

NÍVEIS SÉRICOS DE LEPTINA E CARCINOMA HEPATOCELULAR: REVISÃO DA LITERATURA

Serum leptin levels and hepatocellular carcinoma: review article

Luiza Vitelo **ANDRIGHETTO**¹, Aline Kirjner **POZIOMYCK**²

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Oncologia, Instituto de Educação e Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento; e ²Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

DESCRITORES - Carcinoma hepatocelular. Leptina. Adipocitocina.

Correspondência:

Aline Kirjner Poziomyck
 E-mail: akirjner@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 26/04/2016
 Aceito para publicação: 18/08/2016

HEADINGS - Hepatocellular carcinoma. Leptin. Adipokine.

RESUMO – Introdução: O carcinoma hepatocelular é um dos tipos mais frequentes de tumores malignos no mundo. Há crescentes evidências da relação entre o seu desenvolvimento e a obesidade. O mecanismo que os relaciona ainda não é completamente entendido. Entretanto é essencial a compreensão do tecido adiposo nas alterações metabólicas relacionadas à obesidade e ao câncer. **Objetivo:** Revisar a influência dos níveis séricos de leptina em pacientes com carcinoma hepatocelular. **Método:** Trata-se de revisão bibliográfica baseada na metodologia do Instituto Cochrane; a busca de dados foi realizada na base de dados Science Direct, Scielo, Medline, Lilacs e Pubmed, empregando as seguintes descritores: hepatocellular carcinoma, leptin, adipokine. **Resultado:** Após avaliação individual dos artigos selecionaram-se sete estudos. Os resultados ainda são inconsistentes e contraditórios, e a leptina pode estar efetivamente envolvida na ocorrência e no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. **Conclusão:** Faz-se necessário o desenvolvimento de estudos prospectivos, bem desenhados e conduzidos sobre o papel e mecanismos específicos deste hormônio em pacientes com carcinoma hepatocelular para que novas correlações sejam devidamente comprovadas.

ABSTRACT – Introduction: Hepatocellular carcinoma is one of the most frequent types of malignant tumors in the world. There is growing evidence of the relationship between it development and obesity. The mechanism that links obesity to cancer is still not fully understood; however, it is essential to the understanding the adipose tissue in metabolic changes related to obesity and hepatocellular carcinoma. **Objective:** To review the influence of serum leptin levels in patients with hepatocellular carcinoma. **Method:** Systematic review of the literature based on the methodology of the Cochrane Institute. The search for articles was in the database: Science Direct, Scielo, Medline, Lilacs e Pubmed. The key words used were hepatocellular carcinoma, leptin, adipokine. **Results:** After evaluation of individual studies, were selected seven studies. The results previously studied are still inconsistent and contradictory, and leptin can be effectively involved in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. **Conclusion:** Therefore, it is necessary to develop prospective, well-designed and conducted focusing on the role and specific mechanisms of this hormone in patients with hepatocellular carcinoma, so that new correlations can be properly supported.

INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um dos tipos mais frequentes de tumores malignos no mundo^{8,13}. Ele tem por característica ser muito agressivo e ter alto índice de mortalidade após o início dos sintomas, principalmente icterícia e/ou ascite^{7,11}. A razão primária para o mau prognóstico é a elevada taxa de recorrência e insuficiência hepática⁶. Quando detectado tardiamente (na fase sintomática), a expectativa de vida é de aproximadamente um mês, e os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes^{7,11}.

Atualmente vários métodos são utilizados para tratá-lo, dependendo das condições físicas e estadiamento da doença, como por exemplo: cirurgia, ablação por radiofrequência, injeção percutânea de etanol, quimioembolização arterial transcater, infusão de quimioterapia arterial, radioterapia e medicamentos da classe de inibidores de quinases (sorafenib – tosilato de sorafenibe). O transplante hepático é a última escolha terapêutica; porém, ela é limitada devido à escassez de doadores. Todas as modalidades vigentes de tratamento podem causar danos hepáticos e sistêmicos, e em muitos casos o tratamento torna-se mais difícil devido à elevada prevalência de cirrose nestes pacientes¹⁴. Pode-se destacar como importantes fatores de risco para o desenvolvimento do CHC: infecções causadas por vírus da hepatite B ou vírus da hepatite C e excesso de consumo de bebidas alcoólicas⁴.

Há crescentes evidências da relação entre o desenvolvimento de CHC e a obesidade¹⁷. Estudos epidemiológicos associam o sobrepeso e a obesidade com o aumento de risco para o CHC em comparação à população geral, bem como maior mortalidade^{3,5}. O mecanismo que relaciona a obesidade ao CHC ainda não é completamente entendido; entretanto, é essencial a compreensão do tecido adiposo nas alterações metabólicas relacionadas à obesidade e ao CHC²⁰.

Recentemente, o tecido adiposo tem sido considerado um órgão endócrino por produzir variedade de adipocitocinas biologicamente ativas, tais como a leptina, a adiponectina e a resistina. Portanto, a expressão desregulada destas adipocitocinas pode estar envolvida na associação da obesidade com o desenvolvimento de CHC^{12,15}.

Devido aos estudos ainda não conclusivos sobre a influência do tecido adiposo e suas adipocitocinas na associação com o CHC, o presente estudo tem como objetivo revisar a influência dos níveis séricos de leptina em pacientes com carcinoma hepatocelular.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada na metodologia do Instituto Cochrane¹⁰. Para a realização do trabalho foram seguidos os seguintes passos: 1) formulação da questão de pesquisa; 2) localização e seleção dos estudos; 3) avaliação crítica dos estudos; 4) coleta de dados; 5) análise dos dados; 6) interpretação dos dados; 7) aprimoramento e atualização da revisão.

Foram utilizadas as bases de dados Science Direct, Scielo, Medline, Lilacs e Pubmed, selecionando as publicações disponíveis entre 1996 e 2016, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola empregando os seguintes descritores (utilizados individualmente ou em associação): hepatocellular carcinoma, leptin, adipokine, carcinoma hepatocelular, leptina, adipocitoquina e suas abreviações. A busca dos artigos incluídos neste trabalho foi realizada no período janeiro a maio 2016.

Os critérios de inclusão foram todos os estudos que tratassem dos níveis de leptina sérica e o carcinoma hepatocelular, e publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. Foram excluídos os artigos de revisão, observacionais, com metodologia não definida e estudos desenvolvidos em animais e *in vitro*.

Os estudos foram avaliados quanto os delineamentos empregados, tipos de análises e tamanho amostral. A variável de desfecho foi a relação dos níveis séricos de leptina e o CHC.

Os resultados das buscas foram rastreados independentemente por dois nutricionistas qualificados utilizando títulos dos artigos e seus resumos. Após a identificação dos estudos relevantes, a publicação completa foi adquirida e avaliada, de forma independente, por dois autores para determinar a elegibilidade para inclusão final no presente estudo, com base nos critérios de seleção pré-selecionados (Figura 1).

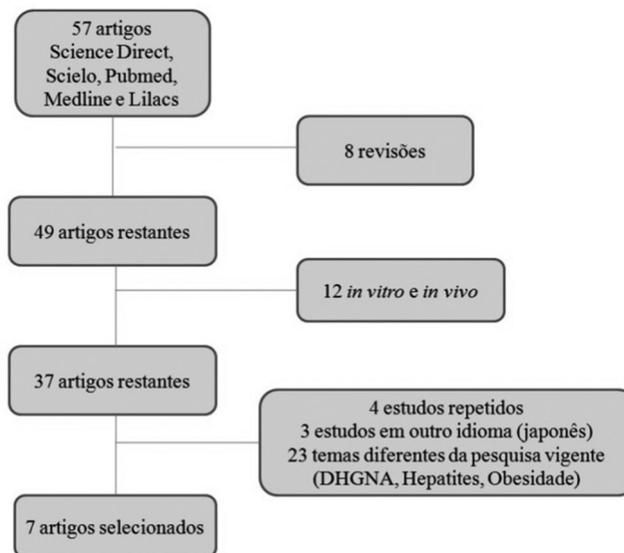


FIGURA 1 – Fluxograma demonstrando o processo de seleção dos estudos

RESULTADOS

Na busca eletrônica, foram obtidas 57 publicações, das quais, após leitura dos resumos e exclusão dos artigos que contemplavam algum critério de exclusão, foram incluídos sete artigos, descritos na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Desde que foi descrita pela primeira vez em 1994, a leptina é a adipocina mais estudada assim como sua associação com o gene da obesidade²⁶. Ela atua no hipotálamo, sendo responsável pelo controle da ingestão alimentar. Sua ação no sistema nervoso central, promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético; regula a hematopoiese, o metabolismo lipídico e glicídico e regula a resposta imune e inflamatória⁹. O aumento na produção de leptina que ocorre durante a inflamação e infecção sugere que a leptina faça parte da cascata de citocinas. Recentemente, o foco de estudo tem sido sobre seu papel na fibrose hepática em modelos animais¹.

Um estudo desenvolvido em camundongos no ano de 2001

TABELA 1 - Características dos estudos incluídos

Autor/ano	Desenho de estudo	Análises	Número (casos /controles)	Principais resultados
Wang/ 2003	Caso controle	Nível de leptina sérica em CHC	31 Cirróticos+CHC 26 Cirróticos 25 Controles	Aumento da leptina sérica em pacientes cirróticos com ou sem CHC
Wang/2006	Coorte	Expressão de leptina em CHC	68 CHC	Alta expressão da leptina associada ao aumento intra-tumor MVD e aumento da sobrevivência
Wang/2006	Coorte	Expressão OBR em CHC	66 CHC	Alta expressão da OBR foi positivamente correlacionada com MVD e melhor sobrevida global, e inversamente correlacionada com invasão vascular
Ataseven/ 2006	Caso controle	Nível de leptina sérica em CHC	23 Cirróticos 25 CHC 25 Controle	Níveis de leptina sérica menores em pacientes com cirrose e CHC co-infectados por vírus da hepatite B e D em comparação ao controle
Miyaha/ 2011	Coorte prospectiva	Nível de leptina sérica em CHC	30 CHC tratados com Sorafenib	Níveis elevados de leptina sérica foram relacionados com pouco efeito no tratamento com Sorafenib em pacientes com CHC
Watanabe/ 2011	Coorte prospectiva	Nível de leptina sérica CHC	85 CHC em tratamento primário	Aumento dos níveis de leptina sérica foi um fator de risco para recorrência de fase I/II do CHC após tratamento curativo
Sadik/2012	Coorte retrospectiva	Nível de leptina sérica CHC	19 CHC não cirrótico 50 CHC cirrótico 36 Cirrótico 21 Controle	A leptina sérica mais elevada em pacientes com CHC em ambos os grupos, mas não houve diferença entre o grupo com cirrose comparado com controles normais.

CHC=carcinoma hepatocelular; OBR=receptor de leptina; MVD=intratumoral microvascular density

por Yang et al.²⁵, exploraram pela primeira vez se a obesidade poderia aumentar o risco de CHC, concluindo que os camundongos ob/ob (obesos) desenvolveram hiperplasia no fígado na fase mais precoce da doença hepática gordurosa não alcoólica evoluindo para CHC. Esta associação especulou a possibilidade do fígado gorduroso no paciente obeso ser condição pré-maligna. Wang et al.²³ investigaram o envolvimento da leptina na etiologia do CHC em pacientes cirróticos. Neste estudo, destacaram que o aumento da leptina sérica foi significativamente correlacionado com a cirrose ($p < 0,005$), ou seja, pacientes com cirrose apresentavam níveis séricos de leptina maiores que os controles, porém não relacionada com o desenvolvimento de CHC. No entanto, o estudo desenvolvido por Sadik et al.¹⁹, os níveis de leptina sérica foram normais nos grupos de pacientes com cirrose sem CHC e nos controles; entretanto, nos pacientes que apresentavam CHC os níveis séricos apresentaram-se elevados. Assim, concluíram que independentemente de serem cirróticos os níveis séricos de leptina apresentaram-se elevados nos portadores de CHC, sugerindo maiores estudos prospectivos sobre a relação da leptina e o CHC.

Ataseven et al.² em seu estudo com 23 pacientes cirróticos e 22 com CHC e todos coinfectados pelo vírus da hepatite B e D comparados a 25 controles (indivíduos saudáveis), encontraram níveis de leptina sérica menores em pacientes cirróticos e com CHC em comparação aos indivíduos saudáveis ($p < 0,05$), e níveis de grelina elevados em ambos grupos. Porém, quando comparados os grupos de cirrose e CHC, não houve diferença significativa para ambos os hormônios, o que indica que esta alteração pode ser por distúrbios metabólicos devido à cirrose e não ao CHC, uma vez que os pacientes deste estudo que apresentavam CHC estavam classificados como Child-Pugh C ($n = 11$, 50%). Sabe-se que a resistência à insulina está presente na cirrose causada pelo vírus da hepatite C, incomum em outras hepatites virais, e esta resistência por consequência já poderia explicar os níveis elevados de leptina. Especula-se que justamente por ser uma situação rara nas hepatites virais B e D, este resultado pode ser consequência da desnutrição e da redução de adipócitos em pacientes infectados pela hepatite B ou D cirróticos, ao invés da resistência à insulina instalada pela infecção.

Um estudo desenvolvido em Okayama¹⁶ avaliou a influência dos níveis séricos de leptina como um biomarcador do efeito do tratamento com Sorafenib em pacientes com CHC. Os autores descobriram que os elevados níveis de leptina sérica no início do tratamento foram correlacionados com menor efeito do Sorafenib. A sobrevida livre de progressão foi significativamente menor em pacientes com altos níveis de leptina, apresentando taxa de risco (hazard ratios) de 4,14. Em outra análise de coorte prospectiva, Waranabe et al.²⁴, demonstraram que o aumento nos níveis de leptina foi um fator de risco independente para recorrência ($p = 0,0035$) da fase I/II após tratamento curativo por ressecção cirúrgica ou ablação por radiofrequência. Esta descoberta indica que o aumento da concentração sérica de leptina pode conectar a obesidade com a carcinogênese do câncer hepático, sendo bom biomarcador para rastreamento de grupos de alto risco de recorrência.

O aumento da expressão da leptina também está associado ao aumento da densidade microvascular intratumoral (MVD – intratumoral microvascular density). Por consequência, há a hipótese de que a leptina através da neovascularização possui papel estimulador no desenvolvimento do CHC¹⁸. Além disso, os estudos desenvolvidos por Wang et al.^{21,22} avaliaram a expressão de leptina e de seu receptor (OBR) em amostra de CHC por imunocoloração, correlacionando ainda com o perfil de expressão Ki-67 (marcador de proliferação tumoral), MVD e sobrevivência global, fornecida através de evidência clínica sobre papéis prognósticos de leptina e OBR. Primeiramente, a expressão de OBR foi inversamente correlacionada com a invasão vascular em CHC. Ademais, a alta expressão de leptina foi associada à melhor sobrevida em pacientes com CHC no pós-operatório tratado com acetato de medroxiprogesterona (agente orexígeno – associado ao aumento de apetite), uma variante sintética da progesterona humana. Assim, pode ser sugerido que tanto níveis de leptina sérica elevados,

quanto à alta expressão do seu receptor em tecidos de CHC poderiam ser prognósticos de melhor sobrevida global.

CONCLUSÃO

Os resultados previamente estudados ainda são inconsistentes e contraditórios, e a leptina pode estar efetivamente envolvida na ocorrência e no desenvolvimento do CHC. Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de estudos prospectivos, bem desenhados e conduzidos sobre o papel e mecanismos específicos deste hormônio em pacientes com CHC, para que novas correlações sejam devidamente comprovadas.

REFERÊNCIAS

- Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiology & Behavior*. 2004;81(2):223–241.
- Ataseven H, Bahcecioğlu I. H., Kuzu N., Yalniz M., Celebi S., Erensoy A., Ustundag B. The levels of ghrelin, leptin, TNF- α , and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection. *editors of Inflammation*. 2006;2006.
- Bianchini F, Kaask R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002;3:565–74.
- Cabibbo G, Maida M, Genco C, et al. Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2012;39: 374–83.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:165–38.
- El-Serag HB, Mason AC. Risk factors for the rising rates of primary liver cancer in the United States. *Arch Intern Med*. 2000;160:3227–30.
- Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765–81.
- Fomer A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245–55.
- Friedmann J M, Halaas J L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998; 395(22):763–70.
- Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0 [London]: Cochrane, 2011 [acesso em 10 de mai. 2016]. Disponível em <http://handbook.cochrane.org/>.
- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
- Kamada Y, Takehara T, Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008;43:811–22.
- Kamanga F, Dores GM, Anderson EF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across 5 continents: geographic priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24:2137–50.
- Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, Hildgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.
- Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009;50:957–69.
- Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1604–11.
- Renchan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observation studies. *Lancet* 2008;371:569–78.
- Ribatti D, Belloni AS, Nico B, et al. Leptin-leptin receptor are involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Peptides*. 2008;29:1596–602
- Sadik NA, Ahmed A, Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum Exp Toxicol* 2012;31:311–21.
- Vazquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008;39:715–28.
- Wang SN, Chuang SC, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Chen WT, Kuo KK, Chen JS, Lee KT. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2006;59:1267–1271.
- Wang SN, Yeh YT, Yang SF, Chai CY, Lee KT. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol*. 2006;59:930–934.
- Wang YY, Lin SY. Leptin in relation to hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Horm Res*. 2003;60:185–190.
- Watanabe N, Takai K, Imai K, et al. Increased levels of serum leptin are a risk factor for the recurrence of stage I/II hepatocellular carcinoma after curative treatment. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:153–8.
- Yang S, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM. Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? *Cancer Res*. 2001;61:5016–5023.
- Zhang Y, Proença R, Maffei M, et al. Positional cloning of mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–32.