

RELAÇÕES FISIOLÓGICAS ENTRE O SONO E A LIBERAÇÃO DE HORMÔNIOS QUE REGULAM O APETITE

Giovana Andreia Gibbert

Docente do Departamento de Morfologia e Ciências Fisiológicas da Universidade do Estado do Pará - UEPA. E-mail: giovanaandrea@hotmail.com

Márcia do Nascimento Brito

Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá – UEM. E-mail: mnbrito@uem.br

RESUMO: A redução do tempo de dormir tornou-se um hábito comum na atualidade, guiada pelas exigências e oportunidades da sociedade moderna. Uma relação entre sono e ingestão alimentar vem sendo postulada pela literatura atual. Isso é amplamente demonstrado em modelos animais, que se mostram hiperfágicos após a privação de sono. Em seres humanos, o trabalho por turno e as mudanças no fuso horário, situações que comumente alteram o padrão habitual de sono, estão claramente associadas com as alterações no padrão de ingestão alimentar. Vários estudos epidemiológicos recentes correlacionam a curta duração do tempo de sono com o aumento do índice da massa corporal, devido às alterações fisiológicas na liberação dos hormônios reguladores do apetite grelina e leptina. O objetivo desta revisão é discutir as relações entre os hormônios reguladores do apetite e o aumento do índice de massa corporal em indivíduos privados de sono.

PALAVRAS-CHAVE: Leptina; Grelina; Sono; Apetite.

PHYSIOLOGICAL RELATIONSHIPS BETWEEN SLEEP AND APPETITE- REGULATING HORMONE RELEASE

ABSTRACT: Sleep time decrease, caused by the demands and opportunities of modern society, has currently become a common habit. A relationship between sleep and food intake has been postulated by current literature. This fact is widely demonstrated in animal models that become hyperphagic after sleep deprivation. Shift work and time zones changes which normally affect the usual sleep pattern in humans are also associated with changes in food intake. Recent epidemiologic studies relate short duration of sleep time with increase in body mass index, due to the physiological changes in the release of the appetite-regulating hormones ghrelin and leptin. Current essay discusses the relationship between appetite regulating hormones and the increase in body mass index on sleep-deprived subjects.

KEYWORDS: Leptin; Ghrelin; Sleep; Appetite.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial que vem atingindo proporções epidêmicas, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. O aumento de sua prevalência

é de grande importância, pois se tornou um problema de saúde pública. Tal fato deve-se à grande associação existente entre o excesso de gordura corporal e o aumento da morbimortalidade, pois essa condição aumenta o risco de se desenvolver doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes tipo II, doença pulmonar obstrutiva, osteoartrite e certos tipos de câncer (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004).

O sistema fisiológico que regula a massa corporal envolve tanto componentes centrais como periféricos, os quais interagem com os aspectos ambientais, tais como a disponibilidade e a composição da dieta e a atividade física, influenciando, assim, a massa corporal. Embora a genética desempenhe um papel importante na determinação da massa corporal, a aumentada prevalência da obesidade nas últimas décadas tem sido fortemente relacionada com as mudanças no ambiente em que se vive (CRISPIM et al., 2007).

Segundo Halpern, Rodrigues e Costa (2004), o peso corporal é uma função do balanço de energia e de nutrientes ao longo de um período de tempo. O balanço energético é determinado pela ingestão de macronutrientes, pelo gasto energético e pela termogênese dos alimentos. Assim, se a ingestão alimentar for superior ao gasto energético do organismo (balanço energético positivo) resultará em ganho de peso corporal na forma de gordura, enquanto o balanço energético negativo resultará no efeito oposto.

Dentre os principais fatores envolvidos no processo de desenvolvimento da obesidade, os mais citados são: sedentarismo, fatores ambientais e genéticos, problemas de saúde e doenças endócrino-metabólicas, medicamentos, fatores emocionais, idade, gravidez e problemas relacionados ao sono (BARSH; FARROQI; O'RAHILY, 2000; SPIEGELMAN; FLIER, 2001; SPIEGEL et al., 2004; PATEL et al., 2006; ZHENG; BERTHOUD, 2007). Segundo Patel e Hu (2008), o sono é um dos fatores modificáveis de grande relevância no desenvolvimento da obesidade.

Nesta revisão nós apresentamos informações que demonstram que a privação de sono pode desencadear alterações nas relações entre os hormônios reguladores do apetite, leptina e grelina, resultando em aumento do índice de massa corporal e, portanto, na obesidade.

2 DESENVOLVIMENTO

Os mecanismos pelos quais a privação ou alterações no sono levam ao desenvolvimento da obesidade são bastante complexos e precisam ser mais aprofundados. Sabe-se,

porém, que os distúrbios provocados pelas alterações nos horários de sono/vigília influenciam o apetite, a saciedade e, conseqüentemente, a ingestão alimentar, o que parece favorecer o aumento da obesidade (CRISPIM et al., 2007). Existe uma relação direta entre a curta duração de sono e o desenvolvimento da obesidade (KNUTSON; VAN CAUTER, 2008). Podemos considerar um sono de curta duração aquele que fica abaixo de sete horas por noite. Essa evidência não garante que pessoas que durmam por um período maior que sete horas por noite, e que não mantêm um estilo de vida com hábitos saudáveis, estejam livres de se tornarem obesas.

Taheri e colaboradores (2004) mostraram que a diminuição na duração do sono está relacionada com a redução da concentração plasmática de leptina, elevação da concentração plasmática de grelina e aumento na massa corporal. Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos realizados em crianças, adolescentes e adultos. A influência da duração do sono sobre a secreção da leptina e grelina independe da massa corporal adquirida, idade, sexo ou outros fatores possíveis. A restrição de sono associada a concentrações plasmáticas alteradas de leptina e grelina impulsionam a teoria de que a diminuição do sono pode romper a regulação endócrina do balanço energético, promovendo aumento de peso corporal (MOTIVALA et al., 2009).

A diminuição do sono promove maior tempo de vigília que, além de promover as alterações hormonais já citadas, também possibilita uma maior oportunidade para a ingestão alimentar. A perda de sono pode também resultar em cansaço, que tende a diminuir a atividade física (Figura 1).

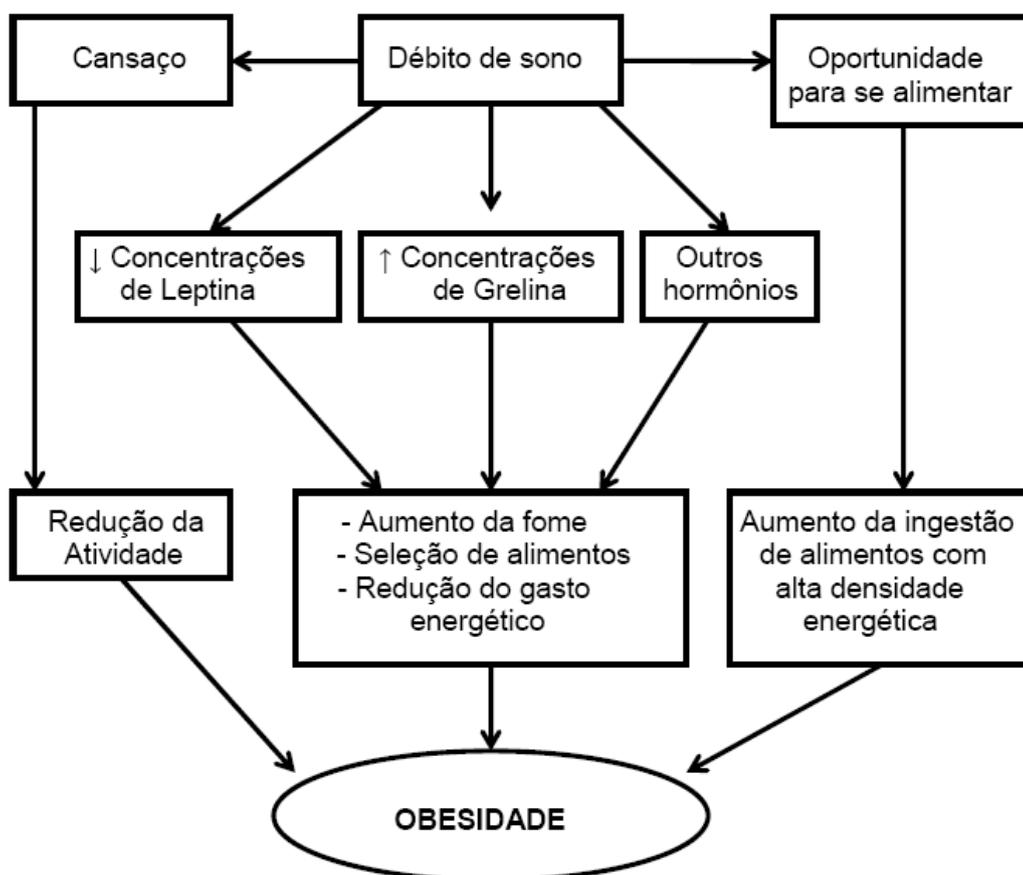


Figura 1 Relação entre o débito de sono, alterações hormonais, atividade física e a obesidade. Adaptada de Crispim e colaboradores (2007).

2.1 ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

A homeostase energética é controlada por um sistema neuro-humoral que minimiza o impacto de pequenas flutuações no balanço energético, sendo que a leptina e a insulina são elementos críticos desse controle e são secretadas em proporção à massa adiposa. A leptina, produzida pelo tecido adiposo branco, principalmente, atua em receptores expressos no hipotálamo, especialmente no núcleo arqueado, para promover a sensação de saciedade e regular o balanço energético. Diversos estudos demonstram que a leptina atua no sistema nervoso central por meio de mediadores como o neuropeptídeo Y, o peptídeo agouti (AgRP), o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), a colecistocinina (CKK), entre outros. No entanto, em altas concentrações séricas, a leptina não consegue atuar devido ao desenvolvimento de resistência que acaba limitando seu efeito anoréxico (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004).

A perda de sono também tem impacto sobre os hormônios que regulam o apetite. Estudos recentes têm observado que

tanto a redução no tempo de sono quanto a privação total de sono estão associadas aos mesmos comportamentos endócrinos que, paralelamente, são capazes de alterar significativamente a ingestão alimentar: a diminuição da secreção do hormônio anorexígeno leptina e o aumento da secreção do hormônio orexígeno grelina, resultando, assim, no aumento da fome e da ingestão alimentar (KNUSTON; VAN CAUTER, 2008). Esses mesmos padrões foram observados em pacientes submetidos à privação aguda ou crônica de sono (SPIEGEL et al., 2005).

O estado de privação do sono, tanto parcial quanto total, aumenta a atividade do sistema nervoso simpático, que eleva as concentrações plasmáticas de cortisol e GH durante a noite. Tudo isso pode levar a um aumento na resistência à insulina e uma redução da tolerância à glicose que, consequentemente, podem aumentar o risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (KNUSTON; VAN CAUTER, 2008).

O apetite é regulado pela interação entre sinais metabólicos e hormonais e mecanismos neurais. A leptina e a grelina são sinais periféricos que agem sobre regiões distintas do núcleo arqueado do hipotálamo (Figura 2).

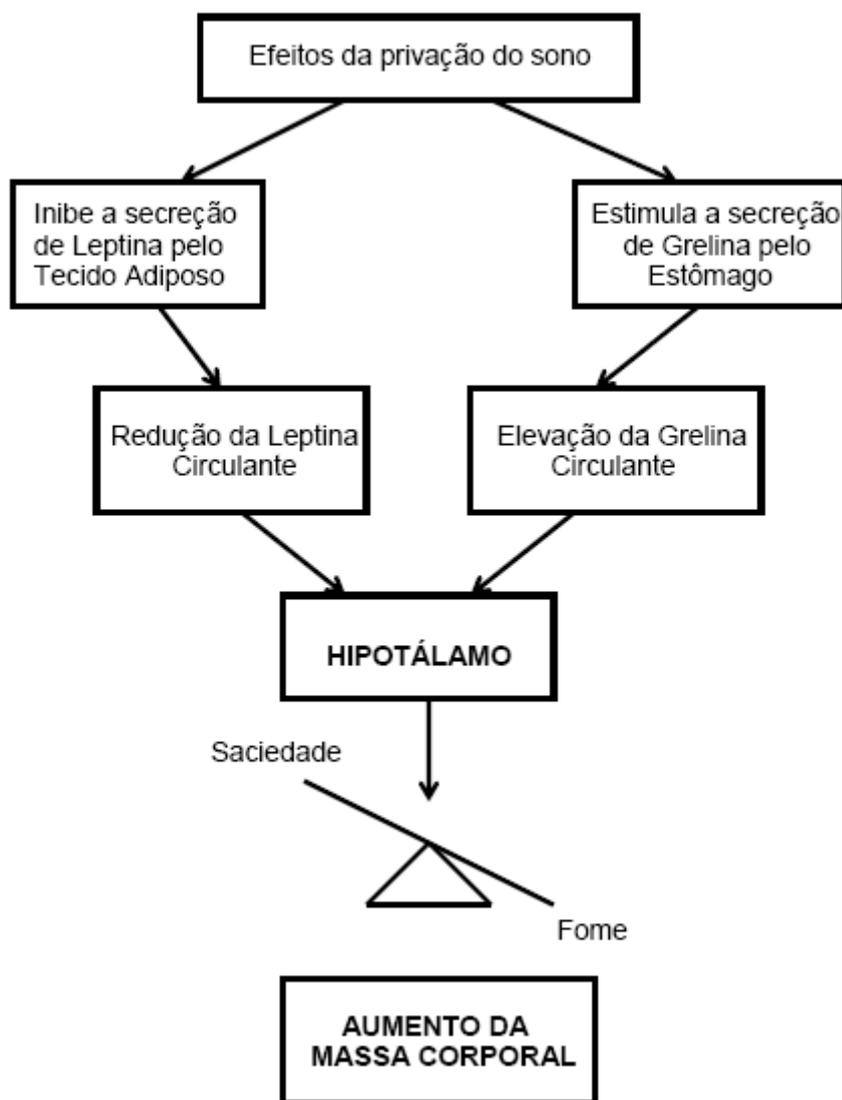


Figura 2 Efeito da privação de sono no desajuste endócrino, que por sua vez leva ao aumento da ingestão alimentar e da massa corporal. ↑ aumento ↓ redução. Adaptada de Crispim e colaboradores (2007).

A alteração plasmática de leptina e de grelina é considerada um importante mecanismo capaz de alterar o padrão de ingestão alimentar e levar a desajustes nutricionais. Para Crispim e colaboradores (2007), a ritmicidade e o sincronismo na secreção da leptina e grelina são importantes para o padrão diário das refeições. Estudos indicam que um padrão rítmico recíproco entre a leptina e a grelina estabelece a ritmicidade no sistema regulador do apetite envolvendo o neuropeptídeo Y (NPY), que é o caminho final comum para a expressão do comportamento alimentar pelo hipotálamo.

A leptina inibe tanto a secreção de grelina quanto o estímulo para a ingestão de alimento, fazendo a ponte entre o sistema periférico e o controle central do apetite para que haja homeostase da massa corporal (KALRA; UENO; KALRA,

2005).

Dada a importância da leptina e da grelina no controle da ingestão alimentar, serão abordadas suas respectivas ações fisiológicas e a relação de ambas com o sono.

2.2 LEPTINA

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos e possui uma estrutura semelhante às citocinas, do tipo interleucina 2, sendo produzida pela glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico, trofoblasto placentário e, principalmente, pelo tecido adiposo (ROMERO; ZANESCO, 2006). Esse

hormônio fornece informações sobre o equilíbrio energético corporal para o centro regulatório do cérebro e sua liberação está associada com a promoção da saciedade. Sua ação promove aumento da expressão dos neuropeptídeos anorexígenos bem como inibição da formação dos neuropeptídeos orexígenos, como o neuropeptídeo Y (CRISPIM et al., 2007).

A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar a concentração plasmática de leptina. Inversamente, a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas reduzem a síntese de leptina. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, provocando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (ROMERO; ZANESCO, 2006).

Alguns trabalhos têm postulado uma influência direta do sono na liberação de leptina, pois os níveis desse hormônio são elevados durante o sono. Evidências sugerem que esse aumento noturno é parcialmente uma resposta da ingestão alimentar que ocorreu durante o dia (SCHOELLER et al., 1997; SIMON et al., 1998). Knutson e Van Cauter (2008) apresentam estudos que têm examinado níveis de leptina e grelina durante a privação total do sono. Em indivíduos que receberam nutrição enteral contínua, os níveis de leptina sobem significativamente durante a privação de sono noturna, e o nível máximo ocorre mais tarde da noite quando comparado com o sono regular.

Para Crispim e colaboradores (2007), é possível que a diminuição dos níveis de leptina após a restrição de sono seja uma adaptação ao aumento da necessidade calórica pelo aumento do tempo de vigília. Estudos envolvendo mensurações acuradas do balanço energético em indivíduos submetidos à perda parcial crônica de sono são necessários, para excluir a possibilidade de que o estado de débito de sono promova aumento significativo no gasto de energia.

2.3 GRELINA

A grelina é um peptídeo composto por 28 aminoácidos produzido principalmente pelas células endócrinas do estômago, duodeno e em uma série de estruturas cerebrais (CRISPIM et al., 2007), e é um dos mais importantes sinalizadores para o início da ingestão alimentar. Sua concentração mantém-se alta nos períodos de jejum e nos períodos que antecedem as refeições, caindo imediatamente após a alimentação, o

que também sugere um controle neural. A grelina, além de aumentar o apetite, também estimula as secreções digestivas e a motilidade gástrica (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004).

A infusão de grelina exógena pode aumentar a ingestão alimentar em 30% por suprimir a saciedade pós-prandial. O aumento da concentração de grelina diminui a ação da leptina, e vice-versa (HALPERN; RODRIGUES; COSTA, 2004).

A exemplo do que acontece com a leptina, o sono parece influenciar o padrão de secreção da grelina, pois altos níveis desse hormônio durante a manhã estão relacionados com a curta duração do sono em seres humanos. Outras evidências mostram que os níveis da grelina são maiores em indivíduos com restrição de sono. Spiegel e colaboradores (2004) demonstraram que o encurtamento do sono por um período de dois dias em 12 homens saudáveis foi associado com um aumento de quase 28% dos níveis diurnos de grelina. Bodosi e colaboradores (2004), em um estudo com ratos, analisaram as concentrações de grelina plasmática e hipotalâmica antes e após a privação de sono e observaram que a grelina hipotalâmica apresentou mudanças durante e após a privação de sono. A quantidade da grelina do hipotálamo aumentou durante o experimento e caiu para níveis abaixo do basal após a privação de sono. Já a grelina plasmática teve suas concentrações aumentadas durante o estado de privação de sono.

Alguns trabalhos sugerem ainda que os níveis elevados da grelina em resposta à restrição de sono podem ser uma adaptação normal do corpo para uma maior necessidade na ingestão calórica, em função do maior tempo que o indivíduo permanece no estado de vigília, porém essa hipótese deve ser melhor investigada (SPIEGEL et al., 2004). Com base nesses dados, observa-se claramente que um aumento na relação grelina/leptina é considerado pela literatura atual o principal fator que pode desencadear um aumento da fome na alteração do padrão habitual de sono.

2.4 REGULÇÃO NEURAL DA HOMEOSTASE ENERGÉTICA

Está claro que o hipotálamo exerce um importante papel sobre a regulação do balanço energético. Alterações na estrutura ou até mesmo tumores no hipotálamo, podem promover disfunções como a obesidade e a anorexia. Esse controle do balanço energético envolve complexas relações entre diferentes áreas do hipotálamo, onde existem conexões entre o núcleo hipotalâmico lateral, núcleo paraventricular e o

núcleo arqueado. A expressão de receptores de leptina do tipo ObRb, além de receptores para a insulina (IR), especificamente no núcleo arqueado, dão destaque funcional a essa região. Podemos também diferenciar duas subpopulações de neurônios do núcleo arqueado, onde uma parte desses neurônios expressa neurotransmissores orexígenos (NPY e AgRP) enquanto a outra expressa neurotransmissores anorexígenos (α -MSH e CART) (VELLOSO, 2006)

Existem evidências que apenas neurônios α -MSH/CART expressam receptores ObRb e IR, e que neurônios NPY/AgRP só expressam receptores para insulina, demonstrando assim uma ligação direta entre a ação da leptina e seu efeito anorexígeno central (ABIZAID; HORVATH, 2008).

Em um ambiente onde predominam baixas concentrações de leptina e insulina, como, por exemplo, durante o jejum prolongado e em indivíduos com baixo percentual de gordura corporal, a maior parte dos receptores ObRb e IR no núcleo arqueado está desocupada. Nessa situação predominam os sinais e conexões excitatórios para os neurônios NPY/AgRP e os sinais e conexões inibitórios para os neurônios α -MSH/CART. Após uma refeição, quando principalmente os níveis de insulina se elevam ou quando há discreto ganho de massa de tecido adiposo, ocorre também elevação da concentração plasmática de leptina, que resultam nos efeitos opostos (VELLOSO, 2006).

Há dois sistemas de controle da ingestão alimentar e do peso corporal: um de curto prazo, que determina o início e o término de uma refeição, e outro de longo prazo, que é responsável pelo estoque de gordura corporal. Logo após uma refeição, a distensão do estômago e a digestão dos alimentos estimulam o nervo vago e os nervos espinhais e promovem liberação de neurotransmissores provenientes do sistema gastrointestinal (CCK e PYY). Estas informações chegam ao núcleo do trato solitário no tronco encefálico e ao hipotálamo, inibindo os neurônios NPY/AgRP e determinando o fim da refeição. Por sua vez, a elevação das concentrações de leptina e de insulina, que ocorre com o aumento de gordura corporal e nas situações de balanço energético positivo, estimula os neurônios POMC/CART e inibe os neurônios NPY/AgRP no hipotálamo. O α -MSH, derivado da POMC, age sobre os receptores MC4R, levando à redução da ingestão alimentar. Outros neurônios secundários no sistema nervoso central, que promovem as reações catabólicas, também são estimulados e contribuem para a diminuição da ingestão alimentar e aumento na dissipação da energia estocada (RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003).

Em torno de uma a duas horas antes de uma refeição, ocorre elevação da grelina, que funciona como um iniciador de refeição. A grelina também se eleva nas situações de balanço energético negativo, fazendo parte dos sistemas a curto e longo prazo de regulação do peso corporal. Esse hormônio estimula os neurônios NPY/AgRP. O AgRP antagoniza o MC4R, dessa forma bloqueando a sinalização por meio do sistema melanocortina. Outros neurônios secundários no sistema nervoso central, que ativam reações anabólicas, são ativados e levam ao aumento da ingestão alimentar a longo prazo, bem como à redução da dissipação de energia. O hipotálamo e o núcleo do trato solitário no tronco encefálico se interconectam e são responsáveis pelo controle da ingestão alimentar e do peso corporal (RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de uma complexa relação entre as inúmeras substâncias envolvidas na regulação do apetite e no controle do peso, a leptina e a grelina ganham destaque nesta revisão devido a relação entre a secreção destes hormônios e o sono. Está claro que um aumento no tempo de vigília modifica o padrão endócrino da regulação do apetite, promovendo uma redução na secreção de leptina e um aumento nos níveis de grelina. Esse fato se complementa ao maior tempo disponível à ingestão alimentar do indivíduo, promovendo, assim, o desenvolvimento da obesidade. No entanto, muito ainda precisa ser investigado para que se entenda como a secreção desses hormônios é influenciada pela supressão do sono; quais são os mecanismos exatos pelos quais o sono pode promover essas alterações hormonais e se, conhecendo esses mecanismos, podemos definir novas terapêuticas ou, simplesmente, mudanças de hábitos que possam levar à redução no índice de obesidade mundial.

REFERÊNCIAS

- ABIZAID, A.; HORVATH, T. L.. Brain circuits regulating energy homeostasis. **Regulatory Peptides**, v. 149, p. 3-10, 2008.
- BARSH, G. S.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILY, S.. Genetics of body-weight regulation. **Nature**, v. 404, p. 644-651, 2000.
- BODOSI, B. et al.. Rhythms of ghrelin, leptin, and sleep in rats: effects of the normal diurnal cycle, restricted feeding, and

- sleep deprivation. *American Journal Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, v. 287, n. 5, p. R-1071-R1079, 2004.
- CRISPIM, C. A. et al.. Relação entre sono e obesidade: uma revisão da literatura. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 51, n. 7, p. 1041-1049, 2007.
- HALPERN, Z. S. C.; RODRIGUES, M. D. B.; DA COSTA, R. F. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 31, n. 4, p. 150-153, 2004.
- KALRA, S. P.; UENO, N.; KALRA, P. S. Stimulation of appetite by ghrelin is regulated by leptin restraint: peripheral and central sites of action. *Journal of Nutrition*, v. 135, p. 1331-1335, 2005.
- KNUTSON, K. L.; VAN CAUTER, E.. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1129, p. 287-304, 2008.
- MOTIVALA, S. J. et al.. Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia. *Psychoneuroendocrinology*, v. 34, p. 540-545, 2009.
- PATEL, S. R. et al.. Association between reduced sleep and weight gain in women. *American Journal of Epidemiology*, v. 164, p. 947-954, 2006.
- PATEL, S. R.; HU, F. B. Short sleep duration and weight gain: A systematic review. *Obesity*, v. 16, p. 643-653, 2008.
- RODRIGUES, A. M.; SUPPLY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 47, n. 4, p. 398-409, 2003.
- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A.. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição de Campinas*, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006.
- SCHOELLER, D. A. et al.. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *Journal Clinical of Investigation*, v. 100, p. 1882-1887, 1997.
- SIMON, C. et al.. Circadian and ultradian variation of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationships to sleep and body temperature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 83, p. 1893-1899, 1998.
- SPIEGEL, K. et al.. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine*, v. 141, p. 846-850, 2004.
- SPIEGEL, K. et al.. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, v. 99, p. 2008-2019, 2005.
- SPIEGELMAN, B. M.; FLIER, J. S.. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, v. 104, p. 531-543, 2001.
- TAHERI, S. et al.. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *Plos Medicine*, v. 1, n. 3, p. 210-217, 2004.
- VELLOSO, L. A.. O controle hipotalâmico da fome e da termogênese – Implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 50, n. 2, p. 165-176, 2006.
- ZHENG, H.; BERTHOUD, H. R.. Eating for pleasure or calories. *Current Opinion in Pharmacology*, v. 7, n. 6, p. 607-612, 2007.

Recebido em: 24 Fevereiro 2011

Aceito em: 27 Maio 2011