

A GRELINA E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA OBESIDADE E DIABETES MELLITUS TIPO 2

GHRELIN AND CONTRIBUTION TO OBESITY AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Adelino Vieira Vilande Júnior¹

Camila Ferreira Gomes²

Natacha Allgayer³

Gustavo Müller Lara⁴

RESUMO

A grelina é um hormônio polipeptídico produzido pelo estômago que desempenha um papel importante no metabolismo energético, participando da regulação de ingestão alimentar, peso corporal e homeostase da glicose, além de ser um hormônio orexígeno e estimular a liberação do hormônio do crescimento (GH). A grelina está relacionada com outros hormônios, como a leptina e a insulina, no controle alimentar. Em humanos, os níveis de pico de grelina têm sido encontrados nos períodos de jejum, antes de cada refeição, caindo então a níveis baixos, imediatamente após alimentação; e ela está reduzida em obesos. O objetivo deste estudo é resumir a literatura existente sobre a grelina, enfatizando a sua influência sobre a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2. Trata-se de uma revisão bibliográfica baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados através de busca no banco de dados do Scielo, a partir das fontes Medline e Lilacs.

Palavras-chave: Grelina. Metabolismo. Obesidade. Diabetes mellitus.

ABSTRACT

Ghrelin is a polypeptide hormone produced by the stomach which plays an important role in energy metabolism, the participating regulation of food intake, body weight and glucose homeostasis, and is an orexigenic hormone and stimulate growth hormone (GH) release. Ghrelin is related to other hormones such as leptin and insulin, to control food. In humans, peak levels of ghrelin have been found in periods of fasting, before each meal, then falling to low levels immediately after feeding, and is reduced in obese patients. The objective of this review is to summarize the existing literature on ghrelin emphasizing its influence on obesity and type 2 diabetes. One is about a bibliographical revision based in the literature specialized selected scientific articles through search in the data base of Scielo, from the sources Medline and Lilacs.

Keywords: Ghrelin. Metabolism. Obesity. Diabetes mellitus.

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Universidade Feevale.

² Acadêmico do curso de Biomedicina - Universidade Feevale.

³ Acadêmico do curso de Biomedicina - Universidade Feevale.

⁴ Professor titular de Imunologia Clínica - Universidade Feevale.

INTRODUÇÃO

O nome grelina origina-se da palavra *ghre*, que é correspondente, em inglês, à palavra *grow*, que significa crescimento. Ghre (*grow hormone release*) descreve uma das principais funções desse peptídeo, responsável pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH) (RODGER, AL, 2007).

O gene da grelina encontra-se no cromossomo 3p. Ela é composta de 28 aminoácidos com uma modificação octanoica no seu grupo hidroxil sobre a serina 3, que é essencial para o desempenho da sua função secretagoga de GH. Ela foi, primeiramente, isolada de células especializadas (enterocromafins) da mucosa do estômago. A expressão desse hormônio foi demonstrada em vários tecidos, como estômago, ovário, placenta, rins, glândula pituitária, pâncreas, coração e cérebro (RODGER, AL, 2007). A descoberta recente da expressão do mRNA da grelina no tecido placentário envolve esse hormônio no controle reprodutivo (GUALILLO et al, 2001).

A grelina possui duas diferentes formas de circulação: grelina não acilada (GNA) e grelina acilada (GA) (MAGER et al, 2008). A acilação (remoção do grupo NH₂) do peptídeo é necessária para a sua passagem através da barreira hemato-encefálica e é essencial para a secreção de GH e outras atividades endócrinas. Entretanto, a grelina não acilada, circulante em maiores quantidades que a acilada, não é biologicamente inativa, pois desempenha algumas ações não endócrinas, incluindo o efeito cardioprotetor e as ações antiproliferativas, por intermédio da sua ligação a diferentes subtipos de receptores secretagogos do hormônio do crescimento (GHS) (CASSONI et al, 2001).

Dentre as principais funções da grelina, podemos destacar sua influência na alimentação, estimulando a ingesta alimentar, aumentando a utilização de carboidratos. Também atua reduzindo o gasto de gordura, aumentando a motilidade gástrica e secreção ácida e reduzindo a atividade locomotora (WREN et al, 2000). Porém, o aspecto destacado nesta revisão é sobre a atuação da grelina no metabolismo da glicose, podendo contribuir para a obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (MAGER et al, 2008).

1 GRELINA E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE

No hipotálamo, há dois grandes grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos (hormônios estimuladores do apetite e anabolismo) e anorexígenos (hormônios

que reduzem o apetite e promovem o catabolismo) (SAINSBURY et al, 2002). Os neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP) (KONTUREK et al, 2004). O forte impulso da alimentação induzido pela grelina é em parte mediado pelo núcleo arqueado amplamente implicado no controle do NPY e peptídeo relacionado ao agouti (AgRP). Em base molar, o efeito orexígeno da grelina é próximo do efeito do NPY, um potente orexígeno (CUMMINGS et al, 2001).

A concentração plasmática da grelina mantém-se alta nos períodos de jejum e nos períodos que antecedem as refeições, caindo imediatamente após a alimentação, sugerindo um controle neural (KONTUREK et al, 2004). Estudos com ratos mostram que a grelina, administrada periférica ou centralmente, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade (UKKOLA; POYKOO, 2002).

Além disso, a alteração dos níveis de leptina e grelina é considerada um importante mecanismo capaz de alterar o padrão da ingestão alimentar e levar a desajustes nutricionais. O ritmo e o sincronismo na secreção da leptina e grelina são importantes para o padrão diário das refeições. Estudos indicam que um padrão rítmico recíproco entre a secreção da leptina e da grelina estabelece o ritmo da produção no sistema do neuropeptídeo Y (NPY), que é o caminho final comum para a expressão do apetite no hipotálamo. A leptina inibe tanto a secreção de grelina quanto o estímulo de alimentação por esta, indicando que a leptina desempenha um papel de comunicação/*feedback* entre a periferia e o hipotálamo para a homeostasia da massa corporal (CRISPIM et al, 2007).

A grelina circulante está reduzida em indivíduos obesos em resposta a altas ingestões alimentares. Isso é demonstrado por estudos de grampeamento gástrico em pacientes que possuem mudanças indicativas nos níveis circulantes de grelina seguido de procedimento cirúrgico e de subsequente perda de apetite (GUALILLO et al, 2001). Em outro estudo, as concentrações plasmáticas de grelina mostraram-se baixas em obesos caucasianos, quando comparadas com magros caucasianos. Além disso, quando as concentrações de grelina foram comparadas entre magros caucasianos e magros índios Pima, encontraram-se concentrações significativamente mais baixas no grupo de magros índios Pima, sendo esta uma população com alta tendência à obesidade e DM2 (MAGER et al, 2008).

Segundo Bruno Geloneze, endocrinologista que integra um Grupo de pesquisa da Unicamp: “O obeso demonstra ser mais sensível à ação da grelina e tem um mecanismo que reduz sua produção a partir do ganho de peso”.

Somado ao fato de o obeso produzir pouca grelina, admite-se que, quando ele emagrece, passa a ter um aumento na grelina. Mas, neste estudo, paradoxalmente, ela

permaneceu baixa. Assim, chegou-se à conclusão de que a pessoa já carrega geneticamente o quanto iria produzir de grelina ou que a exclusão do estômago do trânsito alimentar leva à diminuição do hormônio (WILLIAMS et al,2001). Porém, é provável que essa adaptação de níveis menores de grelina só ocorra quando o organismo chega a um estado crônico de balanço energético positivo e que os níveis aumentados de grelina podem, de fato, desempenhar seu papel em alcançar a obesidade (CONG et al, 2010).

Em um estudo feito com crianças obesas *versus* crianças com peso ideal, observou-se que, depois da ingestão de uma refeição, as crianças obesas recuperam os níveis de grelina plasmáticos correspondentes ao jejum mais rapidamente do que as crianças do grupo controle (SÁNCHEZ-MUNIZ, ESPÁRRAGO, BASTIDA, 2005). Ainda em outra pesquisa, mostrou-se que a grelina plasmática pós-prandial é suprimida proporcionalmente ao teor de calorias das refeições em condições normais de peso, mas não em pessoas obesas, sugerindo que o consumo de comida falha em suprimir os níveis de grelina nesses indivíduos (MAGER et al, 2008).

Em ilhotas isoladas *in vitro* de roedores, a grelina mostrou inibir a liberação de insulina; em humanos, ela promove a sobrevivência de ambas as células do pâncreas, células beta e ilhotas Langerhans, por estimular a secreção de insulina nesse órgão. Esses achados sugerem que a grelina tem papel fisiopatológico na regulação da liberação de insulina (MAGER et al, 2008). Porém, uma das explicações para as menores concentrações de grelina nos indivíduos obesos poderá ser em consequência da elevação da insulina, que tem um papel inibidor. Estudos comprovam esse fato através da infusão da insulina, no estômago de rato, onde a insulina inibiu a secreção da grelina, com a necessidade de repor a insulina para a supressão pós-prandial da grelina no diabetes de tipo 1 (ROSICKA et al, 2003). Porém, outros estudos mostraram que a hiperinsulinemia concomitante com hiperglicemia, tipicamente vistas em insulino-resistentes, não afetam a grelina plasmática, pois está somente diminuída em concentrações de insulina farmacológica. No entanto, ainda não está claro se a insulina e a glicose desempenham um papel direto de inibição na secreção de grelina (MAGER et al, 2008).

2 GRELINA E SUA RELAÇÃO COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

A insulina é um inibidor da secreção de grelina em pessoas saudáveis de peso normal e sobrepeso, e ambas as cargas de glicose oral e intravenosa são também mostradas regulares na secreção de grelina em humanos. O aumento fisiológico nos níveis de insulina pode ter um

papel importante na regulação pós-prandial das concentrações de grelina plasmática, uma vez que a refeição induz a supressão de grelina, isso não ocorre na severa deficiência de insulina.

Entretanto, outros estudos conduzidos com jovens saudáveis mostraram que a administração de grelina prejudica o metabolismo de insulina e glicose por aumentar as concentrações de glicose e diminuir os níveis de insulina. O efeito hiperglicêmico da grelina pode ser mediado através glicogenólise ou diretamente por ação dos hepatócitos. Interessantemente, a grelina acilada tem se mostrado como estimuladora da produção de glicose pelos hepatócitos; enquanto a grelina não acilada é responsável por efeitos inibitórios. Nos indivíduos obesos, pode ocorrer um descompasso entre a grelina acilada e a não acilada, levando a uma hiperglicemia com uma resistência à insulina, favorecendo o aparecimento do DM2 (MAGER et al, 2008).

A grelina também inibe a expressão de adiponectina, hormônio este que modula a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos. Notou-se que a redução das concentrações de adiponectina tem implicado a patogênese da resistência à insulina e obesidade (MAGER et al, 2008).

Em um estudo japonês feito com pacientes obesos e não obesos com DM2, os autores chegaram à conclusão de que os níveis plasmáticos diminuídos de grelina ativa estão significativamente associados com adiposidade abdominal, hiperinsulinemia e resistência à insulina em pacientes com DM2 e que a hiperinsulinemia associada com a resistência à insulina podem suprimir os níveis plasmáticos de grelina ativa nesses pacientes (KATSUKI et al, 2004).

Estudo demonstrou, através da cirurgia bariátrica com derivação jejuno-ileal, em pacientes com DM2, a redução da produção de grelina que levou à redução do apetite pela exclusão do fundo gástrico, principal local de produção desse hormônio. O controle glicêmico dos pacientes melhorou rapidamente poucos dias após a cirurgia, tendo como principal fator a propriedade sacietória causada pelos níveis diminuídos da grelina (GELONEZE ; PAREJA, 2006).

3 MACRONUTRIENTES *VERSUS* GRELINA

A concentração plasmática da grelina encontra-se diminuída após refeições ricas em carboidratos, concomitantemente com a elevação da insulina plasmática. Por outro lado,

níveis plasmáticos aumentados de grelina foram encontrados após refeições hiperproteicas e lipídios, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática (ZHANG et al, 2005).

Uma maior e mais prolongada redução dos níveis de grelina foi verificada em idosos que receberam 25% de suas necessidades energéticas na forma de barras energéticas, alimento sólido, quando comparada a *shakes*, alimento líquido testado.

Estudos prévios, no que diz respeito à libertação desse hormônio em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes, principalmente carboidratos, contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandiais dos níveis plasmáticos de grelina. Isso sugere que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido (MOTA ; ZANESCO, 2007).

Curiosamente, tem sido demonstrado que administração de grelina levou ratos a escolherem uma dieta rica em gordura a uma dieta rica em carboidratos, o que sugere que a grelina pode desempenhar um papel na escolha de alimentos não saudáveis (SHIMBARA et al, 2004).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica evidenciado, nesta revisão, que a grelina atua principalmente como agente regulador do apetite, sendo produzida por diversos tecidos. Com relação aos tecidos produtores de grelina, foi proposto que o tecido gástrico seria exclusivo em sua produção, porém já se sabe que outros tecidos contribuem significativamente para essa produção.

Os estudos que envolvem os efeitos da grelina e os aspectos estimuladores e inibidores do apetite são muito recentes, o que faz com que acreditemos que haja a necessidade de mais estudos para responder à interação do hormônio em outros tecidos. Isso tudo pode contribuir significativamente na adequação de qual a melhor combinação entre alimentação e controle do apetite, sendo possível montar abordagens mais eficientes contra a obesidade.

E, tendo em consideração que a grelina é o sinal maior da estimulação de ingestão de alimentos, promovendo um balanço energético positivo, bem como um ganho de peso, será razoável esperar que antagonistas do receptor da grelina bloqueiem os sinais que estimulam o apetite, vindos do trato gastrointestinal para o cérebro e, portanto, atuando como terapia antiobesidade.

Em relação a DM2, de acordo com os estudos analisados, acredita-se que o descompasso da concentração de grelina acilada, que estimula o efeito hiperglicêmico, e a grelina não acilada, que tem efeito inibitório da produção de glicose, pode contribuir para a hiperglicemia e um possível aumento da resistência à insulina. Também outros estudos mostraram que há forte relação da hiperinsulinemia, associada à resistência a insulina, na supressão dos níveis de grelina (KATSUKI et al, 2004).

A diminuição drástica da produção de grelina através de cirurgia bariátrica, exclusão do principal tecido produtor do hormônio, ou seja, porção gástrica, contribui para uma rápida melhora do controle glicêmico devido à diminuição do apetite e ao aumento da saciedade gerada pelos níveis baixos da grelina, que tem função orexígena.

Após revisão de vários artigos, fica evidente que ainda há muitas pesquisas envolvendo a grelina e sua relação com síndromes metabólicas, como a DM2, e obesidade a serem realizadas para elucidar todas as possibilidades e variantes desse hormônio.

REFERÊNCIAS

- CASSONI, P. et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in humans breast carcinomas and cell lines. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, suppl. 4, p. 1738-45, 2001.
- CONG, W. et al. Ghrelin receptor signaling: a promising therapeutic target for metabolic syndrome and cognitive dysfunction. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, November 1; 9(5): 557–563, 2010.
- CRISPIM, C. A. et al. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, suppl. 7, p. 1041-1049, 2007.
- CUMMINGS, D. E. et al. **Diabetes**, 50: 1714-1719, 2001.
- GELONEZE, Bruno; PAREJA, José Carlos. Cirurgia Bariátrica na síndrome metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 50, n. 2, abr. 2006.
- GUALILLO, O. et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. **Endocrinology**, 142(2):788-794, 2001.

KATSUKI, A. et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. **European Journal of Endocrinology**, 151 (5): 573-577, 2004.

KONTUREK, S. J. et al. Braingut axis and its role in the control of food intake. **Journal of Physiology and Pharmacology**, 55: 137-54, 2004.

MAGER, T. U. et al. Variations in the ghrelin receptor gene associate with obesity and glucose metabolism in individuals with impaired glucose tolerance. **PLoS One**, v. 3, n. 8, article e2941, 2008.

MOTA, G.; ZANESCO, A. Leptina, Grelina e Exercício Físico. **Aarq Bas Endocrinol Metab**, v. 51, suppl. 1, p. 25-32, 2007.

RODGER, Al. **Ghrelin**. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 2007.

ROSICKA, M. et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. **Physiol Res.**, v. 52, suppl. 1, p. 61-6, 2003.

SAINSBURY, A.; COONEY, G. J.; HERZOG, H. Hypothalamic regulation of energy homeostasis. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 16(4): 623-37, 2002.

SÁNCHEZ-MUNIZ, F. J.; ESPÁRRAGO, M.; BASTIDA, S. Nutrición en la infância e prevención en el adulto. **Nutrición Hospitalaria**, v. 20, suppl.1, pp. 59-83, 2005.

SHIMBARA, T. et al. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion. **Neurosci Lett**, 369(1): 75-79, 2004.

UKKOLA, O.; POYKOO, S. Ghrelin, growth and obesity. **Ann Med.**, v. 34, suppl. 2, p. 102-8. 2002.

WILLIAMS, G. et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. **Physiol Behav**, 683-701, 2001.

WREN, A. M. et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. **Endocrinology**, 141(11): 4325-4328, 2000.

ZHANG, J. V. . Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. **Science**, v. 310, p. 996, 2005.