

## O papel obesogênico dos hormônios reguladores do apetite

### The obesogenic role of appetite-regulating hormones

DOI:10.34119/bjhrv7n1-270

Recebimento dos originais: 22/12/2023

Aceitação para publicação: 15/01/2024

#### **Vinicius Lopes Rino Crivelaro**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Unicesumar

Endereço: Avenida Cerro Azul, 2649, Maringá – PR, CEP: 87010-055

E-mail: [vinicius.crivel@hotmail.com](mailto:vinicius.crivel@hotmail.com)

#### **Julia Porto Marques**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Unicesumar

Endereço: Rua Affonso Hernandes Bittencourt, 279, Maringá – PR, CEP: 87060-399

E-mail: [jpmnac@gmail.com](mailto:jpmnac@gmail.com)

#### **Bianca Altrão Ratti Paglia**

Doutora em Biociências

Instituição: Universidade Unicesumar

Endereço: Av. Guedner, 1610, Maringá – PR, CEP: 87050-900

E-mail: [bianca.paglia@docentes.unicesumar.edu.br](mailto:bianca.paglia@docentes.unicesumar.edu.br)

#### **Maria Fernanda Piffer Tomasi Baldez da Silva**

Doutora em Genética

Instituição: Universidade Unicesumar

Endereço: Av. Guedner, 1610, Maringá – PR, CEP: 87050-900

E-mail: [maria.baldez@docentes.unicesumar.edu.br](mailto:maria.baldez@docentes.unicesumar.edu.br)

### **RESUMO**

De acordo com a OMS, a obesidade é um dos distúrbios nutricionais mais relevantes em países que estão se desenvolvendo e desenvolvidos, tendo sua incidência aumentada cada vez mais, o que pode trazer diversos problemas para a população como a infertilidade feminina e a insuficiência cardíaca. Além de estar tendo um aumento gradativo de suas taxas pelo mundo, em razão da transição trófica, fazendo com que seja um assunto cada dia mais necessário a ser abordado. A pesquisa terá como objetivo analisar o papel obesogênico dos hormônios que regulam o apetite através da avaliação do papel dos hormônios leptina e grelina na produção e liberação de cortisol em casos de obesidade, e as mudanças epigênicas acarretadas pela patologia em questão, sendo essas informações embasadas através do estudo de dados qualitativos e quantitativos coletados durante o desenvolvimento da pesquisa.

**Palavras-chave:** obesidade, grelina, leptina.

### **ABSTRACT**

According to the OMS, obesity is one of the most relevant nutritional disorders in developing and developed countries, with its incidence increasing more and more, which can bring several

problems to the population such as female infertility and heart failure. In addition to having a gradual increase in its rates around the world, due to the trophic transition, making it an increasingly necessary subject to be addressed. The research will aim to analyze the obesogenic role of hormones that regulate appetite by evaluating the role of the hormones leptin and ghrelin in the production and release of cortisol in cases of obesity, and the epigenetic changes caused by the pathology in question, with this information being based through the study of qualitative and quantitative data collected during the development of the research.

**Keywords:** obesity, ghrelin, leptin.

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento das taxas de obesidade no mundo pode ser entendido como resultado de fenômenos de transição trófica. Essa dinâmica é caracterizada por uma mudança no padrão de distribuição da desnutrição em uma determinada população ao longo do tempo, ou seja, uma queda na prevalência de doenças devido ao subdesenvolvimento e, inversamente, doenças associadas à modernidade, promovendo uma transição da desnutrição para a obesidade (Kac, Gilberto; 2003). Mundialmente, 30% da população está na situação de excesso de peso (>2 bilhões). alcançando proporções epidêmicas globais (Lavie, Carl; 2008). A obesidade é considerada, atualmente, o distúrbio nutricional mais importante em países desenvolvidos e em desenvolvimento devido à sua crescente incidência, podendo afetar 10% da população destes países (OMS). No continente americano, a obesidade é crescente em todos os gêneros, tanto em países que já se desenvolveram como países em desenvolvimento (OMS). Além destes, países do oriente médio tiveram sua incidência na obesidade triplicada; países como Austrália e China, durante a urbanização, tiveram uma redução sistemática nos exercícios e mudanças alimentares, resultando num aumento da obesidade (Servallo, Gino; 2017).

A obesidade é uma doença definida pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo (OMS), acarretado diversos prejuízos, como o aumento de infertilidade nas mulheres, devido a propensão na disfunção do eixo hipotálamo hipófise ovariano. Ademais, a obesidade pode gerar um estado de inflamação crônico iniciado por adipócitos por meio de uma ação pró-inflamatória e uma mudança na resposta imune (Heibokel, Timm; 2013), gerando importantes prejuízos econômicos no sistema de saúde, diminuição na qualidade de vida, perda da produtividade e morte (Bahia, Luciana; 2014). A grelina e a leptina apresentam um papel fundamental no controle neuroendócrino da homeostase energética. Esses hormônios transmitem informações do estado nutricional ao hipotálamo no sistema nervoso central, principal estrutura responsável pela regulação homeostática dos alimentos (Garcia, Astrid; 2021). A leptina é uma proteína glicosilada produzida, em sua maioria, no tecido adiposo e, em

baixas quantidades, no hipotálamo, placenta, pituitária, músculo esquelético, epitélio gástrico e mamário. Seu mecanismo está diretamente envolvido com o controle de saciedade e balanço energético (Gale, Susan; 2004). Já a grelina é um peptídeo secretado pelo estômago, quando há um período longo de jejum, aumentando a sensação de fome. Sua constituição possibilita, também, a função de secretar GH (Yanagi, Shigehisa; 2018).

Dessa maneira, como atuam esses hormônios em pessoas obesas? Testes realizados em camundongos nocaute, os quais não contém o gene da obesidade que expressa a leptina, ou em animais que tem defeitos nos receptores de leptina, tornam-se obesos. Porém, nos humanos, apenas uma pequena parte dos obesos contém essas alterações genômicas metabólico (Cui, Huxing; 2017) Assim, hipotetiza-se que ocorram desregulações na secreção e função da grelina e da leptina no indivíduo obeso, além de interferências destes hormônios em outras vias metabólicas, que potencializam o efeito obesogênico destes hormônios.

## 2 METODOLOGIA

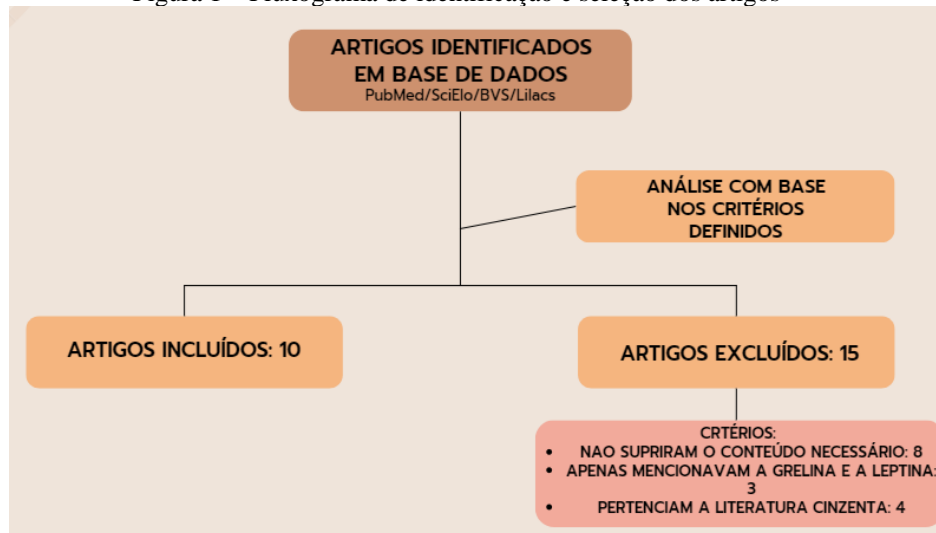
A metodologia adotada no referido estudo será caracterizada por uma pesquisa bibliográfica através de uma abordagem integrativa, qualitativa e analítica, por meio de leitura exploratória de resumos e títulos, com o objetivo de verificar estudos que tivessem relação sobre o tema proposto. O objetivo dessa pesquisa visa identificar a ação e regulação de hormônios reguladores do apetite em idosos. Os dados serão coletados através de pesquisa bibliográfica em artigos científicos em período de 2013 a 2023, por meio de leitura exploratória de resumos e títulos, onde será verificada a relevância de artigos em relação a temática abordada neste estudo e os avanços desse entendimento neste período. Serão selecionados estudos publicados nas bases de banco de dados PubMed, utilizando palavras-chave no idioma em inglês por meio de pesquisa bibliográfica utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os seguintes termos: Obesity, Ghrelin, Leptin Assim, como critérios de inclusão, serão utilizados artigos científicos que atenderam ao limite de publicação previamente estabelecido, que versarão aos objetivos traçados, a questão norteadora levantada neste estudo nos idiomas de português e inglês. Os critérios de exclusão serão de artigos científicos não disponibilizados na íntegra, materiais não correspondentes à temática do trabalho, trabalhos com data de publicações muito antigas.

## 3 RESULTADOS

Para este estudo foram selecionados vinte e cinco (25) artigos. Após leitura dos resumos desses, quatro (4) foram excluídos por pertencerem a leitura cinzenta, oito (8) realizavam

menção a grelina e leptina, mas não supriam o conteúdo necessário e três (3) apenas mencionavam a grelina e a leptina. Após essa seleção, foram incluídos dez (10) estudos nesta revisão.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos



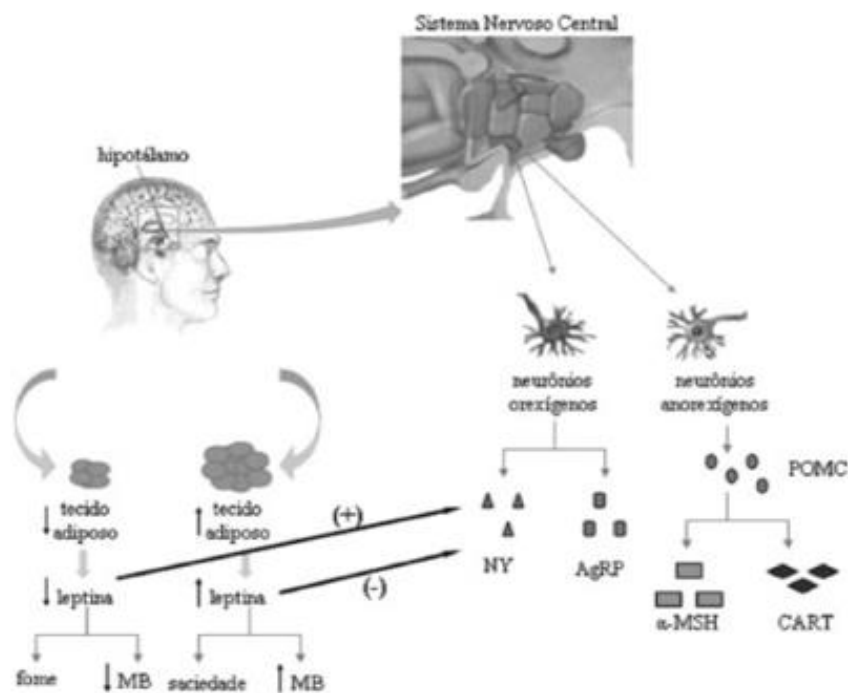
Fonte: Autores.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 FISIOLOGIA DA LEPTINA

A função da leptina ocorre mediante a estimulação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Dois tipos distintos de receptores para a leptina são identificados: o ObRb, caracterizado por uma cadeia longa (contendo maior quantidade de aminoácidos) e expressão proeminente no hipotálamo; e os receptores de cadeia curta, denominados ObRa, localizados em órgãos diversos, como o pâncreas, com destaque nas células a e d das ilhotas de Langerhans. As responsabilidades atribuídas aos receptores Ob-Rb, na sua forma longa, incluem a mediação das ações da leptina no sistema nervoso central (SNC). Por outro lado, as isoformas de menor porte (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd e Ob-Rf) estão associadas ao transporte e eliminação da leptina, bem como à regulação do sistema imunológico, entre outras funções (Sandoval, 2003). Em situações fisiológicas a leptina diminui o apetite ao inibir a formação de neuropeptídeos associados ao apetite, como o neuropeptídeo Y. Além disso, ela aumenta a expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio estimulante de alfa-melanócito (α-MSH) e o hormônio liberador de corticotropina (CRH), relacionando com o cortisol (Friedmann; 1998).

Figura 2 – Ação central da Leptina no balanço energético (MB – metabolismo basa; NY – neuropeptídeo Y; AgRP – proteína relacionada a agouti; POMC – proteína derivada da proopiomelanocortina;  $\alpha$ -MSH – peptídeos da melanocortina; CART – peptídeo derivado da cocaína).



Fonte: Romero e Zanesco, 2006

#### 4.2 FATORES QUE ALTERAM A PRODUÇÃO HORMONAL DA LEPTINA E SUA RELAÇÃO COM O CORTISOL

Há fatores que resultam na redução da expressão do gene da leptina, tais como o jejum, exposição ao frio, presença de testosterona, prática de exercícios físicos intensos, situações de elevado estresse para o organismo e ativação do sistema nervoso simpático. Em contrapartida, os glicocorticoides, a ingestão alimentar após um período de jejum e a presença de insulina promovem a transcrição do gene da leptina, culminando em um aumento subsequente na sua produção. Além disso o ganho de peso também eleva os níveis de leptina pelo aumento do tecido adiposo (Friedmann; 1998). E ainda a restrição do sono pode gerar uma diminuição da Leptina(Silva, 2023)

Tabela 1 - Resultado de ocorrências situacionais no nível de leptina

Situações humanas	Nível de leptina
Ganho de peso	aumentado
insulina	aumentado
Glicocorticoides	aumentado
Jejum	diminuído
Hormônio do crescimento (GH)	Diminuído

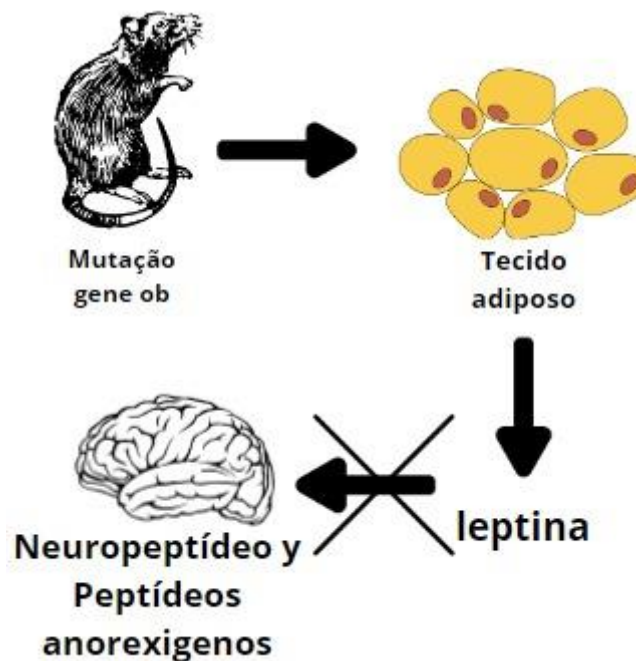
Fonte: Adaptado de: Romero & Zanesco, 2006.

A elevação dos níveis de leptina no plasma está correlacionada de forma positiva com o aumento da insulina plasmática, bem como com o aumento do percentual de gordura corporal e do Índice de Massa Corporal (IMC).

#### 4.3 GÊNESE DA OBESIDADE

Sugere-se que a obesidade pode ser produzida devido à saturação do sistema de transporte hematoencefálico para a leptina, ou ao desenvolvimento de alterações nos receptores nos plexos coróides, uma vez atingidas determinadas concentrações desse hormônio (Neto; 2006). Devido a esse estado de resistência, a maioria dos indivíduos obesos manifesta um apetite exagerado (hiperfagia), apesar do excesso de leptina. Em outras palavras, a informação enviada por essa hormona não é devidamente registrada pelo cérebro, resultando em uma diminuição na resposta apropriada (Romero; 2006).

Figura 3 – gênese da obesidade em animais.



Fonte: adaptado de Mota e Zanesco; 2007.

#### 4.4 GRELINA

A grelina é um hormônio predominantemente secretado pelo tecido estomacal e desempenha um papel nos mecanismos de ação rápida, agindo principalmente através do hipotálamo. Sua concentração sanguínea aumenta durante o período de estômago vazio (pré-prandial) e diminui após as refeições. Este hormônio envia um sinal ao cérebro indicando a necessidade de alimentação, estimulando os neurônios da via orexígena (NPY e AgRP), o que,

por sua vez, induz a ingestão de alimentos (KLOK; 2007). O nível de grelina tende a diminuir na presença de carboidratos e a aumentar na presença de proteínas e lipídeos. Estudos evidenciam que a insulina desempenha um papel significativo na redução dos níveis de grelina após as refeições (BERNARDI; 2009). Em indivíduos obesos, observa-se que a concentração de grelina no sangue é inferior em comparação com pessoas eutróficas. Esse fenômeno ocorre devido à inibição da ação da grelina pela insulina, sendo este cenário comum em casos de obesidade (Ferreira; 2008). Estudos recentes realizados com ratos indicam que a grelina, quando administrada de forma periférica ou central, reduz a oxidação de gorduras e aumenta tanto a ingestão alimentar quanto o acúmulo de gordura. Mostrando que possivelmente este hormônio haja dando estímulo para um início de refeição (Ukkola; 2002). Pesquisas anteriores, no contexto da liberação dessa hormona em seres humanos, indicam que são os tipos de nutrientes presentes na refeição, e não sua quantidade, que influenciam os níveis plasmáticos de grelina após a alimentação. Esses achados sugerem que o papel da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode variar, dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar consumido (Mota e Zanesco, 2007). O organismo busca continuamente a homeostase, e durante um processo de emagrecimento, indivíduos com obesidade tendem a ter sua homeostase estabelecida com uma massa corporal mais elevada. Portanto, quando a perda de peso é iniciada, o corpo manifesta resistência orgânica a esse processo, interpretando a situação como escassez de alimentos em relação ao que está acostumado. Isso desencadeia mecanismos que reduzem o gasto energético. Em casos de obesidade, diversos fatores contribuem para essa predisposição biológica em manter um peso corporal elevado, dificultando o sucesso a longo prazo na perda de peso. Nesse contexto, muitas pessoas enfrentam desafios e, em alguns casos, desistem do processo de emagrecimento devido à sensação de incapacidade. O suporte à saúde emocional e o acompanhamento psicológico desempenham papéis cruciais ao longo do tratamento. Considerar os aspectos emocionais é fundamental para o êxito do processo de emagrecimento. (Ochner, 2013). Portanto, torna-se necessário observar um conjunto de fatores para a adiposidade, não focando estritamente em uma causa específica (Dantas, 2023)

## 5 CONCLUSÃO

A obesidade é uma condição de natureza multifatorial e complexa, sendo influenciada por vias cujo desequilíbrio intensifica sua fisiopatologia. Diversas interações nutricionais, metabólicas e hormonais podem desempenhar um papel tanto positivo quanto negativo nessa modulação. A resistência à leptina revelou-se um fator crucial na origem da obesidade. Em situações de obesidade, observam-se níveis elevados desse hormônio na corrente sanguínea,

mas sua sinalização é comprometida devido à saturação dos receptores ou mesmo na barreira hematoencefálica. Assim, a leptina, um hormônio associado à sensação de saciedade, perde sua eficácia em pessoas obesas, além de ter sua relação com o hormônio o cortisol. Por outro lado, a grelina, hormônio responsável pelo início da alimentação, apresenta um aumento durante o período de estômago vazio e uma diminuição após as refeições. Em indivíduos obesos, verifica-se uma redução em comparação com pessoas eutróficas. Portanto esses achados abrem novos campos de estudo para o controle da obesidade, principalmente nas áreas da medicina esportiva, endocrinologia e nutrologia. Dessa forma, o aumento dos conhecimentos sobre esses peptídeos torna-se extremamente importantes a fim de preservar e melhorar a qualidade de vida da população, além disso é possível proporcionar novas abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade.



## REFERÊNCIAS

- BAHIA, Luciana; ARAÚJO, Denizar Vianna. Impacto econômico da obesidade no Brasil. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (TÍTULO NÃO-CORRENTE)*, v. 13, n. 1, 2014.
- BERNARDI, F. et al. Transtornos alimentares e padrão circadiano alimentar: uma revisão. *Revista de Psiquiatria Rio Grande do Sul, Porto Alegre*, v. 31, n. 3, p. 170- 176, dez. 2009. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-81082009000300006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082009000300006&lng=en&nrm=iso).
- Carbone S, Lavie CJ, Elagizi A, Arena R, Ventura HO. The Impact of Obesity in Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2020 Jan;16(1):71-80. doi: 10.1016/j.hfc.2019.08.008. PMID: 31735317.
- Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):338-351. doi: 10.1038/nrendo.2016.222. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28232667; PMCID: PMC8904083.
- Dantas, A. L. P., Laranjeira, C. B., Lopes, L. M. S., Melo, M. E. F., & de Oliveira, J. S. (2023). Relação da genética e epigenética com a obesidade. *Brazilian Journal of Development*, 9(9), 26246–26259. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n9-045>
- FERREIRA, A. C. Obesidade e papel da Leptina e Grelina na sua patogênese – possíveis implicações futuras na terapêutica. 2008. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade da Beira Interior, Portugal, 2008. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/769/1/MestradoObesidade%20e%20papel%20da%20ghrelina%20e%20leptina.pdf>
- Friedmann J M, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395(22):763-70.
- GARCÍA, Astrid Selene Espinoza; MORENO, Alma Gabriela Martínez; CASTILLO, Zyanya Reyes. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)*, v. 68, n. 9, p. 654-663, 2021.
- Heinbokel T, Floerchinger B, Schmiderer A, Edtinger K, Liu G, Elkhali A, Tullius SG. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. *Transplantation*. 2013 Jul 15;96(1):10-6. doi: 10.1097/TP.0b013e3182869d2f. PMID: 23416683.
- Kac G, Velásquez-Meléndez G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. *Cad Saude Publica* 2003
- KLOK, M. D ; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x>.
- Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 26;53(21):1925-32. doi: 10.1016/j.jacc.2008.12.068. PMID: 19460605.

Negrão, A. B., & Licinio, J.. (2000). Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 44(Arq Bras Endocrinol Metab, 2000 44(3)), 205–214. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302000000300004>

Neto, B, Pareja, J, 2006, “Mecanismos hormonais do controlo de peso corporal e suas possíveis implicações para o tratamento da obesidade”, *Einstein*, suppl. 1, pp. 18-22.

OCHNER, C. et al. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Psychology & Behavior*, [s.l.], v. 120, p. 106- 113, 15 aug. 2013.

Romero, C & Zanesco, A., 2006, “O papel das hormonas leptina e grelina na génese da obesidade.”, *Revista de Nutrição*, vol. 19, suppl. 1, pp. 85-91.

Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl*. 2003; 17(2): 108-13.

Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017 Aug;122:1-7. doi: 10.1016/j.phrs.2017.05.013. Epub 2017 May 19. PMID: 28532816.

Silva, E. L., Braga, M. F. T., Carminatti, C. M., Silva, D. P. G., Alves, M. T. M., Soares, E. A., Santos, R. C., & Duarte, G. G. de M. (2023). A relação intrínseca entre a privação de sono e obesidade: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, 9(8), 24582–24599. <https://doi.org/10.34117/bjdv9n8-092>

Susan M. Gale, V. Daniel Castracane, Christos S. Mantzoros, Energy Homeostasis, Obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology, *The Journal of Nutrition*, Volume 134, Issue 2, February 2004, Pages 295–298, <https://doi.org/10.1093/jn/134.2.295>

Ukkola O & Poykoo S., 2002, “Ghrelin, growth and obesity.” *Ann Med.* , vol. 34, suppl. 2, pp. 102-8.

World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998

Yanagi S, Sato T, Kangawa K, Nakazato M. The Homeostatic Force of Ghrelin. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):786-804. doi: 10.1016/j.cmet.2018.02.008. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29576534.