

# Contribuição Possível da Leptina, em Combinação com Outros Hormônios, para Influência Catabólica de Glicocorticóides<sup>1</sup>

Viktor Ivanovitch Goudochnikov<sup>2</sup>

## Resumo

---

Em nossos trabalhos anteriores, bem como na literatura, mostrou-se a inibição do crescimento corporal humano e de animais de laboratório por glicocorticóides (GC). A partir de 1994, começou a descoberta de ações e interações fisiológicas da leptina, hormônio do tecido adiposo que pode causar o estado catabólico. Estabeleceu-se que GC aumentam a produção da leptina que inibe a produção de GC. Aliás, TNF-alfa e interleucinas que provocam caquexia, não podem servir como mediadores de ação catabólica de GC, desde que, de modo geral, GC inibem a produção dessas citocinas. Certamente, outros fatores hormonais interagem com leptina, em vários casos de maneira recíproca. Por exemplo, insulina aumenta a produção da leptina que diminui a produção de insulina. Por outro lado, o hormônio do crescimento (GH) inibe a produção da leptina que estimula a produção do GH. Não é claro, porém, como essas interações contribuem para ação catabólica de GC. Afinal,

---

<sup>1</sup> Trabalho apresentado (na forma de painel) na II Jornada de Nutrição da Unijuí (14 a 16 de agosto de 2002, Ijuí – RS).

<sup>2</sup> Professor no Departamento de Ciências da Saúde, Unijuí, Ijuí – RS. E-mail: viktorig@unijui.tche.br

alguma parte dessa ação pode ser explicada pela influência direta de GC sobre órgãos-alvo ou por interação com fatores nutricionais. Conclui-se que a leptina (e não outras citocinas) é considerada como provável mediadora de ação catabólica de GC que pode resultar em retardo do crescimento corporal.

**Palavras-chave:** leptina, glicocorticóides, citocinas, ação catabólica.

### **Possible contribution of leptin, in combination with other hormones, to catabolic influence of glucocorticoids'**

---

**Abstract:** Our previous studies, as well as the works of other authors have shown the inhibition of body growth by glucocorticoids (GC) both in humans and laboratory animals. Beginning from 1994, the discovery has begun on physiological actions and interactions of leptin, the hormone of adipose tissue that can induce catabolic state. It has been established that GC augment leptin production, whereas leptin inhibits GC production. It is interesting that although TNF- $\alpha$  and interleukins may induce cachexia, they cannot serve as mediators of catabolic GC action, because, in general, GC inhibit the production of these cytokines. Certainly, other hormonal factors interact with leptin, on various cases in reciprocal mode. For example, insulin augments leptin production, whereas leptin diminishes insulin production. On the other hand, growth hormone (GH) inhibits leptin production, and leptin in turn stimulates GH production. However, it is not clear yet, how these interactions contribute to catabolic action of GC. Finally, some part of catabolic action can be explained by direct influence of GC on target organs or by their interaction with nutritional factors. In conclusion, leptin (and not other cytokines) can be considered as possible mediator of catabolic action of GC, resulting in body growth retardation.

**Keywords:** leptin, glucocorticoids, cytokines, catabolic action.

## **O uso de glicocorticóides na clínica médica e o retardo do crescimento como seu efeito adverso**

Desde 1949, quando na Clínica Mayo nos EUA a cortisona foi empregada pela primeira vez para o tratamento de artrite reumatóide, os GC constituem o grupo de fármacos que até agora é de fato um dos mais usados na clínica médica. Este uso abrange, principalmente, ação anti-inflamatória e imunossupressora (Tyrrell, 1995).

Com ampliação do uso de GC na segunda metade do século XX, foram revelados alguns efeitos adversos, entre os quais se destaca o retardo do crescimento corporal na clínica pediátrica (Loeb, 1976; Baxter, 1978; Hyams; Carey, 1988; Fine, 1993). Na verdade, GC possuem a ação catabólica no corpo humano e de animais de laboratório (May et al., 1996), uma parte de qual certamente pode ser explicada pela influência direta sobre o sistema músculo-esquelético e o fígado (Loeb, 1976; Baynes; Compston, 1998).

Anteriormente foi realizada uma série de trabalhos que mostrou vários aspectos do retardo de crescimento provocado por GC nos modelos experimentais (Goudochnikov, 1997; Cassol; Goudochnikov, 2001; Goudochnikov; Pettenon, 2001). A partir de 1994, com a descoberta da leptina (Auwerx; Staels, 1998), começou a ser construído mais um capítulo sobre os mecanismos de ação catabólica de hormônios.

## **Características da leptina e suas principais ações fisiológicas**

A leptina é a proteína que contém 146 resíduos de aminoácidos, com peso molecular de 16 kDa, e que foi descoberta como produto do gene *ob*, a ausência do qual causa a obesidade nos camundongos (Ceddia et al., 1998). Leptina pertence a família de citocinas, sendo produzida no tecido adiposo (Ceddia et al., 1998; Wauters et al., 2000).

A leptina age através do receptor que pertence a família de citocinas. Ela é transportada no sangue pela proteína ligante que, na verdade, constitui uma parte da molécula do receptor da leptina (Ceddia et al., 1998; Wauters et al., 2000).

Desde sua descoberta, a leptina foi considerada principalmente como hormônio envolvido na regulação do metabolismo (Auwerx; Staels, 1998; Ceddia et al., 1998). Porém, devido a crescente número de publicações sobre vários aspectos dessa substância bioativa, já durante os últimos 5 anos do século XX, mostrou-se que a leptina possui ação pleiotrópica e, além do metabolismo, participa também, pelo menos, na regulação do sistema reprodutor (Wauters et al., 2000). Porém, no trabalho apresentado serão analisados somente ações e interações da leptina relacionadas com regulação do metabolismo.

## **O papel da leptina na regulação hormonal do metabolismo**

Antes da descoberta da leptina, vários hormônios foram considerados como biorreguladores do metabolismo, entre os quais se destacam a insulina e o hormônio do crescimento (GH) como anabolizantes (Roberts et al., 1994) e GC com ação catabólica (May et al., 1996).

Na época atual já existe um consenso, de que exatamente com estes hormônios a leptina mantém interações recíprocas. De fato, mostrou-se que GC e insulina estimulam a produção da leptina que inibe a produção de GC e insulina. Por outro lado, GH inibe a produção da leptina que estimula a produção do GH (Auwerx; Staels, 1998; Ceddia et al., 1998; Wauters et al., 2000).

Conclui-se que a ação catabólica de GC e a influência anabolizante do GH podem ser explicadas pelas interações com a leptina, porém a ação anabolizante da insulina não encontra a interpretação através de contribuição da leptina.

## **Caquexia provocada por algumas citocinas e interações com leptina e glicocorticóides**

No dia de hoje, pelo menos, três citocinas (TNF- $\alpha$  e interleucinas 1 e 6) podem ser consideradas como contribuintes para caquexia associada com processo inflamatório. Na verdade, essa influência de citocinas pode ter a leptina como um dos possíveis mediadores (Kaibara et al., 1998; Bornstein et al., 1998).

Porém, de modo geral, os GC inibem a produção de citocinas relacionadas com sistema imunológico (Brattsand; Linden, 1996), portanto o efeito catabólico de GC não pode ser explicado através dessas citocinas.

### **Conclusão**

Obviamente, menos de uma década que passou a partir da descoberta da leptina, é um prazo não suficiente para revelar todas as ações e interações deste hormônio. Mas a velocidade do acúmulo das informações na época atual, possibilita nos afirmar que uma análise mais detalhada do que a apresentada aqui poderia ser feita para eixo leptina/GC já nos próximos 3-5 anos. Até este momento seria oportuno reavaliar consensos fisiológicos sobre o papel de vários hormônios na regulação do metabolismo.

### **Referências**

- AUWERX, J.; STAELS, B. L. Leptin. *Lancet*, v. 251, p. 737-742, 1998.
- BAXTER, J. D. Mechanisms of glucocorticoid inhibition of growth. *Kidney International*, v. 14, p. 330-333, 1978.
- BAYNES, K.; COMPSTON, J. Osteoporose induzida por glicocorticóides. *Update* (Lisboa), n. 109, p. 24-27, 1998.

BORNSTEIN, S. R. et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: Associated loss of diurnal rhythm in cortisol and leptin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 83, p. 280-283, 1998.

BRATTSAND, R.; LINDEN, M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 10, Suppl. 2, p. 81-90, 1996.

CASSOL, V.; GOUDOCHNIKOV, V. I. Retardo do crescimento, sem alteração do consumo de ração, nos ratos jovens tratados com glicocorticóide no período neonatal. *Revista Contexto & Saúde*, Ijuí, RS: Ed. Unijuí, v. 1, n. 1, p. 113-120, 2001.

CEDDIA, R. B. et al. Pivotal role of leptin in insulin effects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 31, p. 715-722, 1998.

FINE, R. N. Corticosteroids and growth. *Kidney International*, v. 44, Suppl. 43, p. S59-S61, 1993.

GOUDOCHNIKOV, V. I. Patogênese de retardo do crescimento induzido por glicocorticóides, avaliada nos estudos experimentais, usando animais de laboratório e culturas de células como modelos. *NewsLab* (São Paulo), n. 22, p. 90-100, 1997.

GOUDOCHNIKOV, V. I.; PETTENON, R. Efeitos combinados de estrógeno e glicocorticóide sobre os órgãos-alvo de ratas jovens. *Revista Contexto & Saúde*, Ijuí, RS: Ed. Unijuí, v. 1, n. 1, p. 121-130, 2001.

HYAMS, J. S.; CAREY, D. E. Corticosteroids and growth. *Journal of Pediatrics*, v. 113, p. 249-254, 1988.

KAIBARA, A. et al. Leptin produces anorexia and weight loss without inducing an acute phase response or protein wasting. *American Journal of Physiology*, v. 274, p. R1518-R1525, 1998.

LOEB, J. N. Corticosteroids and growth. *New England Journal of Medicine*, v. 295, p. 547-552, 1976.

MAY, R. C. et al. Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and amino acid catabolism in vivo. *Kidney International*, v. 49, p. 679-683, 1996.

ROBERTS, T. J.; AZAIN, M. J.; HAUSMAN, G. J.; MARTIN, R. J. Interaction of insulin and somatotropin on body weight gain, feed intake, and body composition in rats. *American Journal of Physiology*, v. 267, p. E293-E299, 1994.

TYRRELL, J. B. Glucocorticoid therapy. In: Felig, P. (Ed.). *Endocrinology and Metabolism*. 3. ed. New York: McGraw-Hill, 1995. p. 855-882.

WAUTERS, M.; CONSIDINE, R. V.; VAN GAAL, L. F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology*, v. 143, p. 293-311, 2000.