

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Giselly Vitória Albino da Silva dos Santos

**OBESIDADE, RESISTÊNCIA À LEPTINA E RISCO DE ESTEATOSE
HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**RECIFE
2023**

GISELLY VITÓRIA ALBINO DA SILVA DOS SANTOS

**OBESIDADE, RESISTÊNCIA À LEPTINA E RISCO DE ESTEATOSE HEPÁTICA
NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição de Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção de grau de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição Clínica

Orientador(a): Alcides da Silva Diniz

RECIFE

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Giselly Vitória Albino da Silva dos.

OBESIDADE, RESISTÊNCIA À LEPTINA E RISCO DE ESTEATOSE
HEPÁTICA NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA / Giselly
Vitória Albino da Silva dos Santos. - Recife, 2023.

32p

Orientador(a): Alcides da Silva Diniz

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2023.

1. Resistência à leptina. 2. Obesidade. 3. Esteatose hepática não-alcoólica. I.
Diniz, Alcides da Silva. (Orientação). II. Título.

610 CDD (22.ed.)

GISELLY VITÓRIA ALBINO DA SILVA DOS SANTOS

**OBESIDADE, RESISTÊNCIA À LEPTINA E RISCO DE ESTEATOSE HEPÁTICA
NÃO-ALCOÓLICA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Nutricionista.

Área de concentração: Nutrição Clínica

Aprovado em: 29/10/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Dr. Alcides da Silva Diniz (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Maria da Conceição Chaves (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira (Examinador Interno)
Universidade Estadual de Campinas

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha mãezinha, que sempre foi a minha maior incentivadora.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado discernimento e sabedoria para que chegasse até aqui.

A minha mãe, pela melhor educação que eu poderia ter recebido e por ter me dado a partir de seus exemplos a empatia e a vontade de servir às pessoas que fizeram crescer em mim a admiração pela profissão de nutricionista.

Ao meu pai, que fez tantos sacrifícios para que hoje eu pudesse estar onde estou e por ter me dado grandes exemplos de amor, perseverança e trabalho.

Aos meus avós, por todo incentivo e amor ao longo de toda minha vida.

Ao meu companheiro Emerson, pelo incentivo, apoio emocional e por sempre vibrar pelas minhas conquistas.

Ao professor Alcides Diniz, pelo privilégio de ter me dado as suas orientações. Sou imensamente grata pelo seu suporte e ensinamentos compartilhados em sala de aula.

Aos professores da graduação de nutrição, que contribuíram de diversas maneiras para minha formação acadêmico-científica e muitas vezes também para minha formação pessoal.

Aos meus queridos amigos de curso, em especial a Camila Bianca, Heloísa, José Ricardo, Juliana, Luis Henrique e Maria Wanessa, que me ofereceram suporte, doses de ânimo e boas risadas durante essa trajetória.

E a todos os que acreditaram em meu potencial e fizeram parte da minha formação direta ou indiretamente, muito obrigada.

RESUMO

A leptina é um hormônio que atua ativamente no controle de peso corporal, principalmente nos mecanismos regulatórios da ingestão alimentar e consumo energético, bem como no metabolismo da glicose e lipídios. O desequilíbrio na sensibilidade a esse hormônio é muito prevalente em indivíduos obesos e pode inviabilizar as suas funções, acarretando distúrbios metabólicos e fisiológicos. Nesse sentido, poder-se-ia hipotetizar que indivíduos obesos com resistência à leptina possuem maior risco de desenvolver graus mais avançados de esteatose hepática não-alcoólica, quando comparados com indivíduos obesos que não possuem resistência à leptina. Essa revisão integrativa objetivou compilar evidências científicas que embasem uma potencial associação entre a resistência à leptina com a gravidade da esteatose hepática não-alcoólica em indivíduos obesos. A trilha metodológica utilizada como escopo para fundamentar a confirmação ou não da hipótese levantada foi a base documental armazenada nos bancos de dados PUMED, SciELO e LILACS. A consolidação da maior parte dos estudos sinaliza para a existência de uma correlação positiva entre os níveis de leptina e a gravidade da esteatose hepática não-alcoólica, especialmente no público obeso. No entanto, são necessários mais estudos para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nessa relação.

Palavras-chave: leptina, obesidade, esteatose hepática não-alcoólica, NASH e resistência à leptina

ABSTRACT

Leptin is a hormone that actively acts in body weight control, mainly in the regulatory mechanisms of food intake and energy consumption, as well as in the metabolism of glucose and lipids. The imbalance in sensitivity to this hormone is very prevalent in obese individuals and can make their functions unviable, leading to metabolic and physiological disorders. In this sense, it could be hypothesized that obese individuals with resistance to leptin have a greater risk of developing higher degrees of non-alcoholic hepatic steatosis, when compared with obese individuals who do not have resistance to leptin. Therefore, this integrative review aimed to compile scientific evidence that supports a potential association between leptin resistance and the severity of nonalcoholic fatty liver disease in obese individuals. The methodological approach used as a scope to substantiate the confirmation or not of the raised hypothesis was the documentary base stored in the PUMED, SciElo and LILACS databases. It was seen that most of the studies state that there is a positive correlation between leptin levels and the severity of non-alcoholic fatty liver disease, especially in the obese population. However more studies are needed to better understand the mechanisms involved in this relationship.

Keywords: leptin, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, NASH and leptin resistance

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma 1 – Processo de busca, etapas de seleção e motivos de exclusão dos estudos selecionados para a revisão integrativa.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos incluídos no estudo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 SINALIZAÇÃO E RESISTÊNCIA À LEPTINA.....	13
2.2 OBESIDADE E ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA.....	14
2.3 RESISTÊNCIA À LEPTINA COMO FATOR DE RISCO PARA ESTEATOSE HEPÁTICA.....	15
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 OBJETIVO GERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4. METODOLOGIA.....	18
5. RESULTADOS.....	19
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

1. INTRODUÇÃO

A leptina é uma adipocina excretada predominantemente pelo tecido adiposo branco que tem um importante papel endócrino na regulação da homeostase corporal. (YADAV et al., 2013). Dentre as funções desse hormônio, destaca-se a regulação do balanço energético, uma vez que desempenha função de regulação da ingestão alimentar e gasto energético, além de influenciar ativamente no metabolismo glicolipídico. (MYERS et al., 2010)

A ativação da leptina é estimulada pelo estado alimentado do indivíduo e desempenha papel anorexígeno. Em indivíduos saudáveis, pode-se dizer que essa adipocina atua na resposta à quantidade de gordura corporal devido ao estímulo para a redução da ingestão alimentar e elevação do gasto energético, desencadeando também uma série de mecanismos que estimulam a oxidação de ácidos graxos para gliconeogênese e, conseqüentemente, redução do acúmulo lipídico. (MYERS et al., 2010).

No entanto, foi observado que pacientes com excesso de peso, ao contrário do que se esperaria em condições normais do funcionamento do hormônio, mesmo com níveis de leptina aumentados, não apresentam estímulo adequado para a redução da ingestão alimentar. Esse achado se caracteriza como uma provável insensibilidade ao hormônio; ou seja, a sinalização dessa adipocina nesses indivíduos não está em homeostase. (VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012).

A resistência à leptina é uma condição que prejudica a função lipolítica do metabolismo desses indivíduos, fator que contribui para a gênese da esteatose hepática não-alcoólica. Este distúrbio crônico pode ser definido como o acúmulo excessivo de ácidos graxos no tecido hepático decorrente da manifestação da síndrome metabólica que tem etiologia multifatorial. (BOUTARI; PERAKAKIS; MANTZOROS, 2018).

Dentre os principais fatores contribuintes para a formação da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica (DHGNA) estão os polimorfismos genéticos, o sedentarismo, a resistência à insulina, a lipotoxicidade, as dietas hipercalóricas, a desregulação de adipocinas e, principalmente, a obesidade (POLYZOS S.A et al, 2016).

Compreende-se, portanto, que a hiperleptinemia e a resistência à leptina, mais prevalentes na população obesa, contribuem para a formação da esteatose hepática não alcoólica, assim como para a obesidade. Entretanto, ainda não foi bem estabelecida a relação entre a insensibilidade ao hormônio e a maior probabilidade de danos causados ao tecido hepático nesse público. Logo, é salutar uma avaliação do risco dos indivíduos obesos que possuem insensibilidade ao hormônio desenvolverem a DHGNA, inclusive em estreita sintonia com a gravidade dessa síndrome. Dessa forma, uma melhor compreensão desses processos patológicos pode contribuir como subsídios importantes para o delineamento de estratégias de prevenção e controle da esteatose hepática gordurosa.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SINALIZAÇÃO E RESISTÊNCIA À LEPTINA

A leptina, em indivíduos normais, é regulada mediante *feedback* negativo, pois essa adipocina, após expressão, liga-se ao sítio do receptor LEPR-B que, por sua vez, sofre mudanças na sua conformação, promovendo a fosforilação da tirosina nos sítios Tyr985, Tyr 1077 e Tyr1138. O Tyr985 se liga a um contrarregulador da sinalização de citocinas, o (SOCS)3, que inibe a expressão do receptor LEPR-B e, conseqüentemente, reduz a sinalização da leptina. (MYERS et al., 2010).

Elevados níveis de LEPR-B podem ser encontrados nos seguintes núcleos do hipotálamo: núcleo arqueado (ARC), dorsomedial (DMH), ventromedial (VMH), área hipotalâmica lateral (LHA) e pré-mamilar ventral (PMv). No núcleo arqueado, o LRb produz neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado com agouti (AgRP), que são precursores da pró-opiomelanocortina (POMC). Por sua vez, o POMC produz α -Hormônio estimulante de alfa-melanócitos (α MSH), hormônio com efeito anorexígeno. Em termos genéricos, o LEPR-B promove a produção de hormônios anorexígenos e atenua na produção dos hormônios orexígenos, contribuindo assim para a regulação e homeostase corporal. (MYERS JR et al, 2008).

A leptina, importante reguladora de gordura corporal, é produzida proporcionalmente ao volume de tecido adiposo do corpo. Devido a isso, indivíduos obesos possuem uma alta produção do hormônio; no entanto, esse quadro de hiperleptinemia desencadeia um estado de resistência à leptina, ou seja, a ligação entre essa adipocina e o seu receptor não é realizada devidamente e o controle da adiposidade fica prejudicado (DENG et al., 2016).

Compreende-se também o estreito sincronismo entre a ação da leptina e da leptina no funcionamento metabólico. A insulina gera estímulos para maior produção de leptina nos adipócitos, enquanto a leptina inibe a produção de insulina nas células beta pancreáticas. (WALDER et al., 1997); (SEUFERT, 2004). A leptina mostra-se capaz, além disso, de potencializar a capacidade insulínica de redução de glicólise e aumento de fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). (LIU et al., 1998). No entanto, devido à alta complexidade dos mecanismos envolvidos, torna-se

difícil estabelecer ordem dos eventos ocorridos entre os dois hormônios. (MORRISON et al., 2009).

Uma das causas dessa hiperprodução de leptina, nos indivíduos com sobrepeso, é a tentativa de defesa do corpo de reduzir o acúmulo de gorduras mediante o aumento da leptina circulante, sendo essa elevação dos níveis do hormônio responsável também pela maior reserva de adipócitos. (MYERS et al, 2008).

Além desses mecanismos, observa-se que indivíduos com excesso de peso sofrem ainda influência na resistência à leptina, quando dispostos à dieta hiperlipídica, devido a uma condição inflamatória no hipotálamo. Esse processo inflamatório pode ser visualizado pelo aumento importante de SOCS3 e PTP1B, que inibem a ligação da leptina com seu receptor. (VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012). Pode-se compreender, portanto, que existe uma relação de retroalimentação entre o quadro de excesso de peso e o de resistência à leptina. (MYERS et al, 2008)

2.2 OBESIDADE E ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA

O fígado apresenta-se como um centro homeostático do organismo devido ao seu papel de receber estímulos de nutrientes consumidos e produzir como resposta substâncias bioativas e outros nutrientes essenciais para o funcionamento corporal.

Na estrutura hepática existem três fontes principais de ácidos graxos livres: o ácido graxo livre plasmático, que é resultante de lipólise do tecido adiposo; o ácido graxo livre da “lipogênese de novo”, que advém de carboidratos extra ingeridos na dieta; e o ácido graxo livre dietético, proveniente dos quilomícrons intestinais. A eliminação deles ocorre pela beta oxidação e para a síntese de VLDL. O elevado aporte de entrada ou produção excessiva desses ácidos graxos no tecido hepático favorece a esteatose hepática não alcoólica. (GUERRA; MOCCIARO; GASTALDELLI, 2022). Além disso, os metabólitos resultantes desse acúmulo excessivo de ácidos graxos no fígado causam lesões aos hepatócitos, podendo evoluir para fibrose e até cirrose (MUNDI et al., 2020); (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013).

Ressalta-se que, referente à esteatose hepática, o excesso de tecido adiposo visceral e subcutâneo têm comportamentos diferentes enquanto fatores de risco

para esse processo patológico. Isso porque o tecido adiposo visceral tende a apresentar maior resistência à insulina e produção de citocinas pró-inflamatórias. Estima-se que a cada 1% de aumento de tecido adiposo subcutâneo ou total, aumenta-se 20% de lipídios acumulados no fígado, enquanto que cada 1% de aumento de tecido adiposo visceral ocasiona uma elevação de 50% do acúmulo de lipídeos no tecido intrahepático. (GUERRA; MOCCIARO; GASTALDELLI, 2022).

A obesidade caracteriza-se como o excesso de tecido adiposo corporal, e na prática clínica e em nível epidemiológico, frequentemente, a obesidade seja definida pelo Índice de Massa Corporal ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$). É necessário, no entanto, realizar avaliação da composição corporal para verificar se existe realmente um quadro de excesso de massa gorda. (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013). Diante disso, infere-se que a obesidade é uma condição de risco para a doença hepática não alcoólica, pois o tecido adiposo é a principal fonte de liberação de ácidos graxos não esterificados que se depositam, quando em excesso, no sistema porta. (NIELSEN et al., 2004).

Em adultos com quantidade de gordura visceral normal, 5-10% dos ácidos graxos livres liberados no fígado são provenientes de atividade lipolítica desse tecido adiposo visceral. Já indivíduos com excesso de adiposidade visceral, 30% dos ácidos graxos circulantes no fígado são advindos de lipólise visceral. Ou seja, a adiposidade visceral aumentada associa-se à doença hepática gordurosa não alcoólica mediante elevação dos níveis de ácidos graxos resultantes do tecido adiposo subcutâneo e aumento da liberação de ácidos graxos na veia porta. (NIELSEN et al., 2004).

2.3 RESISTÊNCIA À LEPTINA COMO FATOR DE RISCO PARA ESTEATOSE HEPÁTICA

Uma meta-análise que avaliou 33 estudos em humanos concluiu que pacientes com esteatose hepática não alcoólica apresentaram maiores níveis circulantes de leptina, quando comparados com o grupo controle. Nessa revisão, pôde-se observar que os níveis crescentes de leptina se relacionam com o aumento da gravidade da doença. (POLYZOS et al, 2016).

Esse fenômeno pode ser explicado devido à repressão da função anti-esteatótica que a leptina desenvolve em condições normais e que fica

prejudicada em indivíduos com resistência a essa adipocina. Nesse sentido, deve-se ressaltar que um dos principais mecanismos da leptina em relação a essa função é a capacidade de ativação da quinase AMPK, que sinaliza a beta oxidação e a movimentação de glicose para o cérebro (POLYZOS, S. et al, 2016); (MÜNZZBERG; MORRISON, 2015). Um importante mecanismo anti-esteatótico da leptina é a redução da lipogênese “de novo” por meio da supressão de genes envolvidos nessa via metabólica através do sistema neural hipotalâmico e do sistema nervoso autônomo. (GALLARDO et al., 2007)

Um estudo desenvolvido por Boucsein, Kamstra e Tups (2021) concluiu que a leptina interage com a insulina em ratos, mediante via WNT/ β -catenina, que é uma via de transdução de sinais que controlam diversos processos celulares. A leptina demonstrou capacidade de inativar, nos neurônios NPY/ AgRP no núcleo arqueado, a enzima-chave dessa via, que é a GSK-3 β . A inativação dessa enzima estimula a eficácia da insulina no metabolismo glicolítico. Dessa forma, é plausível supor que a ativação da via WNT pela leptina pode ser capaz de melhorar a sensibilidade à insulina.

Por sua vez, a resistência à leptina associa-se a distúrbios na ação da insulina, uma vez que a leptina é um hormônio contra-regulador de alguns papéis desempenhados pela insulina, pois no quadro de insensibilidade à leptina também resulta em insensibilidade à insulina no fígado. Nesse sentido, a hiperleptinemia é capaz também de inibir a via “leptina-insulina”, que normalmente faz o controle do metabolismo da glicose. (HOSSAIN, I. A. et al., 2015); (WU et al., 2017).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

- Avaliar o grau de risco de exposição à resistência à leptina na gravidade da esteatose hepática não-alcoólica em indivíduos obesos.

3.2 Objetivos Específicos:

- Caracterizar as alterações na sinalização de leptina na obesidade;
- Descrever os potenciais mecanismos na gênese da esteatose hepática não-alcoólica e da esteato-hepatite nos pacientes com excesso de peso;
- Investigar a relação entre os níveis de leptina e os estágios de comprometimento hepático;
- Discutir estratégias de prevenção e controle da resistência à leptina e da esteatose hepática não-alcoólica;

4. METODOLOGIA

O recurso metodológico utilizado foi a revisão integrativa, que possui seis fases de elaboração. Dentre essas fases, estão: elaboração de pergunta norteadora; busca na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados encontrados e apresentação da revisão. Para guiar o estudo, definiu-se a seguinte questão norteadora: Indivíduos adultos com sobrepeso que apresentam alta resistência à leptina, comparados com indivíduos adultos com sobrepeso que apresentam moderada resistência à leptina, possuem maior risco de desenvolver esteatose hepática não alcoólica grave?

Após a definição da pergunta norteadora do estudo, foi realizada uma busca de artigos nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line) e SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), utilizando os descritores: leptina, obesidade, fígado, esteatose hepática e resistência à leptina. O uso isolado ou a combinação dos descritores seguiu a lógica Bouleana com a utilização dos operadores “AND” “OR” e “NOT”, no sentido de delimitar a temática objeto da revisão integrativa.

Dentre os critérios de inclusão de artigos no estudo figuram: artigos com desenhos de estudos transversais ou longitudinais publicados no período de 2003 a 2023, nos idiomas português, espanhol e inglês. Além da procura nas três bases de dados, procedeu-se uma busca alternativa de artigos a partir das referências bibliográficas pertinentes ao tema, que foram identificadas na leitura dos artigos previamente selecionados. Os critérios de exclusão considerados foram: estudos experimentais, ausência de resumo do artigo disponível nas bases de dados fontes da pesquisa bibliográfica e artigos que se encontravam fora do escopo de abrangência da temática do estudo.

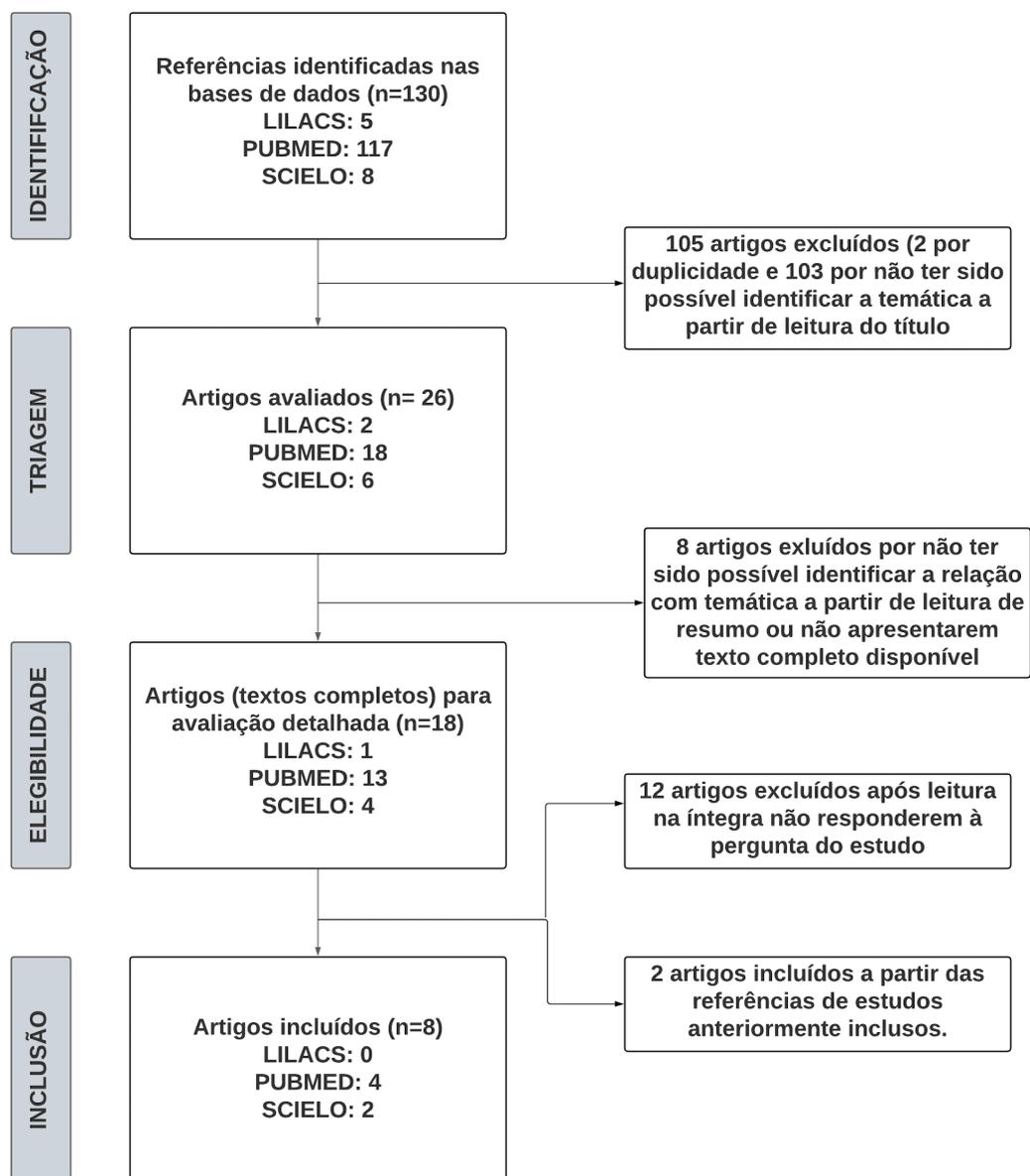
Para viabilizar a análise dos estudos selecionados, foi utilizada uma planilha de coleta de dados contendo: título do periódico, título do artigo, autores, país de origem do estudo, ano de publicação e idioma; objetivos, características metodológicas do estudo, resultados e conclusões (**Quadro 1**).

Para a coleta, armazenamento, organização e citação bibliográfica foi utilizado o Programa Zotero, de domínio público.

5. RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 130 artigos a partir da pesquisa com descritores. Destes, após leitura de título, restaram 26. Com a leitura dos resumos e aplicação dos critérios de exclusão, resultou-se em 18 artigos que posteriormente foram lidos na íntegra e, destes, 6 foram selecionados. Após a seleção, 2 artigos que cumpriram os critérios de inclusão foram incluídos a partir das referências de estudos selecionados na busca (Fluxograma 1).

Fluxograma 1 - processo de busca, etapas de seleção e motivos de exclusão dos estudos selecionados para a revisão integrativa.



Fonte: elaborado pelo autor

As principais informações dos artigos da revisão se encontram no quadro 1, no qual é possível visualizar as seguintes características dos estudos selecionados: título do periódico, título do artigo, ano de publicação, idioma, objetivo, delineamento, principais resultados e conclusões.

Os artigos estavam publicados em periódicos internacionais, no período entre 2003 e 2018, nos idiomas inglês (n=7) e espanhol (n=1). A amostra nos trabalhos selecionados compõe-se de indivíduos adultos, com ou sem obesidade e outras comorbidades associadas. Os objetivos dos artigos relacionam-se à pergunta norteadora do estudo.

No que diz respeito à metodologia, todos os trabalhos selecionados têm abordagem quantitativa, de maneira que o método avaliativo de esteato-hepatite não-alcoólica foi a biópsia hepática, as concentrações séricas de leptina, com exceção de um deles, em que o método utilizado foi a PCR quantitativa em tempo real para determinar os níveis de expressão gênica.

De modo geral, dentre os 8 artigos, todos eles estabelecem uma correlação entre os níveis de leptina com o grau de acometimento hepático e, destes, 5 também associam a obesidade como fator contribuinte para a maior gravidade da doença hepática gordurosa não-alcoólica. Logo, apenas 1 dos estudos não explicitou relação significativa entre os níveis de leptina e a patologia hepática.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos incluídos no estudo do período de 2003 a 2018.

Título do periódico	Título do artigo	Ano	Idioma	Objetivos	Delineamento	Resultados	Conclusão
Hepatology	Serum Leptin in NASH Correlates With Hepatic Steatosis but Not Fibrosis: A Manifestation of Lipotoxicity?	2003	Inglês	Determinar se existe relação entre os níveis de leptina e a gravidade da esteatose hepática ou fibrose	Níveis mais elevados de leptina em homens [± 11 ng/mL vs. $7,2 \pm 4,1$ ng/mL] e em mulheres (homens 14 ; mulheres 35 ± 16 ng/mL vs. $15 \pm 8,2$ ng/mL), com NASH, comparados ao controle. Níveis de leptina correlacionaram-se com os níveis séricos de peptídeo C, mas não com o IMC. Em análise multivariada, leptina sérica, peptídeo C e idade foram preditores independentes da gravidade da NASH	Níveis mais elevados de leptina em homens [± 11 ng/mL vs. $7,2 \pm 4,1$ ng/mL] e em mulheres [$\pm 35 \pm 16$ ng/mL vs. $15 \pm 8,2$ ng/mL), com NASH, comparados ao controle. Níveis de leptina correlacionaram-se com os níveis séricos de peptídeo C, mas não com o IMC. Em análise multivariada, leptina sérica, peptídeo C e idade foram preditores independentes da gravidade da NASH.	Níveis de leptina se correlacionam diretamente com a gravidade da EH, mas não com inflamação ou fibrose. Propõe-se que a relação entre leptina e esteatose reflete um papel patogênico da leptina na resistência hepática à insulina e/ou uma falha nas ações antiesteatóticas da leptina
Clinical and molecular hepatology	The association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study	2018	Inglês	Investigar a associação entre o nível sérico de leptina e a gravidade da DHGNA.	Estudo transversal (Terceira Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos Estados Unidos) envolvendo 4.571 indivíduos de 20-70 anos submetidos a um rastreamento clínico e laboratorial.	35% dos indivíduos possuíam DHGNA. Os níveis de leptina para esteatose normal, leve, moderada e grave foram $10,7 \pm 0,3$ ng/mL, $12,1 \pm 0,7$ ng/mL vs $15,6 \pm 0,8$ ng/mL vs $16 \pm 1,0$ ng/mL, respectivamente, e os níveis para escore de fibrose baixo, intermediário e alto foram $11,8 \pm 0,5$ ng/mL, $15,6 \pm 0,8$ ng/mL, $28,5 \pm 3,5$ ng/mL,	O nível sérico de leptina mostrou uma correlação direta com os estágios de gravidade da esteatose na DHGNA e com o grau de fibrose hepática, principalmente naqueles pacientes com DHGNA clássica que apresentavam $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$

Título do periódico	Título do artigo	Ano	Idioma	Objetivos	Delineamento	Resultados	Conclusão
Physiol Pharmacol	Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH)	2009	Inglês	Avaliar as concentrações plasmáticas de adiponectina, resistina, leptina, TNF-alfa e IL-6 em pacientes com NASH, bem como sua correlação com parâmetros patológicos	18 pacientes (idade 42,55+/-21 anos) com NASH, com um grupo controle acoplado envolvendo 16 indivíduos saudáveis não obesos. Foram analisadas concentrações séricas de leptina, adiponectina, resistina, insulina, TNF-alfa, IL-6. Biópsias hepáticas foram obtidas e a NASH foi classificada de acordo com a pontuação de Dixon	A concentração sérica média de adiponectina em pacientes com NASH foi significativamente menor comparada aos controles. A concentração de leptina foi significativamente maior nos estágios mais graves, comparada com a observada em pacientes com esteatose e inflamação menos avançada (grau 1) e fibrose (estágio 1).	Pacientes com inflamação e grau de fibrose mais avançado tendem a apresentar concentrações mais elevadas de leptina comparados a pacientes com grau de acometimento hepático mais leve. Logo, é plausível supor que a leptinemia elevada está em consonância com formas mais avançadas de NASH.
Revista Espanhola de Doenças Digestivas	Factores analíticos, antropométricos y dietéticos asociados al desarrollo de fibrosis en enfermedad por hígado graso no alcohólico	2018	Espanhol	Avaliar os fatores analíticos, antropométricos e dietéticos associados à presença de fibrose hepática em pacientes com DHGNA.	66 pacientes com DHGNA diagnosticada por biópsia. Parâmetros analíticos, antropométricos e dietéticos foram obtidos e o NAFLD Fibrosis Score não invasivo (NFLD-FS) foi calculado. Níveis de leptina, adiponectina, resistina e TNF-alfa foram determinados.	O IMC mostrou associação com a presença de fibrose hepática (FH), mas não com sua gravidade na biópsia. Níveis séricos de leptina são significativamente maiores em pacientes com fibrose hepática moderada/grave, quando comparados com aqueles com FH leve, assim como com aqueles sem fibrose (74,3 ± 65 vs. 18,3 ± 14,6). 15,6±0,8 ng/mL, 28,5±3,5 ng/mL,	Pacientes com fibrose avançada, diagnosticada pela biópsia, apresentam maior resistência à insulina, níveis séricos de leptina mais elevados quando comparados com pacientes sem fibrose. O IMC é significativamente maior naqueles com fibrose em comparação com aqueles sem fibrose.

Título do periódico	Título do artigo	Ano	Idioma	Objetivos	Delineamento	Resultados	Conclusão
World Journal of Gastroenterology	Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis	2011	Inglês	Determinar as associações entre as concentrações de leptina e grelina com a resposta virológica sustentada (RVS) em pacientes com hepatite C crônica (HCV) com esteatose.	56 pacientes infectados pelo genótipo-1 e 40 pelo genótipo-3 do vírus HCV. As concentrações séricas de HCV-RNA foram medidas antes, durante e após o tratamento. O genótipo foi determinado usando ensaios INNO-LIPA HCV, e as concentrações séricas de leptina e grelina foram medidas usando o ensaio imunossorvente ligado à enzima. O grau de esteatose foi classificado de acordo com a classificação de Brunt.	Em pacientes infectados pelo HCV, com esteatose hepática, os níveis séricos de leptina tendem a aumentar à medida que o grau de esteatose piora, especialmente em pacientes com genótipo 1, enquanto nos pacientes com genótipo 3, embora esteatose seja mais comum e mais grave e, neste genótipo as concentrações de leptina não estavam correlacionadas com o grau de esteatose ou com a resposta ao tratamento.	A leptina parece contribuir para a patogênese da esteatose hepática e a sua concentração sérica elevada pode ser um preditor independente de RVS em pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV, bem como também é proporcional a gravidade da doença hepática.
Liver International	Serum adipokine levels predictive of liver injury in non-alcoholic fatty liver disease	2009	Inglês	Determinar se os níveis séricos de adipocinas podem prever a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica.	57 Pacientes com NASH comprovada por biópsia (idade média de 51+/-12), 17 com esteatose simples, 57 com DHGNA e 10 controles sem esteatose foram investigados. As concentrações séricas de triglicérides, PCR ultrasensível, leptina, adiponectina, receptor solúvel do TNF- α , IL-6 e HOMA foram medidos.	IMC e HOMA correlacionaram-se positivamente com os níveis de leptina ($r= 0,44$ e $0,28$, respectivamente) e negativamente com a relação Adiponectina/Leptina ($r= -0,51$ e $-0,41$, respectivamente). O nível médio de leptina foi significativamente menor nos controles comparados aos pacientes com esteatose simples ou NASH. Os pacientes com NASH tiveram relação A/L significativamente menor do que pacientes com esteatose e controles.	Em pacientes com NAFLD, a utilização do índice de HOMA, a relação A/L e a leptinemia podem ser uma abordagem laboratorial menos invasiva para avaliar a gravidade do dano hepático.

Título do periódico	Título do artigo	Ano	Idioma	Objetivos	Delineamento	Resultados	Conclusão
African Health Sciences	Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis	2016	Inglês	Detectar alterações de resistência à insulina, citocinas, perfil lipídico e enzimas hepáticas após perda de peso em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica (DHGNA).	100 pacientes com DHGNA, 35-50 anos, IMC de 30 - 35 Kg/m ² alocados em 2 grupos: Grupo A (n= 50) recebeu treinamento de exercícios aeróbicos moderados, além da dieta; o grupo B (n=50) não recebeu nenhuma intervenção	No grupo intervenção houve redução significativa dos valores médios de leptina, TNF- α , IL6, IL8, ALT, AST, HOMA-IR, Colesterol Total, LDL-c, Triglicérides e IMC, pari passu a um aumento significativo dos valores médios de Adiponectina e HDL-c; não houve alterações significativas no grupo controle.	A perda de peso corporal induzida por exercícios aeróbicos moderados e intervenção dietética modulam a resistência à insulina, adiponectina, leptina, níveis de citocinas inflamatórias e marcadores de função hepática em pacientes com DHGNA.
Surgical endoscopy	Adiponectin but not leptin is involved in early hepatic disease in morbidly obese patients	2010	Inglês	investigar o impacto da leptina e adiponectina em pacientes obesos mórbidos, com e sem diabetes mellitus, em relação às alterações histopatológicas no fígado.	37 pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, (14 diabéticos e 23 não diabéticos). O tecido hepático intraoperatório foi enviado para análise histopatológica e o RNA total foi extraído e transcrito reversamente para cDNA. A PCR quantitativa em tempo real foi realizada para determinar níveis de expressão gênica.	A expressão de adiponectina foi regulada negativamente 4,4 vezes em amostras de fígado, com evidência de esteato-hepatite; não houve diferenças significativas nos níveis de leptina, independente da patologia hepática ou do estado diabético.	Variações negativas nos níveis de expressão de adiponectina, mas não de leptina, podem indicar progressão da doença hepática em pacientes com obesidade mórbida.

Fonte: elaborado pelo autor

6. DISCUSSÃO

A relação entre obesidade e DHGNA vem acumulando evidências consistentes embasadas em dados relatados na literatura especializada. Estudo realizado por Chitturi et al. (2003), envolvendo 27 homens e 20 mulheres com DHGNA e 47 controles pareados por gênero e IMC mostrou que dos 47 pacientes com DHGNA, 57% apresentaram obesidade estimada pelo IMC. Entretanto, 97% apresentaram obesidade central avaliada por outros parâmetros antropométricos. Os níveis séricos de leptina estavam elevados, tanto em homens quanto em mulheres, com esteatose hepática, comparados com o grupo controle. Deve-se destacar que a análise de modelos preditivos identificou que a leptina sérica, o peptídeo C e a idade foram preditores independentes da gravidade da doença hepática.

Dados oriundos da Terceira Pesquisa Nacional do Estado de Saúde e Nutrição da população americana (ROTUNDO et al., 2018) diagnosticou 621 indivíduos com esteatose hepática leve, 664 moderada e 325 com a forma grave de comprometimento hepático. A análise mais detalhada dos dados apontou que os indivíduos com níveis mais elevados de leptina tinham maior IMC e maior circunferência da cintura. As concentrações séricas de leptina também mostraram uma associação estatisticamente significativa com o grau de doença hepática gordurosa não alcoólica. A análise por subgrupos de acordo com IMC, identificou que a relação entre a leptina e o acometimento hepático permaneceu significativa apenas nos pacientes com excesso de peso.

Em contraponto, o estudo de Krawczyk et al. (2009) que avaliou um grupo com 18 pacientes obesos com DHGNA e um grupo com 16 controles, não demonstrou diferenças significativas nas concentrações séricas de leptina entre os dois grupos. No entanto, os dados revelaram que os pacientes com nível mais avançado de inflamação (graus 2 e 3) e fibrose (estágio 2) hepáticas tiveram concentração de leptina consideravelmente maior que aqueles com esteatose simples e inflamação esteatohepatite) ou fibrose mais leves. A partir desses achados, pode-se inferir que a leptina pode estar associada ao grau de comprometimento hepático.

Em estudo mais recente, realizado por Gomez-de-la-Cuesta (2018) na Espanha, os resultados corroboram parcialmente com a hipótese formulada na revisão. Dos 76 pacientes estudados, 30,2% apresentaram DHGNA e 51,3% apresentaram fibrose. Foi observado que indivíduos com fibrose leve, comparados aos indivíduos sem fibrose, apresentam tanto o IMC quanto concentrações séricas mais elevadas de leptina. No entanto, a análise multivariada mostrou que o IMC não teve associação com o grau avançado de fibrose.

Por outro lado, Lemoine e col. (2009) avaliaram sendo 17 pacientes com esteatose hepática simples, 57 com DHGNA e 10 controles e observaram que o IMC e as concentrações séricas de leptina foram significativamente maiores tanto em pacientes com DHGNA, quanto em pacientes com esteatose simples, quando comparados ao grupo controle. Por sua vez, a relação entre adiponectina e leptina (A/L) foi significativamente menor entre os pacientes com DHGNA do que em pacientes com esteatose simples e controles, sendo essa relação também inversamente proporcional à necrose tubular e capaz de distinguir esteatose simples de DHGNA. Em análise univariada mostrou que IMC, idade, glicemia, concentração sérica de leptina, TNF-alfa e IL-6 foram preditores dos diferentes níveis de fibrose hepática.

Devido à suposição de que o eixo comum entre a hepatite C crônica (VHC) e a esteatose hepática poderia ser a leptina, Pavlidis et al. (2011) avaliaram 96 pacientes com VHC infectados pelo genótipo 1 e 3. Dentre esses, encontravam-se pacientes eutróficos e com excesso de peso. Na linha de base do estudo, o grau de esteatose hepática foi significativamente maior *pari passu* ao aumento das concentrações de leptina. Além disso, os resultados apontaram uma relação inversa em pacientes com o genótipo 1, onde as concentrações séricas de leptina aumentam em sintonia com a piora do grau de esteatose hepática, sugerindo que o hormônio se eleva, como uma contribuição à resposta imunológica e, dessa forma, induz à esteatose hepática. Na amostra com genótipo 3 essa relação não se reproduziu, uma vez que não foi encontrada associação entre a leptinemia e o grau de comprometimento hepático. Por outro lado, ao final do estudo não foi encontrada associação entre o excesso de peso e as concentrações séricas de leptina.

O estudo clínico controlado, conduzido por El-kader et al. (2016), avaliou 100 pacientes obesos e com DHGNA, dos quais 50 foram submetidos à prática de exercícios físicos aeróbicos e dieta alimentar, comparados com 50 controles, nos quais não houve intervenção. No grupo intervenção houve redução significativa do IMC e das concentrações séricas de leptina, bem como nas concentrações de AST e ALT, que são marcadores da função hepática. É importante ressaltar que esse estudo possui uma grande limitação, uma vez que não foram realizadas análises histológicas do tecido hepático durante e após a intervenção.

Discute-se que a leptina estimula a resistência à insulina e, por isso, contribui para a gênese da esteatose hepática. No que diz respeito ao estímulo para a fibrose, presume-se que a leptina em concentrações elevadas possui importante poder modulador das células estreladas hepáticas que estimulam a fibrogênese e, por conseguinte, a hiperleptinemia aparece em patamares proporcionais à gravidade da doença. (ROTUNDO et al., 2018.). Chitturi e col. (2003) também defendem a tese de que a hiperleptinemia contribui para o grau de acometimento da DHGNA por meio da sua influência no papel da insulina, e acrescenta que isso também ocorre devido à falha dos efeitos anti-esteatóticos da própria leptina no quadro de insensibilidade ao hormônio.

No entanto, afirma-se que embora a resistência à leptina tenha contribuição para a manutenção da resistência à insulina, o contrário também é verdadeiro, configurando um quadro de causalidade reversa. Por isso, infere-se ser incerto a mecanismo exato envolvido entre esses dois hormônios e a gênese da esteatose hepática (KRAWCZYK et al., 2009). Gomez-de-la-Cuesta e col. (2018) discorrem que a correlação entre as concentrações plasmáticas de leptina e a gravidade da fibrose na DHGNA poderia ser um reflexo das outras variáveis envolvidas no processo patológico além da hiperinsulinemia, a exemplo do IMC, idade e sexo.

Dentre os estudos selecionados no escopo da revisão, apenas o estudo de Hindle et al. (2010) que envolveu 37 pacientes obesos mórbidos pós-bariátricos não revelou associação significativa entre o dano hepático e as concentrações séricas de leptina.

Dessa maneira, observa-se que a maioria dos estudos corrobora com a hipótese de que há uma correlação positiva entre concentrações de leptina e graus de comprometimento hepático em obesos.

7. CONCLUSÃO

A presente pesquisa abordou a potencial associação entre a resistência à leptina, obesidade e esteatose hepática não-alcoólica. A leptina é um hormônio regulador da gordura corporal. A obesidade induz à resistência à leptina, provocando um estado de hiperleptinemia que parece estar associado à esteatose hepática não alcoólica. A elevada prevalência de esteatose hepática não alcoólica na população, sobretudo em indivíduos com excesso de peso, levanta questões importantes, principalmente relacionadas à uma melhor compreensão do modelo conceitual dessa patologia, bem como da elucidação dos elos fisiopatológicos que compõem a cadeia de interações que compõem essa síndrome hepática.

Os resultados da pesquisa bibliográfica mostraram evidências consistentes que corroboram com a hipótese formulada, considerando que a resistência à leptina, e o conseqüente estado de hiperleptinemia, é um distúrbio fisiológico e bioquímico presente na grande maioria dos indivíduos adultos com obesidade. Por sua vez, o estado de hiperleptinemia mostrou evidente estreita sintonia com a DHGNA, podendo ser considerado como um modulador do grau de severidade do comprometimento do tecido hepático, seja da esteatose isolada, da esteato-hepatite ou da fibrose tissular.

Perspectivas no campo da prevenção e controle da DHGNA são factíveis e potencialmente efetivas, considerando que intervenções baseadas em mudanças no estilo de vida, a exemplo de uma dieta equilibrada e da prática da atividade física regular, promovem a perda de peso corporal, redução da resistência à leptina, além de melhora nos marcadores de função hepática.

Considerando a importância do objeto de estudo e das lacunas ainda existentes, mais investigações se fazem necessárias. Nesse sentido, abordagens envolvendo a etiopatogenia da síndrome e dos fatores a ela associados; o efeito deletério na estrutura hepática e sua repercussão funcional; e a avaliação das concentrações de leptina sérica como biomarcador do dano hepatocelular são de especial relevância. Logo, é salutar o desenvolvimento de estudos histopatológicos, além de desenhos longitudinais que permitam estabelecer evidências consistentes, mediante intervenções controladas, assim como avaliação de fatores de risco e proteção para essa síndrome hepática.

REFERÊNCIAS

- BOUTARI, C.; PERAKAKIS, N.; MANTZOROS, C. S. Association of Adipokines with Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinology and Metabolism*, Boston, v. 33, n. 1, p. 33–43, mar 2018. Disponível em: <
<https://synapse.koreamed.org/articles/1095693>>
- CHITTURI, Shivakumar et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?. *Hepatology*, Austrália. v. 36, n. 2, p. 403-409, dec. 2003.
- DENG, T. et al. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. Nova York, v. 11, n. 1, p. 421–449, may 2016. Disponível em: <
<https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>>
- EL-KADER, S. M. A.; AL-SHREEF, F. M.; AL-JIFFRI, O. H. Biochemical parameters response to weight loss in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *African Health Sciences*. Jidá, v. 16, n. 1, p. 242–249, may 2016.
- GOMEZ-DE-LA-CUESTA, S. et al. Factores analíticos, antropométricos y dietéticos asociados al desarrollo de fibrosis en pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Madrid, v.110. p. 292-298, may 2018. Disponível em:
<https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082018000500004&script=sci_arttext
>
- GUERRA, S.; MOCCIARO, G.; GASTALDELLI, A. Adipose tissue insulin resistance and lipidome alterations as the characterizing factors of non-alcoholic steatohepatitis. *European Journal of Clinical Investigation*. Pisa, v. 52, n. 3, p. e13695, mar 2022.
- HINDLE, A. K. et al. Adiponectin but not leptin is involved in early hepatic disease in morbidly obese. *Surgical Endoscopy*, [s. l.]. v. 24. p. 1547-1551. dez 2009.
- HOSSAIN, I. A. et al. Gender specific association of serum leptin and insulinemic indices with nonalcoholic fatty liver disease in prediabetic subjects. *Plos One*. Dhaka,

v. 10, n. 11, e0142165, nov. 2015 Disponível em: <

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142165>

KRAWCZYK, K. et al. Adipohormones as prognostic markers in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *J Physiol Pharmacol. Lods*, v. 60, n. suppl 3, p. 71-75, apr 2009.

LIU, L. et al. Intracerebroventricular leptin regulates hepatic but not peripheral glucose fluxes. *J Biol Chem. [s. I.]* n. 273, p. 31160 – 31167, nov. 1998. Disponível em: <[https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(19\)59138-4/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(19)59138-4/fulltext)>

MUNDI, M. S. et al. Evolution of NAFLD and its management. *Nutrition in Clinical Practice. Rochester*, v. 35, p. 72-84, jan 2020. Disponível em: <<https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ncp.10449>>

MÜNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism, [s. I.]*. v. 64, n. 1, p. 13-23, jan 2015.

MYERS, M. G., COWLEY, M. A., MUNZBERG. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual. Rev. Physiol.* n. 70, p. 537-556, mar 2008. Disponível em: <
<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.physiol.70.113006.100707>>

MYERS, M. et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism, Estados Unidos*, v. 21, n. 11, p. 643–651, sept. 2010. Disponível em: <
[https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760\(10\)00132-3](https://www.cell.com/trends/endocrinology-metabolism/fulltext/S1043-2760(10)00132-3)>

NIELSEN, S.; GUO, Z.; JOHNSON, C. M.; HENSRUD, D. D.; JENSEN, M. D. Splanchnic lipolysis in human obesity. *The Journal of Clinical Investigation, Minnesota*. v. 113, n. 11, p. 1582–1588, jun. 2004. Disponível em: <
<https://www.jci.org/articles/view/JCI200421047>>

PAVLIDIS, C. et al. Serum leptin and ghrelin in chronic hepatitis C patients with steatosis. *World J Gastroenterol, Pleasanton*. v. 17, n. 46, p. 5097, dec. 2011. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3235593/>>

POLYZOS, S. A. et al. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetology, Heidelberg*, v. 59, p. 30-43, jan 2016.

ROTUNDO, Laura et al. The Association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study. *Clinical and molecular hepatology, Houston*. 24, n. 4, p. 392, dec. 2018. Disponível em:

<<https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-015-3769-3>>

SEUFERT, J. Leptin Effects on Pancreatic β -Cell Gene Expression and Function. *Diabetes, Giersen*, v. 3. feb. 2004. Disponível em:

<https://diabetesjournals.org/diabetes/article/53/suppl_1/S152/11669>

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological reviews, [s.l.]*. v. 93, n. 1, p. 359-404, jan. 2013.

VAN DE SANDE-LEE, S.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, Campinas*. v. 56, p. 341–350, ago 2012. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/abem/a/XmKB9SGsBdpC4sCmNCCs9Yw/>>.

WALDER, K. et al. Leptin inhibits insulin binding in isolated rat adipocytes. *Journal of Endocrinology*. v. 155, sn, p. 5-7, 1997.

WU, L. et al. Intramuscular injection of exogenous leptin induces adiposity, glucose intolerance and fatty liver by repressing the JAK2-STAT3/PI3K pathway in a rat model. *General and Comparative Endocrinology, [s. l.]*. v. 252, p. 88–96, out. 2017

YADAV, A et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chir Acta, [s. l.]*. v. 417, p. 80–84, fev. 2013