

Rev. Nutr. vol.19 no.1 Campinas Jan./Feb. 2006



Curriculum
ScienTI

→download article in PDF format



How to
cite this
article

doi: 10.1590/S1415- 52732006000100009

COMUNICAÇÃO COMMUNICATION

O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade

The role of leptin and ghrelin on the genesis of obesity

Carla Eduarda Machado Romero; Angelina Zanesco¹

Departamento de Educação Física, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista. Av. 24, 1515, 13506-900, Rio Claro, SP, Brasil

RESUMO

A prevalência da obesidade está aumentando e estudos prospectivos mostram que, em 2025, o Brasil será o quinto país do mundo a apresentar problemas de obesidade em sua população. A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial, ou seja, diversos fatores estão envolvidos em sua gênese, incluindo fatores genéticos,

psicológicos, metabólicos e ambientais. Pesquisas recentes na área de metabolismo mostram que o adipócito é capaz de sintetizar várias substâncias e, diferentemente do que se supunha anteriormente, o tecido adiposo não é apenas um sítio de armazenamento de triglicérides, é hoje considerado um órgão endócrino. Dentre as diversas substâncias sintetizadas pelo adipócito, destacam-se a adiponectina, a angiotensina e a leptina. A leptina é um peptídeo que desempenha importante papel na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético, gerando um aumento na queima de energia e diminuindo a ingestão alimentar. Além dos avanços no estudo da célula adiposa, um novo hormônio relacionado ao metabolismo foi descoberto recentemente, a grelina. A grelina é um peptídeo produzido nas células do estômago, e está diretamente envolvida na regulação do balanço energético a curto prazo. Assim, este artigo abordará o papel da leptina e da grelina no controle do peso corporal e as limitações que ainda existem para tratar a obesidade em humanos.

Termos de indexação: hipotálamo; leptina; metabolismo; obesidade; tecido adiposo.

ABSTRACT

The prevalence of obesity is rising around the world and prospective studies show that in 2025, Brazil will be the fifth country in the world to have obesity problems. Multifactorial factors are involved in the genesis of obesity including genetic, psychological, metabolic and environmental factors. Recently, adipocytes have been considered an endocrine tissue capable of producing several substances, including adiponectin, angiotensin and leptin. Leptin is the main peptide produced by adipocytes and its serum concentration represents an important peripheral signal in the regulation of food intake and energy expenditure. In addition to leptin, a new peptide called ghrelin has been recently discovered. Ghrelin, a gastrointestinal peptide hormone identified in the stomach, is directly involved with short-term regulation of energy balance. Thus, this review will focus on the role of both leptin and ghrelin in controlling body weight and the ongoing limitations in treating obesity in human beings.

Indexing terms: hypothalamus; leptin; metabolism; obesity; adipose tissue.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de obesos entre 1995 e 2000 passou de 200 para 300 milhões, perfazendo quase 15% da população mundial. Estimativas mostram que, em 2025, o Brasil será o quinto país no mundo a ter problemas de obesidade em sua população. Assim, a obesidade é considerada, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, um importante problema de saúde pública, e para a OMS, uma epidemia global^{1,2}.

A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial, ou seja, é resultado de uma complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos. Pode, dessa forma, ser classificada em dois contextos: por determinação genética ou fatores endócrinos e metabólicos, ou então, influenciada por fatores externos, sejam eles de origem dietética, comportamental ou ambiental. Acredita-se que os fatores externos são mais relevantes na incidência de obesidade do que os fatores genéticos^{1,2,3}.

Estudos populacionais têm demonstrado que o excesso de tecido adiposo, principalmente na região abdominal, está intimamente relacionado ao risco de desenvolvimento de doença arterial coronária, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus* e dislipidemias^{4,5}. E essa associação eleva-se na medida que o índice de massa corporal (IMC) aumenta⁶. A maior parte dessas doenças está relacionada à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, TNF α , hormônios sexuais, interleucina -6 (IL-6) e leptina, que atuam no metabolismo e controle de diversos sistemas⁷.

LEPTINA

A leptina (do grego *leptos*= magro) é uma proteína composta por 167 aminoácidos, e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2 (IL-2), sendo produzida principalmente no tecido adiposo⁸. Seu pico de liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos^{9,10}. É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central. A ação da leptina no sistema nervoso central (hipotálamo), em mamíferos, promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras. Ela é sintetizada também na glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico e trofoblasto placentário¹¹.

A ação da leptina é feita a partir da ativação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Existem dois tipos de receptores para a leptina, o ObRb, de cadeia longa (maior quantidade de aminoácidos), com maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta (menor quantidade de aminoácidos), ObRa, encontrados em outros órgãos como o pâncreas, e mais especificamente nas células α e δ das ilhotas de Langerhans¹².

A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar a concentração plasmática de leptina. Inversamente, a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas reduzem a síntese de leptina ([Quadro 1](#)). Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos¹². No ser humano, o gene da leptina localiza-se no cromossomo 7q31, sendo produzida essencialmente pelo tecido adiposo branco¹¹. A concentração plasmática de leptina está parcialmente relacionada ao tamanho da massa de tecido adiposo presente no corpo. Os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto

a indução do RNAm *ob*¹³. Indivíduos obesos apresentam um aumento do número de células adiposas, o que significa uma maior quantidade de RNAm *ob* encontrada em seus adipócitos do que em sujeitos eutróficos¹⁴. Entretanto, a concentração sérica de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% de leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção^{12,15-17}.

Quadro 1. Influência de fatores orgânicos e ambientais nos níveis de leptina.

Situações	Níveis de leptina
Ganho de peso	Aumentados
Insulina	Aumentados
Glicocorticóides	Aumentados
Infecções agudas	Aumentados
Citoquinas inflamatórias	Aumentados
Perda de peso	Diminuídos
Jejum	Diminuídos
Estimulação adrenérgica	Diminuidor
Hormônio do crescimento (GH)	Diminuídos
Hormônio tireoideanos	Diminuídos
Melatonina	Diminuídos
Fumo	Diminuídos

Adaptado de Friedmann et al. ”.

A leptina reduz o apetite a partir da inibição da formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite, como o neuropeptídeo Y, e também do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos (hormônio estimulante de α -melanócito (a-MSH), hormônio liberador de corticotropina (CRH) e substâncias sintetizadas em resposta à anfetamina e cocaína¹¹. Assim, altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia. Isso é comprovado em animais de laboratório obesos que apresentam baixos níveis de leptina ou total deficiência ([Figura 1](#)).

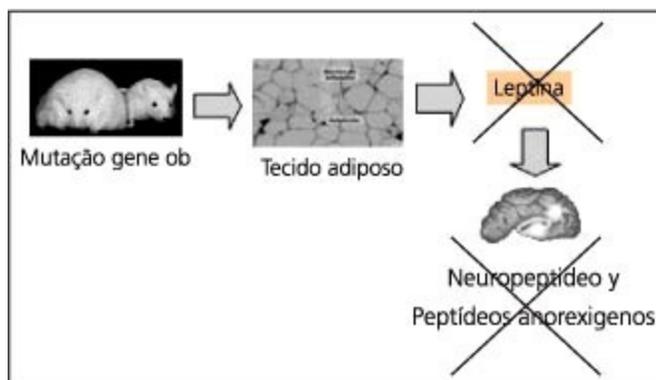


Figura 1. Gênese da obesidade em animais.
Adaptado de Friedmann et al.¹¹.

No entanto, indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em sujeitos magros¹³. As mulheres possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens¹¹. Esses contrastes indicam que os mecanismos que controlam o metabolismo e o peso corporal em humanos são mais complexos do que se imagina, e maiores investigações relacionadas ao gênero e à espécie são necessárias¹⁷. A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematocefálica, fenômeno denominado resistência à leptina (Figura 2), semelhante ao que ocorre no *diabetes mellitus*¹³. A produção de leptina em pessoas eutróficas segue um ritmo circadiano e aumenta durante o ciclo menstrual em mulheres¹².

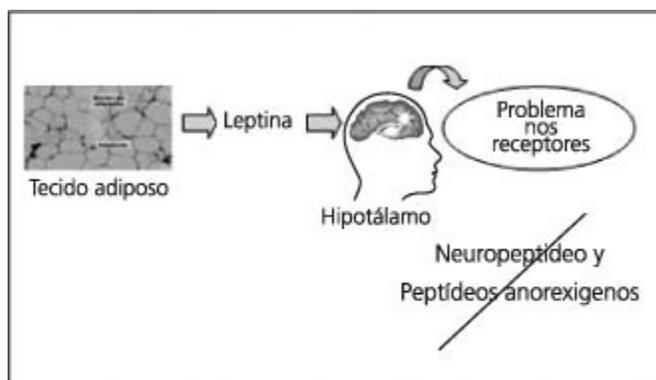


Figura 2. Gênese da obesidade em humanos.
Adaptado de Friedmann et al.¹¹.

Os benefícios terapêuticos do tratamento com leptina, em indivíduos obesos, são

ainda controversos. Friedman & Hallaas¹¹ verificaram que, em quatro semanas de administração exógena de leptina, tanto em indivíduos eutróficos quanto obesos apresentaram perda significativa de peso. Entretanto, essa redução só foi verificada quando os indivíduos não apresentavam hiperleptinemia, pois a administração de leptina em obesos com hiperleptinemia (resistência a leptina) não provocou qualquer alteração no peso corporal destes indivíduos^{18,19}. Assim, mais estudos epidemiológicos prospectivos são necessários para definir as indicações da leptina como tratamento anti-obesidade.

A leptina, além de seu importante papel no metabolismo, controla o sistema hemato-poiético, o sistema imune, o sistema reprodutor e o sistema cardiovascular¹⁶.

GRELINA

A grelina é um novo hormônio gastrointestinal identificado no estômago do rato, em 1999, por Kojima et al.²⁰⁻²². O nome grelina origina-se da palavra *ghre*, que na linguagem Proto-Indo-Européia é correspondente, em inglês, à palavra *grow*, que significa crescimento²⁰. Ghre (*grow hormone release*) descreve uma das principais funções desse peptídeo, responsável pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH)²³. A grelina é composta de 28 aminoácidos com uma modificação octanóica no seu grupo hidroxil sobre a serina 3, que é essencial para o desempenho de sua função liberadora de GH²⁴. Ela foi, primeiramente, isolada da mucosa oxíntica do estômago, sendo produzida, predominantemente, pelas células Gr do trato gastrointestinal. É também produzida em menores quantidades no sistema nervoso central, rins, placenta e coração^{20,25-27}.

O hormônio grelina é um potente estimulador da liberação de GH, nas células somatotróficas da hipófise e do hipotálamo ([Figura 3](#)), sendo o ligante endógeno para o receptor secretagogo de GH (GHS-R). Assim, a descoberta da grelina permitiu o aparecimento de um novo sistema regulatório para a secreção de GH, já que sua ação estimulatória para a liberação de GH é mais acentuada em humanos do que em animais e é feita a partir da ativação do receptor GHS do tipo 1 (GHS1a)^{20,28-31}. Além de sua ação como liberador de GH, a grelina possui outras importantes atividades, incluindo estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica, atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; controle da secreção ácida e da motilidade gástrica, influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e ainda ações cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas^{25,28,32-36}.

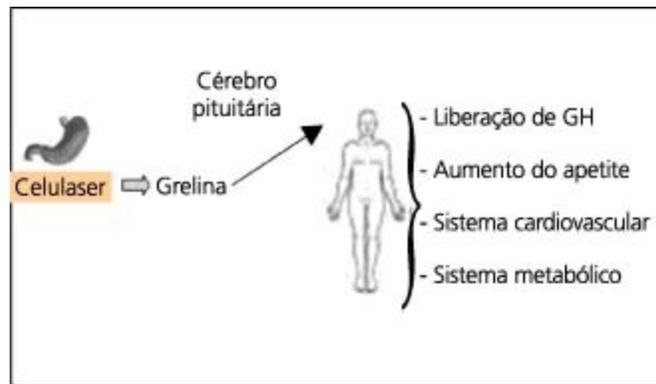


Figura 3. Mecanismos de ação da grelina.
Adaptado de Kojima et al.²³.

Dentre as ações periféricas do ligante natural do receptor GHS, destacam-se a estimulação da secreção ácida e mobilidade gástrica em ratos³³ e o esvaziamento gástrico em humanos³⁵. Com relação ao seu papel cardioprotetor, sítios de ligação específicos para GHS estão presentes no sistema cardiovascular, no qual estudos mostram que a administração de grelina, em voluntários jovens saudáveis, é seguida por aumento do débito cardíaco sem nenhuma modificação em sua frequência³⁷. Os efeitos antiproliferativos da grelina mostram suas múltiplas atividades biológicas, sugerindo que essa substância pode exercer ações anti-neoplásicas, uma vez que receptores específicos para GHS têm sido encontrados em tecidos tumorais de órgãos que não têm a expressão desses receptores em condições fisiológicas normais³⁷.

A acilação do peptídeo é necessária para a passagem na barreira hemato-encefálica e essencial para sua ação liberadora de GH e outras atividades endócrinas^{20,24,34}. Entretanto, a grelina não-acilada, circulante, em maiores quantidades que a acilada, não é biologicamente inativa, cabendo à mesma, o desempenho de algumas ações não endócrinas, incluindo o efeito cardioprotetor e as ações antiproliferativas, por intermédio de sua ligação a diferentes subtipos de receptores GHS³⁸.

Estudos em modelos animais indicam que esse hormônio desempenha importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético³⁹. Recentes estudos com roedores sugerem que a grelina, administrada periféricamente ou centralmente, independentemente do GH, diminui a oxidação das gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade⁴⁰. Assim, esse hormônio parece estar envolvido no estímulo para iniciar uma refeição. Sabe-se ainda que os níveis de grelina são influenciados por mudanças agudas e crônicas no estado nutricional, encontrando-se elevados em estado de anorexia nervosa e reduzidos na obesidade^{22,35,41}.

A grelina está diretamente envolvida na regulação a curto prazo do balanço energético. Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante jejum prolongado e em estados de hipoglicemia, e têm sua concentração diminuída após a refeição ou administração intravenosa de glicose⁴¹. Salbe et al.⁴² confirmam isto em seu estudo realizado com os índios Pima, no qual verificaram que a concentração

plasmática endógena de grelina no jejum estava elevada, mostrando uma relação inversa entre níveis de grelina e a ingestão energética.

A liberação endógena de grelina encontra-se reduzida após ingestão alimentar, retornando progressivamente aos valores basais próximo ao término do período pós-prandial. Estudos prévios envolvendo liberação desse hormônio, em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandial dos níveis plasmáticos de grelina. Esses achados sugerem que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido⁴³. Sua concentração plasmática é diminuída após refeições ricas em carboidratos, concomitantemente à elevação de insulina plasmática. Por outro lado, níveis plasmáticos aumentados de grelina foram encontrados após refeições ricas em proteína animal e lipídeos, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática^{42,43}.

CONCLUSÃO

Os recentes achados, envolvendo a descoberta da leptina, produzida pelo adipócito, e da grelina (produzida pelo estômago), abrem novos campos de estudo para o controle da obesidade, principalmente nas áreas de nutrição e metabolismo. Portanto, o aprofundamento dos conhecimentos sobre esses peptídeos torna-se de grande relevância na manutenção e preservação da qualidade de vida da população, e poderá proporcionar novas abordagens terapêuticas no tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Bouchard C. Atividade física e obesidade. São Paulo: Manole; 2000.
2. Damaso A. Etiologia da obesidade. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.
3. Nobrega FJ. Distúrbios da nutrição. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.
4. Bartness TJ, Bamshad M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. *Am J Physiol.* 1998; 275(44):R1399-R411.
5. Pénicaud L, Cousin B, Leloup C, Lorsignol A, Casteilla L. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. *Nutrition.* 2000; 16(10):903-8.
6. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta.* 1999; 286(1-2):163-80.
7. Ahima RS, Flier, JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol*

Metabolism. 2000; 11(8):327-32.

8. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2): 240-5.

9. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Stephens T, Heiman ML, et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 228(3):733-8.

[[Medline](#)]

10. Maurigeri D, Bonanno MR, Speciale S, Santangelo A, Lentini A, Russo MS, et al. The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric. *Arch Gerontol Geriatr.* 2002; 34(1):47-54.

11. Friedmann J M, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 395(22):763-70.

12. Sandoval DA, Davis SN. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl.* 2003; 17(2): 108-13.

13. Considini RV, Sinha MK, Heiman 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(5):292-5.

14. Maffei MJ, Haalas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med.* 1995; 11(1):1155-61.

15. Leyva F, Godsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterio Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(6):928-33.

16. Adami GF, Civalleri D, Cella F, Marinari G, Camerine G, Papadia F, et al. Relationship of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients. *Obesity Surgery.* 2002; 12(5):623-7.

17. Vierhapper H, Heinze G, Nowotny P, Bieglmayer C. Leptin and the control of obesity. *Metabolism.* 2003; 52(3):379-81.

18. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, Dube MG, Kalra PS. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight in the development of obesity. *Regul Pept.* 2003; 111(1-3):1-11.

19. Lee DM, Leinung MC, Rozhavskaya-Arena M, Grasso P. Leptin and the treatment of obesity: its current status. *Eur J Pharmacol.* 2002; 440:129-39.

20. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999; 402:656-60.

[[Medline](#)]

21. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rats des-Gln 14- Ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem*. 2000; 275(29):910-13.

22. Rosicka M, Krsek M, Matoulek Z, Jarkovska Z, Marek J, Justova V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res*. 2003; 52(1):61-6.

23. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth-hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metabol*. 2001; 12(3):118-22.

24. Bednarek MA, Feigner SD, Pong SS, McKee KK, Hreniuk DL, Silva MV, et al. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J Med Chem*. 2000; 43(23):4370-76.

25. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rat and human. *Endocrinology*. 2000; 141(11):4255-61.

[[Medline](#)]

26. Papotti M, Ghe C, Cassoni P, Catapano F, Deghengi R, Ghigo E, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2000; 85(10):3803-7.

27. Gualillo O, Caminos J, Blanco M, Garcia-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*. 2001; 142(2):788-94.

[[Medline](#)]

28. Smith RG, van der Ploeg LH, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev*. 1997; 18(5):621-45.

29. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2000; 85(12):4908-11.

30. Ghigo E, Arvat E, Giordano R, Broglio F, Gianotti L, Maccario M, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. *Endocrine*. 2001; 14(1):87-93.

[[Medline](#)]

31. Pombo M, Pombo CM, Garcia A, Caminos E, Gualillo O, Alvarez CV. Hormonal control of growth hormone secretion. *Horm Res*. 2001; 55(Suppl 1):11s-6s.

32. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001; 50(11):2438-43.

[[Medline](#)]

33. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 276(3):905–8.

[[Medline](#)]

34. Muccioli G, Broglio F, Valetto MR, Ghé C, Catapano F, Graziani A, et al. Growth hormone–releasing peptides and the cardiovascular system. *Ann Endocrinol.* 2000; 61(1):27–31.

35. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature.* 2000; 407(6806): 908–13.

[[Medline](#)]

36. Arvat E, Maccario M, Di Vito L, Broglio F, Benso A, Gottero C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS) in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH–releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(5):1169–74.

37. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M, Yamagishi M, Hosoda H, Oya H, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol.* 2001; 280(5):R–1483–7.

38. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in humans breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(4):1738–45.

39. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001; 409(6817):194–8.

[[Medline](#)]

40. Ukkola O, Poykoo S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med.* 2002; 34(2):102–8.

41. Leidy HJ, Gardner JK, Frye BR, Snook ML, Schuchert MK, Richard EL. Circulating ghrelin is sensitive to changes in body weight during a diet and exercise program in normal weight young women. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89(6):2659–64.

42. Salbe AD, Tshop MH, Delparigi A, Venti C, Tataranni PA . Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and *ad libitum* food intake. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89(6):2951–6.

43. Erdmann J, Topsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89(6):3048–54.

Recebido em: 22/10/2004
Versão final reapresentada em: 20/7/2005
Aprovado em: 5/9/2005

1 Correspondência para/Correspondence to: A. ZANESCO. E-mail:
<azanesco@rc.unesp.br>.

© 2007 *Revista de Nutrição*

Núcleo de Editoração SBI/CCV - Campus II - Av. John Boyd Dunlop, s/n. -
Prédio de Odontologia
Jd. Ipaussurama - 13059- 900 - Campinas - SP
Tel. / Fax: +55 19 3729- 6875



revistas.ccv@puc-campinas.edu.br 