



ConScientiae Saúde

ISSN: 1677-1028

conscientiaesaude@uninove.br

Universidade Nove de Julho

Brasil

Naves, Andréia; Provenza Paschoal, Valéria Cristina
Regulação funcional da obesidade
ConScientiae Saúde, vol. 6, núm. 1, 2007, pp. 189-199
Universidade Nove de Julho
São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92960122>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Regulação funcional da obesidade

Andréia Naves
VP Online. São Paulo – SP [Brasil]

Valéria Cristina Provenza Paschoal
VP Online. São Paulo – SP [Brasil]
valeria.paschoal@vponline.com.br

A obesidade, doença crônica não-transmissível, é prioritariamente causada por alterações nutricionais e no gasto energético, que desencadeiam desequilíbrios funcionais responsáveis pelo aumento do acúmulo de tecido adiposo (visceral e/ou subcutâneo) ou até mesmo pela resistência à sua perda. O conhecimento desses desequilíbrios funcionais e da fisiopatologia da doença contribui para o tratamento eficaz da obesidade.

Palavras-chave: Insulina. Leptina. Obesidade.
Ômega-3. Serotonina.

1 Introdução

Atualmente, a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública e uma das doenças crônicas não-transmissíveis que, epidemiologicamente, mais crescem em todo o mundo.

Bouchard (2000), em seus estudos, demonstra que diversos países estão passando pela “ocidentalização” dos hábitos de vida, que inclui aumento da ingestão alimentar de lipídios saturados, açúcares e alimentos refinados, decorrente de hábitos inadequados, e diminuição do gasto energético diário, devido à automação dos afazeres básicos e à redução da atividade física espontânea e de lazer, com conseqüente aumento da vida sedentária.

Esses dados comprovam que os fatores ambientais se sobrepõem aos genéticos no que diz respeito ao aumento total do tecido adiposo. Perusse e colaboradores (1999) já haviam demonstrado que o efeito da genética sobre o total de tecido adiposo corresponde a 25%, e os fatores ambientais, a 75%. Assim, para um tratamento eficaz, devemos entender os processos bioquímicos e metabólicos que envolvem a fisiopatologia da obesidade.

2 Desenvolvimento e revisão da literatura

Desequilíbrios nutricionais, tais como alimentação de má qualidade, dietas restritivas, excesso ou carência de micronutrientes e alterações gastrointestinais, podem desencadear sintomas (alergias, intolerâncias, ansiedade, depressão, compulsão, enxaquecas, entre outros) com a possibilidade de culminar no desequilíbrio funcional dos sistemas fisiológicos e levar a complicações metabólicas que favoreçam o acúmulo desordenado de tecido adiposo e, posteriormente, a resistência à perda de peso – se esses sistemas não voltarem a funcionar de maneira organizada.

Entre as complicações metabólicas e funcionais causadas por desequilíbrios nutri-

cionais, existem alterações hormonais e hipotalâmicas que devem ser minuciosamente consideradas quando tratamos da fisiopatologia da obesidade.

2.1 Alterações hormonais

Conforme enumerações a seguir.

2.1.1 Insulina

As causas da resistência à insulina podem ser atribuídas a fatores nutricionais que impedem sua ligação ao receptor (lipotoxicidade e glicotoxicidade), a defeitos da sinalização intracelular nos tecidos-alvo, causados por síndromes predominantemente genéticas de resistência à insulina, e ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias.

Estudos clínicos relatam que o alto consumo de alimentos ricos em lipídios saturados e carboidratos (de alto índice glicêmico) contribui para o desenvolvimento da intolerância à glicose e da resistência à insulina (WOLEVER, 2000). Entre as causas dessa resistência, discutiremos aquelas cuja modulação do funcionamento adequado desse hormônio em indivíduos obesos é permitida pela intervenção nutricional.

Há fortes evidências de que a obesidade abdominal é um fenótipo característico de resistência à insulina, que desencadeia todas as outras complicações envolvidas com a Síndrome Metabólica e culmina no aparecimento de outras doenças crônicas não-transmissíveis (HAUNER, 2002).

Glicotoxicidade

O aumento da glicemia pode dessensibilizar os receptores de insulina nos tecidos-alvo, impedir a ligação da insulina nesses tecidos e resultar na hiperinsulinemia (AGUS et al., 2000). Contrariamente, diversos estudos têm demonstrado que os carboidratos de baixo índice glicêmico desempenham importante papel na melhoria da sensibilidade à insulina e na conseqüente redução do peso corporal (WOLEVER, 2000).

O índice glicêmico dos alimentos é influenciado por características peculiares dos carboidratos, como a estrutura do amido, o conteúdo e tipo de fibras alimentares. O modo como se processa o alimento é determinante na resposta glicêmica. Os carboidratos integrais, além de possuírem baixo índice glicêmico e uma quantidade significativa de fibras solúveis e amido resistente, contêm vitaminas, minerais e fitoquímicos que auxiliam na redução do peso corporal.

As fibras desses carboidratos e o amido resistente não são digeridos pelo trato gastrointestinal. Dessa forma, aumentam a fermentação colônica e a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (acetato e butirato) que atuam favoravelmente no metabolismo da glicose e na sensibilidade à insulina (WOLEVER, 2000).

Pereira e colaboradores (2002) relataram que dietas com 55% de carboidratos integrais podem diminuir, em 10%, os níveis de insulina de jejum e, em 13%, a resistência à insulina, quando comparadas com dietas ricas em carboidratos refinados.

Os frutooligosacarídeos, carboidratos não-digeríveis no trato gastrointestinal, têm mostrado bons resultados na diminuição da glicemia e da hiperinsulinemia (GU et al., 2003). O consumo de 3 a 5 gramas por dia (g/dia) leva ao crescimento seletivo de bactérias intestinais, tais como bifidobactérias e lactobacilos, que melhoram a microbiota intestinal e o metabolismo hormonal (ZAFAR et al., 2004).

Lipotoxicidade

Devido à intensa atividade da lipoproteína lipase (LPL) em indivíduos obesos, observa-se um aumento do armazenamento dos triacilgliceróis (TG) nos adipócitos subcutâneos e a conseqüente variação do *turnover* desses TGs. Essas variações podem aumentar o fluxo de ácidos graxos livres (AGLs) no fígado, diminuindo a extração hepática de insulina e inibindo sua ligação a seus receptores. Dessa forma, ocorrerá hiperinsulinemia sistêmica e inibição da ação da insulina na supressão da produção de

glicose hepática (WAJCHENBERG, 2000). A exposição prolongada e crônica à hiperglicemia e à hiperinsulinemia resulta na diminuição da expressão das enzimas lipolíticas e altera o potencial para oxidação dos ácidos graxos.

Estudos apontam que o alto consumo de lipídios saturados (ácidos palmítico e palmitoléico) e ácido linoléico (ômega-6) está diretamente relacionado com a menor sensibilidade à insulina (VESSBY, 2000). Sugere-se que a diminuição dessa sensibilidade reduz a atividade da enzima delta 5-desaturase, alterando o metabolismo do ácido araquidônico e desviando a cascata para a maior produção de eicosanóides pró-inflamatórios.

Os eicosanóides são um grupo de mensageiros químicos sintetizados do carbono 20 dos ácidos graxos poliinsaturados: ácido di-homogama-linolênico (em inglês *dihomo-gamma-linolenic acid* [DGLA]), ácido araquidônico (em inglês *arachidonic acid* [ARA]) e ácido eicosapentaenóico (em inglês *eicosapentaenoic acid* [EPA]). Os eicosanóides incluem as prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX), leucotríneos (LT), lipoxinas, ácidos hidroperoxieicosatetraenóico e hidroxieicosatetraenóico (em inglês *hydroxyeicosatetraenoic acid* [Hete]).

As membranas celulares contêm maiores quantidades de ARA quando comparadas com DGLA e EPA, e o ARA é o principal precursor da síntese de eicosanóides pró-inflamatórios (CALDER et al., 2002).

Os eicosanóides que estão diretamente ligados ao processo pró-inflamatório são as prostaglandinas da série 2 (PGD2 e PGE2), as prostaciclina I2, os tromboxanos A2 e os leucotrienos da série 4 (LTC4, LTD4, LTE4 e LTB4) (CALDER et al., 2002).

Defeito na sinalização intracelular de insulina

A obesidade está associada ao estado crônico subclínico de inflamação, caracterizado por uma produção anormal de citocinas pró-inflamatórias. Várias células, como os adipócitos e os macrófagos, estão envolvidas nessa

produção anormal de citocinas pró-inflamatórias (HOTAMISLIGIL, 2003), que impedem a correta sinalização intracelular da insulina e propiciam o estado de resistência a esse hormônio. Outros estudos indicam que o aumento de ácidos graxos intracelulares também pode interferir na sinalização intracelular da insulina (SHULMAN, 2000), em conjunto com o aumento da produção das citocinas e dos eicosanóides pró-inflamatórios.

Juge-Aubry e colaboradores (2003) demonstraram que o tecido adiposo, tanto subcutâneo quanto visceral, de indivíduos obesos produz altíssimas quantidades de interleucina 6 (em inglês *interleukin-6* [IL-6]), receptor antagonista de interleucina 1 (em inglês *interleukin-1 receptor antagonist* [IL-1ra]) e fator de necrose tumoral α (em inglês *tumor necrosis factor-alpha* [TNF- α]), cuja secreção pode ser induzida por estímulos inflamatórios, como o aumento da produção de PGE2 e LTB4 e dos níveis plasmáticos de proteína C reativa (PCR), bem como por fatores associados à obesidade.

Piéroni e colaboradores (2003) destacam que quanto maior o Índice de Massa Corporal¹ (IMC), maiores os níveis de PCR no plasma. Os valores encontrados para homens e mulheres com IMC < 25 são de 0,40 miligramas por decilitro (mg/dL); IMC de 25 a 30, 1,28 mg/dL para mulheres e 0,84 mg/dL para homens; IMC > 30, 1,16 mg/dL para homens e 3,61 mg/dL para mulheres.

Estudos demonstram que essas citocinas pró-inflamatórias e o aumento dos ácidos graxos intracelulares inibem a fosforilação da tirosina dos substratos dos receptores de insulina (em inglês *insulin receptor substrate-1* [IRS-1]) em adipócitos e hepatócitos. Isso se dá porque essas substâncias fosforilam a porção serina do IRS-1, que, ao contrário da fosforilação da tirosina (que permite a transmissão do sinal da insulina), bloqueia a ação intracelular da insulina, impedindo a internalização da glicose nas células (HOTAMISLIGIL, 2003). Uma vez que a serina é fosforilada, os IRS-1 se tornam um pobre substrato para o receptor de insulina.

Estudos mostram que dietas ricas em ácidos graxos poliinsaturados diminuem a síntese de citocinas pró-inflamatórias e, conseqüentemente, aumentam a sensibilidade à insulina (PICINATO et al., 1998). Segue uma discussão pontual do papel específico de cada ácido graxo essencial como mediador do processo inflamatório e da conseqüente melhoria da sensibilidade à insulina.

GLA: é ácido graxo ômega 6. O ácido gama linolênico (em inglês, *gamma linolenic acid* [GLA]) é encontrado no óleo de prímula e contribui com 5% a 10% do total de ácido graxo da composição do óleo. O GLA não é acumulado na membrana das células, até mesmo quando é fornecido pela dieta. Dessa forma, ele aumenta o conteúdo de seu derivado, o ácido di-homo-gama linolênico (em inglês *dihomo-gamma-linolenic acid* [DGLA]), que é um importante substrato para a ciclooxigenase (em inglês *cyclooxygenase* [COX]) e lipoxigenase (em inglês *lipoxigenase* [LOX]), ocasionando o aumento de eicosanóides antiinflamatórios com PGE1, TXA1, LTB3 e LTC3 (CALDER et al., 2002). A suplementação com GLA também resulta na diminuição da produção de eicosanóides pró-inflamatórios como PGE2, LTB4 e LTC4. A suplementação com óleos ricos em GLA (> 2,4 g/dia) em indivíduos saudáveis leva a uma diminuição de IL-6, IL-1 e TNF- α pelos monócitos e à diminuição da proliferação dos linfócitos. Dessa forma, sugere-se que o consumo entre 1 e 2,4 g/dia de GLA seja suficiente para mediar efeitos imunológicos em humanos (DE LUCA et al., 1999).

EPA e DHA: são ácidos graxos ômega-3. A principal fonte dietética de EPA, o ácido docosahexaenóico (em inglês *docosahexaenoic acid* [DHA]), são os peixes de água fria (arenque, atum e salmão), cujo consumo aumenta a quantidade desses ácidos graxos nas membranas das células envolvidas pela inflamação, como monócitos, macrófagos, neutrófilos e linfócitos, e, em contrapartida, diminui o conteúdo de ARA dessas células (YAQOOB et al., 2000). Kelley e colaboradores (1991) demonstraram que o con-

sumo de 6 g/dia de DHA resulta em diminuição de 60% na produção de PGE₂, e de 75%, na produção de LTB₄. O consumo de óleo de peixe com 2,4 g de EPA e DHA por dia também diminui a produção de IL-1, IL-6 e TNF- α pelas células mononucleares (CAUGHEY et al., 1996). Azevedo e colaboradores (2002) indicam que lipídios com quantidades maiores de ômega-3 reduzem as respostas de IL-1 e TNF- α e diminuem a produção de eicosanóides pró-inflamatórios (LTB₄ e PGE₂). A diminuição na síntese de substâncias pró-inflamatórias com a ingestão de ômega-3 pode melhorar a sensibilidade à insulina em até 38% (RICCARDI; RIVELLESE, 2000). A recomendação para suplementação de ômega-3 (EPA e DHA) é de 3 a 4 g/dia, sempre acompanhada de uma vitamina antioxidante. Azevedo e colaboradores (2002) também demonstraram que 6 g/dia de suplemento de ômega-3 podem diminuir os níveis de PCR no soro.

Alna: é ácido graxo ômega-3. A principal fonte de ácido alfa-linolênico (em inglês *α -linolenic acid* [Alna]) é a linhaça. Estudos demonstram que altas doses de Alna na dieta de humanos (aproximadamente 13 g/dia durante quatro semanas) diminuem a produção de IL-1 e TNF- α pelos monócitos estimulados por lipopolissacarídeos (CAUGHEY et al., 1996). O aumento na ingestão de Alna pode induzir a importantes efeitos imunomodulatórios, porém ainda não está claro se os efeitos são atribuídos especificamente ao Alna ou aos produtos do seu metabolismo, como o EPA. Entre os ácidos graxos ômega-3, os que apresentam maior efeito imunomodulatório são o EPA e o DHA, presentes no óleo de peixe, e biologicamente mais potentes que o Alna.

2.1.2 Cortisol

A obesidade central (ou centralizada) está associada a várias alterações periféricas na produção e no metabolismo do cortisol, incluindo o aumento do seu clearance, *turnover* anormal e alteração do seu metabolismo no tecido adiposo, principalmente o visceral. Essa desregulação está relacionada à presença de alguns

neurotransmissores e às condições ambientais, sobretudo às nutricionais. A obesidade central é caracterizada pelo aumento da produção de cortisol, devido à hiperativação do eixo hipotálamo adrenal (em inglês *hypothalamic-pituitary-adrenal axle* [HPA]) pela via de *feedback* positivo. A presença das citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo, como, por exemplo, a IL-6, também contribui para a ativação do HPA (BJÖRNTORP, 1997).

França e colaboradores (2003) avaliaram a dosagem de cortisol urinário de 455 pacientes obesos (IMC > 30), acompanhados no ambulatório de Obesidade e Doenças Metabólicas do Hospital das Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FM-USP), e verificaram que 11,6% apresentavam níveis de cortisol urinário maior que 300 microgramas por 24 horas ($\mu\text{g}/24$ horas) – método de fluorimetria. O índice de hipercortisolúria encontrado nessa população foi maior que outros relatados na literatura e está relacionado a níveis maiores de IMC.

Pasquali (2006) demonstrou que a privação alimentar (jejum) estimula regiões do hipotálamo, responsáveis pela ativação dos neurônios que desprendem o hormônio liberador de corticotropina (em inglês *corticotropin releasing hormone* [CRH]), aumentando, dessa forma, a produção de cortisol principalmente em indivíduos obesos. Em estudo realizado por Timofeeva e Richard (2001), verificou-se que a privação alimentar leva a ativações cerebrais que aumentam a produção de cortisol em intervalos alimentares maiores que três horas. Esses dados mostram a importância do fracionamento da dieta de três em três horas para prevenção e tratamento da obesidade. O hipercortisolismo também pode mediar a compulsão alimentar, uma vez que os neurônios de neuropeptídeo Y (em inglês *neuropeptide Y* [NPY]) no núcleo arqueado do hipotálamo são ricos em receptores de glicocorticóides.

Outro fator importante para a regulação dos níveis de cortisol é o aumento da atividade da enzima 11 β -hidroxiesteróide-desidrogenase-

1, responsável pela conversão da corticosterona inativa em cortisol. Rask e colaboradores (2002) relataram que, após a ingestão de uma dieta rica em lipídios, a conversão da corticosterona em cortisol pela ação da 11 β -hidroxiesteróide-desidrogenase-1 é duas vezes maior em indivíduos obesos, o que aumenta também a obesidade visceral. Além disso, o aumento dessa conversão, mediada por lipídios, está diretamente relacionado à hiperinsulinemia e à resistência à insulina.

Como demonstrado, a hiperativação do HPA exerce influência na patogênese da obesidade central e desencadeia outras complicações funcionais, como redução dos níveis de hormônio do crescimento (em inglês *growth hormone* [GH]) e testosterona (homens), aumento dos níveis de estrogênio (mulheres), hiperinsulinemia e resistência à insulina, que podem provocar diversas condições patológicas (BJÖRNTORP; ROSMOND, 2000).

2.1.3 Leptina

A leptina é um produto protéico do gene da obesidade (em inglês *obese gene* [Ob]), com 167 resíduos de aminoácidos e um terminal amino, numa seqüência de 21 resíduos de aminoácidos. Esse terminal amino é removido, e a leptina circulante passa a ser uma proteína com 146 resíduos de aminoácidos (PERUSSE et al., 1997).

Quando ministrada em camundongos obesos com mutação genética do gene Ob (Ob/Ob) (portanto, que não produzem leptina), a leptina diminui a expressão do NPY, que resulta em redução da ingestão calórica, da gordura corporal, dos níveis plasmáticos de glicose, insulina e cortisol e no aumento do gasto energético e da produção de calor. No entanto, camundongos diabéticos (db/db) e obesos sem mutação genética (fa/fa) não respondem à administração de leptina, em razão de possuírem anormalidades nos receptores do hormônio. Lesões hipotalâmicas causam ineficiência na função da leptina, demonstrando sua ação no hipotálamo como reguladora da ingestão alimentar e da termogênese.

Estudos em humanos, porém, indicam que a leptina é um meio de avaliar a quantidade de energia estocada como gordura (CONSIDINE et al., 1996), pois sua maior concentração é encontrada justamente em indivíduos obesos. É produzida pelos adipócitos e secretada pelo tecido adiposo branco para dentro da circulação, na qual pode ser mensurada por meio de análises em radioimunoensaio (MA et al., 1996).

O aumento da leptina no plasma está positivamente correlacionado com o aumento da insulina plasmática (TUOMINEN et al., 1997), do percentual de gordura (CONSIDINE et al., 1996; MANCINI et al., 1997) e do IMC (CONSIDINE et al., 1996). A significativa correlação da leptina com o percentual de gordura sugere que os adipócitos comunicam ao cérebro o tipo de tecido adiposo depositado (CONSIDINE et al., 1996).

A falta da produção de leptina ou sua produção anormal não é causa primária da obesidade em humanos. Além disso, não há evidências de que a obesidade em humanos seja provocada pela presença anormal de receptores da leptina (CONSIDINE et al., 1996). A principal hipótese é que a causa de maior concentração de leptina plasmática em indivíduos obesos seja em razão de esses apresentarem diminuição na resposta do sinal até o gene Ob receptor no hipotálamo, tornando seus receptores insensíveis à leptina endógena e levando-os a um estado de resistência à leptina (PI-SUNYER et al., 1999).

Mudanças na quantidade de tecido adiposo resultam em alterações concomitantes na leptina sérica. Mudanças na ingestão calórica, como jejum e superalimentação, podem alterar os níveis de leptina na ausência de alterações no tecido adiposo.

2.1.4 Adiponectina

A adiponectina é um peptídeo com 244 resíduos de aminoácidos, secretada somente no tecido adiposo como produto do gene apM1, que é expresso, em abundância, no tecido adiposo branco. Ao contrário da leptina, os níveis de adiponectina estão significativamente reduzidos em obesos se comparados aos de indivíduos não-obe-

sos. Arita e colaboradores (1999) demonstraram que a média de adiponectina plasmática é de 3,7 microgramas por mililitro ($\mu\text{g/mL}$) em obesos, e de 8,9 $\mu\text{g/mL}$, em indivíduos não-obesos. Os níveis de adiponectina também são maiores em mulheres que em homens.

A adiponectina é a única proteína específica do tecido adiposo negativamente regulada pela obesidade. Os níveis plasmáticos de adiponectina estão negativamente correlacionados com o IMC, o percentual de gordura, a concentração de leptina, a resistência à insulina, a hipertensão arterial, os níveis de LDL-c e os triglicérides (YAMAMOTO et al., 2002).

A hipoadiponectinemia está mais correlacionada com o grau de resistência à insulina e à hiperinsulinemia do que com a adiposidade ou intolerância à glicose. Fasshauer e colaboradores (2002) mencionam que a principal causa da hipoadiponectinemia em obesos é a resistência à insulina provocada pelo aumento de TNF- α no tecido adiposo. A adiponectina pode aumentar a sensibilidade à insulina por meio da inibição da produção e da ação do TNF- α , demonstrando que ambos exercem funções antagônicas no tecido adiposo (MAEDA et al., 2001).

Além disso, a adiponectina pode potencializar a fosforilação da tirosina do receptor e dos substratos de insulina (em inglês *insulin receptor substrate* [IRS]) no músculo esquelético e aumentar a atividade da PKA, estimulando a fosforilação de enzimas responsáveis pela oxidação dos ácidos graxos (YAMAUCHI et al., 2002). Outras ações da adiponectina incluem a supressão dos macrófagos na formação das células espumosas e a inibição da sinalização endotelial por meio do AMP cíclico.

2.2 Alterações hipotalâmicas

A regulação da homeostase energética e a manutenção do peso corporal em humanos são processos extremamente complicados que envolvem sistemas regulatórios que, em desequilíbrio, podem contribuir para a patogênese

da obesidade. A responsabilidade de controlar a homeostase energética é dividida entre várias regiões do hipotálamo que interagem umas com as outras em um complexo circuito regulador do apetite. Esse circuito é composto de uma rede interligada de sinais orexigênicos e anorexigênicos produzidos por neurônios que propagam ou atenuam os impulsos que estimulam o apetite e a homeostase energética e modulam hormônios e moléculas biologicamente ativas que participam dessa interconexão (POL, 2003).

A co-existência e a co-liberação de sinais orexigênicos, em conjunto com a interconexão dos caminhos orexigênicos e anorexigênicos no hipotálamo, propiciam um ambiente mais favorável na hiperfagia do que na anorexia (KALRA et al., 1999). Mecanismos de regulação são ativados por rotas multisinápticas que possibilitam a restrição dos sinais anorexigênicos e a ativação dos orexigênicos quando se tem fome. Depois de saciada, os sinais orexigênicos são inativados pelos anorexigênicos.

2.2.1 NPY

O neuropeptídeo orexigênico é membro da família dos polipeptídeos pancreáticos, que contém 36 resíduos de aminoácidos, e é o mais potente orexigênico do sistema nervoso central. Em condições normais, é altamente expresso no núcleo arqueado, paraventricular e lateral do hipotálamo. No núcleo arqueado, regula não só a sua própria liberação, mas também a de outros sinais orexigênicos.

O NPY promove a atividade lipogênica enzimática no tecido adiposo, reduzindo a atividade do sistema nervoso simpático e inibindo a lipólise. O NPY está envolvido com a compulsão alimentar durante a noite, o aumento da quantidade de alimento ingerido, o número de episódios de ingestão alimentar, o tempo gasto para comer, o consumo de alimento (em gramas por minuto) e os intervalos entre os episódios de ingestão alimentar.

Os esteróides gonadais e adrenais exercem influência modulatória na síntese e na liberação do NPY. O estrogênio promove a neu-

rossecreção do NPY, e há uma ligação sináptica entre os neurônios do NPY e o CRH. Os neurônios do NPY no núcleo arqueado são ricos em receptores de glicocorticóides. Sahu, Crowley e Kalra (1995) relataram que uma deficiência de insulina resulta em uma hipersecreção do NPY. Dessa forma, pode-se dizer que a resistência à insulina, característica em alguns casos de obesidade, pode aumentar a atividade desse neuropeptídeo.

Tanto a diminuição quanto o aumento da atividade do NPY resultam em hiperfagia e obesidade. Essa evidência demonstra que o aumento da quantidade de receptores, da sensibilidade dos receptores de NPY e da disponibilidade de outros sinais orexigênicos, como a galanina, desregula o centro da ingestão alimentar, levando à hiperfagia e à obesidade.

2.2.2 Grelina

A grelina é um neuropeptídeo de 28 aminoácidos secretado em diversas células endócrinas, principalmente no estômago. Evidências demonstram que os efeitos orexigênicos da grelina são mediados pela atividade do neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo. Cummings e Schwartz (2003) sugerem que o NPY estimula a liberação de grelina no estômago, que aumenta a ingestão alimentar dos obesos.

Shiia e colaboradores (2002) apontam que o jejum aumenta os níveis de grelina no plasma, o que coincide com o início da ingestão alimentar. Durante o dia, esses níveis aumentam e diminuem de acordo com essa ingestão. Embora os níveis desse neuropeptídeo sejam reduzidos no estado pós-prandial, isso não ocorre em indivíduos obesos, o que sugere que essas pessoas apresentam uma desregulação no funcionamento da atividade da grelina e na liberação de neurotransmissores da saciedade.

Estudos com obesos demonstram que os níveis de grelina não caem após a ingestão alimentar, como acontece com indivíduos não-obesos (ENGLISH et al., 2002). Essa desregulação na produção de grelina pode, em parte, aumentar ainda mais o peso dessa população. Apesar de

a glicose sérica regular a grelina, o contato do nutriente com as células estomacais (mais que a utilização do substrato) pode ser mais importante para inibir a liberação de grelina.

Cummings e colaboradores (2002) verificaram que a curva plasmática da grelina foi 77% menor em pacientes que realizaram uma cirurgia bariátrica, quando comparada com a observada em indivíduos não-obesos, possivelmente porque a grelina é secretada nas células estomacais.

De acordo com Kalra e colaboradores (1999), os sinais orexigênicos não agem isoladamente, mas sugerem que uma rede interconectada de orexigênicos integra a regulação hipotalâmica na ingestão alimentar diária. Além disso, a conexão dos neurônios do NPY com outros sinais orexigênicos, somada a co-expressão e co-liberação desses sinais, revela a complexidade da rede orexigênica no hipotálamo.

2.2.3 Serotonina

Outro neurotransmissor que atua no sistema de controle neural é a serotonina (e seus agonistas que inibem o consumo alimentar na parte ventromedial do hipotálamo). Em humanos, é usada no tratamento da obesidade, pois intensifica o poder de saciedade nos componentes de pós-ingestão e pós-absorção dos alimentos. Baixos níveis de serotonina causam vários tipos de psicopatologias, incluindo depressão, suicídio, agressão, ansiedade e bulimia. Os níveis adequados desse neurotransmissor no cérebro dependem da ingestão alimentar de triptofano (aminoácido precursor da serotonina) e de carboidratos que aumentam o triptofano no cérebro e a síntese liberando a serotonina (FERNSTROM, 1994).

O triptofano é um aminoácido aromático que, pela ação da enzima triptofano hidroxilase, é convertido em serotonina. Para essa conversão ocorrer adequadamente, são necessárias quantidades adequadas de ácido fólico, vitamina B6 e magnésio, que aumentam a atividade da enzima triptofano hidroxilase. Os níveis de triptofano diminuem com a idade, e altos níveis

de triptofano inibem a gliconeogênese, aumentam a glicemia e a liberação de glicose para o cérebro (indicado em casos de hipoglicemia) e diminuem o apetite.

Homens e mulheres têm quantidades semelhantes de serotonina estocada no cérebro, porém a síntese em homens não-obesos é 52% maior que em mulheres magras. Essa marcante diferença pode ser um fator relevante, haja vista a baixa incidência de depressão em homens (WURTMAN; WURTMAN, 1996).

3 Considerações finais

A obesidade é uma doença multifatorial e complexa, que envolve vias bioquímicas e metabólicas que, em desequilíbrio, intensificam sua fisiopatologia. Inúmeras interações nutricionais podem atuar positiva ou negativamente nessa modulação. Portanto, é fundamental que o nutricionista conheça essas interações para que garanta a efetividade do tratamento e entenda que, muitas vezes, a resistência à perda de peso pode estar relacionada ao desequilíbrio funcional de muitos órgãos e tecidos.

Functional regulation of obesity

Obesity, a chronic disease, is mainly caused by nutrition and energetic alterations that cause functional imbalances which is responsible by the fat accumulation in adipose tissue (visceral and subcutaneous) and resistance in loss weight. The knowledge of theses functional imbalances and the disease physiopathology contribute to effective obesity treatment.

Key words: Insulin. Leptin. Omega-3. Serotonin.

Nota

- 1 O IMC faz uma relação entre peso corporal e área. Assim, dizer que uma pessoa tem IMC 25 equivale a afirmar que ela possui 25 quilos por metro quadrado (kg/m²).

Referências

- AGUS, M. S. et al. **Dietary composition and physiologic adaptations to energy restriction.** *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 71, n. 4, p. 901-907, 2000.
- ARITA, Y. et al. **Paradoxical decrease of na adipocyte specific protein, adiponectin, in obesity.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.
- AZEVEDO, R. B. et al. **Controle da resposta inflamatória por ácidos graxos.** In: CURI, R. et al. *Entendendo a gordura: os ácidos graxos*. 1. ed. São Paulo: Manole, 2002. p. 379-392.
- BJÖRNTORP, P. **Endocrine abnormalities in obesity.** *Diabetes Review*, v. 5, p. 52-68, 1997.
- BJÖRNTORP, P.; ROSMOND, R. **The metabolic syndrome: a neuroendocrine disorder?** *British Journal of Nutrition*, Wallingford, v. 83, supl. 1, p. 49-57, 2000.
- BOUCHARD, C. *Physical activity and obesity*. 1. ed. Champaign: Human Kinetics, 2000.
- CALDER, P. C. et al. **Fatty acids and lymphocyte functions.** *British Journal of Nutrition*, v. 87, n. 1, p. 312-348, 2002.
- CONSIDINE, R. V. et al. **Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans.** *New England Journal of Medicine*, Massachusetts, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.
- CUMMINGS, D. E. et al. **Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery.** *New England Journal of Medicine*, v. 346, n. 21, p. 1.623-1.630, 2002.
- CUMMINGS, D. E.; SCHWARTZ, M. W. **Genetics and pathophysiology of human obesity.** *Annu Rev Med*; v. 54, p. 453-471, 2003.
- DE LUCA, P. et al. **Effects of gamma-linolenic acid on interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alfa secretion by stimulated human peripheral blood monocytes: studies in vitro and in vivo.** *Journal of Investigative Medicine*, v. 47, n. 5, p. 246-250, 1999.
- ENGLISH, P. J. et al. **Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans.** *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 87, n. 6, p. 2.984, 2002.
- FASSHAUER, M. et al. **Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes.** *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 290, n. 3, p. 1.084-1.089, 2002.

- FERNSTROM, J. D. Dietary amino acids and brain function. *Journal of the American Dietetic Association*, v. 94, n. 1, p. 71-77, 1994.
- FRANÇA, M. L. F. et al. **Análise do cortisol urinário em uma população de obesos.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 47, n. 4, supl. 1, p. S399, 2003.
- GU, Q. et al. **Study on the regulative effect of isomaltooligosaccharides on human intestinal flora.** *Wei Sheng Yan Jiu*, Tianjin, v. 32, n. 1, p. 54-55, 2003.
- HAUNER, H. Insulin resistance and the metabolic syndrome – a challenge of the new millennium. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 56, supl. 1, p. 25-29, 2002.
- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory pathways and insulin action. *International Journal of Obesity*. Boston, v. 27, supl. 3, p. 53-55, 2003.
- JUGE-AUBRY, C. E. et al. **Adipose tissue is a major source of interleukin 1 receptor antagonist.** *Diabetes Journals*, Washington, v. 52, p.1.104-1.110, 2003.
- KALRA, S. P. et al. **Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight.** *Endocrine Reviews*, Chevy Chase, v. 20, n. 1, p. 68-100, 1999.
- KELLEY, D. S. et al. Dietary alpha-linolenic acid and immunocompetence in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 53, n. 1, p. 40-46, 1991.
- MA, Z. et al. **Radioimmunoassay of leptin in human plasma.** *Clinical Chemistry*, Washington, v. 42, n. 6, p. 942-946, 1996.
- MAEDA, N. et al. **PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein.** *Diabetes Journals*, Filadélfia, v. 50, n. 9, p. 2.094-2.099, 2001.
- MANCINI, M. C. et al. **Correlação entre nível sérico de leptina e adiposidade em mulheres.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 41, n. 3, p. 117-120, 1997.
- OTTO, B. et al. **Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa.** *European Journal of Endocrinology*, v. 145, n. 5, p. 669-673, 2001.
- PASQUALI R, VICENNATI V, CACCIARI M, PAGOTTO U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 1083: 111-128, 2006.
- PEREIRA, M. A. et al. **Effect of whole grains on insulin sensitivity in overweight hyperinsulinemic adults.** *American Journal of Clinical Nutrition*, Davis, v. 75, n. 5, p. 848-855, 2002.
- PERUSSE, L. et al. **Acute and chronic effects of exercise on leptin levels in humans.** *Journal of Applied Physiology*, Bethesda, v. 83, n. 1, p. 5-10, 1997.
- PERUSSE, L. et al. The human obesity gene map: the 1998 update. *Obesity Research*, Boston, v. 7, n. 1, p. 111-129, 1999.
- PICINATO, M. C. et al. **Soybean- and olive-oils-enriched diets increase insulin secretion to glucose stimulus in isolated pancreatic rat islets.** *Physiology & Behavior*, v. 65, n. 2, p. 289-294, 15 1998.
- PIÉRONI, L. et al. **Interpretation of circulating C-reactive protein levels in adults: body mass index and gender are a must.** *Diabetes & Metabolism*, Masson, v. 29, n. 2, pt. 1, p. 133-138, 2003.
- PI-SUNYER, F. X. et al. Obesity: a modern day epidemic. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 84, n. 1, p. 3-5, 1999.
- RASK, E. et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 87, n. 7, p. 3.330-3.336, 2002.
- RICCARDI, G.; RIVELLESE, A. A. Dietary treatment of the metabolic syndrome the optimal diet. *British Journal of Nutrition*, Wallingford, v. 83, supl. 1, p. 143-148, 2000.
- SAHU, A.; CROWLEY, W. R.; KALRA, S. P. Evidence that hypothalamic neuropeptide Y gene expression increases before the onset of the preovulatory LH surge. *Journal of Neuroendocrinologie*, v. 7, n. 4, p. 291-296, 1995.
- SHIYA, T. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 87, n. 1, p. 240-244, 2002.
- SHULMAN, G. I. Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, Ann Harbor, v. 106, n. 2, p. 171-176, 2000.
- TIMOFEEVA, E.; RICHARD, D. Activation of the central nervous system in obese Zucker rats during food deprivation. *The Journal of Comparative Neurologie*, Hoboken, v. 441, n. 1, p. 71-89, 2001.
- TUOMINEN, J. A. et al. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *European Journal of Clinical Investigation*, Oxford, v. 27, n. 3, p. 206-211, 1997.

POL, A. N. van den. Weighing the role of hypothalamic feeding neurotransmitters. *Neuron*, Cambridge, v. 40, n. 6, p. 1.059-1.061, 2003.

VESBY, B. Dietary fat and insulin action in humans. *British Journal of Nutrition*, Wallingford, v. 83, supl. 1, p. 91-96, 2000.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, Bethesda, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

WOLEVER, T. M. S. Dietary carbohydrates and insulin action in humans. *British Journal of Nutrition*, Wallingford, v. 83, supl. 1, p. 97-102, 2000.

WURTMAN, R. J.; WURTMAN, J. J. Brain serotonin, carbohydrate-craving, obesity and depression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 398, p. 35-41, 1996.

YAMAMOTO, Y. et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high density lipoprotein cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clinical Sciences*, Londres, v. 103, n. 2, p. 137-142, 2002.

YAMAUCHI, T. et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, Washington, v. 8, n. 11, p. 1.288-1.295, 2002.

YAQOOB, P. et al. Encapsulated fish oil enriched in alpha-tocopherol alters plasma phospholipid and mononuclear cell fatty acid compositions but not mononuclear cell functions. *European Journal of Clinical Investigation*, Malden, v. 30, n. 3, p. 260-274, 2000.

ZAFAR, T. A. et al. Nondigestible oligosaccharides increase calcium absorption and suppress bone resorption in ovariectomized rats. *The Journal of Nutrition*, Bethesda, v. 134, n. 2, p. 399-402, 2004.

Recebido em 3 abr. 2006 / aprovado em 18 jun. 2006

Para referenciar este texto

NAVES, A.; PASCHOAL, V. Regulação funcional da obesidade. *ConScientiae Saúde*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 189-199, 2007.