

O Controle Hipotalâmico da Fome e da Termogênese – Implicações no Desenvolvimento da Obesidade

revisão

RESUMO

Lício A. Velloso

O aumento da prevalência de obesidade em várias regiões do planeta vem se revelando como um dos mais importantes fenômenos clínico-epidemiológicos da atualidade. Fatores como a mudança do hábito alimentar e o estilo de vida sedentário, aliados a determinantes genéticos ainda pouco conhecidos, desempenham um papel relevante na patogênese desta doença. Nos últimos dez anos, desde o descobrimento do hormônio leptina, avanços consideráveis foram obtidos na caracterização dos mecanismos hipotalâmicos do controle da ingestão alimentar e da termogênese. Tais avanços têm revelado as particularidades de um sistema complexo e integrado, e têm oferecido novas perspectivas para abordagens terapêuticas farmacológicas específicas. Esta revisão apresenta os mais recentes avanços nesta área, tendo como foco a ação hipotalâmica da leptina e da insulina e explorando a hipótese de que a resistência à ação central destes hormônios possa ser o elo entre a obesidade e as outras condições clínicas nas quais a resistência à insulina desempenha um papel patogênico proeminente. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:165-176**)

Descritores: Insulina; Leptina; Obesidade; Inflamação

*Departamento de Clínica Médica,
FCM – UNICAMP, Campinas,
SP.*

ABSTRACT

The Hypothalamic Control of Feeding and Thermogenesis - Implications on the Development of Obesity.

The worldwide increase in the prevalence of obesity is becoming one of the most important clinical-epidemiological phenomena of the present days. Environmental factors such as changes in life-style and feeding behavior associated with poorly characterized genetic determinants are thought to play the most important roles in the pathogenesis of this disease. During the last ten years, since the discovery of leptin, great advances were obtained in the characterization of the hypothalamic mechanisms involved in the control of food intake and thermogenesis. Such advances are unveiling a complex and integrated system and are opening a wide perspective for the finding of novel therapeutic targets for the treatment of this harming condition. This review will present some of the most recent findings in this field. It will be focused on the actions of leptin and insulin in the hypothalamus and will explore the hypothesis that hypothalamic resistance to the action of these hormones may play a role in the development of obesity and may act as a molecular link between obesity, type 2 diabetes mellitus and other clinical conditions on which insulin resistance plays an important pathogenetic role. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2006;50/2:165-176**)

Keywords: Insulin; Leptin; Obesity; Inflammation

*Recebido em 28/10/05
Aceito em 17/01/06*

NÃO É DIFÍCIL, mesmo para o leigo, concluir a partir de uma observação fortuita das pessoas que transitam pelas ruas, que a obesidade é hoje um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. Os inúmeros estudos que abordam as diferentes facetas epidemiológicas desta doença revelam números que nos surpreendem mais a cada ano. Partindo de uma prevalência global de 10% em 1960, a população dos Estados Unidos possui hoje mais de 30% de pessoas com obesidade (1,2). No Brasil, dados coletados em 1975 mostravam que 7% das mulheres e 2,8% dos homens eram obesos (3). Tais prevalências chegaram, respectivamente, a 12,5% e 7% em 1997 e a uma taxa global de 12% em 2000 (3). Projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam para prevalências maiores que 50% nos Estados Unidos e maiores que 25% no Brasil, no ano de 2025 (4).

A série de estudos realizados pelo *Japanese-Brazilian Diabetes Study Group* com a população nipo-brasileira da cidade de Bauru, no Estado de São Paulo, revela que modificações de um hábito secular de alimentação aliadas a determinantes genéticos promovem ganho de peso em uma parcela considerável da população estudada, e que abordagens terapêuticas comportamentais não são suficientes para conter o avanço inexorável desta doença (5-7). De forma similar, grandes estudos clínicos nos quais se utilizaram apenas abordagens comportamentais para o tratamento da obesidade, revelaram que a perda de peso varia de 2 a 10%, e que a capacidade de manutenção do peso perdido após um período de acompanhamento maior que um ano é insatisfatória (8). Além disso, em estudos clínicos nos quais se utilizaram fármacos com propriedades anorexigênicas, obtiveram-se resultados pouco superiores àqueles obtidos pelas abordagens comportamentais (9). Assim, deve-se supor que, numa escala global, em não se introduzindo novas modalidades terapêuticas mais específicas e efetivas, as projeções da OMS para a década de 2020 deverão se concretizar.

Nos últimos dez anos, avanços consideráveis foram obtidos na caracterização dos mecanismos hipotalâmicos de controle da fome e da homeostase energética. Em grande parte, tais avanços foram possíveis graças à identificação do hormônio leptina e do estudo de sua ação no sistema nervoso central (10). Acredita-se hoje que um dos desfechos deste acúmulo progressivo de conhecimento seja a possibilidade de se revelarem alvos mais específicos para a abordagem terapêutica da obesidade.

Os mecanismos moleculares de ação da leptina no hipotálamo

A leptina é um hormônio com características estruturais de citocina, produzida predominantemente pelo tecido adiposo branco em relação proporcional direta à massa corporal deste tecido (10). A sinalização da leptina depende de sua ligação a um receptor monomérico transmembrana da família dos receptores de citocina da classe I (11). Seis diferentes formas protéicas deste receptor foram descritas, sendo chamadas de ObRa-f (12,13). As seis formas são codificadas por um único gene presente no locus 1p31 (cromossomo 1 humano; Gene ID 3953 / www.ncbi.nlm.nih.gov) sendo resultantes de diferentes *splicings* (12,13). A forma ObRb é aquela expressa de forma predominante em neurônios do núcleo arqueado, sendo, de acordo com a maior parte dos estudos, a principal responsável pela transdução do sinal da leptina nesta região anatômica (12). Como outros membros da família de receptores da classe I de citocinas, o ObRb (assim como os demais ObRs) não possui atividade catalítica intrínseca, sendo constitutivamente ligado a uma proteína citosólica com atividade tirosina quinase chamada Janus quinase – 2 (JAK-2) (14).

A ligação da leptina ao seu receptor promove o recrutamento de outra unidade de receptor que se encontra nas adjacências, formando assim uma estrutura transitoriamente dimérica (figura 1A) (15). A modificação conformacional induzida pela ligação da leptina e pela dimerização de receptores induz a atividade catalítica da enzima JAK-2 associada, a qual se autofosforila em vários resíduos tirosina, tornando-se assim ativa para que, a seguir, fosforile e ative a outra molécula de JAK-2 ligada ao segundo receptor (12). Subseqüentemente, as JAK-2 ativas catalisam a fosforilação dos receptores ObRb nas tirosinas 985 e 1138 (16). Desta forma, criam-se três sítios ativos que darão continuidade ao sinal da leptina (figura 1B). O primeiro sítio encontra-se na molécula de JAK-2 fosforilada. Este sítio promove o recrutamento e a fosforilação das proteínas da família dos substratos do receptor de insulina (IRSs) (17). Os IRSs (principalmente IRS-2) fosforilados são responsáveis pela ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que desempenha um papel relevante na transdução do sinal da leptina em direção ao controle do ritmo de disparos neuronais, o que, em última instância, regula a liberação de neurotransmissores relacionados ao controle da fome e termogênese nos terminais sinápticos (18). O segundo sítio encontra-se na adjacência do resíduo tirosina 985 fosforilado no ObRb. Este sítio é responsável pelo

recrutamento e ativação da enzima SHP-2, a qual atua como intermediário na ativação de p21ras e da via MAP quinase, culminando com a ativação das ERKs, que desempenham papel ainda pouco conhecido no controle da expressão gênica neuronal controlada pela leptina (19). Por fim, o terceiro sítio encontra-se nas adjacências da tirosina 1138 do ObRb fosforilado. Este sítio promove o recrutamento de moléculas da família de transdutores-de-sinal-e-ativadores-de-transcrição (STATs, predominantemente STAT-3) respon-

sáveis por conduzir o sinal gerado pela leptina ao núcleo, onde coordenarão a transcrição de genes de neurotransmissores responsivos ao sinal hormonal (20).

Os avanços na caracterização dos mecanismos de ação da leptina no hipotálamo logo revelaram que a transdução do sinal deste hormônio sofre importante controle por vias paralelas de sinalização celular, sendo que, até o presente momento, a insulina se destaca como o principal modulador do sinal da leptina (21-23). Desta forma, para que se compreendam os efeitos da leptina sobre o controle hipotalâmico da fome e termogênese, é necessário que se conheçam também as ações da insulina neste sítio anatômico.

Os mecanismos moleculares de ação da insulina no hipotálamo

Diferente da leptina, os mecanismos moleculares de sinalização da insulina vêm sendo estudados de forma mais intensa desde o início da década de 1980, quando da caracterização da atividade tirosina quinase intrínseca do seu receptor (IR) (24). Entretanto, a maioria dos estudos que geraram o conhecimento relativo à ação molecular da insulina foi desenvolvida em tecidos periféricos, tradicionais alvos da ação deste hormônio como músculo esquelético, fígado e adiposo (25). Alguns estudos ocasionais publicados durante as décadas de 1960 a 1980 haviam revelado a presença da insulina e de seu receptor no sistema nervoso central (26-28), porém somente durante os últimos 10 anos obtiveram-se avanços importantes no conhecimento da ação central, ou mais especificamente, hipotalâmica da insulina.

Não existem diferenças estruturais entre o IR expresso em tecidos periféricos e no sistema nervoso central (25). Assim, após ligar-se ao IR expresso no hipotálamo, a insulina promove, através de modificação conformacional, a ativação de um sítio catalítico localizado na região que compreende as tirosinas 1145, 1150 e 1151 da sub-unidade β do receptor (29) (figura 2A). Uma vez ativo, este sítio catalisa a fosforilação em tirosina dos resíduos 953, 960, 1316 e 1322, o que torna o receptor apto a dar continuidade à transdução do sinal (29). No hipotálamo, a insulina promove a ativação de pelo menos duas vias distintas de sinalização. A primeira depende do recrutamento e fosforilação em tirosina de substratos clássicos do IR, os IRSs (21,30) (figura 2B). Aqui, como no caso da leptina, o IRS-2 parece desempenhar um papel predominante, o que pode ser explicado em parte pela sua expressão preferencial em regiões que possuem maior número de neurônios que portam o IR (30). A

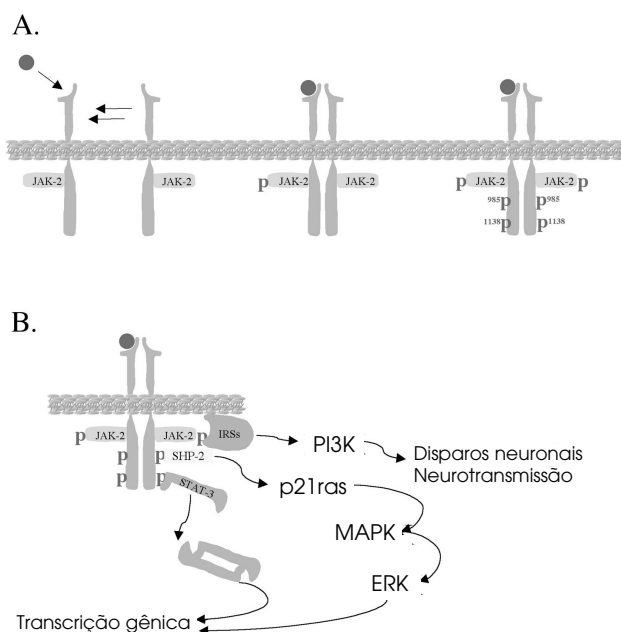


Figura 1. A sinalização da leptina no hipotálamo. **(A)** A leptina (círculo vermelho) se liga ao seu receptor (ObRb, verde), o qual encontra-se constitutivamente associado a uma molécula de JAK-2. A ligação do hormônio promove a dimerização de ObRbs. Uma vez dimerizados, há ativação e fosforilação em tirosina das moléculas de JAK-2 que, por fim, catalisam a fosforilação dos ObRbs nos resíduos tirosina 985 e 1138. **(B)** Resíduos tirosina fosforilados nas moléculas JAK-2 recrutam e fosforilam proteínas da família IRS (particularmente IRS-2), as quais dão continuidade ao sinal da leptina ao ativarem a enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). Uma vez ativa, a PI3K controla o ritmo de disparos neuronais e a liberação de neurotransmissores nas sinapses. O resíduo tirosina 985 fosforilado no ObRb recruta e ativa a proteína SHP-2, a qual dá continuidade ao sinal da leptina ao ativar a via MAP-quinase, culminando com o controle da transcrição de genes ainda não conhecidos. O resíduo tirosina 1138 fosforilado no ObRb recruta e ativa (através da ação catalítica da JAK-2) proteínas da família STAT (particularmente STAT-3). Uma vez fosforiladas, proteínas STAT-3 se dimerizam e migram para o núcleo, onde atuam como fatores de transcrição controlando a expressão de genes de neurotransmissores e outras proteínas responsivas ao estímulo por leptina.

fosforilação de IRSs promove a ligação e ativação da enzima PI3K (30,31) que, como no caso da leptina, conecta o sinal da insulina ao controle do ritmo de disparos neuronais (18), o que é condicionado à ativação de canais de potássio ATP-dependentes (32). Através do controle do ritmo de disparos neuronais, a insulina modula, em paralelo à leptina, a liberação de neurotransmissores nas sinapses efectoras (32). A segunda via depende da ativação da enzima JAK-2. Apesar de possuir atividade tirosina quinase intrínseca, o IR é capaz de interagir com, e ativar, a JAK-2 em vários tecidos, inclusive no hipotálamo (21,33). Uma vez fosforilada e ativa, a JAK-2 recruta e fosforila STAT-3, a qual conecta o sinal da insulina ao controle da trans-

crição de genes de neurotransmissores envolvidos com o controle da fome e da termogênese (21). É importante ressaltar, entretanto, que a ativação da transcrição gênica pela insulina através de STAT-3 só é efetiva na presença da leptina (21).

Avaliando as proteínas ativadas pela leptina e pela insulina no hipotálamo, fica evidente que ambas atuam sobre vias celulares similares. Esta sobreposição de vias de sinalização sugere que ambos os hormônios controlam de forma recíproca os efeitos gerados pelo outro. Este fenômeno de comunicação entre vias de sinalização e modulação de eventos celulares denomina-se *cross-talk* molecular. Ao que tudo indica, o *cross-talk* entre as vias de sinalização da leptina e da insulina exerce um importante papel regulador sobre os efeitos fisiológicos finais de cada um destes hormônios.

O *cross-talk* entre as vias de sinalização da leptina e da insulina no hipotálamo

A primeira evidência da existência de um *cross-talk* entre as vias de sinalização da leptina e da insulina surgiu quando se observou que o tratamento periférico com leptina era capaz de melhorar a hiperglicemia no camundongo ob/ob (obeso e hiperglicêmico por deficiência de leptina) independentemente da redução do peso (34). Com o progressivo acúmulo de conhecimento a respeito da ação hipotalâmica da insulina, logo se suspeitou que também no hipotálamo a leptina e a insulina poderiam interagir e exercer efeitos complementares. Estudos subsequentes confirmaram esta suspeita e revelaram que este *cross-talk* ocorre em pelo menos duas vias distintas, levando a resultados funcionais também distintos (21). A primeira via é a JAK-2/STAT-3. Como dito anteriormente, tanto a leptina quanto a insulina são capazes de induzir a ativação de JAK-2 e a fosforilação de STAT-3. Entretanto, somente a leptina, quando atuando isoladamente, é capaz de induzir transcrição gênica mediada por STAT-3. A insulina, agindo isoladamente, promove a fosforilação da STAT-3, mas esta fosforilação não resulta em aumento da transcrição gênica através desta via. Contudo, quando atuando em conjunto, a insulina potencializa a atividade transcrricional de STAT-3 induzida pela leptina (figura 3). Assim, conclui-se que, no hipotálamo, a via JAK-2/STAT-3 é controlada primariamente pela leptina, sofrendo uma modulação incremental pela insulina (21).

A segunda via que participa do *cross-talk* entre estes hormônios é a via IRS/PI3K. Como na via JAK-2/STAT-3, aqui também se observa ativação molecular tanto pela leptina como pela insulina. Entretanto,

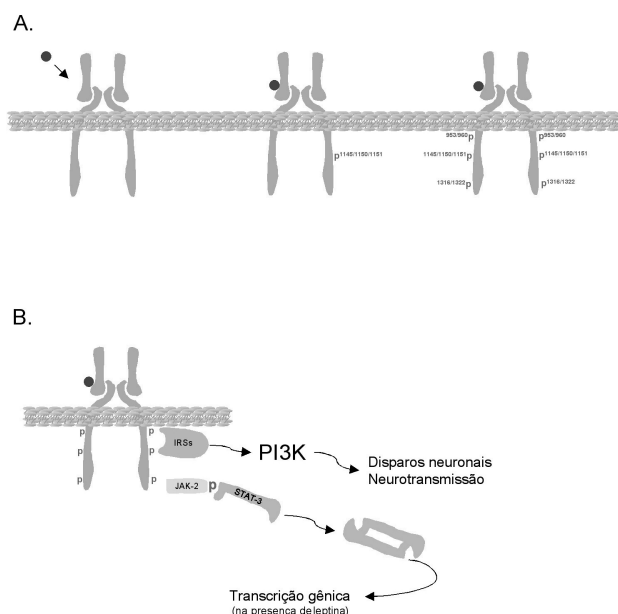


Figura 2. A sinalização da insulina no hipotálamo. **(A)** A insulina (círculo azul) se liga ao seu receptor (IR, laranja), promovendo a ativação da sua porção catalítica. Uma vez ativo, o IR catalisa a sua autofosforilação nos resíduos 953/960, 1145/1150/1151 e 1316/1322, o que o torna apto a recrutar substratos intracelulares que darão continuidade ao sinal. **(B)** Resíduos tirosina fosforilados recrutam e fosforilam proteínas da família IRS (particularmente IRS-2), as quais dão continuidade ao sinal da insulina ao ativarem a enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). Uma vez ativa, a PI3K controla o ritmo de disparos neuronais e a liberação de neurotransmissores nas sinapses. O IR é capaz ainda de recrutar e ativar a proteína JAK-2. Uma vez fosforilada, a JAK-2 recruta e fosforila proteínas da família STAT (particularmente STAT-3). Uma vez fosforiladas, proteínas STAT-3 se dimerizam e migram para o núcleo onde atuam como fatores de transcrição controlando a expressão de genes de neurotransmissores e outras proteínas responsivas ao estímulo por insulina, desde que haja um co-estímulo por leptina.

estudos revelam que, neste caso, o efeito da insulina é predominante, promovendo maior ativação da PI3K, e conseqüentemente maior ritmo de disparos neuronais, e que neste caso a leptina desempenha um papel potencializador (32,35) (figura 3).

É interessante ressaltar que o fato de a leptina e a insulina exercerem controles predominantes sobre vias distintas tem implicações sobre o próprio padrão de regulação temporal da fome. Como será visto adiante, a insulina tem um efeito inibitório mais imediato sobre a fome enquanto a leptina tem um efeito mais robusto, porém mais tardio. Atuando predominantemente sobre o ritmo de disparos, seria esperado que a insulina exercesse controle sobre fenômenos mais imediatos, ao passo que a leptina, controlando predominantemente a transcrição gênica, deveria coordenar fenômenos mais duradouros.

Os resultados funcionais da ação da leptina e da insulina no hipotálamo

Na última década, as expressões de ObRb e IR no sistema nervoso central foram avaliadas por vários grupos que observaram que, apesar de ambos os receptores serem encontrados em múltiplas e distintas regiões do cérebro, a presença no hipotálamo, e mais especificamente no núcleo arqueado, é a mais mar-

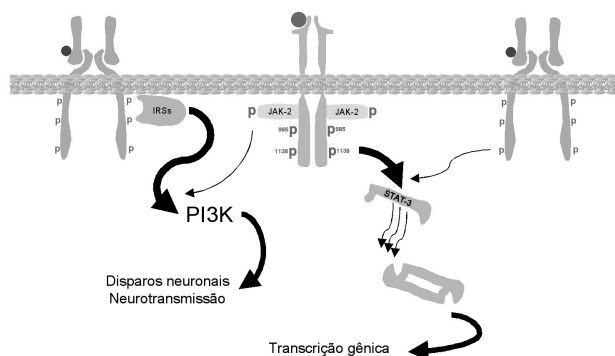


Figura 3. O cross-talk entre as vias de sinalização da leptina e da insulina no hipotálamo. A ligação da insulina (círculo azul) e da leptina (círculo vermelho) aos seus respectivos receptores, IR (laranja) e ObRb (verde), promove ativação de vias intracelulares que podem se comunicar em pelo menos dois níveis distintos. O primeiro nível (lado esquerdo da figura) ocorre junto à enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que se comporta como alvo preferencial de proteínas da família IRS (particularmente IRS-2) ativados através do IR. Na presença do sinal da leptina concomitante, há uma acentuação do sinal da insulina através desta via. O segundo nível (lado direito da figura) ocorre junto a proteínas da família STAT (particularmente STAT-3). Uma vez ativos primordialmente através do ObRb, o sinal através de STAT-3 pode ser intensificado na presença de uma sinal concomitante de insulina.

cante (12,30,36,37). Até o presente, duas sub-populações de neurônios foram bem caracterizadas no núcleo arqueado. Uma expressa os neurotransmissores orexigênicos NPY e AgRP, enquanto a outra expressa os neurotransmissores anorexigênicos α -MSH (clivado a partir de POMC) e CART (35). Existe uma certa controvérsia quanto à expressão de ObRb e IR nestas duas sub-populações. A maior parte dos estudos sugere que ambos os receptores estejam presentes igualmente nas duas sub-populações de neurônios (16,20,32,35); entretanto, em estudo recente, Xu e cols. apresentaram evidências de que apenas neurônios α -MSH/CARTérgicos expressem ObRb e IR, e que neurônios NPY/AgRPérgicos possuam apenas o IR (18). Apesar de que, do ponto de vista funcional, tal controvérsia deva resultar em poucas diferenças, quando se discute a viabilidade do emprego de abordagens neuromodulatórias como método fármaco-terapêutico para a obesidade, aí sim tal informação passa ter um valor determinante, como será discutido adiante.

Neurônios α -MSH/CARTérgicos do núcleo arqueado possuem conexões inibitórias curtas com os neurônios NPY/AgRPérgicos e conexões inibitórias longas com neurônios localizados no núcleo hipotalâmico lateral (LH), além de possuírem também conexões excitatórias longas com neurônios do núcleo paraventricular (PVN) (38). As características das conexões dos neurônios NPY/AgRPérgicos são mais controversas. Na visão tradicional (aquela que postula que tanto neurônios NPY/AgRPérgicos quanto neurônios α -MSH/CARTérgicos expressam ObRb e IR), estes neurônios possuem apenas conexões inibitórias longas com o PVN e excitatórias longas com o LH (38). Porém, de acordo com a visão mais recente do sistema (aquela que postula que apenas neurônios α -MSH/CARTérgicos expressam ObRb e IR enquanto neurônios NPY/AgRPérgicos expressam apenas o IR), além de possuírem conexões inibitórias longas com o PVN e excitatórias longas com o LH, os neurônios NPY/AgRPérgicos possuem também conexões inibitórias curtas com os α -MSH/CARTérgicos (18). As conexões de ambos os tipos de neurônios se fazem com duas sub-populações distintas tanto no PVN quanto no LH. No PVN existem neurônios que expressam os neurotransmissores CRH e TRH (38). Ambos os neurotransmissores têm funções anorexigênicas e pró-termogênicas, sendo que o TRH desempenha de forma predominante a função pró-termogênica, enquanto CRH desempenha predominantemente a função anorexigênica (35,38). Por outro lado, no LH também duas sub-populações distintas foram caracterizadas, uma delas expressando a orexina, com papel

predominantemente orexigênico, e a outra expressando o MCH, com papel predominantemente, porém não exclusivamente, anti-termogênico (35,38,39).

Num ambiente onde predominam os baixos níveis de leptina e insulina, como, por exemplo, durante o jejum prolongado e em indivíduos com baixo percentual de gordura corporal, a maior parte dos receptores OBRb e IR no núcleo arqueado está desocupada. Nesta situação, predominam os sinais e conexões excitatórios para os neurônios NPY/AgRPérgicos e os sinais e conexões inibitórios para os α -MSH/CARTérgicos (35) (figura 4A). Como resultado, há aumento da expressão de orexina e MCH no LH, acompanhado da redução da expressão de TRH e CRH no PVN (38). Por outro lado, após uma refeição, quando principalmente os níveis de insulina se elevam, ou quando há discreto ganho de massa de tecido adiposo, como, por exemplo, após um período de ingestão alimentar média aumentada, o que resulta na elevação dos níveis de leptina e insulina, existe uma redução da expressão de orexina e MCH no LH e aumento da expressão de TRH e CRH no PVN (38) (figura 4B).

Os neurotransmissores expressos no LH e PVN não são os efetores finais deste complexo sistema de controle da fome e da homeostase energética, mas suas participações são indispensáveis para que ocorra um

funcionamento adequado e integrado de todo o sistema. Somente através da modulação da expressão de cada um destes intermediários os sinais trazidos da periferia pela leptina e pela insulina serão convertidos em respostas funcionais adequadas que, em última instância, manterão um perfeito acoplamento entre a ingestão alimentar e a termogênese, resultando na estabilidade do peso corpóreo.

Acredita-se hoje que falhas em alguns dos componentes deste complexo sistema de controle da homeostase energética possam desempenhar um papel importante no desenvolvimento da obesidade. Os diversos modelos animais de obesidade causada por defeitos monogênicos espontâneos ou por recombinação gênica nos permitiram obter avanços consideráveis na compreensão do funcionamento deste sistema (40). Entretanto, a procura por defeitos genéticos similares em pacientes obesos foi frustrante, uma vez que, de acordo com dados epidemiológicos e genéticos atuais, a obesidade desenvolvida como consequência de defeitos monogênicos é relativamente rara em humanos (40,41).

Levando-se em consideração que o avanço epidêmico da obesidade em diversas regiões do planeta ocorre em íntima associação com a modificação do padrão alimentar e a introdução de hábitos de vida mais sedentários, é de se supor que, para a maior parte das pessoas que se tornam obesas, fenômenos ambientais como a dieta inadequada e o sedentarismo devam se associar a fatores genéticos predisponentes (raramente monogênicos) para, finalmente, produzir o fenótipo de obesidade. Assim, uma das mais importantes questões atuais referentes à fisiopatologia da obesidade diz respeito aos mecanismos através dos quais os fenômenos ambientais interagem com fatores genéticos predisponentes para produzir o quadro clínico em questão.

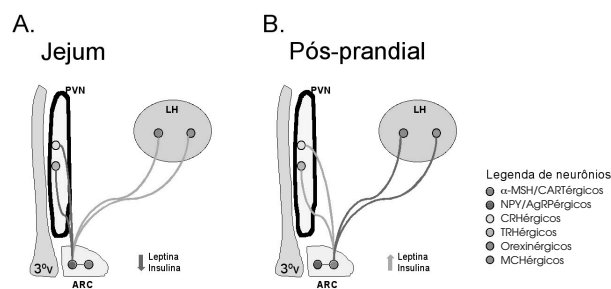


Figura 4. Regulação funcional de neurônios hipotalâmicos responsivos à leptina e à insulina. Receptores para leptina e insulina encontram-se distribuídos de forma predominante em duas sub-populações de neurônios no núcleo arqueado (ARC). Durante o jejum (A), baixos níveis de leptina e insulina levam à redução da produção de α -MSH e CART e ao aumento da produção de NPY e AgRP no ARC. Os neurônios NPY/AgRPérgicos inibem a produção de CRH e TRH por neurônios do núcleo paraventricular (PVN) e estimulam a produção de orexina e MCH por neurônios do hipotálamo lateral (LH), promovendo aumento da fome e redução da termogênese. Por outro lado, em períodos pós-prandiais (B), níveis elevados de leptina e insulina inibem a produção de NPY e AgRP e estimulam a produção de α -MSH e CART por neurônios do ARC. Neurônios α -MSH/CARTérgicos inibem a produção de orexina e MCH pelo LH e estimulam a produção de CRH e TRH pelo PVN, levando à saciedade e aumento da termogênese.

A resistência à ação dos hormônios adipostáticos como fator integrador entre os fenômenos ambientais e genéticos na gênese da obesidade

A obesidade é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (4). Obesidade é também um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial, dislipidemia e aterosclerose (4). Em cada uma destas condições clínicas, a resistência à insulina se destaca como o fenômeno biológico associado mais relevante (42).

A partir do momento em que se progrediu na caracterização da ação hipotalâmica da insulina, tornou-se claro que, caso o fenômeno da resistência à

insulina, tão conhecido em tecidos periféricos, ocorresse também no hipotálamo, uma das possíveis consequências de sua manifestação seria a redução da atividade anorexigênica e pró-termogênica exercida por este hormônio. Além disso, tendo em vista a ação modulatória positiva da insulina sobre a atividade hipotalâmica da leptina, seria pertinente acreditar que a própria função adipostática da leptina fosse comprometida. Assim, a procura por evidências experimentais e clínicas de que o fenômeno de resistência hipotalâmica à ação da insulina e da leptina pudesse existir e compor o quadro da obesidade, passou a ser o foco de interesse de vários grupos em atividade nesta área do conhecimento.

A resistência periférica à ação da insulina pode ser mensurada de várias formas. Do ponto de vista clínico, o método do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico é o mais refinado e tem servido como parâmetro de referência para qualquer outra técnica que se introduza (43). Do ponto de vista molecular, pode-se avaliar a ação da insulina através da determinação da atividade de vários elementos que participam da via de sinalização deste hormônio (44,45). Em geral, distúrbios na transdução do sinal da insulina, determinados por métodos moleculares, coincidem com alterações detectáveis pelo *clamp* ou por outros métodos clínicos (44,45). Neste contexto, durante a última década diversos estudos contribuíram para estabelecer uma relação entre a resistência à insulina presente em diferentes situações clínicas e distúrbios da via de sinalização deste hormônio (25) (para uma visão mais detalhada dos mecanismos moleculares de ação da insulina, ver Carvalheira & Saad, nesta edição dos ABE&M).

Com base no conhecimento adquirido durante a caracterização da resistência periférica à insulina, tornou-se claro que para se detectar uma eventual resistência à ação deste hormônio, e também à leptina, no hipotálamo, seria necessário que se utilizassem métodos que permitissem uma avaliação paralela de eventos clínicos e moleculares controlados por estes hormônios. Desta forma, desenvolveu-se um método de alta reprodutibilidade e que apresenta ótima correlação com os métodos utilizados para determinar a ação destes hormônios sobre as vias de sinalização celular no mesmo tecido. O método é baseado na ação da insulina e da leptina como inibidores da ingestão espontânea de alimento. Para tal, animais experimentais são submetidos a uma canulação de ventrículo cerebral (terceiro ventrículo ou ventrículo lateral) e, através desta cânula, injetam-se, de forma aguda, insulina ou leptina em quantidades pré-determinadas.

A insulina tem um efeito rápido, levando à redução de aproximadamente 30 a 40% da ingestão alimentar num período de 12h (21). A leptina age de forma mais robusta, porém por um período mais prolongado, levando à redução de até 50% da ingestão em 24h.

De posse deste método bastante simples, paulatinamente surgiram evidências da existência da resistência à ação destes hormônios no hipotálamo, e os mecanismos envolvidos no desenvolvimento desta resistência começaram a ser decifrados. Para uma visão didática do sistema, é possível dividir os defeitos de ação da leptina e da insulina no hipotálamo em defeitos pré-receptor, defeitos do receptor e defeitos pós-receptor.

Defeitos pré-receptor

Tanto a leptina quanto a insulina dependem de um sistema de transporte especializado para que possam alcançar os seus órgãos-alvo no sistema nervoso central. No caso da leptina, a maior parcela deste transporte é realizada por duas formas curtas do receptor, ObRa e ObRc, presentes no plexo coróide e em capilares do cérebro (46). Em animais experimentais com defeitos genéticos do receptor de leptina - como camundongos db/db, assim como em animais que têm expressão do receptor de leptina preservada no cérebro, mas que apresentam um defeito periférico da ação deste hormônio, como os camundongos New Zealand black, e ainda em animais experimentais nos quais a obesidade é induzida pela oferta de dieta hiperlipídica-hipercalórica -, observa-se que, apesar dos elevados níveis sanguíneos de leptina, o seu transporte para o sistema nervoso central é comprometido, acarretando uma redução relativa dos níveis centrais do hormônio (46). Nos dois últimos modelos, não há redução da expressão de ObRa e ObRc nas regiões anatômicas onde o transporte ocorre, sugerindo que defeitos outros que não a regulação quantitativa da expressão do receptor sejam responsáveis pelo distúrbio. Neste contexto, é interessante ressaltar que em pacientes obesos a relação entre os níveis líquidos sanguíneos da leptina é consideravelmente menor que em indivíduos magros, sugerindo que, também em humanos, exista um defeito de transporte do hormônio através da barreira hematoencefálica (47).

Assim como no caso da leptina, a insulina é transportada para o sistema nervoso central através de receptores presentes tanto no plexo coróide como em capilares cerebrais (48). Em indivíduos ou animais experimentais magros existe uma relação proporcional entre os níveis sanguíneos e centrais deste hormônio. Esta relação é perdida em animais experimentais tra-

tados com dieta hiperlipídica-hipercalórica, nos quais há uma redução significativa do transporte da insulina para o cérebro (49). Entretanto, não existem estudos que mostram se em paciente obesos ocorre uma perda da relação entre níveis periféricos e centrais deste hormônio. Não obstante, supõe-se que, assim como para a leptina, o defeito no transporte de insulina do sangue para o sistema nervoso central possa ser um dos mecanismos que componham o quadro de resistência hipotalâmica à ação de fatores anorexigêncios e adipostáticos.

Defeitos do receptor

A identificação do hormônio leptina foi possível graças a uma estratégia que envolveu a caracterização molecular do quadro de obesidade em camundongos *ob/ob* e *db/db* (10). Estudos subseqüentes revelaram que tanto camundongos *db/db* quanto ratos Zucker desenvolvem obesidade em razão de defeitos genéticos que comprometem a expressão do receptor de leptina (11,12). Assim, tanto em camundongos *db/db* quanto em ratos Zucker, ocorre um fenômeno que pode ser classificado como resistência à ação da leptina, e que decorre de defeitos na expressão do receptor deste hormônio.

Em humanos, diferentes polimorfismos e mutações do receptor de leptina foram descritos, e em alguns destes ocorre associação clínica com obesidade e com resistência periférica à insulina, sugerindo que a modificação estrutural imposta ao receptor possa eventualmente comprometer a sua atividade funcional (50,51). Tais mutações e polimorfismos são raros e, ao que tudo indica, desempenham um papel menor na fisiopatologia da obesidade observada na população. Num estudo recente, Paracchini e cols. (52) revelaram, através de meta-análise, que os três mais comuns polimorfismos do ObR, quais sejam, K109R, Q223R e K656N, não estão associados à obesidade. De qualquer forma, estes estudos revelam como um todo que, assim como em modelos animais monogênicos, defeitos do receptor de leptina quando presentes em humanos podem, em algumas circunstâncias, acarretar uma ação deficitária do hormônio e levar ao fenótipo de obesidade.

No que diz respeito à insulina, deve-se enfatizar que quaisquer defeitos estruturais ou de expressão do IR que ocorram no corpo todo, terão como conseqüência mais marcante o desenvolvimento de um quadro de resistência à insulina com suas manifestações metabólicas clássicas, as quais podem ser graves e incompatíveis com a vida, como no leprechaunismo (53), ou moderadas/sutis como no caso de algumas

mutações do receptor descritas na literatura (54). Alguns destes defeitos sutis da função do receptor podem gerar um quadro clínico que se assemelha à síndrome metabólica com resistência à insulina associada à obesidade (54). É importante que fique claro que, com base nos dados disponíveis hoje, qualquer tentativa de se estabelecer um vínculo entre o quadro de obesidade observado nestes pacientes e uma ação inadequada de hormônios adipostáticos no hipotálamo, seria mera especulação, porém, trata-se de uma hipótese bastante atrativa e que merece consi-

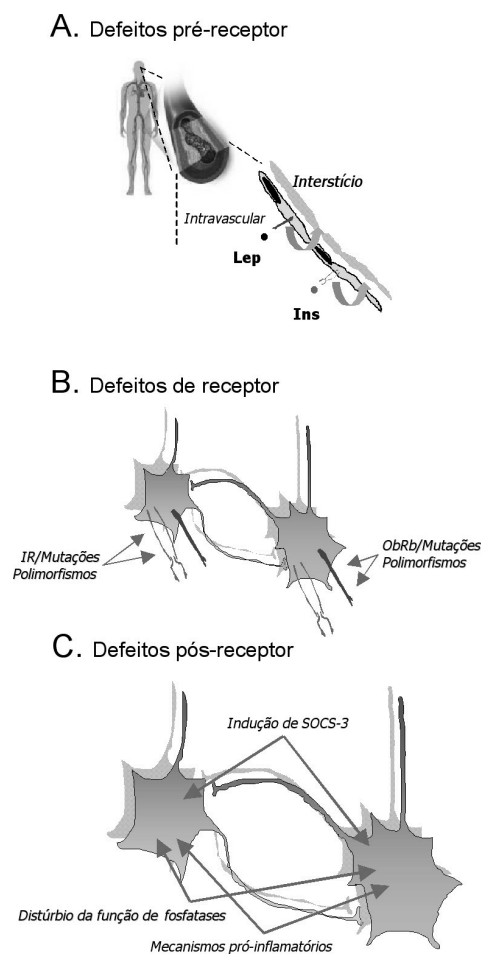


Figura 5. Os três níveis distintos de instalação da resistência central à ação da leptina e da insulina. **(A)** Defeitos pré-receptor atuam interferindo com os mecanismos de transporte da leptina e insulina através da barreira hematoencefálica. **(B)** Defeitos de receptor, mutações ou polimorfismos do ObRb ou do IR podem interferir com a transdução adequada dos sinais dos respectivos hormônios. **(C)** Defeitos pós-receptor, tais como indução da proteína SOCS-3, ativação de vias pró-inflamatórias e distúrbio de função de fosfatases, podem interferir com a correta transdução dos sinais da leptina e insulina em neurônios-alvo.

deração. Certamente, a existência de pacientes obesos com defeitos da expressão do IR somente no hipotálamo seria a prova mais contundente para atestar o papel relevante deste receptor no controle da fome e da termogênese em humanos. Entretanto, na falta de tal descrição, podemos nos basear em estudos com animais transgênicos para obtermos algum conhecimento a respeito do papel de um defeito tecido-específico da expressão do IR no controle da fome e termogênese. Utilizando um método chamado *Cre-Lox*, que permite a exclusão da expressão de uma determinada proteína num tecido específico de escolha, Bruning e cols. produziram um camundongo transgênico que não expressa o IR no sistema nervoso central (55). Tal animal, denominado NIRKO (*neuron-specific insulin receptor knockout*), desenvolve obesidade, resistência à insulina, hipertrigliceridemia e defeitos reprodutivos, os quais nas fêmeas têm como uma das características o aparecimento de cistos ovarianos (55). A análise fenotípica e os estudos da fisiologia deste animal nos oferecem substrato incontestável para afirmar que defeitos do IR no sistema nervoso central acarretam descontrole da fome e da termogênese, e sugerem ainda que defeitos centrais da sinalização da insulina podem participar da fisiopatologia da síndrome de ovários policísticos, a qual é intimamente associada a obesidade e resistência à insulina.

Defeitos pós-receptor

Como discutido em parágrafos anteriores, a ligação da leptina ou da insulina aos seus respectivos receptores promove a ativação de uma série de eventos intracelulares que culminam com o controle da expressão gênica, regulação da atividade de canais iônicos, atividade elétrica de neurônios e controle da produção e liberação de neurotransmissores, entre outros. Nos últimos anos, diversos grupos têm procurado caracterizar defeitos da transdução do sinal destes hormônios no hipotálamo e relacioná-los a defeitos no controle dos eventos fisiológicos controlados pelos mesmos, quais sejam, fome, termogênese e reprodução.

A primeira evidência da existência de um mecanismo pós-receptor que pudesse participar de uma eventual resistência hipotalâmica à ação anorexigênica/adipostática da leptina surgiu a partir de estudos com camundongos nos quais se induziu a obesidade pela oferta de uma dieta rica em gordura. Nestes animais, a capacidade da leptina em promover a ativação do fator de transcrição STAT-3 foi consideravelmente reduzida, aparentemente em razão da indução da expressão de uma proteína que possui a capacidade de se ligar à JAK-2 e à própria STAT-3, impedindo assim sua ativa-

ção (56). Esta proteína, chamada SOCS-3 (*suppressor of cytokine signaling-3*), foi inicialmente descrita como sendo induzida por uma série de estímulos gerados por citocinas, tendo o papel de controlar o sinal pró-inflamatório suscitado pelas mesmas (uma revisão sobre o tema pode ser vista em [57]). Por ser o ObR um receptor com características similares às dos receptores de citocina da classe I, seria admissível que proteínas da família SOCS pudessem ter sua expressão estimulada pela leptina, e que, uma vez presentes no citosol, pudessem interagir com JAK-2 e STAT-3 e assim regular negativamente a sustentação do sinal gerado pela leptina. Tal suposição foi comprovada por Bjorbaek e cols., que mostraram que a proteína SOCS-3, induzida pelo estímulo por leptina, liga-se à JAK-2 e inibe por até 20 horas a reutilização da mesma via por um novo estímulo com o hormônio (58). A demonstração definitiva da participação de SOCS-3 como um dos mecanismos indutores da resistência aos sinais celulares e à atividade anorexigênica/adipostática da leptina surgiu com estudos em que camundongos transgênicos haplo-insuficientes para SOCS-3 se revelaram resistentes à obesidade induzida por dieta hipercalórica/hiperlipídica (59). Assim, acredita-se que a hiperleptinemia gerada durante o desenvolvimento da obesidade mantenha um constante estímulo transcripcional sobre o gene da SOCS-3. Os níveis constitutivamente elevados de SOCS-3 em neurônios hipotalâmicos sustentam um mecanismo inibitório que atua sobre a via de sinalização celular da própria leptina. Uma das importantes questões que ainda circundam este tema diz respeito à ordem de aparecimento dos fenômenos que levam à inibição do sinal da leptina. Desta forma, questiona-se se seria o aumento dos níveis séricos de leptina o determinante primordial da indução de SOCS-3 no hipotálamo, ou se esta proteína seria induzida por fatores outros, ainda não identificados, e que, uma vez promovendo resistência à ação da leptina, levaria ao aumento de peso e subsequentemente ao progressivo aumento dos níveis sanguíneos do hormônio.

Uma importante evidência em favor da possibilidade de SOCS-3 ser induzida em resposta a fatores outros que antecedem a elevação dos níveis sanguíneos da leptina, foi obtida em um estudo recente publicado por nosso grupo (60). Neste trabalho, animais experimentais foram tratados com dieta hiperlipídica por 16 semanas e, ao final deste período, o hipotálamo foi estudado por *macroarray* para que se avaliasse o efeito da dieta sobre o padrão de expressão gênica neste órgão. Dentre os múltiplos tipos de proteínas reguladas pelo consumo da dieta hiperlipídica, proteínas relacionadas à resposta inflamatória, entre

elas algumas citocinas, foram as que mais se destacaram. Ao avaliarmos as conseqüências intracelulares do fenômeno pró-inflamatório vigente no hipotálamo dos animais, observamos que os níveis de SOCS-3 estavam bastante elevados. Ao que tudo indica, o consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas induz a expressão de proteínas de resposta inflamatória no hipotálamo. A sinalização pró-inflamatória regional (particularmente a ação de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6) promove um aumento da expressão neuronal de SOCS-3, a qual participa de mecanismos intracelulares de inibição de sinais anorexigênicos.

De acordo com o nosso estudo (60) e com o editorial (61) publicado a respeito dele, as conseqüências locais (hipotalâmicas) do consumo de dieta rica em lípidos não se restringem à indução de SOCS-3. Na verdade, o fenômeno pró-inflamatório no hipotálamo ativa as vias de sinalização inflamatórias da JNK e NF-kappaB em neurônios do núcleo arqueado e do hipotálamo lateral. Proteínas com atividade serina-quinase presentes nestas vias catalisam a fosforilação em serina de importantes participantes da via de sinalização da insulina, o que leva a uma resistência molecular à ação deste hormônio no hipotálamo de animais alimentados com dieta hiperlipídica. O tratamento destes animais com um composto que inibe a ação da JNK reduz a fosforilação em serina do receptor de insulina e do IRS-2 e atenua os efeitos da ingestão da dieta hiperlipídica sobre a fome e o ganho de peso. Portanto, este estudo revela um novo mecanismo pós-receptor que pode participar da gênese da obesidade por induzir resistência hipotalâmica à ação de hormônios adipostáticos.

Um último exemplo de mecanismo pós-receptor potencialmente envolvido no desenvolvimento de resistência à ação de hormônios adipostáticos diz respeito à atividade da proteína tirosina fosfatase SHP-2. Os primeiros relatos a respeito da função desta proteína sugeriam que ela atuasse preferencialmente como participante dos mecanismos que promovem desligamento de vias de sinalização dependente da fosforilação de intermediários em resíduos tirosina (62). Estudos posteriores revelaram que, apesar de preencher uma série de requisitos moleculares para ser classificada como proteína com função tirosina-fosfatase, a SHP-2 atua também, em algumas circunstâncias, como uma proteína adaptadora, acoplando receptores a intermediários intracelulares (62). No caso da sua ativação pelo ObR em hipotálamo (como apresentado na figura 1B), a SHP-2 parece cumprir principalmente esta função, intermediando a ligação entre o receptor de leptina e a via da MAP quinase. Em um estudo recente, observou-se que a inibição da expressão de SHP-2 em

sistema nervoso central resulta num fenótipo de obesidade de início prematuro, acompanhado de níveis sanguíneos elevados de leptina e insulina (63). De acordo com os autores, a falha em se conectar os sinais anorexigênicos da leptina à via MAP quinase deve interferir substancialmente com a produção de neurotransmissores, de tal forma que o resultado funcional final seja um aumento da fome e redução da termogênese. Apesar de polimorfismos da SHP-2 não terem sido descritos em humanos, este estudo revela um novo e interessante mecanismo intracelular de resistência à ação de hormônios anorexigênicos no hipotálamo.

CONCLUSÕES

Em modelos animais de obesidade, o fenômeno de resistência hipotalâmica à ação de hormônios adipostáticos, particularmente a leptina e a insulina, tem sido bem caracterizado. Ao que tudo indica, nestes animais ocorre uma íntima associação entre a resistência a esses hormônios no sistema nervoso central e a gênese da obesidade. Nos próximos anos, devem se intensificar as buscas por métodos que permitam o estudo da ação da leptina e insulina no sistema nervoso central de humanos. A caracterização da resistência à ação destes hormônios no hipotálamo de humanos obesos deverá abrir novas perspectivas para a abordagem terapêutica desta doença que atinge proporções epidêmicas na sociedade moderna.

AGRADECIMENTOS

Pelo apoio financeiro na forma de projetos e bolsas, agradeço à FAPESP, ao CNPq e à CAPES. Agradeço, ainda, a todos os alunos e pesquisadores com quem mantive laços de orientação e colaboração durante os últimos anos. Agradeço particularmente ao Professor Mário J. Saad, com quem partilho o espaço físico do laboratório e com quem mantenho constantes e prolíficas discussões científicas.

REFERÊNCIAS

1. Mayer J. Obesity. *Postgrad Med* 1972;51:66-9.
2. Baskin ML, Ard J, Franklin F, Allison DB. Prevalence of obesity in the United States. *Obes Rev* 2005;6:5-7.
3. Uauy R, Albala C, Kain J. Obesity trends in Latin America: Transiting from under- to overweight. *J Nutr* 2001; 131:893S-9.

4. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. **Nature** **2000**;404:635-43.
5. Costa MB, Ferreira SR, Franco LJ, Gimeno SG, Iunes M. Dietary patterns in a high-risk population for glucose intolerance. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. **J Epidemiol** **2000**;10:111-7.
6. Ferreira SR, Lerario DD, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ. Obesity and central adiposity in Japanese immigrants: Role of the Western dietary pattern. **J Epidemiol** **2002**;12:431-8.
7. Freire RD, Cardoso MA, Shinzato AR, Ferreira SR. Nutritional status of Japanese-Brazilian subjects: Comparison across gender and generation. **Br J Nutr** **2003**;89:705-13.
8. Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. **Am J Clin Nutr** **2005**;82:230S-5.
9. Moyers SB. Medications as adjunct therapy for weight loss: Approved and off-label agents in use. **J Am Diet Assoc** **2005**;105:948-59.
10. 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**;372:425-32.
11. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell** **1995**;83:1263-71.
12. Tartaglia LA. The leptin receptor. **J Biol Chem** **1997**;272:6093-6.
13. Chua Jr. SC, Chung WK, Wu-Peng XS, Zhang Y, Liu SM, Tartaglia L, et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. **Science** **1996**;271:994-6.
14. Bjorbaek 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**;272:32686-95.
15. Zabeau L, Lavens D, Peelman F, Eyckerman S, Vandekerckhove J, Tavernier J. The ins and outs of leptin receptor activation. **FEBS Lett** **2003**;546:45-50.
16. Munzberg H, Myers Jr. MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. **Nat Neurosci** **2005**;8:566-70.
17. 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**;40:1358-62.
18. 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**;115:951-8.
19. Bjorbaek C, Buchholz RM, Davis SM, Bates SH, Pierroz DD, Gu H, et al. Divergent roles of SHP-2 in ERK activation by leptin receptors. **J Biol Chem** **2001**;276:4747-55.
20. Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. **Recent Prog Horm Res** **2004**;59:305-31.
21. Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. **FEBS Lett** **2001**;500:119-24.
22. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Folli F, Velloso LA, Saad MJ. Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affects JAK-STAT and PI 3-kinase-mediated signaling in rat liver. **Biol Chem** **2003**;384:151-9.
23. Carvalheira JB, Torsoni MA, Ueno M, Amaral ME, Araújo EP, Velloso LA, et al. Cross-talk between the insulin and leptin signalling systems in rat hypothalamus. **Obes Res** **2005**;13:48-57.
24. Kasuga M, Karlsson FA, Kahn CR. Insulin stimulates the phosphorylation of the 95,000-dalton subunit of its own receptor. **Science** **1982**;215:185-7.
25. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature** **2001**;414:799-806.
26. Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. **Nature** **1967**;215:1375-6.
27. Havrankova J, Roth J, Brownstein MJ. Concentrations of insulin and insulin receptors in the brain are independent of peripheral insulin levels. Studies of obese and streptozotocin-treated rodents. **J Clin Invest** **1979**;64:636-42.
28. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte Jr. D. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. **Nature** **1979**;282:503-5.
29. White MF. The insulin signaling system and the IRS proteins. **Diabetologia** **1997**;40(suppl. 2):S2-17.
30. Torsoni MA, Carvalheira JB, Pereira da Silva M, de Carvalho-Filho MA, Saad MJ, Velloso LA. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. **Am J Physiol Endocrinol Metab** **2003**;285:E216-23.
31. Carvalheira JB, Ribeiro EB, Araújo EP, Guimarães RB, Telles MM, Torsoni M, et al. Selective impairment of insulin signalling in the hypothalamus of obese Zucker rats. **Diabetologia** **2003**;46:1629-40.
32. Plum L, Schubert M, Bruning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. **Trends Endocrinol Metab** **2005**;16:59-65.
33. Saad MJ, Carvalho CR, Thirone AC, Velloso LA. Insulin induces tyrosine phosphorylation of JAK2 in insulin-sensitive tissues of the intact rat. **J Biol Chem** **1996**;271:22100-4.
34. Sivitz WI, Walsh SA, Morgan DA, Thomas MJ, Haynes WG. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. **Endocrinology** **1997**;138:3395-401.
35. Flier JS. Obesity wars: Molecular progress confronts an expanding epidemic. **Cell** **2004**;116:337-50.
36. Folli F, Bonfanti L, Renard E, Kahn CR, Merighi A. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) distribution in the rat central nervous system. **J Neurosci** **1994**;14:6412-22.
37. de LAFML, Saad MJ, Velloso LA. Insulin induces tyrosine phosphorylation of the insulin receptor and SHC, and SHC/GRB2 association in cerebellum but not in forebrain cortex of rats. **Brain Res** **1999**;826:74-82.
38. Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr. D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. **Nature** **2000**;404:661-71.

39. Pereira da Silva M, Torsoni MA, Nourani HV, Augusto VD, Souza CT, Gasparetti AL, et al. Hypothalamic melanin-concentrating hormone is induced by cold exposure and participates in the control of energy expenditure in rats. **Endocrinology** 2003;144:4831-40.
40. Nandi A, Kitamura Y, Kahn CR, Accili D. Mouse models of insulin resistance. **Physiol Rev** 2004;84:623-47.
41. Snyder EE, Walts B, Perusse L, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. The human obesity gene map: The 2003 update. **Obes Res** 2004;12:369-439.
42. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. **Lancet** 2005;365:1415-28.
43. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: Structural commonalities among the methods. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:4426-33.
44. Prada PO, Zecchin HG, Gasparetti AL, Torsoni MA, Ueno M, Hirata AE, et al. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology** 2005;146:1576-87.
45. Araújo EP, de Souza CT, Gasparetti AL, Ueno M, Boschero AC, Saad MJ, et al. Short-term *in vivo* inhibition of insulin receptor substrate-1 expression leads to insulin resistance, hyperinsulinemia, and increased adiposity. **Endocrinology** 2005;146:1428-37.
46. Hileman SM, Pierroz DD, Masuzaki H, Bjorbaek C, El-Haschimi K, Banks WA, et al. 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;143:775-83.
47. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. **Lancet** 1996;348:159-61.
48. Banks WA, Jaspan JB, Huang W, Kastin AJ. Transport of insulin across the blood-brain barrier: Saturability at euglycemic doses of insulin. **Peptides** 1997;18:1423-9.
49. Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. **Diabetes** 2000;49:1525-33.
50. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4434-9.
51. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature** 1998;392:398-401.
52. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. **Am J Epidemiol** 2005;162:101-14.
53. Kosztolanyi G. Leprechaunism/Donohue syndrome/insulin receptor gene mutations: A syndrome delineation story from clinicopathological description to molecular understanding. **Eur J Pediatr** 1997;156:253-5.
54. Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H, Accili D, Cama A, McKeon C. Mutations in insulin-receptor gene in insulin-resistant patients. **Diabetes Care** 1990;13:257-79.
55. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. **Science** 2000;289:2122-5.
56. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. **J Clin Invest** 2000;105:1827-32.
57. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins in regulation of the immune response. **Annu Rev Immunol** 2004;22:503-29.
58. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. **J Biol Chem** 1999;274:30059-65.
59. Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzamelis I, Bjorbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. **Nat Med** 2004;10:734-8.
60. De Souza CT, Araújo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. **Endocrinology** 2005;146:4192-9.
61. Kohn LD, Wallace B, Schwartz F, McCall K. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system? **Endocrinology** 2005;146:4189-91.
62. Neel BG, Gu H, Pao L. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. **Trends Biochem Sci** 2003;28:284-93.
63. Zhang EE, Chapeau E, Hagihara K, Feng GS. Neuronal Shp2 tyrosine phosphatase controls energy balance and metabolism. **Proc Natl Acad Sci USA** 2004;101:16064-9.

Endereço para correspondência:

Lício A. Velloso
Departamento de Clínica Médica, FCM - UNICAMP
13083-970 Campinas, SP
E-mail: laveloso@fcm.unicamp.br