

**Adriane M. Rodrigues
Henrique L. Suplicy
Rosana B. Radominski**

*SEMPR - Serviço de Endocrinologia
e Metabologia do Hospital de
Clínicas da Universidade Federal
do Paraná, Curitiba - PR*

RESUMO

O peso corporal é regulado por uma interação complexa entre hormônios e neuropeptídeos, sob o controle principal de núcleos hipotalâmicos. Mutações nos genes de hormônios e neuropeptídeos, de seus receptores ou de elementos regulatórios, têm sido descritas na espécie humana, mas são tidas como raras, não explicando as formas mais comuns de obesidade. No entanto, o estudo destas mutações tem propiciado um grande avanço nos conhecimentos sobre a base genética e a fisiopatologia da obesidade, possibilitando o estudo e abrindo perspectivas para o desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. Recentemente, demonstrou-se que mutações no receptor 4 da melanocortina podiam ser encontradas em até 5% dos casos de obesidade severa, representando até o presente momento a forma mais prevalente de obesidade monogênica na espécie humana. Nesta revisão, são discutidas as diversas mutações descritas nos seres humanos de elementos da rede neuroendócrina de controle do peso corporal, bem como as implicações dos mesmos na gênese da obesidade. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:398-409**)

Descritores: Obesidade; Genética; Peso corporal; Leptina; MC4R; POMC

ABSTRACT

Neuroendocrine Control of Food Intake: Implications in the Genesis of Obesity.

A complex hypothalamic network of hormones and neuropeptides regulates body weight. Mutations in these hormones/peptides, their receptors or regulatory elements, have been described in humans, but they are rare and could not explain the commonest forms of obesity. Nevertheless, the study of these mutations has favored a great progress in the knowledge of genetic basis and physiopathology of obesity, opening new perspectives on the therapeutic approach of this prevalent disease. Recently, mutations in the melanocortin 4 receptor have been found in up to 5% of severe obese subjects, being thus far the most prevalent monogenic form of obesity in humans. In this revision, we discuss the mutations described in some elements of the body weight regulation system in humans, and their implications for the genesis of obesity. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/4:398-409**)

Keywords: Obesity; Genetics; Body weight; Leptin; MC4R; POMC

EMBORA OS EXCESSOS ALIMENTARES e o sedentarismo estejam implicados no aumento global da prevalência da obesidade, há muitas evidências de que a genética contribui substancialmente para a regulação do peso corporal. Estudos de correlação do índice de massa corporal (IMC) em gêmeos monozigóticos, gêmeos dizigóticos, irmãos biológicos e adotivos sugerem que a herança da obesidade é de 50-90% (1). Acredita-se que a

*Recebido em 12/05/03
Aceito em 02/06/03*

dieta ocidental e um estilo de vida sedentário contribuem para o desenvolvimento da obesidade nos indivíduos geneticamente predispostos (2). A rede de vias neuroquímicas hipotalâmicas, que controla a ingestão alimentar e o gasto energético, está por trás da base genética da obesidade (3,4).

O estudo da herança na obesidade é difícil, por se tratar de uma desordem poligênica complexa. As mutações que causam diversas síndromes pleiotrópicas associadas à obesidade, como a síndrome de Bardet-Biedl, foram recentemente identificadas, mas não se conseguiu definir a ligação fisiológica entre o produto do gene mutado e o distúrbio do balanço energético. O estudo de linhagens de camundongos geneticamente obesos levou à descoberta de vários genes relacionados à obesidade, e mutações nestes genes foram encontradas na obesidade humana grave (1). Por sua vez, os estudos das formas monogênicas e raras da obesidade humana podem trazer informações importantes a respeito da fisiologia endócrina e das formas mais comuns, poligênicas, da obesidade (5). O presente artigo discute as mutações genéticas descritas na espécie humana, relacionadas às diversas substâncias pertencentes à rede hipotalâmica, que regulam a ingestão alimentar e o gasto energético.

LEPTINA

A clonagem do gene *ob* e a descoberta da leptina em 1994, pelo grupo do Dr. Friedman da Universidade Columbia de Nova York, representou um marco no conhecimento molecular do controle da gordura corporal em mamíferos (6). Este hormônio, produzido principalmente pelos adipócitos, informa ao hipotálamo o tamanho das reservas de gordura, sendo que sua elevação leva à redução da ingestão alimentar e ao aumento do gasto energético (7). O primeiro relato de mutação no gene *ob* foi feito em 1997 pelo grupo de O'Rahilly (8). Foram identificados dois primos de origem paquistanesa, homocigotos para uma mutação *frameshift* no gene da leptina. Esta mutação resultou em uma proteína truncada que não era secretada pela célula (5). As crianças, que tinham peso normal ao nascimento, desenvolveram precocemente uma obesidade extrema relacionada à hiperfagia severa. A descoberta subsequente de outros adultos com deficiência congênita de leptina confirmou que, de maneira análoga aos camundongos *ob/ob*, os humanos também não entram em puberdade devido a um defeito central na liberação de gonadotrofinas (9). Além disso, o estudo desta família turca com quatro indivíduos

homocigotos para uma mutação pontual no gene da leptina, evidenciou um papel fundamental da leptina sobre o sistema imunológico. Todos os dezoito indivíduos com peso normal desta família estavam vivos, enquanto sete dos onze indivíduos obesos morreram na infância, provavelmente devido a infecções. Estes sete indivíduos possivelmente eram leptino-deficientes, assim como os quatro obesos desta família que tem sido estudados (10). O grupo de O'Rahilly e Farooqi identificou mais 3 crianças leptino-deficientes. Apesar dos fenótipos destas crianças serem muito semelhantes aos observados no camundongo *ob/ob*, existem diferenças cruciais entre as espécies. Chama a atenção a ausência de efeitos da hipoleptinemia sobre o crescimento linear e sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em humanos, em contraste aos camundongos (5). Estas crianças estão sendo tratadas com leptina recombinante, com respostas benéficas em termos de peso corporal, distúrbios neuroendócrinos/metabólicos, disfunção imunológica e qualidade de vida, apesar da formação de anticorpos neutralizantes (5,11,12). Este é o primeiro exemplo de farmacoterapia efetiva, direcionada para a causa, de uma forma de obesidade mórbida em humanos.

No entanto, a deficiência de leptina por mutação do gene *ob* é rara na espécie humana (13-15). A maioria das pessoas obesas tem níveis elevados de leptina (16,17), sugerindo resistência aos seus efeitos. Esta resistência não parece ser devida a defeitos de receptor, pois apenas uma família com mutação no gene do receptor da leptina foi descrita, sendo três irmãs homocigotas para esta mutação (18). Além da obesidade extrema de início precoce e do hipogonadismo hipogonadotrófico, elas apresentavam, em contraste aos indivíduos leptino-deficientes, retardo de crescimento com alteração da secreção de GH e hipotireoidismo central. Esses achados sugerem que o receptor de leptina humano possa estimular alguns hormônios hipotalâmicos mesmo na ausência de leptina, justificando o defeito mais severo na perda de função do receptor do que na do ligante (1). Contrastando com os camundongos *ob/ob* e *db/db*, não havia disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nem alterações significativas na homeostase da glicose e dos lipídios. Vários polimorfismos no gene do receptor da leptina foram identificados, mas estes não demonstraram efeitos importantes sobre o peso corporal ou a massa de gordura (19-21).

Estudos da relação líquórica/sérica de leptina na obesidade humana sugerem que a resistência poderia resultar de um defeito de transporte da leptina ao sistema nervoso central (SNC) (22-24). A etiologia do

defeito no transporte não está bem definida, podendo ser saturação ou um defeito intrínseco dos transportadores (25). Nós demonstramos que drogas anorexígenas noradrenérgicas são capazes de manter o transporte de leptina ao SNC durante o emagrecimento, situação em que normalmente há redução deste transporte (26). A leptino-resistência também poderia ocorrer por um defeito pós-receptor, levando à falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos reguladores do peso corporal (27).

Há uma ampla distribuição dos níveis de leptina sérica para cada valor de IMC, sendo que alguns obesos poderiam ser considerados leptino-deficientes (17,28,29). O estudo dos parentes heterozigotos dos indivíduos com deficiência congênita de leptina evidenciou que estes indivíduos tinham níveis mais baixos de leptina e apresentavam maior percentual de gordura que indivíduos controle (30). Estes dados demonstraram que uma pequena queda na produção de leptina seria percebida pelo sistema de regulação do peso corporal, com aumento da massa de gordura a fim de restaurar os níveis de leptina em um novo *set point*. Pessoas obesas com níveis relativamente baixos de leptina, com ou sem mutações, poderiam se beneficiar do uso da leptina recombinante (5). Indivíduos que emagrecem também apresentam uma deficiência relativa de leptina (31). A administração de leptina a indivíduos que perderam 10% do seu peso corporal, em doses suficientes para restaurar os níveis de leptina para os valores pré-emagrecimento, foi capaz de reverter a queda dos hormônios tireoidianos e do gasto energético que ocorre com o emagrecimento (32). Em contraste, para induzir a perda de peso em indivíduos leptino-suficientes, são necessárias doses que elevem os níveis circulantes de leptina acima de 10 vezes o valor normal (33), pois o sistema de balanço energético parece ser pouco sensível a perturbações positivas nos níveis de leptina (30).

PRÓ-ÓPIO-MELANOCORTINA (POMC)

Um dos principais papéis da leptina no SNC é ativar os neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo que expressam a POMC (34). Este pró-hormônio, sob a ação das pró-hormônio convertases, dá origem a peptídeos bioativos, incluindo a corticotrofina (ACTH), as melanocortinas - MSH (α , β e γ) e a β -endorfina (figura 1) (35).

A importância do sistema da melanocortina na homeostase energética foi revelada a partir da identificação do gene *agouti* e seu mecanismo de ação (36). A

síntese de eumelanina (pigmento marrom-preto), que é estimulada pelo MSH e seu receptor na pele, é bloqueada pela proteína *agouti*. Em uma variedade de espécies de mamíferos, os alelos *agouti* recessivos levam à pigmentação escura da pele, enquanto os alelos dominantes resultam em peles amarelas ou vermelhas. No camundongo, os alelos *agouti* dominantes também levam à obesidade. Neste caso, o gene *agouti*, que normalmente só é expresso na pele, apresenta expressão ectópica no SNC. Posteriormente se verificou que a proteína *agouti* antagonizava o α -MSH por interagir com seus receptores MC1R na pele e MC4R no hipotálamo (37). Foi isolado no SNC um homólogo da proteína *agouti*, sendo chamado de proteína relacionada à *agouti* (AGRP - *agouti-related protein*). O gene da AGRP é expresso no núcleo arqueado do hipotálamo, nas mesmas células que expressam o neuropeptídeo Y (NPY), sendo sua expressão inibida pela leptina. A AGRP é antagonista dos receptores MC3R e MC4R (36).

A POMC é expressa na hipófise, na pele, no sistema imunológico e no SNC (núcleo arqueado do hipotálamo e núcleo do trato solitário do tronco cerebral) (35). Os peptídeos derivados da POMC agem através da ligação com receptores da melanocortina (MC1R a MC5R), os quais pertencem ao grupo dos

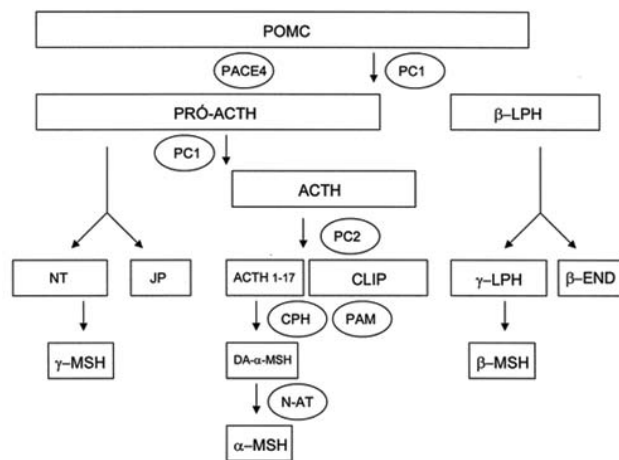


Figura 1. Processamento da POMC no hipotálamo. POMC, pró-opiomelanocortina; PACE 4, pró-hormônio convertase relacionada a PC1 e PC2; PC1, pró-hormônio convertase 1; PRÓ-ACTH, pró-corticotrofina; β -LPH, β -lipotrofina; ACTH, corticotrofina; PC2, pró-hormônio convertase 2; NT, peptídeo terminal NH2; JP, *joining peptide*; ACTH 1-17, corticotrofina 1-17; CLIP, *corticotrophin-like intermediate lobe peptide*; γ -LPH, γ -lipotrofina; β -END, β -endorfina; CPH, carboxipeptidase H; PAM, *peptidyl a-amidating mono-oxygenase*; γ -MSH, γ -melanocortina; DA- α -MSH, desacetil- α -melanocortina; β -MSH, β -melanocortina; N-AT, n-acetiltransferase; α -MSH, α -melanocortina. Adaptado da referência 35.

receptores ligados à proteína G, com 7 alças transmembranas, que estimulam a adenilato-ciclase. Eles se encontram amplamente distribuídos em tecidos periféricos e no SNC (38).

O receptor 1 da melanocortina (MC1R) é expresso principalmente na pele e células mediadoras da inflamação como os monócitos e neutrófilos. O α -MSH, agindo sobre o MC1R dos melanócitos, estimula a síntese de eumelanina (cor preta) em detrimento da feomelanina (cor vermelha), proporcionando o bronzeado e a fotoproteção (38). Em uma população européia, mutações no gene do MC1R foram identificadas em mais de 80% das pessoas ruivas ou de pele clara, em aproximadamente 20% dos indivíduos com cabelos escuros e, em menos de 4% das pessoas que se bronzeiam facilmente (39,40).

O receptor da melanocortina 2 (MC2R) é expresso no córtex das adrenais, sendo o ACTH o seu ligante. A síndrome de resistência ao ACTH é secundária a mutações no gene que codifica o MC2R (41).

Os receptores MC3R e MC4R, estão implicados na regulação do peso corporal, o MCR3 modulando o gasto energético e o MCR4, a ingestão alimentar. O receptor da melanocortina 3 (MC3R) é expresso principalmente no SNC, mas também na placenta, intestino, timo e adipócitos (42). Estudos com camundongos com *knock out* do gene da POMC (*chubby mice*) e com camundongos *ob/ob* sugerem que o MC3R expresso em adipócitos seja importante no aumento do gasto energético e na lipólise mediados pelo α -MSH (43,44). O MC3R também parece ter um efeito auto-regulatório, pois é expresso nos neurônios POMC e NPY/AGRP (34). Foi descrita uma mutação no gene do MC3R em indivíduos com obesidade severa, porém, na mesma família, outros obesos não apresentaram a mutação (45).

O MC4R é densamente encontrado no hipotálamo e a ativação desse receptor pelo α -MSH reduz a ingestão alimentar (36). Mutações no MC4R representam a desordem genética mais comum presente na obesidade humana de início precoce (5).

O MC5R parece ser importante para a secreção das glândulas exócrinas, para a produção de aldosterona na zona glomerulosa das adrenais e para a modulação imunológica (42).

Em modelos animais, em contraste com o que ocorreu com o gene e com o receptor da leptina, mutações no gene da POMC não foram identificadas naturalmente (1). No entanto, os estudos com os camundongos agouti, que revelaram o papel central do α -MSH/MC4R na regulação da ingestão alimentar (36), e o *linkage* da obesidade humana a uma

região próxima ao *locus* da POMC no cromossomo 2 (46), levantaram a possibilidade da associação da POMC à obesidade humana. Em junho de 1998, foram descritas mutações no gene da POMC em dois indivíduos com obesidade, cabelos ruivos, pele clara e insuficiência adrenal (47). Um dos pacientes descritos era uma menina, com 3 anos de idade, que apresentava heterozigose composta para 2 mutações diferentes no gene da POMC, resultando numa proteína truncada. As mesmas mutações foram identificadas numa amostra de DNA do irmão da menina, também ruivo, que havia morrido, aos 8 meses de idade, por insuficiência hepática resultante de insuficiência adrenal não diagnosticada. O segundo caso descrito foi de um menino, com 5 anos de idade, apresentando homozigose para uma mutação pontual que abolia a tradução da POMC. Em ambos os casos, estudos endocrinológicos confirmaram a ausência de ACTH e de α -MSH. A necrópsia do menino falecido por insuficiência hepática demonstrou, na hipófise, imunohistoquímica negativa para ACTH e, nas adrenais, ausência das zonas fasciculada e reticulada, mas com zona glomerulosa intacta. A obesidade severa destas crianças, desenvolvida já no primeiro ano de vida, foi secundária à hiperfagia e possivelmente também à redução do gasto energético. Os pais heterozigotos de ambas as famílias eram normais, sugerindo a herança recessiva dos defeitos no gene da POMC (47). Mais três crianças com deficiência da POMC foram descritas (48), porém essas mutações parecem ser raras (49-51).

RECEPTOR DA MELANOCORTINA 4 (MC4R)

Em camundongos, a inativação de ambas as cópias do gene MC4R leva a uma síndrome de obesidade, com início na maturidade, associada a hiperfagia, hiperinsulinemia, hiperglicemia e aumento do crescimento linear, sem alterações da função adrenal nem da capacidade reprodutiva. Os heterozigotos apresentam peso corporal intermediário entre o peso dos homozigotos e aquele dos camundongos selvagens, sendo o sexo feminino mais afetado que o sexo masculino (52). Este fenótipo é semelhante ao observado na obesidade humana, razão que motivou a procura de mutações do MC4R (5). As primeiras descrições foram publicadas em outubro de 1998 por dois grupos diferentes na mesma edição da revista *Nature Genetics* (53,54). A partir daí, várias mutações foram descritas, com frequências variando de menos de 0,5% a 5,8% (55-62). As disparidades na prevalência de mutações patogênicas no MC4R, resultam, em parte, das diferenças étnicas e dos critérios de

seleção das populações estudadas (63). Recentemente, o grupo de Farooqi e O'Rahilly relatou as características fenotípicas e genotípicas de mutações funcionalmente importantes no gene MC4R, tendo encontrado vinte e nove indivíduos afetados (5,8%) numa população de 500 pessoas com obesidade severa de início na infância (62). Os portadores de mutações no MC4R apresentavam hiperfagia e hiperinsulinemia (mais pronunciada em pacientes com menos de 10 anos de idade), aumento da densidade mineral óssea e crescimento linear acelerado. Havia aumento tanto da massa de gordura quanto da massa magra. Os níveis de leptina e de lipídios, a taxa metabólica, as funções adrenal, tireoidiana e gonadal, e a capacidade reprodutiva eram normais. Houve correlação do genótipo com o fenótipo, sendo que os heterozigotos, com mutações que aboliam a sinalização através do MC4R, tinham IMC maior do que aqueles com mutações que preservavam parcialmente a função do receptor. De forma semelhante, indivíduos homozigotos para mutações no MC4R apresentavam IMC e gordura corporal maiores do que os portadores heterozigotos, demonstrando que a deficiência de MC4R é transmitida de forma autossômica co-dominante. A penetrância do fenótipo de obesidade foi completa nas famílias com caso-índice heterozigoto, mas incompleta nas famílias com caso-índice homozigoto, nas quais 1/3 dos portadores heterozigotos não eram obesos. Este achado sugere que outros fatores genéticos e ambientais devem ser importantes para a manifestação do fenótipo de obesidade nestas famílias (62).

O MC4R parece ter também um papel sobre a regulação do comportamento alimentar. Branson e cols. (64) examinaram o gene MC4R em 469 adultos com obesidade severa e identificaram mutações ou polimorfismos em 5,1% deles. A prevalência do transtorno da compulsão alimentar periódica foi de 26,4% na população estudada. Todos os indivíduos portadores de mutações no MC4R apresentavam transtorno da compulsão alimentar periódica, enquanto apenas 14,2% dos indivíduos-controle obesos, e nenhum indivíduo controle com peso normal, tinham o distúrbio alimentar. Segundo outros estudos, no entanto, a maior parte das mutações descritas parece alterar muito pouco a função sinalizadora do MC4R (63). Diferente do que é observado em camundongos com *knockout* do MC4R, não houve alteração no gasto energético de repouso nem na termogênese dieta-induzida nos indivíduos com mutações no MC4R (62,63).

O MC4R, provavelmente, é importante para a função sexual, apesar da ausência de queixas dos indivíduos adultos com mutações no MC4R (62). A administração de agonistas do MC4R aumenta a função erétil

peniana e a atividade sexual em camundongos (65). A droga "Melanotan-II", um análogo do α -MSH com atividade agonista para os receptores MC1R, MC3R, MC4R e MC5R, estimula a ereção peniana e o desejo sexual em homens (66,67). Não se sabe qual MCR é responsável pelo efeito pró-erétil da droga. Os efeitos da "Melanotan-II" sobre a função sexual de homens e mulheres vêm sendo estudados, sendo que a droga parece aumentar o fluxo sanguíneo para a genitália (68).

Apesar da deficiência de MC4R representar a forma monogênica de obesidade mais prevalente, as etiologias das formas mais comuns, poligênicas, de obesidade não foram definidas. No entanto, os conhecimentos adquiridos a partir destas mutações têm levado ao desenvolvimento de drogas melanocortina-símiles, que podem ser úteis para outras formas de obesidade. Camundongos com *knockout* do gene da POMC (*chubby mice*) tratados com um agonista do α -MSH perdem peso rapidamente em virtude da redução da ingestão alimentar e do aumento da lipólise, o mesmo ocorrendo em camundongos leptino-deficientes *ob/ob* (43,44). Em humanos com peso normal, a administração intra-nasal de MSH/ACTH₄₋₁₀ por 6 semanas, 2 vezes ao dia, foi capaz de reduzir o peso e a gordura corporal (69). Não foram observadas alterações nas funções adrenal e tireoidiana, nos parâmetros cardiovasculares e na bioquímica sanguínea. Efeitos sexuais não foram relatados.

PRÓ-HORMÔNIO CONVERTASE 1 (PC1)

Em 1995, O'Rahilly e cols. descreveram o caso de uma mulher com 43 anos de idade com sintomas sugestivos de hipoglicemia reativa. Os níveis de glicemia de jejum eram normais, porém a glicemia era maior que 200mg/dl na 2ª hora após 75g de glicose e menor que 50mg/dl na 5ª hora após refeição padrão (800kcal: 50% carboidratos, 15% proteínas e 35% gorduras). Ela tinha história de obesidade grave com início precoce (40kg aos 4 anos de idade) e hipogonadismo hipogonadotrófico. A investigação revelou deficiência parcial de ACTH. Os níveis circulantes de pró-insulina estavam extremamente elevados e os de insulina, indetectáveis (70). Os níveis de POMC também estavam muito elevados, sugerindo um defeito generalizado na conversão de pró-hormônios. Foram detectadas 2 mutações (heterozigose composta) com perda de função da PC1 (71). A intolerância à glicose e a hipoglicemia pós-prandial resultaram da menor atividade biológica e da maior meia-vida da pró-insulina em relação à insulina, respectivamente. O hipocortisolismo ocorreu pela redução da conversão da POMC em

ACTH, contribuindo para a hipoglicemia. O hipogonadismo hipogonadotrófico pode ter resultado de alterações na síntese de hormônios e de neuropeptídeos hipotalâmicos relacionados à secreção de GnRH. A obesidade ocorreu devido às deficiências de α -MSH e GLP-1 (comprometimento do processamento da POMC e do pró-glucagon, respectivamente) (71).

O processamento de pró-hormônios e neurotransmissores envolve várias outras enzimas, como PC2, PC5, PACE 4A, furina, carboxipeptidase H (CPH, também chamada de carboxipeptidase E/CPE), que podem compensar a redução da atividade da PC1 (71). O camundongo *fat/fat* apresenta obesidade, hiperglicemia e infertilidade, com alterações no processamento da pró-insulina e da POMC, devido a uma mutação na CPH. Mutações na CPH não foram descritas na espécie humana (35). O'Rahilly e cols. descreveram recentemente o caso de um neonato que faleceu por doença diarréica grave, que era heterozigoto composto para duas mutações com perda de função do gene PC1. Reavaliando a primeira paciente descrita, os investigadores observaram que a mesma apresentava disfunção do intestino delgado, com esteatorréia e má-absorção de sais biliares e de vitamina B12. A deficiência hormonal responsável por este quadro ainda é desconhecida (5). Foi descrito um terceiro paciente com alteração no processamento da POMC, mas que não apresentava mutações na PC1. Tratava-se de uma menina obesa com 9 anos de idade, com história de hipoglicemia neonatal e níveis indetectáveis de cortisol e de ACTH, mas com níveis extremamente elevados de POMC. Não havia alterações na razão pró-insulina/insulina nem nos níveis de glucagon e de GLP-1. A etiologia do defeito no processamento da POMC nesta paciente não foi identificada (72,73). A figura 1 mostra o esquema de processamento da POMC no hipotálamo.

OUTROS HORMÔNIOS E NEUROPEPTÍDIOS

O NPY tem um papel importante no sistema orexígeno, promovendo aumento da ingestão alimentar, diminuição do gasto energético e aumento da lipogênese em animais. A redução dos níveis de leptina e insulina ativa os neurônios produtores de NPY no núcleo arqueado do hipotálamo (4). Entretanto, não foram demonstradas diferenças nos níveis de NPY no plasma nem no líquido entre humanos de peso normal e obesos (74). Mattevi e cols. encontraram maior frequência de um polimorfismo no gene NPY nas mulhe-

res com IMC menor (75). Em outro estudo, não se observou associação de mutações nos receptores Y1R e Y5R (receptores do NPY relacionados à ingestão alimentar) com obesidade humana (76). Na gênese da obesidade, outras vias orexígenas devem ser importantes, pois camundongos com *knockout* do gene NPY ou dos genes Y1R e Y5R não apresentam anorexia nem peso corporal baixo (77). Paradoxalmente, os camundongos deficientes em Y1R e Y5R desenvolvem obesidade, limitando o papel de antagonistas destes receptores no tratamento da obesidade (77,78). A AGRP é expressa nos mesmos neurônios que expressam o NPY no núcleo arqueado do hipotálamo, antagonizando o MC4R. Foram encontrados níveis plasmáticos de AGRP elevados em homens obesos, que se correlacionaram com as gorduras visceral e total, níveis de insulina, leptina e α -MSH (79). Polimorfismos encontrados no gene da AGRP não estiveram associados ao peso corporal em crianças com obesidade severa (80). A AGRP, em contraste com o NPY, apresenta uma ação prolongada, tendo um potencial terapêutico nas doenças que cursam com anorexia e emagrecimento (4).

Outros componentes da via orexígena localizam-se no hipotálamo lateral e área perifornical, recebendo inervação dos neurônios NPY/AGRP e POMC/CART do núcleo arqueado, e incluem as orexinas A e B (hipocretinas 1 e 2) e o hormônio concentrador de melanina – MCH (*melanin-concentrating hormone*) (3,4). Mutações no receptor 2 da hipocretina levam cães à narcolepsia, e em humanos observou-se deficiência de hipocretina no líquido de pacientes narcolépticos (81,82). Os níveis plasmáticos de orexina-A (hipocretina 1) em obesos encontram-se diminuídos (83). A função principal das orexinas é o despertar, sendo secundários seus efeitos sobre a ingestão alimentar (78). O MCH, originalmente descrito como o hormônio que ilumina as escamas dos peixes, possivelmente estimula o apetite induzido pelo aroma dos alimentos. Os neurônios produtores de MCH no hipotálamo lateral se projetam aos centros de olfato e a outras áreas do córtex cerebral, sendo inibidos pelos neurônios produtores de MSH e estimulados pelos neurônios NPY/AGRP. Os camundongos com *knockout* do MCH são mais magros que os camundongos normais (84). Drogas antagonistas dos receptores do MCH podem ter importância no tratamento da obesidade (78). Em roedores, a administração de um antagonista do receptor 1 do MCH resultou em efeitos anorexígenos, anti-depressivos e ansiolíticos (85).

Há muito tempo se sabe que a maconha (*Cannabis sativa*) aumenta o apetite, especialmente

para alimentos doces. Esta droga estimula receptores canabinóides no hipotálamo, que também possuem ligantes endógenos – os endocanabinóides. Estudos em animais demonstraram que o sistema canabinóide é inibido pela leptina. Antagonistas do receptor canabinóide 1 (CB1R), como a droga “rimonabant”, estão sendo estudados para o tratamento da obesidade humana (68,86).

O CART (*cocaine and amphetamine-regulated transcript*), pertencente à via anorexígena, é expresso no núcleo arqueado do hipotálamo, nas mesmas células que expressam a POMC. O RNAm do CART foi descoberto em 1995, quando a administração de estimulantes psicomotores induziu a expressão deste transcrito no SNC (87). Alguns estudos não demonstraram associação da obesidade a variantes do gene CART (87,88), mas um estudo identificou uma mutação associada à diminuição do gasto energético e à obesidade (89). O CRH, o TRH e a ocitocina, outros componentes da via anorexígena, estão localizados no núcleo paraventricular do hipotálamo, sendo estimulados pelos neurônios POMC/CART e inibidos pelos NPY/AGRP (4).

O fator neurotrófico ciliar (CNTF, *ciliary neurotrophic factor*) é um fator trófico para os neurônios motores, sendo produzido pelas células da glia. O seu uso em pacientes portadores de doenças como a esclerose lateral amiotrófica resultou em uma perda de peso expressiva nestes indivíduos (68). O receptor do CNTF é muito semelhante ao receptor da leptina, e o CNTF parece agir através das vias da leptina. No entanto, o CNTF leva à perda de peso tanto dos camundongos *ob/ob* como também dos camundongos com obesidade induzida por dieta, e que são leptino-resistentes. O CNTF suprime a ingestão alimentar sem ativar os sinais de fome ou as respostas associadas ao estresse, não havendo compulsão alimentar e recuperação de peso após a suspensão do tratamento (90). Drogas derivadas do CNTF, como o “axokine”, estão sendo pesquisadas para o tratamento da obesidade. Os indivíduos que utilizaram esta droga perderam peso e mantiveram esta perda por até 1 ano após o término do tratamento (68).

Além da leptina, a insulina também informa a adequação das reservas energéticas ao hipotálamo. Estes dois hormônios são importantes para o controle do peso corporal de longo prazo (4). Em relação ao controle alimentar de curto prazo, além da colecistocinina (CCK), duas novas substâncias pertencentes a este sistema têm sido estudadas: a ghrelina, um estimulador, e o PYY, um inibidor do apetite (91).

A ghrelina é produzida predominantemente no estômago (92), e também no intestino, rins, placenta, hipófise e hipotálamo (93). Ela funciona como um “iniciador de refeição”, seus níveis se elevam uma a duas horas antes de uma refeição, caindo logo após (94). A ghrelina parece estimular o apetite através da ativação dos neurônios NPY/AGRP no núcleo arqueado do hipotálamo (93). A produção excessiva de ghrelina pode levar à obesidade. A síndrome de Prader-Willi, a forma mais comum de obesidade síndrômica humana, é causada pela falta de expressão dos genes paternos no braço longo do cromossomo 15. Caracteriza-se por hiperfagia severa, deficiência de GH, hipogonadismo, hipotonia neonatal, feições dismórficas e déficit cognitivo. Os portadores desta síndrome apresentam níveis muito elevados de ghrelina, que podem ter um papel na patogênese da hiperfagia. Nesta síndrome, não se observa a correlação inversa da ghrelina com o IMC, o que é observado nos indivíduos normais e naqueles com mutações no gene da leptina e do MC4R (96).

A maioria dos obesos tem níveis de ghrelina inferiores às pessoas de peso normal, mas há uma outra maneira deste hormônio contribuir para a obesidade. A perda de peso induzida por dieta está associada a um aumento dos níveis de ghrelina, que aumenta o apetite e limita a quantidade de peso que pode ser perdida através da dieta hipocalórica. Por outro lado, a cirurgia bariátrica com *bypass* gástrico está associada a níveis extremamente suprimidos de ghrelina, o que possivelmente contribui para a diminuição do apetite, auxiliando o efeito redutor de peso do procedimento (97). Pacientes com bulimia nervosa também apresentam níveis mais elevados de ghrelina, possivelmente por hiperatividade vagal aferente, o que pode explicar a compulsão alimentar (98). Estudos do gene da ghrelina revelaram variantes que não pareciam influenciar a regulação do peso corporal (99), sendo identificada uma variante protetora contra a deposição de gordura e as co-morbidades metabólicas associadas (100).

O peptídeo YY (PYY) é um agonista do receptor Y2R que é liberado no trato gastrointestinal no período pós-prandial. Ele é importante para o término da refeição, inibindo a atividade dos neurônios NPY/AGRP e estimulando as células POMC/CART no núcleo arqueado do hipotálamo. O grupo de Bloom vem testando a infusão de PYY₃₋₃₆ nas concentrações observadas no período pós-prandial em roedores e humanos (68). Num estudo recente (101), 6 homens e 6 mulheres de peso normal receberam infusões de 90 minutos deste peptídeo. Depois de um período de repouso de 120 minutos, os indivíduos se

serviram em um *buffet*. Aqueles que receberam o peptídeo comeram em média um terço menos que os indivíduos-controle. O efeito durou 12 horas, sem haver compulsão nas 24 horas subseqüentes.

Várias outras substâncias estão implicadas na regulação hipotalâmica do peso corporal, mas, na ausência de repercussões evidentes em seres humanos, não foram discutidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há dois sistemas de controle da ingestão alimentar e do peso corporal, um de curto prazo, que determina o início e o término de uma refeição, e outro de longo prazo, que é responsável pelo estoque de gordura corporal. A figura 2 demonstra estes dois sistemas de controle. Logo após uma refeição, a distensão do estômago e a digestão dos alimentos estimulam o nervo vago e os nervos espinhais e promovem a liberação de CCK e PYY. Estas informações chegam ao núcleo do trato solitário no tronco cerebral e ao hipotálamo, inibindo os neurônios NPY/AGRP (via anabólica) e determinando o fim da refeição (sistema de curto prazo). Por sua vez, a elevação dos níveis de leptina e insulina, que ocorre com o aumento da gordura corporal e nas situações de balanço energético positivo, estimula os neurônios POMC/CART (via catabólica), e inibe os neurônios NPY/AGRP (via anabólica) no hipotálamo. O α -MSH, derivado da POMC, age sobre os receptores MC4R, levando à redução da ingestão alimentar.

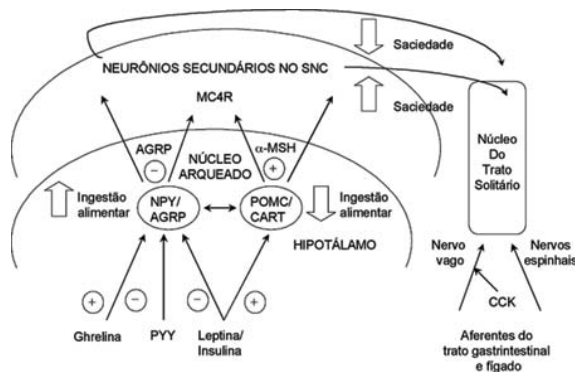


Figura 2. Controle neuroendócrino do peso corporal. PYY, peptídeo YY; CCK, colecistocinina; NPY, neuropeptídeo Y; AGRP, proteína relacionada à agouti; POMC, pró-opiomelanocortina; CART, transcrito regulado pela cocaína e anfetamina; α -MSH, α -melanocortina; MC4R, receptor 4 da melanocortina. Adaptado da referência 91.

Tabela 1. Síndromes monogênicas de obesidade em humanos.

Gene	Características Fenotípicas	Herança
Leptina	Obesidade severa precoce, hiperfagia Hipogonadismo hipogonadotrófico Imunodeficiência das células T	Recessiva
Receptor da Leptina	Obesidade severa precoce, hiperfagia Hipogonadismo hipogonadotrófico Baixa estatura Hipotireoidismo central	Recessiva
MC4R	Obesidade severa precoce, hiperfagia Estatura alta Hiperinsulinemia marcante Aumento da densidade óssea	Co-dominante
POMC	Obesidade severa precoce, hiperfagia Hipocortisolismo neonatal severo Pele clara, cabelos ruivos	Recessiva
PC1	Obesidade severa precoce, hiperfagia Hipogonadismo hipogonadotrófico Hiperproinsulinemia, hipoglicemia reativa, diabetes Hipocortisolismo Disfunção do intestino delgado	Recessiva

Adaptado da referência 5.

Outros neurônios secundários no SNC, com propriedades catabólicas, também são estimulados e contribuem para a diminuição da ingestão alimentar (3,4,91).

Em torno de uma a duas horas antes de uma refeição, ocorre elevação da ghrelina, que funciona como um “iniciador de refeição”. A ghrelina também se eleva nas situações de balanço energético negativo, fazendo parte dos sistemas de curto e longo prazo de regulação do peso corporal. Este hormônio estimula os neurônios NPY/AGRP. A AGRP antagoniza o MC4R, desta forma bloqueando a sinalização através do sistema da melanocortina. Outros neurônios secundários no SNC, com propriedades anabólicas, são ativados e levam ao aumento da ingestão alimentar a longo prazo. O hipotálamo e o núcleo do trato solitário no tronco cerebral se interconectam e são responsáveis pelo controle da ingestão alimentar e do peso corporal (3,4,91).

As características principais das mutações descritas na espécie humana dos genes envolvidos no controle neuroendócrino do peso corporal estão resumidas na tabela 1. O estudo destas mutações tem aumentado o conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade, podendo propiciar o desenvolvimento de drogas mais efetivas para o tratamento das formas mais comuns de obesidade (5).

REFERÊNCIAS

- Barsh GS, Farooqi IS, O’Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404:644-51.
- Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001;104:531-43.

3. Rodrigues AM, Boguszewski CL. Hormônios e neurotransmissores na regulação da ingestão alimentar. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43/2:S41-S47.
4. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. **Nature** 2000;404:661-71.
5. O'Rahilly S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. **Eur J Endocrinol** 2002;147:435-41.
6. 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.
7. Lustig RH. The neuroendocrinology of obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am** 2001;30:765-83.
8. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature** 1997;387:903-8.
9. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nat Genet** 1998;18:213-5.
10. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:3686-95.
11. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **N Engl J Med** 1999;341:879-84.
12. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J Clin Invest** 2002;110:1093-103.
13. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. **J Clin Invest** 1995;95:2986-8.
14. Maffei M, Stoffel M, Barone M, Moon B, Dammerman M, Ravussin E, et al. Absence of mutations in the human Ob gene in obese/diabetic subjects. **Diabetes** 1996;45:679-82.
15. Carlsson B, Lindell K, Gabrielson B, Karlsson C, Bjarnason R, Westphal O, et al. Obese (ob) gene defects are rare in human obesity. **Obes Res** 1997;5:30-5.
16. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodents: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med** 1995;1:1155-61.
17. Considine RV, Sinha MK, Heimann ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med** 1996;334:292-5.
18. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Casuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature** 1998;392:398-401.
19. Considine RV, Considine EL, Williams CJ, Hyde TM, Caro JF. The hypothalamic leptin receptor in humans: identification of incidental sequence polymorphisms and absence of the db/db mouse and fat/fat rat mutations. **Diabetes** 1996;19:992-4.
20. Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Québec Family Study. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1999;23:278-86.
21. 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.
22. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Openanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lancet** 1996;348:159-61.
23. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko E, Porte Jr D. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. **Nature Med** 1996;2:589-93.
24. Koistinen HA, Karonen S-L, Iivanainen M, Koivisto VA. Circulating leptin has saturable transport into intrathecal space in humans. **Eur J Clin Invest** 1998;28:894-7.
25. Banks WA. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. **Curr Pharm Des** 2001;7:125-33.
26. Rodrigues AM, Radominski RB, Suplicy HL, Almeida SM, Niclewicz PA, Boguszewski CL. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1621-6.
27. Kalra SP. Circumventing leptin resistance for weight control. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001;98:4279-81.
28. Ostlund Jr RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. **J Clin Endocrinol Metab** 1996;81:3909-13.
29. Liuzzi A, Savia G, Tagliaferri M, Lucantoni R, Berselli ME, Petroni ML, et al. Serum leptin concentration in moderate and severe obesity: relationship with clinical, anthropometric and metabolic factors. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1999;23:1066-73.
30. Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. **Nature** 2001;414:34-5.
31. Filozof CM, Murua C, Sanchez MP, Brailovsky C, Perman M, Gonzales CD, et al. Low plasma leptin concentration and low rates of fat oxidation in weight-stable post-obese subjects. **Obes Res** 2000;8:205-10.
32. Rosenbaum M, Murphy EM, Heymsfield SB, Matthews DE, Leibel RL. Low dose leptin administration reverses effects of sustained weight-reduction on energy expenditure and circulating concentrations of thyroid hormones. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2391-4.
33. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. **JAMA** 1999;282:1568-75.

34. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature** 2001;411:480-4.
35. Pritchard LE, Turnbull AV, White A. Pro-opiomelanocortin processing in the hypothalamus: impact on melanocortin signaling and obesity. **J Endocrinol** 2002;172:411-21.
36. Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. **Trends Endocrinol Metab** 1999;10:211-6.
37. Lu D, Willard D, Patel IR. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating hormone receptor. **Nature** 1994;371:799-802.
38. Catania A, Airaghi L, Colombo G, Lipton JM. Alpha-melanocyte-stimulating hormone in normal human physiology and disease states. **Trends Endocrinol Metab** 2000;11:304-8.
39. Valverde P, Healy E, Jackson I, Rees JL, Thody AJ. Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. **Nature Genet** 1995;11:328-30.
40. Schiöth HB, Phillips SR, Rudzish R, Birch-Machin MA, Wikberg JE, Rees JL. Loss of function mutations of the human melanocortin 1 receptor are common and are associated with red hair. **Biochem Biophys Res Commun** 1999;260:488-91.
41. Clark AJ, Weber A. Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. **Endocr Rev** 1998;19:828-43.
42. van Der Kraam M, Adan RAH, Entwistle ML, Gispén WH, Burbach JPH, Tatro JB. Expression of melanocortin-5 receptor in secretory epithelia supports a functional role in exocrine and endocrine glands. **Endocrinology** 1998;139:2348-55.
43. Stephenson J. Knockout science: chubby mice provide new insights into obesity. **JAMA** 1999;282:1507-8.
44. Forbes S, Bui S, Robinson BR, Hochgeschwender U, Brennan MB. Integrated control of appetite and fat metabolism by the leptin-proopiomelanocortin pathway. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001;98:4233-7.
45. Lee YS, Poh LKS, Loke KY. A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1423-6.
46. Comuzzie AG, Hixson JE, Almasy L, Mitchell BD, Mahaney MC, Dyer TD, et al. A major quantitative trait locus determining serum leptin levels and fat mass is located on human chromosome 2. **Nature Genet** 1997;15:273-6.
47. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nature Genet** 1998;19:155-7.
48. Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. **Trends Endocrinol Metab** 2000;11:15-22.
49. Hinney A, Becker I, Heibült O, Nottebom K, Schmidt A, Ziegler A, et al. Systematic mutation screening of the pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3737-41.
50. Ohshiro Y, Ueda K, Wakasaki H, Kosaka M, Nishi M, Sasaki H, et al. Sequence analysis of the pro-opiomelanocortin (POMC) gene in obese/diabetic Japanese. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:730-1.
51. Challis BG, Pritchard LE, Creemers JW, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. **Hum Mol Genet** 2002;11:1997-2004.
52. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. **Cell** 1997;88:131-41.
53. Yeo GSH, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nature Genet** 1998;20:111-2.
54. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P. A frameshift mutation in MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nature Genet** 1998;20:113-4.
55. Gu W, Tu Z, Kleyn PW, Kissebah A, Duprat L, Lee J, et al. Identification and functional analysis of novel human melanocortin-4 receptor variants. **Diabetes** 1999;48:635-9.
56. Hinney A, Schmidt A, Nottebom K, Heibült O, Becker I, Ziegler A, et al. Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:1483-6.
57. Sina M, Hinney A, Ziegler A, Neupert T, Mayer H, Siegfried W, et al. Phenotypes in three pedigrees with autosomal dominant obesity caused by haploinsufficiency mutations in the melanocortin-4 receptor gene. **Am J Hum Genet** 1999;65:1501-7.
58. Vaisse C, Clement K, Durand E, Hercberg S, Guy-Grand B, Froguel P. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. **J Clin Invest** 2000;106:253-62.
59. Farooqi IS, Yeo GSH, Keogh JM, Aminian S, Jebb SA, Butler G, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. **J Clin Invest** 2000;106:271-9.
60. Del Giudice EM, Cirillo G, Nigro V, Santoro N, D'Urso L, Raimondo P, et al. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:647-51.
61. Jacobson P, Ukkola O, Rankinen T, Snyder EE, Leon AS, Rao DC, et al. Melanocortin 4 receptor sequence variations are seldom a cause of human obesity: the Swedish obese subjects, the HERITAGE family study, and a Memphis cohort. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:4442-6.
62. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. **N Engl J Med** 2003;348:1085-95.
63. List JF, Habener JF. Defective Melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. **N Engl J Med** 2003;348:1160-3.

64. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentos K-U, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. **N Engl J Med** 2003;348:1096-103.
65. van der Plöeg LH, Martin WJ, Howard AD, Nargund RP, Austin CP, Guan X, et al. A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. **Proc Natl Acad Sci USA** 2002;99:11381-6.
66. Wessels H, Fuciarelli K, Hansen J, Hadley ME, Hruby VJ, Dorr R, et al. Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: a double-blind, placebo controlled crossover study. **J Urol** 1998;160:389-93.
67. Wessels H, Gralnek D, Dorr R, Hruby VJ, Hadley ME, Levine N. Effect of an alpha-melanocyte stimulating hormone analog on penile erection and sexual desire in men with organic erectile dysfunction. **Urology** 2000;56:641-6.
68. Gura T. Obesity drug pipeline not so fat. **Science** 2003;299:849-52.
69. Fehm HL, Smolnik R, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Born J. The melanocortin melanocyte-stimulating hormone/adrenocorticotropin_{4,10} decreases body fat in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1144-8.
70. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys P J, Krook A, Polonsky KS, White A, et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. **N Engl J Med** 1995;333:1386-90.
71. Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. **Nature Genet** 1997;16:303-6.
72. Nussey SS, Soo SC, Gibson S, Gout I, White A, Bain M, et al. Isolated congenital ACTH deficiency: a cleavage enzyme defect? **Clin Endocrinol (Oxf)** 1993;39:381-5.
73. Jackson RS, O'Rahilly S, Brain C, Nussey SS. Proopiomelanocortin products and human early-onset obesity. **J Clin Endoc Metab** 1999;84:819-20.
74. Nam SY, Kratzsch J, Kim KW, Kim KR, Lim SK, Marcus C. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of leptin, NPY, and alpha-MSH in obese women and their relationship to negative energy balance. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:4849-53.
75. Mattevi VS, Zembrzusi VM, Hutz MH. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:1179-85.
76. Rosenkranz K, Hinney A, Ziegler A, von Prittwitz S, Barth N, Roth H, et al. Screening for mutations in the neuropeptide Y Y5 receptor gene in cohorts belonging to different weight extremes. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1998;22:157-63.
77. Woldbye DPD, Larsen PJ. The how and Y of eating. **Nature Med** 1998;4:671-2.
78. Bray GA, Tartaglia LA. Medicinal strategies in the treatment of obesity. **Nature** 2000;404:672-7.
79. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Tanaka T, Furuta M, et al. Plasma levels of agouti-related protein are increased in obese men. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86:1921-4.
80. Dubern B, Clement K, Pelloux V, Froguel P, Girardet JP, Guy-Grand B, et al. Mutational analysis of melanocortin-4 receptor, agouti-related protein, and alpha-melanocyte stimulating hormone genes in severely obese children. **J Pediatr** 2001;139:204-9.
81. Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. **Lancet** 2000;355:39-40.
82. George CF, Singh SM. Hypocretin (orexin) pathway to sleep. **Lancet** 2000;355:6.
83. Adam JA, Menheere PP, Van Dielen FM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Decreased plasma orexin-A levels in obese individuals. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2002;26:274-6.
84. Gura T. Tracing leptin's partners in regulating body weight. **Science** 2000;287:1738-41.
85. Borowsky B, Durkin MM, Ogozalek K, Marzabadi MR, DeLeon J, Lagu B, et al. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. **Nature Med** 2002;8:825-30.
86. Cota D, Marsicano G, Lutz B, Vicennati V, Stalla GK, Pasquali R, et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2003;27:289-301.
87. Challis BG, Yeo GSH, Farooqi IS, Luan J, Aminian S, Halsall DJ, et al. The CART gene and human obesity: mutational analysis and population genetics. **Diabetes** 2000;49:872-5.
88. Echwald SM, Sorensen TI, Andersen T, Hansen C, Tommerup N, Pedersen O. Sequence variants in the human cocaine and amphetamine-regulated transcript (CART) gene in subjects with early onset obesity. **Obes Res** 1999;7:532-6.
89. Del Giudice EM, Santoro N, Cirillo G, D'Urso L, Di Toro R, Perrone L. Mutational screening of the CART gene in obese children: identifying a mutation (Leu34Phe) associated with reduced resting energy expenditure and cosegregating with obesity phenotype in a large family. **Diabetes** 2001;50:2157-60.
90. Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, Wong V, Tan J, Hjarunguru A, et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001;98:4652-7.
91. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. **Science** 2003;299:846-9.
92. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature** 1999;402:656-60.
93. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M. Tschöp M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance – a hypothalamic perspective. **Endocrinology** 2001;142:4163-9.
94. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. **Diabetes** 2001;50:1714-9.
95. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. **Nature Med** 2002;8:643-4.

-
96. Haqq AM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Stadler DD, Rosenfeld RG, Pratt KL, et al. Serum ghrelin levels are inversely correlated with body mass index, age, and insulin concentrations in normal children and are markedly increased in Prader-Willi syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:174-8.
97. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger P, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. **N Engl J Med** 2002;346:1623-30.
98. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. **Eur J Endocrinol** 2002;146:1-3.
99. Hinney A, Hoch A, Geller F, Schafer H, Siegfried W, Goldschmidt H, et al. Ghrelin gene: identification on missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:2716.
100. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Perusse L, Rankinen T, Tschop M, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. **Obes Res** 2002;10:782-91.
101. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. **Nature** 2002;418:650-4.

Endereço para correspondência:

Adriane Maria Rodrigues
Rua Padre Camargo 262
80060-240 Curitiba, PR
Fax: (041) 264-8721
e.mail: adrianerodrigues@uol.com.br