndrome carcinóide (CONNOLLY *et al.*, 1997; KHAN *et al.*, 1998). No momento, os únicos serotoninérgicos puros disponíveis no mercado são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, desenvolvidos para o tratamento da depressão, como a fluoxetina e a sertralina (FLASO, 1999).

### 2.2.1.3 Drogas noradrenérgicas e serotoninérgicas (mistas)

A única representante dessa classe é a sibutramina, originariamente desenvolvida para o tratamento da depressão, mas que se revelou eficaz na perda de peso. A sibutramina atua como um potente inibidor da recaptção da noradrenalina e da serotonina, não aumentando a liberação neuronal dessas monoaminas, o que a diferencia de outros agentes serotoninérgicos como a *d*-fenfluramina ou noradrenérgicos como os anfetamínicos, que são liberadores de serotonina e noradrenalina, respectivamente (MATOS, 1998). A sibutramina não parece estar associada a disfunções valvulares cardíacas (BACH *et al.*, 1999), possivelmente porque seus metabólitos não possuem alta afinidade pelos receptores valvulares 5-HT<sub>2B</sub> (NISOLI & CARRUBA, 2000).

A principal ação da sibutramina é a inibição da ingestão alimentar, pelo aumento da noradrenalina e da serotonina na fenda sináptica (BRAY *et al.*, 1999b). A sibutramina também ativa os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, uma vez que o prazosin (antagonista  $\alpha_1$ ) reverteu o efeito anorexígeno dessa droga em ratos (WELLMAN, 2000). Da mesma forma que os outros agentes noradrenérgicos, a ação termogênica da sibutramina só é bem definida em animais, pelo efeito da noradrenalina sobre os receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos do tecido adiposo marrom (BRAY & GREENWAY, 1999a). A perda de peso é dose-dependente (BRAY *et al.*, 1999b), sendo que a dose habitual é de 10 a 20 mg ao dia (FLASO, 1999).

### 2.2.1.4 Outras drogas que diminuem a ingestão alimentar

Espera-se que no futuro não muito distante, agonistas dos peptídeos que inibem a ingestão alimentar e antagonistas daqueles que a estimulam, estejam disponíveis comercialmente, revolucionando o tratamento da obesidade (BRAY & TARTAGLIA, 2000).

## 2.2.2 Drogas que Interferem no Metabolismo

As drogas que alteram os processos metabólicos podem ser pré-absortivas, quando atuam antes da digestão/absorção dos alimentos, sendo um exemplo o orlistat, que reduz a absorção intestinal de gordura. As drogas pós-absortivas atuam sobre a síntese ou a mobilização do tecido adiposo, como o GH e os androgênios. Por possuírem outras ações, não são aconselhadas para o tratamento da obesidade (BRAY & GREENWAY, 1999a).

### 2.2.2.1 Orlistat

O orlistat (tetrahidrolipstatina) é um inibidor da lipase pancreática e de outras lipases. Na dose recomendada de 120 mg, 2 a 3 vezes ao dia, às refeições, inibe a absorção de cerca de 1/3 das gorduras ingeridas, prevenindo a quebra dos triglicerídios lipase-induzida e posterior absorção de monoglicerídios e ácidos graxos. A sua ação é restrita ao trato gastrintestinal, devido a sua alta lipossolubilidade e baixa absorção sistêmica (McNEELY & BENFIELD, 1998).

### 2.2.3 Drogas que Aumentam o Gasto Energético

O aumento da termogênese pode levar à perda de peso. O hormônio tireoidiano é o protótipo dessa classe. Por causa dos seus vários outros efeitos, inclusive perda de massa magra, não é útil no tratamento da obesidade. Os agonistas  $\beta$ -adrenérgicos também podem aumentar a termogênese, poupando a massa magra, porém com efeitos colaterais sérios, como hipertensão arterial, taquicardia, acidentes vasculares cerebrais, convulsões e óbito (HALLER & BENOWITZ, 2000). Os agonistas  $\beta_3$ -adrenérgicos sintéticos funcionam em roedores, por atuarem principalmente sobre a gordura marrom. Espera-se o desenvolvimento de drogas efetivas, direcionadas aos receptores humanos presentes na gordura branca. A possibilidade de manipulação farmacológica das proteínas desacopladoras –

*uncoupling proteins* (UCPs) – é promissora no campo do aumento do gasto energético (BRAY & GREENWAY, 1999a).

#### 2.2.4 Drogas que Diminuem a Ingestão Alimentar e Aumentam o Gasto Energético

A administração de leptina nas situações de deficiência por mutação do gene *ob*, tanto em animais (HALAAS *et al.*, 1995; PELLEYMOUNTER *et al.*, 1995), como em humanos (FAROOQI *et al.*, 1999), tem efeitos notáveis sobre a perda de peso em doses que elevam os níveis de leptina para a faixa normal. A perda de peso é devida quase que exclusivamente à redução de gordura. A leptina possivelmente promove a oxidação de ácidos graxos e de triglicerídios por inibir a atividade da acetil-CoA carboxilase, uma das enzimas reguladoras da síntese de ácidos graxos (BAI *et al.*, 1996). Em humanos, o principal efeito da leptina é a supressão da ingestão alimentar. Ocorre aumento do gasto energético às custas do aumento da atividade física, com pouco efeito sobre o metabolismo basal (FAROOQI *et al.*, 1999). Por outro lado, a administração de leptina a animais leptino-deficientes tem um efeito muito mais expressivo sobre o gasto energético (COLLINS *et al.*, 1996), provavelmente devido a diferenças na quantidade de tecido adiposo marrom (ROSENBAUM & LIEBEL, 1999b).

Entretanto, a leptina deve ser administrada em doses que elevem os seus níveis sanguíneos 20 a 30 vezes o valor normal em relação à massa de gordura, para que ocorra a perda de peso em camundongos normais e adultos obesos (CAMPFIELD *et al.*, 1995; HEYMSFIELD *et al.*, 1999). A administração é por via subcutânea, diária, estando associada a reações inflamatórias nos locais de injeção (HEYMSFIELD *et al.*, 1999). Futuramente, o tratamento com leptina pode ter lugar na terapêutica da obesidade, facilitando a aderência à dieta hipocalórica e a manutenção do peso reduzido, por atenuar a redução do metabolismo e diminuir a fome que ocorrem com a perda de peso (ROSENBAUM & LIEBEL, 1999b).

### 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

#### 3.1 CASUÍSTICA

Entre junho de 1998 e outubro de 1999 foram selecionadas 41 pacientes do sexo feminino com obesidade dos ambulatórios do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da UFPR (SEMPR), que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a) fase reprodutiva (pré-menopausadas);
- b) índice de massa corporal (IMC) maior que  $30 \text{ kg/m}^2$ .

Os critérios de exclusão foram:

- a) uso corrente ou até 2 meses antes do início do estudo de droga anorexígena, psicotrópica, corticóide ou insulina;
- b) doença no sistema nervoso central ou periférico;
- c) presença de outras doenças graves associadas;
- d) gestação.

Do grupo inicial, 31 pacientes completaram o estudo e foram incluídas na análise. Os motivos para a saída do estudo foram a não concordância em realizar a 2ª punção lombar (6/10), o abandono do seguimento (3/10) e os efeitos colaterais da medicação utilizada (1/10).

Esse projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da UFPR (anexo 1). O desenho do estudo foi cuidadosamente explicado às pacientes (anexo 2), e foram obtidos os consentimentos pós-informação por escrito das mesmas e dos responsáveis, quando menores de 18 anos (anexo 3).

### 3.2 GRUPOS DE ESTUDO

As pacientes foram divididas aleatoriamente em 3 grupos de estudo, de acordo com o tratamento farmacológico recebido:

- a) grupo 1 (n = 10): Femproporex 25 mg ao dia (Desobesi-M®);
- b) grupo 2 (n = 10): Sibutramina 10 mg ao dia (Reductil®);
- c) grupo 3 (n = 11): Orlistat 120 mg 3 vezes ao dia (Xenical®).

Foi orientada uma dieta de 1200 kcal/dia com aproximadamente 55% de carboidratos, 20% de proteínas e 25% de gorduras (anexo 4), sendo também recomendado um aumento da atividade física não programada durante o período do estudo. As pacientes foram avaliadas clínica e laboratorialmente antes e dois meses após o início do tratamento. O anexo 5 mostra o protocolo de atendimento.

### 3.3 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Foram realizadas medidas de peso, estatura, circunferência abdominal e circunferência de quadril pelo mesmo investigador antes e após dois meses de tratamento. O peso foi aferido em uma balança Filizola®, ajustada pelo investigador antes de cada pesagem, com precisão de 0,01 kg, com a paciente vestindo roupas leves. A estatura foi medida com o estadiômetro dessa mesma balança, com precisão de 0,5 cm. As circunferências de cintura e de quadril foram medidas com uma fita métrica flexível, com precisão de 0,1 cm. Para a aferição da circunferência de cintura, a fita foi posicionada na menor circunferência horizontal situada entre a última costela e a crista ilíaca, estando a paciente em pé. A circunferência de quadril foi medida na altura do trocânter maior bilateralmente, com a paciente em pé (LOHMAN *et al.*, 1991).

As medidas obtidas de peso e estatura foram usadas para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{IMC} = \text{PESO (kg)} / \text{ESTATURA (m)} \times \text{ESTATURA (m)}$$

As medidas obtidas para circunferência de cintura e de quadril foram usadas para o cálculo da relação cintura/quadril (C/Q).

### 3.4 DENSITOMETRIA CORPORAL TOTAL

A composição corporal foi avaliada antes e após o tratamento através da densitometria corporal total por DEXA - *Dual-energy X-ray absorptiometry* (Lunar DPX, Madison, WI). Utilizou-se o percentual de gordura tecidual e o peso da massa de gordura e da massa magra com precisão de 1 g. O coeficiente de variação intra-ensaio para medida de gordura corporal total foi de 0,8%. O limite superior de peso para a confiabilidade da aferição da gordura corporal por DEXA é de 120 kg. Nesse estudo, apenas uma paciente não realizou o exame por ter peso superior ao permitido.

### 3.5 DOSAGENS HORMONAIIS

Foram colhidas amostras de sangue e LCR antes e dois meses após o início do tratamento. A coleta do sangue foi realizada no ambulatório entre 8 e 9 horas da manhã, após jejum noturno de aproximadamente 8 horas. Foi coletado um volume de 10 ml de sangue de uma veia do antebraço, através do procedimento habitual. As amostras de sangue foram centrifugadas, separando-se o soro. Simultaneamente às coletas sanguíneas, alíquotas de 4 ml de LCR foram coletadas através de punção lombar. A punção foi realizada no espaço L3-L4 ou L4-L5, usando uma agulha 8.0 com comprimento de 12 cm, estando a paciente em decúbito lateral. Tanto o soro quanto o LCR foram acondicionados em alíquotas a - 20 °C até serem analisados.

#### 3.5.1 Método para Dosagem de Leptina no Soro

Os níveis de leptina no soro foram determinados em duplicata por um kit de radioimunoensaio para leptina humana (catálogo nº HL-81K, 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 3,0 a 6,2%. No presente estudo, o coeficiente de variação foi de  $4,4 \pm 3,0\%$  para as amostras analisadas em duplicata.

### 3.5.2 Método para Dosagem de Leptina no LCR

Os níveis de leptina no LCR foram determinados em duplicata por um kit sensível de radioimunoensaio para leptina humana (catálogo nº SHL-81K, Linco Research, Inc., St. Charles, MO, EUA). Esse ensaio tem maior sensibilidade analítica, com limite de detecção de 0,05 ng/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio nas concentrações de leptina entre 0,44 e 4,24 ng/ml varia de 3,74 a 7,48%, e o coeficiente de variação inter-ensaio para estas mesmas concentrações varia de 3,24 a 8,90%. No presente estudo, o coeficiente de variação foi de  $3,35 \pm 2,27\%$  para as amostras analisadas em duplicata.

## 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa *Statgraphics Plus* para *Windows* versão 3.0 (*Manugistics*, Inc., Rockville, MD, EUA). As correlações foram realizadas através do programa *Microcal Origin* versão 5.0 (*Microcal Software*, Inc., Northampton, MA, EUA).

Os resultados foram apresentados como média  $\pm$  desvio-padrão e a significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

As análises entre os grupos foram realizadas através da análise de variância de uma via (*ANOVA*), quando a distribuição era normal, ou pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis, nos demais casos. As análises entre as variáveis pré e pós-tratamento foram realizadas pelo teste *t* pareado, quando a distribuição era normal, ou pelo teste T de Wilcoxon, nos outros casos.

As medidas antropométricas foram relacionadas com as medidas de leptina no soro, LCR e relação LCR/S através da análise de regressão linear e cálculo do coeficiente de correlação de Pearson.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS ANTES DO TRATAMENTO

Foram estudadas 31 mulheres com  $32,3 \pm 10,0$  anos e IMC de  $38,2 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>. A circunferência de cintura (C) foi de  $105,6 \pm 11,2$  cm, a circunferência de quadril (Q) foi de  $120,9 \pm 8,7$  cm e a relação C/Q foi de  $0,87 \pm 0,08$ . A gordura corporal total foi de  $39,8 \pm 9,0$  kg, o percentual de gordura foi de  $43,3 \pm 5,4\%$  e a massa magra foi de  $51,1 \pm 4,6$  kg. A tabela 1 mostra as características basais das pacientes. Não houve diferença estatística entre os grupos de estudo em nenhum dos parâmetros avaliados.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES ANTES DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA $\pm$ DP	MEDIANA	LIMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR
Idade (anos)	Grupo 1	$34,2 \pm 9,3$	34	20	48
	Grupo 2	$31,7 \pm 10,5$	31	16	50
	Grupo 3	$31,2 \pm 10,8$	29	17	49
	Todos	$32,3 \pm 10,0$	31	16	50
Peso (kg)	Grupo 1	$94,9 \pm 15,7$	96,1	66,5	118,8
	Grupo 2	$99,1 \pm 20,8$	91,9	77,0	151,4
	Grupo 3	$96,2 \pm 9,7$	97,5	78,7	109,6
	Todos	$96,7 \pm 15,5$	94,3	66,5	151,4
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	$38,5 \pm 6,6$	36,8	31,6	49,4
	Grupo 2	$37,7 \pm 5,6$	36,6	30,1	48,3
	Grupo 3	$38,4 \pm 3,9$	39,6	30,6	43,6
	Todos	$38,2 \pm 5,2$	37,4	30,1	49,4
C (cm)	Grupo 1	$106,5 \pm 13,7$	108,0	90,0	129,0
	Grupo 2	$106,0 \pm 12,1$	104,5	90,0	131,0
	Grupo 3	$104,4 \pm 8,5$	103,0	88,0	120,0
	Todos	$105,6 \pm 11,2$	105,0	88,0	131,0
Q (cm)	Grupo 1	$122,0 \pm 9,6$	122,0	109,0	142,0
	Grupo 2	$121,6 \pm 9,7$	119,5	108,0	144,0
	Grupo 3	$119,3 \pm 7,5$	121,0	108,0	132,0
	Todos	$120,9 \pm 8,7$	121,0	108,0	144,0
C/Q	Grupo 1	$0,88 \pm 0,10$	0,87	0,72	1,08
	Grupo 2	$0,87 \pm 0,07$	0,87	0,76	0,98
	Grupo 3	$0,88 \pm 0,07$	0,86	0,81	1,04
	Todos	$0,87 \pm 0,08$	0,86	0,72	1,08
Gordura (kg)	Grupo 1	$39,6 \pm 10,6$	40,2	26,4	57,9
	Grupo 2	$39,5 \pm 8,1$	38,0	29,7	52,9
	Grupo 3	$40,2 \pm 9,1$	38,4	25,0	54,0
	Todos	$39,8 \pm 9,0$	38,2	25,0	57,9
Gordura (%)	Grupo 1	$43,0 \pm 5,3$	43,3	32,6	51,0
	Grupo 2	$43,9 \pm 5,3$	43,5	36,0	51,7
	Grupo 3	$43,2 \pm 6,0$	42,3	33,0	51,5
	Todos	$43,3 \pm 5,4$	43,2	32,6	51,7
Massa Magra (kg)	Grupo 1	$51,3 \pm 6,1$	53,4	36,9	57,1
	Grupo 2	$49,8 \pm 5,0$	49,2	42,9	56,8
	Grupo 3	$51,9 \pm 2,6$	51,2	47,8	55,9
	Todos	$51,1 \pm 4,6$	51,5	36,9	57,1

NOTA: Não houve diferença estatística entre os grupos nos parâmetros analisados ( $p > 0,05$ ).

Os níveis séricos de leptina foram de  $27,6 \pm 8,6$  ng/ml, correspondendo a  $0,54 \pm 0,17$  ng/ml/kg de gordura corporal, enquanto os níveis de leptina no LCR foram de  $0,43 \pm 0,14$  ng/ml. A relação LCR/S de leptina foi de  $1,67 \pm 0,63\%$  (variação de 0,82 a 3,65%, com mediana de 1,59%). A tabela 2 mostra os níveis basais de leptina no soro e no LCR e a relação LCR/S de leptina em cada um dos três grupos de estudo. Não houve diferença estatística entre os grupos em nenhum dos parâmetros avaliados.

**TABELA 2 - NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO, LCR E RELAÇÃO LCR/S ANTES DO TRATAMENTO**

VARIÁVEL	GRUPO	MÉDIA $\pm$ DP	MEDIANA (MÍNIMO-MÁXIMO)
Leptina Sérica (ng/ml)	Grupo 1	$27,6 \pm 8,3$	28,0 (13,1-37,6)
	Grupo 2	$27,1 \pm 8,8$	27,9 (13,6-42,8)
	Grupo 3	$28,0 \pm 9,5$	25,5 (19,2-47,4)
	Todos	$27,6 \pm 8,6$	27,1 (13,1-47,4)
Leptina Sérica (ng/ml/kg gordura)	Grupo 1	$0,54 \pm 0,15$	0,57 (0,24-0,70)
	Grupo 2	$0,53 \pm 0,18$	0,59 (0,28-0,86)
	Grupo 3	$0,54 \pm 0,20$	0,49 (0,35-0,93)
	Todos	$0,54 \pm 0,17$	0,56 (0,24-0,93)
Leptina no LCR (ng/ml)	Grupo 1	$0,42 \pm 0,11$	0,42 (0,25-0,60)
	Grupo 2	$0,43 \pm 0,15$	0,35 (0,26-0,66)
	Grupo 3	$0,45 \pm 0,18$	0,41 (0,17-0,80)
	Todos	$0,43 \pm 0,14$	0,40 (0,17-0,80)
Relação LCR/S de Leptina	Grupo 1	$0,016 \pm 0,003$	0,016 (0,011-0,022)
	Grupo 2	$0,018 \pm 0,010$	0,014 (0,009-0,036)
	Grupo 3	$0,017 \pm 0,004$	0,017 (0,008-0,023)
	Todos	$0,017 \pm 0,006$	0,016 (0,008-0,036)
Relação LCR/S de Leptina (%)	Grupo 1	$1,57 \pm 0,30$	1,59 (1,09-2,22)
	Grupo 2	$1,78 \pm 1,01$	1,43 (0,89-3,65)
	Grupo 3	$1,65 \pm 0,43$	1,69 (0,82-2,27)
	Todos	$1,67 \pm 0,63$	1,59 (0,82-3,65)

NOTA: Não houve diferença estatística entre os grupos em todos os parâmetros analisados ( $p > 0,05$ ).

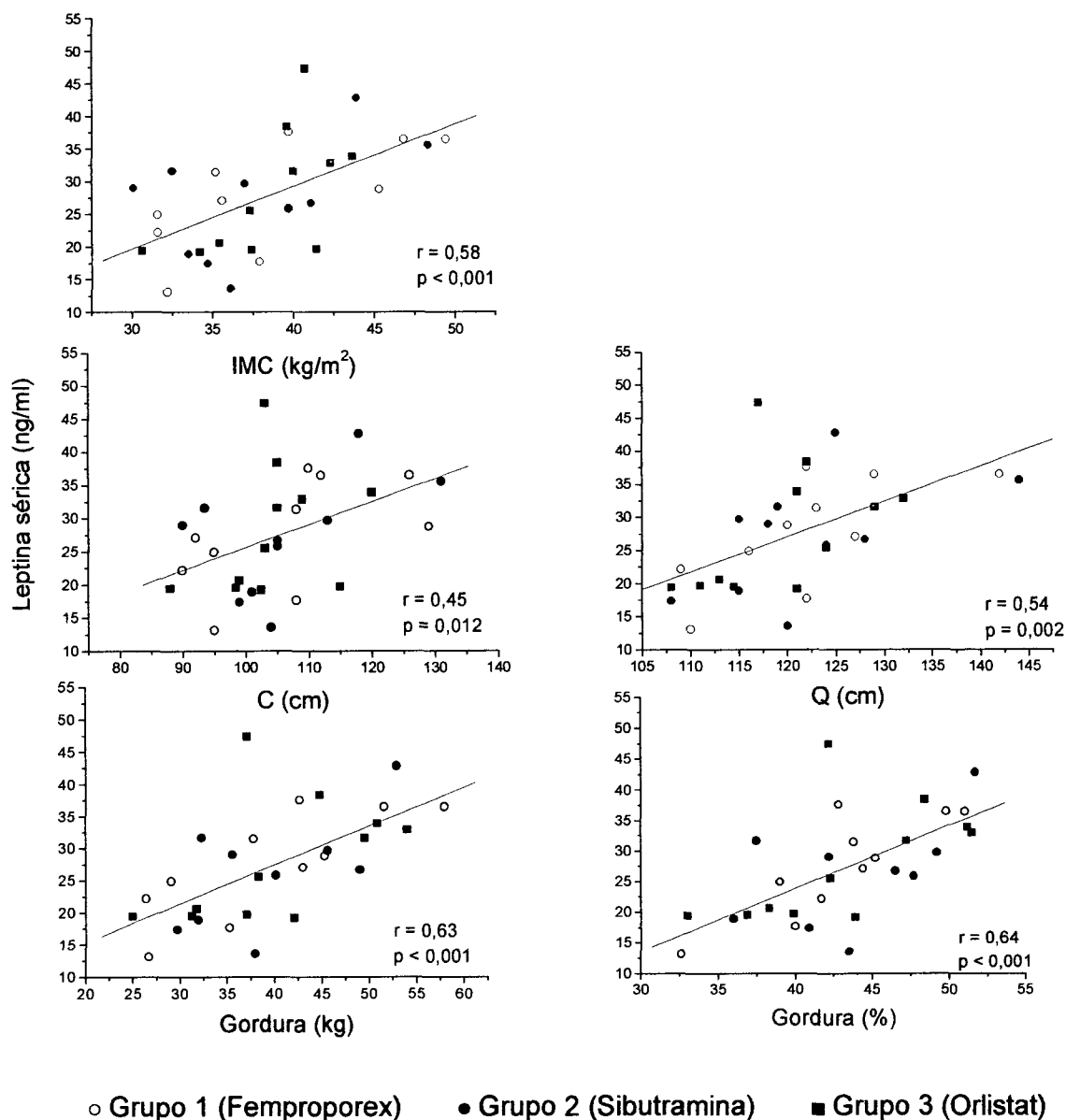
## 4.2 CORRELAÇÕES ANTES DO TRATAMENTO

### 4.2.1 Com a Leptina Sérica

Considerando todas as pacientes, a leptina sérica se correlacionou positivamente com o IMC ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), a circunferência de cintura ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,012$ ), a circunferência de quadril ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ), a gordura em kg ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ) e o percentual de gordura ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$ ), conforme ilustra o gráfico 1. Não houve correlação com a relação C/Q e com a massa magra. Quando

analisadas separadamente nos três grupos de estudo, a correlação com o IMC mostrou-se significativa nos grupos 1 ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,031$ ) e 3 ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,047$ ), enquanto apenas no grupo 1, houve significância estatística nas correlações com a circunferência de quadril ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,025$ ), a gordura em kg ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,006$ ) e o percentual de gordura ( $r = 0,84$ ;  $p = 0,002$ ). As correlações com a circunferência de cintura, a relação C/Q e a massa magra não foram significativas em nenhum grupo isoladamente. O anexo 6 mostra todos os coeficientes de correlação entre a leptina sérica e os parâmetros antropométricos nos grupos de estudo.

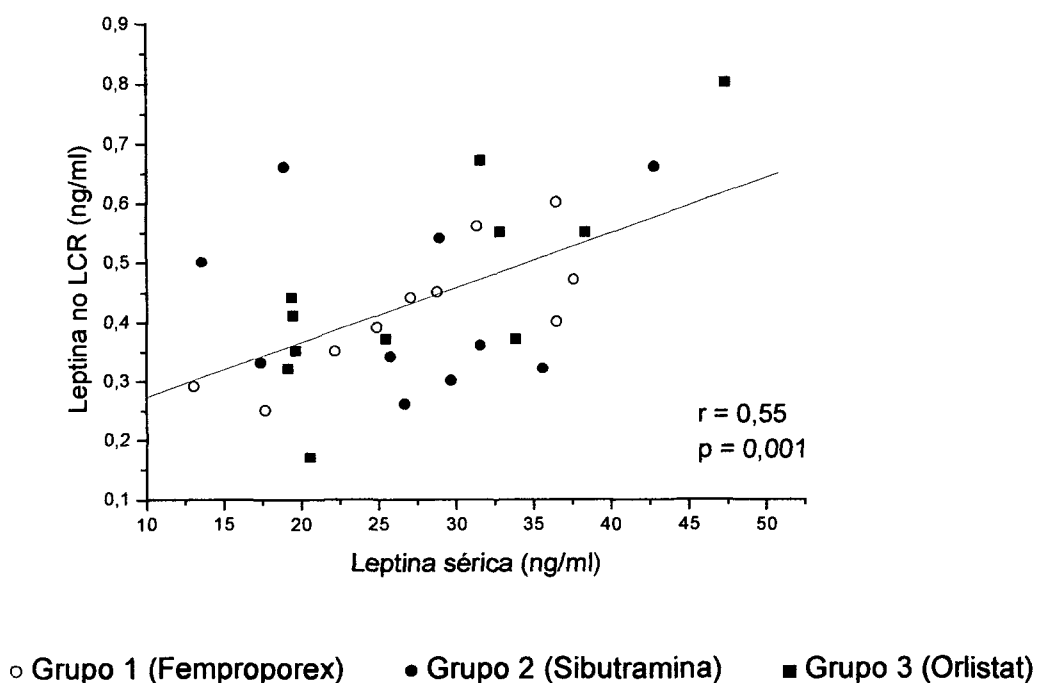
**GRÁFICO 1 – CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ANTES DO TRATAMENTO**



#### 4.2.2 Com a Leptina no LCR

Na análise de todas as pacientes conjuntamente, não houve correlação significativa com nenhuma variável antropométrica. Na análise em separado, porém, houve correlação da leptina no LCR com o percentual de gordura no grupo 1 ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,047$ ). Quando todas as pacientes foram analisadas, a leptina no LCR se correlacionou positivamente com a leptina sérica ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ), conforme demonstra o gráfico 2. A correlação com a leptina sérica corrigida pela gordura corporal foi semelhante ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ). Considerando os grupos isoladamente, essas correlações também foram significativas no grupo 1 ( $r = 0,80$ ;  $p = 0,006$  para a leptina sérica e  $r = 0,78$ ;  $p = 0,008$  para a leptina sérica/kg gordura corporal) e no grupo 3 ( $r = 0,79$ ;  $p = 0,003$  para a leptina sérica e  $r = 0,74$ ;  $p = 0,010$  para a leptina sérica/kg gordura corporal). O anexo 7 mostra todos os coeficientes de correlação da leptina no LCR com os diversos parâmetros antropométricos e com a leptina sérica nos grupos de estudo.

GRÁFICO 2 – CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR ANTES DO TRATAMENTO



#### 4.2.3 Com a Relação LCR/S de Leptina

Ao se considerar todas as pacientes, a relação LCR/S de leptina se correlacionou negativamente com o IMC ( $r = - 0,37$ ;  $p = 0,039$ ) e o percentual de gordura ( $r = - 0,38$ ;  $p = 0,038$ ), conforme mostra o gráfico 3. Não houve correlação com a circunferência de cintura, a relação C/Q, a gordura em kg e a massa magra. Considerando cada grupo separadamente, apenas no grupo 1 observou-se significância nas correlações negativas com a circunferência de quadril ( $r = - 0,67$ ;  $p = 0,034$ ) e com o percentual de gordura ( $r = - 0,67$  e  $p = 0,033$ ). O gráfico 4 demonstra a correlação negativa da relação LCR/S com a leptina sérica ( $r = - 0,46$ ;  $p = 0,009$ ) e a correlação positiva com a leptina no LCR ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,011$ ), quando todas as pacientes foram analisadas. Essas correlações foram também significativas no grupo 2 ( $r = - 0,68$ ;  $p = 0,029$  para a leptina sérica e  $r = 0,67$ ;  $p = 0,035$  para a leptina no LCR). O anexo 8 mostra todos os coeficientes de correlação da relação LCR/S de leptina com os parâmetros antropométricos e com a leptina sérica e no LCR nos grupos de estudo.

GRÁFICO 3 – CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM O IMC E A GORDURA CORPORAL ANTES DO TRATAMENTO

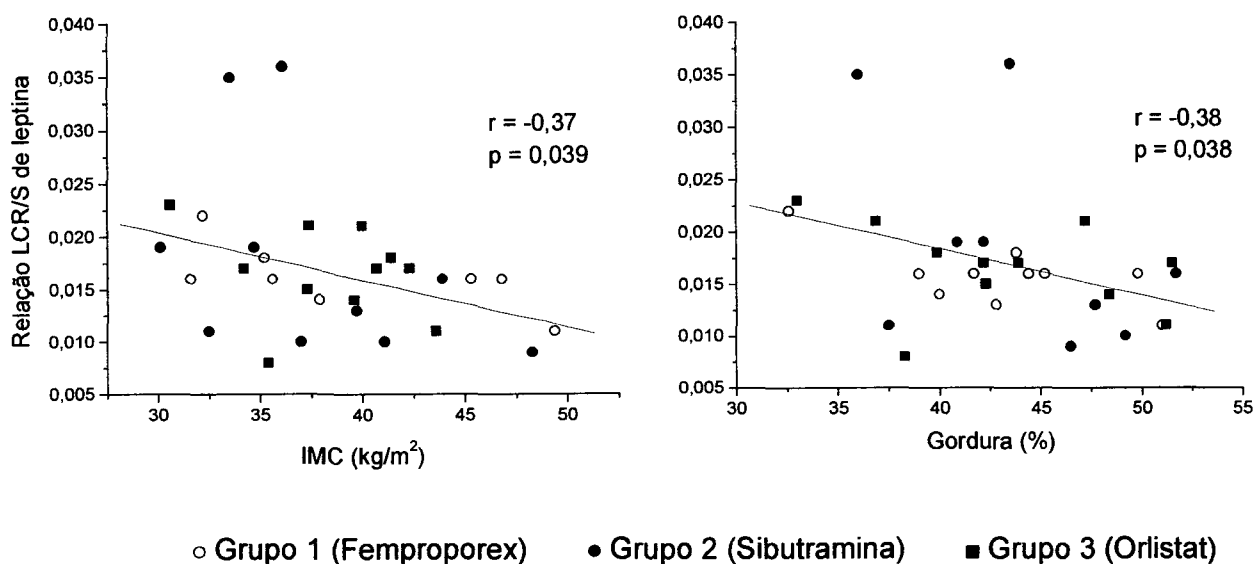
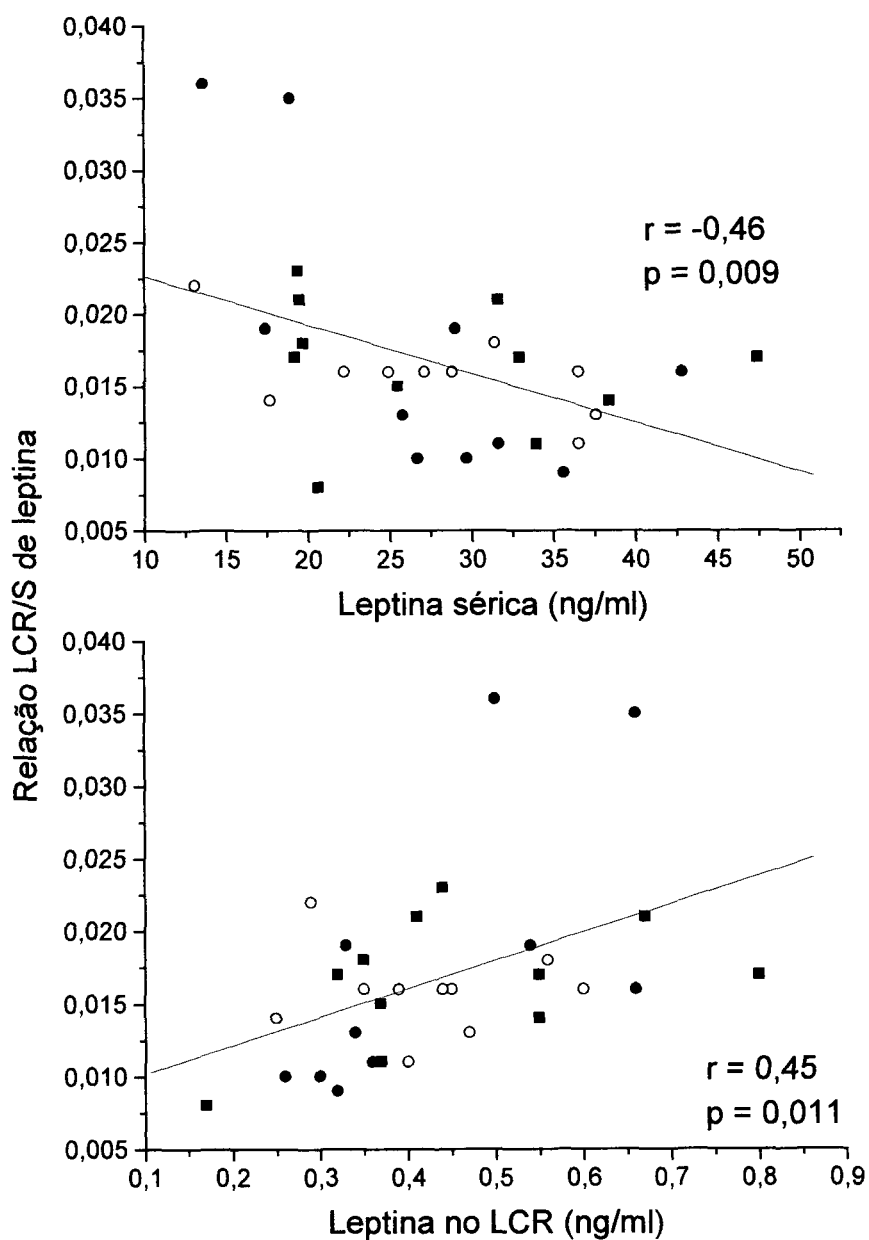


GRÁFICO 4 – CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR ANTES DO TRATAMENTO



○ Grupo 1 (Femproporex)    ● Grupo 2 (Sibutramina)    ■ Grupo 3 (Orlistat)

### 4.3 CARACTERÍSTICAS DEPOIS DO TRATAMENTO

Todas as pacientes perderam peso no período do estudo ( $67 \pm 11$  dias), tendo o emagrecimento variado de 2,5 a 14,8 kg. A perda média de peso foi de  $6,8 \pm 3,2$  kg, correspondendo à diminuição de  $7,0 \pm 3,0\%$  do peso inicial. A diferença entre o peso inicial e o final foi significativa em todas as pacientes e em cada grupo separadamente ( $p < 0,0001$ , quando consideradas todas as pacientes). Não houve diferença estatística na perda de peso entre os 3 grupos. A redução do IMC foi de  $2,7 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>, sendo a diferença entre o IMC inicial e o final estatisticamente significativa em todas as pacientes e em cada grupo separadamente ( $p < 0,0001$ , quando consideradas todas as pacientes). Não houve diferença estatística na redução do IMC entre os 3 grupos.

A tabela 3 mostra as variáveis antropométricas antes e após o tratamento, além da diferença entre os valores finais e os iniciais, nos 3 grupos de estudo. O gráfico 5 demonstra individualmente a diminuição do peso e do IMC nas mulheres estudadas.

TABELA 3 - VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

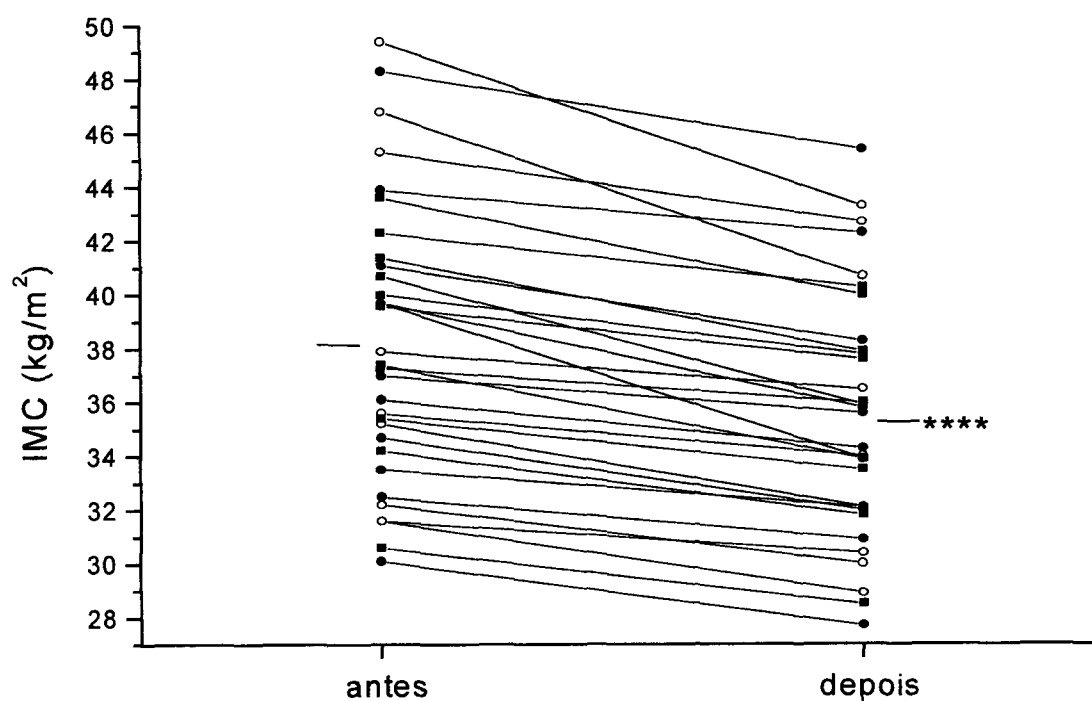
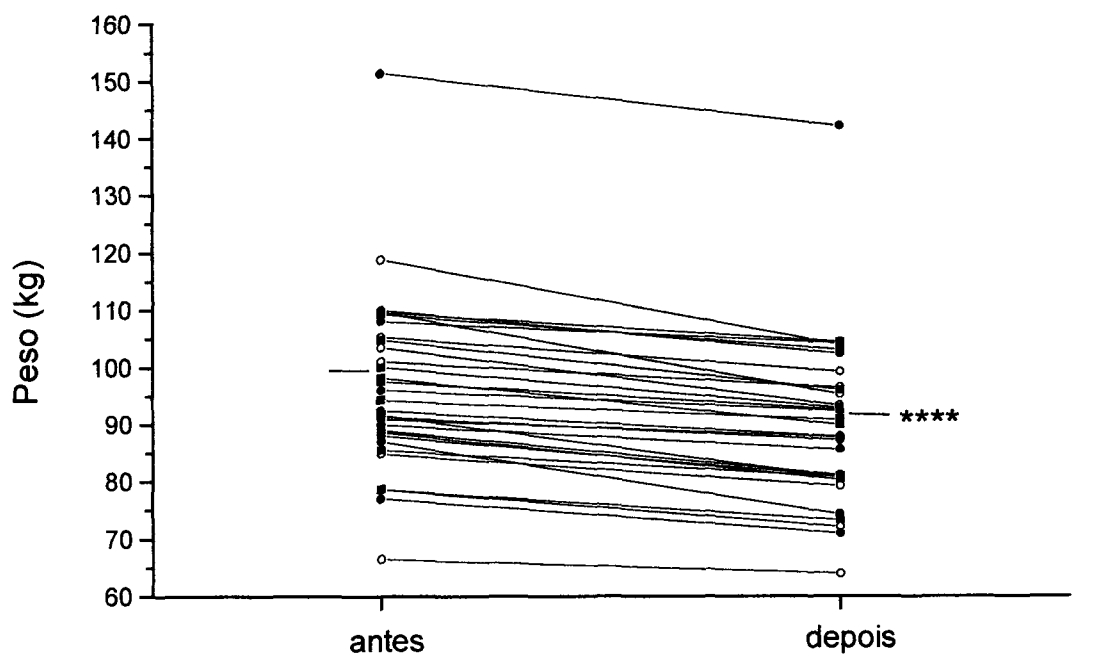
VARIÁVEIS	GRUPOS	ANTES	DEPOIS	VARIAÇÃO
Peso (kg)	Grupo 1	94,9 ± 15,7	<sup>(1)</sup> 87,3 ± 12,8	-7,6 ± 4,3
	Grupo 2	99,1 ± 20,8	<sup>(1)</sup> 92,9 ± 20,4	-6,3 ± 2,9
	Grupo 3	96,2 ± 9,7	<sup>(1)</sup> 89,6 ± 9,9	-6,6 ± 2,2
	Todos	96,7 ± 15,5	<sup>(1)</sup> 89,9 ± 14,6	-6,8 ± 3,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	38,5 ± 6,6	<sup>(1)</sup> 35,4 ± 5,3	-3,1 ± 1,8
	Grupo 2	37,7 ± 5,6	<sup>(1)</sup> 35,3 ± 5,4	-2,4 ± 1,3
	Grupo 3	38,4 ± 3,9	<sup>(1)</sup> 35,7 ± 3,6	-2,7 ± 1,0
	Todos	38,2 ± 5,2	<sup>(1)</sup> 35,5 ± 4,6	-2,7 ± 1,4
C (cm)	Grupo 1	106,5 ± 13,7	<sup>(1)</sup> 98,3 ± 11,8	-8,2 ± 3,2
	Grupo 2	106,0 ± 12,1	<sup>(1)</sup> 100,9 ± 13,0	<sup>(2)</sup> -5,1 ± 3,9
	Grupo 3	104,4 ± 8,5	<sup>(1)</sup> 99,8 ± 8,1	<sup>(2)</sup> -4,6 ± 1,7
	Todos	105,6 ± 11,2	<sup>(1)</sup> 99,7 ± 10,8	-5,9 ± 3,4
Q (cm)	Grupo 1	122,0 ± 9,6	<sup>(1)</sup> 115,5 ± 8,4	-6,5 ± 5,0
	Grupo 2	121,6 ± 9,7	<sup>(1)</sup> 117,2 ± 9,6	-4,5 ± 4,4
	Grupo 3	119,3 ± 7,5	<sup>(1)</sup> 114,3 ± 8,4	-5,0 ± 2,1
	Todos	120,9 ± 8,7	<sup>(1)</sup> 115,6 ± 8,6	-5,3 ± 3,9
C/Q	Grupo 1	0,88 ± 0,10	0,85 ± 0,09	-0,02 ± 0,03
	Grupo 2	0,87 ± 0,07	0,86 ± 0,08	-0,01 ± 0,03
	Grupo 3	0,88 ± 0,07	0,88 ± 0,08	-0,00 ± 0,02
	Todos	0,87 ± 0,08	<sup>(1)</sup> 0,86 ± 0,08	-0,01 ± 0,03

NOTA: Os valores são média ± DP.

(1)  $p < 0,05$  vs. antes do tratamento.

(2)  $p < 0,05$  vs. grupo 1.

GRÁFICO 5 - VALORES INDIVIDUAIS DE PESO E IMC ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO



○ Grupo 1 (Femproporex)    ● Grupo 2 (Sibutramina)    ■ Grupo 3 (Orlistat)

— Média

\*\*\*\*  $p < 0,0001$

Analisando todas as pacientes, houve perda significativa de gordura corporal de  $3,9 \pm 2,2$  kg ( $p < 0,0001$ ), o que resultou numa redução também significativa do percentual de gordura de  $1,4 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,01$ ). Analisando cada grupo separadamente, a gordura em kg diminuiu significativamente em todos os grupos, mas a redução do percentual de gordura só foi significativa no grupo 2 (queda de  $1,6 \pm 1,7\%$ ,  $p < 0,05$ ). Não houve diferença estatística entre os 3 grupos em relação à diminuição da gordura em kg e em porcentagem. A tabela 4 demonstra as variáveis de composição corporal antes e após o tratamento, bem como a diferença entre os valores finais e os iniciais dessas variáveis, nos 3 grupos estudados. O gráfico 6 demonstra, individualmente, a queda da gordura em kg e em porcentagem, nas mulheres estudadas.

TABELA 4 - VARIÁVEIS DENSITOMÉTRICAS DE COMPOSIÇÃO CORPORAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

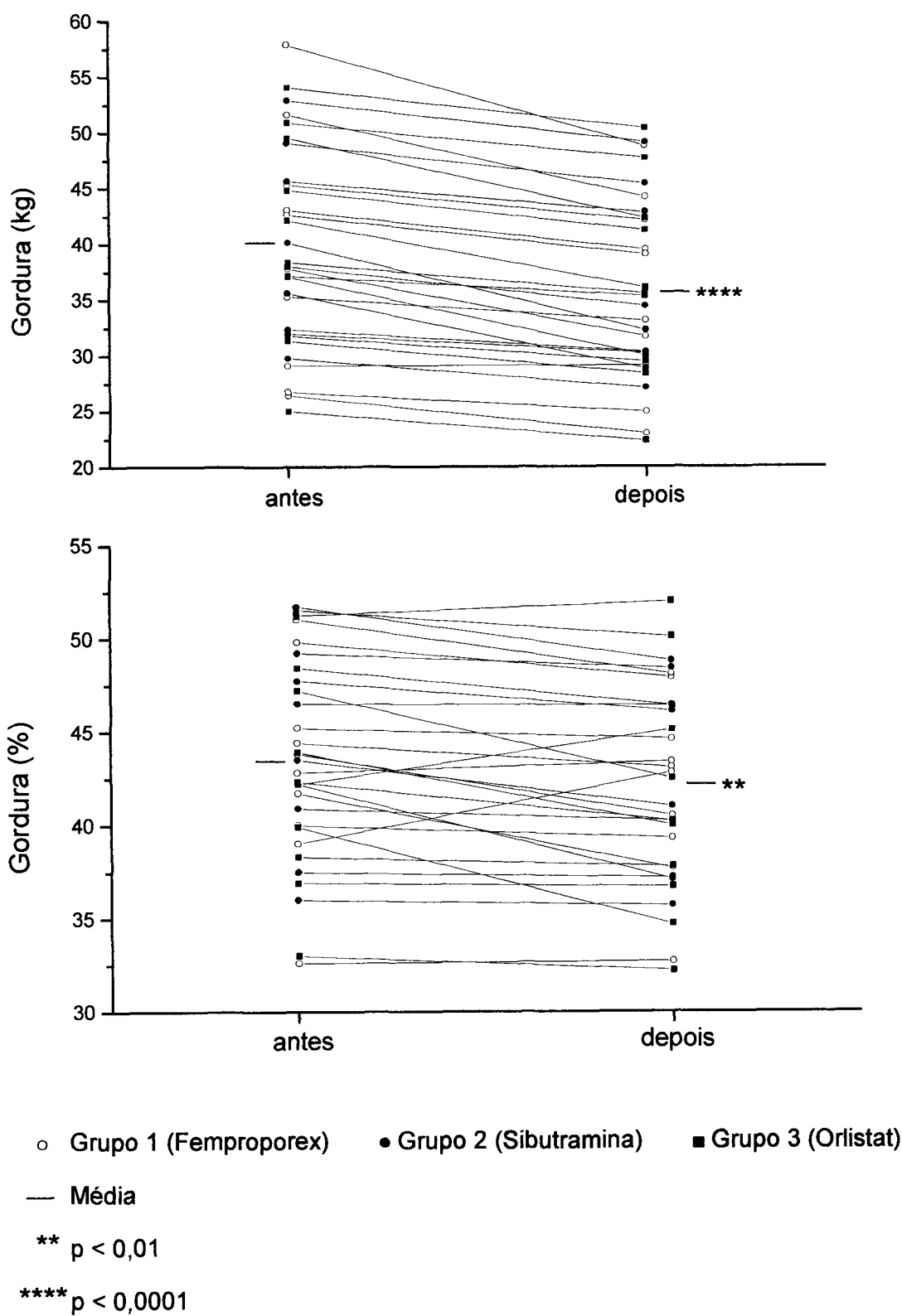
VARIÁVEIS	GRUPOS	ANTES	DEPOIS	VARIAÇÃO <sup>(1)</sup>
Gordura (kg)	Grupo 1	$39,6 \pm 10,6$	<sup>(2)</sup> $35,5 \pm 8,5$	$-4,0 \pm 2,7$
	Grupo 2	$39,5 \pm 8,1$	<sup>(2)</sup> $35,6 \pm 8,1$	$-3,9 \pm 2,1$
	Grupo 3	$40,2 \pm 9,1$	<sup>(2)</sup> $36,2 \pm 8,6$	$-3,9 \pm 1,9$
	Todos	$39,8 \pm 9,0$	<sup>(2)</sup> $35,8 \pm 8,1$	$-3,9 \pm 2,2$
Gordura (%)	Grupo 1	$43,0 \pm 5,3$	$42,0 \pm 4,7$	$-1,0 \pm 2,3$
	Grupo 2	$43,9 \pm 5,3$	<sup>(2)</sup> $42,3 \pm 5,2$	$-1,6 \pm 1,7$
	Grupo 3	$43,2 \pm 6,0$	$41,6 \pm 6,3$	$-1,6 \pm 2,4$
	Todos	$43,3 \pm 5,4$	<sup>(2)</sup> $42,0 \pm 5,3$	$-1,4 \pm 2,1$
Massa Magra (kg)	Grupo 1	$51,3 \pm 6,1$	<sup>(2)</sup> $48,2 \pm 5,5$	$-3,1 \pm 2,2$
	Grupo 2	$49,8 \pm 5,0$	$47,9 \pm 5,6$	$-1,9 \pm 2,5$
	Grupo 3	$51,9 \pm 2,6$	$49,9 \pm 4,7$	$-2,0 \pm 3,0$
	Todos	$51,1 \pm 4,6$	<sup>(2)</sup> $48,8 \pm 5,2$	$-2,3 \pm 2,6$

NOTA: Os valores são média  $\pm$  DP.

(1) Não houve diferença estatística entre os 3 grupos de estudo.

(2)  $p < 0,05$  vs. antes do tratamento.

GRÁFICO 6 - VALORES INDIVIDUAIS DE GORDURA CORPORAL ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO



A tabela 5 mostra os níveis de leptina no soro e no LCR e a relação LCR/S de leptina antes e após o tratamento.

A leptina sérica diminuiu significativamente com o tratamento, em média 30,2% (de  $27,6 \pm 8,6$  para  $19,1 \pm 7,3$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ), em todas as pacientes. A redução da leptina sérica também foi significativa em cada grupo separadamente (grupo 1: de  $27,6 \pm 8,3$  para  $18,4 \pm 6,0$  ng/ml,  $p < 0,001$ ; grupo 2: de  $27,1 \pm 8,8$  para  $17,2 \pm 7,2$  ng/ml,  $p < 0,001$ ; grupo 3: de  $28,0 \pm 9,5$  para  $21,6 \pm 8,3$  ng/ml,  $p < 0,01$ ). O gráfico 7 mostra, individualmente, a redução da leptina sérica com o tratamento nas mulheres estudadas. Não houve diferença estatística entre os grupos ao se analisar a diferença entre os valores após o tratamento e os valores iniciais de leptina sérica de cada grupo (gráfico 8).

A leptina sérica corrigida pela gordura corporal não apresentou alterações significativas (todas as pacientes: de  $0,54 \pm 0,17$  para  $0,53 \pm 0,14$  ng/ml/kg gordura corporal; grupo 1: de  $0,54 \pm 0,15$  para  $0,51 \pm 0,10$  ng/ml/kg; grupo 2: de  $0,53 \pm 0,18$  para  $0,46 \pm 0,13$  ng/ml/kg; grupo 3: de  $0,54 \pm 0,20$  para  $0,59 \pm 0,16$  ng/ml/kg). O gráfico 9 mostra os valores individuais da leptina/kg gordura corporal antes e após o tratamento. Não houve diferença estatística entre os grupos ao se analisar as variações da leptina/kg gordura corporal de cada grupo (gráfico 10).

A leptina no LCR também diminuiu significativamente, em média 41,4% (de  $0,43 \pm 0,14$  para  $0,25 \pm 0,11$ ;  $p < 0,0001$ ), em todas as pacientes. O gráfico 11 mostra individualmente a redução da leptina no LCR com o tratamento nas mulheres estudadas. A diminuição da leptina no LCR também foi significativa em cada grupo separadamente (grupo 1: de  $0,42 \pm 0,11$  para  $0,31 \pm 0,12$  ng/ml,  $p < 0,01$ ; grupo 2: de  $0,43 \pm 0,15$  para  $0,24 \pm 0,12$  ng/ml,  $p < 0,0001$ ; grupo 3: de  $0,45 \pm 0,18$  para  $0,22 \pm 0,08$  ng/ml,  $p < 0,0001$ ). No grupo 3, que usou orlistat, a redução foi maior, sendo estatisticamente diferente do grupo 1 (50,7 vs. 28,2%;  $p = 0,006$ ), conforme ilustra o gráfico 12.

A relação LCR/S de leptina não se alterou significativamente com o tratamento (de  $0,017 \pm 0,006$  para  $0,015 \pm 0,009$ ;  $p > 0,05$ ) na análise em conjunto de todas as pacientes. Quando analisado cada grupo separadamente, porém, observou-se

redução significativa dessa relação no grupo 3, em média de 33,3% (de  $0,017 \pm 0,004$  para  $0,011 \pm 0,005$ ;  $p < 0,01$ ). Nos outros dois grupos, não houve alterações significativas da relação LCR/S de leptina com o tratamento (grupo 1: de  $0,016 \pm 0,003$  para  $0,017 \pm 0,006$ , aumento de 11,9%; grupo 2: de  $0,018 \pm 0,010$  para  $0,017 \pm 0,013$ , queda de 7,6%). O gráfico 13 apresenta os valores individuais da relação LCR/S de leptina antes e após o tratamento. O gráfico 14 demonstra as variações da relação LCR/S de leptina dos 3 grupos de estudo. Houve diferença entre a variação do grupo 1 e do grupo 3 ( $p = 0,006$ ). A diferença entre as variações do grupo 2 e do grupo 3 chegou muito próximo do nível de significância estatística ( $p = 0,06$ ), sendo que, ao se excluir o ponto aberrante inferior do grupo 2, a significância estatística foi observada ( $p = 0,005$ ).

TABELA 5 - NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO, LCR E RELAÇÃO LCR/S ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

VARIÁVEIS	GRUPOS	ANTES	DEPOIS	VARIAÇÃO (%)
Leptina Sérica (ng/ml)	Grupo 1	$27,6 \pm 8,3$	$18,4 \pm 6,0$	<sup>(1)</sup> $-32,4 \pm 14,1$
	Grupo 2	$27,1 \pm 8,8$	$17,2 \pm 7,2$	<sup>(1)</sup> $-35,8 \pm 18,6$
	Grupo 3	$28,0 \pm 9,5$	$21,6 \pm 8,3$	<sup>(2)</sup> $-23,2 \pm 14,7$
	Todos	$27,6 \pm 8,6$	$19,1 \pm 7,3$	<sup>(3)</sup> $-30,2 \pm 16,3$
Leptina Sérica (ng/ml/kg gordura)	Grupo 1	$0,54 \pm 0,15$	$0,51 \pm 0,10$	$0,21 \pm 25,5$
	Grupo 2	$0,53 \pm 0,18$	$0,46 \pm 0,13$	$-7,0 \pm 37,2$
	Grupo 3	$0,54 \pm 0,20$	$0,59 \pm 0,16$	$14,5 \pm 33,7$
	Todos	$0,54 \pm 0,17$	$0,53 \pm 0,14$	$3,3 \pm 32,5$
Leptina no LCR (ng/ml)	Grupo 1	$0,42 \pm 0,11$	$0,31 \pm 0,12$	<sup>(2)</sup> $-28,2 \pm 19,3$
	Grupo 2	$0,43 \pm 0,15$	$0,24 \pm 0,12$	<sup>(3)</sup> $-44,3 \pm 12,2$
	Grupo 3	$0,45 \pm 0,18$	$0,22 \pm 0,08$	<sup>(3)</sup> $-50,7 \pm 12,9$
	Todos	$0,43 \pm 0,14$	$0,25 \pm 0,11$	<sup>(3)</sup> $-41,4 \pm 17,5$
Relação LCR/S de Leptina	Grupo 1	$0,016 \pm 0,003$	$0,017 \pm 0,006$	$11,9 \pm 42,1$
	Grupo 2	$0,018 \pm 0,010$	$0,017 \pm 0,013$	$-7,6 \pm 27,8$
	Grupo 3	$0,017 \pm 0,004$	$0,011 \pm 0,005$	<sup>(2)</sup> $-33,3 \pm 22,5$
	Todos	$0,017 \pm 0,006$	$0,015 \pm 0,009$	$-10,4 \pm 36,0$
Relação LCR/S de Leptina (%)	Grupo 1	$1,57 \pm 0,30$	$1,72 \pm 0,62$	$11,9 \pm 42,1$
	Grupo 2	$1,78 \pm 1,01$	$1,69 \pm 1,27$	$-7,6 \pm 27,8$
	Grupo 3	$1,65 \pm 0,43$	$1,09 \pm 0,47$	<sup>(2)</sup> $-33,3 \pm 22,5$
	Todos	$1,67 \pm 0,63$	$1,49 \pm 0,87$	$-10,4 \pm 36,0$

NOTA: Os valores são média  $\pm$  DP.

(1)  $p < 0,001$ ; diferença valores finais vs. iniciais

(2)  $p < 0,01$

(3)  $p < 0,0001$

GRÁFICO 7 - VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA SÉRICA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

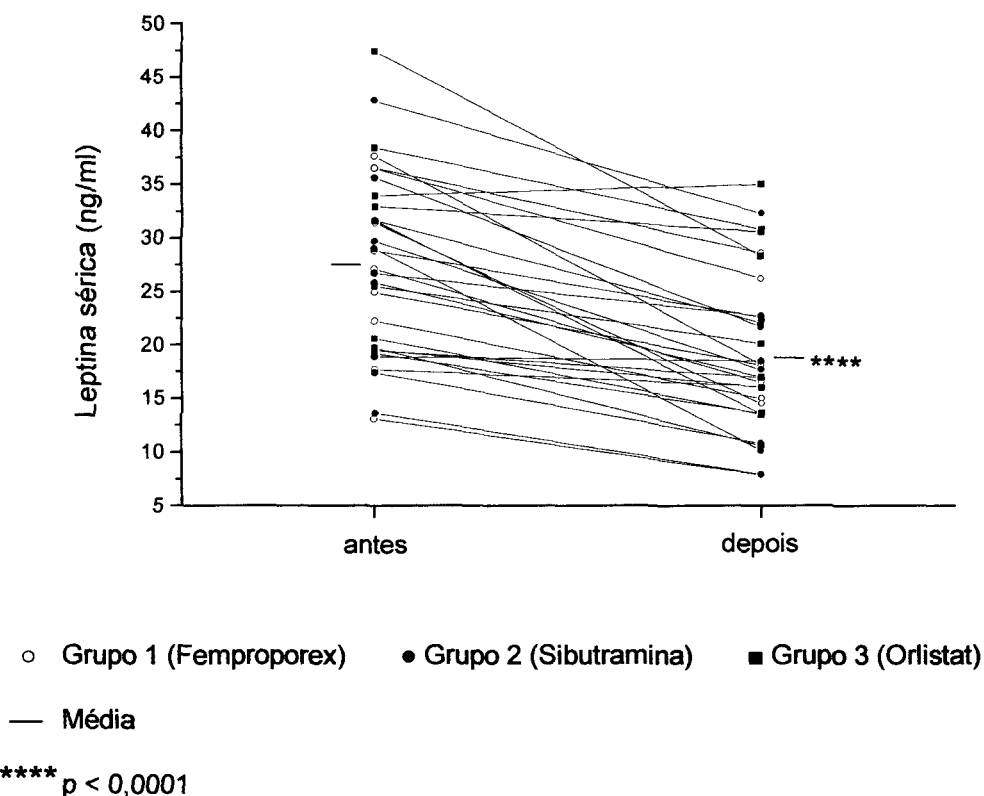
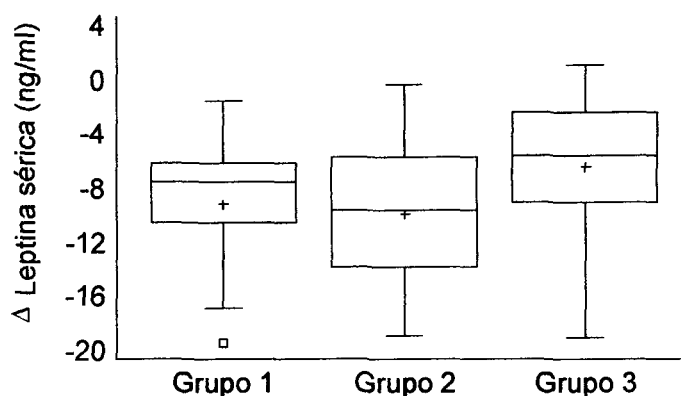


GRÁFICO 8 - VARIAÇÃO DA LEPTINA SÉRICA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO



NOTA: Os retângulos do gráfico se estendem do 25º ao 75º percentis. As linhas horizontais dentro dos retângulos indicam as medianas (50º percentis). Os sinais de "+" no interior dos retângulos indicam as médias. As linhas verticais se estendem a partir dos retângulos até os valores mínimos e máximos em cada amostra. Pontos aberrantes suspeitos são pontos além de 1,5 vezes o intervalo interquartil (diferença entre o 75º e o 25º percentis) acima e abaixo dos retângulos e são mostrados como quadrados pequenos.

Δ diferença entre os valores finais e os iniciais.

GRÁFICO 9 - VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA SÉRICA/KG GORDURA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

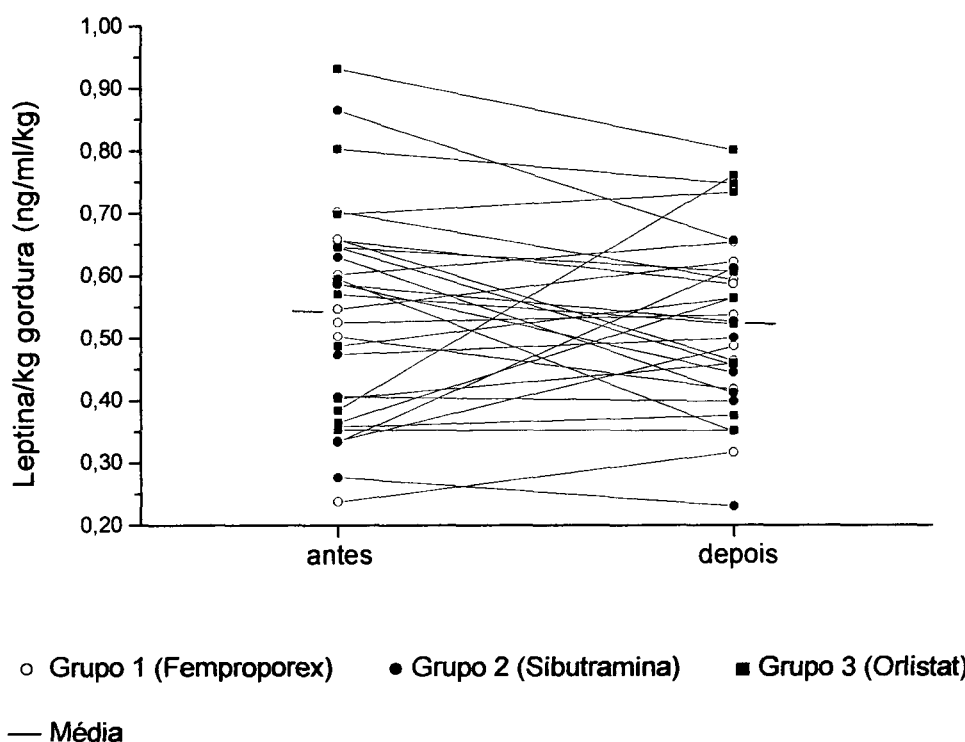
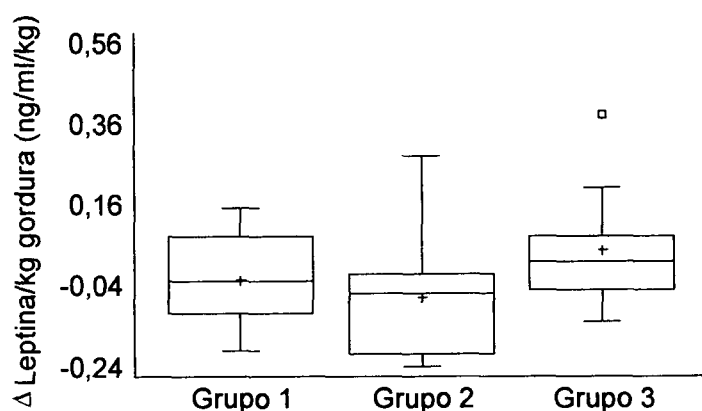


GRÁFICO 10 - VARIAÇÃO DA LEPTINA SÉRICA/KG DE GORDURA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO



NOTA: Os retângulos do gráfico se estendem do 25º ao 75º percentis. As linhas horizontais dentro dos retângulos indicam as medianas (50º percentis). Os sinais de "+" no interior dos retângulos indicam as médias. As linhas verticais se estendem a partir dos retângulos até os valores mínimos e máximos em cada amostra, a não ser no caso de pontos externos ou soltos que são mostrados separadamente. Pontos aberrantes suspeitos são pontos além de 1,5 vezes o intervalo interquartil (diferença entre o 75º e o 25º percentis) acima e abaixo dos retângulos e são mostrados como quadrados pequenos.  $\Delta$  diferença entre os valores finais e os iniciais.

GRÁFICO 11 - VALORES INDIVIDUAIS DE LEPTINA NO LCR ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

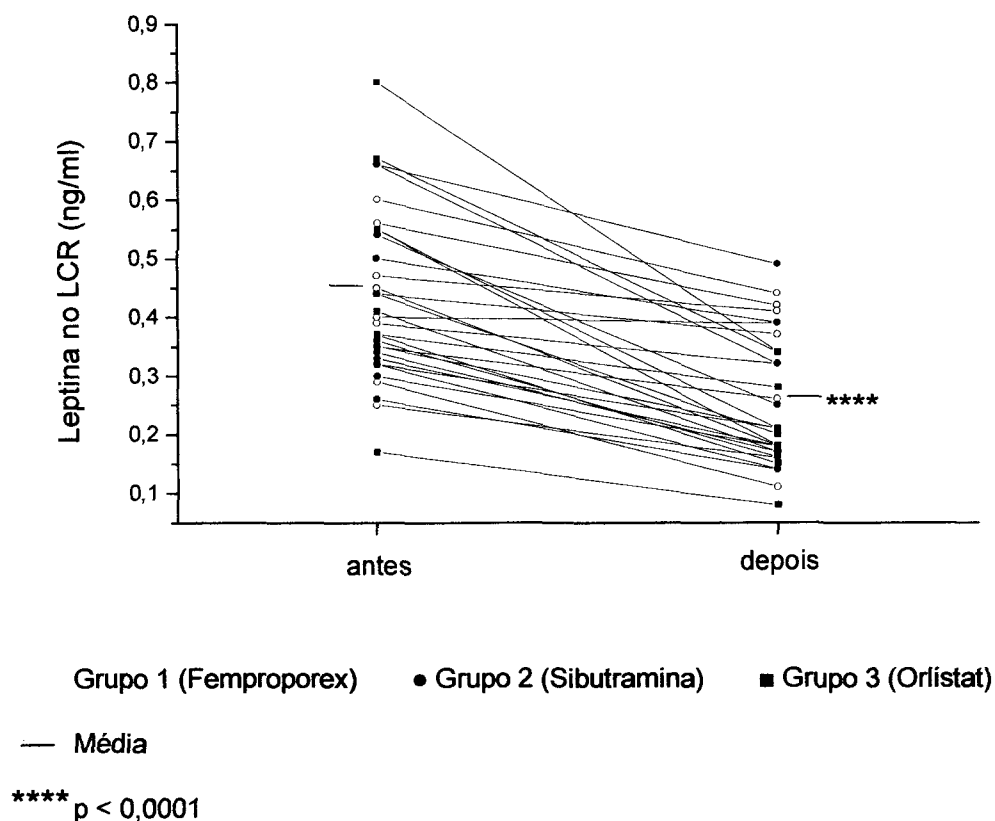
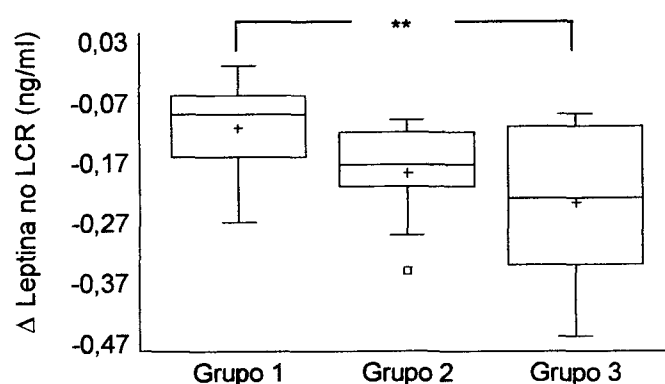


GRÁFICO 12 - VARIAÇÃO DA LEPTINA NO LCR NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO



NOTA: Os retângulos do gráfico se estendem do 25º ao 75º percentis. As linhas horizontais dentro dos retângulos indicam as medianas (50º percentis). Os sinais de "+" no interior dos retângulos indicam as médias. As linhas verticais se estendem a partir dos retângulos até os valores mínimos e máximos em cada amostra, a não ser no caso de pontos externos ou soltos que são mostrados separadamente. Pontos aberrantes suspeitos são pontos além de 1,5 vezes o intervalo interquartil (diferença entre o 75º e o 25º percentis) acima e abaixo dos retângulos e são mostrados como quadrados pequenos. Δ diferença entre os valores finais e os iniciais; \*\* p = 0,006.

GRÁFICO 13 - VALORES INDIVIDUAIS DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA ANTES E DEPOIS DO TRATAMENTO

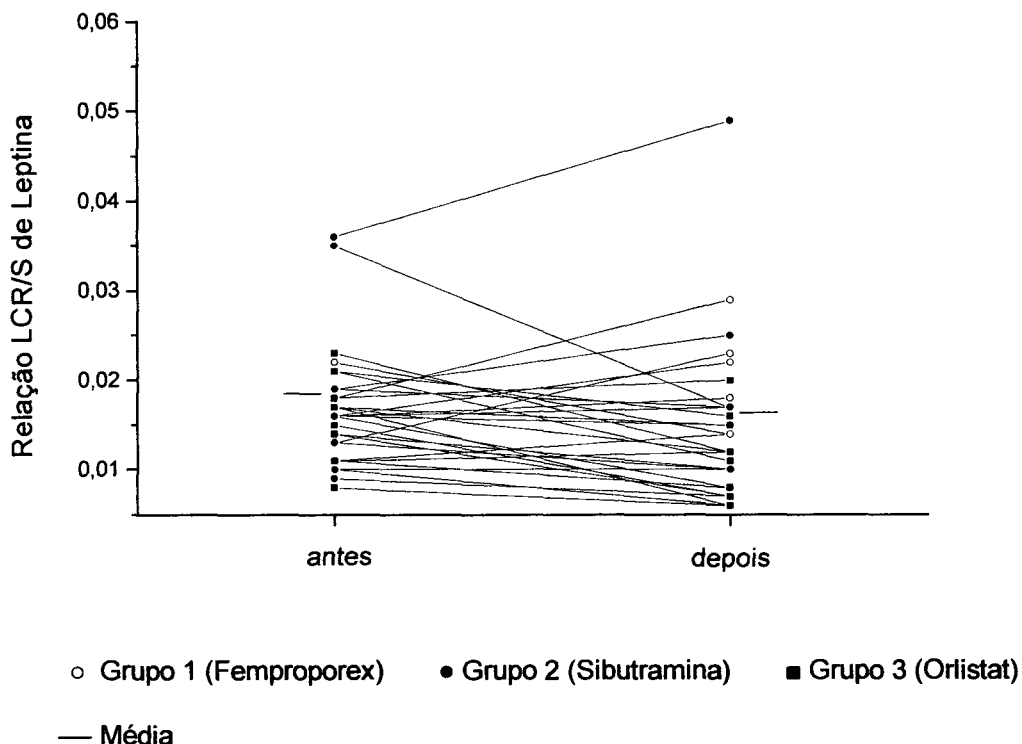
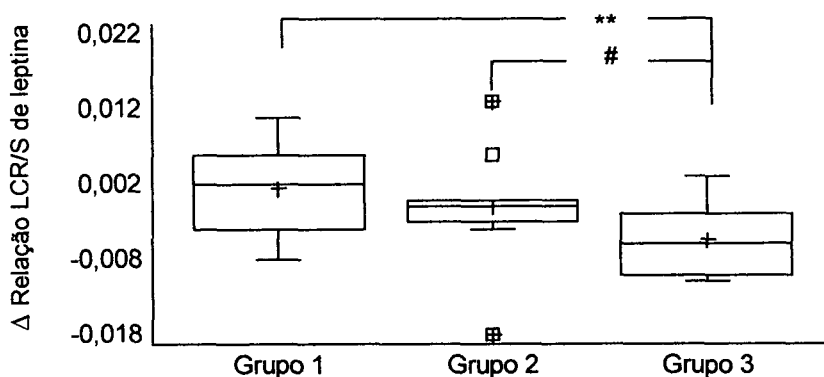


GRÁFICO 14 - VARIAÇÃO DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA NOS 3 GRUPOS DE ESTUDO



NOTA: Os retângulos do gráfico se estendem do 25º ao 75º percentis. As linhas horizontais dentro dos retângulos indicam as medianas (50º percentis). Os sinais de "+" no interior dos retângulos indicam as médias. As linhas verticais se estendem a partir dos retângulos até os valores mínimos e máximos em cada amostra, a não ser no caso de pontos externos ou soltos que são mostrados separadamente. Pontos aberrantes suspeitos são pontos além de 1,5 vezes o intervalo interquartil (diferença entre o 75º e o 25º percentis) acima e abaixo dos retângulos e são mostrados como quadrados pequenos. Pontos aberrantes são pontos além de 3,0 vezes o intervalo interquartil acima e abaixo dos retângulos e são mostrados como quadrados pequenos com sinais de "+" no seu interior.

Δ diferença entre os valores finais e os iniciais; \*\*  $p = 0,006$ ; #  $p = 0,06$ , mas  $p = 0,005$  com a exclusão do ponto aberrante inferior do grupo 2.

## 4.4 CORRELAÇÕES DEPOIS DO TRATAMENTO

### 4.4.1 Com a Leptina Sérica

Analisando todas as pacientes, a leptina sérica se correlacionou positivamente com o IMC ( $r = 0,69$ ;  $p < 0,0001$ ), as circunferências de cintura ( $r = 0,55$ ;  $p = 0,001$ ) e de quadril ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,007$ ), a gordura em kg ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,0001$ ) e o percentual de gordura ( $r = 0,79$ ;  $p < 0,0001$ ), o que pode ser visualizado no gráfico 15. Quando analisado cada grupo isoladamente, a correlação da leptina sérica com o IMC foi significativa em todos os grupos (grupo 1:  $r = 0,83$  e  $p = 0,003$ ; grupo 2:  $r = 0,75$  e  $p = 0,012$ ; grupo 3:  $r = 0,63$  e  $p = 0,040$ ), assim como a correlação com a gordura em kg (grupo 1:  $r = 0,86$  e  $p = 0,001$ ; grupo 2:  $r = 0,80$  e  $p = 0,009$ ; grupo 3:  $r = 0,78$  e  $p = 0,005$ ). A correlação com a circunferência de cintura foi significativa no grupo 1 ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,041$ ) e no grupo 2 ( $r = 0,69$ ;  $p = 0,029$ ), enquanto a correlação com a circunferência de quadril foi significativa apenas no grupo 1 ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,004$ ). A correlação da leptina sérica com o percentual de gordura apresentou significância estatística no grupo 1 ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,0001$ ) e no grupo 3 ( $r = 0,91$ ;  $p = 0,0001$ ). Todos os coeficientes de correlação entre a leptina sérica pós-tratamento e os parâmetros antropométricos nos 3 grupos de estudo são exibidos no anexo 9.

### 4.4.2 Com a Leptina no LCR

A leptina no LCR não se correlacionou com as variáveis antropométricas, exceto no grupo 1, em que a leptina no LCR se correlacionou com o percentual de gordura ( $r = 0,68$ ;  $p = 0,031$ ). A leptina no LCR pós-tratamento não se correlacionou com a leptina sérica na análise em conjunto das pacientes ou de cada grupo separadamente, conforme ilustra o gráfico 16. O anexo 10 mostra todos os coeficientes de correlação entre a leptina no LCR pós-tratamento e os diversos parâmetros antropométricos e a leptina sérica nos grupos de estudo.

GRÁFICO 15 - CORRELAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA SÉRICA E VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS DEPOIS DO TRATAMENTO

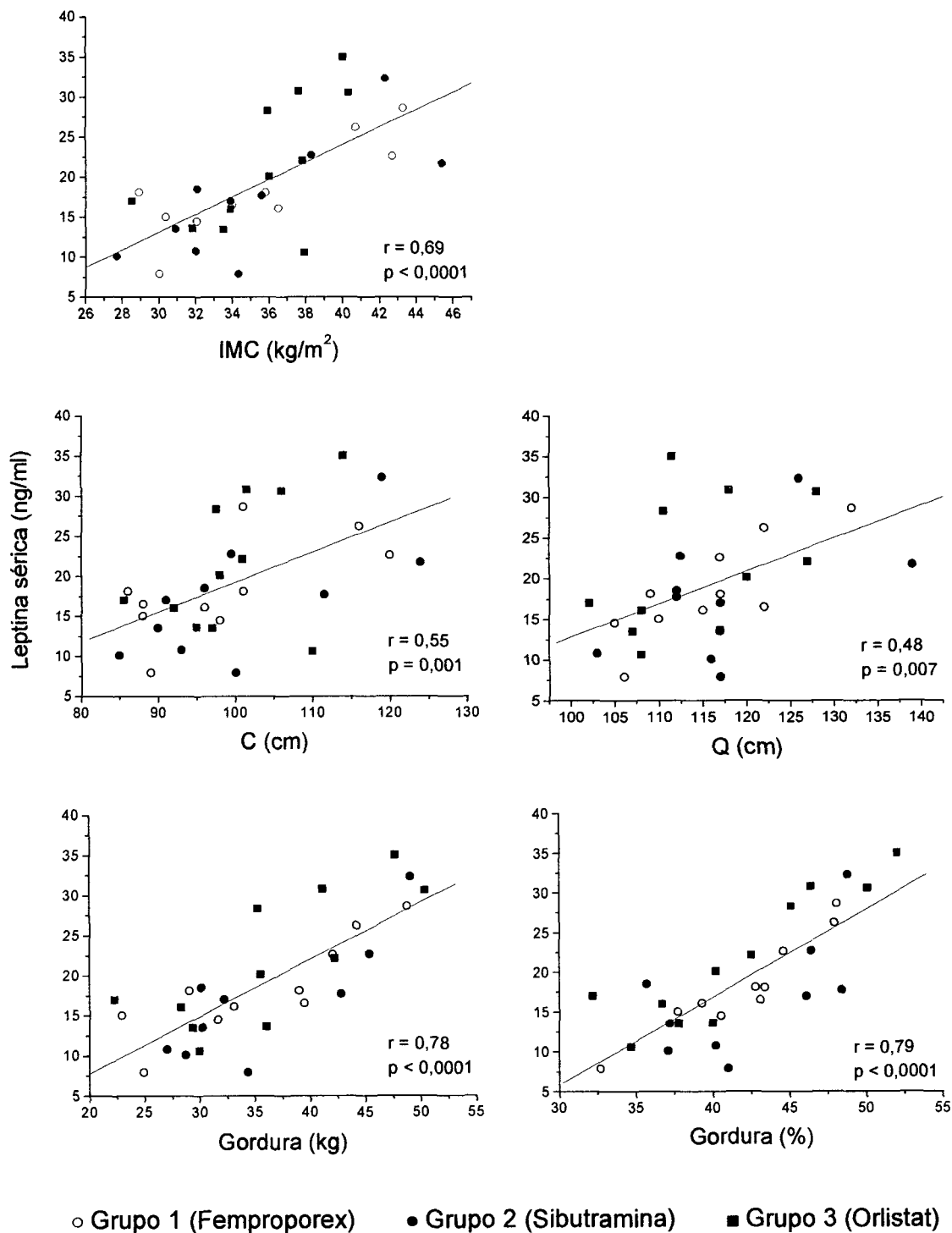
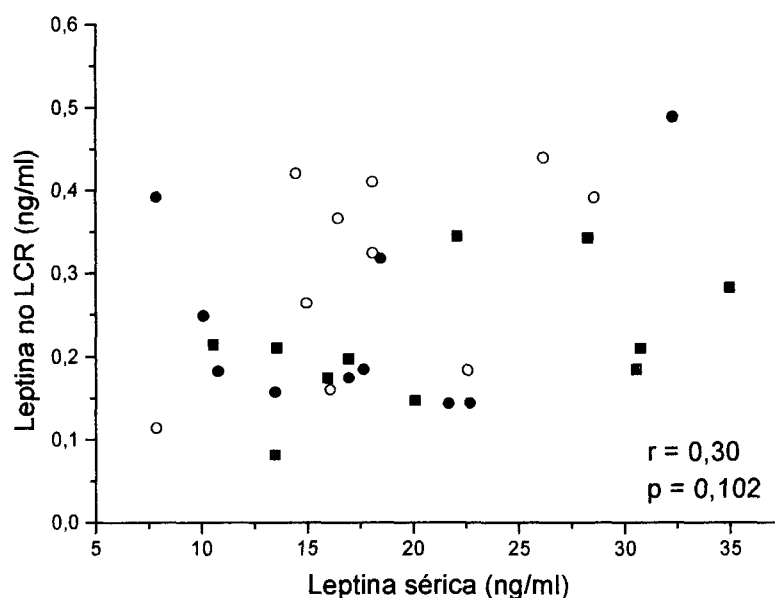


GRÁFICO 16 - CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS DE LEPTINA NO LCR E SORO DEPOIS DO TRATAMENTO



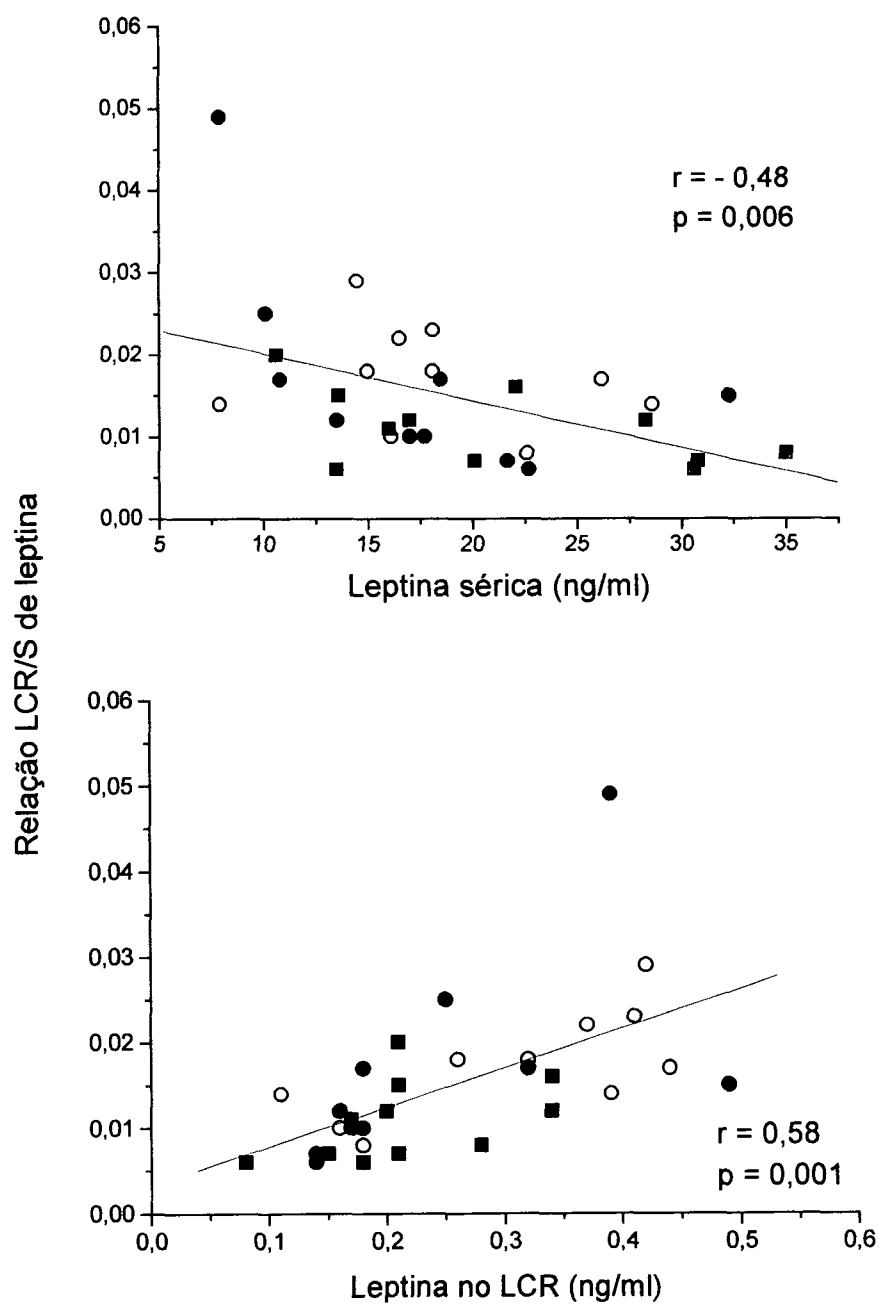
○ Grupo 1 (Femproporex)    ● Grupo 2 (Sibutramina)    ■ Grupo 3 (Orlistat)

#### 4.4.3 Com a Relação LCR/S de Leptina

A relação LCR/S pós-tratamento de leptina não se correlacionou com nenhuma variável antropométrica. Ao se analisar todos os grupos conjuntamente, observou-se a correlação negativa da relação LCR/S com a leptina sérica ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,006$ ) e a correlação positiva com a leptina no LCR ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,001$ ), demonstradas no gráfico 17. Considerando cada grupo separadamente, as únicas correlações significativas ocorreram com a leptina sérica/kg gordura no grupo 2 ( $r = -0,67$ ;  $p = 0,047$ ) e com a leptina no LCR no grupo 1 ( $r = 0,70$ ;  $p = 0,024$ ). O anexo 11 exibe os coeficientes de correlação da relação LCR/S pós-tratamento de leptina com os parâmetros antropométricos, a leptina sérica e a leptina no LCR nos 3 grupos de estudo.

O anexo 12 mostra todos os dados individuais das participantes desse estudo.

GRÁFICO 17 - CORRELAÇÕES DA RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA COM OS NÍVEIS DE LEPTINA NO SORO E NO LCR DEPOIS DO TRATAMENTO



○ Grupo 1 (Femproporex)    ● Grupo 2 (Sibutramina)    ■ Grupo 3 (Orlistat)

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1 ANTES DO TRATAMENTO

Nesse estudo realizado em mulheres pré-menopausadas foram encontrados níveis séricos de leptina mais baixos que os relatados na literatura em mulheres com grau de obesidade semelhante (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a; ROSENBAUM *et al.*, 1997; NISKANEN *et al.*, 1997; CARANTONI *et al.*, 1999; RISSANEN *et al.*, 1999; LIUZZI *et al.*, 1999; DOUCET *et al.*, 2000). A média da leptina sérica por kg de gordura foi de  $0,54 \pm 0,17$  ng/ml/kg, enquanto outros estudos referiram valores de  $0,81 \pm 0,05$  ng/ml/kg (DOUCET *et al.*, 2000) a  $1,4 \pm 0,1$  ng/ml/kg (ROSENBAUM *et al.*, 1997). A média da leptina/kg de gordura foi maior que 0,80 ng/ml/kg tanto em estudos que utilizaram para aferição da gordura corporal a bioimpedância (NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999; LIUZZI *et al.*, 1999) ou a hidrodensitometria (ROSENBAUM *et al.*, 1997; CARANTONI *et al.*, 1999; DOUCET *et al.*, 2000). No entanto, vários estudos observaram uma grande heterogeneidade dos níveis de leptina entre indivíduos com o mesmo IMC (MAFFEI *et al.*, 1995) e mesmo percentual de gordura (CONSIDINE *et al.*, 1996a; OSTLUND JR. *et al.*, 1996; LIUZZI *et al.*, 1999). Alguns obesos têm níveis extremamente elevados de leptina, enquanto outros apresentam níveis semelhantes aos de indivíduos magros. OSTLUND JR. *et al.* (1996) verificaram que, em indivíduos obesos com percentual de gordura corporal  $> 36,4\%$ , os níveis de leptina eram inferiores a 5 ng/ml em 2 % e inferiores a 10 ng/ml em 8% desses indivíduos. Esses autores sugeriram que a deficiência relativa de leptina pudesse estar presente em uma pequena, mas significativa, proporção de indivíduos obesos. LIUZZI *et al.* (1999) observaram que, em 4% das pacientes obesas estudadas, os níveis de leptina eram inferiores aos esperados de acordo com a gordura corporal. FILOZOF *et al.* (2000) demonstraram que a leptina sérica ajustada pela gordura corporal era menor em pós-obesos do que

controles que nunca foram obesos, reforçando a hipótese de que alguns obesos são deficientes em leptina. Nas pacientes aqui estudadas, todas com percentual de gordura maior que 32,6%, a leptina sérica variou de 13,1 a 47,4 ng/ml, com valores inferiores a 15 ng/ml em 6,5% e inferiores a 20 ng/ml em 29,0% das pacientes. A leptina corrigida pela gordura corporal variou de 0,24 a 0,93 ng/ml/kg, mas apenas 9,7% das pacientes apresentavam leptina/kg gordura corporal acima de 0,80 ng/ml/kg. Assim, nesse estudo, uma proporção maior de pacientes com deficiência relativa de leptina foi encontrado. Alguns investigadores encontraram *linkage* da obesidade grave a regiões flanqueadoras do gene *ob* (CLÉMENT *et al.*, 1996; REED *et al.*, 1996), inferindo que a deficiência de leptina possa ocorrer em pessoas extremamente obesas (MANTZOROS, 1999). Esse estudo compreendeu mulheres com grau de obesidade importante, com 35,5% delas apresentando IMC > 40, o que talvez explicasse a maior frequência de pacientes leptino-deficientes. FAROOQI *et al.* (2001) verificaram que indivíduos heterozigotos para uma mutação no gene *ob* apresentavam níveis séricos de leptina diminuídos. Esses indivíduos eram obesos, mas não tanto como os homozigotos para essa mutação. A deficiência parcial de leptina, em decorrência de uma mutação num dos alelos do gene *ob*, poderia explicar o que foi encontrado nesse estudo; entretanto, a análise genética do gene da leptina não foi realizada.

No presente estudo, a leptina sérica se correlacionou positivamente com as medidas de adiposidade corporal, em especial com a porcentagem de gordura ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,001$ ), em concordância com a literatura (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a; KENNEDY *et al.*, 1997; NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999). Nos estudos que incluíam pacientes de peso normal e obesos, a correlação da leptina sérica com o percentual de gordura foi maior que 0,85 (MAFFEI *et al.*, 1995; CONSIDINE *et al.*, 1996a; KENNEDY *et al.*, 1997), ao passo que, em estudos exclusivamente de obesos, essa correlação foi semelhante à encontrada nesse estudo (NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999).

A leptina sérica se correlacionou positivamente com as circunferências de cintura ( $r = 0,45$ ) e de quadril ( $r = 0,54$ ). Vários estudos verificaram a associação dos

níveis séricos de leptina com a circunferência de quadril, sendo essa associação mais importante do que com a circunferência de cintura (NISKANEN *et al.*, 1997; WADDEN *et al.*, 1998; RISSANEN *et al.*, 1999). A circunferência de quadril é uma medida de gordura subcutânea, enquanto a circunferência de cintura engloba a gordura visceral e a gordura subcutânea abdominal. RISSANEN *et al.* (1999), utilizando a ultra-sonografia para avaliar a distribuição de gordura, observaram que a associação da leptina sérica era fraca com a gordura visceral, intermediária com a gordura subcutânea abdominal e alta com a gordura subcutânea glúteo-femoral, sendo essas associações compatíveis com as diferenças na expressão do RNAm de leptina nestes tecidos (MONTAGUE *et al.*, 1997b). Dessa forma, a maior ou menor correlação da circunferência de cintura com os níveis séricos de leptina pode representar a maior ou menor quantidade de gordura subcutânea abdominal nas pessoas estudadas. Nesse estudo, não houve correlação da leptina sérica com a relação C/Q. Outros estudos em mulheres obesas demonstraram ausência de correlação (WADDEN *et al.*, 1998; RISSANEN *et al.*, 1999), ao passo que, em estudos envolvendo homens e mulheres, a correlação foi negativa (NISKANEN *et al.*, 1997; LIUZZI *et al.*, 1999). Novamente, as diferenças na proporção de gordura visceral e subcutânea na região abdominal podem ser responsáveis por esses achados.

Os níveis de leptina no LCR foram semelhantes aos observados na literatura em obesos (CARO *et al.*, 1996). A leptina no LCR não se correlacionou significativamente com nenhuma variável antropométrica nesse estudo. KOISTINEN *et al.* (1998), estudando homens e mulheres não obesos, não observaram correlação da leptina no LCR com o IMC. Outros pesquisadores, entretanto, encontraram correlação entre a leptina no LCR e as medidas de adiposidade corporal (MANTZOROS *et al.*, 1997c; KROTKIEWSKI *et al.*, 1998; HAGAN *et al.*, 1999). É provável que as diferenças nos resultados encontrados possam ser explicadas por saturação ou defeito intrínseco de transporte da leptina ao SNC (BANKS, 2001a).

Os níveis de leptina no LCR se correlacionaram linearmente com os níveis de leptina sérica ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,001$ ). SCHWARTZ *et al.* (1996), estudando pessoas de

peso normal e obesas, demonstraram uma forte associação não linear da leptina no LCR com a leptina sérica ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ), caracterizada por menor aumento dos níveis no LCR com a elevação dos níveis séricos de leptina a partir de certo limite. O estudo de CARO *et al.* (1996), também com indivíduos de peso normal e obesos, demonstrou uma correlação não linear logarítmica entre a leptina no LCR e no soro no grupo total ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,01$ ), mas ausência de correlação quando avaliados apenas os indivíduos obesos ( $r = 0,27$ ;  $p > 0,1$ ). Esses estudos e outros como o de BANKS *et al.* (1996), GOLDEN *et al.* (1997), KOISTINEN *et al.* (1998) e BURGUERA *et al.* (2000), sugeriram um mecanismo saturável de transporte da leptina ao SNC como explicação para a leptino-resistência aparente dos indivíduos obesos. No estudo de WIEDENHÖFT *et al.* (1999), em crianças com vários níveis de IMC, observou-se também essa correlação não linear da leptina no LCR com a plasmática ( $r = 0,61$  e  $p < 0,01$ ). HAGAN *et al.* (1999), estudando homens com IMC de  $27,0 \pm 1,0 \text{ kg/m}^2$ , demonstraram uma correlação linear da leptina no LCR com a sérica ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,002$ ). MANTZOROS *et al.* (1997c), num estudo envolvendo mulheres de peso normal e mulheres com anorexia nervosa, também encontraram uma correlação linear da leptina no LCR com a leptina no soro ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,0001$ ). Em conclusão, nas situações onde a leptina sérica é baixa pela menor gordura corporal (homens e mulheres magras), a relação da leptina no LCR com a leptina sérica é forte e linear (HAGAN *et al.*, 1999; MANTZOROS *et al.*, 1997c). Entretanto, quando se estuda indivíduos com diversos graus de adiposidade (SCHWARTZ *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996; WIEDENHÖFT *et al.*, 1999), essa relação parece ser não linear, com aumento dos níveis de leptina no LCR inferior ao esperado pelos altos níveis de leptina sérica. Talvez em estudos exclusivamente de obesos, como esse, a relação dos níveis de leptina no LCR e no soro não seja tão forte, e não seja possível observar essa tendência não linear sugestiva de saturação. Outra possibilidade é a existência de um defeito na capacidade de transporte que não se deva à saturação, condição já referida por BANKS (2001a).

A relação LCR/S de leptina foi em média de 1,7%, valor semelhante ao encontrado nos estudos de CARO *et al.* (1996) e SCHWARTZ *et al.* (1996) em

pessoas obesas (1,1% e 1,3%, respectivamente). A relação LCR/S de leptina é usada para se avaliar o transporte de leptina ao SNC. Esse transporte é dependente do sexo, grau de adiposidade e níveis séricos de leptina, sendo aproximadamente de  $3,9 \pm 0,6\%$  em mulheres e de  $10,1 \pm 1,6\%$  em homens de peso normal (KOISTINEN *et al.*, 1998; WIEDENHÖFT *et al.*, 1999). O estrogênio parece inibir a passagem da leptina através da barreira hemato-encefálica (KASTIN & PAN, 2000), justificando a menor relação LCR/S de leptina nas mulheres apesar dos níveis séricos mais altos. Essa relação é menor em obesos (SCHWARTZ *et al.*, 1996; CARO *et al.*, 1996) e maior em pacientes com anorexia nervosa (MANTZOROS *et al.*, 1997c). O transporte de leptina ao SNC é 4 a 5 vezes maior em indivíduos magros do que em obesos (CARO *et al.*, 1996; SCHWARTZ *et al.*, 1996). Por causa desses dados, foi sugerido que indivíduos obesos apresentam um defeito de transporte da leptina ao SNC, possivelmente devido à saturação.

A relação LCR/S de leptina se correlacionou inversamente com o IMC, o percentual de gordura corporal e a leptina sérica, falando a favor de um defeito de transporte da leptina ao SNC com níveis crescentes de obesidade e leptina sérica, conforme já observado por CARO *et al.* (1996), SCHWARTZ *et al.* (1996) e KOISTINEN *et al.* (1998). A saturação dos transportadores com níveis altos de leptina sérica pode ser uma das explicações para tal fato. Na verdade, os transportadores de leptina no SNC se encontram parcialmente saturados mesmo com níveis séricos normais de leptina. Em camundongos, a taxa de transporte diminui com concentrações séricas superiores a 15,6 ng/ml, níveis pouco acima dos encontrados em animais de peso normal. Estudos de perfusão de cérebros de camundongos com concentrações variadas de leptina demonstraram que existe um defeito intrínseco de transporte de leptina através da barreira hemato-encefálica e não apenas saturação dos transportadores (BANKS, 2001a).

## 5.2 DEPOIS DO TRATAMENTO

A leptina sérica diminuiu significativamente com o emagrecimento induzido pelo tratamento farmacológico, quando avaliada 2 meses após o início desse tratamento. Essa redução foi proporcional à perda de gordura corporal, uma vez que a leptina sérica/kg de gordura não se mostrou diferente antes e após o emagrecimento. NISKANEN *et al.* (1997), observaram que os níveis de leptina traduziam as mudanças na gordura corporal em obesos submetidos à perda de 10,9% de peso corporal, quando avaliados 17 e 57 semanas após o início de dieta hipocalórica. RISSANEN *et al.* (1999), não encontraram mudanças significativas nos níveis de leptina expressos por kg de gordura corporal, após 6 meses de um programa de emagrecimento (dieta hipocalórica com ou sem orlistat) com perda de 9,0% de peso corporal. Em estudos em que se avaliou o efeito do emagrecimento sobre os níveis de leptina sérica em período inferior a 6 semanas ou com ingestão calórica menor que 1000 kcal/dia, a redução da leptina foi maior que a esperada pela perda de peso e gordura corporal (GELDSZUS *et al.*, 1996; WADDEN *et al.*, 1998; CELLA *et al.*, 1999; CARANTONI *et al.*, 1999), refletindo o balanço energético negativo. Para as pacientes aqui estudadas, uma dieta de 1200 kcal/dia foi prescrita, e a avaliação foi realizada após 8 semanas do início do tratamento, sendo esperada a diminuição de leptina de maneira proporcional à redução de gordura corporal. Nenhuma das drogas estudadas (femproporex, sibutramina e orlistat) teve uma ação diferenciada sobre as alterações da leptina sérica do que era esperado pelo emagrecimento, conforme demonstrado em estudos que utilizaram apenas dieta hipocalórica como tratamento (WADDEN *et al.*, 1998; CELLA *et al.*, 1999; NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999).

As correlações da leptina sérica com o IMC e com a gordura corporal, tanto em kg como em porcentagem, foram mais fortes após o emagrecimento. Vários estudos demonstram esse fato (NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999; CELLA *et al.*, 1999; WADDEN *et al.*, 1998). Levanta-se a hipótese de que o balanço energético negativo leva os pacientes a condições nutricionais muito semelhantes,

independentemente de sua situação basal, dessa forma minimizando as diferenças interindividuais, deixando a adiposidade como o componente principal da correlação (CELLA *et al.*, 1999).

A leptina sérica também se correlacionou positivamente com as circunferências de cintura ( $r = 0,55$ ) e de quadril ( $r = 0,48$ ) após o emagrecimento. A melhora da correlação com a circunferência de cintura após o emagrecimento já tinha sido observada (NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999). NISKANEN *et al.* (1997) sugeriram que o emagrecimento poderia afetar a expressão do RNAm para a leptina, com aumento da produção de leptina pela gordura visceral. Uma outra explicação para esse fato poderia ser a perda maior de gordura visceral do que subcutânea com o emagrecimento, com melhora da correlação pelo fato da gordura subcutânea produzir mais leptina. Também não houve correlação significativa com a relação C/Q após o emagrecimento, tal como demonstraram outros estudos (NISKANEN *et al.*, 1997; RISSANEN *et al.*, 1999).

A leptina no LCR diminuiu com o emagrecimento em todas as pacientes, mas essa redução foi significativamente maior no grupo que usou orlistat. KROTKIEWSKI *et al.* (1998), estudando mulheres obesas 2 semanas após dieta de 586 kcal/d, observaram uma diminuição superior a 50% dos níveis de leptina no LCR, semelhante à ocorrida no grupo que usou orlistat. Como o orlistat é minimamente absorvido (ZHI *et al.*, 1999), o seu efeito sobre os níveis de leptina no LCR deve ser através do emagrecimento. As drogas anti-obesidade de ação central não permitiram a redução esperada da leptina no LCR com o emagrecimento, sugerindo um possível efeito facilitador sobre o transporte de leptina para o SNC. Corroborando com essa hipótese, está o fato da relação LCR/S de leptina diminuir significativamente apenas no grupo que usou orlistat, não se alterando significativamente nos outros dois grupos que usaram drogas de ação central. Um fato interessante é que não se observou melhora do transporte de leptina ao SNC com o emagrecimento e diminuição da saturação do sistema de transporte, tal como demonstrado por KROTKIEWSKI *et al.* (1998). No entanto, no estudo sueco, a restrição calórica foi importante, e os níveis de leptina

foram avaliados em apenas 2 semanas após o início da dieta hipocalórica. A leptina sérica se reduziu para níveis inferiores a 15 ng/ml, a leptina no LCR diminuiu mais que 50%, mas a relação LCR/S de leptina aumentou. Numa situação aguda como essa, a leptina tem como função sinalizar ao SNC o balanço energético negativo, sendo compreensível a melhora do transporte de leptina ao SNC por menor saturação dos transportadores. No presente estudo, a restrição calórica não foi tão intensa (1200 kcal/dia), e o período de avaliação foi mais longo (2 meses), com níveis séricos de leptina não tão baixos ( $19,1 \pm 7,3$  ng/ml) a ponto de diminuir a saturação dos transportadores. Os achados desse estudo estão de acordo com o experimento realizado por Kastin e Akerstrom (2000) em camundongos, no qual o jejum diminuiu a relação LCR/S de leptina enquanto a realimentação aumentou essa relação. A redução da relação LCR/S de leptina com o emagrecimento poderia justificar a dificuldade dos obesos em manter uma baixa ingestão calórica. O fato das drogas de ação central impedirem essa queda poderia explicar parcialmente o efeito anorexígeno causado por esses agentes. BANKS (2001b) relatou que a adrenalina e a noradrenalina, agindo sobre os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos, aumentam duas a três vezes o transporte da leptina através da barreira hemato-encefálica em camundongos. A acetilcolina e a serotonina não afetam o transporte. Assim, esse parece ser o mecanismo de ação do femproporex e da sibutramina sobre o transporte da leptina para o SNC, uma vez que ambos aumentam os níveis de noradrenalina na fenda sináptica (BRAY & GREENWAY, 1999a).

Em conclusão, esses resultados sugerem que drogas anorexígenas noradrenérgicas afetam o transporte de leptina ao SNC, fato até então desconhecido (RODRIGUES *et al.*, 2002). Estudos mais detalhados sobre os neurotransmissores e drogas que agem sobre eles, tendo por base esse estudo, poderão ajudar a elucidar os mecanismos de resistência à leptina na obesidade. Ainda mais, o desenvolvimento de novas drogas com ação sobre o transporte de leptina ao SNC provavelmente decorrerá desse conhecimento.

## 6 CONCLUSÕES

- 1 A leptina sérica se relacionou diretamente com o IMC, a gordura corporal e as circunferências de cintura e de quadril, tanto antes quanto após o tratamento.
- 2 A leptina no LCR não se relacionou com nenhuma variável antropométrica nem antes nem após o tratamento, mas apresentou uma relação direta com a leptina sérica antes do tratamento.
- 3 A relação LCR/S de leptina se relacionou inversamente com o IMC e o percentual de gordura antes do tratamento, correlacionando-se também negativamente com a leptina sérica tanto antes quanto após o tratamento.
- 4 Os níveis de leptina sérica diminuíram com o tratamento em todos os grupos de forma semelhante, proporcionalmente à perda de gordura corporal.
- 5 Os níveis de leptina no LCR também se reduziram em todos os grupos, mas de forma mais expressiva no grupo que usou orlistat.
- 6 O transporte de leptina ao SNC diminuiu no grupo que usou orlistat, enquanto nos grupos que usaram femproporex e sibutramina, esse transporte foi mantido.

## GLOSSÁRIO

- db* - gene que codifica o receptor da leptina
- db/db* - camundongo com mutação no gene *db*
- Linkage* - associação de genes com *loci* no mesmo cromossomo, que resulta na tendência desse grupo de genes ser herdada conjuntamente
- ob* - gene que codifica a leptina
- ob/ob* - camundongo com mutação no gene *ob*
- Ob-Ra - forma curta do receptor de leptina, tipo a
- Ob-Rb - forma longa do receptor de leptina, tipo b, sinalizadora
- Ob-Rc - forma curta do receptor de leptina, tipo c
- Ob-Rd - forma curta do receptor de leptina, tipo d
- Ob-Re - forma circulante do receptor de leptina (ausência do domínio transmembrana), tipo e
- Splicing* - remoção de íntrons de um transcrito primário e junção subsequente de éxons na produção de uma molécula de RNA maduro

## REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S.; PRABAKARAN, D.; MANTZOROS, C.; QU, D.; LOWELL, B.; MARATOS-FLIER, E.; FLIER, J. S. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*, v. 382, p. 250-252, 1996.
- AHIMA, R. S.; DUSHAY, J.; FLIER, S. N.; PRABAKARAN, D.; FLIER, J. S. Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J. Clin. Invest.*, v. 99, p. 391-395, 1997.
- BACH, D. S.; RISSANEN, A. M.; MENDEL, C. M.; SHEPHERD, G.; WEINSTEIN, S. P.; KELLY, F.; SEATON, T. B.; PATEL, B.; PEKKARINEN, T. A.; ARMSTRONG, W. F. Absence of cardiac valve dysfunction in obese patients treated with sibutramine. *Obes. Res.*, v. 7, p. 363-369, 1999.
- BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LAIGNEAU, J. P.; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. M. The stomach is a source of leptin. *Nature*, v. 394, p. 790-793, 1998.
- BAI, Y.; ZHANG, S.; KIM, K. S.; LEE, J. K.; KIM, K. H. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J. Biol. Chem.*, v. 271, p. 13939-13942, 1996.
- BANKS, W. A.; KASTIN, A. J.; HUANG, W.; JASPAN, J. B.; MANESS, L. M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, v. 17, p. 305-311, 1996.
- BANKS, W. A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr. Pharm. Des.*, v. 7, p. 125-133, 2001(a).
- BANKS, W. A. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by alpha 1-adrenergic agents. *Brain Res.*, v. 899, p. 209-217, 2001(b).
- BARSH, G. S.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. Genetics of body-weight regulation. *Nature*, v. 404, p. 644-651, 2000.
- BODEN, G.; CHEN, X.; KOLACZYNSKI, J. W.; POLANSKY, M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J. Clin. Invest.*, v. 100, p. 1107-1113, 1997.
- BRAY, G. A.; GREENWAY, F. L. Current and potential drugs for treatment of obesity. *Endocr. Rev.*, v. 20, p. 805-875, 1999 (a).
- BRAY, G. A.; BLACKBURN, G. L.; FERGUSON, J. M.; GREENWAY, F. L.; JAIN, A. K.; MENDEL, C. M.; MENDELS, J.; RYAN, D. H.; SCHWARTZ, S. L.; SCHEINBAUM, M. L.; SEATON, T. B. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes. Res.*, v. 7, p. 189-198, 1999 (b).
- BRAY, G. A.; TARTAGLIA, L. A. Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature*, v. 404, p. 672-677, 2000.
- BURGUERA, B.; COUCE, M. E.; CURRAN, G. L.; JENSEN, M. D.; LLOYD, R. V.; CLEARY, M. P.; PODUSLO, J. F. Obesity is associated with a decreased leptin transport across the blood-brain barrier in rats. *Diabetes*, v. 49, p. 1219-1223, 2000.

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.

CARANTONI, M.; ABBASI, F.; AZHAR, S.; SCHAAF, P.; REAVEN, G. M. Can changes in plasma insulin concentration explain the variability in leptin response to weight loss in obese women with normal glucose tolerance? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 869-872, 1999.

CARLSSON, B.; LINDELL, K.; GABRIELSSON, B.; KARLSSON, C.; BJARNASON, R.; WESTPHAL, 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, p. 159-161, 1996.

CARRO, E.; SEOANE, L.; SENARIS, R.; CASANUEVA, F.; DIEGUEZ, C. Leptin increases in vivo GH responses to GHRH and GHRP-6 in food-deprived rats. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 142, p. 66-70, 2000.

CARULLI, L.; FERRARI, S.; BERTOLINI, M.; TAGLIAFICO, E.; DEL RIO, G. Regulation of *ob* gene expression: evidence for epinephrine-induced suppression in human obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3309-3312, 1999.

CELLA, F.; ADAMI, G. F.; GIORDANO, G.; 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.

CHAGNON, Y. C.; CHUNG, W. K.; PÉRUSSE, L.; CHAGNON, M.; LEIBEL, R. L.; BOUCHARD, C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 23, p. 278-286, 1999.

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

CHEHAB, F. F.; MOUNZIH, K.; LU, R.; LIM, M. E. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. **Science**, v. 275, p. 88-90, 1997.

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 the OB (leptin) receptor. **Science**, v. 271, p. 994-996, 1996.

CLAYTON, P. E.; GILL, M. S.; HALL, C. M.; TILLMANN, V.; WHATMORE, A. J. PRICE, D. A. Serum leptin through childhood and adolescence. **Clin. Endocrinol.**, v. 46, p. 727-733, 1997.

CLÉMENT, K.; GARNER, C.; HAGER, J.; PHILIPPI, A.; LEDUC, C.; CAREY, A.; HARRIS, T. J. R.; JURY, C.; CARDON, L. R.; BASDEVANT, A.; DEMENAI, F.; GUY-GRAND, B.; NORTH, M.; FROGUEL, P. Indication for linkage of the human *ob* gene region with extreme obesity. **Diabetes**, v. 45, p. 687-690, 1996.

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

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

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

COLLINS, S.; KUHN, C. M.; PETRO, A. E.; SWICK, A. G.; CHRUNYK, B. A.; SURWIT, R. S. Role of leptin in fat regulation. *Nature*, v. 380, p. 677, 1996.

CONNOLLY, H. M.; CRARY, J. L.; McGOON, M. D.; HENSRUD, D. D.; EDWARDS, B. S.; EDWARDS, W. D.; SCHAFF, H. V. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N. Engl. J. Med.*, v. 337, p. 581-588, 1997.

CONSIDINE, R. V.; CONSIDINE, E. L.; WILLIAMS, C. J.; NYCE, M. R.; MAGOSIN, S. A.; BAUER, T. L.; ROSATO, E. L.; COLBERG, J.; CARO, J. F. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J. Clin. Invest.*, v. 95, p. 2986-2988, 1995.

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

CONSIDINE, R. V.; CONSIDINE, E. L.; WILLIAMS, C. J.; HYDE, T. M.; CARO, J. F. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the *db/db* mouse and *fa/fa* rat mutations. *Diabetes*, v. 19, p. 992-994, 1996 (b).

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.

DONAHOO, W. T.; JENSEN, D. R.; YOST, T. J.; ECKEL, R. H. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, p. 4139-4143, 1997.

DOUCET, E.; ST. PIERRE, S.; ALMÉRAS, N.; MAURIÈGE, P.; RICHARD, D.; TREMBLAY, A. Changes in energy expenditure and substrate oxidation resulting from weight loss in obese men and women: is there an important contribution of leptin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 1550-1556, 2000.

EL-HASCHIMI, K.; PIERROZ, D. D.; HILEMAN, S. M.; BJØRBÆK, C.; FLIER, J. S. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J. Clin. Invest.*, v. 105, p. 1827-1832, 2000.

ERICKSON, J. C.; CLEGG, K. E.; PALMITER, R. D. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures in mice lacking neuropeptide Y. *Nature*, v. 381, p. 415-418, 1996 (a).

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

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

FAWCETT, R. L.; WAECHTER, A. S.; WILLIAMS, L. B.; ZHANG, P.; LOUIE, R.; JONES, R.; INMAN, M.; HUSE, J.; CONSIDINE, R. V. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits leptin production in subcutaneous and omental adipocytes from morbidly obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 530-535, 2000.

FEI, H.; OKANO, H. J.; LI, C.; LEE, G-H.; ZHAO, C.; DARNELL, R.; FRIEDMAN, J. M. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 94, p. 7001-7005, 1997.

FILOZOF, C. M.; MURÚA, C.; SANCHEZ, M. P.; BRAILOVSKY, C.; PERMAN, M.; GONZALES, C. D.; RAVUSSIN, E. Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. *Obes. Res.*, v. 8, p. 205-210, 2000.

FLASO - FEDERAÇÃO LATINO-AMERICANA DE SOCIEDADES DE OBESIDADE. Consenso Latino-Americano de Obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 43, p. 21-67, 1999.

FORBES, S.; BUL, S.; ROBINSON, B. R.; HOCHGESCHWENDER, U.; BRENNAN, M. B. Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 98, p. 4233-4237, 2001.

FREDERICH, R. C.; HAMANN, A.; ANDERSON, S.; LÖLLMANN, B.; LOWELL, B. B.; FLIER, J. S. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat. Med.*, v. 1, p. 1311-1314, 1995.

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

GARCIA-MAYOR, R. V.; ANDRADE, M. A.; RIOS, M.; LAGE, M.; DIEGUEZ, C.; CASANUEVA, F. F. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, p. 2849-2855, 1997.

GELDSZUS, R.; MAYR, B.; HORN, R.; GEISTHÖVEL, F.; MÜHLEN, A.; BRABANT, G. Serum leptin and weight reduction in female obesity. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 135, p. 659-662, 1996.

GOLDEN, P. L.; MACCAGNAN, T. J.; PARDRIDGE, W. M. Human blood-brain barrier leptin receptor. Binding and endocytosis in isolated human brain microvessels. *J. Clin. Invest.*, v. 99, p. 14-18, 1997.

GRINSPOON, S.; GULICK, T.; ASKARI, H.; LANDT, M.; LEE, K.; ANDERSON, E.; MA, Z.; VIGNATI, L.; BOWSHER, R.; HERZOG, D.; KLIBANSKI, A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 81, p. 3861-3863, 1996.

HAGAN, M. M.; HAVEL, P. J.; SEELEY, R. J.; WOODS, S. C.; EKHATOR, N. N.; BAKER, D. G.; HILL, K. K.; WORTMAN, M. D.; MILLER, A. H.; GINGERICH, R. L.; GERACIOTI Jr, T. D. Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements: covariability with dopamine and cortisol in fasting humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3579-3585, 1999.

HALAAS, 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.

HALAAS, J. L.; BOOZER, C.; BLAIR-WEST, J.; FIDAHUSEIN, N.; DENTON, D. A.; FRIEDMAN, J. M. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, p. 8878-8883, 1997.

HALFORD, J. C.; BLUNDELL, J. E. Separate systems for serotonin and leptin in appetite control. **Ann. Med.**, v. 32, p. 222-232, 2000.

HALLER, C. A.; BENOWITZ, N. L. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 1833-1838, 2000.

HAVEL, P. J.; TOWNSEND, R.; CHAUMP, L.; TEFF, K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. **Diabetes**, v. 48, p. 334-341, 1999.

HEBE BRAND, J.; HEYDEN, J.; DEVOS, R.; KÖPP, W.; HERPERTZ, S.; REMSCHMIDT, H.; HERZOG, W. Plasma concentrations of obese protein in anorexia nervosa. **Lancet**, v. 346, p. 1624-1625, 1995.

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. **J. A. M. A.**, v. 282, p. 1568-1575, 1999.

HISLOP, M. S.; RATANJEE, B. D.; SOULE, S. G.; MARAIS, A. D. Effects of anabolic-androgenic steroid use or gonadal testosterone suppression on serum leptin concentration in men. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 141, p. 40-46, 1999.

HUMMEL, K. P.; DICKIE, M. M.; COLEMAN, D. L. 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.

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 regulatory 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.

KARLSSON, C.; LINDELL, K.; SVENSSON, E.; BERGH, C.; LIND, P.; BILLIG, H.; CARLSSON, L. M. S.; CARLSSON, B. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 4144-4148, 1997.

KASTIN, A. J.; AKERSTROM, V. Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. **Peptides**, v. 21, p. 679-682, 2000.

KASTIN, A. J.; PAN, W. H. Dynamic regulation of leptin entry into brain by the blood-brain barrier. **Regul Pept**, v. 92, p. 37-43, 2000.

KENNEDY, A.; GETTYS, T. W.; WATSON, P.; WALLACE, P.; GANAWAY, E.; PAN, Q.; GARVEY, W. T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 1293-1300, 1997.

KHAN, M. A.; HERZOG, C. A.; ST PETER, J. V.; HARTLEY, G. G.; MADLON-KAY, R.; DICK, C. D.; ASINGER, R. W.; VESSEY, J. T. The prevalence of cardiac valvular insufficiency assessed by transthoracic echocardiography in obese patients treated with appetite-suppressant drugs. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 713-718, 1998.

KLEIN, S.; COPPACK, S. W.; MOHAMED-ALI, V.; LANDT M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. **Diabetes**, v. 45, p. 984-987, 1996.

KOISTINEN, H.A.; KARONEN, S.-L.; IIVANAINEN, M.; KOIVISTO, V. A. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 28, p. 894-897, 1998.

KOLACZYNSKI, J. W.; CONSIDINE, R. V.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; OPENTANOVA, I.; NYCE, M. R.; MYINT, M.; CARO, J.F. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves. **Diabetes**, v. 46, p. 1511-1515, 1996 (a).

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. 4162-4165, 1996 (b).

KOLACZYNSKI, J. W.; NYCE, M. R.; CONSIDINE, R. V.; BODEN, G.; NOLAN, J. J.; HENRY, R.; MUDALIAR, S. R.; OLEFSKY, J.; CARO, J.F. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. Studies in vivo and in vitro. **Diabetes**, v. 45, p. 699-701, 1996 (c).

KOLACZYNSKI, J. W.; GOLDSTEIN, B. J.; CONSIDINE, R. V. Dexamethasone, ob gene, and leptin in humans; effect of exogenous hyperinsulinemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 3895-3897, 1997.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 404, p. 635-643, 2000.

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 anorectic peptide regulated by leptin. **Nature**, v. 393, p.72-76, 1998.

KROTKIEWSKI, M.; HOLMGREN, E.; KARLSSON, U.; CARLSSON, L. M. S.; CARLSSON, B. Weight loss and cerebrospinal-fluid leptin in obesity. **Lancet**, v. 351, p. 415-416, 1998.

LANDT, M.; LAWSON, G. M.; HELGESON, J. M.; DAVILA-ROMAN, V. G.; LADENSON, J. H.; JAFFE, A. S.; HICKNER, R. C. Prolonged exercise decreases serum leptin concentrations. **Metabolism**, v. 46, p. 1109-1112, 1997.

LAUGHLIN, G. A.; YEN, S. S. C. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 318-321, 1997.

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

LICINIO, J.; NEGRÃO, A. B.; MANTZOROS, C.; et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med.*, v. 3, p. 575-579, 1997.

LICINIO, J.; NEGRÃO, 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.

LINDELL, K. **Genes implicated in the development of obesity and obesity-related disease.** Göteborg (Suécia), 2001. 75 f. Tese (Doutorado em Endocrinologia e Metabologia) – Research Centre for Endocrinology and Metabolism, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg University.

LIUZZI, A.; SAVIA, G.; TAGLIAFERRI, M.; LUCANTONI, 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, p. 1066-1073, 1999.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, R. (Ed.). **Anthropometric standardization reference manual.** Champaign: Human Kinetics Books, 1991.

LÖNNQVIST, F.; ARNER, P.; NÖRDFORS, L.; SCHALLING, M. Overexpression of the obese (*ob*) gene in adipose tissue of human obese subjects. *Nature Med.*, v.1, p. 950-953, 1995.

LÖNNQVIST, F.; NÖRDFORS, L.; JANSSON, M.; THÖRNE, A; SCHALLING, M; ARNER, P. Leptin secretion from adipose tissue in women: relationship to plasma levels and gene expression. *J. Clin. Invest.*, v. 99, p. 2398-2404, 1997.

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.

MADEJ, T.; BOGUSKI, M. S.; BRYANT, S.H. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett.*, v. 373, p. 13-18, 1995.

MAFFEI, M.; HALAAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R. E.; LEE, G. H.; ZHANG, Y.; FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S.; KERN, P. A.; FRIEDMAN, J. M. Leptin levels in human and rodents: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.*, v. 1, p.1155-1161, 1995.

MAFFEI, M.; STOFFEL, M.; BARONE, M.; MOON, B.; DAMMERMAN, M.; RAVUSSIN, E.; BOGARDUS, C.; LUDWIG, D. S.; FLIER, J. S.; TALLEY, M.; AUERBACH, S.; FRIEDMAN, J. M. Absence of mutations in the human *Ob* gene in obese/diabetic subjects. *Diabetes*, v. 45, p. 679-682, 1996.

MANESS, L. M.; BANKS, W. A.; KASTIN, A. J. Persistence of blood-to-brain transport of leptin in obese leptin-deficient and leptin receptor-deficient mice. *Brain Res.*, v. 873, p. 165-167, 2000.

MANTZOROS, C. S.; QU, D.; FREDERICH, R. C.; SUSULIC, V. S., LOWELL, B. B.; MARATOS-FLIER, E.; FLIER, J. S. Activation of  $\beta 3$  adrenergic receptor suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes*, v. 45, p. 909-914, 1996.

MANTZOROS, C. S.; VARVARIGOU, A.; KAKLAMANI, V. G.; BERATIS, N. G.; FLIER, J. S. Effect of birth weight and maternal smoking on cord blood leptin concentrations of full-term and pre-term newborns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, p. 2856-2861, 1997 (a).

MANTZOROS, C. S.; FLIER, J. S.; ROGOL, A. D. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 1066-1070, 1997 (b).

MANTZOROS, C.; FLIER, J. S.; LESEM, M. D.; BREWERTON, T. D.; JIMERSON, D. C. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 1845-1851, 1997 (c).

MANTZOROS, C. S.; LIOLIOS, A. D.; TRITOS, N. A. ; KAKLAMANI, V. G.; DOUGERAKIS, D. E.; GRIVEAS, I.; MOSES, A.C.; FLIER, J. S. Circulating insulin concentrations, smoking, and alcohol intake are important independent predictors of leptin in young healthy men. **Obes. Res.**, v. 6, p. 179-186, 1998.

MANTZOROS, C. S. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. **Ann. Intern. Med.**, v. 130, p. 671-680, 1999.

MARTIN, R. L.; PEREZ, E.; YUN-JU, H.; DAWSON JR., R.; MILLARD, W. J. Leptin resistance is associated with hypothalamic leptin receptor mRNA and protein downregulation. **Metabolism**, v. 49, p. 1479-1484, 2000.

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

MASUZAKI, H.; OGAWA, Y.; HOSODA, K.; MIYAWAKI, T.; HANAOKA, I.; HIRAOKA, J.; YASUNO, A.; NISHIMURA, H.; YOSHIMASA, Y.; NISHI, S.; NAKAO, K. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasma leptin levels in Cushing's syndrome. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 2542-2547, 1997 (b).

MATOS, A. F. G. Tratamento da obesidade: anorexígenos. In: HALPERN, A.; MATOS, A. F. G.; SUPLICY, H. L.; MANCINI, M. C.; ZANELLA, M. T. (Org.). **Obesidade**. São Paulo: Lemos, 1998. p. 281-296.

McNEELY, W.; BENFIELD, P. Orlistat. **Drugs**, v. 56, p. 241-249, 1998.

MERCER, J. G.; HOGGARD, N.; WILLIAMS, L. M.; LAWRENCE, C. B.; HANNAH, L. T., TRAYHURN, P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. **FEBS Lett.**, v. 387, p. 113-116, 1996.

MIZUNO, T. M.; MOBBS, C. V. Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. **Endocrinology**, v. 140, p. 814-817, 1999.

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 regional fat distribution. **Diabetes**, v. 45, p. 342-347, 1997 (b).

MORASH, B.; LI, A.; MURPHY, P. R.; WILKINSON, M.; UR, E. Leptin gene expression in the brain and pituitary gland. **Endocrinology**, v. 140, p. 5995-5998, 1999.

NAPPO, S. A.; CARLINI, E. A. Anoréticos: situação atual no Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 38, p. 69-75, 1994.

NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 44, p. 205-214, 2000.

NISKANEN, L. K.; HAFFNER, S.; KARHUNEN, L.; TURPEINEN, A.; MIETTINEN, H.; UUSITUPA, M. I. J. Serum leptin in obesity is related to gender and body fat topography but does not predict successful weight loss. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 137, p. 61-67, 1997.

NISOLI, E.; CARRUBA, M. O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. **Obesity Rev.**, v. 1, p. 127-139, 2000.

NONOGAKI, K.; STRACK, A. M.; DALLMAN, M. F.; TECOTT, L. H. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. **Nature Med.**, v. 4, p. 1152-1156, 1998.

OLLMANN, M.M.; WILSON, B. D.; YANG, Y-K.; KERNS, J. A.; CHEN, Y.; GANTZ, I.; BARSCH, G. S. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. **Science**, v. 278, p. 135-138, 1997.

OSTLUND JR., 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, p. 3909-3913, 1996.

OZATA, M.; OZDEMIR, I. C.; LICINIO, J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3686-3695, 1999.

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.

PELLEYMOUNTER, M. A.; CULLEN, M. J.; BAKER, M. B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science**, v. 269, p. 540-543, 1995.

REED, D. R.; DING, Y.; XU, W.; CATHER, C.; GREEN, E. D.; PRICE, R. A. Extreme obesity may be linked to markers flanking the human ob gene. **Diabetes**, v. 45, p. 691-694, 1996.

REICHLIN, S. Editorial: is leptin a secretion of the brain? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 2267-2269, 1999.

RISSANEN, P.; MÄKIMATTILA, S.; VEHMAS, T.; TAAVITSAINEN, M.; RISSANEN, A. Effect of weight loss and regional fat distribution on plasma leptin concentration in obese women. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 23, p. 645-649, 1999.

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.; SUPLCY, 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.**, 2002 (aceito para publicação).

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.; NICOLSON, M.; HIRSCH, J.; MURPHY, E.; CHU, F.; LEIBEL, R. L. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 82, p. 3647-3654, 1997.

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 (a).

ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R. L. The role of leptin in human physiology. **N. Engl. J. Med.**, v. 341, p. 913-914, 1999 (b).

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.

SAAD, M. F.; RIAD-GABRIEL, M. G.; KHAN, A.; SHARMA, A.; MICHAEL, R.; JINAGOUDA, S. D.; BOYADJIAN, R.; STEIL, G. M. Diurnal and ultradian rhythmicity of plasma leptin: effects of gender and adiposity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, p. 453-459, 1998.

SCHOELLER, D. A.; CELLA, L. K.; SINHA, M. K.; CARO, J. F. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. **J. Clin. Invest.**, v. 100, p. 1882-1887, 1997.

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 Jr, D.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, p. 661-671, 2000.

SCISLOWSKI, P. W. D.; TOZZO, E.; ZHANG, Y.; PHANEUF, S.; PREVELIGE, R.; CINCOTTA, A. H. Biochemical mechanisms responsible for the attenuation of diabetic and obese conditions in ob/ob mice treated with dopaminergic agonists. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 23, p. 425-431, 1999.

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

SINHA, M. K.; OPENTANOVA, I.; OHANNESIAN, J. P.; KOLACZYNSKI, J. W.; HEIMAN, M. L.; HALE, J.; BECKER, G. W.; BOWSHER, R. R.; STEPHENS, T. W.; CARO, J. F. Evidence of free and bound leptin in human circulation: studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. **J. Clin. Invest.**, v. 98, p. 1277-1282, 1996 (b).

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.

STEPHENS, T. W.; BASINSKI, M.; BRISTOW, P. K.; BUE-VALLESKEY, J. M.; BURGETT, S. G., CRAFT, L.; HALE, J.; HOFFMAN, J.; HSIUNG, H. M.; KRIACIUNAS, A.; MACKELLAR, W.; ROSTECK JR, P. R.; SCHONER, B.; SMITH, D.; TINSLEY, F. C.; ZHANG, X-Y; HEIMAN, M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. **Nature**, v. 377, p. 530-532, 1995.

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

SUTER, K. J.; POHL, C. R.; WILSON, M. E. Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in agonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 808-814, 2000.

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.

THOMAS, S. A.; PRESTON, J. E.; WILSON, M. R.; FARRELL, C. L.; SEGAL, M. B. Leptin transport at the blood-cerebrospinal fluid barrier using the perfused sheep choroid plexus model. *Brain Res.*, v. 895, p. 283-290, 2001.

THORNTON, J. E.; CHEUNG, C. C.; CLIFTON, D. K.; STEINER, R. A. Regulation of hypothalamic proopiomelanocortin mRNA by leptin in ob/ob mice. *Endocrinology*, v. 138, p. 5063-5066, 1997.

VAISSE, C.; HALAAS, J. L.; HORVATH, C. M.; DARNELL, Jr. J. E.; STOFFEL, M.; FRIEDMAN, J. M. Leptin activation of STAT3 in the hypothalamus of wild-type and ob/ob mice but not db/db mice. *Nat. Genet.*, v. 14, p. 95-97, 1996.

VAN HECK, M.; COMPTON, D. S.; FRANCE, C. F.; TEDESCO, R. P.; FAWZI, A. B.; GRAZIANO, M. P.; SYBERTZ, E. J.; STRADER, C. D.; DAVIS Jr, H. R. Diet-induced obese mice develop peripheral, but not central, resistance to leptin. *J. Clin. Invest.*, v. 99, p. 385-390, 1997.

WABITSCH, M.; JENSEN, P. B.; BLUM, W. F.; CHRISTOFFERSEN, C. T.; ENGLARO, P.; HEINZE, E.; RASCHER, W.; TELLER, W.; TORNQVIST, H.; HAUNER, H. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*, v. 45, p. 1435-1438, 1996.

WADDEN, T. A.; CONSIDINE, R. V.; FOSTER, G. D.; ANDERSON, D. A.; SARWER, D. B.; CONSIDINE, R. V.; Short- and long-term changes in serum leptin in dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 83, p. 214-218, 1998.

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.

WAUTERS, M.; CONSIDINE, R. V.; VAN GAAL, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur. J. Endocrinol.*, v. 143, p. 293-311, 2000.

WELLHOENER, P.; FRUEHWALD-SCHULTES, B.; KERN, W.; DANTZ, D.; KERNER, W.; BORN, J.; FEHM, H. L.; PETERS, A. Glucose metabolism rather than insulin is a main determinant of leptin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, p. 1267-1271, 2000.

WELLMAN, P. J. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition*, v. 16, p. 837-842, 2000.

WIDJAJA, A.; SCHÜRMEYER, T. H.; VON ZUR MÜHLEN, A.; BRABANT, G. Determinants of serum leptin levels in Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 83, p. 600-603, 1998.

WIEDENHÖFT, A.; MÜLLER, C.; STENGER, R.; BLUM, W. F.; FUSCH, C. Lack of sex difference in cerebrospinal fluid (CSF) leptin levels and contribution of CSF/plasma ratios to variations in body mass index in children. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 3021-3024, 1999.

WIESNER, G.; VAZ, M.; COLLIER, G.; SEALS, D.; KAYE, D.; JENNINGS, G.; LAMBERT, G.; WILKINSON, D.; ESLER, M. Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 84, p. 2270-2274, 1999.

WILSON, B. D.; BAGNOL, D.; KAELIN, C. B.; OLLMANN, M. M.; GANTZ, I.; WATSON, S. J.; BARSCH, G. S. Physiological and anatomical circuitry between agouti-related protein and leptin signaling. **Endocrinology**, v. 140, p. 2387-2397, 1999.

WU-PENG, X. S.; CHUA Jr, S. C.; OKADA, N.; LIU, S. M.; NICOLSON, M.; LEIBEL, R. L. Phenotype of the obese Koletsky (f) rat due to Tyr763Stop mutation in the extracellular domain of the leptin receptor (Lepr): evidence for deficient plasma-to-CSF transport of leptin in both the Zucker and Koletsky obese rat. **Diabetes**, v. 46, p. 513-518, 1997.

YU, W.; KIMURA, M.; WALCZEWSKA, A.; KARANTH, S.; McCANN, S. M. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 94, p. 1023-1028, 1997.

ZHANG, F.; BASINSKI, M. B.; BEALS, J. M.; BRIGGS, S. L.; CHURGAY, L. M.; CLAWSON, D. K.; DIMARCHI, R. D.; FURMAN, T. C.; HALE, J. E.; HSIUNG, H. M.; SCHONER, B. E.; SMITH, D. P.; ZHANG, X. Y.; WERY, J. P.; SCHEVITZ, R. W. Crystal structure of the obese protein leptin-E 100. **Nature**, v. 387, p. 206-209, 1997.

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.; FRIEDMAN, J. M. Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425-432, 1994.

ZHI, J.; MULLIGAN, T. E.; HAUPTMAN, J. B. Long-term systemic exposure of orlistat, a lipase inhibitor, and its metabolites in obese patients. **J. Clin. Pharmacol**, v. 39, p.41-46, 1999.

ZLOKOVIC, B. B.; JOVANOVIĆ, S.; MIAO, W.; SAMARA, S.; VERMA, S.; FARRELL, C. L. Differential regulation of leptin transport by the choroid plexus and blood-brain barrier and high affinity transport systems for entry into hypothalamus and across the blood-cerebrospinal fluid barrier. **Endocrinology**, v. 141, p. 1434-1441, 2000.

**ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA**

Curitiba, 03 de dezembro de 1997.

Ilmo(a) Sr(a).  
Prof. Henrique de Lacerda Suplicy  
Departamento de Clínica Médica  
Nesta

Prezado (a) Senhor (a):

Informo que o projeto "**DOSAGEM DA LEPTINA NO SORO E NO LÍQUOR DURANTE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA OBESIDADE**", foi aprovado em reunião do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no dia 25/11/97.

Sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo-me,

Atenciosamente



Prof. Renato Tambara Filho  
Coordenador do Comissão de Ética Médica e do Comitê de  
Ética em Pesquisa em Seres Humanos HC-UFPR

**ANEXO 2 – FICHA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE**

## FICHA DE INFORMAÇÃO AO PACIENTE

A obesidade (excesso de peso) é um distúrbio comum e sério que se associa, com muita frequência, a outros problemas de saúde, como infarto, derrame e diabetes.

A gordura do nosso corpo produz uma substância (hormônio) chamada leptina. Quanto mais obesa (gorda) é a pessoa, mais leptina tem no sangue. A leptina é transportada no sangue e, através dele, passa para o cérebro (líquido cefalorraquidiano). Essa passagem parece ser importante no controle da fome (“é hora de comer!”) e da saciedade (“é hora de parar de comer!”), por mexer com substâncias cerebrais. Se uma pessoa faz dieta, mais leptina passa do sangue para o líquido cefalorraquidiano.

O que queremos saber, neste estudo, é se os remédios que controlam o apetite (anorexígenos), atualmente usados no tratamento de obesidade, são capazes de aumentar o transporte de leptina do sangue para o cérebro, e se alteram as substâncias cerebrais que controlam a fome e a saciedade.

Será realizada uma avaliação completa da obesidade, incluindo peso, estatura, medida de circunferências e pregas cutâneas, bioimpedância e densitometria (Laboratório Champagnat - Edif. Biocentro - Rua Padre Anchieta, 1846, 2º andar, sala 204). Esses exames visam medir a quantidade de gordura, não sendo dolorosos nem prejudiciais (a não ser pela dose de raio X da densitometria). Para avaliar o transporte da leptina do sangue para o cérebro, vamos precisar dosá-la no sangue e no líquido ao mesmo tempo. O sangue será retirado de uma veia do braço e o líquido cefalorraquidiano (“líquido da espinha”) será retirado através de uma punção lombar. Esses procedimentos serão realizados por médicos bastante treinados e por isso não oferecem riscos importantes. O que acontece com mais frequência, após punção lombar, é dor de cabeça transitória, que desaparece com uso de analgésicos comuns e com o repouso na posição deitada. A avaliação completa da obesidade bem como a coleta de sangue e de líquido cefalorraquidiano serão realizadas antes do início do tratamento e 60 (sessenta) dias após o início do mesmo, com remédio e dieta para emagrecer. O remédio a ser usado será sorteado (poderá ser o Desobesi-M, o Reductil ou o Xenical) e fornecido durante o período do estudo (2 meses). São todos conhecidos e comercializados, não sendo o objetivo deste estudo testar drogas novas. Efeitos indesejáveis desses remédios incluem alteração do sono, boca seca, dor de cabeça e transtornos intestinais que são em geral leves e costumam desaparecer com o seu uso mais prolongado. Quando não melhoram com o tempo, esses sintomas desaparecem com a parada da medicação.

A investigação só será realizada após sua autorização por escrito.

**ANEXO 3 – DECLARAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO**

## TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Eu, ....., fui adequadamente informada sobre o estudo clínico “Dosagem da leptina no soro e no líquido cefalorraquidiano durante o tratamento farmacológico da obesidade”, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Tive acesso às informações pertinentes que me foram entregues por escrito juntamente com uma cópia deste termo. Estou ciente que posso esclarecer minhas dúvidas com a Dra. Adriane Maria Rodrigues ou com o Dr. Cesar Boguszewski, pelo telefone (041) 360 18 00, ramal 6299 (SAM 4), às terças e quintas-feiras, das 13 h 30 min às 15 h 30 min, e que a participação neste estudo é voluntária, podendo retirar-me em qualquer fase. Autorizo que os dados obtidos sejam revisados por pessoas envolvidas neste estudo, sabendo que as informações serão tratadas de forma confidencial em caso de publicação ou utilização dos dados em futuros estudos.

Dessa forma, autorizo a minha participação neste estudo clínico.

..... Data / /  
Nome do paciente                      Assinatura

..... Data / /  
Nome da testemunha                      Assinatura

..... Data / /  
Prof Dr Cesar Luiz Boguszewski

## **ANEXO 4 – DIETA HIPOCALÓRICA**

## DIETA 1200 kcal

NOME DO PACIENTE: \_\_\_\_\_

PESO ATUAL: \_\_\_\_\_

PESO DESEJADO: \_\_\_\_\_

PESO IDEAL: \_\_\_\_\_

### CAFÉ DA MANHÃ

1 PÃO

1/2 pão francês (50 g) OU 1 pão fr. sem miolo OU 1 fatia (25 g) pão forma/centeio/integral OU 1 torrada OU 3 bolachas salgadas

1 LEITE

1/2 copo (120 ml) leite integral OU 1 copo (240 ml) leite desnatado OU 1 fatia (20 g) queijo mussarela/prato/minas OU 1 fatia grande (40 g) queijo minas frescal/ricota OU 2 fatias queijo prato light OU 2 colheres sopa requeijão cremoso light OU 1 copo (200g) iogurte light/diet

1 OUTROS

1 colher chá margarina light OU 2 colheres sobremesa geléia diet

CAFÉ/CHÁ

com adoçante à vontade

### LANCHE DA MANHÃ - Escolha 1 das 3 opções:

1 1) PÃO

1 2) LEITE

2 3) FRUTA

1/2 banana OU 1/2 pera OU 1/2 maçã OU 1 laranja OU 1 tangerina OU 1 pêssigo grande OU 1 goiaba OU 1 kiwi OU 2 maracujás OU 2 ameixas amarelas OU 3 ameixas vermelhas OU 10 morangos OU 10 bagos uva (1 cacho pequeno) OU 1 fatia abacaxi OU 1 fatia mamão OU 1 fatia manga OU 2 fatias melão OU 2 fatias melancia OU 1/2 copo (120 ml) suco laranja/manga/abacaxi OU 1 copo (240 ml) suco melão OU 3 copos suco maracujá

CAFÉ/CHÁ c/ adoçante - à vontade

### ALMOÇO

VERDURAS "A" à vontade

folhas (acelga, agrião, alface, almeirão, chicória, couve, escarola, espinafre, repolho), aspargo, brócolis, nabo, pepino, rabanete, cogumelos

1 VERDURAS "B"

1/2 unidade chuchu OU 1 unidade abobrinha/berinjela pq/beterraba/cebola/cenoura OU 2 unidades palmito/pimentão/tomate OU 3 colheres sopa ervilha/milho em conserva OU 1 pires chá (100 g) vagem/ervilha em vagem/quiabo/couve-flor

2 AMIDO

3 colheres sopa arroz OU 3 colheres sopa feijão/lentilha OU 3 colheres sopa purê batata OU 2 colheres sopa polenta OU 2/3 xícara macarrão OU 1 batata grande (100 g) OU 1 pires chá (100 g) mandioca cozida OU 3 colheres sopa farinha milho OU 2 colheres sopa farinha de mandioca/trigo

1 CARNE

1 bife (60 g) carne bovina magra grelhada / assada / cozida OU 1 filé (100 g) frango grelha/assado OU 1 coxa frango OU 1 ovo OU 3 colheres sopa carne moída OU 60 g quibe cru/assado OU 1 filé (100 g) peixe grelh/ass OU 5 c. sopa (100 g) camarão cozido

TEMPEROS

à vontade se não tiver azeite  
vinagre, limão, pimenta, orégano, salsa, cebolinha, cebola, alho

**LANCHE DA TARDE** - Escolha 1 das 3 opções:

- |   |   |
|---|---|
| 1 | 1) PÃO - 3 bolachas salgadas, p. ex.                                    |
| 1 | 2) LEITE - 1 copo iogurte light <b>OU</b> 1 bola sorvete light, p. ex.  |
| 2 | 3) FRUTA<br>GELATINA DIET à vontade<br>CAFÉ/CHÁ c/ adoçante - à vontade |

**JANTAR** - Escolha 1 das 4 opções:

1) SEMELHANTE AO ALMOÇO

VERDURAS "A"- à vontade

- |   |              |
|---|--------------|
| 1 | VERDURAS "B" |
| 2 | AMIDO        |
| 1 | CARNE        |

2) SANDUÍCHE

- |   |                    |   |
|---|--------------------|---|
| 2 | PÃO                | 1/2 pão hot-dog <b>OU</b> 1/2 pão hamburger <b>OU</b> 1/2 pão francês <b>OU</b><br>1 fatia pão forma/centeio/integral <b>OU</b> 1 pão sírio     |
| 1 | CARNE              | 1 salsicha <b>OU</b> 1 hamburger <b>OU</b><br>1/2 lata atum ao natural (em água e sal) <b>OU</b><br>4 fatias presunto <b>OU</b> 2 fatias queijo |
| 1 | MOLHOS<br>VERDURAS | 1 colher sopa maionese light<br>à vontade   |

3) SOPA

- |   |      |  |
|---|------|--|
| 2 | SOPA | 1 prato sopa de legumes/vegetais                                 |
| 1 | PÃO  | 1 fatia pão forma/centeio/integral <b>OU</b> 2 torradas pequenas |

4) SEMELHANTE AO CAFÉ DA MANHÃ

- |   |        |   |
|---|--------|---|
| 2 | PÃO    |   |
| 2 | LEITE  |   |
| 2 | OUTROS | 1 colher chá margarina light, 2 colheres sobremesa geléia diet,<br>1 fatia presunto |
- CAFÉ/CHÁ c/ adoçante - à vontade

**LANCHE DA NOITE** - Escolha 1 das 2 opções: (OPCIONAL)

- |   |          |   |
|---|----------|---|
| 1 | 1) LEITE | 1 copo iogurte light <b>OU</b> 1 bola sorvete light <b>OU</b> 1 prato de sobremesa pudim diet c/ leite desnatado, etc |
| 1 | 2) FRUTA | GELATINA DIET - à vontade   |

**ORIENTAÇÕES:**

- 1) Coma devagar e mastigue bem os alimentos
- 2) Faça no mínimo 4 refeições ao dia
- 3) Evite frituras, manteiga, creme de leite, queijos amarelos, maionese, banha, bacon, torresmo, linguiça, salame, carnes gordas (suína, costela, etc), salgadinhos, pratos à milanesa, amendoim/avelã/amêndoas/castanhas/nozes, sementes (pinhão, p.ex.), abacate, côco
- 4) Use óleo na menor quantidade possível, mesmo que seja de oliva, canola ou girassol
- 5) Dê preferência a peixes, aves sem pele e carne bovina magra - assados, cozidos ou grelhados
- 6) Evite doces (principalmente o chocolate), refrigerantes comuns, bebidas alcoólicas
- 7) Substitua o açúcar pelo adoçante
- 8) Use à vontade: refrigerante diet/light, gelatina diet, chá/café/limonada com adoçante, temperos, como: salsinha, cebolinha, louro, orégano, pimenta, alho, cebola, vinagre, limão
- 9) Prefira alimentos ricos em fibras, como: vegetais crus, frutas, cereais integrais
- 10) Evite sal em excesso

**ANEXO 5 – PROTOCOLO DE ATENDIMENTO**

## PROTOCOLO - LEPTINA

Nome: _____		Sexo: feminino	
Endereço: _____		Telefone: _____	
Registro: _____			
Idade: _____		Data Nascimento: _____	
Tempo de obesidade: _____			
Causa(s) predisponentes: _____			
História menstrual: CM regulares / irregulares		DUM: _____	G P Ces A
Doenças concomitantes: _____			
Medicações em uso: _____			
(excludentes: glicocorticóides e insulina)			
Contracepção: _____			
Tratamentos anteriores p/ obesidade: _____			
Atividade Física: _____			

EXAME FÍSICO: _____		Data: _____	
Peso: _____	Cintura: _____	PA: _____	
Estatura: _____	Quadril: _____	P / FC: _____	
E <sup>2</sup> : _____	C / Q: _____	PTI: _____	
IMC: _____		PD: _____	
% gordura corporal pelo IMC: _____			
(IMC+ 0,23 x idade - 5,4)			
Pregas cutâneas:	PB: _____	PT: _____	PSE: _____
	PSI: _____		Soma: _____
	% gordura corporal: _____		
BIOIMPEDÂNCIA: _____		Data: _____	
Resistência (Rx): _____			
Reactância (Xc): _____			
% água corporal: _____		% massa magra: _____	% gordura corporal: _____
DEXA: _____		Data: _____	
% massa magra: _____		% gordura corporal: _____	

EXAMES LABORATORIAIS BASAIS: _____		Data: _____	
glicemia de jejum: _____		creatinina: _____	
insulinemia de jejum: _____		TSH: _____	
colesterol: _____	triglicerídeos: _____	HDL-col: _____	
LDL-col: _____	Lpa: _____		
hemograma: _____			
_____			

Líquor completo: _____			
_____			
Eletroforese de proteínas LCR: _____			
_____			
Cefaléia pós-punção:	NÃO	SIM	_____

leptina sérica: _____	
leptina líquórica: _____	
relação leptina LCR / leptina sérica: _____	

TRATAMENTO: _____		Data Início: _____	
Dieta: _____			
AF: _____			
Droga: _____			

**SEGUIMENTO:**

Data	Peso	PA	FC	Observações / Efeitos colaterais do anorexígeno

**REAVLIAÇÃO DE 2 MESES:** Data: \_\_\_\_\_

Peso:	Cintura:	PA:
E <sup>2</sup> :	Quadril:	P / FC:
IMC:	C / Q:	
% gordura corporal pelo IMC:		

(IMC+ 0,23 x idade - 5,4)

Pregas cutâneas:	PB:	PT:	PSE:	PSI:	Soma:
	% gordura corporal:				

**BIOIMPEDÂNCIA:** Data: \_\_\_\_\_

Resistência (Rx):	
Reactância (Xc):	
% água corporal:	% massa magra: % gordura corporal:

**DEXA:** Data: \_\_\_\_\_

% massa magra:	% gordura corporal:
----------------	---------------------

**EXAMES LABORATORIAIS:** Data: \_\_\_\_\_

glicemia de jejum:		
insulinemia de jejum:		
colesterol:	triglicerídeos:	HDL-col:
LDL-col:	Lpa:	

Líquor completo:
Eletroforese de proteínas LCR:

Cefaléia pós-punção:	NÃO	SIM
----------------------	-----	-----

leptina sérica:
leptina líquórica:
relação leptina LCR / leptina sérica:

**ANEXO 6 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA ANTES DO  
TRATAMENTO**

ANEXO 6 - CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA ANTES DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	0,68	0,031
	Grupo 2	10	0,52	0,125
	Grupo 3	11	0,61	0,047
	Todos	31	0,58	<0,001
C (cm)	Grupo 1	10	0,56	0,094
	Grupo 2	10	0,49	0,148
	Grupo 3	11	0,32	0,336
	Todos	31	0,45	0,012
Q (cm)	Grupo 1	10	0,70	0,025
	Grupo 2	10	0,53	0,113
	Grupo 3	11	0,45	0,168
	Todos	31	0,54	0,002
C/Q	Grupo 1	10	0,16	0,650
	Grupo 2	10	0,12	0,748
	Grupo 3	11	-0,03	0,926
	Todos	31	0,08	0,663
Gordura (kg)	Grupo 1	10	0,80	0,006
	Grupo 2	9	0,63	0,070
	Grupo 3	11	0,50	0,114
	Todos	30	0,63	<0,001
Gordura (%)	Grupo 1	10	0,84	0,002
	Grupo 2	9	0,53	0,142
	Grupo 3	11	0,59	0,054
	Todos	30	0,64	<0,001
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	0,25	0,483
	Grupo 2	9	0,08	0,847
	Grupo 3	11	-0,49	0,123
	Todos	30	0,03	0,860

**ANEXO 7 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR ANTES DO  
TRATAMENTO**

ANEXO 7 - CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR ANTES DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	0,41	0,245
	Grupo 2	10	-0,22	0,543
	Grupo 3	11	0,37	0,260
	Todos	31	0,16	0,402
C (cm)	Grupo 1	10	0,51	0,129
	Grupo 2	10	-0,13	0,721
	Grupo 3	11	0,01	0,980
	Todos	31	0,09	0,620
Q (cm)	Grupo 1	10	0,39	0,264
	Grupo 2	10	-0,20	0,583
	Grupo 3	11	0,38	0,244
	Todos	31	0,15	0,432
C/Q	Grupo 1	10	0,30	0,397
	Grupo 2	10	-0,02	0,966
	Grupo 3	11	-0,29	0,386
	Todos	31	-0,03	0,892
Gordura (kg)	Grupo 1	10	0,53	0,112
	Grupo 2	9	-0,01	0,980
	Grupo 3	11	0,32	0,340
	Todos	30	0,07	0,709
Gordura (%)	Grupo 1	10	0,64	0,047
	Grupo 2	9	-0,15	0,706
	Grupo 3	11	0,31	0,351
	Todos	30	0,25	0,183
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	0,08	0,821
	Grupo 2	9	0,25	0,517
	Grupo 3	11	-0,07	0,837
	Todos	30	0,09	0,626
Leptina sérica (ng/ml)	Grupo 1	10	0,80	0,006
	Grupo 2	10	0,16	0,665
	Grupo 3	11	0,79	0,003
	Todos	31	0,55	0,001
Leptina sérica (ng/ml/kg)	Grupo 1	10	0,78	0,008
	Grupo 2	9	0,09	0,826
	Grupo 3	11	0,74	0,010
	Todos	30	0,54	0,002

**ANEXO 8 – CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA  
ANTES DO TRATAMENTO**

ANEXO 8 - CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA ANTES DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	-0,58	0,078
	Grupo 2	10	-0,42	0,221
	Grupo 3	11	-0,27	0,416
	Todos	31	-0,37	0,039
C (cm)	Grupo 1	10	-0,30	0,406
	Grupo 2	10	-0,32	0,366
	Grupo 3	11	-0,41	0,213
	Todos	31	-0,29	0,115
Q (cm)	Grupo 1	10	-0,67	0,034
	Grupo 2	10	-0,41	0,241
	Grupo 3	11	-0,08	0,808
	Todos	31	-0,34	0,064
C/Q	Grupo 1	10	0,09	0,803
	Grupo 2	10	-0,03	0,927
	Grupo 3	11	-0,35	0,293
	Todos	31	-0,08	0,684
Gordura (kg)	Grupo 1	10	-0,62	0,057
	Grupo 2	9	-0,43	0,251
	Grupo 3	11	-0,23	0,502
	Todos	30	-0,34	0,070
Gordura (%)	Grupo 1	10	-0,67	0,033
	Grupo 2	9	-0,47	0,207
	Grupo 3	11	-0,35	0,298
	Todos	30	-0,38	0,038
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	-0,15	0,680
	Grupo 2	9	0,16	0,685
	Grupo 3	11	0,48	0,131
	Todos	30	0,08	0,661
Leptina sérica (ng/ml)	Grupo 1	10	-0,61	0,060
	Grupo 2	10	-0,68	0,029
	Grupo 3	11	-0,18	0,605
	Todos	31	-0,46	0,009
Leptina sérica (ng/ml/kg)	Grupo 1	10	-0,53	0,116
	Grupo 2	9	-0,66	0,051
	Grupo 3	11	-0,24	0,486
	Todos	30	-0,45	0,014
Leptina no LCR (ng/ml)	Grupo 1	10	-0,07	0,842
	Grupo 2	10	0,67	0,035
	Grupo 3	11	0,44	0,175
	Todos	31	0,45	0,011

**ANEXO 9 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA DEPOIS DO  
TRATAMENTO**

ANEXO 9 - CORRELAÇÕES COM A LEPTINA SÉRICA DEPOIS DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	0,83	0,003
	Grupo 2	10	0,75	0,012
	Grupo 3	11	0,63	0,040
	Todos	31	0,69	<0,0001
C (cm)	Grupo 1	10	0,65	0,041
	Grupo 2	10	0,69	0,029
	Grupo 3	11	0,46	0,158
	Todos	31	0,55	0,001
Q (cm)	Grupo 1	10	0,82	0,004
	Grupo 2	10	0,48	0,165
	Grupo 3	11	0,41	0,205
	Todos	31	0,48	0,007
C/Q	Grupo 1	10	0,19	0,589
	Grupo 2	10	0,49	0,148
	Grupo 3	11	0,07	0,849
	Todos	31	0,25	0,171
Gordura (kg)	Grupo 1	10	0,86	0,001
	Grupo 2	9	0,80	0,009
	Grupo 3	11	0,78	0,005
	Todos	30	0,78	<0,0001
Gordura (%)	Grupo 1	10	0,95	<0,0001
	Grupo 2	9	0,63	0,068
	Grupo 3	11	0,91	0,0001
	Todos	30	0,79	<0,0001
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	0,19	0,590
	Grupo 2	9	0,30	0,427
	Grupo 3	11	-0,56	0,073
	Todos	30	0,00	0,982

**ANEXO 10 – CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR DEPOIS DO  
TRATAMENTO**

ANEXO 10 - CORRELAÇÕES COM A LEPTINA NO LCR DEPOIS DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	0,18	0,609
	Grupo 2	10	0,10	0,781
	Grupo 3	11	0,31	0,352
	Todos	31	0,16	0,398
C (cm)	Grupo 1	10	0,15	0,681
	Grupo 2	10	0,22	0,546
	Grupo 3	11	0,25	0,456
	Todos	31	0,16	0,393
Q (cm)	Grupo 1	10	0,39	0,267
	Grupo 2	10	0,12	0,745
	Grupo 3	11	0,23	0,492
	Todos	31	0,23	0,209
C/Q	Grupo 1	10	-0,08	0,832
	Grupo 2	10	0,16	0,658
	Grupo 3	11	0,04	0,908
	Todos	31	-0,01	0,965
Gordura (kg)	Grupo 1	10	0,49	0,155
	Grupo 2	9	0,32	0,397
	Grupo 3	11	0,37	0,264
	Todos	30	0,35	0,055
Gordura (%)	Grupo 1	10	0,68	0,031
	Grupo 2	9	0,07	0,863
	Grupo 3	11	0,39	0,239
	Todos	30	0,35	0,060
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	-0,08	0,817
	Grupo 2	9	0,41	0,271
	Grupo 3	11	-0,08	0,816
	Todos	30	0,04	0,832
Leptina sérica (ng/ml)	Grupo 1	10	0,51	0,133
	Grupo 2	10	0,27	0,453
	Grupo 3	11	0,46	0,154
	Todos	31	0,30	0,102
Leptina sérica (ng/ml/kg)	Grupo 1	10	0,30	0,400
	Grupo 2	9	0,19	0,626
	Grupo 3	11	0,36	0,276
	Todos	30	0,16	0,407

**ANEXO 11 – CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA  
DEPOIS DO TRATAMENTO**

ANEXO 11 - CORRELAÇÕES COM A RELAÇÃO LCR/S DE LEPTINA DEPOIS DO TRATAMENTO

VARIÁVEL	GRUPOS	n	r	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Grupo 1	10	-0,48	0,163
	Grupo 2	10	-0,34	0,329
	Grupo 3	11	-0,16	0,646
	Todos	31	-0,32	0,076
C (cm)	Grupo 1	10	-0,33	0,349
	Grupo 2	10	-0,24	0,501
	Grupo 3	11	0,01	0,983
	Todos	31	-0,21	0,257
Q (cm)	Grupo 1	10	-0,27	0,452
	Grupo 2	10	-0,15	0,684
	Grupo 3	11	-0,15	0,653
	Todos	31	-0,12	0,530
C/Q	Grupo 1	10	-0,18	0,617
	Grupo 2	10	-0,22	0,549
	Grupo 3	11	0,15	0,662
	Todos	31	-0,16	0,404
Gordura (kg)	Grupo 1	10	-0,16	0,668
	Grupo 2	9	-0,27	0,474
	Grupo 3	11	-0,33	0,328
	Todos	30	-0,23	0,231
Gordura (%)	Grupo 1	10	-0,01	0,979
	Grupo 2	9	-0,35	0,359
	Grupo 3	11	-0,47	0,141
	Todos	30	-0,22	0,234
Massa Magra (kg)	Grupo 1	10	-0,27	0,452
	Grupo 2	9	0,13	0,740
	Grupo 3	11	0,57	0,069
	Todos	30	0,02	0,911
Leptina sérica (ng/ml)	Grupo 1	10	-0,24	0,501
	Grupo 2	10	-0,58	0,082
	Grupo 3	11	-0,52	0,099
	Todos	31	-0,48	0,006
Leptina sérica (ng/ml/kg)	Grupo 1	10	-0,16	0,664
	Grupo 2	9	-0,67	0,047
	Grupo 3	11	-0,46	0,150
	Todos	30	-0,52	0,003
Leptina no LCR (ng/ml)	Grupo 1	10	0,70	0,024
	Grupo 2	10	0,57	0,085
	Grupo 3	11	0,44	0,174
	Todos	31	0,58	0,001

**ANEXO 12 – DADOS INDIVIDUAIS**

ANEXO 12 - DADOS INDIVIDUAIS

nº	nome	droga	idade	peso A	IMC A	CA	QA	C/QA	% G (DEXA) A	gordura-Kg A	m. magra-Kg A
1	I. S.	Desobesi	48	66,5	31,6	90,0	109,0	0,83	41,7	26,393	36,907
2	A. J. P. M.	Desobesi	25	109,6	46,8	126,0	129,0	0,98	49,8	51,570	51,944
3	C. V. P.	Desobesi	30	89,0	35,2	108,0	123,0	0,88	43,8	37,800	48,593
4	D. C.	Desobesi	34	91,0	37,9	108,0	122,0	0,89	40,0	35,248	52,936
5	S. M. S.	Desobesi	34	105,4	45,3	129,0	120,0	1,08	45,2	45,292	54,914
6	V. V.	Desobesi	20	101,1	35,6	92,0	127,0	0,72	44,4	43,022	53,940
7	L. T.	Desobesi	47	78,7	31,6	95,0	116,0	0,82	39,0	29,065	45,543
8	M. P. S.	Desobesi	38	84,9	32,2	95,0	110,0	0,86	32,6	26,735	55,193
9	P. F. P.	Desobesi	26	118,8	49,4	112,0	142,0	0,79	51,0	57,888	55,614
10	M. M. F.	Desobesi	40	103,5	39,7	110,0	122,0	0,90	42,8	42,621	57,057
11	S. P. S.	Reductil	29	96,0	37,0	113,0	115,0	0,98	49,2	45,632	47,166
12	M. J. C. D.	Reductil	38	90,0	32,5	93,5	119,0	0,79	37,5	32,318	53,795
13	E. P. S.	Reductil	16	88,0	30,1	90,0	118,0	0,76	42,2	35,585	48,749
14	L. A. C. K.	Reductil	33	151,4	48,3	131,0	144,0	0,91			
15	J. R. G.	Reductil	44	110,0	41,1	105,0	128,0	0,82	46,5	49,033	56,406
16	W. P. C.	Reductil	23	87,0	39,7	105,0	124,0	0,85	47,7	40,135	44,015
17	M. C. B. S.	Reductil	35	91,3	33,5	101,0	115,0	0,88	36,0	31,936	56,819
18	I. B.	Reductil	27	92,5	36,1	104,0	120,0	0,87	43,5	37,975	49,238
19	M. F.	Reductil	22	108,1	43,9	118,0	125,0	0,94	51,7	52,890	49,495
20	O. C.	Reductil	50	77,0	34,7	99,0	108,0	0,92	40,9	29,740	42,924
21	E. L. R.	Xenical	39	88,7	37,4	98,5	114,5	0,86	36,9	31,295	53,603
22	E. J. F.	Xenical	31	91,6	40,7	103,0	117,0	0,88	42,2	37,154	50,913
23	R. S.	Xenical	29	78,7	30,6	88,0	108,0	0,81	33,0	24,971	50,625
24	N. C.	Xenical	26	97,5	39,6	105,0	122,0	0,86	48,4	44,793	47,845
25	N. T.	Xenical	21	100,0	34,2	102,5	121,0	0,85	43,9	42,099	53,751
26	J. M. A.	Xenical	17	109,6	42,3	109,0	132,0	0,83	51,5	54,039	50,953
27	G. C. L.	Xenical	28	94,3	37,3	103,0	124,0	0,83	42,3	38,363	52,373
28	M. A. F.	Xenical	40	98,2	41,4	115,0	111,0	1,04	39,9	37,095	55,907
29	M. R. B.	Xenical	49	85,5	35,4	99,0	113,0	0,88	38,3	31,760	51,154
30	A. M. P.	Xenical	45	104,8	43,6	120,0	121,0	0,99	51,2	50,891	48,511
31	P. F. C.	Xenical	18	109,3	40,0	105,0	129,0	0,81	47,2	49,521	55,439

continua

ANEXO 12 - DADOS INDIVIDUAIS

nº	nome	droga	leptina soro A	leptina/Kg gordura A	leptina LCR A	LCR/soro A	LCR/soro (%) A	continuação
1	J. S.	Desobesi	22,2	0,60	0,35	0,016	1,6	
2	A. J. P. M.	Desobesi	36,5	0,70	0,60	0,016	1,6	
3	C. V. P.	Desobesi	31,4	0,65	0,56	0,018	1,8	
4	D. C.	Desobesi	17,7	0,33	0,25	0,014	1,4	
5	S. M. S.	Desobesi	28,8	0,52	0,45	0,016	1,6	
6	V. V.	Desobesi	27,1	0,50	0,44	0,016	1,6	
7	L. T.	Desobesi	24,9	0,55	0,39	0,016	1,6	
8	M. P. S.	Desobesi	13,1	0,24	0,29	0,022	2,2	
9	P. F. P.	Desobesi	36,5	0,66	0,40	0,011	1,1	
10	M. M. F.	Desobesi	37,6	0,66	0,47	0,013	1,3	
11	S. P. S.	Reductil	29,7	0,63	0,30	0,010	1,0	
12	M. J. C. D.	Reductil	31,6	0,59	0,36	0,011	1,1	
13	E. P. S.	Reductil	29,0	0,59	0,54	0,019	1,9	
14	L. A. C. K.	Reductil	35,6		0,32	0,009	0,9	
15	J. R. G.	Reductil	26,7	0,47	0,26	0,010	1,0	
16	W. P. C.	Reductil	25,8	0,59	0,34	0,013	1,3	
17	M. C. B. S.	Reductil	18,9	0,33	0,66	0,035	3,5	
18	I. B.	Reductil	13,6	0,28	0,50	0,036	3,6	
19	M. F.	Reductil	42,8	0,86	0,66	0,016	1,6	
20	O. C.	Reductil	17,4	0,41	0,33	0,019	1,9	
21	E. L. R.	Xenical	19,5	0,36	0,41	0,021	2,1	
22	E. J. F.	Xenical	47,4	0,93	0,80	0,017	1,7	
23	R. S.	Xenical	19,4	0,38	0,44	0,023	2,3	
24	N. C.	Xenical	38,4	0,80	0,55	0,014	1,4	
25	N. T.	Xenical	19,2	0,36	0,32	0,017	1,7	
26	J. M. A.	Xenical	32,9	0,65	0,55	0,017	1,7	
27	G. C. L.	Xenical	25,5	0,49	0,37	0,015	1,5	
28	M. A. F.	Xenical	19,7	0,35	0,35	0,018	1,8	
29	M. R. B.	Xenical	20,6	0,40	0,17	0,008	0,8	
30	A. M. P.	Xenical	33,9	0,70	0,37	0,011	1,1	
31	P. F. C.	Xenical	31,6	0,57	0,67	0,021	2,1	

ANEXO 12 - DADOS INDIVIDUAIS

continuação

nº	nome	droga	peso B	IMC B	C B	Q B	C/Q B	% G (DEXA) B	gordura-Kg B	m. magra-Kg B
1	J. S.	Desobesi	64,0	30,4	88,0	110,0	0,80	37,7	22,957	37,864
2	A. J. P. M.	Desobesi	95,3	40,7	116,0	122,0	0,95	47,9	44,181	48,088
3	C. V. P.	Desobesi	81,1	32,1	98,0	105,0	0,93	40,5	31,671	46,506
4	D. C.	Desobesi	87,8	36,5	96,0	115,0	0,83	39,3	33,128	51,170
5	S. M. S.	Desobesi	99,3	42,7	120,0	117,0	1,03	44,6	42,108	52,251
6	V. V.	Desobesi	96,5	34,0	88,0	122,0	0,72	43,1	39,496	52,111
7	L. T.	Desobesi	72,1	28,9	86,0	109,0	0,79	42,8	29,086	38,924
8	M. P. S.	Desobesi	79,3	30,0	89,0	106,0	0,84	32,7	24,936	51,300
9	P. F. P.	Desobesi	104,0	43,3	101,0	132,0	0,77	48,1	48,785	52,647
10	M. M. F.	Desobesi	93,4	35,8	101,0	117,0	0,86	43,4	39,048	50,957
11	S. P. S.	Reductil	92,4	35,6	111,5	112,0	1,00	48,4	42,834	45,675
12	M. J. C. D.	Reductil	85,7	30,9	90,0	117,0	0,77	37,2	30,283	51,075
13	E. P. S.	Reductil	81,0	27,7	85,0	116,0	0,73	37,1	28,783	48,882
14	L. A. C. K.	Reductil	142,3	45,4	124,0	139,0	0,89			
15	J. R. G.	Reductil	102,4	38,3	99,5	112,5	0,88	46,4	45,394	52,460
16	W. P. C.	Reductil	74,3	33,9	91,0	117,0	0,78	46,1	32,268	37,699
17	M. C. B. S.	Reductil	87,3	32,1	96,0	112,0	0,86	35,7	30,203	54,297
18	I. B.	Reductil	87,9	34,3	100,0	117,0	0,85	41,0	34,401	49,594
19	M. F.	Reductil	104,3	42,3	119,0	126,0	0,94	48,8	49,104	51,491
20	O. C.	Reductil	71,0	32,0	93,0	103,0	0,90	40,2	27,079	40,304
21	E. L. R.	Xenical	80,4	33,9	92,0	108,0	0,85	36,7	28,344	48,849
22	E. J. F.	Xenical	80,8	35,9	97,5	110,5	0,88	45,1	35,301	42,919
23	R. S.	Xenical	73,3	28,5	85,5	102,0	0,84	32,2	22,329	47,090
24	N. C.	Xenical	92,6	37,6	101,5	118,0	0,86	46,4	41,195	47,578
25	N. T.	Xenical	92,9	31,8	95,0	117,0	0,81	40,0	36,099	54,040
26	J. M. A.	Xenical	104,5	40,3	106,0	128,0	0,83	50,1	50,407	50,117
27	G. C. L.	Xenical	90,9	36,0	98,0	120,0	0,82	40,2	35,539	52,762
28	M. A. F.	Xenical	90,0	37,9	110,0	108,0	1,02	34,7	30,006	56,373
29	M. R. B.	Xenical	80,9	33,5	97,0	107,0	0,91	37,8	29,448	48,427
30	A. M. P.	Xenical	96,1	40,0	114,0	111,5	1,02	52,0	47,691	43,946
31	P. F. C.	Xenical	103,2	37,8	101,0	127,0	0,80	42,5	42,275	57,204

ANEXO 12 - DADOS INDIVIDUAIS

nº	nome	droga	leptina soro B	leptina/Kg_gordura B	leptina LCR B	LCR/soro B	LCR/soro (%) B	conclusão
1	I. S.	Desobesi	15,0	0,65	0,26	0,018	1,8	
2	A. J. P. M.	Desobesi	26,2	0,59	0,44	0,017	1,7	
3	C. V. P.	Desobesi	14,5	0,46	0,42	0,029	2,9	
4	D. C.	Desobesi	16,1	0,49	0,16	0,010	1,0	
5	S. M. S.	Desobesi	22,6	0,54	0,18	0,008	0,8	
6	V. V.	Desobesi	16,5	0,42	0,37	0,022	2,2	
7	L. T.	Desobesi	18,1	0,62	0,32	0,018	1,8	
8	M. P. S.	Desobesi	7,9	0,32	0,11	0,014	1,4	
9	P. F. P.	Desobesi	28,6	0,59	0,39	0,014	1,4	
10	M. M. F.	Desobesi	18,1	0,46	0,41	0,023	2,3	
11	S. P. S.	Reductil	17,7	0,41	0,18	0,010	1,0	
12	M. J. C. D.	Reductil	13,5	0,45	0,16	0,012	1,2	
13	E. P. S.	Reductil	10,1	0,35	0,25	0,025	2,5	
14	L. A. C. K.	Reductil	21,7		0,14	0,007	0,7	
15	J. R. G.	Reductil	22,7	0,50	0,14	0,006	0,6	
16	W. P. C.	Reductil	17,0	0,53	0,17	0,010	1,0	
17	M. C. B. S.	Reductil	18,5	0,61	0,32	0,017	1,7	
18	I. B.	Reductil	7,9	0,23	0,39	0,049	4,9	
19	M. F.	Reductil	32,3	0,66	0,49	0,015	1,5	
20	O. C.	Reductil	10,8	0,40	0,18	0,017	1,7	
21	E. L. R.	Xenical	16,0	0,56	0,17	0,011	1,1	
22	E. J. F.	Xenical	28,3	0,80	0,34	0,012	1,2	
23	R. S.	Xenical	17,0	0,76	0,20	0,012	1,2	
24	N. C.	Xenical	30,8	0,75	0,21	0,007	0,7	
25	N. T.	Xenical	13,6	0,38	0,21	0,015	1,5	
26	J. M. A.	Xenical	30,6	0,61	0,18	0,006	0,6	
27	G. C. L.	Xenical	20,1	0,56	0,15	0,007	0,7	
28	M. A. F.	Xenical	10,6	0,35	0,21	0,020	2,0	
29	M. R. B.	Xenical	13,5	0,46	0,08	0,006	0,6	
30	A. M. P.	Xenical	35,0	0,73	0,28	0,008	0,8	
31	P. F. C.	Xenical	22,1	0,52	0,34	0,016	1,6	