

LEPTINA: MAIS UM HORMÔNIO NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO*

INTRODUÇÃO

Tem sido mostrado que a leptina pode contribuir para regulação do metabolismo energético, comportamento no consumo de alimentos e reprodução em muitas espécies de animais ruminantes ou não, pode também participar de importantes eventos, inclusive a puberdade (WILLIAMS, 2002).

A leptina é uma proteína de 16 kDa produto do gene obeso (*ob*), secretada como um hormônio dos adipócitos, tem sido proposta de ser o "fator indefinível" ligando status metabólico e reprodução. A pesquisa com leptina iniciou-se nos anos 50 com ratos geneticamente obesos (*ob/ob*) que exibiam a síndrome que consistia de obesidade massiva, hiperfagia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, diabetes não dependente da insulina, intolerância ao frio e infertilidade. O código do gene do fator circulante que controla esta síndrome foi clonado em 1994 e em 1995 foi mostrado que a administração da proteína produto deste gene, a leptina, normalizou os sintomas associados com a doença.

Mutações na leptina ou seus genes receptores causam obesidade mórbida, infertilidade e resistência à insulina em roedores e humanos (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998).

A seqüência de aminoácidos do gene obeso é altamente conservada entre as espécies, sendo que a seqüência do ovino é cerca de 95,6; 92,8; 88,2; 83,6 e 82% idêntico ao bovino, suíno, humano, rato e camundongo, respectivamente (KUMAR et al., 1998).

LEPTINA SEUS RECEPTORES, SINAIS DE TRANSCRIÇÃO E PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO

A leptina tem origem na placenta e principalmente no tecido adiposo e tem como reguladores a massa de tecido adiposo e hormônios que agem na regulação do metabolismo energético (insulina e glicocorticóides) (EHRHARDT et al., 2001).

* Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal (VET00036) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da UFRGS pelo aluno EDUARDO CASTRO DA COSTA, no primeiro semestre de 2002. Professor da disciplina: Félix H. D. González.

Os receptores são encontrados na forma longa (OB-RI) e curta (OB-Rs). A forma longa é encontrada em várias regiões do cérebro e a forma curta nos demais tecidos (adiposo, gástrico, gônadas, placenta, etc.). O OB-RI é encontrado predominantemente nos núcleos arqueado, dorsomedial, ventromedial e paraventricular do hipotálamo, regiões-chave no controle do apetite e peso corporal. Em pequenas quantidades o OB-RI é encontrado também no pulmão, rim, fígado, tecido adiposo e células β do pâncreas. Seis isoformas (1 longa e 5 curtas) de receptores tem sido encontradas, todas tem idênticas regiões de ligação extracelular.

O receptor da leptina é semelhante aos receptores dos membros da família da citocina: hormônio do crescimento, prolactina, interleucina-6, fator estimulante da colônia de granulócitos (G-CSF) e fator inibidor da leucemia (LIF) (HOUSEKNECH et al., 1998; HOSSNER, 1998). Essa similaridade do receptor da leptina com a família de receptores classe I da citocina tem implicações nos mecanismos de sinalização de transcrição. Receptores classe I da citocina tipicamente necessitam atividade intrínseca da tirosina quinase e são ativados por formação de homo ou heterodímeros, os receptores da leptina formam homodímeros. Resumidamente, após a ligação da leptina ao receptor e homodimerização, a forma longa de receptor ativa a via Janus quinase (JAK)/STAT (signal transducers and activators of transcription) seguindo para a ativação do c-fos. A ativação do receptor da forma longa pode também fosforilar JAK direcionando para a ativação do substrato-1 do receptor da insulina (IRS-1) e MAPK (mitogen-activated protein kinase). A forma curta do receptor da leptina (OB-Rs) fosforila IRS-1 e conseqüentemente ativa MAPK. A ativação do MAPK precede a ativação da pp90 S6-Kinase S6-K (Figura 1) (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998).

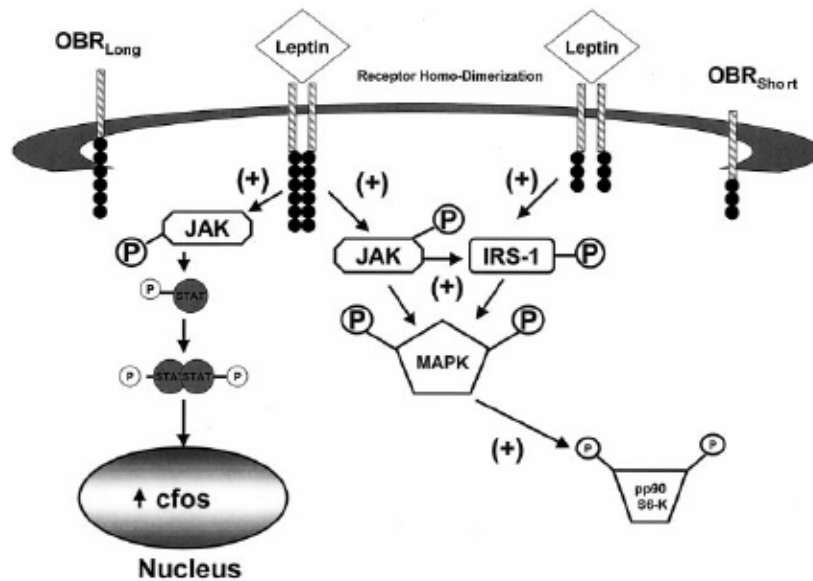


Figura 1. Esquema da ativação dos receptores da leptina (P- fosforilação, +- ativação) (Houseknecht & Portocarrero, 1998).

A forma curta era tida como não funcional, ou pouca capacidade de transcrição (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998). Ela é encontrada em alta concentração no plexo coróide, pulmão e rim. À forma curta do plexo coróide é atribuída a função de transportadora de proteína para permitir a passagem de leptina do soro através da barreira sangue-cérebro (HOSSNER, 1998).

O rim é o maior centro de catabolismo da leptina, sendo responsável por mais de 80% da remoção de leptina em humanos. A maioria da leptina circula ligada a proteínas transportadoras (binding protein), tem sido relatada alta correlação entre leptina na forma livre e obesidade em humanos, isto pode ocorrer por hiperleptinemia, que induz à resistência ou deficiência no sistema transporte ou ligação com o transportador.

A expressão do mRNA da leptina em humanos e roedores e o nível de leptina no sangue são correlacionados com o grau de gordura. As evidências indicam que a insulina tem papel importante na regulação da expressão da leptina *in vitro* e *in vivo*. A insulina aumenta a expressão do mRNA da leptina, enquanto a leptina reduz a secreção de insulina no pâncreas e a sua habilidade de regular a utilização da glicose (resistência à insulina). Isto estabelece um mecanismo de *feedback* negativo entre insulina e leptina, e existe ainda relação semelhante entre leptina e cortisol.

A expressão da leptina pode ser regulada indiretamente pelo hormônio do crescimento (GH), pois este altera a resposta do tecido adiposo à insulina. Verificou-se que em novilhos tratados com GH, houve incremento da concentração de GH e insulina,

mas não de cortisol ou ácidos graxos não esterificados. Verificaram ainda aumentos de mRNA de leptina e IGF-I no tecido adiposo (HOUSEKNECHT et al., 2000).

Além da insulina a alimentação regula severamente a expressão da leptina em suínos e roedores (CHEN et al., 1999).

O jejum causa redução dos níveis de mRNA da leptina, enquanto a injeção de insulina ou a realimentação restauram aos níveis normais. A insulino-regulação da leptina não é bem conhecida, mas em animais obesos a insulina parece não ser o regulador direto.

A forma que ocorre a ligação de fatores de transcrição específicos pode explicar a regulação endócrina da expressão do gene da leptina. Até o momento, muitos sítios de ligação de reguladores têm sido identificados, entre eles o C/EBP- α (CCAAT-enhancer binding protein), SP-1, glicocorticóides (GRE, cAMP, CREB) e PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ).

Mutações nos sítios de ligação para os promotores são muito importantes, pois a mutação em um sítio de ligação pode reduzir a atividade do promotor em 2 a 3 vezes. Quando muitos sítios de ligação sofrem mutação, eles tem um efeito aditivo na inibição da atividade do promotor, indicando que cada sítio contribui independentemente para a transcrição do gene da leptina.

Para total atividade do promotor da leptina é necessário o C/EBP- α , que são importantes fatores de transcrição que desempenham função na diferenciação e expressão gênica específica do adipócito. A insulina regula a ação do C/EBP por induzir esta expressão por fosforilação/desfosforilação.

A fosforilação/desfosforilação do C/EBP pode ser mais importante que mudanças nos níveis de mRNA ou síntese protéica na regulação da expressão do gene alvo. Nas células 3T3-L1, o bloqueio da P³⁸MAP quinase (ou MAPK) reduz o C/EBP fosforilado e inibe a diferenciação do adipócito, mas não reduz a expressão de C/EBP.

Um mecanismo de autoativação do C/EBP pode contribuir para continuação da expressão do C/EBP e manutenção da diferenciação terminal do adipócito. Estudos indicam evidências da autoativação. Uma indução externa de C/EBP é suficiente para ativar a expressão do gene endógeno sem estimulação hormonal. Isto indica que o mecanismo de ativação não pode ser estabelecido no pré-adipócito e portanto a expressão de C/EBP e da leptina depende da ajuda de um sinal extracelular (insulina) para manter os seus níveis de expressão. O estabelecimento da autoativação nos

adipócitos completamente diferenciados pode requerer um nível mínimo de autoativação. Estudos de CHEM e seus colegas (1999) indicam que a expressão da leptina não diminuiu pela remoção da insulina dos adipócitos que tiveram a diferenciação induzida por altos níveis de insulina. A expressão da leptina nestes adipócitos foi dependente da fosforilação da proteína mas independente da síntese protéica.

A sensibilidade dos adipócitos à insulina em relação à expressão da leptina e C/EBP é dependente dos níveis de insulina durante o enchimento dos pré-adipócitos. Baixos níveis de insulina causam sensibilidade, enquanto altos níveis causam a insensibilidade à insulina.

Sabe-se que em humanos e roedores a leptina se expressa também na placenta, os níveis de leptina no soro aumentam durante a gestação. Em humanos, a expressão do mRNA da leptina na placenta é 100 vezes menor que no tecido adiposo.

LEPTINA E A REGULAÇÃO DO CONSUMO

O mecanismo pelo qual a sensação de saciedade ocorre após o consumo de alimentos, ainda não foi bem definido. Segundo YONEKURA e seu grupo de pesquisa (2001), muitos peptídeos secretados do trato gastrointestinal têm sido mostrados para suprimir o consumo. Um deles é a colecistoquinina (CCK), que é secretada das células I do duodeno após a ingestão de alimentos, sendo atribuído à este hormônio o controle do consumo exercido a curto prazo via receptores. Outro peptídeo envolvido é a leptina circulante e, segundo os pesquisadores, a sensação de saciedade induzida por ela parece ser somente a longo prazo.

A secreção de leptina gástrica é causada por um incremento da secreção de CCK estimulada pela alimentação. Acredita-se que exista um mecanismo sinérgico e funcional entre leptina e CCK, resultando um controle do consumo a curto prazo. SANSINANEA e colaboradores (2001), relataram que o nível de leptina no soro aumenta no período pós-prandial em novilhas Hereford com diferentes taxas de ganho de peso em função de diferentes níveis nutricionais. Estes autores encontraram ainda que o nível médio de leptina no soro durante 60 dias de alimentação não variou entre os animais que ganhavam 0,27; 0,31 e 0,80 kg/cab/dia.

Nos ruminantes, alguns estudos sobre CCK mostram que ela induz à supressão do consumo assim como nos não-ruminantes. Já os receptores do mRNA da leptina não

foram detectados em nenhum dos quatro compartimentos gástricos, mas ao contrário dos não-ruminantes, foram detectados no duodeno dos ruminantes possivelmente regulando o consumo a curto prazo.

A ausência da expressão da leptina no rúmen, retículo, omaso e abomaso parece estar relacionada com o desenvolvimento da flora ruminal.

Nos pré-ruminantes lactentes, o mRNA da leptina e seus receptores estão presentes nos sistema gástrico e então a leptina pode exercer o controle do consumo, assim como nos não-ruminantes. A expressão da leptina cessa quando começa a produção de ácidos graxos voláteis (AGV) após o desmame com a mudança da dieta e em função da idade. Em terneiros recebendo dieta à base de leite, detectou-se a expressão da leptina até o duodeno, porém quando houve a infusão de AGV no rúmen, mantendo-se a dieta á base de leite ou então procedeu-se com o desmame, não houve expressão do mRNA da leptina nem de receptores de mRNA da leptina até o abomaso, só no duodeno.

Os autores supracitados colocam que o mecanismo de interação sinérgica entre colecistoquinina e leptina gástrica na regulação do consumo de alimentos muda quando mudam as condições nutricionais no desmame.

Além da ação periférica, a leptina também age sobre o sistema nervoso central, a ação sobre o consumo é mediada a nível de hipotálamo sendo os neuropeptídeos Y (NPY) identificados em muitos eventos de regulação do consumo e termogênese induzidos pela leptina.

O NPY é potente estimulador do consumo, inibidor da termogênese e aumenta as concentrações de insulina e glicocorticóides no plasma (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998). Provavelmente, a leptina age centralmente inibindo os efeitos do NPY por inibição da síntese ou secreção no núcleo arqueado do hipotálamo, porém os efeitos não estão bem definidos, pois outros neuropeptídeos hipotalâmicos estão envolvidos na regulação do consumo (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998; SANSINANEIA et al., 2001). Outros potenciais mediadores da ação da leptina no hipotálamo mediobasal incluem a propiomelanocortina (POMC), hormônio estimulador da melanocortina (α -MSH) e peptídeo agouti-relacionado (AGRP).

Aumentos de consumo de alimentos no final da gestação e durante a lactação são observados freqüentemente associados ao balanço de energia negativo. Associado a isto verifica-se redução do tecido adiposo e diminuição da expressão dos receptores do mRNA da leptina assim como redução da concentração de leptina no plasma. Nesta

fase, o NPY aumenta nos núcleos arqueado e ventromedial do hipotálamo resultando na ativação das vias orexigênicas e atenuando os efeitos anorexigênicos promovidos pela melanocortina e CART (cocaine and amphetamine regulated transcript), este incremento do consumo é chamado hiperfagia da lactação (SORENSEN et al., 2002).

Cordeiras com infusão intracerebroventricular de leptina e alimentação de manutenção tiveram o consumo reduzido do 3º para o 7º dia de experimento, enquanto as submetidas à restrição alimentar (38% da manutenção) não tiveram mudanças no consumo (MORRISON et al., 2001). Isto confirma que a regulação do consumo por ação da leptina envolve outros hormônios e mediadores.

A LEPTINA E O METABOLISMO ENERGÉTICO

A expressão da leptina em animais bem alimentados reflete a quantidade de gordura e o tamanho do adipócito. A leptina tem sido apontada como sinalizador da quantidade de gordura de reserva estocada no corpo para o sistema nervoso central, principalmente o hipotálamo, este por sua vez envia sinais para uma rede neural responsável pela homeostase da energia fazendo mudanças no consumo ou gasto de energia para manter o organismo em equilíbrio (Figura 2) (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998; SANSINANEA et al., 2001).

A leptina estimula a produção de glicose hepática, isto foi verificado pelo seu efeito de aumento da atividade da glicose-6-fosfatase. Também tem sido visto que este hormônio provavelmente limite a formação hepática de triglicerídeos pela facilitação da entrada de ácidos graxos livres na mitocôndria e sua β -oxidação. Estes efeitos são sempre dependentes da condição energética do organismo (SANSINANEA et al., 2001).

Trabalhando com duas linhagens de ovinos, durante 15 anos, uma selecionada para alta gordura de cobertura e gordura na carcaça (29,3%) e outra para pouca gordura de cobertura e gordura na carcaça (21,2%), KUMAR e colaboradores (1998) encontraram que o nível de mRNA de leptina em relação ao RNA total foi cerca de duas vezes maior nos animais mais gordos sob alimentação. Em jejum, os níveis foram mais baixos mas a relação entre gordos e magros foi mantida. Isto indica que a seleção não alterou o mecanismo de regulação de expressão da leptina.

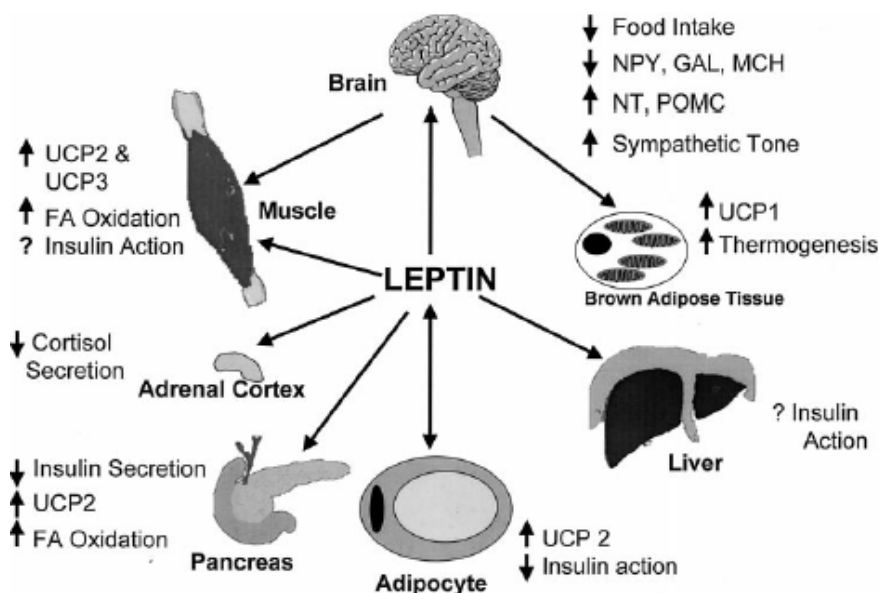


FIGURA 2 - Esquema da ação da leptina sobre a homeostase energética: mecanismo central e periférico.

A leptina é secretada pelos adipócitos e age de modo autócrino para incrementar a expressão de UCP 2 (*uncoupling protein 2*) e atenua a ação da insulina. A leptina age sobre o hipotálamo para controlar o consumo de alimentos, termogênese, e ação reguladora da insulina sobre a expressão e secreção de múltiplos neurotransmissores incluindo neuropeptídeo Y (NPY), galanina (GAL), e hormônio concentrador de melanina (MCH). Leptina também aumenta neurotensina (NT) e propiomelanocortina (POMC) e aumenta o tônus simpático. Leptina aumenta a oxidação de ácidos graxos, e regula UCP2 and UCP3 no músculo esquelético. A síntese e secreção de cortisol é inibida pelo tratamento com leptina. Leptina inibe secreção de insulina, regula a UCP 2, e aumenta a oxidação de ácidos graxos no pâncreas. No fígado, a ação da leptina sobre a ação da insulina é incerta. No tecido adiposo marrom (BAT), a leptina regula UCP1, com incrementos na termogênese. (1, aumento; 2, diminui; ?, desconhecido/incerto) (HOUSEKNECHT & PORTOCARRERO, 1998).

Em cordeiros, a produção de calor a partir do tecido adiposo marrom pode estar regulada por mudanças na secreção de prolactina e leptina após o nascimento (STEPHENSON et al., 2001). As elevadas concentrações de leptina no leite nos estágios iniciais da lactação, podem prover um mecanismo para termorregulação, saciedade e controle endócrino da homeostasia do neonato (MCFADIN et al., 2002). A administração de leptina em cordeiros recém nascidos aumenta a temperatura retal e aumenta a velocidade de desaparecimento do tecido adiposo marrom (MOSTYN et al., 2001). As concentrações de leptina no soro sanguíneo e no leite da ovelha após o parto variam, atingindo o nível máximo 24 horas após o parto e o nível mínimo 5 dias após o parto. A leptina no soro sanguíneo do cordeiro correlaciona-se positivamente com a

leptina no leite, atingindo o nível máximo aos 5 dias de idade e nível mínimo aos 19 dias.

LEPTINA E A REPRODUÇÃO

Segundo SPICER (2001), a descoberta da leptina foi feita em camundongos geneticamente obesos, deficientes em leptina e estéreis. A injeção intraperitoneal de leptina exógena eliminou os defeitos de esterilidade e machos e fêmeas tiveram o seu sistema reprodutivo ativado.

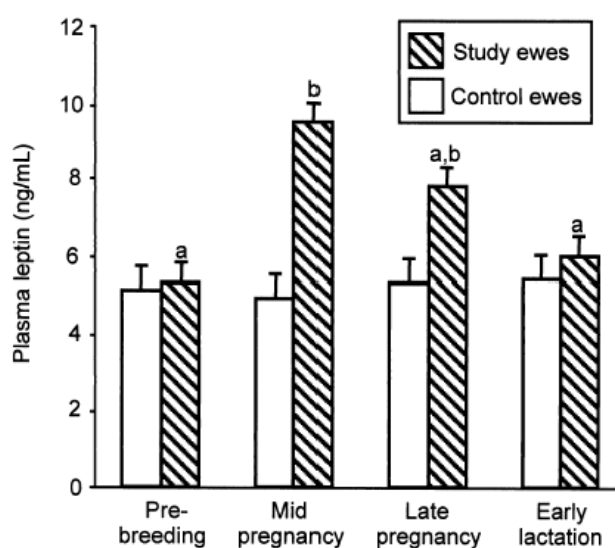


Figura 3. Concentração de leptina no plasma de ovelhas em reprodução (*study ewes*) ou vazias (*control ewes*) sob equilíbrio energético (EHRHARDT et al., 2001).

A leptina parece ser o elo entre a condição nutricional e a reprodução, ela age centralmente no eixo hipotálamo-hipófise através de seus receptores e do NPY; periféricamente, a leptina tem efeito direto sobre as gônadas (WILLIAMS et al., 2002).

No útero de ratos e camundongos não foi detectado mRNA da leptina, porém os receptores sim, e são 2,7 vezes mais numerosos durante a gestação. Trabalhando com ovelhas da raça Karakull, EHRHARDT e colaboradores (2001) nutriram ovelhas prenhes para que os tecidos não envolvidos na gestação estivessem em equilíbrio energético afim de não ocorrerem mudanças no metabolismo energético e tecido adiposo e verificaram que a leptina no plasma materno aumentou de 5,3 para 9,5 ng/ml desde o período pré-encarneamento até a metade da gestação (50-60 dias após concepção), a partir daí, os níveis declinaram até o parto e início da lactação (Figura 3).

O acréscimo da leptina no plasma até a metade da gestação foi acompanhado por um aumento de 2,3 vezes a expressão do gene da leptina no tecido adiposo materno e tendeu a se manter até o final da gestação. Essas variações não foram correlacionadas com a habilidade da insulina promover a utilização de glicose.

O mecanismo que altera os níveis de leptina no plasma em ovelhas gestantes em equilíbrio energético é desconhecido. A ação da leptina em aumentar a sensibilidade à insulina em indivíduos normais e atenuar a resistência à insulina em obesos e lipodistróficos é reconhecida por muitos pesquisadores. Os autores supõem que a leptina pode agir como um redutor da resistência à insulina desenvolvida durante a gestação, esta resistência tem o objetivo de diminuir a utilização da glicose tornando-a disponível ao feto. Com menores concentrações de leptina da metade da gestação em diante a resistência à insulina seria maior e mais glicose seria dirigida ao feto, isto concorda com o maior crescimento do feto no terço final da gestação observada em inúmeras espécies, inclusive em humanos.

Em ovelhas bem alimentadas, o nível de leptina circulante correlaciona-se negativamente com o peso ao nascer, peso de placenta/cotilédone e número de cotilédones. O fato de haver receptores para leptina na placenta, indica que ela é relacionada à partição de nutrientes no crescimento placentário e/ou fetal (THOMAS et al., 2001).

No ovário bovino, a leptina antagoniza diretamente o efeito estimulatório da insulina sobre a esteroideogênese das células granulosas e teca, causando redução na secreção de estradiol. Na ausência da insulina, a leptina tem pequeno ou nenhum efeito sobre esteroideogênese das células granulosas. A leptina tem maior efeito inibidor da insulina nas células granulosas não diferenciadas, o número de receptores da leptina nas células granulosas pode decrescer à medida que os folículos crescem e se desenvolvem, resultando em folículos de Graafe menos sensíveis aos efeitos negativos da leptina.

Estudos em bovinos indicam que o efeito inibitório da ação da leptina sobre a insulina não é por meio da inibição direta da ligação da insulina com o seu receptor. A leptina atenua a fosforilação da tirosina no receptor do substrato-1 da insulina em cultura de células e altera a sensibilidade da insulina em ratos.

A leptina pode ter efeito inibitório ou estimulatório sobre a liberação de GnRH e este efeito pode ser dependente da dose, meio de cultura, espécie ou sexo. Hipoteticamente, uma vez encontrado o nível mínimo de leptina, é como um gatilho

para iniciar a secreção de gonadotrofinas no hipotálamo-hipófise, enquanto altos índices de leptina não têm efeito (obesidade).

O NPY é o principal mediador da leptina no hipotálamo para regular LH e somatotrofinas (WILLIAMS et al., 2002). Trabalhos indicam efeitos estimulatório ou inibitório do NPY sobre LH, dependendo da espécie e condição corporal. Embora o NPY possa estimular a liberação de LH em ratos sob dieta normal, estes efeitos são maiores durante o estresse nutricional tanto em ruminantes como em monogástricos. Sob estas condições, a expressão dos receptores da leptina é suprimida enquanto os receptores do NPY são elevados. Isto resulta em supressão de liberação de LH e alteração do comportamento ingestivo.

Segundo WILLIAMS e colaboradores (2002), os receptores da leptina têm sido encontrados no arco do hipotálamo e núcleo ventromedial em todas as espécies que já foram estudadas, áreas envolvidas no comportamento ingestivo, reprodução e crescimento. Tem sido proposto que a leptina pode sinalizar os neurônios que contém GnRH diretamente. Porém pequena co-expressão entre neurônios que contém GnRH e receptores da leptina tem sido observada. É mais provável que a leptina exerça seus efeitos via rede neural através dos NPY e POMC (Figura 4).

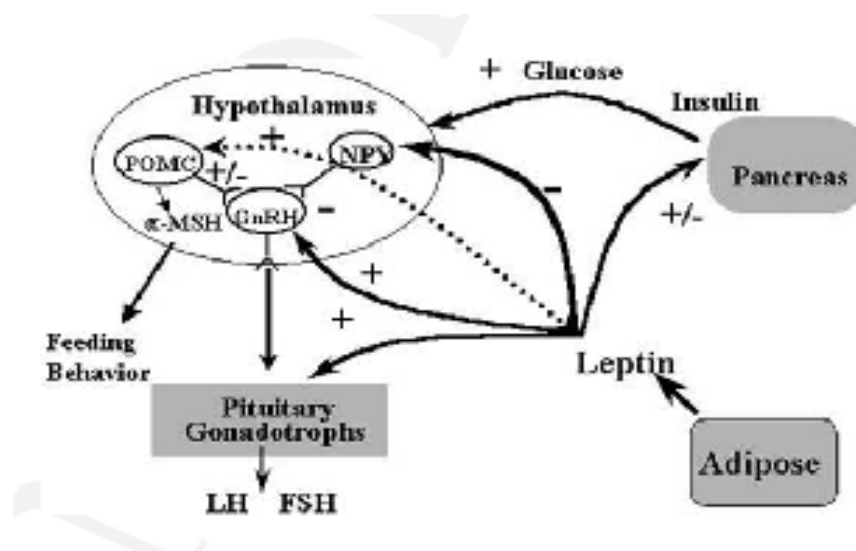


Figura 4 - Esquema de ação da leptina sobre o pâncreas eixo hipotálamo-hipófise (WILLIAMS et al., 2002).

A infusão cerebroventricular de insulina (INS) ou insulina e glicose (INS+GLI) em ovelhas subalimentadas (30% do NRC) causou aumento na concentração de LH no

soro (DANIEL et al., 2000). Apesar do consumo de alimentos não ter sido avaliado, no 5º dia de infusão os autores perceberam hipofagia ao observar o consumo de alimentos em relação ao baixo estado corporal dos animais e à elevada concentração de receptores do NPY ao início do experimento. A expressão do mRNA do NPY não foi alterado assim como a concentração de insulina no soro, porém a expressão do mRNA da leptina foi drasticamente reduzido à nível de hipotálamo com a infusão de INS+GLI; tendeu a ser reduzida com infusão de INS e permaneceu inalterada com a infusão de GLI.

Parece que a presença de glicose no cérebro estimula a sua atividade diretamente por fornecimento de energia, potencializando a ação da insulina na regulação de peptídeos como a leptina e o fator liberador de corticotropinas, que por sua vez tem efeito inibitório do consumo e liberador de gonadotrofinas.

MORRISON e colaboradores (2002) colocam que a infusão cerebroventricular de leptina tem um poderoso efeito supressor de consumo em cordeiros bem alimentados quando contrasta com os resultados de seu experimento com infusão periférica de leptina em cordeiros bem alimentados. Neste experimento, não foi verificada mudança no consumo de alimentos, insulina, cortisol, IGF-1, tiroxina, LH, ou GH quando comparados com animais que sofreram infusão de solução salina. Após 10 dias de infusão crescente de leptina o nível no sangue foi 9 vezes maior nos animais tratados, a inalteração dos parâmetros avaliados frente a infusão de leptina pode ser efeito de um mecanismo de resistência desenvolvido.

A leptina no soro aumenta durante a puberdade em humanos, após a puberdade ela se mantém nas fêmeas e decresce nos machos devido à inibição da secreção da leptina pela testosterona (SPICER, 2001). A concentração sistêmica de leptina em neonatos é significativamente correlacionada com peso ao nascer.

Em novilhas, os níveis de leptina aumentaram linearmente desde 16 semanas até a 1ª ovulação, atingindo a maturidade sexual com 1 ano de idade. Os níveis de leptina correlacionaram-se muito bem com o peso corporal (WILLIAM et al., 2002).

Curto período de jejum (2-3 dias) pode não ter efeito de redução na frequência de pulsos de LH em vacas adultas previamente bem alimentadas em função da fermentação ruminal que pode remanescer por longos períodos após a última alimentação e em função das reservas de energia. Já em novilhas, curtos períodos de jejum causam reduções do mRNA da leptina no tecido adiposo assim como os níveis de leptina circulante, IGF-1, insulina e reduz a frequência dos pulsos de LH. Nesta

categoria, o nível crítico de leptina circulante é atingido mais facilmente (WILLIAMS et al., 2002).

A LEPTINA E O CRESCIMENTO

A leptina é um dos peptídeos liberadores de hormônio do crescimento (GHRPs), assim como o NPY, que é estimulante tanto de hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) como de somatostatina (SS) que inibe a liberação do hormônio do crescimento (GH). A leptina estimula a liberação de GH via GHRH, pois o efeito estimulatório da leptina é pequeno na presença de anticorpos para GHRH.

O GH é vital para a regulação do peso e do metabolismo dos lipídios. Aumento de GH estimula a síntese protéica em quanto o decréscimo de GH estimula a síntese de lipídios. Um mecanismo de *feedback* é estabelecido entre leptina, NPY e GH na regulação do metabolismo. Quando existem estoques de tecido adiposo no organismo, o incremento da produção de leptina ativa a liberação de GHRH e inibe a ação do NPY sobre a liberação de GHRH mas também de SS e ainda o seu efeito estimulatório sobre o apetite. Com o GH alto a mobilização de lipídios e a inibição de sua síntese baixam as reservas e os níveis de leptina, que por sua vez deixa de agir sobre o NPY (MCMAHON et al., 2001).

Um experimento foi conduzido por KAWAKITA e colaboradores (2001) com o objetivo de avaliar a segurança de predizer o grau de marmoreio no músculo *longissimus dorsi* (gordura visualizada entre as fibras musculares, é a característica principal para o mercado de carnes japonês) através dos níveis de leptina no plasma durante a terminação dos 19 aos 27 meses, porém a correlação entre estas duas características não foi significativa. Também não houve correlação entre o nível de leptina no plasma e percentagem de gordura no músculo ou espessura de gordura de cobertura. Os níveis de incremento de leptina no plasma correlacionaram-se bem com o conteúdo de gordura no músculo somente durante o período de crescimento dos 11 aos 19 meses (Figura 5). O aumento da gordura de cobertura por efeito da dieta é mais pela hiperplasia que por hipertrofia. Recentes estudos mostram que o aumento da expressão da leptina é em resposta à hipertrofia dos adipócitos.

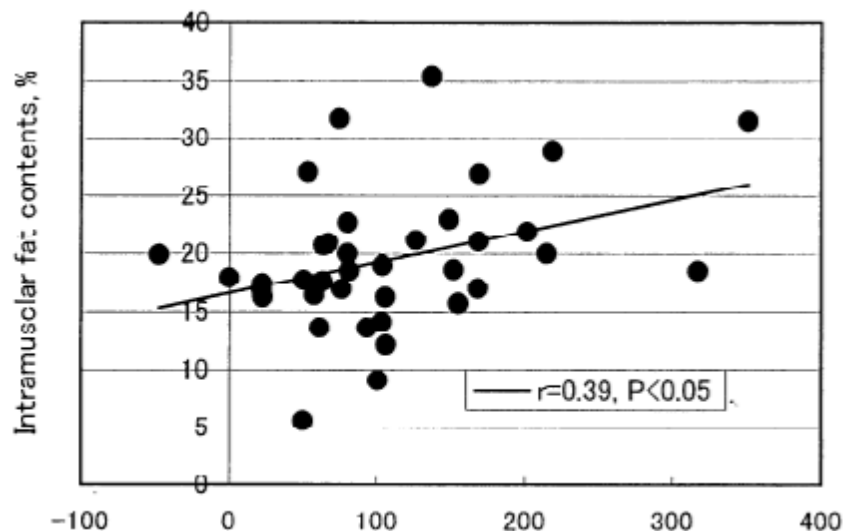


Figura 5 - Grau de incremento de leptina no plasma de novilhos dos 11 aos 19 meses de idade em função da percentagem de lipídios intramuscular (*longissimus dorsi*) (KAWAKITA et al., 2001).

Alguns autores encontraram correlações positivas entre leptina no plasma e gordura de cobertura e marmoreio. O nível de leptina nos tecidos pode vir a ser mais uma ferramenta de manejo na determinação da composição corporal, desde que se estabeleçam relações entre estas características para diferente raça, idade, estado sexual e intensidade de terminação, podendo-se assim construir modelos matemáticos para se estimar o melhor momento de abate para um desejado grau de gordura.

VEGA e colaboradores (2002) relacionaram o peso vivo de novilhos da raça Holandês, dos 52 aos 695 kg, com níveis de leptina e IGF-1 no plasma, as relações obtidas ajustaram-se à equações quadráticas, sendo que a relação entre leptina e peso vivo teve forma côncava, com a leptina aumentando com a idade, já a curva que descreveu a relação entre peso vivo IGF-1 teve forma convexa. Os autores comentam que o incremento de leptina espelhou o aumento do grau de acabamento.

A LEPTINA E A GLÂNDULA MAMÁRIA

A concentração de leptina nos fluidos e tecidos corporais passa por grandes mudanças durante a lactação e gestação. A concentração leptina encontrada no leite humano é maior no leite integral que no desnatado e é bem correlacionada com a massa

de tecido adiposo e concentração no plasma materno. A leptina do leite é produzida pelo epitélio da glândula mamária e está associada aos glóbulos da gordura do leite, pois o precipitado ácido do leite apresenta altos sinais da presença da leptina (SMITH & SHEFFIELD, 2001). Ainda não foi determinado quanto da leptina do leite é originada da síntese do epitélio da glândula mamária ou da circulação materna.

O epitélio da glândula mamária responde á ação da insulina e IGF-1 com aumentos na produção de leptina, porém em doses altas esta resposta não é observada. O fato do epitélio da glândula mamária ter receptores para leptina indica que esta pode ter ação moduladora sobre o seu funcionamento e desenvolvimento. Ratas deficientes em leptina que tem somente a gestação induzida por doses de leptina não apresentam lactação. Além disto, a influência da leptina no uso da glicose e metabolismo intermediário sugere que a leptina é um mediador autócrino do metabolismo mamario.

Como a glândula mamária produz uma série de fatores bioativos conhecidos no desenvolvimento neonatal, é possível que a leptina do leite tenha ação sobre o metabolismo energético e apetite do neonato (SMITH & SHEFFIELD, 2001).

Na glândula mamária ovina, a secreção de leptina varia durante a gestação e lactação, sendo maior aos 80 dias de gestação e decrescendo até o parto e lactação. Durante este período, a locação da proteína da leptina muda dentro da glândula, sendo localizada no tecido adiposo no início da gestação, nas células epiteliais após total diferenciação antes do parto e nas células mioepiteliais após o parto (BONNET et al., 2002).

CONCLUSÕES

O conhecimento deste novo hormônio, a leptina, desencadeou uma grande produção científica a respeito e o mosaico de conhecimentos ainda está sendo formado. Porém, uma série de associações podem ser feitas com os conhecimentos gerados para esclarecer muitos dos mecanismos que antes eram incompletos.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

BONNET, M.; GOURDOU, I.; LEROUX, C. 2002. Leptin expression in the ovine mammary gland: putative sequential involvement of adipose, epithelial, and myoepithelial cells during pregnancy and lactation. **Journal of Animal Science**. 80(3)723-728.

- CHEN, X.-L.; DEAN, R.G.; HAUSMAN, G.J. 1999. Expression of leptin mRNA and CCAAT-enhancer binding proteins in response to insulin deprivation during preadipocyte differentiation in primary cultures of porcine stromal-vascular cells. **Domestic Animal Endocrinology**. 17:389–401.
- DANIEL, J.A.; THOMAS, M.G.; HALE, C.S. et al. 2000. Effect of cerebroventricular infusion of insulin and (or) glucose on hypothalamic expression of leptin receptor and pituitary secretion of LH in diet-restricted ewes. **Domestic Animal Endocrinology**. 18:177–185.
- DANIEL, J.A.; WHITLOCK, B.K.; BAKER, J.A. et al. 2002. Effect of body fat mass and nutritional status on 24-hour leptin profiles in ewes. **Journal of Animal Science**. 80(4):1083-1089.
- EHRHARDT, R.A.; SLEPETIS, R.M.; BELL, A.W. et al. 2001. Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. **Domestic Animal Endocrinology**. 21:85–96.
- HOSSNER, K.L. 1998. Cellular, molecular and physiological aspects of leptin: potential application in animal production. **Canadian Journal of Animal Science**. 78:463-472.
- HOUSEKNECHT, K.L.; BAILE, C.A.; MATTERI, R.L. et al. 1998. The biology of leptin: A review. **Journal of Animal Science**. 76:1405-1420.
- HOUSEKNECHT, K.L.; PORTOCARRERO, C.P. 1998. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. **Domestic Animal Endocrinology**. 15(6):457– 475.
- HOUSEKNECHT, K.L.; PORTOCARRERO, C.P.; JI, S. et al. 2000. Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-I expression.. **Journal Endocrinology**. 164(1):51– 57.
- Kawakita, Y.; ABE, H.; HODATE, K. et al. 2001. The relation between plasma leptin concentrations and carcass lipid contents in Japanese Black steers. **Livestock Production Science**. 73:25–34.
- KUMAR, B.; FRANCIS, S.M.; SUTTIE, J.M. et al. 1998. Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. **Comparative Biochemistry and Physiology**. Part B 120:543–548.
- MCFADIN, E.L.; MORRISON, C.D.; BUFF, P.R. et al. 2002. Leptin concentrations in periparturient ewes and their subsequent offspring. **Journal of Animal Science**. 80(3):738-743.
- MCMAHON, C.D.; RADCLIFF, R.P.; Lookingland, K.J. et al. 2001. Neuroregulation of growth hormone secretion in domestic animals. **Domestic Animal Endocrinology**. 20:65–87.
- MORRISON, C.D.; DANIEL, J.A.; HOLMBERG, B.J. et al. 2001. Central infusion of leptin into well-fed and undernourished ewe lambs: effects on feed intake and serum concentrations of growth hormone and luteinizing hormone. **The Journal of Endocrinology**. 168(2):317-324.
- MORRISON, C.D.; WOOD, R.; MCFADIN, E.L. et al. 2002. Effect of intravenous infusion of recombinant ovine leptin on feed intake and serum concentrations of GH, LH, insulin, IGF-1, cortisol, and thyroxine in growing prepubertal ewe lambs. **Domestic Animal Endocrinology**. 22:103–112.
- MOSTYN, A.; KEISLER, D.H.; WEBB, R. et al. 2001. The role of leptin in the transition from fetus to neonate. **The Proceedings of the Nutrition Society**. 60(2):187-194.
- SANSINANE, A.S.; CERONE, S.I.; ZONCO, I. et al. 2001. Serum leptin levels in cattle with different nutritional conditions. **Nutrition Research**. 21:1045–1052.
- SMITH, J.L.; SHEFFIELD, L.G. 2002. Production and regulation of leptin in bovine mammary epithelial cells. **Domestic Animal Endocrinology**. 22:145–154.
- SORENSEN, A.; ADAM, C.L.; FINDLAY, P. et al. 2002. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**. 2(4):1227-1235.

- SPICER, L.J. 2001. Leptin: a possible metabolic signal affecting reproduction. **Domestic Animal Endocrinology**. 21:251–270.
- STEPHENSON, T; BUDGE, H; MOSTYN, A. et al. 2001. Fetal and neonatal adipose maturation: a primary site of cytokine and cytokine-receptor action. **Biochemical Society Transactions**. 29(2):80-85.
- THOMAS, L.; WALLACE, J.M.; AITKEN, R.P. et al. 2001. Circulating leptin during ovine pregnancy in relation to maternal nutrition, body composition and pregnancy outcome. **The Journal of Endocrinology**. 169(3)465-476.
- VEGA, R.A.; LEE, H.G.; KUWAYAMA, H. et al. 2002. Age-related changes in plasma leptin from early growing to late Finishing stages of castrated Holstein steers: Utilizing multi-species leptin RIA. **Asian-Australasian Journal of Animal Sciences**. 15:(5)725-731.
- WILLIAMS, G.L.; AMSTALDEN, M.; GARCIA, M.R. et al. 2002. Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. **Domestic Animal Endocrinology**. 5345:1–11.
- YONEKURA, S.; KITADE, K.; FURUKAWA, G. et al. 2002. Effects of aging and weaning on mRNA expression of leptin and CCK receptors in the calf rumen and abomasum. **Domestic Animal Endocrinology**. 22:25–35.