

INTER-RELAÇÃO DA LEPTINA E INSULINA NO CÉREBRO: EVIDÊNCIAS INICIAIS DE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA PILOTO

GABRIELLE SILVEIRA BONET ROSA¹; ALICE KÜNZGEN SCHEER²; CARLOS CASTILHO DE BARROS³

¹*Universidade Federal de Pelotas – gabi.sbr2405@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – aliceckunzgen@gmail.com*

³*Universidade Federal de Pelotas – barroscscpel@gmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A obesidade caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultante principalmente de um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto energético (OMS, 2025). Reconhecida como um problema de saúde pública global, sua prevalência tem aumentado de forma alarmante nas últimas décadas, exigindo atenção urgente por parte dos sistemas de saúde, pois trata-se de uma doença crônica e uma das condições mais onerosas da sociedade moderna em razão das múltiplas doenças associadas e dos altos custos para os sistemas de saúde (MELO et al., 2020).

Com isso, é necessário compreender os mecanismos que influenciam no desenvolvimento da obesidade. Entre os mecanismos, ressalta-se a regulação do apetite, um processo complexo que envolve a interação entre vários hormônios e é essencial para o equilíbrio da ingestão e do gasto energético (YU; YU; CHEN, 2024).

Dois dos principais hormônios que atuam na regulação do apetite são a leptina e a insulina. A leptina é uma proteína liberada principalmente pelo tecido adiposo e informa ao sistema nervoso central a quantidade de energia acumulada na forma de gordura, ajudando a regular o equilíbrio energético em proporção aos triglicerídeos, o sistema imunológico, a vascularização e a sensibilidade à insulina (KUMAR et al., 2020). Esse hormônio atua nas vias neurais, principalmente no hipotálamo, para inibir a fome, o que, por sua vez, diminui o armazenamento de gordura nos adipócitos (KUMAR et al., 2020). A insulina, que é produzida pelas células beta do pâncreas, tem como principal função a regulação da glicemia, mas também atua no hipotálamo como um potente anorexígeno, inibindo a fome e interagindo com a resposta à leptina. O hormônio pancreático tem um papel importante no metabolismo dos carboidratos e gorduras, ajudando a regular os níveis de glicose no sangue, a síntese de colesterol e gorduras, a síntese de proteínas, crescimento celular, entre outras ações secundárias periféricas, desta promovendo a absorção de glicose pelas células dos músculos e tecido adiposo (DAGOGO, 2023).

Muitos artigos discutem a inter-relação entre estes dois hormônios, os quais mutuamente interferem na sinalização intracelular do outro. Artigos mostram que tanto à leptina gera resistência à insulina, como a insulina gera a resistência à leptina. Esta inter-relação entre a ação destes hormônios é principalmente importante nos centros de regulação da fome no hipotálamo.

Neste contexto, o objetivo do trabalho é revisar o conhecimento sobre a sinalização central da leptina e da insulina, nos núcleos hipotalâmicos de regulação da fome, para melhor entender a inter-relação entre as vias de sinalização dos dois

hormônios nos neurônios destes núcleos, e associar isso ao desenvolvimento da obesidade e de doenças relacionadas a desregulação do metabolismo.

2. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo piloto para uma revisão sistemática, realizada através das bases de dados do Pubmed, Scopus e EMBASE. A busca se deu no idioma inglês com o seguinte algoritmo de busca: (((leptin) AND (insulin)) AND (resistance)) AND (signaling)) AND (obesity), sendo utilizado o operador booleano AND. Foi utilizado o filtro para determinar a data de publicação, sendo escolhido apenas artigos publicados nos últimos 5 anos até julho de 2025. Para a organização e seleção dos artigos científicos foi utilizada a plataforma Rayyan®. Após a importação das referências obtidas nas bases de dados, o Rayyan possibilitou a remoção de duplicatas e assim fizemos a exclusão e inclusão dos artigos com base nos critérios pré-estabelecidos. Como parâmetro de inclusão foram incluídos estudos que falavam sobre a sinalização, hipotálamo, leptina e insulina, tanto em nível celular quanto em animais e humanos. Os critérios de exclusão foram aqueles que não fossem pertinentes com o tema. A busca resultou em 1372 artigos, compreendendo o período de 2020 até julho de 2025. Destes 1372, 571 foram descartados por critérios de exclusão. Restaram 350 para a leitura completa, os quais foram utilizados para análise de qualidade, visto que, se trata de um estudo piloto para que depois possamos aprimorar a metodologia, a fim de conseguirmos rastrear os artigos que melhor se encaixem com o tema.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relação bidirecional entre os hormônios leptina e insulina é um tema relevante para se levantar pesquisas e consequentemente trazer informações que possam auxiliar no entendimento dessa inter-relação. O hipotálamo é o principal local onde a leptina e a insulina exercem seus efeitos regulatórios na manutenção da homeostase energética, portanto o intuito deste estudo piloto foi encontrar estudos que associam esses hormônios ao sistema nervoso central (SNC), suas vias de sinalização e explorar como eles influenciam no desenvolvimento da obesidade e de doenças relacionadas à desregulação do metabolismo.

Diversos mecanismos foram propostos para explicar a leptina e a resistência à insulina, estes incluem a alteração do transporte desses hormônios através da barreira hematoencefálica e a alteração da sua transmissão de sinais intracelulares. É um dos fatores contribuintes para a deficiência na transdução de sinal em nível celular é o Supressor da Sinalização de Citocinas 3 (SOCS3) que atenua os sinais induzidos por leptina e insulina. O estudo de Hosoi e colaboradores, nos mostra que o SOCS3 é um regulador negativo da sinalização desses hormônios e que há uma discrepância em sua atuação quando se trata da exclusão e sua superexpressão em neurônios hipotalâmicos. Já no estudo de Kievit et al, são apresentadas essas diferenças. A deleção desse supressor aumenta a sensibilidade à leptina, reduz o apetite e protege da obesidade induzida pela dieta, enquanto sua superexpressão nos neurônios da proopiomelanocortina (POMC) leva à hiperfagia, que é o aumento do apetite ou aumento da ingestão de alimentos podendo causar lesões no hipotálamo, e levar à obesidade. Além disso, é bom ressaltar que os camundongos que tiveram a exclusão do SOCS3 mostraram uma

melhora na tolerância à glicose e sensibilidade à insulina. Em conjunto, esses resultados indicam que a indução da resistência à insulina celular pode alterar a função celular geral e a sinalização normal da leptina através de alterações específicas em componentes comuns a ambas as vias.

O papel central do sistema nervoso autônomo (SNA) no tecido adiposo e nas condições de resistência à insulina, também ofereceu uma visão abrangente sobre as interações diretas com a sinalização da leptina. (RUSSO et al., 2021). Enriori et al, em seu estudo, mostraram que a leptina tem sido amplamente investigada por seu papel principal na atividade simpática e na regulação do gasto energético, pois ela é conhecida por ser um sensibilizador de alta potência da insulina, tendo por sua vez suas ações mediadas no cérebro, possivelmente aumentando o fluxo simpático dorsomedial (DMH), revelando uma estreita inter-relação entre os dois hormônios. Essa integração é fundamental, pois a resistência à leptina pode reduzir a eficácia da ação insulínica, enquanto a resistência à insulina pode comprometer os efeitos anorexígenos e termogênicos mediados pela leptina, e isso nos mostra que alterações no sistema nervoso autônomo (SNA) repercutem de forma simultânea nas respostas a esses hormônios, contribuindo para a manutenção ou agravamento do quadro de resistência hormonal, tanto que estudos recentes elucidaram os efeitos da leptina e da insulina nas ações uma da outra no corpo. Por exemplo, a resistência à leptina pode levar à inibição da sinalização da insulina, enquanto a resistência à insulina pode alterar a sinalização da leptina em uma linhagem celular hipotalâmica (NAZARIANS-ARMAVIL et al., 2013).

A ativação dos nervos aferentes vagais e a liberação de hormônios intestinais auxiliam na distensão do estômago, que é responsável por mediar a sensação de saciedade, regulando o peso corporal a curto prazo. Diante disso, Guarino et al., chegaram à conclusão de que essa ativação é um passo inicial no controle desses hormônios para o fornecimento de nutrientes intestinais, regulando a ingestão de alimentos e o esvaziamento energético. No entanto, temos que a ativação dos neurônios aferentes vagais e os hormônios do intestino desempenham um papel importante na patogenicidade da obesidade (DOCKRAY; 2014).

Além disso, a obesidade é um dos fatores que mais contribui para a resistência à insulina, que acaba por se correlacionar com o aumento da atividade simpática basal. Essa ação estimulatória da insulina na atividade do sistema nervoso simpático (SNS) é exercida diretamente no cérebro, mostrando a diferença entre a ação desse hormônio no estado de jejum e após a ingestão de carboidratos.

Diante desses achados, vemos que a inter-relação entre leptina e insulina se dá principalmente no sistema nervoso central, onde ambas compartilham vias de sinalização que regulam o balanço energético e a atividade simpática, e que o desequilíbrio dessa sinergia pode contribuir para obesidade.

4. CONCLUSÕES

Compreender a obesidade requer entender o funcionamento integrado da leptina e da insulina na regulação do apetite, do gasto energético e do metabolismo, já que ambos participam de forma central nesses processos. Este estudo piloto se mostrou essencial para organizar e direcionar nossa revisão sistemática, garantindo um rigor maior na metodologia e qualidade na seleção dos artigos. Os resultados preliminares reforçam a importância de investigar a origem da obesidade, que vai além do excesso alimentar e envolve alterações na sinalização hormonal e neural. Assim, estudar mais profundamente os mecanismos que inter-

relacionam a leptina e a insulina no cérebro é fundamental para avançar na compreensão da obesidade e no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamentos mais eficazes, visto que, muitas abordagens terapêuticas voltadas à obesidade ainda se concentram apenas no balanço energético entre ingestão e gasto calórico, sem considerar adequadamente a complexa regulação neuroendócrina que envolve esses hormônios.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DAGOGO-JACK, S. Leptin and Insulin Sensitivity: Endogenous Signals of Metabolic Homeostasis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2023 Nov 07. Volume 109, Issue 5, May 2024, Pages e1402–e1403.

KUMAR, R. et al. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance. **Cureus**. 2020 Dec 19;12(12):e12178.

MELO, S.P.S.C. et al. Overweight and obesity and associated factors in adults in a poor urban area of Northeastern Brazil. **Rev. bras. epidemiol.** 2020; 23: E200036.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesidade e Sobrepeso**. 7 de maio de 2025. Online. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

YU M; YU B; CHEN D. The effects of gut microbiota on appetite regulation and the underlying mechanisms. **Gut Microbes**. 2024 Nov 6;16(1):2414796.

RUSSO B. et al. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance—The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System. **International Journal of Molecular Sciences**. 2021 May 14; 22(10):5187.

ENRIORI PJ, SINNAYAH P., SIMONDS SE, GARCIA RUDAZ C., COWLEY MA. Ação da leptina no hipotálamo dorsomedial aumenta o tônus simpático do tecido adiposo marrom, apesar da resistência sistêmica à leptina. **J. Neurosci.** 2011;31:12189–12197. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2336-11.2011.

GUARINO D., NANNIPIERI M., IERVASI G., TADDEI S., BRUNO RM. O Papel do Sistema Nervoso Autônomo na Fisiopatologia da Obesidade. **Front. Physiol.** 2017;8:665. doi: 10.3389/fphys.2017.00665. [

DOCKRAY GJ Hormônios gastrointestinais e o diálogo entre intestino e cérebro. **J. Physiol.** 2014;592:2927–2941. doi: 10.1113/jphysiol.2014.270850

NAZARIANS-ARMAVIL A. , A. MENCHELLA J, 1, DENISE D. Belsham Cellular Insulin Resistance Disrupts Leptin-Mediated Control of Neuronal Signaling and Transcription. **The Endocrine Society**. 2013 Apr 11;27(6):990–1003.

EMANUELLI B , PERALDI P, FILLOUX C, SAWKA-VERHELLE D, HILTON D, VAN OBBERGHEN E. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. **J Biol Chem (2000)** 275(21):15985–91. 10.1074/jbc.275.21.15985