

A IMPORTÂNCIA DA HOMEOSTASE ENTRE OS LIMITES DE LEPTINA E DA GRELINA NO CONTROLE DA OBESIDADE

Lúcia Andréia¹; Silvana Maria Passos²; Vanessa Ramos Leal de Lima³, Sayonara Rangel Oliveira⁴

RESUMO

Obesidade é um distúrbio do metabolismo, sendo considerado um problema de saúde pública muito frequente nos dias atuais. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o papel da leptina e da grelina no controle da obesidade. A leptina é um peptídeo responsável pela saciedade, desempenha um papel importante na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético, gerando um aumento na queima de energia e diminuindo a ingestão alimentar. A grelina é um hormônio polipeptídeo, produzido pelo estômago que está envolvido na regulação central da ingestão alimentar e do balanço energético, estimulando o apetite, a lipogênese e reduzindo a taxa metabólica. Novos estudos que abordam a relação entre os hormônios metabólicos e o desenvolvimento da obesidade deverão ser incentivados, pois o aprofundamento desses conhecimentos na área de nutrição e metabolismo podem proporcionar novas estratégias terapêuticas no tratamento da obesidade.

Palavras-Chaves: Obesidade, Adipócitos, Grelina e Leptina.

ABSTRACT

Obesity is a metabolic disorder and is considered a public health problem very common nowadays. The aim of this studied was to review literature on the role of leptin and ghrelin in controlling obesity. Leptin is a peptide responsible for satiety, plays an important role in regulating food intake and energy expenditure by increasing the burning of energy and reducing food intake. Ghrelin is a polypeptide hormone produced by the stomach that is involved in the central regulation of food intake and energy balance by stimulating appetite, reducing lipogenesis and metabolic rate. New studies on the relationship between metabolic hormones and the development of obesity should be encouraged, as the deepening of knowledge in nutrition and metabolism may provide new therapeutic strategies for treating obesity.

Key Words: Obesity, Adipocytes, Ghrelin and Leptin.

¹Bacharel em farmácia pela Instituição de Ensino Superior de Londrina (INESUL), email: lucy_deia@hotmail.com

²Bacharel em farmácia pela Instituição de Ensino Superior de Londrina (INESUL), email: silvanamariapassos@hotmail.com

³Bacharel em farmácia pela Instituição de Ensino Superior de Londrina (INESUL), email: vanessa_ramos.leal@hotmail.com

⁴Programa de Pós Graduação, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, email: sayonarauel@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um importante problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) uma epidemia global ⁽⁵³⁾. Estimativas mostram que em 2025, o Brasil será o quinto país no mundo a ter problemas de obesidade em sua população ⁽⁵³⁾.

A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é resultado de uma complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e emocionais ^(19-25,53).

Estudos recentes têm demonstrado o importante papel do tecido adiposo como órgão produtor de hormônios que regulam o metabolismo e atuam em diversos sistemas. O conceito de que os adipócitos são células secretoras de substâncias surgiu nos últimos anos ⁽¹²⁾. Os adipócitos sintetizam e liberam uma variedade de substâncias como leptina, adiponectina, TNF- α , glicocorticoide, IL-6, envolvidas no controle do metabolismo ^(53, 15, 16).

Dois hormônios recentemente descobertos, a leptina e grelina, participam da regulação do balanço energético e estão relacionadas com o controle da obesidade ⁽⁴²⁾. A leptina, um polipeptídeo produto do gene *ob*, atua no cérebro para regular o balanço de energia ^(2, 18, 36). A descoberta de receptores de leptina na região do hipotálamo, causou grande interesse em se conhecer qual o papel que a leptina exerce na obesidade ⁽²⁾. Estudos experimentais em ratos demonstraram que a administração de leptina resultou em considerável perda de peso nos animais. Além disso, estudos mostraram que baixas doses de leptina quando administrada diretamente no cérebro de animais, reduzia efetivamente a ingestão de alimento e o peso corporal ⁽²⁾. Surgia então, a expectativa de uma nova alternativa terapêutica no controle da obesidade.

A grelina é outro hormônio, descoberto recentemente, considerado um novo regulador de grande interesse para o complexo sistema que controla a ingestão alimentar e peso corpóreo ⁽¹⁷⁻²⁹⁾. Esta substância, produzida principalmente pelo estômago, foi revelada pelos pesquisadores como um fator que estimula o apetite e parece estar envolvida no estímulo para iniciar uma refeição ^(53,17,29).

O Objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre o papel dos hormônios leptina e grelina no controle da obesidade.

Leptina

A leptina é um hormônio produzido nos adipócitos, constituído de 167 resíduos de aminoácidos. Este hormônio é levado pelo sangue até o cérebro, onde atua nos receptores do hipotálamo para diminuir o apetite. A leptina foi identificada, primeiramente, como produto de um gene designado *OB* (obeso) em camundongos com duas cópias defeituosas (genótipo *ob/ob*; as letras minúsculas significam uma forma mutante do gene) ⁽⁴⁶⁻³⁸⁾. É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no SNC ⁽²⁰⁻²³⁾. A ação da leptina no hipotálamo, em mamíferos, promove a redução da ingestão alimentar, o aumento do gasto energético, ⁽⁴²⁾ atua na regulação da função neuroendócrina e no metabolismo da glicose e de lipídios ^(1- 41). Além de seu importante papel no metabolismo, controla o sistema hematopoiético, o sistema imune, o sistema reprodutor e o sistema cardiovascular ^(35-37,42). A leptina é sintetizada também na glândula mamária, músculo esquelético, epitélio gástrico e trofoblasto placentário ^(27-40,48). Seu pico de liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, e sua meia-vida plasmática é de 30 minutos ^(8-9,49).

Sabe-se que quanto maior a quantidade de tecido adiposo mais leptina é produzida e liberada na corrente sanguínea, portanto, o percentual de gordura influencia nessa liberação ⁽²⁹⁻³³⁾. Outros mecanismos estão relacionados com a liberação tais como jejum, glicocorticóides, atividade simpática, insulina, exercício físico e alterações do balanço energético, podendo potencializar essas alterações juntamente com os adipócitos ^(34-41,45). A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticóides e as citocinas pró-inflamatórias ⁽²⁶⁾. 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 ^(5-43,58,59). Assim, altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia (aumento da fome) ⁽¹⁸⁾.

No entanto, indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes mais que aqueles encontrados em sujeitos magros. As mulheres possuem maior concentração plasmática de leptina que os homens ^(27-40,48). A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte, fenômeno denominado resistência à leptina. Portanto, a administração

de leptina em indivíduos obesos como tratamento para obesidade resultou numa tentativa sem sucesso de superar o desequilíbrio metabólico^(14,17,37).

Em casos muito raros de obesidade extrema no homem, nos quais o gene da leptina (*ob*) é defeituoso, a injeção de leptina tem mostrado resultados benéficos e auxiliado na perda de peso⁽³¹⁾. Entretanto, a vasta maioria dos obesos possui genes *ob* intactos⁽⁵⁵⁾. Em experiências clínicas, a injeção de leptina não apresenta o efeito satisfatório de redução de peso que ela apresenta em camundongos obesos *ob/ob* no laboratório⁽⁶⁰⁾. É evidente que a maioria dos casos de obesidade humana envolve múltiplos fatores além da leptina⁽⁴³⁻⁴⁷⁾. Assim, mais estudos epidemiológicos prospectivos são necessários para definir as indicações da leptina como tratamento anti-obesidade⁽³⁹⁾. O controle de energia de homeostase e a patogênese da obesidade estão sendo estudados há muitos anos; porém, em paralelo com aumentos na prevalência da obesidade está acontecendo um aumento no número de estudos científicos e clínicos com o objetivo de avançar na compreensão dos mecanismos envolvidos na obesidade, metabolismo e nutrição⁽²⁴⁾.

Os endocrinologistas reconhecem que existem muitos fatores hormonais centrais e periféricos envolvidos na energia de homeostase e que o entendimento destes mecanismos devem levar a tratamentos efetivos para o controle da obesidade⁽⁵⁸⁾.

Grelina

Descoberta recentemente em 1999, a grelina é um novo regulador de grande interesse para o complexo sistema que controla a ingestão alimentar e peso corpóreo⁽¹⁷⁻²⁹⁾. Grelina é um hormônio polipeptídico, produzido predominantemente pelo estômago e está envolvido na regulação central da ingestão alimentar e no balanço energético, estimulando o apetite, a lipogênese, a adipogênese e reduzindo a taxa metabólica⁽⁸⁾.

A concentração circulante de grelina apresenta-se elevada em pacientes com anorexia nervosa e reduzida em pessoas obesas. Alguns pesquisadores têm sugerido que a ação da grelina poderia levar à diminuição da adiposidade, pois estimula a secreção do hormônio do crescimento (GH), sendo este amplamente conhecido por seu efeito lipolítico⁽⁸⁾.

A grelina é responsável pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH)⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Além de sua ação como liberador de GH, a grelina possui outras importantes atividades, como controle do gasto energético, controle da secreção ácida e da motilidade gástrica,

influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e ainda ações cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas⁽³⁰⁻⁴²⁾.

A grelina está diretamente envolvida na regulação em curto prazo do balanço energético⁽⁴²⁾. Níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante jejum prolongado e em estados de hipoglicemia, e têm sua concentração diminuída após a refeição ou administração intravenosa de glicose⁽²⁹⁻³⁴⁾. Estudos recentes envolvendo liberação desse hormônio, em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandial dos níveis plasmáticos de grelina^(7-12,31)..

Esses achados sugerem que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido⁽⁶⁻¹³⁾. Sua concentração plasmática é diminuída após refeições ricas em carboidratos, concomitantemente à elevação de insulina plasmática⁽⁶⁻⁵²⁾. Por outro lado, após refeições ricas em proteína animal e lipídeos foram encontrados altos níveis plasmáticos de grelina, associados ao pequeno aumento da insulina plasmática^(4-34,41).

Entretanto, estudo recente demonstrou que a administração central ou periférica de grelina, independente do hormônio de crescimento, diminui a oxidação de gorduras e aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade, sugerindo que a baixa concentração de grelina em obesos é um efeito que deve ser mais investigado⁽⁸⁾. Outros estudos demonstraram que a concentração circulante de grelina aumenta em resposta à redução da massa corporal, mesmo quando não há redução na ingestão alimentar. Esta pode ser uma adaptação específica, sugerindo ser uma resposta compensatória às mudanças na homeostase energética em pessoas saudáveis jovens, exibindo sensibilidade particular às alterações na massa corporal⁽⁸⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para controlar de maneira efetiva a obesidade, é essencial um acompanhamento multidisciplinar, mudança de estilo de vida com prática de exercícios físicos e uma alimentação adequada são fundamentais para se obter resultados satisfatórios. Porém, em muitos casos a farmacoterapia se torna necessária, avaliando-se de maneira cuidadosa a relação risco-benefício para cada paciente. As recentes descobertas sobre o papel dos

hormônios leptina e grelina no metabolismo ampliam novos campos de estudo e poderá proporcionar novas estratégias terapêuticas para o tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

1. BARROS FILHO, A. A. Um quebra-cabeça chamado obesidade. **Jornal de Pediatria**, Vol. 80, Nº1, 2004.
2. BJØRBAEK, C.; KAHN, B.B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. **Recent progress in hormone research**, vol. 59, p. 305-331, USA, 2004. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749508>> Acesso em 31 de Maio de 2011.
3. BROOKS, N. et al. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. **International Journal of Medical Science**, Vol. 4, p. 19-27, 2007
4. BULCAO, C. et al. The new adipose tissue and adipocytokines. **Current Diabetes Review**. Vol. 2, p. 19-28, 2006.
5. CARO, J.F. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **The Lancet**. Vol. 348, p. 159-161, 1996.
6. CONSIDINE R.V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. **The New England Journal of Medicine**. Vol. 334, p. 292-295, 1996
7. CRISPIM, C. A. et al. Relação entre Sono e Obesidade: uma Revisão da Literatura **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Vol. 51, p.1041-1049, 2007.
8. DAMASIO, A.R. et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos, **Rev Bras Med Esporte**, Vol. 12, Nº 5, 2006.

9. DATE, Y. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. **Endocrinology**. Vol. 141, p. 4255-4261, 2000.
10. EL-HASHIMI, K. et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced obesity. **The Journal of Clinical Investigation**. Vol. 105, p. 1827-1832, 2000.
11. FAIN J.N.; BAHOUTH, S.W.; MADAN, A.K. TNF alpha release by the nonfat cells of human adipose tissue. **Int J Obes Relat Metab Disord**. Vol.28, p. 616-622, 2004.
12. FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **J Allergy Clin Immunol**. Vol. 115, p. 911-919, 2005.
13. FARIA, A. M. et al. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. Vol. 54, p. 54-56, 2010.
14. FATOUROS, I.G. et al. Leptin and adiponectin responses in overweight inactive elderly following resistance training and detraining are intensity related. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Vol. 90, p. 5970-5977, 2005.
15. FONSECA-ALANIZ M.H. et al. The adipose tissue as a regulatory Center of the metabolism. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Vol. 50, 2006
16. FOSTER-SCHUBERT, K.E. et al. Human plasma ghrelin levels increase during oneyear exercise program. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Vol. 90, p. 820-825, 2005.
17. FRASSETO, S. S.; BITENCOURT, G. O. Aspectos da leptina na anorexia nervosa: possíveis efeitos benéficos no tratamento da hiperatividade. *Revista de Nutrição*, Vol. 22, p. 739-745, 2009.

18. FRIEDMAN, J.M. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. **Nutrition Review**, Vol. 60, p. 68-84, 2002.
19. FRUHBECK, G. et al. The adipocyte: model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy and metabolic regulation. **Am. J. Physiol Endocrinol Metab.**, Vol. 280, p. 827-847, 2001.
20. GALE, S. M.; CASTRACANE, V. D.; MANTZOROS, C. S. Grelina e Controle da Energia de Homeostase. **NewsLab**, Ed 64, 2004.
21. GIPPINI A. et al. Effect of resistance exercise (body building) training on serum leptin levels in young men. Implications for relationships between body mass index and serum leptin. **J Endocrinol Invest**. Vol. 22, p.824-828, 1999.
22. GOLDSTEIN B.J.; SCALIA, R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **J Clin Endocrinol Metab**. Vol 89, p. 2563-2568, 2004.
23. GUIMARÃES, D. E. D. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, Vol. 20, p. 549-559, 2007.
24. HUBE, F. et al. Difference in leptin RNA levels between omental and subcutaneous adipose tissue from obese humans. **Horm Metab Res**. Vol. 28, p. 690-693, 1996
25. JANKE, J. Resistin gene expression in humans adipocytes is not related to insulin resistance. **Obesity the Research Journal**. Vol. 10, p. 1-5, 2002.
26. FRIEDMAN, J.M.; HALAAS J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, Vol. 395, p. 763-770, 1998.
27. JUNIOR, J. D.; PEDROSA, R.G.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: Ação da leptina no desequilíbrio energético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 40, nº 3, jul./set., 2004.

28. JURIMAE, J.; JURIMAE, T.; PURGE, P. Plasma ghrelin is altered after maximal exercise in elite male rowers. **Exp Biol Med**. Vol. 232, p. 904-909, 2007.
29. JURIMAE, J.; MAESTU, J.; JURIMAE, T. Leptin as a maker of training stress in highly trained male rowers? **European Journal of Applied Physiology**, Vol. 90, p. 533-538, 2003.
30. KLAUS S, KEIJER J. Gene expression profiling of adipose tissue: individual, depot-dependent, and sex dependent variabilities. **Nutrition**. Vol. 20, p. 115-120, 2004.
31. KOJIMA, M.; KANGAWA, K. Ghrelin: structure and function. **Physiological Reviews**, Vol. 85, p. 495-522, Japan, 2005.
32. KOJIMA, M. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**. Vol 402, p. 656-660, 1999.
33. KUSMINSKI, C.M.; MCTERNAN, P.G.; KUMAR, S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. **Clinical Science**. Vol. 109, p. 243-256, 2005.
34. LA CAVA, A.; MATARESE, G. The weight of leptin in immunity. **Nature Reviews Immunology**, Vol.4, p. 371-379, 2004.
35. LAZARCZYK, M.A.; LAZARRCZYK, M.; GRZELA, T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. **Int J Molec Med**. Vol. 12, p. 279-287, 2003.
36. MAESTU, J. JURIMAE J.; JURIMAE, T. Effect of heavy increase in training stress on the plasma leptin concentration in highly trained male rowers. **Horm Res**. Vol. 59, p. 91-94, 2003.
37. MAFFEI, M. et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med**. Vol. 11. P. 1155-1161, 1995.

38. MARGETIC, S. et al. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. **Int J Obes Relat Metab Disord**. Vol. 26, p. 1407-1433, 2002.
39. MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. **J Clin Endocrinol Metab**. Vol. 87, p. 2764-2769, 2002.
40. McLAUGHLIN, T. et al. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. **J Clin Endocrinol Metab**. Vol. 89, p. 1630-1635, 2004.
41. MEIER, U.; GRESSNER, A.M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. **Clin Chem**. Vol.50, p. 1511-1525, 2004.
42. MOTA, G.R.; ZANESCO A. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**. Vol. 51, p. 25-32, 2007.
43. MUCIOLLI, G. et al. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. **European Journal of Pharmacology**. Vol. 440, p. 235-254, 2002.
44. NEGRÃO, A.B.; LICÍNIO, J. Leptina: diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**. Vol. 44 3, p. 205-214, 2000.
45. NELSON, DAVID L., COX, MICHAEL M. **Lehninger Princípios da Bioquímica**, 4^o Ed., p.901-902, 2006.
46. NETO, A. S. et al. Fatores ambientais, comportamentais e neuroendocrinológicos envolvidos na gênese da epidemia da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Ciências da Saúde**, vol. 33, p. 44-53, 2000.
47. NOLAND, R.C. et al. Effect of intense training on plasma leptin in male and female swimmers. **Med Sci Sports Exerc**. 2001; Vol. 33, p. 227-231, 2001.

48. OSTLUND JR, R.E. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covarities. **J Clin Endocrinol & Metab**, Vol. 81, p. 3909-3913, 1996.
49. OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte- derived plasma protein adiponectin. **Circulation**. Vol. 100, p. 2473-2476, 1999.
50. PATEL, S.D. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. **Science**. Vol. 304, p. 1154-1158, 2004.
51. PAZ FILHO, G. et al. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. **Arq Bras Endocrinol Metab**. P. 54-58, 2010.
52. RAJALA, M.W.; SCHERER, P.E. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation and atherosclerosis. **Endocrinology**, Vol. 144, p. 3765-3775, 2003.
53. ROMERO, C.E.M.; ZANESCO A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista Nutrição**, Vol. 19,p. 85-91, jan./fev., 2006.
54. SEELAENDER, M.C.L. Morfologia do tecido adiposo. In: Lancha Jr AH, organizador. **Obesidade. Uma abordagem multidisciplinar**. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; p. 16-19, 2006.
55. SELL, H.; DESHAIES, Y.; RICHARD, D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. **Int J Biochem Cell Biol**. Vol. 36, p. 2098-2104, 2004.
56. STEPPAN, C.M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**. Vol. 409, p. 307-312, 2001.
57. SUDI, K. et al. Relationship between subcutaneous fatness and leptin in male athletes. **Med Sci Sports Exerc**. Vol. 33, p. 1324-1329, 2001.

58. UNAL, M. Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males. **Neuro Endocrinol Letters**. Investigation of serum leptin levels in professional male football players and healthy sedentary males. Vol. 26, p. 148-151, 2005

59. ZHANG, Y. et al. **Positioning cloning of the mouse obese gene and its human homologue**. Nature. 1994: 372: 425-3