

UNIVERSIDADE DO PORTO  
Mestrado Integrado em Medicina

Obesidade: O papel das hormonas derivadas dos  
adipócitos -  
*leptina e adiponectina -*  
na desmineralização óssea

Filipa de Castro Henriques de Lima

Orientador: Professora Doutora Idalina Maria Almeida Brandão de Melo Beirão



Porto, 2011/2012

## Índice

Agradecimentos .....	3
Resumo.....	4
Abstract .....	5
Introdução.....	6
1-) Fisiologia do Tecido Adiposo.....	7
1.1-) Tecido Adiposo Como Órgão Endócrino .....	7
2-) Doença Óssea Mineral .....	8
3-) Obesidade e Doença Metabólica .....	11
Objectivos.....	14
Desenvolvimento .....	15
1-) Adipocitocinas (estrutura e funções).....	15
1.1-) Leptina .....	15
1.2-) Adiponectina.....	19
2-) Efeito das Adipocitocinas na Desmineralização Óssea .....	22
2.1-) Leptina .....	22
2.2-) Adiponectina.....	23
3-) Relação Obesidade – Desmineralização Óssea.....	25
Conclusões, Perspectivas Futuras e Potenciais Implicações Clínicas.....	27
Referências Bibliográficas .....	29

Obesidade: O papel das hormonas derivadas dos adipócitos – *leptina e adiponectina* – na desmineralização óssea

## **Agradecimentos**

À minha Professora e tutora, Doutora Idalina Maria Melo Beirão, por toda a disponibilidade e apoio incomparáveis

Ao Rui

## Resumo

**Introdução:** A obesidade e a osteoporose são duas doenças com elevada prevalência que interferem com severidade no quotidiano dos doentes. A regulação do modulamento ósseo depende não só dos osteoblastos e osteoclastos, mas também de citocinas locais, como TNF- $\alpha$ , a IL-1 e a IL-6; de interacções hormonais sistémicas; entre outros. A obesidade associa-se frequentemente a alterações cardiovasculares e a resistência à glicose. Ao secretar moléculas distintas como IL-1 e IL-6, TNF- $\alpha$ , leptina, resistina e adiponectina, o tecido adiposo é considerado o maior órgão endócrino do organismo.

**Objetivos:** Rever a relação entre obesidade, desmineralização óssea e as hormonas leptina e adiponectina, prespetivas futuras e implicações clínicas.

**Desenvolvimento:** A leptina, hormona secretada predominante por adipócitos diferenciados, eleva-se na obesidade e tem uma ação preponderante no hipotálamo, suprimindo a ingestão alimentar e estimulando o gasto de energia. A sua interação sobre o tecido ósseo ainda não é totalmente definida. A adiponectina é unicamente secretada por adipócitos diferenciados e promove a redução da síntese de lípidos, da gluconeogénese e dos níveis de ácidos gordos livres no sangue, com potente ação anti-aterogénica. Em indivíduos obesos ou com Diabetes Mellitus tipo 2, os seus níveis encontram-se diminuídos, associado a resistência à insulina e hiperinsulinemia. Por mecanismos não totalmente compreendidos e frequentemente descritos de forma antagónica, a adiponectina também influencia o metabolismo ósseo.

**Conclusão:** Ainda que se possa afirmar que a obesidade influencia positivamente a densidade mineral óssea, o seu efeito benéfico ainda permanece controverso. Verificaram-se algumas contradições referentes à interferência da leptina sobre o osso, sugerindo que a sua influência positiva ou negativa seria reflexo do seu modo de acção, central ou periférico. Relativamente à adiponectina, a maioria dos estudos sugere que o aumento da concentração sérica da adiponectina se associa a um aumento da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e questiona-se que possa desempenhar um papel importante na Obesidade, Diabetes Mellitus Tipo 2, Síndrome Metabólico e doenças cardiovasculares. No entanto, o seu papel exacto ainda pouco esclarecido sobre a densidade mineral óssea complica largamente a sua aplicabilidade terapêutica.

**Palavras-chave:** Obesidade; Densidade mineral óssea; Tecido Adiposo; Adipocitocinas; Leptina; Adiponectina

## Abstract

**Introduction:** Obesity and osteoporosis are two diseases with high prevalence and heavily interference in patient's lives. The regulation of bone remodeling depends on the osteoblasts and osteoclasts; local cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6; systemic hormonal interaction and others. Obesity is often associated with cardiovascular and insulin-resistance. Fat tissue secretes a wide range of molecules, such as IL-1 and IL-6, TNF- $\alpha$ , leptin, resistin and adiponectin. These molecules interact with most organic systems, especially with the bone tissue, and for that, the fat tissue claim the title of the largest endocrine organ in the human body.

**Objectives:** To review the relationship between obesity, bone demineralization and the hormones leptin and adiponectin roles, future perspectives and clinical impact.

**Development:** Leptin is a hormone primarily secreted by differentiated adipocytes, and serum levels are elevated in obesity. It acts predominantly on the hypothalamus, suppressing food intake and stimulating energy expenditure. Numerous studies debate its influence on bone tissue, but the results obtained were far from consensual. Adiponectin is solely secreted by differentiated adipocytes. It reduces lipid synthesis, gluconeogenesis and free fatty acids, conveying a potent anti-atherogenic action. In presence of obesity and diabetes mellitus type 2, adiponectin levels are decreased and associated with insulin resistance and hyperinsulinemia. Even without complete understood of the underlying mechanisms and conflicting results, it seems that adiponectin has a role on bone metabolism.

**Conclusion:** The beneficial effect of obesity on the bone mineral density remains controversial. The leptin metabolism on the bone is not clear and its positive or negative impact on bone metabolism seems to depend of action mode (central vs peripheral). In the case of adiponectin, most studies revealed that the increase in serum levels is associated with a decrease in bone mineral density, increased insulin sensitivity and glucose tolerance. It is questionable, however, whether adiponectin can play an important role in diseases such as obesity, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Its precise role on bone mineral density remains unclear as its therapeutic applicability.

**Keywords:** Obesity; Bone mineral density; Adipose Tissue; Adipocytokines; Leptin; Adiponectin

## Introdução

Há mais de 12 anos que os adipócitos e as suas funções têm sido investigados, tendo-se revelado como células endócrinas (1,2). De facto, os adipócitos produzem e secretam várias proteínas que actuam como verdadeiras hormonas, colectivamente denominadas de *adipocitocinas*, responsáveis pelo “intake” e consumo de energia, entre outras funções (1,3).

A acumulação de gordura visceral causa desregulação das funções dos adipócitos com aumento da secreção do TNF- $\alpha$ , da heparina ligada ao factor de crescimento epidermal (potente factor da proliferação das células musculares lisas) e diminuição de secreção de adiponectina (1). A importância destas substâncias bioactivas é destacada pela evidência do tecido adiposo ser um dos maiores órgãos do organismo. Outra característica notável é o facto de cada adipócito se encontrar ligado à rede vascular, permitindo dessa forma que as adipocitocinas libertadas entrem facilmente para a circulação sistémica (4).

A obesidade e a osteoporose são dois importantes problemas globais cuja prevalência tem vindo a aumentar, acompanhada das suas morbidade e mortalidade (5).

Segundo Kemal Agbaht *et al.* (6), permanece enigmático o mecanismo por detrás da associação entre adiposidade, resistência à insulina e osteoporose. Porém, apesar dos mecanismos precisos sobre a relação entre massa gorda e a massa óssea ainda não terem sido inteiramente clarificados, é provável que estes factores hormonais adipócito-dependentes possam influenciar a densidade mineral óssea (7).

Evidências crescentes sugerem que a associação positiva entre a gordura corporal e a densidade mineral óssea é mediada não apenas por factores biomecânicos mas também por factores bioquímicos (8). A obesidade parece proteger contra a osteoporose (6), premissa apoiada pela relação positiva existente entre o peso corporal e o IMC e um risco baixo de fractura; o peso corporal chega mesmo a ser considerado como um dos mais fortes preditores da densidade mineral óssea. Também na pós-menopausa prevalece esta associação inversa entre o peso corporal e a remodelação óssea, havendo mesmo estudos que indiquem uma forte relação positiva entre a massa gorda e a densidade mineral óssea (8). No entanto, quer a massa gorda quer a massa magra são importantes factores preditivos da massa óssea e os factores hormonais associados ao tecido adiposo, como o estrogéneo, a leptina e a adiponectina, estão provavelmente envolvidos na ligação entre a massa gorda e densidade mineral óssea (6).

Circunstância relevante é o facto de Gonnelli S. *et al.* sugerirem que a relação entre a massa gorda e o osso parecer ser género-específica, dado que alguns estudos encontraram uma relação estabelecida no sexo feminino mas não no masculino (7). Zhao *et al.* contestaram recentemente tais afirmações, afirmando que a massa gorda corporal não tem nenhum efeito protector nem nos homens nem nas mulheres quando os efeitos da carga mecânica no osso são controlados. Assim, estes achados inconsistentes insinuem que o impacto da massa gorda no osso possa ser mediado por variadíssimos factores, independentes da estimulação mecânica (7,9).

## 1-) Fisiologia do Tecido Adiposo

Em mamíferos, o tecido adiposo é formado por dois tipos de tecido: o tecido adiposo branco, situado preferencialmente nas regiões subcutâneas a rodear os órgãos, composto predominantemente por adipócitos rodeados de tecido conjuntivo laxo altamente vascularizado e innervado (10,11), responsável pelo armazenamento de energia sob a forma de triglicérides e pela libertação de ácidos gordos em situações em que existe restrição de energia; e o tecido adiposo castanho, responsável pela manutenção da temperatura através da oxidação de ácidos gordos e da termogenina (11).

### 1.1-) Tecido Adiposo Como Órgão Endócrino

O tecido adiposo é o maior órgão endócrino do organismo (12) e, por ser altamente activo, tem sido objecto de estudo desde há décadas. Pelo menos desde o ano de 1940 que a sua comunicação com os restantes tecidos tem sido objecto de estudo e aceite como uma relação bidireccional (13). No entanto, e devido a inúmeras limitações, somente na última década os esforços possibilitaram a identificação de variadas moléculas secretadas pelos adipócitos com o propósito aparente de sinalização para os outros tecidos, sendo reconhecido o papel activo dessas células em múltiplas funções do organismo humano. A clonagem do gene da obesidade no rato em 1994 é, talvez, o impulso mais famoso para o reconhecimento de que os adipócitos possuem um papel activo na regulação de múltiplas funções do organismo (13).

O tecido adiposo abundante é considerado uma fonte importante de produção de estrogéneo e pode contribuir para aumentar a densidade mineral óssea não somente nas mulheres pós-menopausa mas também nos homens, segundo alguns estudos.

Numerosas moléculas que previamente foram declaradas como sinais de tecidos que não o adiposo são, nos dias de hoje, conhecidas por serem secretadas também pelas células do tecido adiposo, como é o caso de componentes da renina-angiotensina, IGF-1, interleucinas 1 e 6, factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e *fasting-induced adipose factor*, entre outras(13,14). Para além destas moléculas, o tecido adiposo é responsável ainda pela secreção de leptina, resistina e proteínas relacionadas com o complemento. Este último grupo de moléculas distingue-se das restantes pelas suas funções adipócitas específicas e endócrinas concomitantes.

## 2-) Doença Óssea Mineral

A desmineralização óssea é, inúmeras vezes, erradamente usada como sinónimo de osteoporose. Todavia, ainda que maioritariamente tal seja correcto, é de extrema importância salientar que nem sempre essa premissa é verdadeira. De facto, situações há em que uma diminuição da densidade mineral óssea é resultado de outros factores, como é o caso de um osso de reduzidas dimensões, aumento do comprimento do cólo do fémur ou de comprometimento da amostra, capazes de induzir uma diminuição da força óssea (15).

Actualmente, a osteoporose é uma doença comum, bem estabelecida e definida que afecta mais de 75 milhões de pessoas na Europa, Japão e Estados Unidos da América (15). Particularmente nos últimos anos tornou-se um sério problema de saúde, possivelmente como consequência do aumento da esperança média de vida (16). Em Portugal, é mesmo considerado um grave problema de saúde pública, uma vez que apresenta elevada prevalência e que interfere e restringe com severidade no quotidiano dos doentes, provocando uma diminuição na sua qualidade de vida e no seu bem-estar sócio-económico (17).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a existência de osteoporose fundamenta-se, principalmente, na quantificação da densidade mineral óssea que será avaliada por absorciometria radiológica de dupla energia (DEXA) (15). A existência de osteoporose é então definida pelo índice T (número de desvios padrão acima ou abaixo da média de densidade de massa óssea do adulto jovem) do cólo do fémur, da anca total e da coluna lombar, quando a densidade mineral óssea da coluna lombar ou do cólo do fémur é 2,5 vezes inferior à média da população em geral naquela faixa etária (17,18). Desta forma, estabeleceu-se que o termo osteopenia se refere a situações cujos valores da densidade mineral óssea são 1 a 2,5 vezes



inferiores aos da população comparável e que indivíduos cujos valores se situassem no intervalo de -1 a 2,5 seriam considerados como tendo uma densidade mineral óssea normal(17,18).

Esta doença é resultado de um processo contínuo, no qual múltiplos mecanismos se interligam e direccionam no mesmo sentido, causando a perda de massa, força e deterioração da microarquitettura ósseas, ocasionando, conseqüentemente, fracturas por fragilidade (15,16). No entanto, é de salientar que apesar do risco de fractura aumentar com a diminuição dos valores da densidade mineral óssea, muitos doentes com osteoporose não têm fracturas e que a maior parte das fracturas ocorre sim em indivíduos sem osteoporose (18); sendo a incidência das mesmas também ainda influenciada pela frequência e direcção das quedas (16).

O tecido ósseo é formado por dois tipos de tecido: o osso esponjoso ou lacunar e o osso cortical ou compacto. Nos adultos, cerca de 80% do tecido ósseo é cortical. Porém a relação osso cortical/osso lacunar nem sempre é constante, uma vez que varia consoante a região do corpo em questão (15). Existem três tipos de células ósseas: os osteoblastos, que têm origem em células-tronco mesenquimatosas e que são responsáveis pela formação de tecido ósseo novo; os osteoclastos, com origem nas células-tronco hematopoiéticas, são células gigantes com 4 a 20 núcleos com a função de reabsorção óssea; e os osteócitos, que se originam de osteoblastos incorporados na matriz do osso orgânico, e possuem um papel importante na homeostase do fluido extracelular e na activação local da formação ou reabsorção ósseas na presença de estímulos mecânicos (15). Assim se conclui que o osso é um órgão dinâmico, continuamente exposto a um sucessivo turnover denominado de modelamento/remodelamento ósseo (9). Este modelamento consiste, de forma simplificada, na remoção do osso velho pelos osteoclastos e na formação de novo osso por parte dos osteoblastos (15) e foi primeiramente descrito por Frost *et al.*

Tal como afirmado anteriormente, a osteoporose vai ser reflexo desta variedade de processos subjacentes à regulação do modulamento ósseo. Todavia, este processo complexo vai depender não só dos osteoblastos e osteoclastos, mas também de citocinas locais, como TNF- $\alpha$ , a IL-1 e a IL-6, e que vão mediar a diferenciação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (9); de interacções hormonais sistémicas, de factores de crescimento e de transcrição (19). Assim, a heterogeneidade que define esta doença pode ser devida não apenas a diferenças na produção de reguladores locais e sistémicos mas também a alterações nos receptores, nos mecanismos de transdução de sinal, nos factores de transcrição nuclear e a enzimas que produzem ou inactivam reguladores locais (16). Deste modo, esta fragilidade e desmineralização ósseas que poderão culminar em

osteoporose podem, sumariamente, resultar de uma incapacidade em produzir um esqueleto ósseo de massa e força óptimas durante o crescimento; de uma excessiva actividade osteoclástica, que leva a uma exagerada reabsorção e conseqüente diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitECTURA do esqueleto; ou de uma inadequada resposta de formação por parte dos osteoblastos, perante um aumento da reabsorção durante o remodelamento ósseo (15). Este processo pode ocorrer quer na superfície do osso trabecular, como lacunas irregulares de Howship, quer no osso cortical, como sistemas relativamente uniformes e cilíndricos, os denominados, sistemas de Havers. O processo da osteoporose inicia-se com a activação de precursores hematopoiéticos para se diferenciarem em osteoclastos, activação esta que primeiramente necessita de uma interacção com as células da linhagem dos osteoblastos (16).

Pelo facto das fases de reabsorção e reversão da remodelação ósseas serem curtas e o período requerido para a substituição osteoblástica do osso ser longo, qualquer aumento na taxa de remodelação óssea irá resultar numa perda de massa óssea. Por outro lado, o maior número de lacunas Howship e de Canais de Havers por preencher vai levar a um enfraquecimento ainda maior do osso. Assim, pode-se afirmar que existem várias formas para que um aumento na reabsorção osteoclástica resulte em fragilidade esquelética. Contudo, é de ressaltar que situações existem em que um aumento nas taxas de remodelação óssea nem sempre causam perda de massa óssea, como é o caso da puberdade. Logo, uma resposta inadequada de formação durante o remodelamento é um componente essencial na patogénese da desmineralização óssea e na possível conseqüente osteoporose.

Apesar do conceito de que a estimulação óssea exige uma interacção entre as células das linhagens osteoblástica e osteoclástica ter sido apresentado há muitos anos, o seu mecanismo molecular só recentemente foi identificado (16). Neste mecanismo intervêm três membros da superfamília do TNF- $\alpha$  e dos receptores do TNF- $\alpha$ : os osteoblastos produzem o RANKL – um ligando para o receptor activador de NF- $\kappa$ B (RANK) nas células hematopoiéticas, o que vai activar a diferenciação dos osteoclastos e manter a sua função (16). A reabsorção óssea é regulada pelo activador do receptor do factor nuclear  $\kappa$ B (RANK), o qual desenvolve um papel fundamental na diferenciação dos osteoclastos e sua função. O receptor deste factor encontra-se expresso nas células precursoras de osteoclastos e é activado pelo RANKL, e, através de várias vias intracelulares, provoca a activação posterior dos osteoclastos (19). No entanto, através da osteoprotegerina – um receptor produzido pelos osteoblastos que actua como bloqueador das

interacções RANK-RANKL, este processo pode ser travado e desse modo não ocorre a activação dos osteoclastos (15).

A quantidade de massa óssea que um indivíduo possui ao longo da vida tem o seu pico por volta da terceira década de vida (15). Vários são os factores de risco capazes de predispor ou agravar a osteoporose. Um dos mais importantes é a predisposição familiar para a osteoporose. De facto, a osteoporose encontra-se associada a polimorfismos de um grande número de genes relacionados com diferenças na massa óssea e fragilidade, o que enfatiza a importância da genética na base da doença (16,18). Entre os outros factores de risco associados destacam-se, a idade superior a 65 anos, a dieta (consumo excessivo de cafeína ou bebidas alcoólicas), a prática reduzida de exercício físico, a medicação habitual (como por exemplo, uso de corticoterapia há mais de três meses) ou doenças coexistentes (como o hipogonadismo ou o hiperparatireoidismo primário, por exemplo) (15,18). Durante a peri-menopausa, tanto a qualidade como a quantidade do osso declinam rapidamente. Nesta fase, os estrogéneos apresentam um papel crucial, uma vez que se verificou que o risco de fractura é inversamente proporcional aos níveis de estrogéneos em mulheres pós-menopausa e que o remodelamento ósseo está acelerado ao mesmo tempo que os marcadores da reabsorção e formação ósseas estão aumentados (16).

### 3-) Obesidade e Doença Metabólica

No decorrer dos tempos, paradoxalmente coexistindo com a desnutrição ou doenças infecciosas, a obesidade tem adquirido um papel cada vez mais relevante (20). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde, em 2011, a obesidade mundial mais do que duplicou desde 1980, sendo global e actualmente reconhecida como um grave problema de saúde pública devido às proporções epidémicas atingidas (21); a *International Association for the Study of Obesity* chegou mesmo a afirmar que a epidemia da obesidade era um dos mais importantes problemas de saúde pública que o mundo hoje enfrenta. A obesidade revelou-se assim como a epidemia do século XXI (20,22). De facto, nos dias de hoje, a obesidade é apresentada como a doença metabólica mais prevalente mundialmente, afectando virtualmente de igual modo, adultos, crianças ou adolescentes (22) e paralelamente ao seu crescimento observa-se também um aumento na prevalência de diabetes mellitus tipo 2 e uma resistência à glicose, bem como de outras complicações que também lhe estão associadas, como a dislipidemia, a hipertensão, apneia do sono, artrite, refluxo gastroesofágico, entre outras (14,23).

Trata-se de um problema de saúde endémico, sabendo-se que, na Europa, apresenta uma maior prevalência nos países do sul, da Europa Central e Oriental (24). Seguindo as pisadas do seu continente, Portugal não é excepção a este problema: estudos mostraram que entre 2003 e 2005 a prevalência deste problema era de 53,6%, o que reflectia um aumento face a anos anteriores (25). Mais de 50% da população adulta portuguesa sofre de excesso de peso e desta, cerca de 15% é obesa (20).

As causas da obesidade são complexas e multifactoriais (26,27), implicando estreitas relações entre factores biológicos (genéticos), comportamentais (como a dieta rica em glicose, estilo de vida sedentário), sociais e ambientais que influenciarão a regulação de energia (28,29,30). Durante a peri-menopausa, o tecido adiposo sofre uma redistribuição das áreas típicas como coxas, nádegas e ancas para a região abdominal, enquanto a quantidade total de tecido adiposo permanece inalterada; isto resulta em obesidade visceral (central), a qual está associada a resistência à insulina em mulheres pós-menopausa (6).

O excesso de peso que poderá levar ou não a obesidade, e a obesidade em si, são definidos como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal, reflectindo a incapacidade do organismo em regular o desequilíbrio entre o número de calorias ingeridas e o número de calorias necessárias e gastas, podendo, futuramente, provocar sérios prejuízos na saúde do indivíduo, associando-se a várias comorbilidades (20). Deste modo, por apresentar repercussões não só cardiovasculares, endócrinas ou musculoesqueléticas, mas também sociais ou psicológicas, a obesidade é actualmente vista como uma condição complexa de enormes dimensões (20,23,31). Além disso, a obesidade encontra-se inclusive associada a menor qualidade de vida bem como a uma mortalidade precoce (22,23), o que corrobora ainda mais a gravidade e a imperiosidade em enfrentar este problema.

A quantidade de calorias que uma pessoa necessita difere de acordo com a sua idade, sexo e exercício físico regularmente realizado. Assim se explica o porquê do padrão de medida internacional para a obesidade servir como guia e não como único critério de avaliação para obesidade (22). Este padrão de medida, vulgarmente denominado de IMC – Índice de Massa Corporal - , é útil para verificar a possível existência de excesso de peso ou obesidade em ambos os sexos e em qualquer idade adulta. Resulta da razão entre o peso do indivíduo e a sua altura ao quadrado, o que permite obter valores em intervalos previamente determinados. Assim, se o valor do IMC se situar entre os 25 e os 29,9, considera-se como excesso de peso e a partir de 30 como tendo obesidade (20,22,31). A partir deste valor, podem ainda ser considerados três graus

de obesidade: classe I, se IMC entre 30,0 e 34,9; classe II (severa), se IMC se situar entre 35,0 e 39,9 e finalmente, a classe III, cujo valor de IMC é superior a 40,0 e é considerada obesidade mórbida (20).

Nos indivíduos obesos, como resultado do aumento da massa gorda existente, observa-se uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como é o caso do TNF- $\alpha$  ou da IL-6 (32). No tecido adiposo, o TNF-  $\alpha$  é preferencialmente produzido pelos macrófagos e a sua capacidade em modificar a acção da insulina encontra-se já bem descrita, verificando-se um aumento dos seus níveis em estados de resistência à insulina (23). No que se refere à IL-6, a forma como esta citocina interage com as alterações metabólicas permanece obscura (23). Estes dados sugerem que a obesidade é um estado pró-inflamatório (33).

## Objectivos

Esta revisão bibliográfica tem como objectivos abordar o relacionamento entre a obesidade, a desmineralização óssea e o papel das hormonas leptina e adiponectina, fazendo uma revisão bibliográfica do seu estudo até à actualidade, bem como contextualizar a implicação destas doenças em Portugal e no Mundo, permitindo aferir sobre futuras perspectivas, soluções e implicações clínicas.

## Desenvolvimento

### 1-) Adipocitocinas (estrutura e funções)

#### 1.1-) Leptina

Em 1950, Ingalls *et al.* descobriu que a ocorrência de uma mutação num determinado gene levaria a que os Ratinhos se tornassem obesos e diabéticos numa idade relativamente jovem (34). Deu-se assim o reconhecimento da existência da leptina. No entanto, somente em 1994, por Zhang *et al.*, é que foi estabelecido o valor da leptina como molécula, tendo sido uma das primeiras hormonas do tecido adiposo associada à actividade do sistema TNF- $\alpha$  a ser estudada (3) e actualmente, é a hormona derivada do adipócito mais amplamente reconhecida (7).

Desde então, a leptina foi reconhecida como uma hormona derivada do adipócito definida como um sinal endócrino, produzida especificamente por este tipo de células e transportada na corrente sanguínea para receptores localizados em diversos tecidos (34). É produto do *gene ob (obesity mice)* (35), uma proteohormona de cadeia simples com uma massa molecular de 16kDa (36), com um papel importante na regulação do peso corporal, sendo mesmo considerada a hormona da saciedade, por regular o apetite e o balanço de energia do organismo (37). O seu nome deriva da palavra grega “leptos”, que significa magro. Ainda que seja uma hormona com secreção predominante pelos adipócitos diferenciados é também produzida por outros tecidos e órgãos, como por exemplo, pela mucosa presente no fundo do estômago, pelo músculo esquelético, pelo fígado e pela placenta (10,38).

A sua acção concentra-se, principalmente, a nível do sistema nervoso central (SNC), em particular no hipotálamo, suprimindo a ingestão alimentar e estimulando o gasto de energia (7,37,39) podendo, no entanto, igualmente exercer os seus efeitos no sistema nervoso periférico (SNP), implicando um eixo mais complexo de acção desta hormona do que originalmente foi colocado em hipótese (38). Esta afirmação pôde ser comprovada pela administração central da leptina recombinante, que reduz a ingestão alimentar e a gordura corporal em organismos em que exista a sua deficiência (39). No entanto, a administração periférica é também efectiva mas requer uma maior dose desta hormona, o que evidencia o cérebro como o seu local de acção major.

A actividade final desta hormona é estabelecida por intermédio de receptores pertencentes à família de receptores de citocinas da classe I (23), encontrados de forma dispersa pelo organismo humano sem qualquer predomínio, reflectindo o papel geral e ainda não totalmente

compreendido da leptina (38). A inibição da expressão destes receptores pode produzir sintomas semelhantes aos provocados pela deficiência da própria leptina, concluindo-se que mutações nestes receptores podem também ser responsabilizadas pelos estados obeso e diabético encontrados em Ratinhos jovens (34). Existem várias isoformas para o receptor desta hormona: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd e Ob-Re (38,40). Enquanto que a Ob-Ra é responsável pelo transporte da leptina, a isoforma Ob-Re é a forma solúvel do receptor transmembranar (35). A forma curta do receptor da leptina é predominantemente expressa no plexo coróide e apresenta elevada afinidade para leptina, parecendo regular o seu transporte através da barreira hematoencefálica (BHE) e reflectindo posteriormente a sua acção major no SNC (34). Já a forma longa do receptor desta hormona, Ob-Rb, e que contém um domínio de sinalização intracelular, é a única com capacidade de sinalização realmente demonstrada (36) e manifesta uma relação de maior afinidade pelo neuropéptido Y dos neurónios do hipotálamo, sabendo-se que a leptina provoca inibição da produção desse neuropéptido, o qual é estimulador da alimentação e inibe o tónus simpático (38).

Em 1996, determinados autores verificaram a existência de uma correlação entre as concentrações da leptina no líquido céfalo-raquidiano e a plasmática, e desta última com o índice de massa corporal (34).

Contudo, e ainda que não retirando todo o interesse das descobertas anteriormente relatadas, em 2003, Huan *et al.* provou que a inibição do próprio receptor da leptina existente nos adipócitos poderia levar às mesmas consequências que o défice na concentração de leptina causaria, revelando o importante papel do tecido adiposo no organismo humano (34,37).

Como resultado de todas estas descobertas, a leptina foi inicialmente vista como uma possível arma terapêutica no combate à obesidade, defendendo-se que a administração de leptina corrigiria patologias metabólicas como a diabetes e dislipidemia e contrariaria o estado obeso dos indivíduos (35,41). Por possuírem maior quantidade de tecido adiposo, os indivíduos obesos apresentam aumento dos níveis de concentração da leptina e, no entanto, contrariamente ao que seria de esperar, não apresentam apetite diminuído nem aumento do gasto energético (42) e a administração desta proteohormona tem somente efeitos limitados. Surgiu assim o conceito de resistência à leptina, o qual se refere à incapacidade de indivíduos obesos responderem à administração endógena ou exógena desta hormona derivada do adipócito (37,43). Tal ocorrência ainda vem sendo objecto de estudo mas suspeita-se ser fruto da dessensibilização ao sinal da leptina (43) e que pode dever-se à saturação do seu transporte através da BHE ou devido



a anormalidades que possam ocorrer na activação do seu receptor ou na subsequente transdução de sinal (38,40).

**Funções:** Ressalvando-se o facto de os seus níveis revelarem uma certa variação circadiana, ainda que ténue (44), os níveis da leptina, segundo Lenchik L *et al.*, correlacionam-se positiva e exponencialmente com a massa gorda existente no organismo (8,37,45) e com o índice de massa corporal. Esta relação com a massa gorda corporal é ainda mais apoiada perante um aumento dos níveis de insulina e de glucocorticóides, uma vez que os seus níveis aumentam na presença destas substâncias (46). Inversamente, verifica-se uma diminuição dos seus níveis quando em jejum e na presença de AMPc (38).

Os efeitos da leptina são passíveis de visualização em vários órgãos do organismo humano e para além dos seus efeitos metabólicos, tal como se visualiza na figura 1, ela possui vários outros efeitos através de determinados eixos endócrinos.

Em 2002, pela observação da diminuição dos níveis de leptina face à privação de alimento, verificou-se a supressão dos eixos hipotálamo-hipófise-gonadal, bem como a desregulação concomitante de outros eixos neuroendócrinos (37,38), reflectindo assim o papel crucial desta hormona na interligação entre o tecido adiposo, o hipotálamo como centro regulador de energia e o sistema reprodutor. Aliás, a sua influência neste último foi demonstrada através da administração de leptina exógena, ao corrigir a esterilidade e promover a aceleração da puberdade, e ao actuar nos neurónios GnRH (ou pelo menos próximo deles), facilitando a secreção de gonadotrofinas (34,47).

Estas acções acima referidas podem, ainda que somente em parte, ser explicadas pelo efeito supressivo na produção do neuropeptido Y pelos neurónios do núcleo arqueado, o qual actua como forte estimulador do apetite e regulador de inúmeras hormonas hipofisárias, como é o caso da supressão da hormona de crescimento pela estimulação de somatostatina ou supressão de gonadotropinas (48).

Juntamente com outras moléculas, as orexinas, para além da sua estreita relação com a obesidade, a leptina tem também efeitos a nível do sistema cardiovascular e na hipertensão arterial (49).

Um outro sistema fisiológico que sofre a influência desta hormona é o sistema imune. Ao modular a resposta imune das células T, ao estimular a produção de células T helper e ao

aumentar a produção de citocinas pro-inflamatórias, a leptina desempenha assim um papel fundamental na resposta imune (23).

No fígado, a leptina promove o aumento da gluconeogénese e a diminuição da glicogenólise e estudos recentes mostraram o poder anti-diabético da leptina ao ser capaz de modificar a produção hepática de glicose (35). Outro estudo chega inclusive a afirmar que a leptina, administrada isoladamente ou em combinação com insulina, pode melhorar o controlo das glicemias em ratinhos com diabetes tipo 1 (50).

Assim, a leptina anuncia ao cérebro um aumento da gordura corporal e, conseqüentemente, promove o metabolismo basal, inibe a sensação de fome e permite a secreção de gonadotrofinas.



**Figura 1:** Funções Gerais da Leptina

## 1.2-) Adiponectina

Ainda que não verdadeiramente uma proteína complemento, a adiponectina é também conhecida por *adipocyte complement-related protein of 30kDa* (ACRP30) (pelo facto do seu domínio crítico ter extrema homologia com a proteína complemento C1q), *adipo Q*, gene transcrito do adipócito 1 (apM1) e gelatin-binding protein of 28kDa (GBP28) (38,51).

A adiponectina foi descrita pela primeira vez em 1995 por Scherer *et al* (34). Contrariamente à leptina, a adiponectina é secretada unicamente por adipócitos diferenciados (34) e posteriormente circula no sangue em níveis elevados (entre 500 a 30000 µg), perfazendo cerca de 0,01% do total de proteínas plasmáticas (38), fazendo com que seja um dos mais abundantes factores específicos dos adipócitos (3,8). Todavia, é interessante referir que os níveis desta hormona diferem entre homens e mulheres, sendo superiores nestas, reflectindo as diferenças das concentrações de estrogéneos e androgéneos circulantes (10,52). Relativamente a indivíduos obesos, a sua concentração é inferior quando comparada com a de indivíduos magros (3,6,8,38,53) e aumenta após a perda de peso (3,10). De facto, ainda que permaneçam desconhecidos os mecanismos por que tal acontece, esta correlação negativa dos níveis de adiponectina com a massa gorda é mais acentuada em relação à gordura visceral do que à subcutânea (4). Quando em níveis reduzidos, a adiponectina parece poder ser responsabilizada por inúmeras comorbilidades, como é o caso da diabetes, do enfarte agudo do miocárdio e da aterosclerose (6,8,53,54). Para além destas, verificou-se também que níveis reduzidos de adiponectina se encontram associados a neoplasias da mama, do endométrio, da próstata ou do cólon, sendo deste modo estabelecida uma provável relação biológica entre a obesidade e o aumento do risco de neoplasias (54).

A adiponectina é um modulador do tecido adiposo (3) cuja secreção é estimulada pela exposição dos hepatócitos à insulina (38) e dos adipócitos aos agonistas dos PPAR- $\gamma$  (que servem como potentes fármacos anti-diabéticos (2)), podendo-se desta forma explicar o efeito de sensibilização à insulina que os ligantes como as tiazolidenionas provocam. A síntese e secreção desta proteína são reguladas por vários mecanismos: além de ser secretada por pequenos adipócitos, tal como a leptina, a adiponectina é também produzida por adipócitos hipertrofiados, hipertofia esta induzida por uma dieta rica em gorduras, provocando uma diminuição da hormona sensibilizadora da insulina e um aumento da hormona insulina resistente, levando à resistência à insulina ocorrida na obesidade (38).

A sua acção exerce-se através de dois tipos de receptores transmembranares: os receptores *adipo R1*, com predomínio no tecido muscular mas também existentes nas células endoteliais e outros tecidos, e os *adipo R2*, localizados no fígado (23,34,54). Através destes dois tipos de receptores, a adiponectina promove a indução da redução da síntese de lípidos, da síntese de glicose pelo fígado e dos níveis de glicose e ácidos gordos livres no sangue (38,10). A provar tal afirmação, verificou-se que a administração exógena de adiponectina pode estimular a oxidação de ácidos gordos pelo músculo e inibir o output de glicose pelos hepatócitos (34).

**Funções:** De forma genérica e simplista, segundo Meier *et al.*, as funções que esta hormona derivada dos adipócitos exerce podem ser classificadas de três tipos: metabólicas, farmacológicas e ateroscleróticas (38). Figura 2.

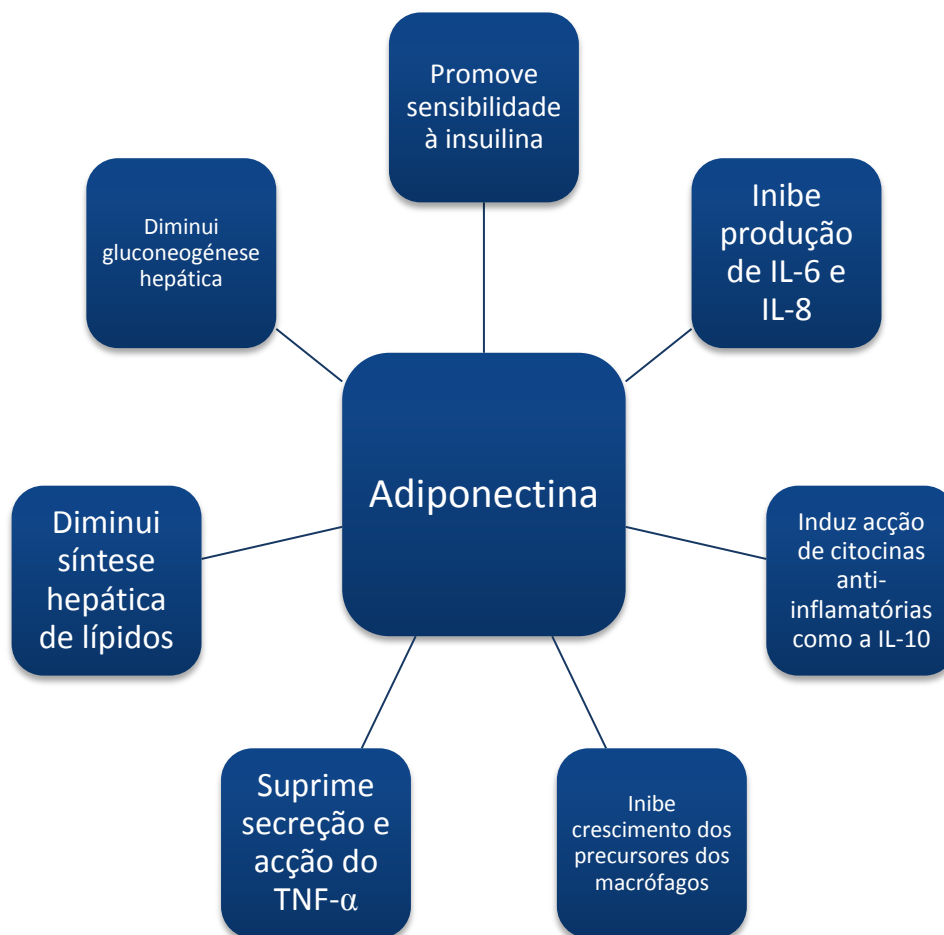
No que se refere aos efeitos metabólicos, foi estabelecida uma correlação negativa entre obesidade e a adiponectina circulante, tendo-se observado um aumento dos níveis de concentração desta proteína com a perda de peso (38). Assim, diminuições das concentrações de adiponectina estão associadas a resistência à insulina e hiperinsulinemia (e doentes diabéticos tipo 2 têm diminuição concomitante dos níveis circulantes da adiponectina) (4,54), sendo importante referir que as tiazolidinedionas (fármacos usados na terapêutica da Diabetes Mellitus e agonistas dos PPAR- $\gamma$ ) favorecem o aumento dos níveis de adiponectina nos doentes com resistência à insulina (23,38). Além disso, concentrações elevadas de adiponectina estão associadas a uma diminuição do risco de Diabetes Mellitus Tipo 2.

Sabe-se que a insulina e o IGF-1 promovem a síntese de adiponectina no tecido adiposo branco. Na presença de excesso calórico, a síntese e a secreção de adiponectina encontram-se diminuídas, presumivelmente resultado de uma associação à deficiência ou resistência à leptina (38). Assim, a administração de adiponectina pode conduzir a uma melhoria da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose e pode corrigir a hiperglicemia associada à obesidade.

Relativamente aos efeitos farmacológicos desta hormona, estes encontram-se relacionados com as tiazolidinedionas e com o TNF- $\alpha$  (23). Se por um lado o efeito das tiazolidinedionas na secreção da adiponectina pode explicar ainda que parcialmente, o efeito hipoglicemiante destes fármacos em doentes com DM Tipo 2 (pelo facto da adiponectina melhorar a tolerância à glicose ao aumentar a sensibilidade à insulina); já o efeito do TNF-  $\alpha$  reporta-se à supressão da produção da adiponectina (4).

No que diz respeito aos efeitos ateroscleróticos, é de ressaltar o efeito anti-aterogénico e anti-inflamatório da adiponectina (3,38,47). De facto, esta hormona inibe o crescimento dos precursores dos macrófagos, a produção de interleucina-6 e interleucina-8 e induz a acção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (54). Nos doentes com doença arterial coronária observou-se uma diminuição da concentração plasmática desta hormona. Isto porque, ao acumular-se no espaço subendotelial das paredes vasculares, a adiponectina liga-se ao colagénio subendotelial, altura a partir da qual as suas propriedades anti-aterogénicas se começam a tornar aparentes (1,4,51). Por outro lado, ao suprimir a secreção e acção de TNF- $\alpha$ , a adiponectina realça ainda mais o seu efeito anti-inflamatório e protege também contra a ruptura plaquetar (1,3,47,51). Assim, talvez a hipoadiponectinemia contribua para a resistência à insulina e acelere a aterogénese associada à obesidade (3).

Juntamente com a grelina e a resistina (outras hormonas derivadas dos adipócitos), a adiponectina encontra-se envolvida na regulação do balanço de energia e talvez as três hormonas contribuam para a promoção da progressão da resistência de insulina para a Diabetes Mellitus Tipo 2 e da disfunção endotelial para aterosclerose, num contexto em que há aumento da adiposidade.



**Figura 2:** Funções Gerais da Adiponectina

## 2-) Efeito das Adipocitocinas na Desmineralização Óssea

### 2.1-) Leptina

Ao ser secretada pelo tecido adiposo, é de supôr que a leptina, para além de se encontrar envolvida no metabolismo lipídico e no controlo do apetite, possua conjuntamente uma correlação elevada com a massa óssea (53), considerando-se desempenhar um papel crucial nos efeitos protectores da gordura sobre o osso (7). Ao promover a diferenciação de células-tronco da medula óssea em osteoblastos e ao inibir a geração de osteoclastos, a leptina é assim responsável por modular a formação óssea (7,39,53). Algumas destas descobertas foram suportadas por estudos “in vivo”, ao mostrarem um aumento da densidade mineral óssea após a administração de leptina (53).

Lenchik.L *et al.* e Barbour *et al.* concluíram que a leptina não apresentava associação com a densidade mineral óssea em nenhuma parte do esqueleto (8,53) encontrando-se, no entanto, forte e positivamente associada à gordura visceral e a toda a massa corporal (8); num estudo levado a cabo por Hamrick MW *et al.* em que todos os Ratinhos possuíam deficiência de leptina, verificou-se que os ratinhos obesos, quando comparados com os Ratinhos de peso normal, tinham uma relação negativa com a densidade mineral óssea, tendo uma menor densidade mineral óssea femoral, espessura cortical volume de osso trabecular, o que sugere que outros factores que não somente a obesidade interfiram na densidade óssea (9). Outros autores afirmaram mesmo que o efeito benéfico de níveis elevados de leptina sobre o osso se deve à sua capacidade em inibir o RANKL e em aumentar a expressão de osteoprotegerina (6). Alguns estudos *in vitro* mostraram que a leptina induz a diferenciação osteoblástica enquanto inibe a geração de osteoclastos (55). Estes resultados contraditórios, positivos e negativos da acção da leptina sobre o osso, podem ser explicados através do modo de acção da leptina, central ou periférica. A acção central promoveria a inibição dos osteoblastos enquanto a acção periférica desta adipocitocina inibiria a reabsorção óssea (5).

Alguns estudos explicam o efeito da leptina na perda da densidade mineral óssea na articulação coxo-femural das mulheres como resultado das variações de peso, não tendo sido considerada nas mulheres um factor de risco para a perda de massa óssea (53). No sexo masculino, nem a leptina nem a adiponectina foram associadas a mudanças nas taxas de densidade mineral óssea (53). Relativamente a mulheres mais velhas mas ainda activas, pré ou pós-menopausa, a relação entre esta adipocitina e a desmineralização óssea, após o ajuste das variáveis confundidoras, não foi observada (56), o que leva a que o papel exacto da leptina nas mulheres pós-menopausa ainda permaneça dúvida (57).

## 2.2-) Adiponectina

Se a discussão em volta da leptina e o seu papel é grande, as contradições geradas ao redor da adiponectina são ainda maiores. No que se refere à sua interacção com o tecido ósseo, os resultados apresentados por diferentes estudos são contraditórios. Ainda não existe consenso sobre qual a sua influencia sobre o tecido ósseo e de que modo tal poderá ser benéfico ou não: se alguns estudos declaram a existência de uma relação inversa, outros falham ao não encontrar

relação alguma entre a adiponectina e a densidade mineral óssea em homens ou mulheres de meia idade (7).

Por um lado, dados recentes sugerem que a adiponectina desempenha um papel crucial na ligação entre o metabolismo da energia e o metabolismo ósseo (7). De acordo com Barbour K. *et al.*, os receptores da adiponectina são também expressos no tecido ósseo, mais precisamente nos osteoblastos, sugerindo que a adiponectina possa ser uma hormona ligada não só ao metabolismo lipídico mas também ao ósseo. Ao estimular a activação do receptor da via nuclear do factor KB –ligand (RANKL) e da osteoprotegerina, a adiponectina parece exercer efeitos negativos sobre a densidade mineral óssea, aumentando indirectamente a formação de osteoclastos (7). Os níveis séricos desta hormona foram inversamente relacionados com a densidade mineral óssea (8) e sabe-se que adiponectina é possivelmente um factor de risco para a perda de massa óssea nas mulheres (53).

Por outro lado, estudos diferentes sugerem exactamente o oposto: uma relação positiva com a densidade mineral óssea (58). Luo *et al.* reportaram mesmo que a adiponectina actua directamente no osso, induzindo a diferenciação e proliferação dos osteoblastos (59).

Segundo Barbour K. *et al.* foi possível concluir que nas mulheres, níveis mais altos de adiponectina prediziam maior perda de densidade mineral óssea (6), independentemente da idade, raça, IMC, densidade mineral óssea de base e alterações de peso, verificando-se ainda que maiores níveis de adiponectina se encontraram associados a maiores perdas de densidade mineral óssea na articulação da anca. Contrariamente ao verificado no sexo feminino, no sexo masculino a adiponectina não se encontrou associada a quaisquer alterações na densidade mineral óssea (53). Estes resultados levantaram a hipótese de que a associação estabelecida entre a adiponectina e o osso possa igualmente ser influenciada por hormonas sexuais (53). Todavia, a relação inversa entre a diminuição da densidade mineral óssea e os níveis de adiponectina nos homens foi comprovada por Basurto L *et al.* (60) e por Michaelsson K *et al.*, referindo este último que não se verificou um risco aumentado de fractura óssea (61). Contrariamente, Lenchik L. *et al.*, ao elaborarem o primeiro relato de uma associação entre a adiponectina e a densidade mineral óssea, concluíram que a adiponectina possui uma associação inversa com a densidade mineral óssea (8,62) em todos os locais do esqueleto e com a gordura visceral mas sem associação relevante com a gordura subcutânea e massa gorda corporal (8). O mesmo foi comprovado por estudos realizados *in vitro*, que mostraram que adipócitos viscerais em cultura



expressavam e secretavam adiponectina mais activamente do que adipócitos subcutâneos, permitindo inferir que a adiponectina apenas se encontra associada com a gordura visceral (6). Dados clínicos obtidos no mesmo estudo demonstraram que a massa gorda subcutânea abdominal posterior é o compartimento de gordura que melhor prediz as concentrações de adiponectina no plasma e que estas concentrações apresentam uma correlação inversa com o perímetro abdominal.

De acordo com Agbaht K. *et al.*, a adiponectina talvez represente um biomarcador entre a gordura visceral e a densidade mineral óssea; porém, o mesmo estudo sugere que talvez esta associação possa provavelmente ser confundida pelos parâmetros corporais específicos como perímetro abdominal e IMC, nas mulheres pós-menopausa (6,56).

Um outro estudo, levado a cabo por Oshima K, *et al.* contraria muito do que foi supracitado (63). Segundo estes autores, a adiponectina via RANKL inibe a diferenciação dos osteoclastos enquanto beneficia a dos osteoblastos, levando a que se estabeleça uma relação directa entre essa adipocitocina e a densidade mineral óssea. Estes dados foram também comprovados e defendidos por Williams GA *et al.* (64) e também por Mitsui Y *et al.*, em estudos realizados em Ratinhos (65).

### 3-) Relação Obesidade – Desmineralização Óssea

Em homens e mulheres, o peso corporal é comumente considerado um preditor significativo da densidade mineral óssea. De facto, muitos estudos epidemiológicos reportaram que o peso corporal elevado ou o IMC se correlacionam afirmativamente com o aumento da densidade mineral óssea e com o risco diminuído de fracturas frágeis (7). Segundo Gonnelli S. *et al.*, esta última relação é explicada pelo facto de uma maior massa corporal induzir maior carga mecânica no osso, com aumento consequente da densidade mineral óssea para suportar a maior carga.

Desde há muito tempo que a obesidade tem sido tradicionalmente vista como benéfica para o osso e assim protectora contra a desmineralização óssea e osteoporose (6,9,66). Se por um lado a carga mecânica por ela imposta, ao diminuir a apoptose, ao fomentar a proliferação e diferenciação dos osteoblastos e osteócitos, vai estimular a formação óssea, diminuindo ao mesmo tempo a adipogénese (67); por outro, determinados estudos referem que essa carga é insuficiente para provocar tal resultado e que outros factores intervirão nesse processo (66,68).

Estudos recentes comprovam isso mesmo, mostrando que massa gorda em excesso em vez de conferir protecção ao indivíduo contra a osteoporose, se encontra associada a uma menor densidade óssea e a um menor conteúdo ósseo total (69). Não obstante estes factos é inequívoca a influência da obesidade sobre o metabolismo ósseo via vários mecanismos, e inegável a existência de uma ligação entre si. Ambos são, ainda que em parte, resultado da interação da genética e do meio ambiente e de fatores externos como a idade, que induz a deterioração óssea, a diminuição da osteoblastogénese e aumenta a prevalência da obesidade (5,70), e o uso crónico de hormonas esteróides, que induzem estados obesos e perda de massa óssea e são regulados através do sistema nervoso central e periférico. Além disso, a origem comum dos adipócitos e dos osteoblastos (das células-tronco mesenquimatosas) (5,66) permite que fatores que estimulem a adipogénese inibam a osteoblastogénese e vice-versa (71). Evidências recentes sugerem que a relação inversa entre a obesidade e a doença óssea mineral depende do modo como a obesidade é definida, uma vez que se for relativa ao peso corporal ou ao IMC aparenta ser protectora para o tecido ósseo, mas se for relativa à percentagem de massa gorda é prejudicial (5). Somando-se a todos estes factos a capacidade que o tecido adiposo tem em produzir um largo espectro de substâncias biológicas capazes de interagir com o sistema ósseo e interferir com o seu modelamento/remodelamento, a relação entre estes tecidos é verdadeiramente forte (57).

Através da síntese de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- $\alpha$  que actuam via RANKL/RANK/OPG (72), a obesidade incentiva a actividade dos osteoclastos, levando a um aumento da desmineralização óssea, enquanto simultaneamente fomenta a adipogénese (9). Isto explica porque a menopausa, para além da diminuição dos níveis de estrogéneos, se encontra associada a uma diminuição da massa e força ósseas, como resultado da acção destas citocinas pró-inflamatórias (19).

Também o tecido ósseo parece exercer influência sobre o adiposo. Estudos experimentais recentes demonstraram ainda que a expressão da adiponectina é regulada pela osteocalcina, uma molécula secretada pelos osteoblastos, suportando o conceito importante de que o osso também regula o metabolismo energético (7).

## Conclusões, Perspectivas Futuras e Potenciais Implicações Clínicas

A obesidade e a desmineralização óssea são dois problemas actuais com um grande impacto e variadas repercussões na vida dos doentes. A sua prevalência tem vindo a aumentar, tendo chegado a atingir proporções epidémicas, no caso da obesidade. Tendo como objectivo melhorar a qualidade de vida dos doentes e minorar as comorbilidades a elas associadas, o estudo de ambas e a sua possível relação torna-se importante para a descoberta de eventuais fármacos, capazes de travar as suas consequências.

À luz dos conhecimentos actuais, torna-se complexo tomar uma única posição sobre a interacção estabelecida entre a obesidade e o metabolismo ósseo, como reflexo dos resultados divergentes sobre o tema.

Ainda que se possa afirmar com alguma convicção que a obesidade influencia positivamente a densidade mineral óssea, o efeito benéfico exercido pela primeira sobre esta última ainda permanece controverso. De facto, o resultado contraditório obtido por alguns estudos assim o permite concluir, sendo preciso um estudo ainda mais aprofundado sobre o tema para que se possam chegar a conclusões relevantes e com evidência. Factores relacionados com o tamanho da amostra, a etnia da população em estudo, o género e métodos de análise estatística fornecem uma contribuição importante para os resultados conflituosos obtidos. Todavia, está bem estabelecida a ideia de que o peso corporal ou o IMC possuem uma relação directa com a densidade ou massa ósseas e que um baixo peso corporal é um factor de risco para e pode levar a perda de massa óssea.

Para se aferir assim sobre quais as potenciais implicações que a leptina e a adiponectina possuem sobre a obesidade ou a desmineralização óssea, torna-se impreterível ponderar o resultado de vários estudos ao longo dos últimos anos. Entender inteiramente a relação estabelecida entre a obesidade e o metabolismo ósseo e as influências da leptina e adiponectina sobre este último, relacionando-o com a idade e o género da população em estudo é algo mandatário para que se possa efectivamente descobrir novos alvos moleculares que interfiram com a formação óssea e do tecido adiposo.

Ao longo desta revisão bibliográfica verificaram-se algumas contradições referentes à interferência da leptina sobre o osso, sugerindo que a sua influência positiva ou negativa seria reflexo do seu modo de acção, central ou periférico. Se a leptina já chegou a ser vista como uma possível arma terapêutica no combate à obesidade, actualmente, em virtude do mecanismo de

resistência descoberto, tal não acontece. Assim, compreender melhor esse mecanismo bem como a influência por ela exercida sobre o tecido ósseo, revela-se essencial para que esta adipocitocina possa ser vista de novo como resposta à obesidade.

Relativamente à adiponectina, as implicações futuras que conseqüentemente advêm destes resultados são várias. Antes demais, é essencial compreender se a fisiologia desta hormona se encontra de facto relacionada com o género. Se na maioria dos estudos se verificou que o aumento das concentrações séricas da adiponectina se encontram associadas a uma diminuição da densidade mineral óssea, um aumento da sensibilidade à insulina e tolerância à glicose, é de questionar se a adiponectina – ou fármacos que estimulem a sua acção ou secreção – possa desempenhar um papel importante em doenças como a Obesidade, Diabetes Mellitus Tipo 2 ou Síndrome Metabólico. Além disso, doenças cardiovasculares também beneficiariam deste tratamento, como resultado das propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogénicas que esta hormona possui. No entanto, o seu papel exacto ainda pouco esclarecido sobre a densidade mineral óssea e os resultados contraditórios obtidos, faz com que seja necessário um maior conhecimento sobre si antes de ser vista com potencial terapêutica.

## Referências Bibliográficas

1. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006; 580: 2917-2921.
2. Halberg N *et al.* The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008; 37.
3. Vendrell J BM *et al.* Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity. *Obes Res.* 2004; 12: 962-971.
4. Matsuzawa Y *et al.* Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004;24: 29-33.
5. Migliaccio S *et al.* Is obesity in women protective against osteoporosis? *Dove Medical Press.* 2011; 4: 273-282.
6. Agbaht K *et al.* Circulating adiponectin represents a biomarker of the association between adiposity and bone mineral density. *Endocr.* 2009; 35: 371-379.
7. Gonnelli S *et al.* The Relationship of Ghrelin and Adiponectin with Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Elderly Men. *Calcif Tissue.* 2008; 83: 55-60.
8. Lenchik L *et al.* Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Elsevier.* 2003: 646-651.
9. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research.* 2011; 6.
10. Ahima RS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Obesity.* 2006; 14: 242-249.
11. Fernandes TM *et al.* Acções Cardiovasculares da Adiponectina: Implicações Fisiopatológicas. *Rev Port Cardiol.* 2008; 27: 1431-1450.
12. Kershaw EE FS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2548-2556.
13. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J ANIM SCL.* 2004; 82: 935-941.
14. Gnacińska M *et al.* Role of adipokines in complications related to obesity. A Review. *Advances in Medical Sciences.* 2009; 54: 150-157.
15. WHO Scientific Group. *Prevention and Management of Osteoporosis.* ; 2003.
16. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005; 115: 3319-3325.
17. Tavares V *et al.* Recomendações para o Diagnóstico e Terapêutica da Osteoporose. *Sociedade Portuguesa de Reumatologia.* 2007; 32: 49-59.

18. Ralston SH UA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev.* 2010; 31: 629-662.
19. Mundy MG. Osteoporosis and Inflammation. *Nutr Rev.* 2007; 65: 147-151.
20. Frota AC. Obesidade: uma doença crónica ainda desconhecida. Direcção Geral de Saúde. 2007.
21. Swinburn BA *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and. *Lancet.* 2011; 378: 804-814.
22. Tsigos C *et al.* Management of Obesity in Adults: European Clinical Practice Guidelines. *The European Journal of Obesity.* 2008; 1: 106-116.
23. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and The Metabolic Complications of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 64-73.
24. Rodrigues A AHGA. Obesidade: O Papel das Melanocortinas na regulação da Homeostasia Energética. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2011.
25. do Carmo I *ea.* Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.* 2008; 9: 11-19.
26. Yanovski SZ YJ. Obesity. *N Engl J Med.* 2002; 21: 591-602.
27. Haslam DW JW. Obesity. *Lancet.* 2005; 366: 1197-1209.
28. Farooqi S OS. Genetics of obesity in humans. *Endocr Review.* 2006; 27: 710-718.
29. Kyrou I CGTC. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1083: 77-110.
30. Chapman IM. Aging, Obesity Paradox during. *Interdiscipl Top Gerontol.* 2010; 37: 20-36.
31. World Health Organization European. Ministerial Conference on Counteracting Obesity - Conference Report. 2007.
32. Emanuela F *et al.* Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism.* 2011; 2012.
33. Shoelson SE *et al.* Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2169-2180.
34. Miner JL. The adipocyte as an endocrine cell. *J ANIM SCL.* 2004; 82: 935-941.
35. Gautron L, Elmquist JK. Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *J Clin Invest.* 2011; 121: 2087-2093.

36. Friedman JM. Leptin and the Regulation of Body Weight. *Keio J Med.* 2011, 60: 1-9.
37. Friedman JM. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89: 973-979.
38. Meier U GA. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chem.* 2004; 50: 1511-1525.
39. Sahu A. Minireview: A Hypothalamic Role in Energy Balance with Special Emphasis on Leptin. *Endocrinology.* 2004; 145: 2613-2620.
40. Myers MG *et al.* Mechanism of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008; 70: 537-556.
41. Licinio J *et al.* Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: 4531-4536.
42. Considine RV *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996; 334: 292-295.
43. Myers MG *et al.* Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 643-651.
44. Sinha MK *et al.* Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest.* 1996; 97: 1344-1347.
45. Frayn KN *et al.* Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27: 875-878.
46. Koutkia P *et al.* Characterization of leptin pulse dynamics and relationship to fat mass, growth hormone, cortisol, and insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285: 372-379.
47. Costa JV, Duarte JS. Adipose Tissue and Adipokines. *Acta Med Port.* 2006; 19 251-256.
48. Sainsbury A *et al.* Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002; 16: 623-627.
49. Shirasaka T *et al.* Cardiovascular effects of leptin and orexins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003; 324: 639-651.
50. Yu X *et al.* Making insulin-deficient type 1 diabetic rodents thrive without insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105: 4070-14075.
51. Sun Y *et al.* Adiponectin, an Unlocking Adipocytokine. *Cardiovascular Therapeutics.* 2009; 27: 59-75.
52. Cnop M *et al.* Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma

- lipoptreins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003; 46: 459-469.
53. Barbour KE *et al.* The effects of adiponectin and leptin on changes in bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2011.
54. Barb D *et al.* Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 858-866.
55. Cornish J *et al.* Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol*. 2002; 160: 405-415.
56. Jurimae J *et al.* Adipocytokine and ghrelin levels in relation to bone mineral density in physically active older women: longitudinal associations. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 381-385.
57. Jurimae J *et al.* The influence of ghrelin, adiponectin, and leptin on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26: 618-623.
58. Tu Q *et al.* Adiponectin Inhibits Osteoclastogenesis and Bone Resorption via APPL1-mediated Suppression of Akt1. *J Biol Chem*. 2011; 286: 12542–12553.
59. Luo XH *et al.* Adiponectin stimulates human osteoblast proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*. 2005; 309: 99-109.
60. Basurto L *et al.* Adiponectin is associated with low bone mineral density. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 289-293.
61. Michaelsson K *et al.* Serum Adiponectin in Elderly Men Does Not Correlate With Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 441-4047.
62. Zillikens MC *et al.* The Role of Body Mass Index, Insulin, and Adiponectin in the Relation Between Fat Distribution and Bone Mineral Density. *Calcif Tissue Int*. 2010; 86: 116-125.
63. Oshima K. Adiponectin increases bone mass by supressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331: 520-526.
64. Williams GA *et al.* In Vitro and in Vivo Effects of Adiponectin on Bone. *Endocrinology*. 2009; 150: 3603-3610.
65. Mitsui Y *et al.* Hyperadiponectinemia enhances bone formation. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2011; 12.
66. Zhao LJ *et al.* Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat mass on the determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008; 23: 17-29.
67. Erlich PJ, Lanyon LE. Mechanical strain and bone cell function: a review. *Osteoporos Int*. 2002; 13:



688-700.

68. Hsu YH *et al.* Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 146-154.
69. Pollock NK *et al.* Is adiposity advantageous for bone strength? A peripheral quantitative computed tomography study in late adolescent females. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 530-1538.
70. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of Disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2: 35-43.
71. Holecki M, Wiecek A. Relationship between body fat mass and bone metabolism. *Pol Arch Med Wewn.* 2010; 120: 361-367.
72. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology.* 2001; 14: 5050-5055.