

LEPTINA

Mecanismos regulatórios, controle energético e obesidade

A obesidade é uma doença crônica multifatorial de etiologia complexa, resultante da ruptura crônica entre a ingestão e o gasto energético, envolvendo fatores genéticos, ambientais, de estilo de vida e emocionais. Indivíduos obesos apresentam risco aumentado de complicações crônicas relacionadas à obesidade.

O tecido adiposo é a principal reserva de energia do corpo. Em mamíferos, existem dois tipos de tecido adiposo: branco e marrom, ambos diretamente regulados pelo sistema nervoso autônomo. A inervação simpática está principalmente relacionada às ações catabólicas, como a lipólise, mediada pela atividade dependente do receptor β -adrenérgico da enzima lipase hormônio-sensível. Por outro lado, a ativação parassimpática está envolvida em efeitos anabólicos, como a captação de glicose e ácidos graxos estimulada pela insulina.

Evidências demonstraram que o tecido adiposo também desempenha um papel importante na integração de sinais endócrinos, metabólicos e inflamatórios para controlar a homeostase energética, por meio da produção de uma variedade de proteínas bioativas, denominadas coletivamente de “adipocinas”, que incluem: leptina, adiponectina, resistina, visfatina, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), inibidor de plasminogênio tipo 1, entre outras. Algumas dessas estão associadas à disfunção metabólica e obesidade.

PAPEL DA LEPTINA NA OBESIDADE - DESCOBERTA E MODELOS EXPERIMENTAIS

A leptina foi identificada a partir de estudos com camundongos geneticamente obesos das cepas ob/ob e db/db, que pesam cerca de três vezes mais do que animais selvagens. Esses estudos mostraram que:

- A cepa ob/ob não produzia um fator circulante derivado do tecido adiposo.
- A cepa db/db produzia esse fator, mas seu organismo não respondia a ele.
- Quando o sangue de camundongos db/db era transfundido para ob/ob, os animais ob/ob perdiam peso, demonstrando que o cérebro deles respondia ao fator ausente em seu próprio organismo.

Somente em 1994, o grupo do Dr. Jeffrey Friedman (Rockefeller University) identificou e clonou o gene desse fator, chamado leptina (do grego leptos, magro). A leptina humana apresenta 84% de homologia com a de camundongos. A administração de leptina recombinante em animais ob/ob induziu perda de peso e redução da ingestão alimentar, confirmando seu papel fisiológico.

CARACTERÍSTICAS GERAIS

A leptina é um hormônio proteico de 16 kDa e 167 aminoácidos, produzida principalmente pelo tecido adiposo branco. Seus níveis circulantes:

- São proporcionais à quantidade de tecido adiposo, especialmente ao subcutâneo (maior expressão que no visceral).
- Também são citados outros locais de produção como: placenta, estômago, músculo, medula óssea e cérebro.

FISIOLOGIA DA LEPTINA

A secreção da leptina é pulsátil e segue ritmo circadiano.

- Apresenta dimorfismo sexual: mulheres têm níveis mais altos devido a maior expressão no tecido subcutâneo, estímulo estrogênico e efeito inibitório da testosterona sobre sua síntese.
- Fatores que reduzem a expressão de leptina: jejum, exercício físico moderado, exposição ao frio, catecolaminas, hormônios tireoidianos.
- Fatores que aumentam a expressão: realimentação após jejum, glicocorticoides, insulina.

RECEPTORES DE LEPTINA E VIAS DE SINALIZAÇÃO

A leptina age ligando-se ao receptor LEP-R, pertencente à família dos receptores de citocinas. Existem múltiplas isoformas (LEP-Ra a LEP-Rf): variantes curtas, longas e secretoras. A isoforma LEP-Rb é a principal responsável pela sinalização hipotalâmica.

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté – SP  (12)3621-2331  (12)99778-6844
Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 17:00 e aos sábados de 07:00 às 11:00
www.proexame.com.br
lab@proexame.com.br

A ligação da leptina ao LEP-Rb ativa diversas vias: JAK2/STAT3 e STAT5; IRS/PI3K; SHP2/MAPK; AMPK/ACC. E o sistema de feedback negativo envolve: SOCS3, que inibe a via JAK2/STAT3; PTP1B, que reduz a sinalização da leptina. Esses mecanismos garantem o controle fino da homeostase energética.

AÇÃO CENTRAL DA LEPTINA

A leptina exerce efeito primariamente no hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado (ARC) e hipotálamo ventromedial (VMH). Principais ações:

- Inibição dos neurônios orexígenos: Neuropeptídeo Y (NPY) e Peptídeo relacionado ao agouti (AgRP)
- Ativação de neurônios anorexígenos: Produtores de POMC (pró-opiomelanocortina) e Estímulo a outros peptídeos anorexígenos, como CRH.

O resultado final é: redução da ingestão alimentar; aumento do gasto energético; efeitos catabólicos sustentados.

Modelos animais deficientes em leptina (ob/ob) ou no receptor LepRb (db/db) desenvolvem: hiperfagia; obesidade mórbida; infertilidade; baixa estatura.

Em humanos, deficiência congênita de leptina ou mutações de perda de função do receptor produzem fenótipos semelhantes.

LEPTINA NA OBESIDADE COMUM E RESISTÊNCIA À LEPTINA

Na obesidade comum (poligênica), os níveis de leptina são elevados, indicando hiperleptinemia com resistência à leptina. Há:

- Aumento da expressão gênica da leptina no tecido adiposo.
- Forte correlação entre níveis de leptina e massa de gordura corporal.

A resistência à leptina é definida como o estado em que os efeitos da leptina sobre ingestão, termogênese e peso corporal estão diminuídos, apesar de altas concentrações circulantes. Principais mecanismos:

- Transporte reduzido pela barreira hematoencefálica
- Diminuição dos receptores LEP-R ou falhas pós-receptor
- Redução da resposta neuronal regional
- Resistência seletiva à leptina (SLR) – algumas vias permanecem sensíveis enquanto outras se tornam resistentes

Assim, embora níveis baixos de leptina estimulem vigorosamente a alimentação (mecanismo evolutivamente conservado), níveis elevados em ambiente obesogênico não conseguem suprimir adequadamente o comportamento alimentar. Nesse contexto moderno — abundância calórica e alimentos altamente palatáveis — a sinalização da leptina torna-se mal adaptativa, contribuindo para manutenção e progressão da obesidade.

CONCLUSÃO

A descoberta da leptina aprimorou a compreensão da fisiologia nutricional e forneceu ferramentas moleculares para o estudo dos mecanismos subjacentes ao comportamento alimentar, à homeostase energética, à regulação neuroendócrina e a outros sistemas. A leptina é um hormônio-chave no controle do balanço energético, integrando sinais metabólicos com circuitos hipotalâmicos e extra hipotalâmicos. Sua ação envolve regulação transcricional, plasticidade sináptica, sinalização simpática e interações com diversos fatores hormonais, genéticos e epigenéticos. Na obesidade, a prevalência de hiperleptinemia associada à resistência à leptina compromete o controle homeostático do peso corporal, evidenciando a complexidade dos mecanismos fisiológicos e clínicos envolvidos.

Edição 12. Dezembro/2025
Assessoria Médica – Lab Rede

Referência:

- 1) Negrão AB, Licinio J. Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios. Arq Bras Endocrinol Metab 2000; 44/3:205-14.
- 2) Obradovic et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Front Endocrinol. 12.585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887
- 3) Perakakis N, Farr OM, Mantozoros CS. Leptin in Leanness and Obesity. J Am Coll Cariol 2021;77:745-60

LABORATÓRIO PRÓ-EXAME

Rua XV de Novembro, 190, Centro, Taubaté – SP  (12)3621-2331  (12)99778-6844
Horário de atendimento: segunda a sexta-feira de 07:00 às 17:00 e aos sábados de 07:00 às 11:00
www.proexame.com.br
lab@proexame.com.br