



O papel da leptina na reprodução dos ruminantes

The role of leptin on the reproduction of ruminants

A.G.V. Catunda¹, F.R.G. Lima², I.C.S. Lima¹, A.A.C. Machado³, C.R.F. Gadelha¹, E.S. Pereira¹,
G.A. Martins¹, A.C.N. Campos^{1,4}

¹Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

²Centro de Ciências Agrárias e Biológicas, Universidade Estadual Vale do Acaraú, Sobral, CE, Brasil.

³Faculdade de Filosofia Dom Aureliano de Matos (FAFIDAM/UECE), Fortaleza, CE, Brasil.

⁴Correspondência: ancampos11@gmail.com

Resumo

A leptina é um hormônio peptídico secretado principalmente pelo tecido adiposo, o qual promove redução na ingestão de alimentos e no peso corporal. Atualmente, sabe-se que a leptina influencia o eixo hipotalâmico-hipofisário e interfere em diversos processos fisiológicos em mamíferos. Porém, a maioria das informações existentes foi obtida com pesquisas realizadas em humanos e roedores. Desse modo, ainda não está esclarecido o mecanismo de regulação em ruminantes. O objetivo desta revisão é sumarizar o papel da leptina sobre a reprodução de ruminantes, os mecanismos hormonais e sua ação ao longo da vida reprodutiva no rebanho.

Palavras-chave: leptina, regulação, reprodução, ruminantes.

Abstract

Leptin is a peptide hormone mainly secreted from the adipose tissue. It can cause marked reduction in food intake and body weight. At present, it is known that leptin influences the hypothalamic-pituitary axis interfering in various physiological processes in mammals. However, the majority of the information existing was obtained with research done in humans and rodents. Thus, the regulation mechanism in ruminants is still unclear. The aim of this review was to outline the role of leptin in regulating reproduction in ruminants, hormone mechanism and its action on the flock's reproductive life.

Keywords: leptin, regulation, reproduction, ruminants.

Introdução

A reprodução nas fêmeas de mamíferos, em geral, está sob a influência de diversos fatores de ordem genética e ambiental. Em pequenos ruminantes, o fotoperíodo e a nutrição são fatores ambientais de extrema importância sobre a atividade reprodutiva (Hafez, 2004). A variação na duração das horas de luz ao longo do dia, ou fotoperíodo, observada em regiões de clima temperado induz a estacionalidade reprodutiva dessas espécies e, consequentemente, altera os padrões hormonais que determinam a ciclicidade nesses animais (Marie et al., 2001). Já a nutrição pode influenciar a função ovariana, uma vez que esta modula a secreção dos hormônios que regem os processos reprodutivos das fêmeas (Chilliard et al., 2005).

A leptina é um hormônio peptídico secretado principalmente pelos adipócitos e possui ação na regulação do peso corporal e na ingestão de alimentos. Esse hormônio é encontrado em muitas áreas do cérebro e em outros tecidos, incluindo os ovários (Chilliard et al., 2001). A hipótese mais aceita é a de que atue como um tradutor de apetite, assim como um fator de saciedade (Boland et al., 2001). Sua descoberta marcou uma nova era para o entendimento do mecanismo responsável pelo controle da ingestão de alimentos, regulação do peso corporal e controle das funções reprodutivas (Tena-Sempere e Barreiro, 2002).

A presente revisão teve por objetivo reunir informações acerca da ação da leptina sobre a reprodução de ruminantes, os mecanismos hormonais e sua ação ao longo da vida reprodutiva no rebanho.

A leptina

A descoberta da leptina se deu por meio de estudos de parabiose realizados em camundongos obesos desenvolvidos na década de 70. O achado mais importante desses estudos foi a identificação de uma substância presente no sangue proveniente de uma cepa de camundongos selvagens, a qual era responsável por reduzir a massa de tecido adiposo de camundongos obesos (Negrão e Licínio, 2000). Porém, a identificação deste fator só



ocorreu mais tarde, nos estudos de Jeffrey Friedman e colaboradores, na Universidade Rockefeller, em 1994, que clonaram o gene dessa substância, produto da expressão do gene *ob* isolado de camundongos obesos, que ficou posteriormente conhecida como leptina, do grego *leptos*, que significa magro.

A leptina é uma adipocitocina (substância secretada pelas células do tecido adiposo), considerada como um sinal adipostático ao cérebro e aos tecidos periféricos sobre o balanço energético e as reservas corporais em mamíferos (Costa e Duarte, 2006; Guimarães et al., 2007).

A leptina circulante é um peptídeo de 167 aminoácidos, com massa molecular de 14 a 16 kDa (Prolo et al., 1998), cuja produção é regulada por alterações induzidas pela insulina e pelos glicocorticoides nos adipócitos, e suas concentrações se correlacionam com a quantidade de gordura corporal (Costa e Duarte, 2006). Segundo Kumar et al. (1998), a sequência de aminoácidos da proteína expressa pelo gene *obeso* (*ob/ob*) é altamente conservada entre as espécies. Em ovinos, esta homologia é da ordem de 95,6; 92,8; 88,2; 83,6; e 82,0% idêntica à de bovinos, suínos, humanos, ratos e camundongos, respectivamente.

Apesar de inicialmente a leptina ser relatada apenas como fator de saciedade, recentes estudos demonstraram a sua função na adaptação a situações de baixa disponibilidade em energia, agindo como fator necessário para manutenção da homeostase energética e da quantidade de reservas corporais compatíveis com a vida (Ahima et al., 1996). Os autores afirmaram que a diminuição na concentração de leptina em animais subalimentados pode ser interpretada como um sinal para estimular a ingestão de alimentos, a secreção de glicocorticoides, a diminuição da atividade tireoidiana, o gasto de energia, a sensibilidade à insulina e a síntese de proteínas, além de bloquear as funções reprodutivas temporariamente. Estes mecanismos têm por finalidade preservar a vida diante de uma condição de estresse alimentar (Ahima et al., 1996).

Além do tecido adiposo branco, a leptina também é produzida pelo tecido adiposo marrom, placenta (sincitiotrofoblastos), ovários, músculo esquelético, estômago (na parte inferior da glândula fúndica), células epiteliais da glândula mamária, medula óssea, hipófise e fígado (Berne et al., 2004). Em humanos, os rins constituem os maiores sítios de catabolismo da leptina, removendo cerca de 80% de toda leptina secretada pelo organismo (Meyer et al., 1997), entretanto essas concentrações permanecem constantes na circulação, o que pode sugerir que a secreção de leptina pelos adipócitos é constante (Cumin et al., 1996).

Ações da leptina, central e periférica

A leptina age através de um receptor de membrana no hipotálamo, relacionado em estrutura e mecanismo de ação ao receptor do hormônio do crescimento, gerando sinais de saciedade. Durante os períodos em que a energia está sendo mais gasta do que ingerida, como no jejum ou na restrição alimentar, o tecido adiposo perde massa. Nestas condições, a secreção de leptina e a de insulina caem, a utilização de alimentos energéticos é aumentada e as reservas de energia são mobilizadas e utilizadas (Berg et al., 2008).

A ação da leptina tem sido implicada na regulação de vários mecanismos biológicos, entre eles, os reprodutivos (Mantzoros et al., 1997), a resposta imune inflamatória (Lord et al., 1998), a hematopoiese e angiogênese (Fantuzzi e Faggioni, 2000) e a formação óssea (Takeda et al., 2002). Porém, o papel mais relevante e mais intensivamente estudado está relacionado à ingestão de alimentos e à homeostasia energética (Sousa et al., 2009).

De um modo geral, a compreensão do mecanismo de ação da leptina inclui a identificação dos seus receptores celulares, membros da família dos receptores de citocinas, cujo gene é transcrito e clivado em cinco diferentes isoformas: o receptor longo (*Ob-Rb*), os receptores curtos (*Ob-Ra*, *c* e *d*) e o receptor solúvel (*Ob-Re*). Além disso, a leptina pode circular na forma livre, ou ligada a transportadores solúveis, que têm por finalidade aumentar a meia-vida da leptina na circulação sanguínea, porém a forma livre da leptina é biologicamente a mais ativa (Ribeiro et al., 2007).

A leptina exerce seus efeitos biológicos mediante a sua interação com receptores de membrana específicos nos neurônios do núcleo arqueado. A isoforma *OB-Rb*, com 1.162 aminoácidos, é um receptor completo, a ela são atribuídos os efeitos deste hormônio. De acordo com Lima e Curi (2008), a transdução do sinal da leptina é feita por meio das vias intracelulares *Janus kinase* (*JAK*) e pelos *signal transducers and activators of transcription* (*STAT's*; Fig. 1).

Quando o receptor *OB-Rb*, que possui o segmento transmembrana, liga-se à leptina, ainda em domínio extracelular, ocorre uma dimerização dos receptores, e estes são, então, fosforilados em resíduos de tirosina pela *JAK2*. A leptina, agora em domínio intracelular, passa a se ligar com as *STAT* (3,5 e 6). As *STAT* fosforiladas também pela *JAK2* dissociam-se do seu receptor no citoplasma formando homo ou heterodímeros, os quais seguem para o núcleo, aonde vão se ligar a sequências específicas no DNA, para expressão de genes alvo e específicos, como, por exemplo, o *NPY* e o *POMC*, neurotransmissores cuja produção é regulada pela leptina nos neurônios hipotalâmicos. Desta forma, a leptina exerce o papel sinalizador e regulatório da homeostase energética por meio de mecanismos de ação central e periférica (Lima e Curi, 2008).

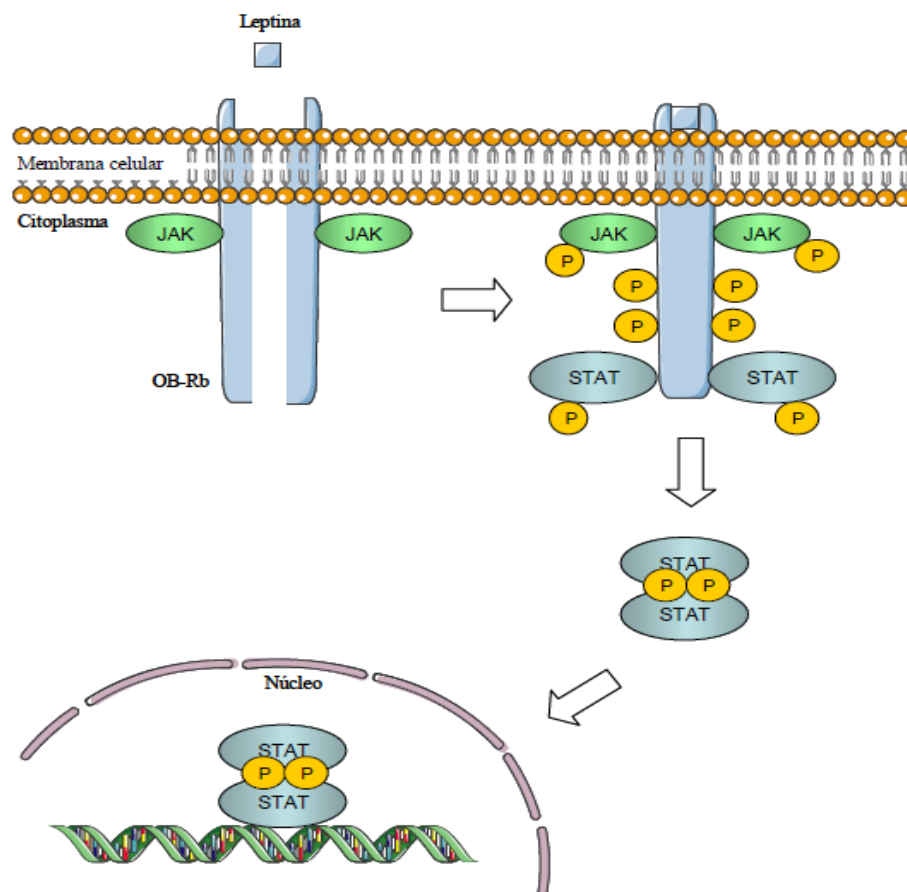


Figura 1. Mecanismo de transdução de sinal da leptina.
Fonte: Adaptado de Sousa et al. (2009).

Para que a leptina promova sua ação central no hipotálamo, é necessário que ela cruze a barreira hematoencefálica conduzida por um transportador de forma curta, que facilite o processo (Berne et al., 2004). No hipotálamo, a leptina age, pelo menos, sobre dois tipos neurais situados no núcleo arqueado (Fig. 2).

No primeiro sítio, ela age reprimindo a produção do neuropeptídeo Y (NPY), que é um poderoso estimulador do apetite; ao mesmo tempo, a leptina também reprime a produção do peptídeo relacionado ao agouti (AgRP) e que é um antagonista dos peptídeos anorexigênicos (MC4R e α MSH), que inibem a ingestão de alimentos. Em outro grupo de neurônios do núcleo arqueado, segundo sítio de ação, a leptina estimula a produção dos compostos da *proopiomelanocotina* (POMC), como o α MSH, e a produção do *transcrito regulado pela cocaína e anfetamina* (CART), que são responsáveis pela inibição do apetite. Dessa forma, a leptina diminui o consumo de alimentos e aumenta o gasto energético, pela inibição simultânea do NPY e do antagonista α MSH, do AgRP, e pela estimulação do α MSH e CART quando esta se liga a neurônios específicos no hipotálamo (Berne et al., 2004).

Soares e Guimarães (2001) sugerem ainda que a leptina exerça uma ação direta sobre os tecidos periféricos, que é comprovada pela presença de receptores nos tecidos adiposos marrom e branco, responsáveis pelo controle do tamanho corporal e do gasto energético do organismo. Por meio deste mecanismo de ação, a leptina estimula diretamente a oxidação dos ácidos graxos e inibe o acúmulo de lipídios no tecido não adiposo. Isso ocorre por meio da ativação da *AMPkinase*, que é inativa por fosforilação da acetil-CoA, reduzindo, assim, a concentração de malonil-CoA e, conseqüentemente, a *carnitina-palmitoil-transferase I*, responsável pelo transporte de acil-CoA proveniente do metabolismo dos ácidos graxos no citosol, para oxidação na mitocôndria (Voet e Voet, 2006).

Berne et al. (2004) sugerem que a leptina intensifica o gasto de energia ao aumentar a expressão dos genes das proteínas desacopladoras (UCPs), que são encontradas nos tecidos adiposos marrom e branco. Deste modo, as células do tecido adiposo e hipotalâmicas formam uma alça de retroalimentação negativa com a leptina. Assim, as UCPs agem como moléculas sinalizadoras primárias na estabilização das reservas de energia no tecido adiposo, regulando a ingestão calórica e o gasto energético (Berne et al., 2004).



2001).

Nagatani et al. (2000) constataram que, em ovinos sob restrição alimentar, a leptina foi a responsável por aumentar os níveis plasmáticos de GH. O hormônio do crescimento (GH) também é relatado como potente regulador da expressão da leptina, porém de forma indireta, por modificar a resposta do tecido adiposo à insulina (Costa, 2002). Em vacas leiteiras, durante o parto, o GH foi relatado como regulador negativo da concentração de leptina plasmática (Leury et al., 2003).

Negrão e Licínio (2000) demonstraram que a insulina tem relevante papel na regulação da expressão da leptina em várias espécies. A insulina age estimulando a expressão do RNAm para a síntese de leptina, que, por conseguinte, atua reduzindo a secreção de insulina pelo pâncreas, provocando a resistência à insulina e estabelecendo um mecanismo de *feedback* negativo entre esses dois hormônios de natureza proteica.

Em roedores, a regulação da leptina por fatores nutricionais é mediada, em parte, pela insulina, pois a expressão do RNAm da leptina aumenta após um pico de secreção de insulina durante a alimentação. A insulina estimula a síntese de leptina diretamente nos adipócitos, o que sugere haver uma relação diretamente proporcional entre as concentrações desses hormônios (Saladin et al., 1995).

Sandoval e Davis (2003) relataram que a hipoglicemia inibe o aumento da concentração de leptina, com base na hipótese de que a queda nos níveis de glicose durante o jejum prolongado, direta ou indiretamente, sinaliza para os adipócitos a redução na secreção de leptina. Porém, em ovinos, Kadokawa et al. (2003) constataram aumento posprandial de leptina, mesmo em animais que não receberam infusão de glicose. Diante desse resultado, os autores sugerem que, em ovinos, pode existir outro tipo de regulação da concentração de leptina em razão das diferenças no seu metabolismo, muito embora também tenha sido observado que elevadas concentrações de GH e IGF-I estão associadas com a redução da massa de tecido adiposo e com a inibição da expressão do gene da leptina, como observado em animais não ruminantes.

Mecanismo de ação e efeitos da leptina sobre a reprodução das fêmeas

Os efeitos da leptina sobre a reprodução são consequência da disponibilidade de reservas energéticas, uma vez que a leptina atua enviando sinais periféricos às regiões do cérebro sensíveis à glicose, que influenciam a secreção do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH; Amstalden et al., 2000; Brann et al., 2002).

A ação da leptina sobre a reprodução parece ser realizada diretamente pela ativação de neurônios que contêm GnRH. No entanto, uma pequena coexpressão entre neurônios que contêm GnRH e o receptor da leptina tem sido observada. É mais aceito que a leptina exerce um efeito trans-sinapse através dos neuropeptídeos hipotalâmicos NPY e proopiomelanocortina (POMC).

Possivelmente, a ação da nutrição sobre a reprodução inclui efeitos sistêmicos no hipotálamo, por meio da síntese de GnRH, na adeno-hipófise, pela síntese e liberação das gonadotrofinas, do FSH, do LH e do hormônio do crescimento (GH), e nos ovários, por meio das regulação do crescimento folicular e da síntese de esteroides, estrógeno e progesterona (Diskin et al., 2003).

De acordo com Barash et al. (1996), a ação da leptina sobre a reprodução pode se dar de duas formas: direta, quando ela age sobre as gônadas promovendo o aumento na produção de esteroides sexuais, o que foi evidenciado pelo aumento no tamanho uterino, em razão da maior proliferação glandular no epitélio e endométrio uterino; e indireta, por meio da sua ação sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário, cuja função é informativa sobre o estado nutricional do indivíduo, permitindo que o processo reprodutivo siga em frente quando houver reservas energéticas suficientes para reprodução, caso contrário, este fenômeno é temporariamente bloqueado.

Os efeitos da leptina sobre a secreção de gonadotrofinas parecem ser mediados parcialmente pelo NPY, que inibe a secreção de LH, uma vez que o NPY está diretamente envolvido com os neurônios que secretam o GnRH, o qual está associado à liberação de LH pela hipófise. O NPY é um potente estimulador de consumo e inibidor da secreção de gonadotrofinas (Lebrethon et al., 2000).

Variação nas concentrações de leptina ao longo da vida reprodutiva da fêmea

Os níveis de leptina circulantes estão relacionados, de forma direta, com a quantidade de RNAm para a leptina no tecido adiposo (Maffei et al., 1995). Entretanto, a sua concentração pode variar de acordo com a distribuição da gordura corporal, que é diferente entre as espécies de fêmeas de ruminantes, podendo se refletir na quantidade de leptina produzida (Delavaud et al., 2000).

Segundo Marie et al. (2001), as concentrações circulantes de leptina em ovelhas variam em função da condição nutricional, apesar de a leptina não apresentar um ritmo diário de secreção em animais dessa espécie. O padrão episódico dessa secreção pode ser considerado uma variável importante na habilidade da leptina em comunicar a massa corporal de tecido adiposo ou a condição nutricional ao cérebro.

Em ruminantes, as concentrações plasmáticas de leptina podem ser ajustadas de duas formas distintas: uma por meio das reservas de gordura corporal que sinalizam o estado nutricional ao cérebro, e a outra por meio de mudanças de curto prazo no nível de ingestão de alimentos (Delavaud et al., 2000).



O ritmo diário de secreção de leptina pode sofrer influência dependente do sexo, da composição da dieta, da disponibilidade energética dos alimentos e do horário de alimentação (Ribeiro et al., 2007). Bovinos e ovinos que receberam dietas formuladas com requisitos abaixo daqueles necessários para manutenção do peso vivo apresentaram redução nas concentrações circulantes de leptina (Delavaud et al., 2000). Assim também, a expressão do gene da leptina no tecido adiposo de ovinos foi reduzida pela subalimentação e por um jejum de 48 horas (Bocquier et al., 1998); resultados semelhantes foram constatados por Amstalden et al. (2000) em novilhas na puberdade.

Delavaud et al. (2000) mensuraram as concentrações de leptina em ovelhas (não gestantes e ovariectomizadas) e em vacas (magras e gordas). As ovelhas, inicialmente, foram alimentadas *ad libitum* e, posteriormente, com 90 e 39% dos requerimentos para manutenção. Na fase inicial do experimento, as concentrações de leptina foram $3,36 \pm 0,87$ e $2,71 \pm 1,26$ ng/mL no grupo controle ($n = 12$) e no super-alimentado ($n = 9$), respectivamente. Na fase final, com o teste de restrição alimentar, a concentração de leptina foi de $2,27 \pm 0,78$ ng/mL (grupo com 90% dos requerimentos de manutenção) e de $2,09 \pm 1,19$ ng/mL (grupo com 39% das exigências de manutenção). Os resultados comprovaram o efeito significativo do nível de alimentação sobre as concentrações plasmáticas de leptina em ovelhas. Esses autores encontraram, ainda, associações positivas entre as concentrações plasmáticas de leptina e peso corporal ($r = 0,47$), e mais fortemente destas com o ECC ($r = 0,72$) e com a gordura corporal ($r = 0,68$) nessa espécie.

Considerações finais

Este trabalho de revisão buscou reunir informações necessárias para um melhor entendimento acerca da ação da leptina sobre a reprodução em fêmeas de ruminantes, principalmente aqueles relacionados com a reprodução, na tentativa de elucidar como esse hormônio pode modular os processos fisiológicos que ocorrem ao longo da vida reprodutiva.

Sabe-se hoje que a ação da leptina sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonádico interfere em diversos estádios fisiológicos em mamíferos, porém a grande maioria das informações existentes na literatura é proveniente de pesquisas feitas com humanos e roedores, espécies mais amplamente estudadas.

Até o momento, pouco se conhece sobre esse mecanismo de regulação em animais ruminantes, contudo, sabe-se que, em razão das particularidades do seu metabolismo digestivo, as respostas à alimentação e às interações hormonais diferem daquelas observadas em animais não ruminantes. Além disso, não existem relatos literários consistentes acerca da ação hormonal da leptina em animais criados em regiões de clima tropical, o que sugere que ainda há muito para ser investigado no sentido de melhor esclarecer o mecanismo pelo qual a leptina exerce sua ação regulatória sobre as funções reprodutivas.

Referências

- Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, Flier J.** Role of leptin in the in the neuroendocrine response to nesting. *Nature*, v.382, p.250-252, 1996.
- Amstalden M, Garcia MR, Williams SW, Stanko RL, Nizielski SE, Morrison CD, Keisler DH, Williams GL.** Leptin gene expression, circulating leptin, and luteinizing hormone pulsatility are acutely responsive to short-term fasting in prepubertal heifers: relationships to circulating insulin and insulin-like growth factor I. *Biol Reprod*, v.63, p.127-133, 2000.
- Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, Ren H, Kabigting EB, Kuijper JL, Clifton DK, Steiner RA.** Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, v.137, p.3144-3147, 1996.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryes L.** Bioquímica. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 1114p.
- Berne RM, Levy MN, Koepfen BM, Stanton BA.** Fisiologia. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. 1082 p.
- Bocquier F, Bonnet M, Faulconnier Y, Guerre-Millo M, Martin P, Chilliard Y.** Effects of photoperiod and feeding level on perirenal adipose tissue metabolic activity and leptin in the ovariectomized ewe. *Reprod Nutr Dev*, v.38, p.489-498, 1998.
- Boland MP, Lonergan P, O'Callaghan D.** Effect of nutrition on endocrine parameters, ovarian physiology, and oocyte and embryo development. *Theriogenology*, v.55, p.1323-1340, 2001.
- Brann DW, Wade MF, Dhandapani KM, Mahesh VB, Buchanan CD.** Leptin and reproduction. *Steroids*, v.67, p.95-104, 2002.
- Chilliard Y, Bonnet M, Delavaud C, Faulconnier Y, Leroux C, Djiane J, Bouquier F.** Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest Anim Endocrinol*, v.21, p.271-295, 2001.
- Chilliard Y, Delavaud C, Bonnet M.** Leptin expression in ruminants: Nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domest Anim Endocrinol*, v.29, p.2-22, 2005.
- Costa EC.** Leptina: mais um hormônio na regulação do metabolismo. 2002. 17f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/restrito/pdf/leptina.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2011.



- Costa JV, Duarte JS.** Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Méd Port*, v.19, p.251-256, 2006.
- Cumin F, Baum HP, Levens N.** Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v.20, p.1120-1126, 1996.
- Delavaud C, Bocquier F, Keisler DH, Gertler A, Kann G.** Plasma leptin determination in ruminants: effect of nutritional status and body fatness on plasma leptin concentration assessed by a specific RIA in sheep. *J Endocrinol*, v.165, p.519-526, 2000.
- Diskin MG, Mackey DR, Roche JF, Sreenan JM.** Effects of nutrition and metabolic status on circulating hormones and ovarian follicle development in cattle. *Anim Reprod Sci*, v.78, p.345-370, 2003.
- Fantuzzi G, Faggioni R.** Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, v.68, p.437-446, 2000.
- Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Tavares do Carmo MG.** Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr*, v.20, p.549-559, 2007.
- Hafez ESE.** Fisiologia da reprodução. 7.ed. São Paulo: Manole, 2004. 513p.
- Kadokawa H, Briegel JR, Blackberry DB, Martin GB, Adams NR.** Relationships between plasma concentrations of leptin and other metabolic hormones in GH-transgenic sheep infused with glucose. *Domest Anim Endocrinol*, v.24, p.219-229, 2003.
- Kumar B, Frances MS, Suttie JM, Thompson MP.** Expression of obese mRNA in genetically lean and fat selection lines of sheep. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, v.120, p.543-548, 1998.
- Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gérard A, Parent AB, Bourguignon JP.** Cocaine and amphetamine-regulated-transcript peptide mediation of leptin stimulatory effect on the rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator in vitro. *J Neuroendocrinol*, v.12, p.383-385, 2000.
- Leury BJ, Baumgard LH, Block SS, Segole N, Ehrhardt RA.** Effect of insulin and growth hormone on plasma leptin in periparturient dairy cows. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v.285, p.1107-1115, 2003.
- Lima FB, Curi R.** Moléculas ativas produzidas por órgãos não endócrinos. In: Aires MM (Ed.). *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.1077-1096.
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI.** Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, v.394, p.897-901, 1998.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, Kern PA, Friedman JM.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, v.1, p.1155-1161, 1995.
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD.** A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, v.82, p.1066-1070, 1997.
- Marie M, Findlay PA, Thomas L, Adam CL.** Daily patterns of plasma leptin in sheep: effects of photoperiod and food intake. *J Endocrinol*, v. 170, p. 277-286, 2001.
- Meyer C, Robson D, Rackovsky N, Gerich J.** Role of the kidney in human leptin metabolism. *Am J Physiol*, v.373, p.E903-E907, 1997.
- Nagatani S, Zeng Y, Keisler DH, Foster DL, Jaffe CA.** Leptin regulates pulsatile luteinizing hormone and growth hormone secretion in the sheep. *Endocrinology*, v.141, p.3965-3975, 2000.
- Negrão AB, Licínio J.** Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.44, p.205-214, 2000.
- Prolo P, Wong M-L, Licínio J.** Leptin. *Int J Biochem Cell Biol*, v.30, p.1285-1290, 1998.
- Ribeiro SML, Santos ZA, Da Silva RJ, Louzada E, Donato Junior J, Tirapegui J.** Leptina: Aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorreia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.51, p.11-23, 2007.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millot M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J.** Transient increase in *obese* gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, v.377, p.527-529, 1995.
- Sandoval DA, Davis SN.** Leptin metabolic control and regulation. *J Diabetes Complications*, v.17, p.108-113, 2003.
- Soares MAM, Guimarães SEF.** O papel da leptina e seus receptores no metabolismo da gordura. In: Conferência Internacional Virtual sobre Qualidade de Carne Suína, 2, 2001, Concórdia, SC. Disponível em: http://www.cnpsa.embrapa.br/sgc/sgc_publicacoes/anais01cv2_soares_pt.pdf.
- Sousa M, Brás-Silva C, Leite-Moreira A.** O papel da leptina na regulação da homeostasia energética. *Acta Med Port*, v.22, p.291-298, 2009.
- Takeda S, Elefteriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G.** Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell*, v.111, p.305-317, 2002.
- Tena-Sempere M, Barreiro ML.** Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Mol Cell Endocrinol*, v.188, p.9-13, 2002.
- Voet D, Voet JG.** *Bioquímica*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed: 2006. 1616p.
-