



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Cyro José de Moraes Martins

**Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco
cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de
adiposidade**

Rio de Janeiro
2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Cyro José de Moraes Martins

**Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco
cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de
adiposidade**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadores: Prof. Dr. Emílio Antonio Francischetti
Prof^a. Dr^a. Virgínia Genelhu de Abreu

Rio de Janeiro
2009

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M386 Martins, Cyro José de Moraes.

Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de adiposidade / Cyro José de Moraes Martins. - 2009.
xv, 91f. : il.

Orientador : Emílio Antonio Francischetti.

Orientador : Virgínia Genelhu de Abreu.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

Bibliografia: f. 78-90.

1. Leptina - Teses. 2. Adiponectina - Teses. 3. Fatores de risco - Teses. 4. Resistência à insulina - Teses. 5. Síndrome X metabólica - Teses. 6. Doenças cardiovasculares - Teses. 7. Adiposidade - Teses. I. Francischetti, Emílio Antonio. II. Abreu, Virgínia Genelhu de, 1949- III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616-056.52

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese.

Assinatura

Data

Cyro José de Moraes Martins

**Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco
cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de
adiposidade**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovado em 30 de setembro de 2009.

Orientadores: Prof. Dr. Emílio Antonio Francischetti
Prof^a. Dr^a. Virgínia Genelhu de Abreu

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Antonio Felipe Sanjuliani
Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Prof^a. Dr^a. Jodélia Lima Martins Henriques
Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese
Faculdade de Medicina da PUC-RS

Rio de Janeiro
2009

DEDICATÓRIA

À minha esposa, Kátia e meus filhos, Thomáz e Thadeu, de quem tantas vezes fui afastado do convívio para a realização desse trabalho.

Aos meus pais, Cyro (*in memoriam*) e Iolanda, que sempre me incentivaram e apoiaram incondicionalmente em todas as etapas de minha vida.

Ao meu tio, padrinho e amigo de todas as horas, Joaquim, que sempre foi muito mais do que um pai para mim.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Professor Emílio Antonio Francischetti e Professora Virgínia Genelhu de Abreu, pela confiança em mim depositada desde o primeiro momento e pelo empenho pessoal na minha integração à equipe do Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental. Sou profundamente grato pela generosidade, paciência e dedicação com que me apoiaram durante a realização desse trabalho.

Às secretárias da Clínica de Hipertensão - Fátima, Marcelle, Sheila, Silvana e Solange - que muito me auxiliaram nas remarcações de consultas e ajustes de horários tantas vezes necessários por conta da dedicação ao Mestrado.

Às biólogas Débora Cristina Torres Valença e Maria de Lourdes Guimarães Rodrigues, pelo auxílio com a seleção e manipulação das amostras laboratoriais dos pacientes.

À nutricionista Márcia Regina Simas Gonçalves Torres, pelas sugestões oferecidas para a correta elaboração dessa dissertação.

À secretária Amélia Gomes, pela infinita paciência e eficiente auxílio em minhas dificuldades operacionais durante todo o curso de Mestrado.

Ao futuro colega de profissão Bruno Celoria, pelas primeiras dicas na utilização de um programa estatístico de análise de dados.

Ao Professor Pedro Hernan Cabello, pelas orientações e sugestões na análise de meus dados.

Aos colegas da Emergência do Hospital Samaritano que me deram cobertura nos plantões naqueles momentos em que precisei desenvolver essa dissertação.

A todos os amigos e funcionários do CLINEX que de alguma forma me ajudaram na realização dessa pesquisa.

EPÍGRAFE

A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original.

Albert Einstein

RESUMO

MARTINS, Cyro José de Moraes. *Associação do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco cardiometabólico em população de origem multiétnica com variados graus de adiposidade*. 2009. 91f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação das adipocitocinas (sistema leptina e adiponectina) com fatores de risco cardiometabólico, grau de resistência insulínica e fenótipo de síndrome metabólica em uma população de origem multiétnica com variados graus de adiposidade. O sistema leptina é constituído pela leptina plasmática, receptor solúvel de leptina e índice de leptina livre, este último calculado como a razão entre a leptina e seu receptor solúvel. Cento e setenta e três indivíduos (idade, 45 ± 12 anos; 124 mulheres; índice de massa corporal, $35,6 \pm 9,5$ kg/m^2) foram selecionados entre 310 participantes de um estudo sobre marcadores genéticos de fatores de risco cardiometabólico, e avaliados do ponto de vista antropométrico, hemodinâmico e laboratorial, para determinar o seu perfil metabólico e as concentrações de adiponectina, leptina e receptor solúvel de leptina. Os níveis de leptina mostraram correlação inversa com as concentrações de seu receptor solúvel, porém a adiponectina não mostrou associação significativa com o sistema leptina. A leptina e o índice de leptina livre se associaram positivamente com os fatores de risco cardiometabólico ($P \leq 0,006$), exceto colesterol total, e negativamente com o HDL-colesterol ($P \leq 0,005$), ao contrário do receptor solúvel da leptina, que exibiu relação inversa com os fatores de risco ($P < 0,001$), exceto glicose e parâmetros lipídicos. A adiponectina associou-se inversamente com a relação cintura/quadril, HOMA-IR e concentração plasmática de insulina ($P \leq 0,005$). Os valores de leptina e índice de leptina livre aumentaram, e de receptor solúvel diminuíram ao longo dos tercios de índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura/quadril, pressão arterial sistólica, HOMA-IR e também com o aumento no número de componentes da síndrome metabólica (P para tendência $< 0,05$). Em modelos multivariáveis, sexo, índice de massa corporal e insulina mostraram associação independente com leptina e índice de leptina livre, ao passo que idade, sexo, índice de massa corporal e pressão arterial sistólica apresentaram associação independente com o receptor solúvel de leptina. Ao relacionar conjuntamente as adipocitocinas, somente leptina demonstrou associação independente com a síndrome metabólica (odds ratio: 3,35; intervalo de confiança de 95%: 1,90 - 5,91; $P < 0,001$). Nessa população multiétnica, o sistema leptina e a adiponectina mostraram associação com os fatores de risco cardiometabólico, o grau de resistência insulínica e o fenótipo da síndrome metabólica.

Palavras-chave: Leptina. Adiponectina. Fatores de risco. Resistência à insulina. Síndrome X metabólica.

ABSTRACT

The aim of this study was the assessment of the cross-sectional associations of the adipokines (leptin system and adiponectin) with cardiometabolic risk factors, insulin resistance and the metabolic syndrome phenotype in a multiethnic population with varying degrees of adiposity. The leptin system consists of plasma leptin, soluble leptin receptor and the free leptin index, calculated as the ratio of the concentrations of leptin and soluble leptin receptor. One hundred and seventy three subjects (aged 45 ± 12 years; 124 women; body mass index 35.6 ± 9.5 kg/m²) were selected among 310 individuals referred to participate in a study on genetic markers of cardiometabolic risk factors. Blood samples were assessed for metabolic profile, adiponectin, leptin and its soluble receptor levels. Leptin and soluble leptin receptor were inversely correlated, but adiponectin was not significantly correlated with the other adipokines. Leptin and free leptin index were positively associated with cardiometabolic risk factors, except for total cholesterol; contrariwise, both variables were inversely related to HDL-cholesterol. Soluble leptin receptor exhibited an inverse relation to cardiometabolic risk factors, except for plasma glucose and lipid parameters ($P \leq 0.006$ for all cases). Adiponectin was inversely related to waist-to-hip ratio, homeostasis model assessment index, and insulin ($P \leq 0.005$ for all cases). Leptin and free leptin index increased, whereas soluble leptin receptor decreased across tertiles of body mass index, waist circumference, waist-to-hip ratio, systolic blood pressure, homeostasis model assessment index and with increasing number of metabolic syndrome components (P for trend < 0.05 for all cases). In multivariable models, sex, body mass index and insulin were independently associated with leptin and free leptin index, whereas age, sex, body mass index and systolic blood pressure were the independent correlates of soluble leptin receptor. Relating all adipokines conjointly to metabolic syndrome, only leptin demonstrated independent association with the phenotype (odds ratio, 3.35; 95% confidence interval, 1.90 - 5.91; $P < 0.001$). In this multiethnic population, the leptin system and adiponectin were associated with cardiometabolic risk factors, insulin resistance and the metabolic syndrome phenotype.

Keywords: Leptin. Adiponectin. Risk factors. Insulin resistance. Metabolic syndrome X.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|--|----|
| Figura 1. | Evolução filogenética do sistema imune, sistema hematopoiético, fígado e tecido adiposo..... | 18 |
| Figura 2. | Organização estrutural do sistema imune no fígado e tecido adiposo...19 | |
| Figura 3. | Papel central da obesidade no aumento do risco de várias doenças....20 | |
| Figura 4. | Adipocitocinas e componentes celulares do tecido adiposo.....21 | |
| Figura 5. | Ação da leptina no controle da fome e termogênese.....24 | |
| Figura 6. | Isoformas do receptor de leptina.....25 | |
| Figura 7. | Vias de sinalização intracelular da leptina.....28 | |
| Figura 8. | Sinalização da leptina e papel do SOCS3 na atenuação do sinal do LepRb.....31 | |
| Figura 9. | Modelos de atuação dos receptores solúveis.....33 | |
| Figura 10. | Principais ações metabólicas da adiponectina.....38 | |
| Quadro. | Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica (NCEP/ATP III).....44 | |

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Concentrações de leptina e índice de leptina livre estratificadas por tercís de índice de massa corporal.....51
- Gráfico 2. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina estratificadas por tercís de índice de massa corporal.....52
- Gráfico 3. Concentrações de leptina e índice de leptina livre estratificadas por tercís de circunferência da cintura.....54
- Gráfico 4. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina estratificadas por tercís de circunferência da cintura.....55
- Gráfico 5. Concentrações de leptina e índice de leptina livre estratificadas por tercís de relação cintura/quadril.....57
- Gráfico 6. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina estratificadas por tercís de relação cintura/quadril.....58
- Gráfico 7. Concentrações de leptina e índice de leptina livre estratificadas por tercís de pressão arterial sistólica.....60
- Gráfico 8. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina estratificadas por tercís de pressão arterial sistólica.....61
- Gráfico 9. Concentrações de leptina e índice de leptina livre estratificadas por tercís de HOMA-IR.....63
- Gráfico 10. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina estratificadas por tercís de HOMA-IR.....64
- Gráfico 11. Concentrações de leptina e índice de leptina livre de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica.....66

Gráfico 12. Concentrações de receptor solúvel de leptina e adiponectina de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica.....67

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------|---|----|
| Tabela 1. | Características da população estudada..... | 47 |
| Tabela 2. | Correlações parciais entre leptina, FLI, hs-LR, adiponectina e fatores de risco cardiometabólico..... | 49 |
| Tabela 3. | Correlações clínicas de leptina, FLI, hs-LR e adiponectina..... | 69 |
| Tabela 4. | Avaliação conjunta de leptina, hs-LR e adiponectina em relação à síndrome metabólica..... | 70 |
| Tabela 5. | Avaliação conjunta de hs-LR e adiponectina em relação à síndrome metabólica..... | 70 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|---|
| AgRP | <i>Agouti-related protein</i> ATP |
| III | <i>Adult Treatment Panel III</i> |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| CART | <i>Cocaine-amphetamine related transcript</i> |
| CC | Circunferência da cintura |
| 95% CI | Intervalo de confiança de 95% |
| CNTF | <i>Ciliary neurotrophic factor</i> |
| CQ | Circunferência do quadril |
| CV | Coeficiente de variação |
| <i>db</i> | Gene <i>diabetes</i> em camundongos |
| <i>db/db</i> | Genótipo <i>diabetes</i> em camundongos diabéticos |
| DP | Desvio padrão |
| ERK | <i>Extracellular signal-regulated kinase</i> |
| <i>fa/fa</i> | Genótipo <i>fatty</i> em ratos Zucker |
| FLI | <i>Free leptin index</i> (Índice de leptina livre) |
| G-CSF | <i>Granulocyte colony stimulating factor</i> |
| GH | <i>Growth hormone</i> |
| gp130 | <i>Glycoprotein 130</i> |
| HOMA-IR | <i>Homeostasis model assessment of insulin resistance</i> |
| hs-LR | <i>Human soluble leptin receptor</i> (Receptor solúvel de leptina) |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| IGFs | <i>Insulin-like growth factors</i> |
| IL-6 | <i>Interleukin-6</i> |
| IMC | Índice de massa corporal |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial |
| IRS | <i>Insulin receptor substrate</i> |
| JAK | <i>Janus kinase</i> |
| kDa | Quilodalton |
| <i>LEP</i> | Gene da leptina |
| <i>LEPR</i> | Gene do receptor de leptina |
| LepR | Receptor de leptina |

| | |
|-------------------|---|
| LepRa, -c, -d, -f | Isoformas curtas do receptor de leptina |
| LepRb | Isoforma longa do receptor de leptina |
| LepRe | Isoforma secretada do receptor de leptina |
| LIF | <i>Leukemia inhibitory factor</i> |
| MAPK | <i>Mitogen-activated protein kinase</i> |
| α -MSH | <i>Melanocyte stimulating hormone</i> |
| NCEP | <i>National Cholesterol Education Program</i> |
| NPY | <i>Neuropeptide Y</i> |
| <i>ob</i> | Gene <i>obese</i> em camundongos |
| <i>ob/ob</i> | Genótipo <i>obese</i> em camundongos obesos |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | <i>Odds ratio</i> (Razão de chances) |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PI3-K | <i>Phosphoinositide 3 - kinase</i> |
| POMC | <i>Proopiomelanocortin</i> |
| PTP1B | <i>Protein tyrosine phosphatase 1B</i> |
| RCQ | Relação cintura/quadril |
| RIE | Radioimunoensaio |
| RNA | <i>Ribonucleic acid</i> |
| SHP-2 | <i>SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase</i> |
| SOCS | <i>Suppressor of cytokine signaling</i> |
| STAT | <i>Signal transducer and activator of transcription</i> |
| TNF- α | <i>Tumor necrosis factor</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|--|----|
| | INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 | Aspectos epidemiológicos da obesidade | 16 |
| 1.2 | Obesidade – Um estado inflamatório Aspectos filogenéticos | 16 |
| 1.3 | Tecido adiposo - Um órgão endócrino | 20 |
| 1.4 | Leptina | 22 |
| 1.4.1 | <u>Ação da leptina no controle da fome e termogênese</u> | 23 |
| 1.4.2 | <u>O receptor de leptina e suas isoformas</u> | 24 |
| 1.4.3 | <u>Vias de sinalização intracelular da leptina</u> | 25 |
| 1.5 | O conceito de resistência à leptina | 28 |
| 1.6 | Receptores solúveis | 32 |
| 1.7 | O receptor solúvel de leptina e o conceito de sistema leptina | 34 |
| 1.8 | Relação do sistema leptina com fatores de risco cardiometabólico | 36 |
| 1.9 | Adiponectina e risco cardiometabólico | 37 |
| 2 | OBJETIVOS | 40 |
| 3 | METODOLOGIA | 41 |
| 3.1 | Casuística | 41 |
| 3.2 | Métodos | 42 |
| 3.2.1 | <u>Avaliação antropométrica</u> | 42 |
| 3.2.2 | <u>Avaliação hemodinâmica</u> | 42 |
| 3.2.3 | <u>Análises laboratoriais</u> | 42 |
| 3.2.3.1 | Metabolismo glicídico..... | 43 |
| 3.2.3.2 | Metabolismo lipídico..... | 43 |
| 3.2.3.3 | Leptina..... | 43 |
| 3.2.3.4 | Receptor solúvel de leptina (hs-LR)..... | 43 |
| 3.2.3.5 | Adiponectina..... | 44 |
| 3.2.3.6 | Índice de leptina livre (FLI)..... | 44 |
| 3.2.4 | <u>Definição da síndrome metabólica</u> | 44 |
| 3.3 | Análise estatística | 45 |
| 4 | RESULTADOS | 46 |
| 4.1 | Análise da população | 46 |

| | | |
|-------|---|-----------|
| 4.2 | Correlações entre as variáveis..... | 48 |
| 4.3 | Adipocitocinas estratificadas por tercís de fator de risco..... | 50 |
| 4.3.1 | <u>Índice de massa corporal.....</u> | <u>50</u> |
| 4.3.2 | <u>Circunferência da cintura.....</u> | <u>53</u> |
| 4.3.3 | <u>Relação cintura/quadril.....</u> | <u>56</u> |
| 4.3.4 | <u>Pressão arterial sistólica.....</u> | <u>59</u> |
| 4.3.5 | <u>HOMA-IR.....</u> | <u>62</u> |
| 4.4 | Adipocitocinas e número de componentes da síndrome metabólica.... | 65 |
| 4.5 | Análise multivariável das correlações clínicas das adipocitocinas..... | 68 |
| 4.6 | Associação das adipocitocinas com o fenótipo de síndrome metabólica..... | 70 |
| 5 | DISCUSSÃO..... | 71 |
| 5.1 | Achados Principais..... | 71 |
| 5.2 | Relação da leptina com seu receptor solúvel..... | 72 |
| 5.3 | Sistema leptina, adiponectina e fatores de risco cardiometabólico..... | 73 |
| 5.4 | Aspectos positivos e limitações do estudo..... | 75 |
| 6 | CONCLUSÕES..... | 76 |
| | REFERÊNCIAS..... | 78 |
| | ANEXO..... | 91 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos epidemiológicos da obesidade

O conceito de obesidade como doença pela Organização Mundial da Saúde (OMS) data de 1948 e, inicialmente, o assunto não foi considerado relevante. Entretanto, a partir da década de 1990, o excesso de peso tornou-se um problema maior do que o baixo peso em vários países em desenvolvimento, obtendo o reconhecimento como problema de saúde pública. Isso se deveu principalmente à dificuldade crescente das autoridades com o controle das despesas governamentais com a obesidade e suas conseqüências (James, 2008).

A OMS estimou a prevalência de sobrepeso em mais de um bilhão de adultos em todo o mundo; desses, trezentos milhões foram classificados como clinicamente obesos - portadores de um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (World Health Organization, 2000). Esses dados estão sendo ratificados por estudos realizados em vários países. Nos Estados Unidos da América, a prevalência de obesidade, no biênio 2003-2004, foi de 28,5%, 36,8% e 31%, em homens adultos com idades de 20-39 anos, 40-59 anos e acima de 60 anos, respectivamente, embora não houvesse a mesma evidência em mulheres (Ogden et al., 2006). Na Europa, essa prevalência variou entre 4% e 28,3% nos homens e entre 6,2% e 36,5% nas mulheres (Berghöfer et al., 2008). No Brasil, estimou-se a prevalência de obesidade em 5,1% entre homens e 12,7% entre mulheres na zona rural, e em 9,7% entre homens e 13,2% entre mulheres nas áreas urbanas (IBGE, 2004).

1.2 Obesidade – Um estado inflamatório

Aspectos filogenéticos

A estrutura biológica fundamental dos seres vivos fornece pistas para explicar o desenvolvimento da obesidade e sua íntima associação com processos inflamatórios. A habilidade para estocar alimentos garantiu eficiência energética em situações de escassez alimentar. Por sua vez, a capacidade de combater infecções permitiu a seleção de respostas imunes vigorosas, capazes de fazer frente a

períodos de declínio populacional decorrentes de epidemias e pandemias. A combinação dessas características levou a uma organização biológica altamente eficaz em processar e estocar energia, equipada com uma resposta imune potente e altamente sensível (Levin et al., 1999).

Na mosca-das-frutas (*Drosophila*), por exemplo, o corpo adiposo - que incorpora as funções celulares dos homólogos mamíferos do fígado, sistema hematopoiético, sistema imune e tecido adiposo - exerce uma ação crucial na percepção da disponibilidade de energia e nutrientes, coordenando a resposta imune aos patógenos com o estado metabólico (Sondergaard, 1993). Em organismos superiores, essa estrutura ancestral se especializou em órgãos e unidades funcionais distintas. Entretanto, mecanismos compartilhados - herança desses organismos primitivos - poderiam regular a atividade metabólica e imune através de moléculas de sinalização comuns. Por esse mecanismo, os nutrientes poderiam atuar através de sistemas de detecção de patógenos, dando origem a respostas inflamatórias induzidas nutricional ou metabolicamente (Beutler, 2004) (Figura 1).

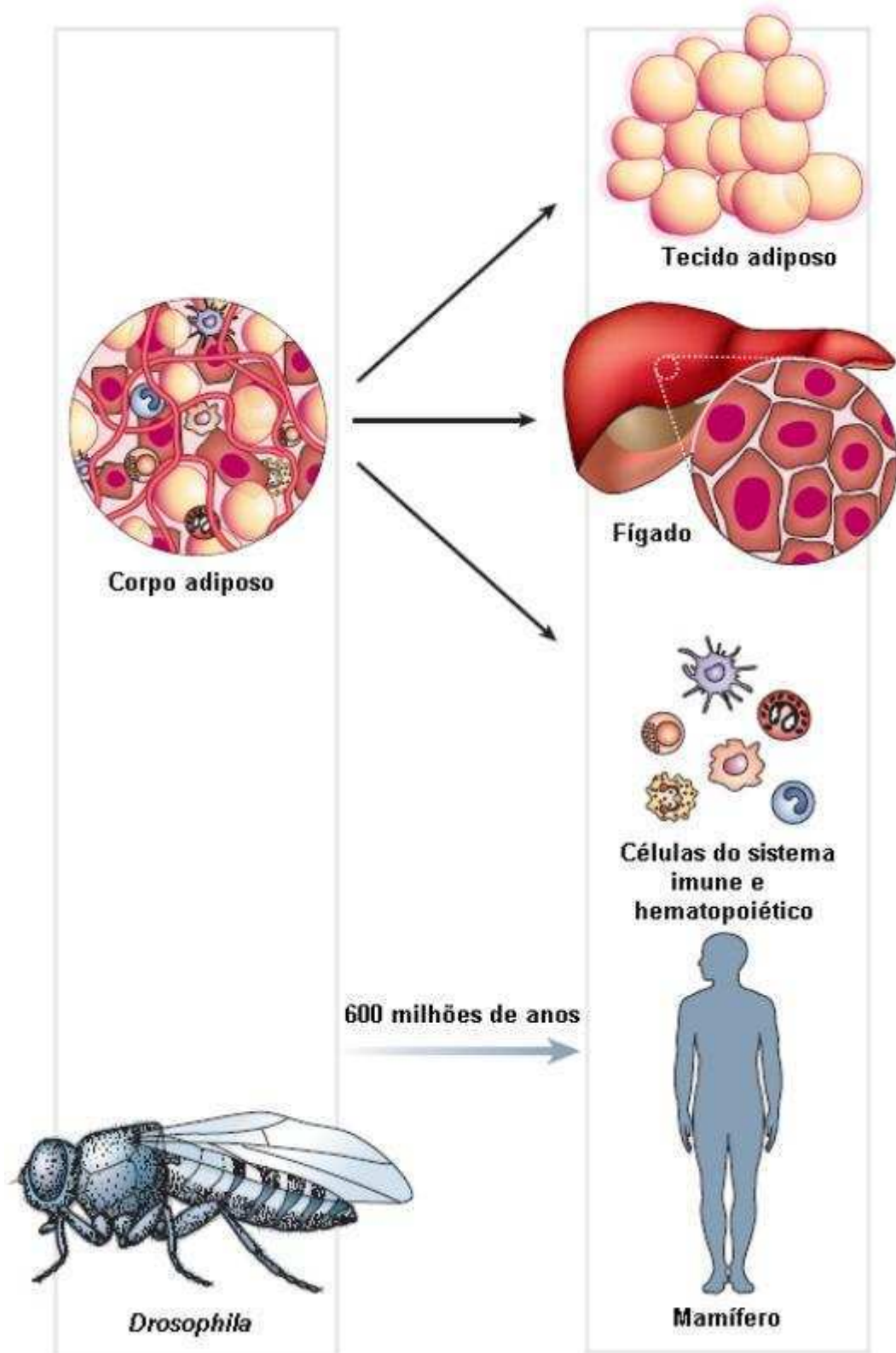


Figura 1. Evolução filogenética do sistema imune, sistema hematopoiético, fígado e tecido adiposo. Adaptado de Hotamisligil (2006).

No tecido adiposo e no fígado, as células metabólicas (adipócitos e hepatócitos, respectivamente) estão distribuídas em íntima associação com as células imunes (macrófagos e células de Kupffer, respectivamente), com acesso a uma vasta rede de vasos capilares. Essa organização estrutural permite uma interação dinâmica e contínua entre as respostas imunológica e metabólica e uma comunicação eficaz com outros sítios metabólicos, como as ilhotas pancreáticas e as células musculares esqueléticas (Wellen et al., 2005) (Figura 2).

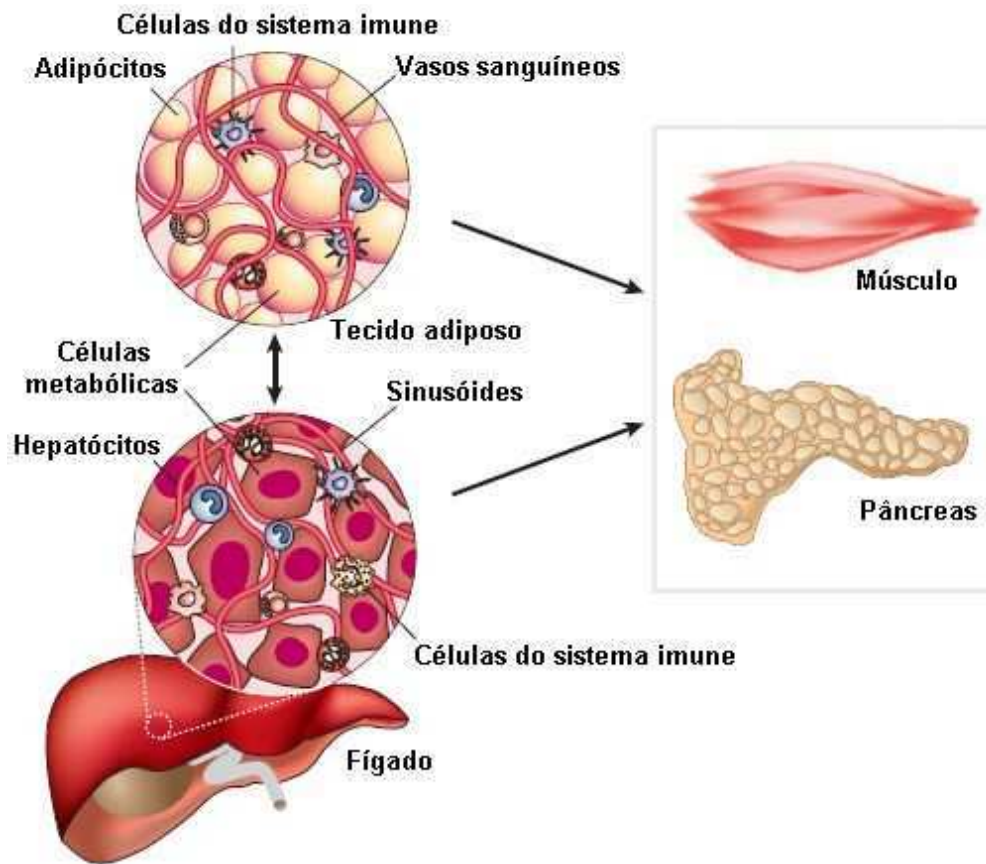


Figura 2. Organização estrutural do sistema imune no fígado e tecido adiposo. Adaptado de Hotamisligil (2006).

Durante a resposta imune, o organismo se beneficia do bloqueio das principais vias de sinalização anabólica, tais como a via da insulina, com a consequente redistribuição das reservas energéticas para fazer frente à demanda inflamatória (Shoelson et al., 2006).

Por outro lado, nenhum desses sistemas evoluiu ou se adaptou para ser útil na presença de uma oferta exagerada de alimentos. O ser humano não está geneticamente adaptado para o padrão alimentar atual, caracterizado pela

combinação de alta ingestão calórica com baixo gasto energético. Desse modo, em situações de abundância de nutrientes, esse estado metabólico - outrora vantajoso - gera excesso de adiposidade e um estado de inflamação prolongada, através de um conjunto de moléculas e vias de sinalização assemelhados aos envolvidos na inflamação clássica (Eaton et al., 1985; Wellen et al., 2005).

A obesidade é um estado mórbido caracterizado por acúmulo de gordura corporal e está associada a um risco aumentado de vários distúrbios, tais como resistência insulínica, diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática, aterosclerose e doenças degenerativas, incluindo demência, doenças das vias aéreas e algumas neoplasias (Semenkovich, 2006) (Figura 3).



Figura 3. Papel central da obesidade no aumento do risco de várias doenças. DM, diabetes mellitus; AVC, acidente vascular cerebral.

1.3 Tecido adiposo - Um órgão endócrino

A visão do tecido adiposo como um simples reservatório passivo de energia vem mudando ao longo dos últimos anos. Trata-se, em verdade, de órgão endócrino complexo e altamente ativo do ponto de vista metabólico, cuja função é enfatizada pelas conseqüências metabólicas adversas decorrentes de seu excesso ou deficiência (Ahima et al., 2000). Existem evidências, há mais de vinte anos, da participação do tecido adiposo no metabolismo dos esteróides sexuais (Siiteri, 1987) e na produção de adiposina, um fator endócrino cuja expressão e secreção estão reduzidas na obesidade de roedores (Flier et al., 1987).

O tecido adiposo expressa e secreta uma variedade de peptídeos bioativos, conhecidos como adipocitocinas, que agem a nível local (autócrino/parácrino) e sistêmico (endócrino). Além desses sinais eferentes, esse tecido possui uma série de receptores que o capacitam a responder a sinais aferentes provenientes dos sistemas hormonais tradicionais e do sistema nervoso central (Kershaw et al., 2004) (Figura 4).

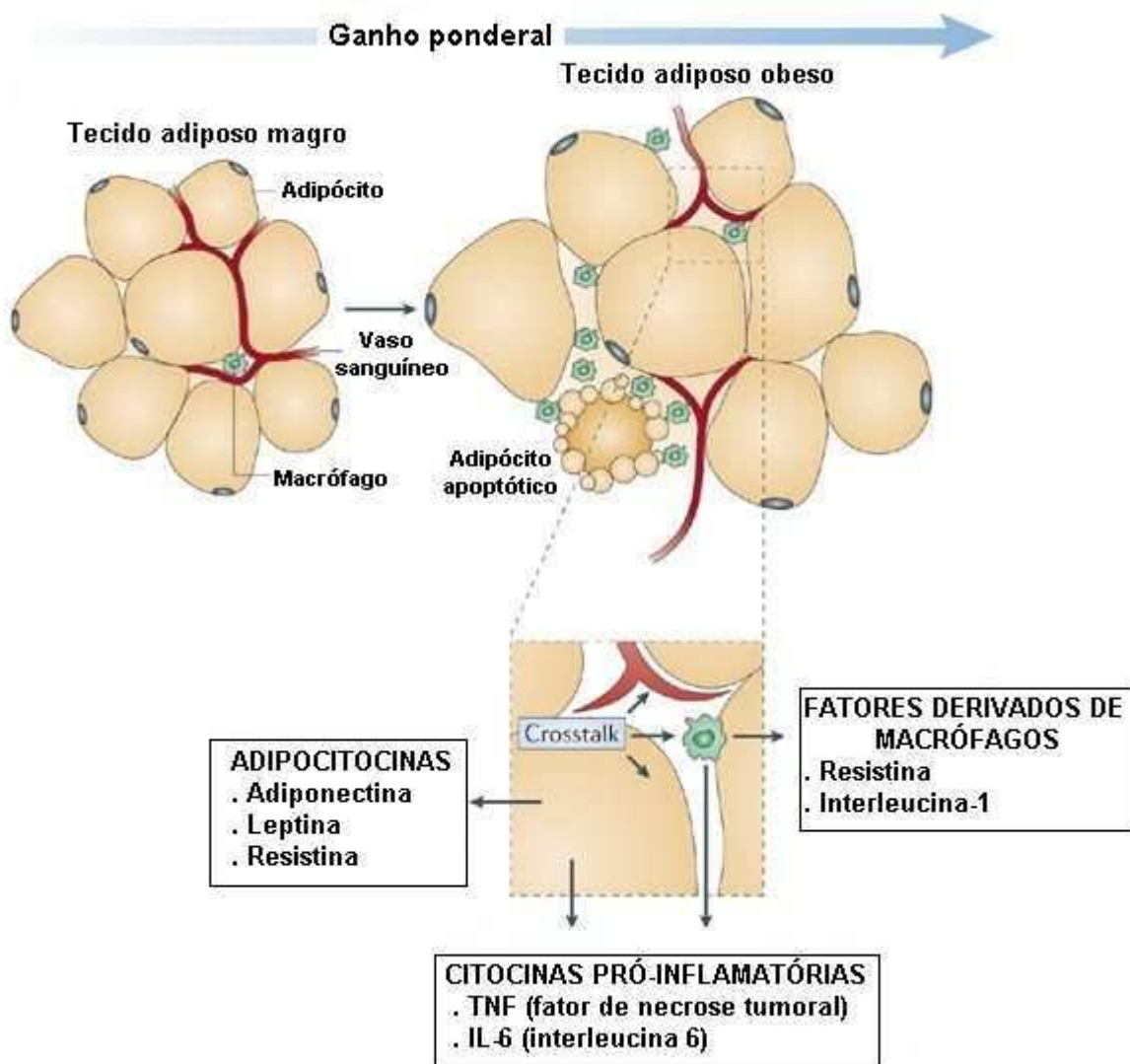


Figura 4. Adipocitocinas e componentes celulares do tecido adiposo. Adaptado de Tilg et al. (2006).

1.4 Leptina

Os fenótipos de obesidade e diabetes, em camundongos, resultam de mutações genéticas recessivas nos genes *obese (ob)* e *diabetes (db)* que dão origem a uma síndrome semelhante à obesidade mórbida humana. Camundongos *ob/ob* e *db/db* apresentam fenótipos idênticos, cada um com um peso três vezes maior e com um conteúdo de gordura corporal cinco vezes maior do que um animal normal, mesmo com consumo de dietas idênticas (Coleman, 1978). Experimentos com parabiose (circulação cruzada entre os espécimes) sugeriram que o gene *ob* codificaria um fator circulante com ação na regulação do equilíbrio energético, e que o gene *db* codificaria o receptor deste fator (Coleman, 1973).

Zhang et al. (1994) demonstraram que o gene *ob*, isolado por clonagem posicional, era responsável pela codificação de uma nova proteína com 167 aminoácidos e 16 kDa, batizada com o nome de leptina (do grego *leptos*, significando “delgado”), caracterizando, portanto, o gene codificador da leptina (*LEP*). A leptina é amplamente expressa no tecido adiposo e - em concentrações menores - também em outros sítios, entre os quais o hipotálamo, a hipófise, o músculo esquelético, o tecido ósseo, o endotélio arterial, os intestinos, os testículos e a placenta (Bado et al., 1998; Masuzaki et al., 1997; Venner, et al., 2006). Essa adipocitocina apresenta uma notável semelhança estrutural com outras citocinas de cadeia helicoidal longa (Madej et al., 1995), como o G-CSF e as citocinas da família da IL-6, incluindo a IL-6, o CNTF e o LIF (Peelman et al., 2004). Essa semelhança estrutural da leptina com outras citocinas fornece evidências adicionais de que moléculas de sinalização filogeneticamente associadas poderiam regular a atividade metabólica e imunológica, contribuindo para a interação entre obesidade, inflamação e imunidade e redefine o papel do tecido adiposo como componente chave, não só do sistema endócrino, mas também do sistema imune (Tilg et al., 2006).

Os efeitos da leptina na homeostase energética, bem como evidências de sua participação em várias funções fisiológicas, tais como reprodução, regulação da função imune e tireoidiana, hematopoiese, angiogênese e desenvolvimento ósseo já foram fartamente documentados (Flier, 1998). A leptina não é mais considerada apenas um hormônio isolado, responsável pela regulação do peso corporal, mas sim um mecanismo de sinalização integral, capaz de influenciar o adequado controle fisiológico de numerosas funções biológicas (La Cava et al., 2004), sendo sua

expressão e secreção reguladas por vários fatores. Por exemplo, a insulina, os glicocorticóides, o TNF- α e os estrogênios estão associados com elevação nos níveis de leptina, enquanto que a atividade β -adrenérgica, os andrógenos, os ácidos graxos livres e o hormônio do crescimento associam-se com redução em sua concentração (Margetic et al., 2002).

Alguns efeitos da leptina no metabolismo, particularmente na captação e no gasto energético, são mediados através de vias hipotalâmicas, enquanto outros ocorrem por meio de ação direta nos tecidos periféricos, incluindo tecido muscular e células β pancreáticas (Bjørnbæck et al., 2004).

1.4.1 Ação da leptina no controle da fome e termogênese

Os efeitos da leptina circulante sobre o peso e a ingestão alimentar são mediados pelas regiões ventro-basais do hipotálamo. Os núcleos hipotalâmicos arqueado, ventro-medial e dorso-medial contêm as maiores concentrações do receptor de leptina em todo o tecido cerebral (Schwartz et al., 1996).

Duas subpopulações de neurônios foram bem caracterizadas no núcleo arqueado. A primeira expressa os neurotransmissores orexigênicos NPY e AgRP. A outra população neural sintetiza o pró-hormônio anorexígeno POMC e o fator de transcrição CART (Elmqvist et al., 1999; Schwartz et al., 2000). A leptina despolariza os neurônios POMC, aumentando a síntese desta substância (Cowley et al., 2001), que atua como precursor do anorexígeno α -MSH, diminuindo o apetite e aumentando o dispêndio energético através da ativação dos receptores de melanocortina no sistema nervoso central (Butler et al., 2002). Por outro lado, suprime a atividade dos neurônios que produzem NPY/AgRP, diminuindo a expressão desses neuropeptídeos orexigênicos (Stephens et al., 1995) (Figura 5).

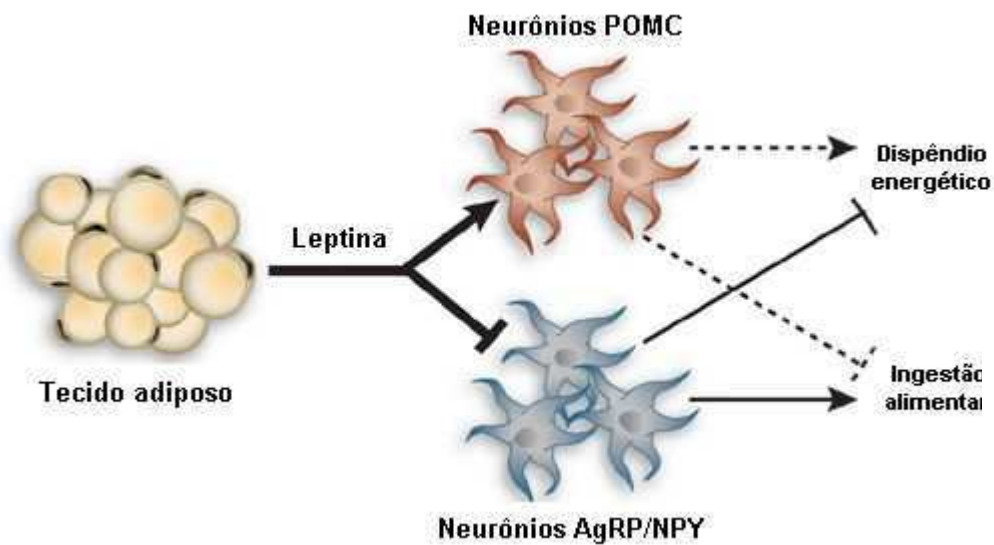


Figura 5. Ação da leptina no controle da fome e termogênese. POMC, proopiomelanocortin; AgRP, agouti-related protein; NPY, neuropeptide Y. Adaptado de Seeley (2005).

1.4.2 O receptor de leptina e suas isoformas

Tartaglia et al. (1995) identificaram o gene *db* do cromossomo 4 do camundongo como o gene do receptor de leptina (*LEPR*). A leptina age através desse receptor de membrana, que é membro da superfamília dos receptores de citocina classe I e apresenta similaridade funcional com os receptores da IL-6 (Bazan, 1990). O domínio extracelular do receptor de leptina possui forte homologia com a gp130, uma glicoproteína transmembrana que faz parte de vários receptores de citocina, incluindo aqueles para IL-6, G-CSF e LIF (Baumann et al., 1996).

O receptor de leptina (LepR) é produto do gene *LEPR* e possui diferentes alternativas de encadeamento (do inglês, *splicing*) de seu RNA mensageiro, designadas como isoformas curtas (LepRa, LepRc, LepRd e LepRf), longa (LepRb) e secretada (LepRe) (Lee et al., 1996; Wang et al., 1996; Myers, 2004). Além da identidade dos domínios extracelular e transmembrana, as isoformas curtas e a longa compartilham os mesmos 29 aminoácidos intracelulares iniciais, divergindo a partir daí, em decorrência do encadeamento alternativo. A isoforma LepRe é truncada antes do domínio transmembrana, sendo constituída exclusivamente, pelo domínio extracelular do receptor (Tartaglia, 1997) (Figura 6).

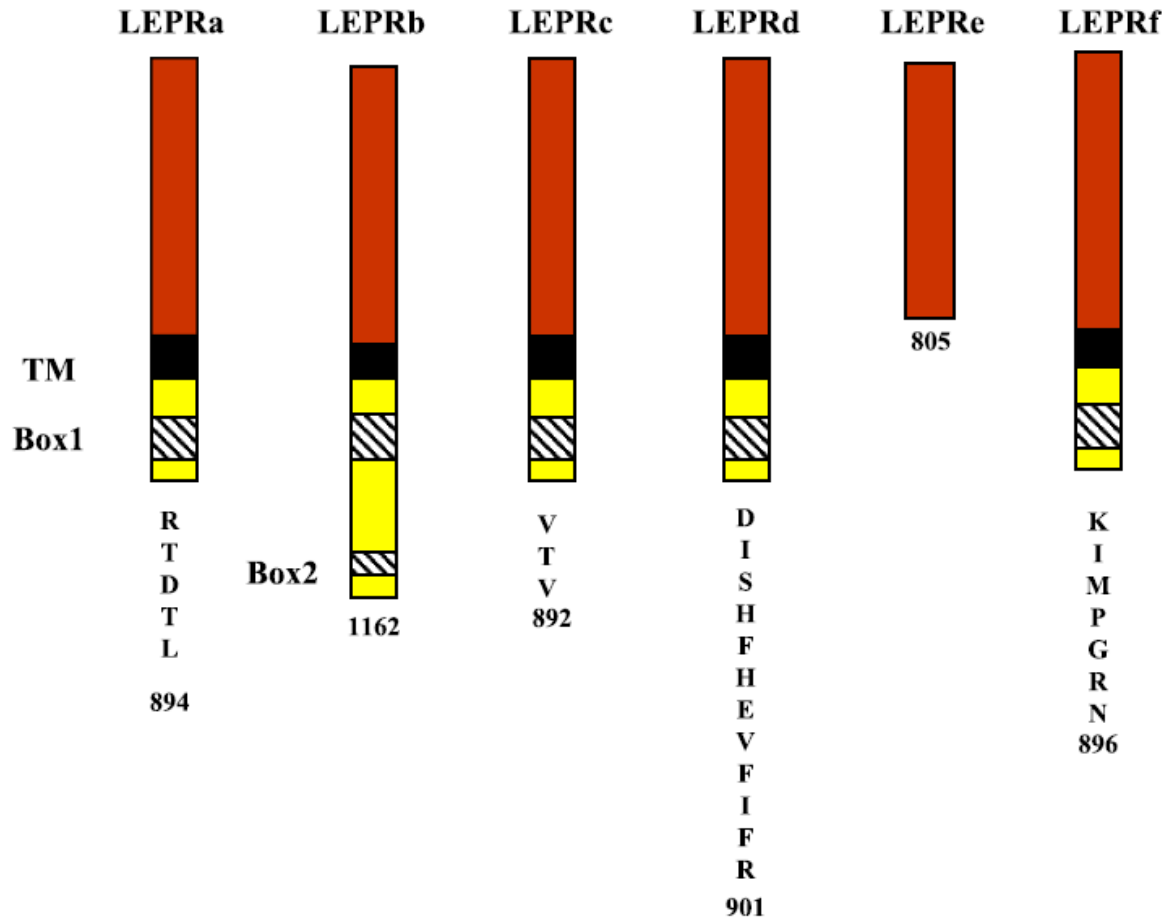


Figura 6. Isoformas do receptor de leptina. Adaptado de Ahima et al. (2004).

A isoforma LepRb é considerada a forma completa e funcionalmente ativa, pois é capaz de transmitir o sinal de ligação com a leptina para o compartimento intracelular, devido à presença de componentes necessários para a interação com outras proteínas da via de sinalização intracitoplasmática (Tartaglia et al., 1995). A ausência dessa isoforma é responsável pelos fenótipos obesos do camundongo *db/db* e do rato *fa/fa* (Chua et al., 1996). As isoformas LepRa e LepRc são amplamente expressas no plexo coróide e nos microvasos cerebrais, onde parecem exercer um importante papel no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica (Hileman et al., 2002; Bjørnbæk et al., 2004).

1.4.3 Vias de sinalização intracelular da leptina

Quando a leptina e seu receptor foram descobertos, vários detalhes moleculares da sinalização mediada pelos receptores de citocina classe I e sua

regulação fisiológica já eram, então, conhecidos. Esses receptores caracterizam-se pela ausência de atividade catalítica intrínseca, sendo constitutivamente ligados a uma proteína citosólica com atividade tirosina quinase chamada JAK2. Desse modo, o reconhecimento do receptor de leptina como membro dessa família de receptores de citocina, resultou na rápida identificação da via JAK-STAT como uma das principais cascatas de sinalização ativadas pela leptina (Hegyí et al., 2004; Ahima et al., 2004).

A ligação da leptina ao seu receptor promove o recrutamento de outra unidade de receptor nas adjacências, formando uma estrutura dimérica que parece estar ativamente envolvida na sinalização pós-receptor (White et al., 1997). Receptores quiméricos com heterodímeros de LepRa e LepRb foram incapazes de ativar a via JAK-STAT, ao passo que homodímeros de LepRb deram origem à esperada ativação da JAK ativada pelo ligante (Bahrenberg et al., 2002). Estudos iniciais mostraram que somente a isoforma LepRb continha os segmentos intracelulares exigidos para a ativação da via JAK-STAT (Bjørnbæk et al., 1997), porém, as isoformas curtas também demonstraram capacidade de formar homodímeros (Hileman et al., 2000). Existem evidências da expressão do RNA mensageiro dos genes induzidos pela leptina em células que expressam o LepRa, embora pareça necessária a participação de outros segmentos do LepRb para a transdução do sinal (Murakami et al., 1997).

Uma relação estequiométrica de 1:1 entre a leptina e seu receptor resulta em um complexo receptor-ligante tetramérico que gera uma alteração estrutural na conformação do receptor e induz a atividade catalítica da enzima JAK2 associada. Essa enzima se autofosforila em vários resíduos de tirosina, tornando-se ativa (Zabeau et al., 2003; Hegyí et al., 2004). Subsequentemente, a JAK2 ativada catalisa a fosforilação dos receptores LepRb nos resíduos de tirosina 985 e 1138, criando então três sítios ativos que darão continuidade ao sinal da leptina (Münzberg et al., 2005).

O primeiro sítio encontra-se na molécula de JAK2 fosforilada, promovendo o recrutamento e a fosforilação das proteínas da família IRS. A fosforilação das proteínas IRS promove a ativação da enzima PI3-K, que, em última instância, regula a liberação de neurotransmissores relacionados ao controle da fome e termogênese (Kellerer et al., 1997; Xu et al., 2005).

O segundo sítio encontra-se nas adjacências do resíduo de tirosina 985 fosforilado e é responsável pelo recrutamento e ativação da enzima SHP-2, principal intermediário na ativação da via MAPK, culminando com a ativação das enzimas da família ERK (Bjørnbæck et al., 2001). A fosforilação das enzimas MAPK/ERK leva à expressão de genes específicos que atuam na proliferação e diferenciação celular (Frühbeck, 2006).

O terceiro sítio encontra-se nas proximidades do resíduo de tirosina 1138 fosforilado. Esse sítio promove o recrutamento de moléculas da família STAT, responsáveis por conduzir o sinal gerado pela leptina ao núcleo, onde coordenarão a transcrição de genes codificadores de neurotransmissores responsivos ao sinal hormonal (Bjørnbæck et al., 2004). Ativa também as proteínas da família SOCS que se ligam ao resíduo de tirosina 985 (Bjørnbæck et al., 2000) e também a um sítio separado na própria JAK2 (Sasaki et al., 1999), exercendo retroalimentação negativa na via de sinalização JAK-STAT (Bjørnbæck et al., 1999) (Figura 7).

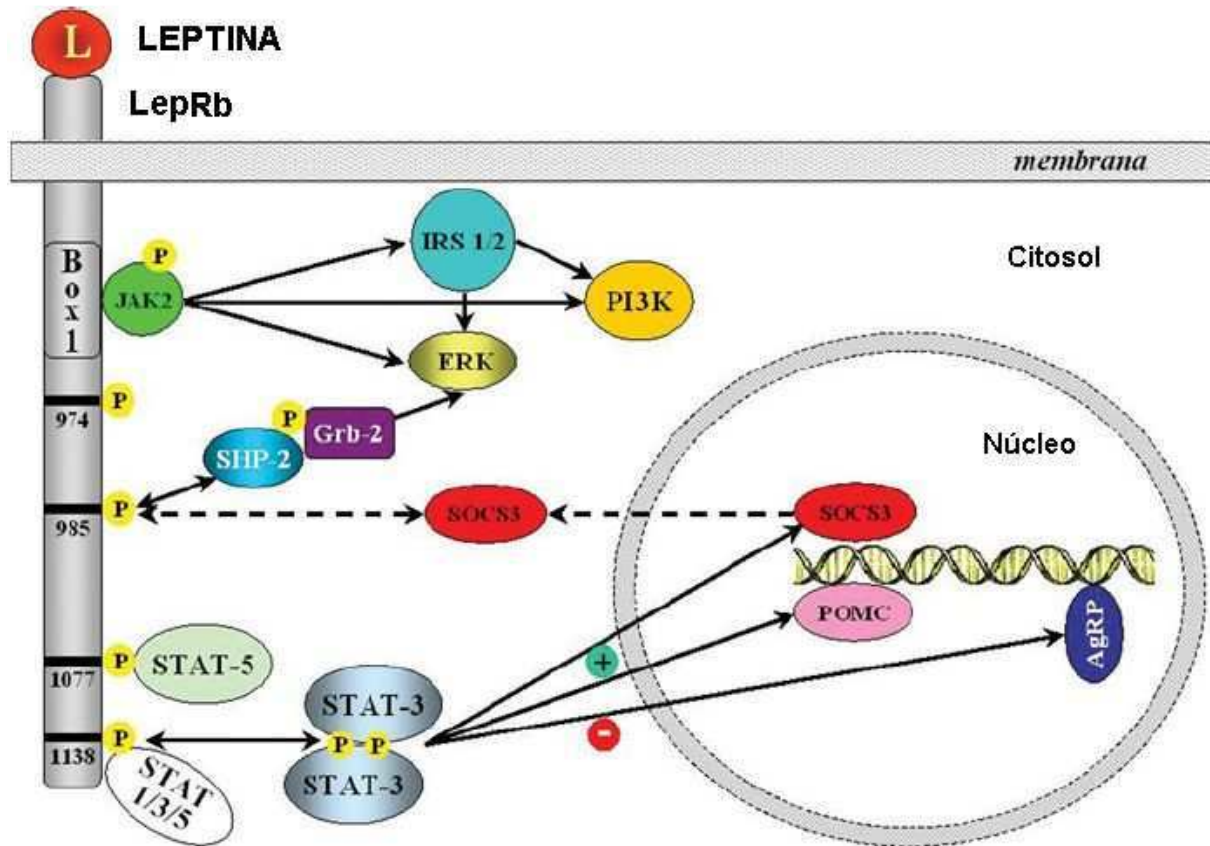


Figura 7. Vias de sinalização intracelular da leptina. LepRb, isoforma completa do receptor de leptina; JAK, Janus kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; SHP-2, SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase; Grb-2, growth factor receptor-binding; IRS 1/2, insulin receptor substrate; ERK, extracellular signal-regulated kinase; SOCS3, suppressor of cytokine signaling; PI3K, phosphoinositide-3 kinase; POMC, proopiomelanocortin; AgRP, agouti-related protein. Adaptado de Frühbeck (2006).

1.5 O conceito de resistência à leptina

Camundongos com deficiência de leptina em decorrência de mutações no gene da leptina (*ob/ob*) (Zhang et al., 1994), ou com resistência total ao hormônio por mutações no gene do seu receptor (*db/db*) (Tartaglia et al., 1995) apresentam um grau avançado de obesidade. Existem raras formas autossômicas recessivas de obesidade de início precoce em humanos, causadas por mutações nos genes da leptina (Montague et al., 1997) ou de seu receptor (Clement et al., 1998). Na maioria dos casos de obesidade humana, porém, os níveis de leptina estão elevados por conta da massa adiposa aumentada. Nesses indivíduos, entretanto, não se observa resposta adequada às ações do hormônio, caracterizando um estado de relativa resistência à leptina (Considine et al., 1996), de modo semelhante ao que ocorre com a resistência à insulina no diabetes mellitus tipo 2.

Alguns mecanismos de resistência à leptina têm sido propostos, entre os quais, alterações no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica (Münzberg et al., 2005), alterações na cascata de sinalização intracelular do LepRb (Myers et al., 2008) e perturbações na programação do desenvolvimento dos circuitos hipotalâmicos controladores da alimentação (Bouret, 2009).

Há evidências de que a leptina atinja seus alvos no sistema nervoso central por meio de um sistema transportador saturável através da barreira hematoencefálica, mediado em parte pela isoforma LepRa. Em ratos deficientes em todas as formas do LepR ocorre uma acentuada diminuição na taxa de transporte da leptina da circulação para o cérebro (Kastin et al., 1999), enquanto que, em camundongos *db/db* - que mostram deficiência da forma LepRb, mas apresentam a isoforma LepRa intacta - essa taxa de transporte é normal (Maness et al., 2000). Além disso, embora a sinalização do STAT3 pela leptina administrada periféricamente esteja diminuída em animais com obesidade induzida pela dieta, a administração central da leptina restabelece, ao menos parcialmente, a ativação do STAT3, evidenciando um possível *bypass* no transporte defeituoso (El-Haschimi et al., 2000).

A inanição, assim como a obesidade, é acompanhada por uma diminuição na taxa de transporte da leptina exógena através da barreira hematoencefálica (Kastin et al., 2000). Embora seja difícil explicar a vantagem evolutiva de um transporte diminuído de leptina na obesidade, essa vantagem se torna clara na inanição, uma vez que a diminuição da quantidade de uma proteína anorexígena atingindo o sistema nervoso central aumentaria a ingestão alimentar. Os níveis de triglicerídeos estão diminuídos no jejum, porém apresentam-se elevados na inanição e tendem à elevação na obesidade. Há evidências de que a inibição do transporte da leptina através da barreira hematoencefálica possa ser mediada pelos triglicerídeos e esse poderia ser um mecanismo importante de resistência à leptina na obesidade e na inanição (Banks et al., 2004). A descoberta de que camundongos portadores de distúrbio na síntese de triglicerídeos estão protegidos do desenvolvimento da obesidade induzida por dieta e por resistência à leptina fornece apoio a esta hipótese (Chen et al., 2002).

Quanto aos possíveis mecanismos celulares que contribuem para a atenuação da sinalização mediada pelo LepRb e, por conseguinte, para a resistência celular à leptina, um grande número de dados indica o papel de duas moléculas

nesse processo: PTP1B (Cheng et al., 2002) e SOCS3 (Bjørnbæck et al., 1998). A molécula PTP1B defosforila a JAK2, diminuindo a sinalização em cultura de células, e a sua deleção aumenta a sensibilidade à leptina (Zabolotny et al., 2002; Bence et al., 2006). A proteína SOCS3 se liga ao resíduo de tirosina 985 do LepRb e à JAK2, comprometendo a sinalização em cultura de células (Bjørnbæck et al., 2000). Além disso, camundongos com diminuição da expressão do SOCS3 apresentam maior sensibilidade à leptina e maior resistência à obesidade induzida por dieta que os animais selvagens (Howard et al., 2004; Mori et al., 2004). Para explicar a redução da ação da leptina apesar dos níveis aumentados dessa adipocitocina, Münzberg et al. (2005) propuseram um mecanismo de retroalimentação negativa: em baixas concentrações de leptina, situação em que a ativação basal do STAT3 seria modesta, a indução do SOCS3 também o seria e, desse modo, a sinalização transcorreria adequadamente. Em situações de hiperleptinemia sustentada, como ocorre na obesidade, o incremento na ativação basal do STAT3 resultaria no aumento da expressão do SOCS3, o que mitigaria o aumento esperado na sinalização pelo LepRb (Figura 8).

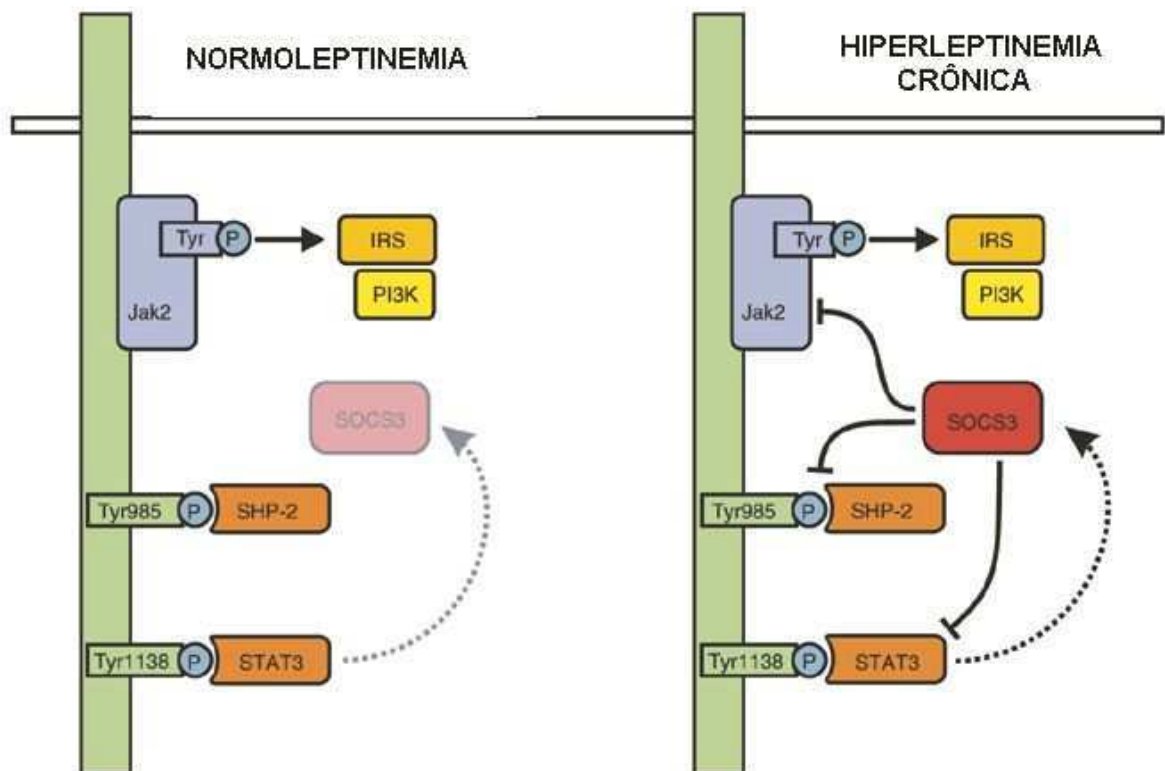


Figura 8. Sinalização da leptina e papel do SOCS3 na atenuação do sinal do LepRb. Tyr, resíduos de tirosina; Jak2, Janus kinase; SHP-2, SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase; STAT3, signal transducer and activator of transcription; IRS, insulin receptor substrate; PI3K, phosphoinositide-3 kinase; SOCS3, suppressor of cytokine signaling. Adaptado de Münzberg et al. (2005).

Embora a proliferação neuronal hipotalâmica ocorra em meados da gestação, o desenvolvimento das projeções axonais começa primariamente na vida pós-natal. Durante essa fase, a leptina não regula a ingestão de alimentos e o peso corporal, agindo, na verdade, como importante fator trófico para o desenvolvimento dos circuitos hipotalâmicos que controlam a homeostase energética. Essa resistência à ação anorética da leptina maximiza a ingestão calórica, garantindo a sobrevivência da prole até o desmame. Alterações no ambiente intrauterino durante esse período crítico (a desnutrição materna, por exemplo), podem afetar a neurogênese hipotalâmica e/ou as projeções axonais, por meio da elevação prematura dos níveis de leptina. Isso ocasionaria uma programação hipotalâmica defeituosa, trazendo como consequência, um distúrbio permanente na resposta à leptina na vida adulta (Bouret, 2009).

Correia et al. (2002) demonstraram que camundongos da cepa Agouti, resistentes às ações metabólicas da leptina, mantinham preservada a ação

simpatoexcitatória da mesma, resultando em elevação da pressão arterial quando comparados aos animais selvagens. Essas observações levaram a especulações de que a elevação da pressão arterial em estados de obesidade associados com hiperleptinemia poderia decorrer, em parte, das ações pressóricas simpáticas da leptina. Para explicar esses achados foi concebido, pelos autores, o conceito de resistência seletiva à leptina. Se essa resistência for seletiva em humanos, como no modelo murino, então a leptina poderia contribuir para a hiperatividade simpática e a hipertensão arterial, a despeito da resistência parcial aos seus efeitos metabólicos (Mark et al., 2002). Galletti et al. (2008), estudando prospectivamente, durante oito anos, um grupo de 489 indivíduos inicialmente normotensos, demonstraram que a leptina foi um forte preditor da hipertensão arterial mesmo após ajustes para o IMC, especulando que a leptina exerceria um efeito pró-hipertensivo *per se*, independente do grau de adiposidade ou dos níveis basais de pressão arterial.

1.6 Receptores solúveis

A geração de receptores solúveis que se acoplam à suas respectivas citocinas e modificam sua atividade biológica, atuando como agonistas ou antagonistas, é importante mecanismo através do qual a sinalização pelas citocinas é modulada (Levine, 2008).

Vários membros da família das citocinas de cadeia helicoidal circulam acoplados a receptores solúveis, existindo evidências de que esses receptores possuem significância fisiológica e patológica (Heaney et al., 1993). A concentração de receptores solúveis, liberados a partir de precursores ligados à membrana, pode estar elevada no plasma e urina de pacientes portadores de infecções, inflamações e doenças auto-imunes (Rose-John et al., 1994).

Há uma série de mecanismos através dos quais um receptor solúvel pode regular a função dos receptores acoplados à membrana (Figura 9). Em um primeiro modelo, ele atuaria como uma proteína de ligação no plasma, agindo como um estabilizador do seu ligante. Nesse modelo, o receptor solúvel não apresentaria papel intrínseco na transdução do sinal e apenas impediria a degradação do ligante até o acoplamento desse último ao seu receptor transmembrana (Herington et al., 1986) (Figura 9A).

Em um segundo modelo, o receptor solúvel competiria pelo ligante com seus homólogos transmembrana, diminuindo o acoplamento do ligante a esses últimos, conseqüentemente reduzindo ou inibindo a sinalização celular. Nessa situação, o receptor solúvel exerceria atividade moduladora das concentrações do ligante ativo no meio extracelular (Alcami et al., 1992) (Figura 9B).

Em um terceiro modelo, o receptor solúvel participaria integralmente da sinalização induzida pelo ligante, conferindo um fenótipo responsivo a células, que, por apresentarem somente subunidades sem capacidade de ligação, não poderiam se acoplar ao ligante (Heaney et al., 1993) (Figura 9C).

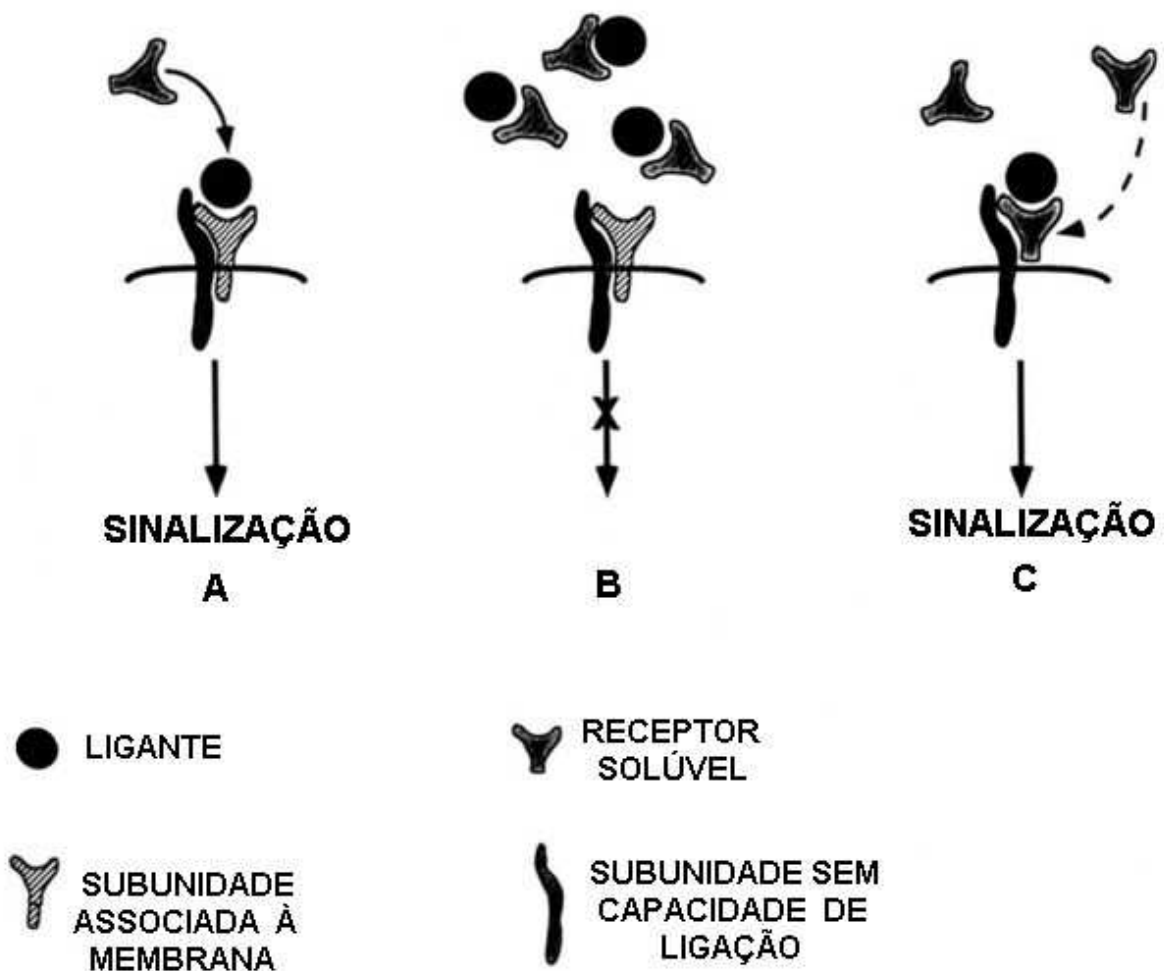


Figura 9. Modelos de atuação dos receptores solúveis. Adaptado de Heaney et al. (1993).

1.7 O receptor solúvel de leptina e o conceito de sistema leptina

Com a identificação da leptina e de seus receptores, foi desenvolvido o conceito de sistema leptina (Trayhurn, 1996). Evidências de que a leptina circula sob uma forma livre e outra ligada a proteínas já foram relatadas previamente (Houseknecht et al., 1996; Sinha et al., 1996; Diamond et al., 1997). A sua principal atividade de ligação plasmática seria representada pelo receptor solúvel de leptina (hs-LR, do inglês, *human soluble leptin receptor*), uma proteína com importante papel na biodisponibilidade desta adipocitocina (Lammert et al., 2001). O índice de leptina livre (FLI, do inglês, *free leptin index*), calculado como a razão entre as concentrações de leptina e hs-LR, representaria um marcador da leptina livre, sendo um meio de caracterizar o equilíbrio entre a leptina e o hs-LR (Kratzsch et al., 2002).

O hs-LR apresenta identidade com o domínio extracelular da isoforma LepRe (Lee et al., 1996). Essa isoforma pode ser produzida por encadeamento alternativo do RNA mensageiro do gene *LEPR* ou a partir da clivagem proteolítica das isoformas do LepR acopladas à membrana plasmática, através de uma metaloprotease (Maamra et al., 2001; Ge et al., 2002). O encadeamento alternativo, encontrado em roedores, foi excluído como mecanismo gerador dessa proteína solúvel em humanos. Nesses, o processo de desprendimento do domínio extracelular (do inglês, *ectodomain shedding*) parece ser a única fonte dos receptores LepRe (Chua et al., 1997).

Liu et al. (1997) demonstraram que o hs-LR se acopla à leptina com alta afinidade, podendo inibir a ligação desta última ao receptor de membrana. Yang et al. (2004) demonstraram que em situações em que a leptina e o seu receptor solúvel coexistem, o hs-LR poderia sequestrá-la, impedindo sua interação com os receptores LepRb, atuando como um modulador de suas ações. Por outro lado, Huang et al. (2001), sugeriram que o incremento do efeito da leptina sobre a ingestão alimentar e o peso corporal em camundongos *ob/ob* seria devido a um nível mais elevado da leptina livre na presença de hiperexpressão de seu receptor solúvel e, ainda, que o aumento dos níveis circulantes de leptina nesses roedores poderia ser explicado pela redução de seu *clearance*.

A ação biológica da leptina é controlada pelo seu receptor solúvel, na dependência das condições metabólicas. Os efeitos supressivos do excesso de hs-LR sobre a ação da leptina podem ser importantes em estados de deficiência

energética. Por outro lado, a obesidade demonstra uma abundância da leptina sobre o hs-LR na circulação (Zastrow et al., 2003).

O papel que as frações livre e ligada da leptina exercem no metabolismo energético ainda não foi completamente elucidado. Essas diferentes frações são reguladas de forma distinta e podem estar envolvidas em diferentes circuitos regulatórios (Brabant et al., 2000). Lewandowski et al. (2001) demonstraram aumento exclusivo da fração livre após a administração de insulina e corticosteróides, comprovando efeito distinto de substâncias metabolicamente ativas sobre as diferentes frações da leptina.

A fração livre da leptina está relacionada com a massa adiposa do indivíduo, enquanto a fração ligada apresenta íntima associação com o gasto energético, efeito que seria mediado através do sistema nervoso simpático (Haynes, 2000). Por outro lado, Tank et al. (2003) sugeriram que a hiperatividade simpática, associada à elevação das concentrações da fração ligada da leptina em indivíduos não-obesos e normotensos, estaria relacionada às suas ações sobre mecanismos controladores do barorreflexo e não à sua ação direta sobre o sistema nervoso central.

A elevada relação plasma/líquor da leptina livre aponta para um sistema de transporte de alta afinidade, baixa capacidade e rapidamente saturável em baixas concentrações de leptina (Banks et al., 1996). Esse fato está em contraste com o sistema de transporte da fração ligada, que parece não ser rapidamente saturável, uma vez que as concentrações plasmáticas e líquóricas dessa última apresentam correlação positiva em todos os níveis de concentração sérica (Brabant et al., 2000). Em contraste com esses achados, Tu et al. (2008) demonstraram, *in vitro* e *in vivo*, um importante papel do hs-LR na inibição do transporte da leptina para o interior das células e através da barreira hematoencefálica.

Diferenças entre essas frações também existem na resposta do indivíduo à inflamação (Arnalich et al., 1999). Em casos de pré-eclâmpsia, condição caracterizada por resposta inflamatória excessiva (Redman et al., 1999), há grande aumento na fração livre da leptina (Teppa et al., 2000), enquanto que, na gestação normal, aproximadamente 90% da leptina circulante está presente sob a forma ligada (Gavrilova et al., 1997). Em indivíduos catabólicos, portadores de insuficiência renal crônica, os níveis de leptina livre estão aumentados, enquanto que os níveis do hs-LR não foram significativamente diferentes daqueles encontrados em indivíduos saudáveis (Krizova et al., 2003; Pecoits-Filho et al., 2002). Em contraste com esses

achados, em indivíduos com insuficiência cardíaca, os níveis de leptina e do hs-LR apresentavam-se elevados, em concordância com os níveis de TNF α e com a gravidade do quadro clínico, contribuindo possivelmente para o estado catabólico que leva à caquexia cardíaca (Schulze et al., 2003).

1.8 Relação do sistema leptina com fatores de risco cardiometabólico

Os níveis de leptina, o sexo e o grau de adiposidade do indivíduo são importantes determinantes dos níveis do hs-LR. Os indivíduos do sexo feminino possuem níveis significativamente mais altos de leptina e mais baixos de hs-LR quando comparados aos do sexo masculino. O aumento no grau de adiposidade diminui ainda mais os níveis deste último, independente do sexo do indivíduo (Chan et al., 2002). Em sintonia com esses achados, outros estudos demonstraram que a proporção da fração ligada da leptina é maior em homens do que em mulheres e em indivíduos magros em relação aos obesos (Sinha et al., 1996; McConway et al., 2000). Ogier et al. (2002) também demonstraram que os níveis do hs-LR estão diminuídos em indivíduos obesos quando comparados com controles eutróficos. A redução do peso corporal, através de dieta ou procedimentos cirúrgicos, aumenta significativamente a concentração dos níveis circulantes do hs-LR, levando a um predomínio da fração ligada da leptina em relação à fração livre (Laimer et al., 2002; van Dielen et al., 2002).

Um estudo em adolescentes gregos saudáveis demonstrou que os níveis do hs-LR apresentaram correlação inversa com a massa adiposa dos indivíduos (Yannakoulia et al., 2003). Sandhofer et al. (2003) mostraram que concentrações reduzidas do hs-LR estavam associadas com resistência insulínica, obesidade abdominal e outros componentes da síndrome metabólica, achado reproduzido em um estudo com 362 pacientes da coorte da terceira geração de Framingham (Ingelsson et al., 2008). Por outro lado, em um pequeno estudo em mulheres com síndrome dos ovários policísticos, os níveis de hs-LR não apresentaram correlação significativa com as concentrações de insulina ou glicose (Sepilian et al., 2006).

Manzella et al. (2002) demonstraram que a síndrome da apnéia do sono estava associada com níveis reduzidos de hs-LR e com a resistência insulínica, independentemente do IMC. Indivíduos saudáveis, com pressão arterial no limite superior da normalidade, apresentavam concentrações menores de hs-LR em

comparação com o grupo normotenso (Papadopoulos et al., 2005). Os níveis do hs-LR em indivíduos fisicamente ativos foram maiores do que em indivíduos sedentários com IMC correspondente (Tsao et al., 2007).

Em um estudo em japoneses saudáveis e eutróficos, os níveis de hs-LR estavam negativamente correlacionados com insulina, HOMA-IR (do inglês, *homeostasis model assessment of insulin resistance*), triglicerídeos e leptina e positivamente correlacionados com HDL-colesterol e adiponectina, mesmo após ajustes para idade, sexo e IMC (Ogawa et al., 2004). Nesse mesmo estudo, a análise de um grupo de diabéticos também mostrou correlação negativa com o IMC, HOMA-IR e leptina sérica. Kotajima et al. (2005), também estudando japoneses, demonstraram correlação negativa e estatisticamente significativa entre as concentrações do hs-LR e peso corporal, IMC, pressão diastólica, leptina e concentrações do receptor solúvel de TNF- α .

Lahlou et al. (2000) demonstraram a produção de uma proteína truncada, com ausência dos domínios transmembrana e intracelular, em indivíduos portadores de uma mutação no gene *LEPR* com IMC elevado, o que resultou em níveis extremamente altos do hs-LR. O mesmo grupo, trabalhando com famílias consanguíneas da Turquia e das montanhas argelinas, demonstrou, em indivíduos mutantes para o gene *LEPR*, que os níveis do hs-LR apresentavam correlação positiva com os níveis de leptina e com o IMC, ao contrário do que ocorria naqueles mutantes para o gene *LEP*, nos obesos que serviram como grupo controle e nos indivíduos eutróficos (Lahlou et al., 2002).

1.9 Adiponectina e risco cardiometabólico

A adiponectina - uma adipocitocina sintetizada predominantemente pelo tecido adiposo (Frayn et al., 2003), mas também por miócitos cardíacos e células musculares esqueléticas e endoteliais (Tilg et al., 2006) - estimula a sensibilidade à insulina e inibe várias etapas do processo inflamatório (Nawrocki et al., 2004). No fígado, ela inibe a expressão das enzimas gliconeogênicas hepáticas e a taxa de produção endógena de glicose (Combs et al., 2001), enquanto, no músculo, aumenta o transporte de glicose e estimula a oxidação dos ácidos graxos (Xu et al., 2003) (Figura 10).

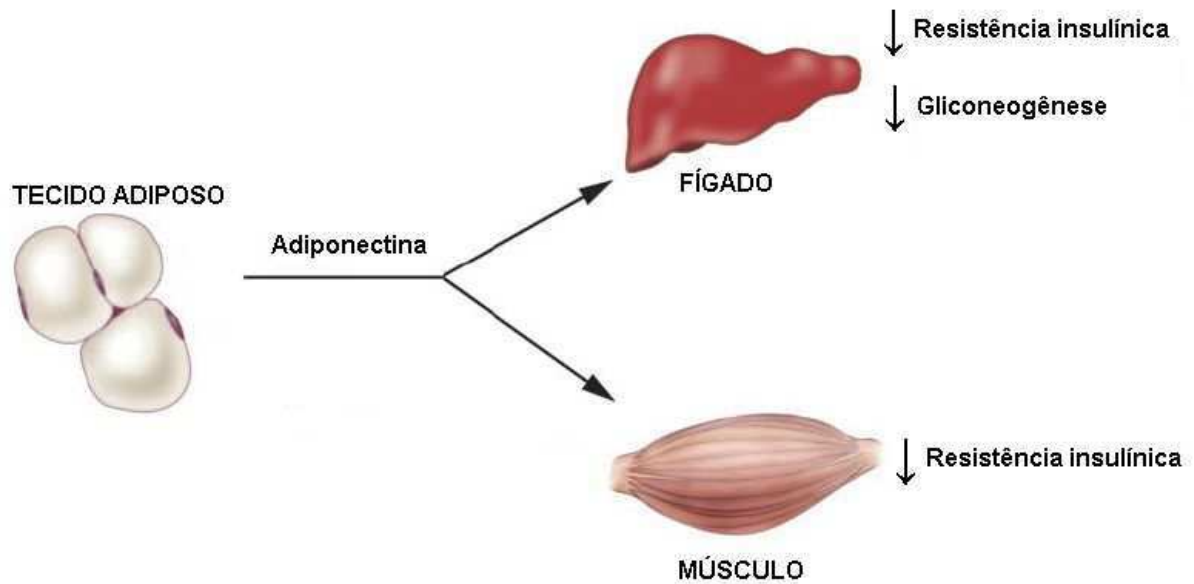


Figura 10. Principais ações metabólicas da adiponectina.

As concentrações plasmáticas de adiponectina estão diminuídas em pacientes obesos (Arita et al., 1999) e elevam-se concomitantemente com a perda ponderal (Faraj et al., 2003). Além disso, níveis reduzidos de adiponectina plasmática são encontrados em indivíduos com resistência insulínica, diabetes mellitus e hipertensão arterial (Francischetti et al., 2007; Adamczak et al., 2003), havendo evidências de que o tônus adrenérgico exerce um efeito inibitório direto na expressão e secreção da adiponectina (Delporte et al., 2002). A hipoadiponectinemia foi considerada um fator de risco independente para hipertensão arterial em indivíduos eutróficos (Iwashima et al., 2004) e em adultos jovens do sexo masculino portadores de pressão arterial normal-alta (Kazumi et al., 2002).

Existem evidências de que a redução dos níveis circulantes de adiponectina parece ser importante no processo de desenvolvimento da síndrome metabólica em camundongos (Yamauchi et al., 2003) e em humanos (Matsuzawa et al., 2004). Recentemente, os resultados do *Bogalusa Heart Study* demonstraram associação negativa dos níveis de adiponectina com resistência insulínica e obesidade visceral e, também, que os níveis dessa adipocitocina diminuíram significativamente com o aumento no número de fatores de risco da síndrome metabólica, incluindo a hipertensão arterial (Patel et al., 2006). Por outro lado, concentrações elevadas de adiponectina plasmática parecem exercer um efeito protetor sobre o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (Spranger et al., 2003).

A maioria dos estudos publicados sobre sistema leptina e adiponectina e suas relações com fatores de risco cardiometabólico foi realizada em grupos etnicamente homogêneos, tais como caucasianos (Yannakoulia et al., 2003; Papadopoulos et al., 2005) e asiáticos (Ogawa et al., 2004; Kotajima et al., 2005). Esse é o primeiro trabalho a realizar essa análise em indivíduos de origem multiétnica.

2 OBJETIVOS

1) Avaliar a relação recíproca entre os componentes do sistema leptina e a adiponectina em um grupo de indivíduos de origem multiétnica com variados graus de adiposidade.

2) Avaliar a relação dos componentes do sistema leptina e adiponectina com fatores de risco cardiometabólico nesse mesmo grupo de indivíduos.

3) Avaliar se existe associação entre essas adipocitocinas com o estado de resistência insulínica e com o fenótipo de síndrome metabólica nesse mesmo grupo de indivíduos.

3 METODOLOGIA

3.1 Casuística

Esse é um estudo transversal. Foram avaliados 310 indivíduos consecutivos, com idade entre 18 e 71 anos, encaminhados ao Laboratório de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, durante um período de 12 meses, para participarem de um estudo sobre marcadores genéticos de fatores de risco cardiometabólico.

A população do Estado do Rio de Janeiro possui uma complexa mistura multiétnica, resultado de cinco séculos de cruzamentos interétnicos entre colonizadores europeus, escravos africanos, indivíduos do oriente médio e ameríndios autóctones. Esse processo levou a um intenso fluxo de genes e homogeneização próxima a panmixia, de modo que indivíduos classificados como brancos podem apresentar uma composição genômica característica de descendentes africanos, e aqueles considerados negros podem mostrar um genoma característico de descendência europeia (Parra et al., 2003).

Após serem submetidos a uma avaliação cuidadosa de história clínica e exame físico, os participantes foram submetidos a uma rotina laboratorial (bioquímica do sangue e análise de urina) e avaliação endócrina, eletrocardiográfica e ecocardiográfica. Foram excluídos os indivíduos com formas secundárias e graves de hipertensão arterial ($n = 21$), com doença psiquiátrica, neuromuscular, renal, respiratória, hepática ou gastrointestinal ($n = 31$) e com qualquer evidência de complicação de doença endócrina, metabólica, cardiovascular e cerebrovascular ($n = 44$). Quarenta e um indivíduos, apesar de elegíveis, não concordaram em assinar o consentimento informado. Cento e setenta e três indivíduos (49 homens; idade 41 ± 11 anos, IMC $35,8 \pm 10,3$ kg/m² e 124 mulheres; idade 46 ± 11 anos, IMC $35,5 \pm 9,2$ kg/m²) formaram a amostra de estudo. Os indivíduos foram orientados a interromper o uso de quaisquer medicações que pudessem afetar os níveis de pressão arterial, a sensibilidade à insulina e a concentração dos lipídeos séricos, no mínimo duas semanas antes de entrar no estudo.

O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto e todos os participantes forneceram um consentimento informado (Anexo).

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação antropométrica

O IMC foi calculado através da divisão do peso (em kg) pela estatura elevada ao quadrado (em m²). O peso foi obtido por balança antropométrica (precisão de 0,1 kg) aferida pelo INMETRO, estando os indivíduos em jejum, sem sapatos e vestindo roupas leves. A estatura foi aferida através do uso de um estadiômetro (precisão de 0,5 cm). As circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ) foram mensuradas com o auxílio de fita métrica metálica, graduada em centímetros, com o paciente em pé, com os membros superiores ao longo do corpo e com o abdome relaxado. A CC foi determinada no ponto médio entre a crista ilíaca e o último arco costal. A CQ foi medida na maior circunferência posterior das nádegas. A relação cintura/quadril (RCQ) foi obtida a partir da razão entre a CC e a CQ para avaliar, de forma indireta, o padrão de distribuição do tecido adiposo. As medidas antropométricas foram tomadas duas vezes e a média dessas medidas foi utilizada nas análises.

3.2.2 Avaliação hemodinâmica

A pressão arterial foi aferida pelo método oscilométrico através de esfigmomanômetro automático (Dinamap1846 Critikon, Tampa, Flórida), com manguito de tamanho apropriado ao diâmetro do braço, no membro superior não dominante, com o paciente sentado, com o braço estendido ao nível do átrio direito. Após 5 minutos de repouso, foram consideradas três medidas sequenciais de pressão arterial com intervalos de 3 minutos, que não se diferenciassem mais do que 10 mmHg nos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e 5 mmHg nos valores de pressão arterial diastólica (PAD). A média dessas três medidas foi tomada como o valor da pressão arterial.

3.2.3 Análises laboratoriais

Amostras de sangue foram coletadas após um período de 12 horas de jejum e alíquotas de plasma e soro foram estocadas a - 20°C ou - 80°C, conforme apropriado, para realização das análises laboratoriais.

3.2.3.1 Metabolismo glicídico

A dosagem de glicose foi realizada através de método enzimático, no mesmo dia da coleta.

A insulina de jejum foi determinada por radioimunoensaio (RIE), utilizando reagentes da Linco Research, St Louis, USA, específicos para insulina humana. A sensibilidade do RIE foi de 1,1 mcU/ml e os coeficientes de variação (CV) intra e interensaio foram, respectivamente, 4,4% e 6,0%.

O índice de resistência à insulina foi estimado através da fórmula do HOMA-IR, em que a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum (mcU/ml) e da glicemia de jejum (mmol/l) dividido por 22,5 (Matthews et al., 1985). O estado de resistência insulínica foi definido por um HOMA-IR $\geq 2,71$, de acordo com o limiar obtido a partir de uma amostra da população brasileira de origem multiétnica (Geloneze et al., 2006).

3.2.3.2 Metabolismo lipídico

O perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos) foi determinado por métodos enzimáticos.

3.2.3.3 Leptina

A concentração de leptina foi determinada por RIE, utilizando reagentes da Linco Research, St Louis, USA, específicos para leptina humana. A sensibilidade do RIE para a leptina foi de 0,5 ng/ml e os CV foram de 5,0% (intraensaio) e 4,5% (interensaio).

3.2.3.4 Receptor solúvel de leptina (hs-LR)

A concentração do hs-LR foi determinada por ELISA (Human Leptin Receptor ELISA, Bio Vendor Inc, Czech Republic). O limite de detecção e a sensibilidade do ensaio foram, respectivamente, de 0,4 ng/ml e 1,2 ng/ml. O CV intraensaio ficou entre 6,5% e 10,1% e o CV interensaio ficou entre 4,2% e 9,9%.

3.2.3.5 Adiponectina

A concentração de adiponectina foi determinada por RIE, utilizando reagentes da Linco Research, St Louis, USA, específicos para adiponectina humana. Os CV intra e interensaio foram de 3,9% e 8,5%, respectivamente. Os valores foram expressos em mcg/ml.

3.2.3.6 Índice de leptina livre (FLI)

O FLI foi obtido a partir da razão entre leptina e receptor solúvel de leptina.

3.2.4 Definição da síndrome metabólica

A síndrome metabólica foi definida de acordo com os critérios atualizados do NCEP/ATPIII (Grundy et al., 2005) (Quadro).

| |
|---|
| <p style="text-align: center;">DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA COM A PRESENÇA DE 3 OU MAIS DOS CRITÉRIOS ABAIXO:</p> <p>Circunferência de cintura Igual ou maior que 102 cm (homens) Igual ou maior que 88 cm (mulheres)</p> <p>Pressão arterial Igual ou maior que 130/85 mmHg</p> <p>Glicemia de jejum Igual ou maior que 100 mg/dl</p> <p>Triglicerídeos Igual ou maior que 150 mg/dl</p> <p>HDL-colesterol Menor que 40 mg/dl (homens) Menor que 50 mg/dl (mulheres)</p> |
|---|

Quadro. Critérios para diagnóstico da síndrome metabólica (NCEP/ATP III)

3.3 Análise Estatística

A comparação das médias das adipocitocinas e dos fatores de risco cardiometabólico entre homens e mulheres foi realizada utilizando, respectivamente, o teste t de Student não-pareado e o teste U de Mann-Whitney, para variáveis com distribuição normal e não-normal. O teste do qui-quadrado foi utilizado para comparar a proporção de indivíduos do sexo masculino e feminino portadores da síndrome metabólica.

Os valores de triglicédeos, insulina, HOMA-IR, adiponectina, leptina, hs-LR e FLI apresentavam distribuição não-normal, portanto o logaritmo natural dessas variáveis foi utilizado nas análises.

O coeficiente de correlação parcial de Pearson, ajustado para sexo e idade, foi estimado para a análise da correlação recíproca entre as adipocitocinas e entre essas variáveis e os fatores de risco cardiometabólico.

Para avaliar as correlações clínicas das adipocitocinas com os fatores de risco cardiometabólico realizou-se uma análise de regressão multivariável escalonada (*stepwise*), utilizando os fatores de risco cardiometabólico como variáveis independentes e a leptina, FLI, hs-LR e adiponectina como variáveis dependentes. Nesses modelos, a idade e o sexo foram forçados, enquanto que um *P* valor < 0,10 foi utilizado como limiar para retenção dos fatores de risco cardiometabólico.

Os valores logaritmizados e ajustados para idade e sexo (médias com intervalos de confiança de 95%) de leptina, FLI, hs-LR e adiponectina foram estratificados por tercís de IMC, CC, RCQ, PAS e HOMA-IR e, também, pelo número de componentes da síndrome metabólica.

Foi realizada uma análise de regressão logística, na qual a leptina, o hs-LR e a adiponectina foram relacionados conjuntamente em um modelo, ajustado para sexo e idade, para determinar a razão de chances [do inglês, *odds ratio* (OR)] do fenótipo de síndrome metabólica. Nesse modelo, as variáveis independentes foram expressas através de seus respectivos escores padronizados (*z-scores*) para permitir a comparação da magnitude de suas associações.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos STATA (v.8.2, StataCorp, College Station, TX, USA) e SPSS (v. 8.0, SPSS Lead Technologies Station, Chicago, IL).

4 RESULTADOS

4.1 Análise da população

As características dos participantes são mostradas na Tabela 1. Em relação aos fatores de risco cardiometabólico, o IMC, a glicemia e os triglicerídeos não foram significativamente diferentes em homens e mulheres. Os valores de CC, RCQ, PAS, PAD, insulina e HOMA-IR mostraram-se mais elevados, enquanto que os níveis de colesterol total e HDL-colesterol foram mais baixos em homens quando comparados às mulheres. Quanto à proporção de indivíduos com síndrome metabólica, não houve diferenças em relação ao sexo. Os níveis de adipocitocinas apresentaram-se diferentes nos homens comparados às mulheres. As concentrações de adiponectina, leptina e FLI exibiram valores maiores em indivíduos do sexo feminino, enquanto a concentração de hs-LR foi maior naqueles do sexo masculino.

Tabela 1. Características da população estudada

| Parâmetros | Total (n = 173) | Homens (n = 49) | Mulheres (n = 124) | P valor* |
|---|--------------------|--------------------|-----------------------|-------------|
| Fatores de Risco Cardiometabólico | | | | |
| Idade (anos) | 45 ± 12 | 41 ± 11 | 46 ± 11 | 0,009 |
| Índice de massa corporal (kg/m ²) | 35,6 ± 9,5 | 35,8 ± 10,3 | 35,5 ± 9,2 | 0,81 |
| Circunferência de cintura (cm) | 107 ± 19 | 113 ± 19 | 104 ± 18 | 0,008 |
| Relação cintura/quadril | 0,92 ± 0,11 | 0,98 ± 0,09 | 0,90 ± 0,10 | < 0,001 |
| Pressão arterial sistólica (mmHg) | 127 ± 19 | 133 ± 18 | 124 ± 18 | 0,004 |
| Pressão arterial diastólica (mmHg) | 80 ± 13 | 85 ± 12 | 78 ± 13 | 0,001 |
| Glicose (mg/dl) | 103 ± 25 | 103 ± 24 | 103 ± 25 | 0,99 |
| Insulina (mcU/ml) | 17,2 (11,7 ; 28,6) | 21,3 (13,9 ; 33,9) | 16,2 (11,6 ; 26,1) | 0,01 |
| HOMA-IR | 4,4 (2,7 ; 7,6) | 5,5 (3,2 ; 8,8) | 4,2 (2,6 ; 6,5) | 0,02 |
| Colesterol total (mg/dl) | 205 ± 43 | 194 ± 41 | 209 ± 43 | 0,03 |
| HDL-colesterol (mg/dl) | 47 ± 11 | 41 ± 9 | 50 ± 11 | < 0,001 |
| Triglicerídeos (mg/dl) | 134 (88 ; 187) | 140 (93 ; 183) | 133 (85 ; 189) | 0,40 |
| Síndrome metabólica (%) | 55 | 58 | 53 | 0,55 |
| Adipocitocinas | | | | |
| Leptina (ng/ml) | 28,5 (13,9 ; 48,6) | 13,6 (8,9 ; 28,8) | 35,15 (18,0 ; 59,5) | < 0,001 |
| FLI | 1,49 (0,63 ; 3,52) | 0,65 (0,33 ; 1,63) | 2,11 (0,81 ; 4,58) | < 0,001 |
| hs-LR (ng/ml) | 17,6 (13,1 ; 24,8) | 21,0 (14,5 ; 26,0) | 16,1 (11,9 ; 23,5) | 0,01 |
| Adiponectina (mcg/ml) | 6,7 (4,4 ; 9,0) | 5,1 (4,0 ; 7,2) | 7,1 (4,9 ; 9,6) | < 0,001 |

*P valor para diferenças entre homens e mulheres.

Os valores representam médias ± DP ou proporções, a menos que especificado de outra forma.

Os valores de insulina, HOMA-IR, triglicerídeos, leptina, FLI, hs-LR e adiponectina representam medianas (percentil 25 ; percentil 75).

HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*; FLI, índice de leptina livre; hs-LR, receptor solúvel de leptina.

4.2 Correlações entre as variáveis

Leptina e FLI correlacionaram-se inversamente com o hs-LR, mas a adiponectina não apresentou correlação significativa com os componentes do sistema leptina. Leptina e FLI correlacionaram-se positiva e significativamente com os fatores de risco cardiometabólico (exceto com o colesterol total), e mostraram associação significativa e inversa com o HDL-colesterol. O hs-LR demonstrou associação inversa e significativa com os fatores de risco cardiometabólico, exceto com glicose e parâmetros lipídicos. A adiponectina associou-se inversamente com a RCQ, o HOMA-IR e com a concentração de insulina (Tabela 2).

Tabela 2. Correlações parciais entre leptina, FLI, hs-LR, adiponectina e fatores de risco cardiometabólico.

| Parâmetros | Leptina | | FLI | | hs-LR | | Adiponectina | |
|------------------------------------|---------|---------|-------|---------|-------|---------|--------------|-------|
| | r | P | r | P | r | P | r | P |
| Leptina | | | | | | | | |
| FLI | 0,94 | < 0,001 | | | | | | |
| hs-LR | -0,57 | < 0,001 | -0,81 | < 0,001 | | | | |
| Adiponectina | -0,03 | 0,61 | -0,06 | 0,39 | 0,09 | 0,21 | | |
| Índice de massa corporal | 0,76 | < 0,001 | 0,71 | < 0,001 | -0,43 | < 0,001 | 0,05 | 0,46 |
| Circunferência de cintura | 0,74 | < 0,001 | 0,70 | < 0,001 | -0,41 | < 0,001 | -0,04 | 0,56 |
| Relação cintura/quadril | 0,33 | <0,001 | 0,32 | < 0,001 | -0,20 | 0,01 | -0,21 | 0,005 |
| Pressão arterial sistólica | 0,36 | < 0,001 | 0,38 | < 0,001 | -0,32 | < 0,001 | -0,10 | 0,19 |
| Pressão arterial diastólica | 0,37 | < 0,001 | 0,38 | < 0,001 | -0,29 | < 0,001 | -0,04 | 0,58 |
| Glicose | 0,21 | 0,005 | 0,16 | 0,03 | -0,02 | 0,73 | 0,01 | 0,81 |
| Insulina | 0,56 | < 0,001 | 0,54 | < 0,001 | -0,34 | < 0,001 | -0,25 | 0,01 |
| HOMA-IR | 0,56 | < 0,001 | 0,53 | < 0,001 | -0,32 | < 0,001 | -0,22 | 0,003 |
| Colesterol total | -0,01 | 0,91 | -0,03 | 0,61 | 0,07 | 0,30 | -0,08 | 0,28 |
| HDL-colesterol | -0,24 | 0,001 | -0,21 | 0,005 | 0,10 | 0,18 | 0,10 | 0,15 |
| Triglicerídeos | 0,23 | 0,002 | 0,21 | 0,006 | -0,10 | 0,18 | -0,06 | 0,38 |

r representa os coeficientes de correlação parcial ajustados para idade e sexo.

Os valores de leptina, FLI, hs-LR, adiponectina, insulina, HOMA-IR e triglicerídeos foram logaritmizados antes das análises.

FLI, índice de leptina livre; hs-LR, receptor solúvel de leptina; HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*.

4.3 Adipocitocinas estratificadas por tercís de fator de risco

4.3.1 Índice de massa corporal

As concentrações de leptina (Gráfico 1A) e FLI (Gráfico 1B) aumentaram significativamente (P para tendência $< 0,001$), enquanto que os níveis de hs-LR (Gráfico 2A) diminuíram significativamente (P para tendência $< 0,001$), com a progressão dos tercís de IMC. Os valores de adiponectina (Gráfico 2B) não demonstraram padrão definido de comportamento ao longo desses tercís (P para tendência = 0,23).

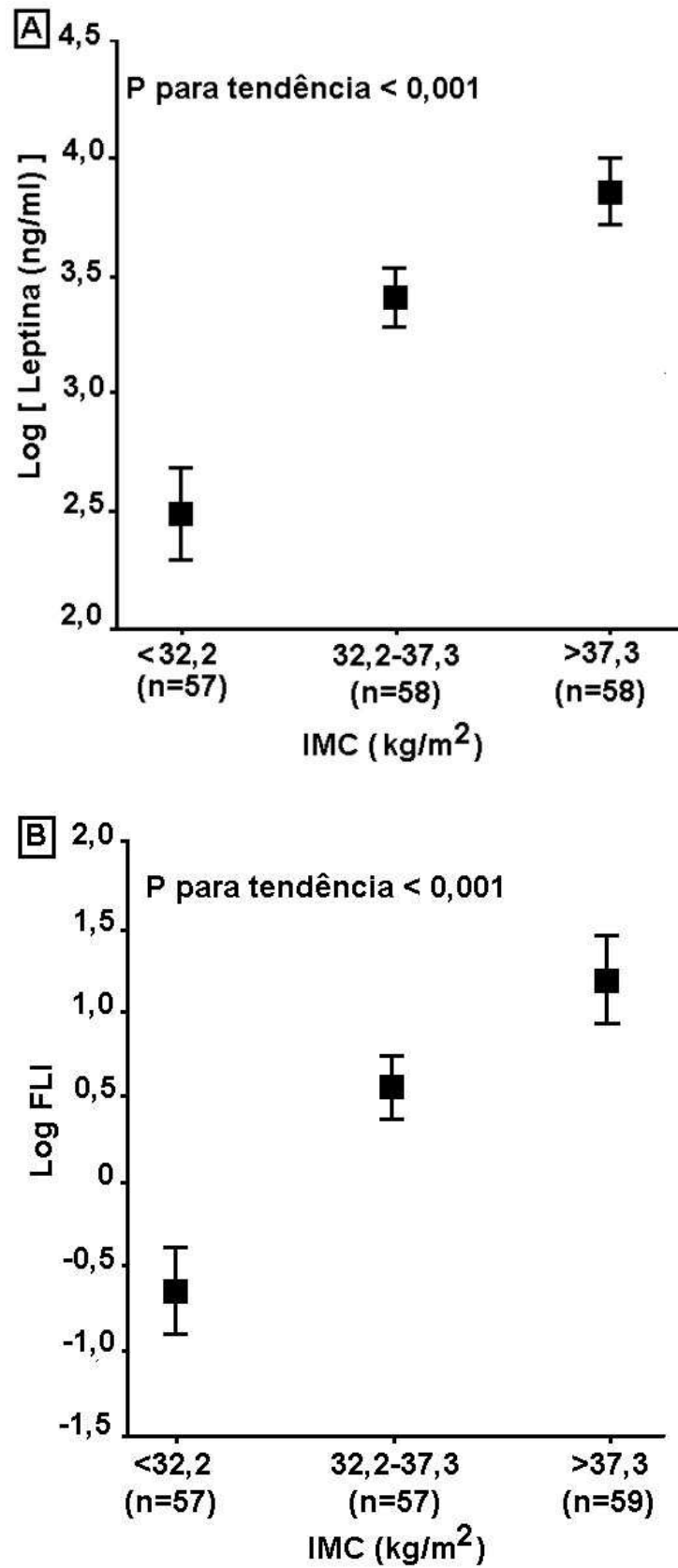


Gráfico 1. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de índice de massa corporal (IMC). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

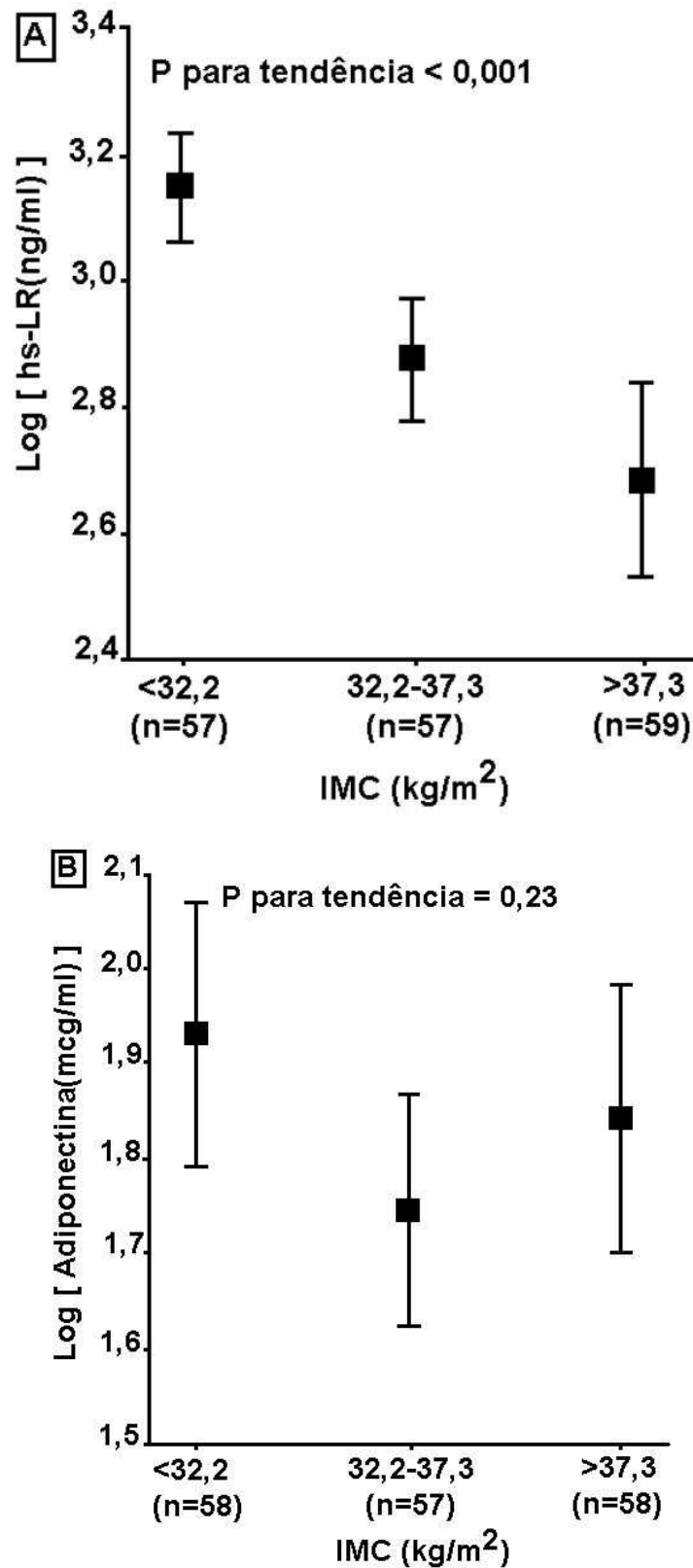


Gráfico 2. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de índice de massa corporal (IMC). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.3.2 Circunferência da cintura

Com a progressão dos tercís de CC, observou-se aumento significativo (P para tendência $< 0,001$) nas concentrações de leptina (Gráfico 3A) e FLI (Gráfico 3B), ao passo que os níveis de hs-LR (Gráfico 4A) exibiram diminuição (P para tendência $< 0,001$). Os valores de adiponectina (Gráfico 4B) não demonstraram padrão definido de comportamento ao longo desses tercís (P para tendência = 0,24).

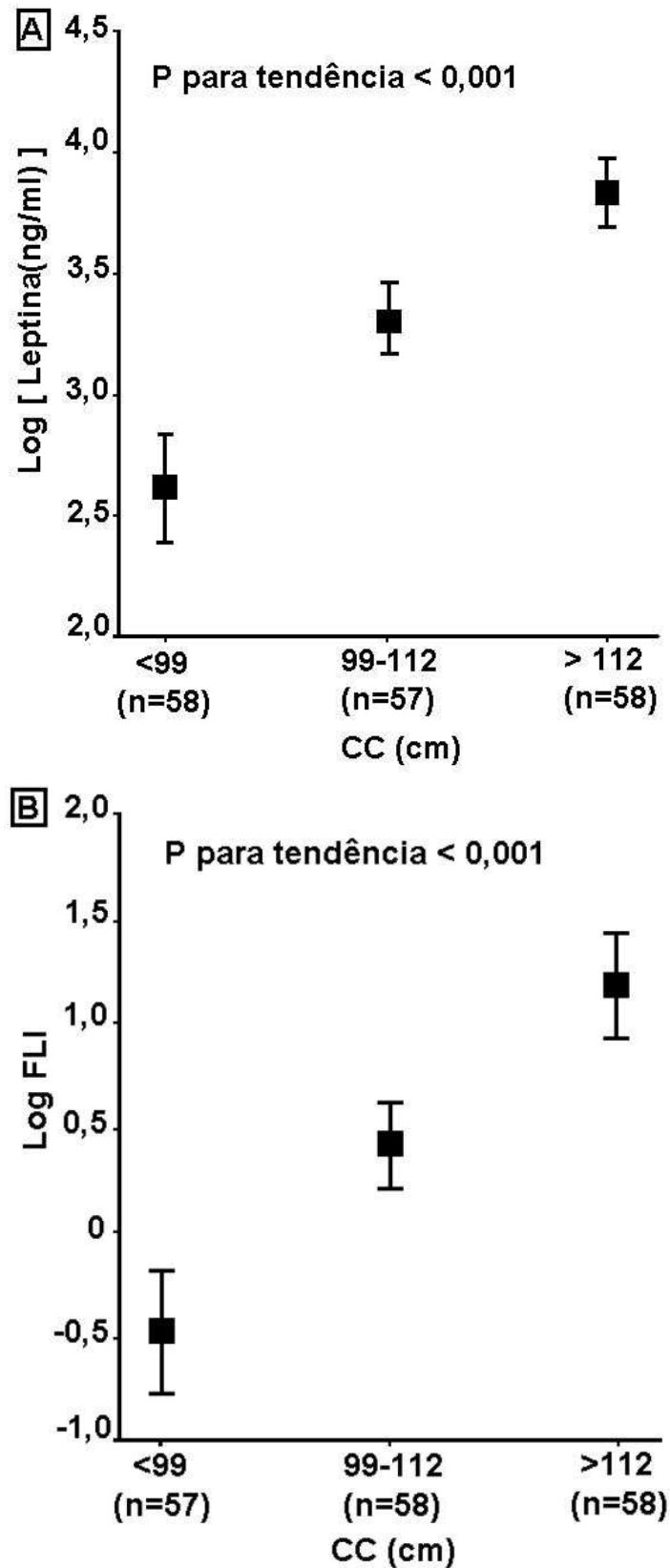


Gráfico 3. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de circunferência da cintura (CC). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

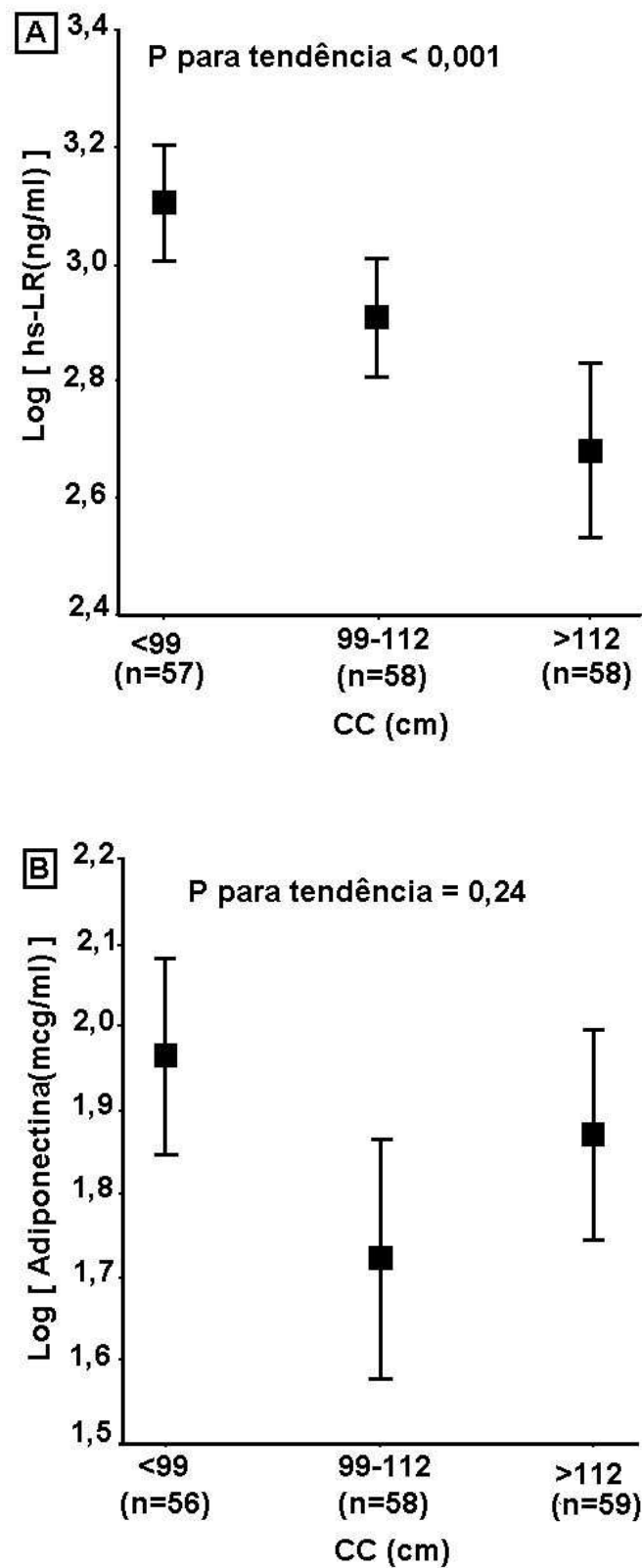


Gráfico 4. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de circunferência da cintura (CC). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.3.3 Relação cintura/quadril

Os níveis de leptina (Gráfico 5A) e FLI (Gráfico 5B) se elevaram significativamente (P para tendência = 0,002), enquanto os níveis de hs-LR (Gráfico 6A) e adiponectina (Gráfico 6B) mostraram redução significativa (P para tendência = 0,02) ao longo dos tercis de RCQ.

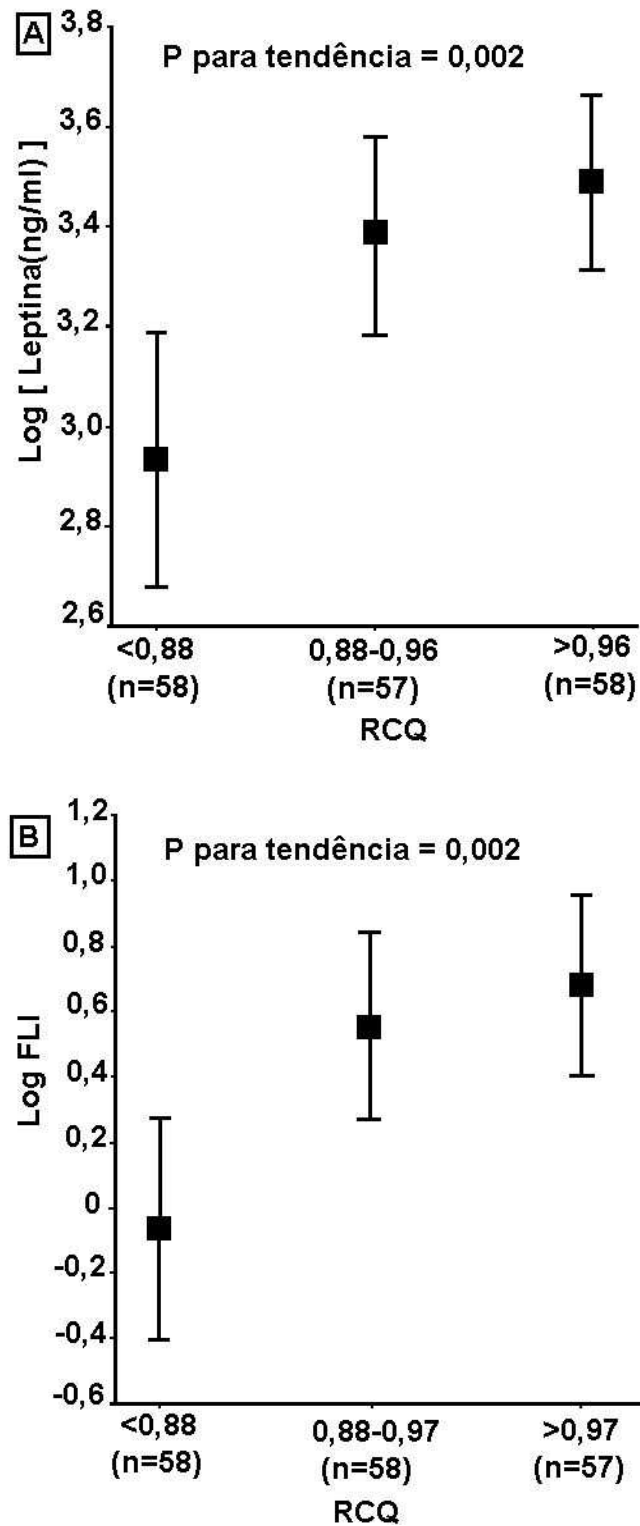


Gráfico 5. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de relação cintura/quadril (RCQ). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

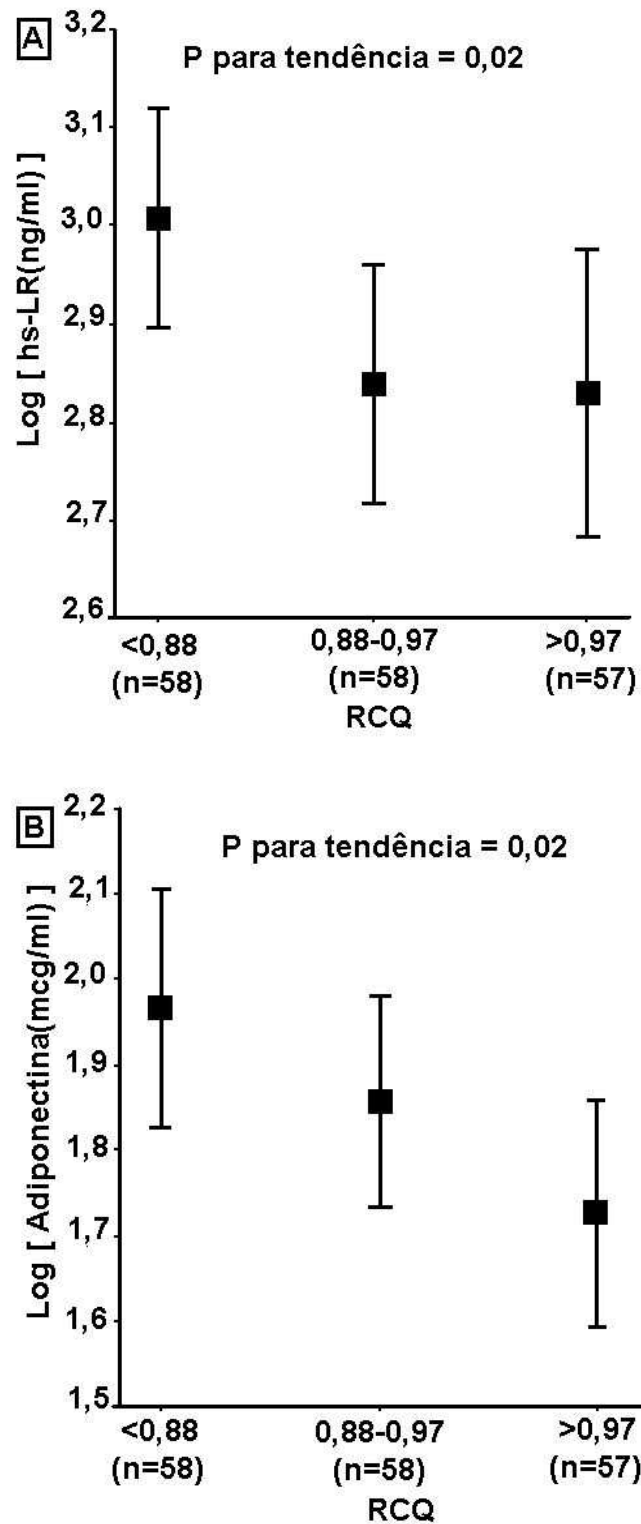


Gráfico 6. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de relação cintura/quadril (RCQ). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.3.4 Pressão arterial sistólica

As concentrações de leptina (Gráfico 7A) e FLI (Gráfico 7B) mostraram elevação progressiva ao longo do aumento dos tercís de PAS (P para tendência $< 0,001$), enquanto os níveis de hs-LR (Gráfico 8A) diminuíram significativamente através dos mesmos tercís (P para tendência $< 0,001$). Os valores de adiponectina (Gráfico 8B) diminuíram ao longo dos tercís de PAS, porém sem significância estatística (P para tendência = 0,20).

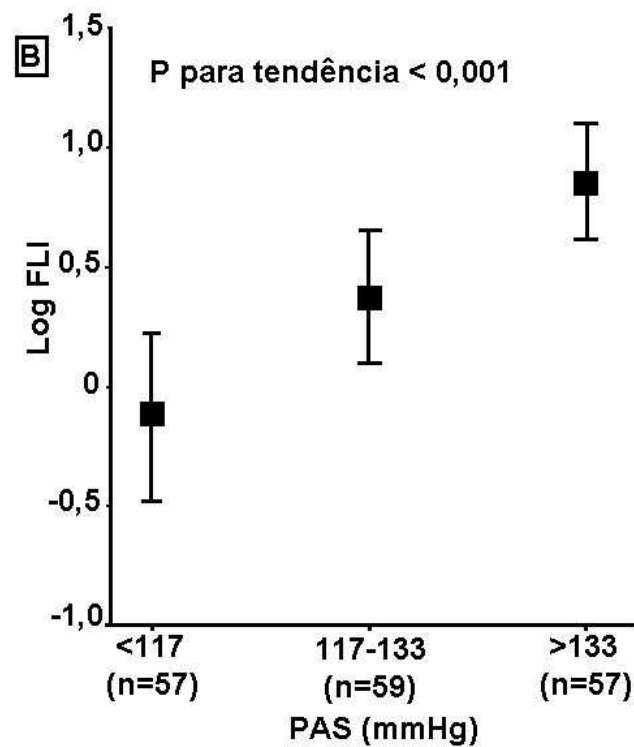
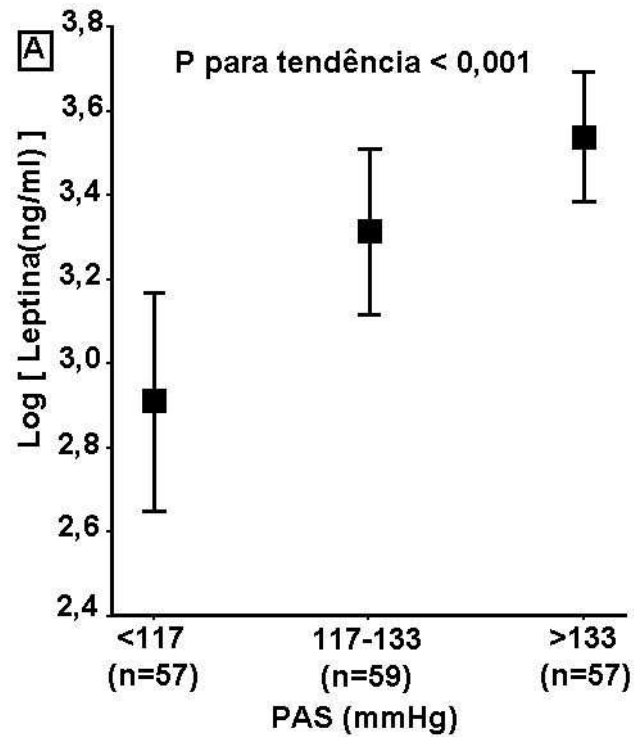


Gráfico 7. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de pressão arterial sistólica (PAS). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

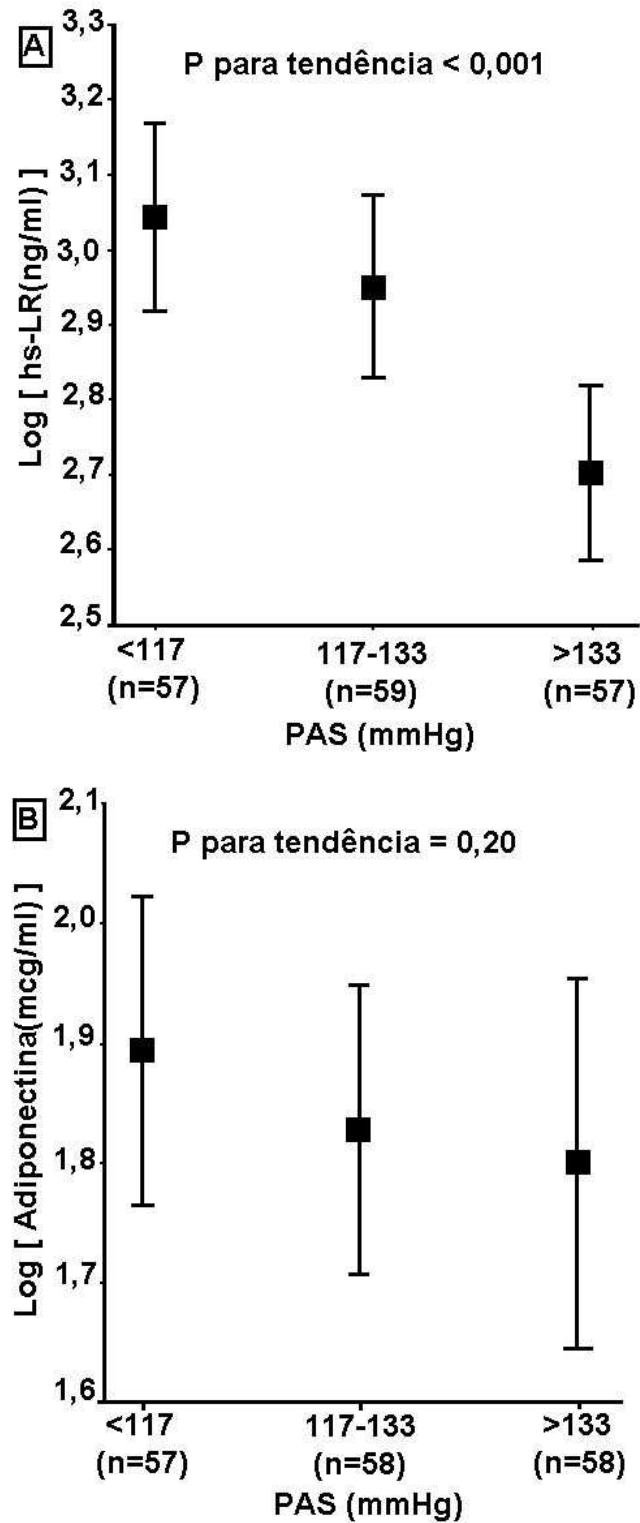


Gráfico 8. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de pressão arterial sistólica (PAS). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.3.5 HOMA-IR

Ao longo da progressão dos tercis de HOMA-IR, as concentrações de leptina (Gráfico 9A) e FLI (Gráfico 9B) aumentaram (P para tendência $< 0,001$), enquanto que os níveis de hs-LR (Gráfico 10A) e adiponectina (Gráfico 10B) diminuíram significativamente ($P < 0,001$ e $P = 0,004$ para tendência, respectivamente).

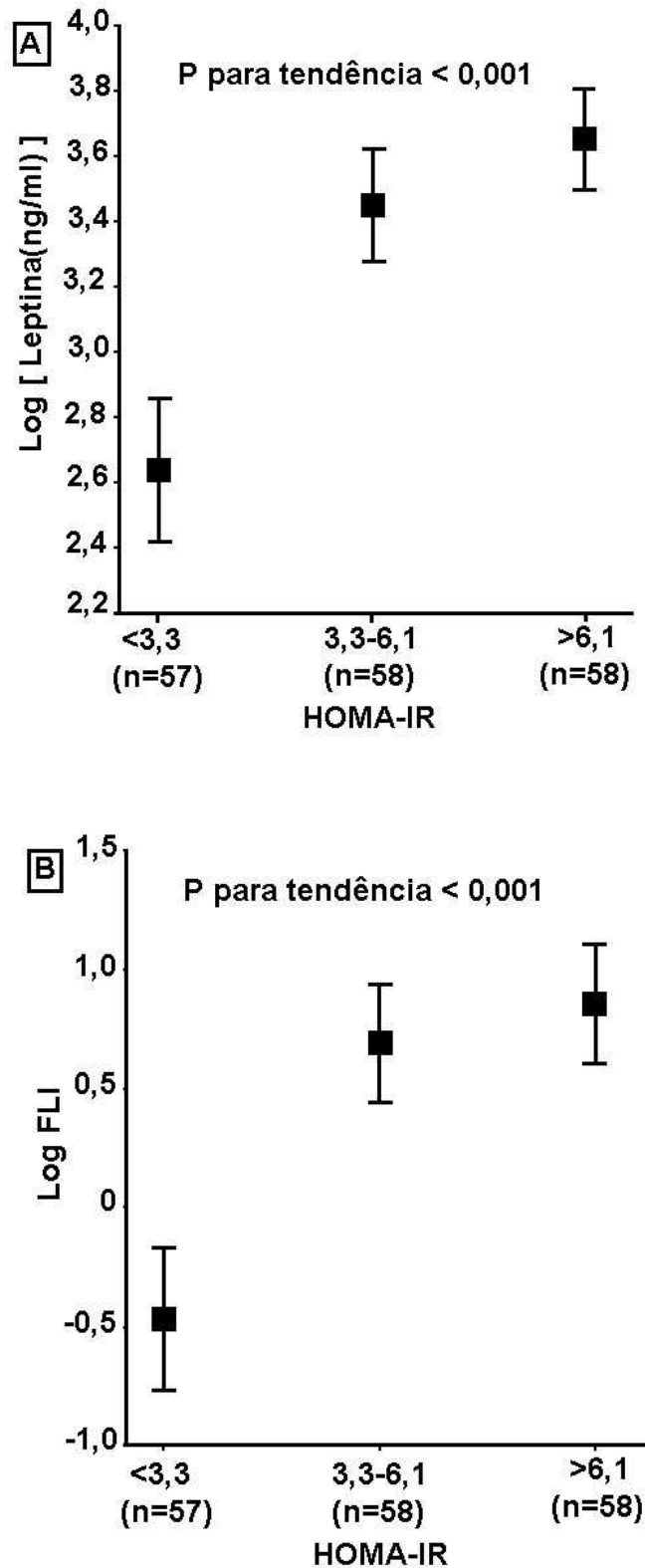


Gráfico 9. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de HOMA-IR (*homeostasis model assessment for insulin resistance*). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

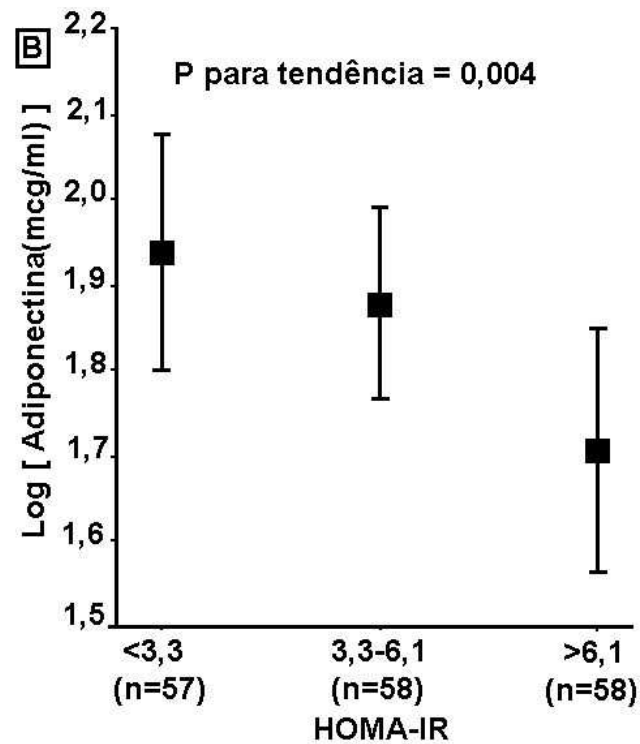
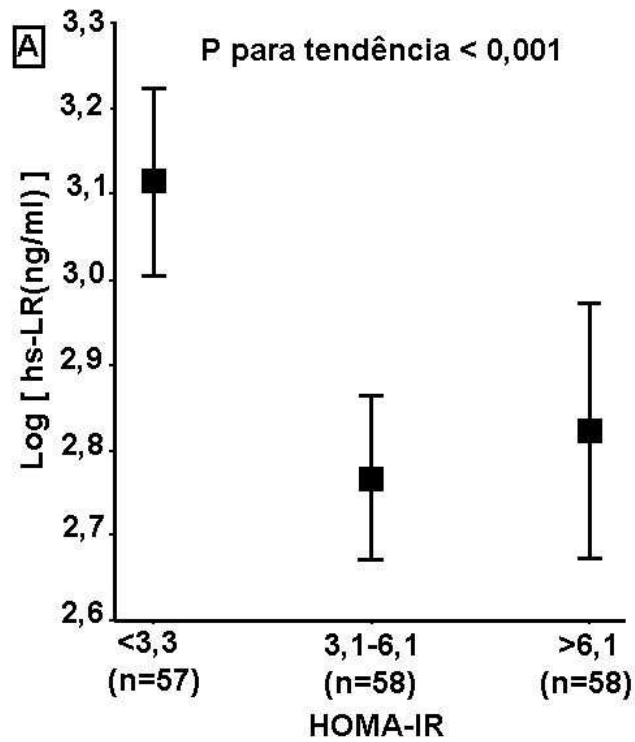


Gráfico 10. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade e estratificadas por tercís de HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insulin resistance*). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.4 Adipocitocinas e número de componentes da síndrome metabólica

Os componentes do sistema leptina se associaram significativamente com o número de componentes da síndrome metabólica. Os níveis de leptina (Gráfico 11A) e FLI (Gráfico 11B) aumentaram (P para tendência $< 0,001$) e a concentração de hs-LR (Gráfico 12A) diminuiu (P para tendência $< 0,001$) com o aumento do número de componentes da síndrome metabólica. A adiponectina (Gráfico 12B) não se associou significativamente com o número de componentes da síndrome metabólica (P para tendência = 0,09).

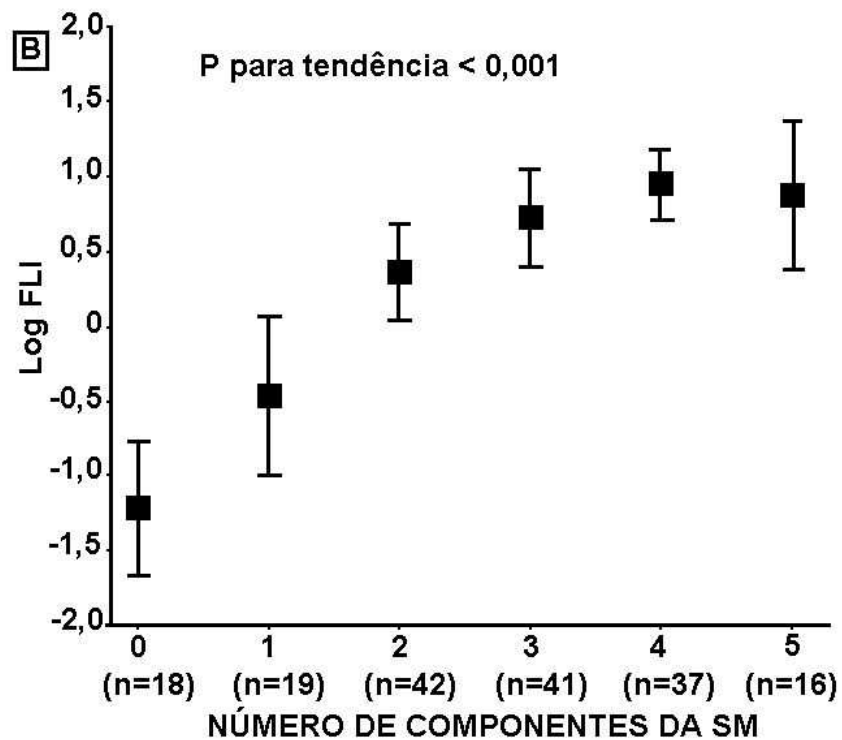
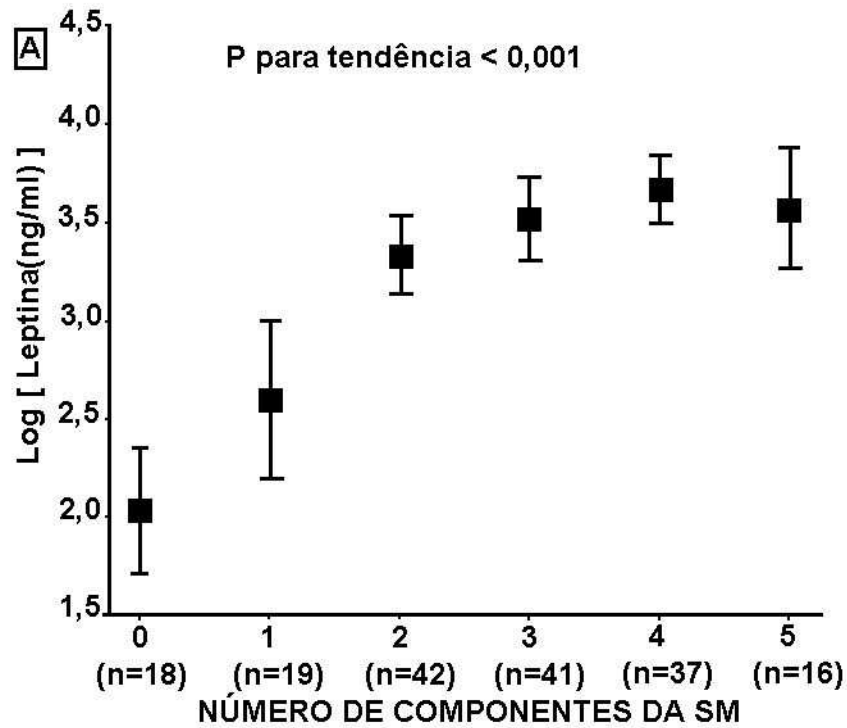


Gráfico 11. Concentrações de (A) leptina e (B) índice de leptina livre (FLI), ajustadas para sexo e idade, de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica (SM). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

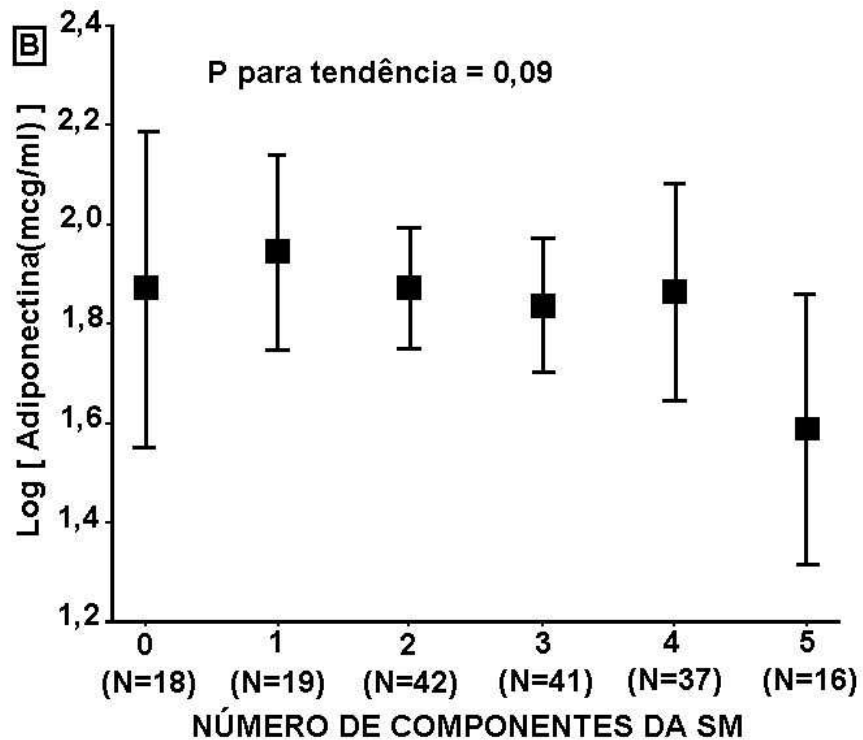
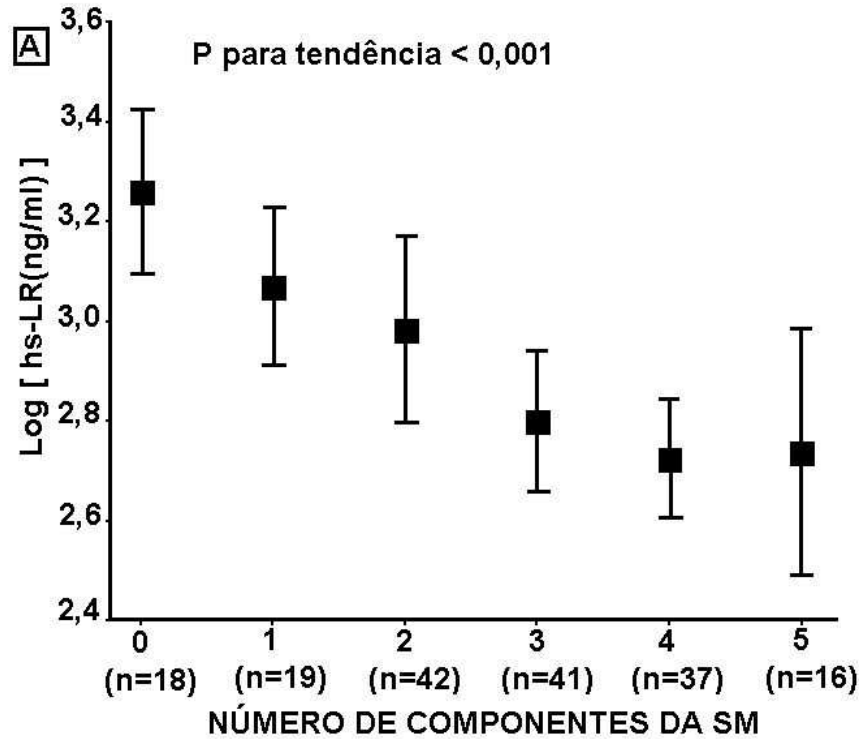


Gráfico 12. Concentrações de (A) receptor solúvel de leptina (hs-LR) e (B) adiponectina, ajustadas para sexo e idade, de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica (SM). As barras representam a média dos valores com intervalo de confiança de 95%.

4.5 Análise multivariável das correlações clínicas das adipocitocinas

Em modelos de análise multivariável, leptina, FLI e hs-LR correlacionaram-se significativamente com o sexo. Os níveis de leptina e FLI foram maiores em mulheres quando comparados aos homens, enquanto os níveis de hs-LR foram mais elevados em indivíduos do sexo masculino. Sexo, IMC e concentração de insulina se associaram independentemente com leptina e FLI. O IMC foi a variável que se correlacionou mais robustamente com leptina e FLI nesses modelos. Idade, sexo, IMC e PAS demonstraram associação independente com a concentração de hs-LR, porém, ao contrário dos achados com leptina e FLI, os níveis de insulina não se correlacionaram independentemente com o hs-LR. A associação mais importante do hs-LR ocorreu com o IMC. Concentração de insulina, IMC e RCQ apresentaram associação independente e significativa com os níveis de adiponectina e, nesse modelo, a correlação mais forte ocorreu com os níveis de insulina (Tabela 3).

Tabela 3. Correlações clínicas de leptina, FLI, hs-LR e adiponectina

| Variáveis | Leptina | | | FLI | | | hs-LR | | | Adiponectina | | |
|-----------------------------|---------------|---------|-------------|---------------|---------|-------------|---------------|---------|-------------|--------------|---------|-------------|
| | b (EP) | P | β | b (EP) | P | β | b (EP) | P | β | b (EP) | P | β |
| Idade | -0,01 (0,003) | 0,18 | -0,06 | -0,01 (0,005) | 0,02 | -0,11 | 0,01 (0,003) | 0,002 | 0,22 | 0,01 (0,003) | 0,15 | 0,11 |
| Sexo fem | 0,87 (0,09) | < 0,001 | 0,44 | 1,12 (0,13) | < 0,001 | 0,41 | -0,26 (0,07) | 0,001 | -0,24 | 0,11 (0,09) | 0,23 | 0,10 |
| IMC | 0,06 (0,005) | < 0,001 | 0,59 | 0,07 (0,007) | < 0,001 | 0,55 | -0,02 (0,004) | < 0,001 | -0,34 | 0,01 (0,005) | 0,003 | 0,25 |
| CC | | | | | | | | | | | | |
| RCQ | | | | | | | | | | -0,99 (0,43) | 0,02 | -0,20 |
| PAS | | | | | | | -0,01 (0,002) | 0,02 | -0,18 | | | |
| PAD | | | | | | | | | | | | |
| Glicose | | | | | | | | | | | | |
| Insulina | 0,33 (0,07) | < 0,001 | 0,22 | 0,47 (0,11) | < 0,001 | 0,23 | | | | -0,29 (0,07) | < 0,001 | -0,34 |
| HOMA-IR | | | | | | | | | | | | |
| Colest tot | | | | | | | | | | | | |
| HDL-C | | | | | | | | | | | | |
| Triglic | | | | | | | | | | | | |
| R² modelo | | | 0,67 | | | 0,61 | | | 0,26 | | | 0,19 |

Análise de regressão multivariável escalonada (*stepwise*). As variáveis independentes são os fatores de risco cardiometabólico e a variável dependente, em cada modelo, é representada por cada uma das adipocitocinas (leptina, FLI, hs-LR e adiponectina).

Idade e sexo foram forçados nos modelos e um *P* valor < 0,10 foi utilizado para retenção das outras variáveis (os valores mostrados são das variáveis retidas nos respectivos modelos após as análises).

Os valores de leptina, FLI, hs-LR, adiponectina, insulina, HOMA-IR e triglicerídeos foram logaritmizados antes das análises.

b representa o coeficiente de regressão não padronizado e EP seu respectivo erro padrão.

β representa o coeficiente de regressão padronizado - caracterizando a variação de 1 desvio padrão nas variáveis independentes.

FLI, índice de leptina livre; hs-LR, receptor solúvel de leptina; Sexo fem, sexo feminino; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; RCQ, relação cintura/quadril; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HOMA-IR, *homeostasis model assessment of insulin resistance*; Colest tot, colesterol total; HDL-C, HDL-colesterol; Triglic, triglicerídeos.

4.6 Associação das adipocitocinas com o fenótipo de síndrome metabólica

A leptina associou-se significativamente à chance do fenótipo de síndrome metabólica (OR: 3,35; 95% CI: 1,90 – 5,91; $P < 0,001$, para cada aumento de 1 DP nos níveis de leptina). Porém, os valores de hs-LR e adiponectina, quando modelados em conjunto com a leptina, não mostraram associação independente com a síndrome (Tabela 4).

Tabela 4. Avaliação conjunta de leptina, hs-LR e adiponectina em relação à síndrome metabólica.

| Variáveis | Odds Ratio | 95% CI | P valor |
|----------------------|------------|-------------|---------|
| Sexo Feminino | 0,18 | 0,07 - 0,49 | 0,001 |
| Idade | 2,40 | 1,59 - 3,63 | < 0,001 |
| Leptina | 3,35 | 1,90 - 5,91 | < 0,001 |
| hs-LR | 0,77 | 0,49 - 1,21 | 0,26 |
| Adiponectina | 0,81 | 0,54 - 1,20 | 0,30 |

Análise de regressão logística, utilizando o fenótipo de síndrome metabólica como variável dependente e, como variáveis independentes, sexo, idade, leptina, hs-LR e adiponectina.

Os valores de leptina, hs-LR e adiponectina foram logaritmizados antes das análises.

As variáveis independentes foram padronizadas para o desvio padrão (escores z) para permitir a comparação da magnitude de suas associações.

hs-LR, receptor solúvel de leptina.

Ao removermos a leptina desse modelo, o hs-LR, mas não a adiponectina, associou-se significativamente à redução da chance do fenótipo de síndrome metabólica (OR: 0,33; 95% CI: 0,17 – 0,62; $P < 0,001$ para cada aumento de 1 DP nos níveis de hs-LR) (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliação conjunta de hs-LR e adiponectina em relação à síndrome metabólica.

| Variáveis | Odds Ratio | 95% CI | P valor |
|----------------------|------------|-------------|---------|
| Sexo Feminino | 0,18 | 0,07 - 0,49 | 0,001 |
| Idade | 2,40 | 1,59 - 3,63 | < 0,001 |
| hs-LR | 0,33 | 0,17 - 0,62 | < 0,001 |
| Adiponectina | 0,81 | 0,54 - 1,20 | 0,30 |

Análise de regressão logística, utilizando o fenótipo de síndrome metabólica como variável dependente e sexo, idade, hs-LR e adiponectina como variáveis independentes.

Os valores de hs-LR e adiponectina foram logaritmizados antes das análises.

As variáveis independentes foram padronizadas para o desvio padrão (escores z) para permitir a comparação da magnitude de suas associações.

hs-LR, receptor solúvel de leptina.

5 DISCUSSÃO

5.1 Achados principais

Estudos sobre a associação do sistema leptina e da adiponectina com fatores de risco cardiometabólico são limitados e restritos a grupos étnicos homogêneos, como caucasianos (Yannakoulia et al., 2003; Papadopoulos et al., 2005) e asiáticos (Ogawa et al., 2004; Kotajima et al., 2005). A julgar pela revisão da literatura corrente, o nosso estudo é o primeiro a examinar sistematicamente, em uma população multiétnica, a associação entre essas adipocitocinas com o fenótipo de síndrome metabólica e com a resistência insulínica.

Há pontos interessantes a serem mencionados. Em primeiro lugar, os níveis de leptina, FLI e adiponectina foram maiores em mulheres quando comparados aos níveis dos homens, enquanto as concentrações do hs-LR mostraram-se mais baixas nas mulheres, confirmando estudos prévios (Ogawa et al., 2004; Tonstad et al., 2007; Chan et al., 2002). Diferenças na massa adiposa entre os sexos e efeitos também distintos dos esteróides sexuais, estariam entre as possíveis explicações para esses resultados. (Chan et al., 2002). Nesse contexto, alguns hormônios estão associados de forma independente com o hs-LR e o FLI. O estradiol e a testosterona séricos são hormônios que predizem os valores do hs-LR (Chan et al., 2002), enquanto os níveis de insulina atuam como determinantes importantes das concentrações plasmáticas de leptina e do FLI (Leonhardt et al., 1999).

Em segundo lugar, os níveis de leptina, FLI e hs-LR se associaram ao surgimento dos critérios de síndrome metabólica e com a resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR. Este achado fornece apoio à noção de que o sistema leptina exerce um papel central no desenvolvimento da resistência insulínica e do risco cardiovascular (Zimmet et al., 1996; Wallace et al., 2001). Contudo, quando essas associações foram analisadas através modelos multivariáveis, dois aspectos intrigantes emergiram nos resultados: 1) as concentrações de insulina se associaram independentemente com a leptina, mas não com o hs-LR; e 2) os níveis de PAS se associaram independentemente com o hs-LR, mas não com a leptina. O que tais achados representam nos elos fisiopatológicos envolvidos na gênese da hipertensão e da resistência à insulina, os dados da presente análise não

conseguem estabelecer e o presente estudo não teve esse objetivo. Valem, porém, para sugerir que sejam confirmados ou não por estudos prospectivos.

Um terceiro ponto interessante diz respeito aos níveis de adiponectina. Essa adipocitocina não se correlacionou com leptina, FLI ou hs-LR, porém mostrou forte associação com a relação cintura/quadril e com os níveis de insulina. Além disso, no modelo multivariável de correlações clínicas, os níveis de insulina comportaram-se como o principal determinante dos valores de adiponectina. Por fim, quando analisamos a contribuição conjunta da leptina, hs-LR e adiponectina para a emergência do fenótipo da síndrome metabólica, apenas a leptina se associou à síndrome. A ausência de associação do hs-LR com o fenótipo da síndrome nesse modelo é possivelmente explicada por sua forte correlação com a leptina, uma vez que, ao removermos a leptina do modelo, a associação do hs-LR com a síndrome metabólica tornou-se significativa.

5.2 Relação da leptina com seu receptor solúvel

A associação inversa encontrada entre leptina e hs-LR sugere que a leptina seja um dos principais reguladores de sua própria proteína de ligação no plasma. Recentemente, Chan et al. (2002) relataram que em estados de deficiência energética como, por exemplo, no jejum prolongado, os níveis de leptina estavam reduzidos a 20% do nível basal. No estudo desses pesquisadores, os níveis reduzidos de leptina estavam associados com elevação significativa na concentração do hs-LR, sugerindo que sua proteína de ligação estaria hiper-regulada em consequência da relativa escassez de leptina. No outro extremo do espectro da homeostase energética - por exemplo, na obesidade - os níveis séricos elevados de leptina refletem o aumento das reservas adiposas. Nessa situação, os níveis de hs-LR poderiam diminuir como resposta adaptativa, no sentido de incrementar a disponibilidade da leptina ativa, como sugerido pelo aumento proporcional e concomitante do FLI e do IMC observado nos achados de nosso estudo. Além disso, a leptina parece regular reciprocamente e agudamente sua própria proteína de ligação, uma vez que a administração de metionil-leptina humana recombinada, durante o período de jejum, impediu a elevação significativa esperada do hs-LR e resultou, até mesmo, em redução de sua concentração, o que espelha inversamente as alterações nos níveis de leptina (Chan et al., 2002).

5.3 Sistema leptina, adiponectina e fatores de risco cardiometabólico

No presente estudo, os níveis de leptina e FLI exibiram correlação com todos os fatores de risco investigados, exceção feita ao colesterol total. A concentração do hs-LR também mostrou as mesmas associações, exceto para os parâmetros lipídicos e glicemia. Esses achados estão de acordo com estudos prévios que demonstraram relação entre os níveis elevados de leptina com obesidade (Considine et al., 1996), resistência insulínica (Zimmet et al., 1996) e hipertensão arterial (Barba et al., 2003). Já os estudos que abordam a relação entre o hs-LR e os fatores de risco cardiovascular são limitados. Em 2003, Sandhofer et al. demonstraram, em homens portadores de sobrepeso e obesidade, associação inversa entre os níveis de hs-LR com resistência insulínica e obesidade abdominal. Também em 2003, Yannakoulia et al. mostraram que os níveis de hs-LR se correlacionaram inversamente com a massa adiposa em um grupo de adolescentes gregos saudáveis.

Em nosso estudo, observou-se que os níveis de leptina e FLI aumentaram, enquanto que a concentração do hs-LR diminuiu em proporção ao número de componentes da síndrome metabólica. A associação entre os componentes do sistema leptina com a síndrome metabólica foi relatada previamente por Sandhofer et al. (2003). Recentemente, em amostra proveniente da coorte da terceira geração de Framingham, mostrou-se que os níveis de leptina, hs-LR, FLI e grelina associaram-se ao número de componentes da síndrome metabólica (Ingelsson et al., 2008). Pela análise de nossos dados, ficou claro o alteamento dos níveis de leptina e FLI e a redução da concentração do hs-LR ao longo dos tercis de IMC, CC, RCQ, PAS e HOMA-IR. Adicionalmente, os níveis de adiponectina caíram significativa e proporcionalmente ao longo dos tercis de RCQ e HOMA-IR, repetindo a mesma tendência, em idêntico sentido, da concentração de hs-LR, sugerindo a participação de ambos no processo de desenvolvimento da resistência insulínica (Francischetti et al., 2007; Ogawa et al., 2004; Sandhofer et al., 2003). Também, o aumento no número de componentes da síndrome metabólica associou-se com níveis significativamente mais altos de leptina e FLI e mais baixos de hs-LR, achado condizente com os estudos de Sandhofer et al. (2003) e Ingelsson et al. (2008). É plausível que os mecanismos através dos quais o hs-LR se associa aos fatores de risco sejam partilhados com a leptina, uma vez que o hs-LR é a sua principal

molécula de ligação no plasma (Lammert et al., 2001) e, portanto, um importante modulador da ação da leptina (Huang et al., 2001).

A resistência insulínica é um componente mandatório da síndrome metabólica, estando fortemente correlacionada com a hiperleptinemia (Zimmet et al., 1996) e, como resultado do presente estudo, com níveis reduzidos do hs-LR. Adicionalmente, demonstramos que a leptina comportou-se como componente independente da síndrome metabólica. Tais achados fornecem apoio à noção de que níveis cronicamente elevados de leptina podem levar ao descontrole cardiometabólico (Galletti et al., 2007; Ren, 2004). Entretanto, os mecanismos envolvidos na relação da leptina e resistência insulínica e as complexas interações com outros fatores de risco cardiometabólico são desconhecidos no presente momento. A leptina age como um fator de crescimento em diferentes tipos celulares e através de interação com outros mediadores hormonais e metabólicos, tais como glucagon, IGFs, GH, insulina e glicocorticóides (Margetic et al., 2002).

Dados anteriores evidenciaram que níveis circulantes elevados de leptina são determinantes do risco de hipertensão, independentemente do IMC e do grau de resistência insulínica (Galletti et al., 2008). Mais recentemente, relatou-se que os níveis de leptina livre se associaram com hipertensão mascarada em indivíduos não-obesos (Thomopoulos et al., 2009). Além disso, indivíduos com pressão arterial normal-alta exibiram concentração plasmática menor de hs-LR quando comparados aos seus pares normotensos (Papadopoulos et al., 2005). O efeito cardiovascular predominante da hiperleptinemia crônica é a elevação da pressão arterial, mediado pelo incremento na atividade simpática (Carlyle et al., 2002). A resistência seletiva aos efeitos da leptina poderia explicar porque a hiperleptinemia contribuiria para o aumento da atividade simpática e da pressão arterial em indivíduos obesos, nos quais existe resistência às ações metabólicas da leptina (Mark et al., 2002). Também já foi demonstrado que o tônus adrenérgico exerce um efeito inibitório direto na expressão e secreção da adiponectina (Delporte et al., 2002). O fato de que, no presente trabalho, os níveis da adiponectina e do hs-LR sofreram alterações no mesmo sentido, sugere a participação de ambas adipocitocinas na elevação da pressão arterial. Assim, nossos achados apontam que o sistema leptina e a adiponectina possuem um papel central não só na história natural da hipertensão arterial, como contribuem para a emergência de outros fatores de risco cardiometabólico.

5.4 Aspectos positivos e limitações do estudo

O aspecto positivo principal de nosso trabalho, e que acrescenta ao que existe na literatura atual sobre o assunto, diz respeito à natureza multiétnica da amostra. Desse modo reduzimos as limitações para inferências encontradas em pesquisas anteriores que utilizaram grupos de indivíduos geneticamente homogêneos.

Algumas limitações merecem destaque. Pelo fato de nosso estudo apresentar um desenho transversal, não podemos determinar causalidade na relação do sistema leptina e da adiponectina com os fatores de risco cardiometabólico. Somente estudos prospectivos poderão esclarecer essa questão. Além disso, não houve avaliação direta da massa adiposa e de sua distribuição, bem como análise da ação da insulina *in vivo*. Com o propósito de contornar esses vieses utilizamos desfechos substitutos simples e bem estabelecidos, extensamente aplicados em estudos populacionais.

6 CONCLUSÕES

1) No presente estudo, ao avaliar-se a relação recíproca entre os componentes do sistema leptina e a adiponectina, demonstrou-se que a leptina e o FLI estavam diretamente associados e que ambos correlacionaram-se, inversamente, com o hs-LR. A adiponectina não apresentou associação significativa com os componentes do sistema leptina.

2) Na amostra populacional estudada, os graus variados de adiposidade determinaram modificações significativas nos componentes do sistema leptina. As concentrações de leptina e o FLI aumentaram, enquanto que os valores do hs-LR diminuíram significativamente ao longo dos tercis de IMC, CC e RCQ. A adiponectina apresentou associação inversa significativa exclusivamente em relação aos tercis da RCQ.

3) O presente estudo mostrou haver distinção significativa entre homens e mulheres em relação às adipocitocinas analisadas. As concentrações de leptina e adiponectina foram maiores entre as mulheres, assim como o FLI, enquanto o hs-LR foi maior entre os homens.

4) A leptina e o FLI se associaram com os fatores de risco cardiometabólico, enquanto o hs-LR se associou à redução desses fatores, exceto em relação à glicemia e parâmetros lipídicos. Particularmente, em relação aos níveis pressóricos, as concentrações de leptina e FLI mostraram associação direta com a variável hemodinâmica (PAS e PAD), enquanto os níveis de hs-LR mantiveram relação inversa.

5) O sistema leptina e a adiponectina mostraram um papel central no desenvolvimento da resistência insulínica. As concentrações de leptina e do FLI aumentaram, enquanto os níveis de hs-LR e adiponectina diminuíram ao longo da progressão do HOMA-IR.

6) Os componentes do sistema leptina se associaram com o número de componentes da síndrome metabólica. Os níveis de leptina e o FLI aumentaram,

enquanto a concentração do hs-LR diminuiu com o aumento do número de componentes da síndrome metabólica. Contudo, apenas a leptina se associou, de forma independente, à síndrome.

REFERÊNCIAS

- Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; 16(1): 72-5.
- Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(8): 327-32.
- Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav*. 2004; 81(2): 223-41.
- Alcami A, Smith GL. A soluble receptor for interleukin-ID encoded by vaccinia virus. A novel mechanism of virus modulation of the host response to infection. *Cell*. 1992; 71(1): 153-67.
- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257(1): 79-83.
- Arnalich F, López J, Codoceo R, Jimenez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis*. 1999; 180(3): 908-11.
- Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*. 1998; 394(6695): 790-3.
- Bahrenberg G, Behrmann I, Barthel A, Hekerman P, Heinrich PC, Joost HG, Becker W. Identification of the critical sequence elements in the cytoplasmic domain of leptin receptor isoforms required for Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation by receptor heterodimers. *Mol Endocrinol*. 2002; 16(4): 859-72.
- Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996; 17(2): 305-11.
- Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, Shultz JM, Nakaoke R, Morley JE. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes*. 2004; 53(5): 1253-60.
- Barba G, Russo O, Siani A, Iacone R, Farinaro E, Gerardi MC, Russo P, Della Valle E, Strazzullo P. Plasma leptin and blood pressure in men: graded association independent of body mass and fat pattern. *Obes Res*. 2003; 11(1): 160-6.
- Baumann H, Morella KK, White DW, Dembski M, Bailon PS, Kim H, Lai CF, Tartaglia LA. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93(16): 8374-8.

Bazan JF. Structural design and molecular evolution of a cytokine receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990; 87(18): 6934-8.

Bence KK, Delibegovic M, Xue B, Gorgun CZ, Hotamisligil GS, Neel BG, Kahn BB. Neuronal PTP1B regulates body weight, adiposity and leptin action. *Nat Med*. 2006; 12(8): 917-24.

Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T, Apovian CM, Sharma AM, Willich SN. Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8: 200.

Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004; 40(12): 845-59.

Bjørnbæck C, Uotani S, da Silva B, Flier JS. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272(51): 32686-95.

Bjørnbæck C, Elmquist JK, Frantz JD, Shoelson SE, Flier JS. Identification of SOCS-3 as a potential mediator of central leptin resistance. *Mol Cell*. 1998; 1(4): 619-25.

Bjørnbæck C, El Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem*. 1999; 274(42): 30059-65.

Bjørnbæck C, Lavery HJ, Bates SH, Olson RK, Davis SM, Flier JS, Myers MG Jr. SOCS3 mediates feedback inhibition of the leptin receptor via Tyr985. *J Biol Chem*. 2000; 275(51): 40649-57.

Bjørnbæck C, Buchholz RM, Davis SM, Bates SH, Pierroz DD, Gu H, Neel BG, Myers MG Jr., Flier JS. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. *J Biol Chem*. 2001; 276(7): 4747-55.

Bjørnbæck C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Rec Prog Horm Res*. 2004; 59: 305-31.

Bouret SG. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48 Suppl 1: S31-8.

Brabant G, Horn R, von zur Muhlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, Schnabel D, Gruters-Kieslich A, Zimmermann-Belsing T, Feldt-Rasmussen U. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*. 2000; 43(4): 438-42.

Butler AA, Cone RD. The melanocortin receptors: lessons from knockout models. *Neuropeptides*. 2002; 36(2-3): 77-84.

Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002; 39(2 Pt 2): 496-501.

- Chan JL, Blüher S, Yiannakouris N, Suchard MA, Kratzsch J, Mantzoros CS. Regulation of circulating soluble leptin receptor levels by gender, adiposity, sex steroids, and leptin: observational and interventional studies in humans. *Diabetes*. 2002; 51(7): 2105-12.
- Chen HC, Smith SJ, Ladha Z, Jensen DR, Ferreira LD, Pulawa LK, McGuire JG, Pitas RE, Eckel RH, Farese RV Jr. Increased insulin and leptin sensitivity in mice lacking acyl CoA:diacylglycerol acyltransferase 1. *J Clin Invest*. 2002; 109(8): 1049-55.
- Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, Kennedy BP, Tremblay ML. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell*. 2002; 2(4): 497-503.
- Chua SC Jr., Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, Leibel RL. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (Leptin) receptor. *Science*. 1996; 271(5251): 994-6.
- Chua SC Jr., Koutras IK, Han L, Liu SM, Kay J, Young SJ, Chung WK, Leibel RL. Fine structure of the murine leptin receptor gene: splice site suppression is required to form two alternatively spliced transcripts. *Genomics*. 1997; 45(2): 264-70.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392(6674): 398-401.
- Coleman DL. Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973; 9(4): 294-8.
- Coleman DL. Obese and Diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978; 14(3): 141-8.
- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest*, 2001; 108(12): 1875-81.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996; 334(5): 292-5.
- Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51(2): 439-42.
- Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, Cone RD, Low MJ. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001; 411(6836): 480-4.

Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM: Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J.* 2002; 367(Pt 3): 677-85.

Diamond FB, Eichler DC, Duckett G, Jorgensen EV, Shulman D, Root AW. Demonstration of a leptin binding factor in human serum. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 233(3): 818-22.

Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985; 312(5): 283-9.

El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjørbæck C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest.* 2000; 105(12): 1827-32.

Elmquist JK, Elias CF, Saper CB. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron.* 1999; 22(2): 221-32.

Faraj M, Havel PJ, Phelis S, Blank D, Sniderman AD, Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4): 1594-602.

Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science.* 1987; 237(4813): 405-8.

Flier JS. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(5): 1407-13.

Francischetti EA, Celoria BM, Duarte SF, da Silva EG, Santos IJ, Cabello PH, Genelhu VA. Hypoadiponectinemia is associated with blood pressure increase in obese insulin-resistant individuals. *Metab Clin Exp.* 2007; 56(11): 1464-9.

Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, Macdonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(8): 875-88.

Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(6704): 763-70.

Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J.* 2006; 393(Pt 1): 7-20.

Galletti F, Barbato A, Versiero M, Iacone R, Russo O, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, della Valle E, Strazzullo P. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. *J Hypertens.* 2007; 25(8): 1671-7.

Galletti F, D'Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinaro E, Iacone R, Russo O, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 93(10): 3922-6.

Gavrilova O, Barr V, Marcus-Samuels B, Reitman M. Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor. *J Biol Chem*. 1997; 272(48): 30546-51.

Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem*. 2002; 277(48): 45898-903.

Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 72(2): 219-20.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17): 2735-52.

Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000; 2(3): 311-8.

Heaney ML, Golde DW. Soluble hormone receptors. *Blood*. 1993; 82(7): 1945-8.

Hegyi K, Fülöp K, Kovács K, Tóth S, Falus, A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int*. 2004; 28(3): 159-69.

Herington AC, Ymer S, Stevenson J. Identification and characterization of specific binding proteins for growth hormone in normal human sera. *J Clin Invest*. 1986; 77(6): 1817-23.

Hileman SM, Tornøe J, Flier JS, Bjørnbæck C. Transcellular transport of leptin by the short leptin receptor isoform Ob-Ra in Madin–Darby canine kidney cells. *Endocrinology*. 2000; 141(6): 1955-61.

Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjørnbæck C, El-Haschimi K, Banks WA, Flier JS. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology* 2002; 143(3): 775-83.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444(7121): 860-7.

- Houseknecht KL, Mantzoros CS, Kuliawat R, Hadro E, Flier JS, Kahn BB. Evidence for leptin binding to proteins in serum of rodents and humans: modulation with obesity. *Diabetes* 1996; 45(11): 1638-43.
- Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjørnbæk C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of *Socs3*. *Nat Med*. 2004; 10(7): 734-8.
- Huang L, Wang Z, Li C. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem*. 2001; 276(9): 6343-9.
- IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares: 2002-2003. Primeiros resultados. Brasil e Grandes Regiões, 2ª edição. Rio de Janeiro; 2004.
- Ingelsson E, Larson MG, Yin X, Wang TJ, Meigs JB, Lipinska I, Benjamin EJ, Keaney JF Jr, Vasan RS. Circulating Ghrelin, Leptin, and Soluble Leptin Receptor concentrations and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(8): 3149-57.
- Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, Fu Y, Motone M, Yamamoto K, Matsuo A, Ohashi K, Kihara S, Funahashi T, Rakugi H, Matsuzawa Y, Ogiwara T. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004; 43(6): 1318-23.
- James WP: WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 Suppl 7: S120-6.
- Kastin AJ, Pan W, Maness LM, Koletsky RJ, Ernsberger P. Decreased transport of leptin across the blood-brain barrier in rats lacking the short form of the leptin receptor. *Peptides*. 1999; 20(12): 1449-53.
- Kastin AJ, Akerstrom V. Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides*. 2000; 21(5): 679-82.
- Kazumi T, Kawaguchi A, Sakai K, Hirano T, Yoshino G. Young men with high-normal blood pressure have lower serum adiponectin, smaller LDL size, and higher elevated heart rate than those with optimal blood pressure. *Diabetes Care*. 2002; 25(6): 971-6.
- Kellerer M, Koch M, Metzinger E, Mushack J, Capp E, Haring HU. Leptin activates PI-3 kinase in C2C12 myotubes via janus kinase-2 (JAK-2) and insulin receptor substrate-2 (IRS-2) dependent pathways. *Diabetologia*. 1997; 40(11): 1358-62.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6): 2548-56.
- Kotajima N, Takahashi T, Ito H, Sumino H, Fukumura Y, Kurabayashi M, Murakami M, Kanda T. Clinical features associated with circulating concentration of soluble leptin receptor in patients with diabetes. *J Int Med Res*. 2005; 33(1): 61-7.

Kratzsch J, Lammert A, Bottner A, Seidel B, Mueller G, Thiery J, Hebebrand J, Kiess W. Circulating soluble leptin receptor and free leptin index during childhood, puberty, and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10): 4587-94.

Krizova J, Sulkova S, Bednarova V, Parizkova J, Kotrlikova E, Haluzik M. Soluble leptin receptor levels in patients with chronic renal failure. *Physiol Res.* 2003; 52(3): 347-51.

La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med.* 2004; 82(1): 4-11.

Lahlou N, Clement K, Carel JC, Vaisse C, Lotton C, Le Bihan Y, Basdevant A, Lebouc Y, Froguel P, Roger M, Guy-Grand B. Soluble leptin receptor in serum of subjects with complete resistance to leptin: relation to fat mass. *Diabetes.* 2000; 49(8):1347-52.

Lahlou N, Issad T, Lebouc Y, Carel JC, Camoin L, Roger M, Girard J. Mutations in the human leptin and leptin receptor genes as models of serum leptin receptor regulation. *Diabetes.* 2002; 51(6): 1980-5.

Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Sandhofer A, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, Patsch JR. Weight loss increases soluble leptin receptor levels and the soluble receptor bound fraction of leptin. *Obes Res.* 2002; 10(7): 597-601.

Lammert A, Kiess W, Glasow A, Kratzsch J. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283(4): 982–8.

Lee GH, Proença R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature (London).* 1996; 379(6566): 632-5.

Leonhardt W, Hom R, Brabant G, Breidert M, Temelkova-Kurktschiev T, Fucker K, Hanefeld M. Relation of free and specifically bound leptin to insulin secretion in patients with impaired glucose tolerance (IGT). *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999; 107(1): 46-52.

Levin BR, Lipsitch M, Bonhoeffer S. Population biology, evolution, and infectious disease: convergence and synthesis. *Science.* 1999; 283(5403): 806-9.

Levine SJ. Molecular mechanisms of soluble cytokine receptor generation. *J Biol Chem.* 2008; 283(21): 14177-81.

Lewandowski K, Randeve HS, O'Callaghan CJ, Horn R, Medley GF, Hillhouse EW, Brabant G, O'Hare P. Effects of insulin and glucocorticoids on the leptin system are mediated through free leptin. *Clin Endocrinol.* 2001; 54(4): 533-9.

Liu C, Liu XJ, Barry G, Ling N, Maki RA, De Souza EB. Expression and characterization of a putative high affinity human soluble leptin receptor. *Endocrinology.* 1997; 138(8): 3548-54.

- Maamra M, Bidlingmaier M, Postel-Vinay MC, Wu Z, Strasburger CJ, Ross RJ. Generation of human soluble leptin receptor by proteolytic cleavage of membrane-anchored receptors. *Endocrinology*. 2001; 142(10): 4389-93.
- Madej T, Boguski MS, Bryant SH. Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett*. 1995; 373(1): 13-8.
- Maness LM, Banks WA, Kastin AJ. Persistence of blood-to-brain transport of leptin in obese leptin-deficient and leptin receptor-deficient mice. *Brain Res*. 2000; 873(1): 165-7.
- Manzella D, Parillo M, Razzino T, Gnasso P, Buonanno S, Gargiulo A, Caputi M, Paolisso G. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(3): 370-5.
- Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin. A review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(11): 1407-33.
- Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens*. 2002; 20(7): 1245-50.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med*. 1997; 3(9): 1029-33.
- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24(1): 29-33.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412-9.
- McConway MG, Johnson D, Kelly A, Griffin D, Smith J, Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem*. 2000; 37(5): 717-23.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387(6636): 903-8.
- Mori H, Hanada R, Hanada T, Aki D, Mashima R, Nishinakamura H, Torisu T, Chien KR, Yasukawa H, Yoshimura A. Socs3 deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity. *Nat Med*. 2004; 10(7): 739-43.

Münzberg H, Myers Jr. MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci.* 2005; 8(5): 566-70.

Murakami T, Yamashita T, Iida M, Kuwajima M, Shima K. A short form of leptin receptor performs signal transduction. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 231(1): 26-9.

Myers MG Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog Horm Res.* 2004; 59: 287-304.

Myers MG, Cowley MA, Münzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol.* 2008; 70: 537-56.

Nawrocki AR, Scherer PE. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4(3): 281-9.

Ogawa T, Hirose H, Yamamoto Y, Nishikai K, Miyashita K, Nakamura H, Saito I, Saruta T. Relationships between serum soluble leptin receptor level and serum leptin and adiponectin levels, insulin resistance index, lipid profile, and leptin receptor gene polymorphisms in the Japanese population. *Metab Clin Exp* 2004; 53(7): 879-85.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006; 295(13): 1549-55.

Ogier V, Ziegler O, Mejean L, Nicolas JP, Stricker-Krongrad A. Obesity is associated with decreasing levels of the circulating soluble leptin receptor in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(4): 496-503.

Papadopoulos DP, Makris TK, Krespi PG, Poulakou M, Paizis IA, Hatzizacharias AN, Perrea D, Votteas VV. Human soluble leptin receptor number in healthy normotensive individuals with high normal blood pressure. *Am J Hypertens.* 2005; 18(7): 1001-4.

Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS* 2003; 100(1): 177-82.

Patel DA, Srinivasan SR, Xu JH, Chen W, Berenson GS. Adiponectin and its correlates of cardiovascular risk in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Metab Clin Exp.* 2006; 55(11): 1551-7.

Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O, Lindholm B, Anderstam B, Marchlewska A, Stenvinkel P. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32(11): 811-7.

Peelman F, Van Beneden K, Zabeau L, Iserentant H, Ulrichs P, Defeau D, Verhee A, Cateeuw D, Elewaut D, Tavernier J. Mapping of the leptin binding sites and design of a leptin antagonist. *J Biol Chem.* 2004; 279(39): 41038-46.

Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180(2 Pt 1): 499-506.

Ren J. Leptin and hyperleptinemia - from friend to foe for cardiovascular function. *J Endocrinol.* 2004; 181(1): 1-10.

Rose-John S, Heinrich PC. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochem J.* 1994; 300(Pt 2): 281-90.

Sandhofer A, Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, Paulweber B, Patsch JR. Soluble leptin receptor and soluble receptor-bound fraction of leptin in the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003; 11(6): 760-8.

Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, Sasaki M, Johnston JA, Yoshimura A. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells.* 1999; 4(6): 339-51.

Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, Schoene N, Adams V, Gielen S, Erbs S, Moebius-Winkler S, Schuler G. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003; 5(1): 33-40.

Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest.* 1996; 98(5): 1101-6.

Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000; 404(6778): 661-71.

Seeley RJ. More neurons, less weight. *Nat Med.* 2005; 11(12): 1276-8.

Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1813-22.

Sepilian VP, Crochet JR, Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril.* 2006; 85(5): 1441-7.

Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1793-801.

Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45(1 Suppl): 277-82.

Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, Becker GW, Bowsher RR, Stephens TW, Caro JF. Evidence of free and bound leptin in human circulation. Studies in lean and obese subjects and during short-term fasting. *J Clin Invest.* 1996; 98(6): 1277-82.

Sondergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. *Trends Genet.* 1993; 9(6): 193.

Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AF. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003; 361(9353): 226-8.

Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, Bue-Valleskey JM, Burgett SG, Craft L, Hale J, Hoffmann J, Hsiung HM, Kriauciunas A, MacKellar W, Rosteck Jr. PR, Schoner B, Smith D, Tinsley FC, Zhang X-Y, Heiman M. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature.* 1995; 377(6549): 530-2.

Tank J, Jordan J, Diedrich A, Schroeder C, Furlan R, Sharma AM, Luft FC, Brabant G. Bound leptin and sympathetic outflow in nonobese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(10): 4955-9.

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI: Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995; 83(7): 1263-71.

Tartaglia LA. The leptin receptor. *J Biol Chem.* 1997; 272(10): 6093-6.

Teppa RJ, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metab Clin Exp.* 2000; 49(8): 1043-8.

Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Papazachou O, Bratsas A, Massias S, Anastasiadis G, Perrea D, Makris T. Free leptin is associated with masked hypertension in nonobese subjects: a cross-sectional study. *Hypertension.* 2009; 53(6): 965-72.

Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10): 772-83.

Tonstad S, Thorsrud H, Torjesen PA, Seljeflot I. Do novel risk factors differ between men and women aged 18 to 39 years with a high risk of coronary heart disease? *Metab Clin Exp.* 2007; 56(2): 260-6.

Trayhurn P. New insights into the development of obesity: obese genes and the leptin system. *Proc Nutr Soc.* 1996; 55(3): 783-91.

Tsao TH, Yang JB, Yang CB, Hsu CH, Liou TL. The soluble leptin receptor of regular exercisers. *Int J Sports Med.* 2007; 28(9): 732-5.

Tu H, Kastin AJ, Hsueh H, Pan W. Soluble receptor inhibits leptin transport. *J Cell Physiol.* 2008; 214(2): 301-5.

- van Dielen FM, van 't Veer C, Buurman WA, Greve JW. Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight-losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(4): 1708-16.
- Venner AA, Lyon ME, Doyle-Baker PK. Leptin: a potential biomarker for childhood obesity? *Clin Biochem.* 2006; 39(11): 1047-56.
- Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ, Kelly A, Sheperd J, Gaw A, Sattar N. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104(25): 3052-6.
- Wang MY, Zhou YT, Newgard CB, Unger RH. A novel leptin receptor isoform in rat. *FEBS Lett.* 1996; 392(2): 87-90.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005; 115(5): 1111-9.
- White DW, Kuropatwinski KK, Devos R, Baumann H, Tartaglia LA. Leptin receptor (OB-R) signaling: cytoplasmic domain mutational analysis and evidence for receptor homooligomerization. *J Biol Chem.* 1997; 272(7): 4065-71.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. WHO technical report series. Geneva: World Health Organization; 2000.
- Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest.* 2005; 115(4): 951-8.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003; 112(12): 1821-30.
- Yamauchi T, Hara K, Kubota N, Terauchi Y, Tobe K, Froguel P, Nagai R, Kadowaki T. Dual roles of adiponectin/Acrp30 in vivo as an anti-diabetic and anti-atherogenic adipokine. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord.* 2003; 3(4): 243-54.
- Yang G, Ge H, Boucher A, Yu X, Li C. Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor. *Mol Endocrinol.* 2004; 18(6): 1354-62.
- Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(4): 1730-6.
- Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vandekerckhove J, Tavernier J. The ins and outs of leptin receptor activation. *FEBS Lett.* 2003; 546(1): 45-50.

Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, Haj F, Wang Y, Minokoshi Y, Kim YB, Elmquist JK, Tartaglia LA, Kahn BB, Neel BG. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo. *Dev Cell*. 2002; 2(4): 489-95.

Zastrow O, Seidel B, Kiess W, Thiery J, Keller E, Bottner A, Kratzsch J. The soluble leptin receptor is crucial for leptin action: evidence from clinical and experimental data. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003; 27(12): 1472-8.

Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425-32.

Zimmet P, Hodge A, Nicolson M, Staten M, de Courten M, Moore J, Morawiecki A, Lubina J, Collier G, Alberti G, Dowse G. Serum leptin concentration, obesity, and insulin resistance in Western Samoans: cross-sectional study. *BMJ*. 1996; 313(7063): 965-9.

ANEXO



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Rio de Janeiro, 23 de julho de 2007

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof^a. Patrícia Maria C. O. Duque
Para: Aut. Cyro José de Moraes Martins
Orient. Prof. Emílio Antonio Francischetti

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (1720-CEP/HUPE – CAAE: 0008.0.228.000-07) "AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO DOS NÍVEIS DE LEPTINA E RECEPTOR SOLÚVEL DE LEPTINA EM INDIVÍDUOS OBESOS E COM SOBREPESO DE UMA POPULAÇÃO MULTIÉTNICA, PORTADORES DOS POLIMORFISMOS C.-2548G>A NO GENE DA LEPTINA E P.Q223R NO GENE DO RECEPTOR DA LEPTINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.


Prof^a. Patrícia Maria C. O. Duque
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
HUPE UERJ

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)