



Revisão

A leptina e o seu impacto metabólico nas lipodistrofias

Eva Lau^{a,b,*}, Paula Freitas^{a,b}, Ana Isabel Oliveira^{a,b} e Davide Carvalho^{a,b}^a Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar São João, EPE, Porto, Portugal^b Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 3 de dezembro de 2013

Aceite a 25 de março de 2014

On-line a 2 de julho de 2014

Palavras-chave:

Leptina
Lipodistrofia
Obesidade
Metabólico

Keywords:

Leptin
Lipodystrophy
Obesity
Metabolic

R E S U M O

A leptina é uma hormona produzida, predominantemente pelo adipócito, sendo fundamental na regulação da homeostasia energética. Atua como sinalizadora da massa gorda existente no organismo, estando envolvida no controlo e balanço dos lípidos nos tecidos não adiposos, na ingestão alimentar e termogénese, com subseqüentes implicações metabólicas.

O tratamento de substituição com administração de leptina constitui um avanço na compreensão e tratamento das várias síndromes lipodistróficas conhecidas, caracterizadas por um estado de hipoleptinemia. O tratamento com a formulação recombinante de metreleptina está associado a melhoria da hiperinsulinemia, insulinoresistência, hipertrigliceridemia e anomalias neuroendócrinas, sem aparentes efeitos adversos significativos, o que constitui a base fisiopatológica que apoia o tratamento destes doentes com metreleptina.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Leptin and its metabolic impact on lipodystrophy

A B S T R A C T

Leptin is a hormone produced predominantly by adipocytes, essential in energy homeostasis regulation. It acts as a sensor of body fat mass stores, being involved in lipids control in non adipose tissues, food intake and thermogenesis with subsequent metabolic implications.

Leptin administration in replacement doses constitutes an important step forward in the understanding and treatment of various lipodystrophic syndromes, conditions characterized by a hypoleptinemic state. Particularly, recombinant methionyl leptin administration in patients with lipodystrophy exhibiting severe hypoleptinemia ameliorated hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and neuroendocrine abnormalities without significant adverse effects, providing the rationale for metreleptin treatment in these patients.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

A leptina e a lipodistrofia – conceitos gerais

Em 1994, Zhang et al. identificaram o gene *ob*, localizado no cromossoma 7 (7q31.3), e o seu produto, a leptina¹. Desde a sua caracterização a leptina tem adquirido importância crescente como molécula fundamental na regulação do balanço energético. A leptina é uma hormona produzida, predominantemente pelo adipócito, atuando como um sinalizador da quantidade de energia

acumulada e de massa gorda existente no organismo. A leptina é também uma hormona liporeguladora que controla a homeostasia dos lípidos nos tecidos não adiposos, especialmente durante os períodos de sobrealimentação². Deste modo, os seus níveis circulantes correlacionam-se estreitamente com as reservas de tecido adiposo, ou seja, o aumento da adiposidade conduz a um aumento da produção de leptina, enquanto uma diminuição de massa gorda está associada a uma redução da sua expressão³. A leptina possui recetores próprios (ObR, LEPR), conhecendo-se 6 isoformas. No homem são expressas apenas 4 destas isoformas por espaçamento alternativo⁴, destacando-se a isoforma B por ser a mais importante⁵. Ao atuar através destes recetores localizados

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Evalau.med@gmail.com (E. Lau).

no hipotálamo, a leptina é genericamente responsável pela inibição da ingestão alimentar e aumento da termogênese, o que contribui para a manutenção de adequadas reservas lipídicas e manutenção do peso corporal⁶. A sua secreção é pulsátil, sendo caracterizada por um ritmo circadiano, com níveis menores ao início e meio da tarde e mais elevados entre o meio da noite e manhã cedo⁷. A pulsabilidade da leptina parece não ser diferente em indivíduos magros e obesos. No entanto, os obesos possuem pulsos de maior amplitude⁷. No que concerne ao gênero, as mulheres apresentam níveis mais elevados do que os homens, o que se revela independente do índice de massa corporal e se atribui a diferenças na massa gorda e sua distribuição e às hormonas sexuais^{8,9}.

As lipodistrofias são um grupo raro e heterogêneo de doenças associado a uma deposição anormal de tecido adiposo. São caracterizadas pela perda seletiva de gordura subcutânea e visceral, existindo formas parciais ou completas, genéticas ou adquiridas¹⁰, associadas ou não a hipertrofia do tecido adiposo noutra localização¹¹. Existe uma considerável heterogeneidade relacionada com o padrão e extensão de perda de massa gorda entre os diversos tipos de lipodistrofia, o que torna o diagnóstico desafiante. Nas mulheres, as lipodistrofias parecem ser mais facilmente reconhecidas, comparativamente aos homens, nos quais uma aparência atlética é mais frequente, diminuindo o limiar de suspeição¹¹. Na presença de um homem com estrutura muscular proeminente e baixa atividade física, deverá suspeitar-se de uma lipodistrofia.

A lipodistrofia é frequentemente associada a um amplo espectro de anomalias metabólicas, tais como resistência à insulina, diabetes tipo 2, hipertrigliceridemia, esteatose hepática, síndrome de ovários poliquísticos e acantose *nigricans*^{12,13}. A gravidade destas complicações metabólicas, quando presentes, correlaciona-se com a extensão da perda de gordura¹⁴. Apesar dos progressos verificados na última década e da leptina poder assumir um papel relevante na base fisiopatológica das complicações metabólicas associadas às lipodistrofias, muitos dos mecanismos permanecem ainda pouco claros.

Alterações metabólicas na lipodistrofia

Os mecanismos envolvidos na insulinoresistência e desregulação metabólica, presente nos doentes com lipodistrofia, permanecem controversos. Inicialmente estes distúrbios comuns às lipodistrofias foram apenas relacionados com a deposição anormal de tecido adiposo, o que condicionava uma acumulação anormal de triglicéridos no fígado, músculo e células β -pancreáticas, originando resistência à ação da insulina e posterior desenvolvimento de diabetes^{15,16}. Isto era explicado com base na acumulação intracelular de derivados de ácidos gordos, o que resultava na ativação da proteína cinase C e, consequentemente, na ativação da cascata serina/tirosina e aumento da fosforilação em serina do substrato 1 do recetor da insulina (IRS-1). A diminuição da capacidade do recetor se fosforilar em tirosina, após estímulo da insulina, conduziria a uma diminuição da ativação da fosfatidilinositol-3 cinase, enzima chave na translocação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) no músculoquelético^{15,16}. Estas alterações na transdução de sinal culminavam, por fim, num estado caracterizado por resistência à insulina. De modo semelhante, seria explicada a insulinoresistência a nível hepático, conjuntamente com o aumento da neoglicogénese hepática, associada ao aumento de ácidos gordos circulantes¹⁷.

No entanto, estudos recentes apontam para mecanismos bem mais complexos na gênese de insulinoresistência e distúrbios metabólicos associados. Em primeiro lugar, o tecido adiposo subcutâneo funciona como um reservatório onde se acumulam triglicéridos. Na lipodistrofia, a sua atrofia, elimina um potencial reservatório, passando a verificar-se o depósito ectópico noutras

locais. Neste sentido, o transplante de gordura de ratos normais para roedores com lipodistrofia congénita conduziu a uma franca melhoria da sensibilidade à insulina, diferente do que ocorreu quando se efetuou transplante de gordura de ratos com deficiência de leptina para roedores lipodistróficos, em que não foi possível reverter as anomalias metabólicas¹⁸. Estas observações evidenciam o papel ativo da leptina na regulação do balanço energético em doentes com lipodistrofia.

Para além disso, constatou-se que os doentes com lipodistrofia apresentavam tendencialmente níveis mais baixos de leptina¹⁴, o que poderá condicionar hiperfagia nestes indivíduos. Assim, alguns autores defendem que as baixas concentrações de leptina são responsáveis pela insuficiente inibição dos centros regulares do apetite localizados no hipotálamo, o que determina aumento da libertação de hormonas orexigénicas e inibição da libertação de fatores anorexigénicos⁶. Em modelos animais, a administração de leptina está associada à alteração da secreção de neuropeptídeos orexigénicos e anorexigénicos e sinaliza a supressão do apetite¹⁹. Ao ser libertada na circulação sanguínea, a leptina atravessa a barreira hematoencefálica e liga-se aos seus recetores no hipotálamo. Aqui, é responsável pela regulação de peptídeos orexigénicos, suprimindo a expressão do neuropeptídeo Y, do peptídeo relacionado com a proteína agouti, da hormona que concentra a melanina, da galanina, do peptídeo relacionado com a galanina e da orexina (fig. 1). Simultaneamente, promove a libertação de hormonas anorexigénicos, tais como a pró-opiomelanocortina, reguladores da transcrição da cocaína e anfetamina, a hormona libertadora da corticotrofina (CRH) e o fator neurotrófico derivado do cérebro, o que inibe o apetite^{6,20-22}. Em consonância, verificou-se também que a administração de leptina a humanos portadores de mutações homozigóticas inativadoras do seu gene, era responsável pela diminuição do aporte energético numa refeição²³. Neste contexto, e assumindo que a lipodistrofia está associada a um estado de hipoleptinemia, surge o interesse na utilização da leptina como potencial forma de tratamento nas lipodistrofias, nomeadamente no que diz respeito ao seu efeito no controle do apetite, regulação e homeostasia energética e consequentemente reversão das anormalidades metabólicas. São já alguns os autores que procuraram estabelecer os benefícios do uso de leptina no tratamento destes doentes. Num estudo realizado por Petersen et al. verificou-se que a reposição da leptina para os seus níveis fisiológicos aumentava cerca de 2 vezes a supressão de produção hepática de glicose e aumentava 2 vezes a captação de glicose mediada pela insulina, a nível periférico²⁴. Num outro estudo, levado a cabo por Chong et al., 48 doentes com lipodistrofia foram tratados com leptina observando-se melhoria do equilíbrio glicémico e da dislipidemia²⁵. Alguns dados sugerem também que a leptina, além de reverter a insulinoresistência, poderá ser uma importante opção terapêutica na melhoria da esteatose hepática frequentemente associada²⁶. Os efeitos da leptina no que concerne a saciedade e saciação são ainda pouco conhecidos. Importa compreender estes 2 conceitos: a saciedade determina o intervalo entre 2 refeições; a saciação corresponde ao ponto em que o indivíduo deixa de ter fome durante uma refeição, culminando no término da ingestão. Mc Duffie et al. procuraram estabelecer, de forma pioneira, a relação da leptina com o comportamento alimentar e com o controle do apetite, num grupo de 8 mulheres com lipodistrofia²⁶. Este estudo demonstrou que o tratamento com leptina em doentes com lipodistrofia resultava numa diminuição da duração do tempo de saciação, diminuição do aporte calórico e aumento do tempo de saciedade. Observaram ainda diminuição das concentrações de grelina, hormona responsável pelo aumento do apetite, o que reforçou a importância da leptina no controle da saciedade. Pelo contrário, não se verificaram alterações no peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1). Apesar destas observações terem aberto portas para outros estudos sobre os efeitos da leptina no domínio do comportamento

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3278343>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3278343>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)