

Ação da Leptina no Desenvolvimento de Diabetes Mellitus Gestacional

Maria Gabriella Socci da Costa Raposo da Camara¹

Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa²

Resumo: Atualmente objetiva-se compreender e investigar fatores, principalmente modificáveis, que poderiam diminuir o risco do desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG). Um exemplo seria modular a ingestão alimentar e, conseqüentemente, o ganho ponderal na gestação. O objetivo do presente trabalho é examinar o papel da leptina na evolução desses casos. A queda da sensibilidade à insulina na gravidez e da sensibilidade ao hormônio leptina parecem ser fatores associados ao aparecimento de DMG. Foi observado que, ao administrar leptina exógena em altas doses em animais com deficiência de leptina ou níveis normais de leptina e peso normal, a ingestão alimentar foi reduzida. Entretanto, a resposta eficiente tende a diminuir à medida que os animais se tornam obesos, ou em animais previamente obesos, desenvolvendo, assim, tolerância a doses supra-fisiológicas de leptina. A identificação de SOCS3 como uma molécula comum responsável por modular alterações metabólicas da gravidez tem potencial de auxiliar no desenvolvimento de terapias mais específicas a fim de prevenir e tratar doenças metabólicas nessa condição. **Palavras-chave:** diabetes gestacional; leptina; resistência hormonal; insulina.

Abstract: Currently, the aim is to understand and investigate factors, mainly modifiable, that could reduce the risk of developing gestational diabetes mellitus (GDM). An idea would be to modulate food intake and, therefore, the weight gain during pregnancy. The objective of the present work is to examine the role of leptin in the evolution of these cases. Decreased insulin sensitivity in pregnancy and sensitivity to the hormone leptin appear to be factors associated with the onset of GDM. It was observed that when exogenous leptin is administered in high doses to animals with leptin deficiency or normal levels of leptin and normal weight, the food intake is reduced. However, the efficient response tends to decrease as animals become obese, or in previously obese animals, thus developing tolerance to supra-physiological doses

¹ Graduanda do 5º ano do Curso de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação da Prática Médica I.

² Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM e Doutor em Neuroimunologia.

of leptin. The identification of SOCS3 as a common molecule responsible for modulating metabolic changes in pregnancy has potential to aid in the development of more specific therapies to prevent and treat metabolic diseases in this condition. **Keywords:** Gestational diabetes; leptin; hormonal resistance; insulin.

Introdução

Durante a gestação, há um aumento do consumo alimentar a fim de suprir as necessidades do organismo gravídico, processos que são modulados principalmente por hormônios (AUGUSTINE *et al.*, 2008). Durante a gravidez, animais utilizam de uma maior ingestão de calorias não apenas para suprir as necessidades energéticas do feto, mas também para acumular gordura como um reservatório energético para o momento da lactação (LADYMAN *et al.*, 2010; SARWER *et al.*, 2006). Inicialmente, um dos hormônios relacionados às alterações metabólicas é a prolactina (CHEN; SMITH, 2004), e, posteriormente, o hormônio lactogênio placentário, intimamente ligado ao desenvolvimento de diabetes mellitus gestacional (DMG) (JOHNSTONE; HIGUCHI, 2001; WADE; SCHNEIDER, 1992).

O ganho de peso excessivo durante a gestação está diretamente relacionado ao desenvolvimento da obesidade em mulheres a longo prazo, sendo visto que, mulheres obesas apresentam maiores chances de apresentar DMG quando comparado a mulheres dentro do peso adequado (SEBIRE *et al.*, 2001; WEISS *et al.*, 2004). Esse risco é diretamente proporcional ao índice de massa corpórea (IMC), chegando até 15% em obesas (RODE *et al.*, 2005).

Há fatores metabólicos similares entre casos de obesidade crônica e diabetes mellitus tipo 2 induzido por dieta, principalmente hiperfagia, ganho de peso excessivo e diminuição expressiva na sensibilidade aos hormônios leptina e insulina, alterações possíveis presentes na gestação. Logo, faz-se necessário estudar o período gestacional e suas patologias metabólicas a fim de prevenir e tratar condições como obesidade e diabetes, que podem interferir na saúde da gestante do feto.

Atualmente objetiva-se compreender e investigar fatores, principalmente modificáveis, que poderiam diminuir o risco ou atenuar o desenvolvimento de diabetes melito gestacional. Um possível exemplo seria modu-

lar a ingestão alimentar e, conseqüentemente, o ganho ponderal na gestação, de forma a minimizar as chances do aparecimento do quadro. O objetivo do presente trabalho é examinar o papel da leptina na evolução desses casos.

Fisiopatologia do Diabetes Mellitus Gestacional

O diabetes mellitus pode ser classificado principalmente como tipo 1, cuja causa é autoimune e ocasiona absoluta deficiência insulínica; tipo 2, de etiologia multifatorial, associado à resistência insulínica e o diabetes mellitus gestacional.

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é diagnosticado no 2º ou 3º trimestre da gestação, tendo sido previamente afastado diabetes pré-gestacional. Mulheres diagnosticadas com diabetes no 1º trimestre são tratadas como diabetes tipo 2 (REZENDE e MONTENEGRO, 2008).

Durante a gestação, o organismo modifica-se de forma a atender as necessidades metabólicas da mãe e do feto em desenvolvimento. Entre elas, estão principalmente a hipoglicemia de jejum, a formação aumentada de corpos cetônicos via degradação lipídica e a progressiva resistência insulínica, processos estes regulados por hormônios placentários.

A resistência insulínica que se estabelece a partir do 2º trimestre se trata de uma adaptação do organismo com objetivo de orientar a metabolismo energético materno oxidativo de carboidratos e lipídios de forma a preservar a glicose fornecida ao feto, cujo gasto energético se dá, aproximadamente, de 80% por metabolismo de glicose.

A queda da sensibilidade à insulina na gravidez, isto é, o aumento progressivo da sua resistência, provoca a gradativa elevação da secreção de insulina como tentativa de compensar a redução de sua sensibilidade. Os hormônios placentários contra insulínicos, entre eles, o lactogênio placentário humano (hPL) e o hormônio do crescimento placentário humano (hPGH), contribuem diretamente para o aumento da resistência insulínica na gestação, além das adipocinas como a TNF alfa e a diminuição da adiponectina.

Além da resistência insulínica, as células betas pancreáticas se mostram menos eficazes em secretar insulina suficiente para suprir o aumento

da resistência (REZENDE e MONTENEGRO, 2008).

Uma das teorias mais consolidadas para explicar o diabetes mellitus gestacional é a teoria hormonal, porém a predisposição genética e principalmente a obesidade como fator modificável provavelmente têm papel importante. Outro fator que parece favorecer o aparecimento do DMG por volta da 26^a de gestação é a secreção placentária de estrogênio, progesterona e a somatomotropina coriônica humana especialmente nos dois últimos trimestres (KITZMILLER e DAVIDSON, 2001). Entende-se, portanto, que, quando a demanda na produção de insulina é maior que a capacidade das células β pancreáticas de produzi-la, instala-se o diabetes mellitus gestacional.

A sensibilidade à leptina

Um dos fatores que se mostrou especialmente relevante no favorecimento do DMG é a sensibilidade ao hormônio leptina. A leptina é um hormônio capaz de regular a ingestão de alimentos em diversos sítios como o hipotálamo, sendo popularmente conhecido como desencadeador da sensação de fome. Ademais, favorece a ação de neuropeptídeos anorexígenos, como o mRNA da pro-opiomelanocortina (POMC), que, nesse caso, se encontram aumentados (ZAMPIERI, 2015).

A deficiência na sinalização de leptina atua, entre outras ações, aumentando os níveis de endocanabinoides, substâncias que deflagram o aumento da ingesta alimentar. Percebe-se, então, que a leptina em níveis adequados contribui para a diminuição do consumo alimentar, sendo a sua desregulação (ou resistência) associadas ao aumento da ingesta e, consequentemente, do peso corporal.

A leptina é produzida principalmente em adipócitos, mas também em órgãos como a placenta. Sua taxa sérica é proporcional à quantidade de adipócitos e ao tamanho das células adiposas, logo, adipócitos maiores, como no caso dos obesos, tendem a produzir mais leptina. Vê-se, portanto, que a leptina sérica está diretamente relacionada a maiores níveis de gordura corporal (KARAKOSTA *et al.* 2011).

As mulheres tendem a ter concentrações séricas de leptina mais altas do que homens, e as mulheres grávidas possuem concentrações basais mais

altas do que as não grávidas. O estrogênio eleva os níveis de leptina, enquanto os androgênios tendem a diminuir. Fontes de leptina são principalmente a placenta e o leite materno. Suas concentrações são semelhantes em indivíduos normais e em portadores de diabetes mellitus tipo 2 de mesmo peso, porém é relevante lembrar que a hiperinsulinemia aumenta a utilização de glicose e a produção de leptina nos adipócitos.

Discussão

Foi observado experimentalmente em animais que, ao administrar leptina exógena em altas doses em organismos com deficiência de leptina ou de níveis normais de leptina e peso normal, a ingestão alimentar foi reduzida. Entretanto, a resposta eficiente tende a diminuir à medida que os animais se tornam obesos, ou, também, em animais previamente obesos, desenvolvendo, assim, tolerância a doses supra-fisiológicas de leptina.

Resultados semelhantes foram observados em seres humanos magros ou com peso dentro da normalidade com níveis normais ou baixos de leptina. Esses indivíduos se mantêm sensíveis à leptina e tendem à perda de peso (principalmente gordura) em resposta a doses supra-fisiológicas de leptina, demonstrando que a leptina exógena, além dos níveis normais, parece ter um efeito manutenção da sensibilidade e, conseqüentemente, na perda de peso. Isso se dá através da diminuição do consumo alimentar, tendendo o peso a retornar à linha de base uma vez que os níveis de leptina voltam ao normal.

Por outro lado, indivíduos obesos, cronicamente expostos a níveis mais elevados de leptina (devido ao excesso de tecido adiposo), se mostram mais resistentes à leptina exógena, mesmo em doses supra-fisiológicas. Conseqüentemente, a leptina deixa de desempenhar o seu papel na perda de peso nesses indivíduos.

Em relação à gravidez, na sua segunda metade, não apenas a resistência à insulina se faz presente, mas também há uma tendência à diminuição da sensibilidade do organismo à leptina, havendo, portanto, resistência. Conseqüentemente há uma maior tendência a ganhar peso nesse período (AUGUSTINE *et al.*, 2008; LADYMAN *et al.*, 2009; SARWER *et al.*, 2006). Isso se dá pela menor saciedade e por conseqüente, maior consumo

de alimentos, provenientes da deficiência da leptina.

Foi visto que o aumento de leptina plasmática na gestação se associa à redução na expressão do receptor LepR no hipotálamo, fator que pode contribuir para a instalação de resistência à leptina, nesse caso, central (GARCIA *et al.*, 2000).

Como dito, a exposição ao lactogênio placentário e à prolactina durante a gravidez são alguns dos responsáveis por desencadear o quadro de resistência à leptina (AUGUSTINE *et al.*, 2008). Foi evidenciado que, de fato, há uma relação direta entre a prolactina e leptina, uma vez que atuam simultaneamente em certas populações de neurônios hipotalâmicos, indicando que influência da prolactina na sinalização hipotalâmica da leptina é possível (NAGAISHI *et al.* 2014).

Resistência à leptina e SOCS3

Os supressores de sinalização de citocinas (SOCS) se mostram excepcionalmente importantes no controle da sinalização da leptina e no controle negativo da sua sinalização hipotalâmica. Os SOCS são reguladores negativos da sinalização de citocinas através da inibição da transdução do sinal JAK/STAT (YASUKAWA *et al.*, 1999). Sendo assim, tendem a suprimir a sinalização de citocinas que podem estar associadas ao estímulo ao ganho ponderal.

Sabe-se que, durante a gestação, a resistência à leptina vem acompanhada por aumento da expressão de SOCS3 hipotalâmico (ANDERSON *et al.*, 2006; ZHANG *et al.*, 2008), expressão que segue elevada durante a lactação (ANDERSON *et al.*, 2006). É possível inferir, portanto, que os níveis de SOCS3 desempenhariam um importante papel na sensibilidade da leptina, principalmente pela sua atuação a nível do sistema nervoso central.

SOCS3 e insulina

Como visto anteriormente, a resistência à leptina é diretamente associada à obesidade. Existe, entretanto, uma relação importante entre leptina e insulina ao nível hipotalâmico, no que diz respeito à sensibilidade periférica insulínica e glicose sanguínea (HOWARD e FLIER, 2006). Logo, é

possível pensar que a resistência à leptina e à insulina partem de causas em comum na gestação, dado à proximidade neuronal hipotalâmica das vias de sinalização intracelular de ambas as substâncias (DONATO JR *et al.*, 2010).

Foi visto, também, que o SOCS3 interfere na sinalização do receptor de insulina, favorecendo, assim, a resistência à insulina (HOWARD e FLIER, 2006). Como descrito, a concentração sérica de leptina se encontra em maiores níveis em mulheres com diabetes gestacional (VITORATOS *et al.*, 2001; ATAWI *et al.*, 2004). Nesse sentido, é evidenciado que a obesidade ou a exposição crônica a dietas hipercalóricas, como pode ocorrer na gestação, são condições que favorecem a expressão do SOCS3 certo grau de resistência à leptina, dessa forma, aumentando o risco de diabetes gestacional (HOLEMANS *et al.*, 2004; KING, 2006). Em contrapartida, os mecanismos indutores de resistência à leptina e à insulina, nesse período, ainda são pouco elucidados.

SOCS3 e a perda ponderal

A partir do conhecimento acerca da associação dos SOCS e os mecanismos de resistência à insulina e principalmente à leptina, é possível pensar em formas de modificar esse cenário metabólico.

O SOCS3, principal membro da família SOCS, parece ser capaz de inibir a sinalização com o receptor de leptina LepR (BJORBAEK *et al.*, 1999; KREBS e HILTON, 2001).

Foi realizado um trabalho por Thais Zampieri (2015), examinando a hipótese de que a expressão aumentada de SOCS3, em células que expressam o receptor LepR, seria o fator responsável por estabelecer e manter a resistência à leptina e à insulina que ocorre durante o período gestacional. Caso confirmada a hipótese, seria possível pensar em fármacos e mecanismos que atuassem reduzindo a expressão de SOCS3 ou inibindo fatores responsáveis por aumentar o SOCS3 durante a gestação, possibilitando, assim, o tratamento de potenciais distúrbios metabólicos de gestantes (ZAMPIERI, 2015).

Foi demonstrado anteriormente uma interação entre o receptor de insulina e de leptina, sendo SOCS3 um fator comum da sinalização intracelular com ação inibitória em ambos os receptores (HOWARD e FLIER,

2006). Dessa forma, foi pensado que, ao abolir a expressão de SOCS3 em células que expressam o LepR, a sinalização promovida pela insulina seria influenciada, mesmo que apenas nessas células.

Nesse mesmo trabalho, foi visto que a inativação de SOCS3 em células que expressam o LepR contribuiria para um menor consumo alimentar e, com isso, menor ganho de peso gestacional e, conseqüentemente, menor deposição de gordura.

Zampieri (2015) realizou uma experimentação, em que camundongos fêmeas grávidas foram analisadas em dois grupos: um que teve o gene SOCS3 deletado em células que expressam LepR, e um grupo controle, no qual não houve deleção. O objetivo era saber se a deleção do SOCS3 nessas células aumentaria a sensibilidade à leptina, fato que foi aferido na 10ª semana de vida com o teste de tolerância à leptina, avaliando a sensibilidade aos efeitos anorexígenos agudos que a leptina periférica pode causar. Foi visto que 4 horas após a administração de leptina exógena, houve redução do consumo alimentar, como esperado, porém, em ambos os grupos. Após 24 horas foi evidenciada de fato maior resposta nas fêmeas de SOCS3 deletado (ZAMPIERI, 2015).

Outro achado interessante é que, ao final do estudo, viu-se que, no grupo de fêmeas SOCS3 controle, que foi submetido a infusão de leptina periférica cronicamente, não houve aumento da leptina plasmática, bem como apresentaram reduzido consumo alimentar e ganho ponderal. Isso demonstraria uma sensibilidade maior à leptina nessas fêmeas durante a gestação, que é um momento marcado pelo desenvolvimento, mesmo que transitório, de resistência à leptina. (LADYMAN e GRATTAN, 2004). Em humanos, o aumento do hormônio se dá principalmente a partir da 10ª semana de gravidez, alcançando seu pico entre a 20ª e 30ª semanas. (SATTAR et al., 1998).

Foi também observada a diferença de peso corporal entre fêmeas nulíparas e primíparas de mesma idade, tendo as primíparas maiores pesos simplesmente por já terem passado por uma gestação, tanto no grupo controle quanto no experimental.

É válido reforçar que a gestação é marcada por um quadro de resistência à leptina e não total ausência de sensibilidade, logo, as fêmeas do

grupo controle, não submetidas a SOCS3, também demonstraram pequena redução do consumo alimentar, acompanhada da redução do ganho ponderal.

Foi evidenciado um mecanismo molecular chave responsável por induzir alterações metabólicas presentes na gestação. As fêmeas de camundongos grávidas apresentaram uma expressão de SOCS3 consideravelmente maior no hipotálamo. Logo, a supressão desse gene, de células que expressam LepR, impediria a hiperfagia induzida pela gravidez, o acúmulo de massa adiposa e resistência à insulina, restaurando a sensibilidade à leptina. Notavelmente, as fêmeas SOCS3 estariam mais protegidas contra o diabetes gestacional, segundo considerações do estudo.

Conclusão

Algumas conclusões não de ser tiradas a partir do experimento examinado e da presente análise. Primeiramente, as alterações metabólicas durante a gestação servem para suprir demandas energéticas do feto, e, para atingir as melhores condições metabólicas, precisam ser devidamente reguladas.

A identificação de SOCS3 como uma molécula comum responsável por modular alterações metabólicas da gravidez tem potencial de auxiliar no desenvolvimento de terapias mais específicas a fim de prevenir e tratar doenças metabólicas nessa condição.

Referências Bibliográficas

- ANDERSON, G. M., BEIJER, P., BANG, A. S., FENWICK, M. A., BUNN, S. J., & GRATTAN, D. R. **Suppression of prolactin-induced signal transducer and activator of transcription 5b signaling and induction of suppressors of cytokine signaling messenger ribonucleic acid in the hypothalamic arcuate nucleus of the rat during late pregnancy and lactation.** *Endocrinology*, 147(10), 4996-5005, 2006.
- ATAWI, F. S. AL-, ADDAR, M. H., WARSY, A. S., & BABAY, Z. A. **Leptin concentration during different trimesters of pregnancy and its relation to other pregnancy hormones.** *Saudi Med J*, 25(11), 1617-1622, 2004.
- AUGUSTINE, R. A., LADYMAN, S. R., & GRATTAN, D. R. **From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy.** *The Journal of physiology*, 586(2), 387-397, 2008.
- BJØRBEK, C., EL-HASCHIMI, K., FRANTZ, J. D., & FLIER, J. S. **The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance.** *Journal of Biological Chemistry*, 274(42), 30059-30065, 1999.
- CHEN, P., & SMITH, M. S. **Regulation of hypothalamic neuropeptide Y messenger ribonucleic acid ex-**

pression during lactation: role of prolactin. *Endocrinology*, 145(2), 823-829, 2004.

DONATO JR, J., FRAZÃO, R., & ELIAS, C. F. **The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 54, 591-602, 2010.

GARCÍA, M. D. C., CASANUEVA, F. F., DIÉGUEZ, C., & SEÑARÍS, R. M. **Gestational profile of leptin messenger ribonucleic acid (mRNA) content in the placenta and adipose tissue in the rat, and regulation of the mRNA levels of the leptin receptor subtypes in the hypothalamus during pregnancy and lactation.** *Biology of Reproduction*, 62(3), 698-703, 2000.

HOLEMANS, K., CALUWAERTS, S., POSTON, L., & VAN ASSCHE, F. A. **Diet-induced obesity in the rat: a model for gestational diabetes mellitus.** *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(3), 858-865, 2004.

HOWARD, J. K., & FLIER, J. S. **Attenuation of leptin and insulin signaling by SOCS proteins.** *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 17(9), 365-371, 2006.

JOHNSTONE, L. E., & HIGUCHI, T. **Food intake and leptin during pregnancy and lactation.** *Progress in brain research*, 133, 215-227, 2001.

KARAKOSTA, P., CHATZI, L., PLANA, E., MARGIORIS, A., CASTANAS, E., & KOGEVINAS, M. **Leptin levels in cord blood and anthropometric measures at birth: a systematic review and meta-analysis.** *Paediatric and perinatal epidemiology*, 25(2), 150-163, 2011.

KING, J. C. **Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes.** *Annu. Rev. Nutr.*, 26, 271-291, 2006.

KITZMILLER, J. L., & DAVIDSON, M. B. **Diabetes e gravidez.** Davidson MB. **Diabetes mellitus: diagnóstico e tratamento.** Rio de Janeiro: Revinter, 2(001), 277-303, 2001.

KREBS, D. L., & HILTON, D. J. **SOCS proteins: negative regulators of cytokine signaling.** *Stem cells*, 19(5), 378-387, 2001.

LADYMAN, S. R., & GRATTAN, D. R. **Region-specific reduction in leptin-induced phosphorylation of signal transducer and activator of transcription-3 (STAT3) in the rat hypothalamus is associated with leptin resistance during pregnancy.** *Endocrinology*, 145(8), 3704-3711, 2004.

LADYMAN, S. R., TUPS, A., AUGUSTINE, R. A., SWAHN-AZAVEDO, A., KOKAY, I. C., & GRATTAN, D. R. **Loss of hypothalamic response to leptin during pregnancy associated with development of melanocortin resistance.** *Journal of neuroendocrinology*, 21(5), 449-456, 2009.

LADYMAN, S. R., AUGUSTINE, R. A., & GRATTAN, D. R. **Hormone interactions regulating energy balance during pregnancy.** *Journal of neuroendocrinology*, 22(7), 805-817, 2010.

NAGAISHI, V. S., CARDINALI, L. I., ZAMPIERI, T. T., FURIGO, I. C., METZGER, M., & DONATO JR, J. **Possible crosstalk between leptin and prolactin during pregnancy.** *Neuroscience*, 259, 71-83, 2014.

REZENDE FILHO, J. D., & MONTENEGRO, C. A. B. *Obstetrícia fundamental.* 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RODE, L., NILAS, L., WØJDEMANN, K., & TABOR, A. **Obesity-related complications in Danish single cephalic term pregnancies.** *Obstetrics & Gynecology*, 105(3), 537-542, 2005.

SARWER, D. B., ALLISON, K. C., GIBBONS, L. M., MARKOWITZ, J. T., & NELSON, D. B. **Pregnancy and obesity: a review and agenda for future research.** *Journal of Women's Health*, 15(6), 720-733, 2006.

SATTAR, N., GREER, I., PIRWANI, I., GIBSON, J., & WALLACE, A. M. **Leptin levels in pregnancy, marker for fat accumulation and mobilization?.** *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 77(3), 278-283, 1998.

- SEBIRE, N. J., JOLLY, M., HARRIS, J., REGAN, L., & ROBINSON, S. **Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London.** *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(1), 61-66, 2001.
- VITORATOS, N., CHRYSTODOULACOS, G., KOUSKOUNI, E., SALAMALEKIS, E., & CREATSAS, G. **Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 96(1), 59-62, 2001.
- WADE, G. N., & SCHNEIDER, J. E. **Metabolic fuels and reproduction in female mammals.** *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 16(2), 235-272, 1992.
- WEISS, J. L., MALONE, F. D., EMIG M. D., BALL, R. H., NYBERG, D. A., COMSTOCK, C. H., SAADE, G., EDDLEMAN, K., CARTER, S. M., CRAIGO, S. D., CARR, S. R., D'ALTON, M. E., FOR THE FASTER RESEARCH CONSORTIUM. **Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study.** *American journal of obstetrics and gynecology*, 190(4), 1091-1097, 2004.
- YASUKAWA, H., MISAWA, H., SAKAMOTO, H., MASUHARA, M., SASAKI, A., WAKIOKA, T., OHTSUKA, S., IMAIZUMI, T., MATSUDA, T., IHLE, J. N., YOSHIMURA, A. **The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop.** *The EMBO journal*, 18(5), 1309-1320, 1999.
- ZAMPIERI, T. T. *Fatores moleculares envolvidos nas alterações metabólicas durante a gestação: papel do SOCS3* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo), 2015.
- ZHANG, R., DHILLON, H., YIN, H., YOSHIMURA, A., LOWELL, B. B., MARATOS-FLIER, E., & FLIER, J. S. **Selective inactivation of Socs3 in SF1 neurons improves glucose homeostasis without affecting body weight.** *Endocrinology*, 149(11), 5654-5661, 2008.