

Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite

Physiological Determinants of Weight and Appetite Control

ZULEIKA S. C. HALPERN¹
MARIANA DEL BOSCO RODRIGUES²
ROBERTO FERNANDES DA COSTA³

Resumo

A obesidade é um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, apresentando etiologia multifatorial. Entre os determinantes fisiológicos do controle do peso e do apetite, estão fatores neuronais, endócrinos, adipocitários e intestinais. A leptina e a insulina são hormônios secretados em proporção à massa adiposa e atuam periféricamente, estimulando o catabolismo. No sistema nervoso central, a insulina e a leptina interagem com receptores hipotalâmicos, favorecendo a saciedade. Indivíduos obesos têm maiores concentrações séricas destes hormônios e apresentam resistência à sua ação. Os peptídeos intestinais, combinados a outros sinais, podem estimular (grelina e orexina) ou inibir (CCK, leptina e oximodulina) a ingestão alimentar. Todos atuam nos centros hipotalâmicos, que são os grandes responsáveis pelo comportamento alimentar.

Palavras-chave: Obesidade, controle do peso, saciedade e apetite.

Recebido: 02/09/2004 - Aceito: 15/09/2004

1 Médica endocrinologista do Grupo de Estudo, Assistência e Pesquisa em Comer Compulsivo e Obesidade – GRECCO/Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares do Ipq – AMBULIM – Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC-FMUSP.

2 Nutricionista do GRECCO/AMBULIM-IPq-HC-FMUSP

3 Educador físico do GRECCO/AMBULIM-IPq-HC-FMUSP

Endereço para correspondência: AMBULIM – Rua Dr. Ovideu Pires de Campos, 785 – 2º andar – 05403-010 – São Paulo – SP – e-mail: ambulim@hcnet.usp.br – Fone: (11) 3069-6975.

Abstract

Obesity is currently one of the main problems of public health, presenting multifactorial etiology. The main involved factors in the control of weight and appetite are neuronal, endocrine, adiposity and intestinal. Leptine and insuline are hormones produced proportionally to adipose mass and act stimulating the catabolism. In the central nervous system, insuline and leptine interact with hypothalamic receivers favoring the satiety. Individuals with obesity have high seric concentrations of these hormones and present resistance to their action. The intestinal peptides, associated with other signals, can stimulate (greline and orexine) or inhibit (CKK, leptine and oxymodulin) the food intake. All act in the hypothalamic centers, that are the major responsible for the nutrititional behavior.

Keywords: Obesity, weight control, satiety and appetite.

Introdução

A obesidade é uma doença multifatorial que vem atingindo proporções epidêmicas tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento (Peña e Bacallao, 2000). O aumento de sua prevalência confere-lhe grande importância como problema de saúde pública. Tal fato deve-se à grande associação existente entre o excesso de gordura corporal e o aumento de morbimortalidade, pois essa condição aumenta o risco de se desenvolver doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes tipo II, doença pulmonar obstrutiva, osteoartrite e certos tipos de câncer (Fujimoto, 1999).

Segundo Bouchard (2000), o peso corporal é uma função do balanço de energia e de nutrientes ao longo de um período de tempo. O balanço energético é determinado pela ingestão de macronutrientes, pelo gasto energético e pela termogênese dos alimentos. Assim, o balanço energético positivo por meses resultará em ganho de peso corporal na forma de gordura, enquanto o balanço energético negativo resultará no efeito oposto.

Vários fatores atuam e interagem na regulação da ingestão de alimentos e de armazenamento de energia, contribuindo para o surgimento e a manutenção da obesidade. Entre eles, fatores neuronais, fatores endócrinos e adipocitários e fatores intestinais.

Fatores neuronais

O controle da ingestão de nutrientes e o decorrente estado de equilíbrio homeostático dependem de uma série de sinais periféricos que atuam diretamente sobre

o sistema nervoso central, levando a respostas adaptativas apropriadas. A ingestão alimentar e o gasto energético são regulados pela região hipotalâmica do cérebro (Williams *et al.*, 2001; Sainsbury *et al.*, 2002). Além disso, sabe-se que a expressão do apetite é quimicamente codificada também no hipotálamo (Kalra, 1997).

O entendimento atual do sistema envolvido nesta regulação sugere que, no hipotálamo, há dois grandes grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos e anorexígenos (Sainsbury *et al.*, 2002). Os neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP); já os neuropeptídeos anorexígenos são o hormônio alfa-melanócito estimulador (Alfa-MSH) e o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART).

Segundo Sainsbury *et al.* (2002), os neurônios que expressam esses neuropeptídeos interagem com cada outro e com sinais periféricos (como a leptina, insulina, grelina e glucocorticóides), atuando na regulação do controle alimentar e do gasto energético. Ainda que seja possível identificar os locais hipotalâmicos envolvidos na regulação do apetite, a localização precisa dos receptores neurais para cada sinal orexigênico e anorexigênico ainda não está determinada. Os receptores para estes sinais estão concentrados no núcleo paraventricular (PVN), mas eles não estão restritos a esta área (Kalra *et al.*, 1999).

Fatores endócrinos e adipocitários

A homeostase energética é controlada por um sistema neuro-humoral que minimiza o impacto de pequenas flutuações no balanço energético, sendo que a leptina e

a insulina são elementos críticos desse controle e são secretados em proporção à massa adiposa (Woods *et al.*, 1998). A leptina, produzida no tecido adiposo branco, atua nos receptores expressos no hipotálamo para promover a sensação de saciedade e regular o balanço energético (Suyeon e Moustaid-Moussa, 2000). Diversos trabalhos sugerem que a leptina atua no sistema nervoso central através de mediadores como o neuropeptídeo Y, o peptídeo agouti (AgRP), o hormônio liberador de corticotropina (CRH), o hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), a colecistocinina (CKK), entre outros. Em altas concentrações séricas, a leptina não consegue atuar devido à resistência que acaba limitando seu efeito anoréxico (Woods *et al.*, 1998).

A insulina é produzida pelas células beta do pâncreas, e a sua concentração sérica também é proporcional à adiposidade. Com seu efeito anabólico, a insulina aumenta a captação de glicose, e a queda da glicemia é um estímulo para o aumento do apetite (Woods *et al.*, 1998). Por outro lado, estudos experimentais demonstraram que a insulina tem uma função essencial no sistema nervoso central para incitar a saciedade, aumentar o gasto energético e regular a ação da leptina (Schwartz, 2000). A insulina ainda interfere na secreção de entero-hormônios como *glucagon-like-peptide* (GLP 1), que atua inibindo o esvaziamento gástrico e, assim, promovendo uma sensação de saciedade prolongada (Verdich *et al.*, 2001).

Indivíduos obesos têm elevadas concentrações de insulina e leptina. A administração destes hormônios não é alternativa viável de tratamento, justamente em função da resistência que é resultante de altas concentrações séricas. Além disso, cabe ressaltar que a insulina tem o efeito periférico de aumentar a captação de glicose e lipídeos, levando à queda da glicemia e à conseqüente fome rebote, além de favorecer o aumento dos estoques de gordura, respectivamente (Woods *et al.*, 1998).

Fatores intestinais

A absorção, ou mesmo a presença de alimento no trato gastrointestinal, contribui para modulação do apetite e para regulação de energia (Verdich *et al.*, 2001). O trato gastrointestinal possui diferentes tipos de células secretoras de peptídeos que, combinados a outros sinais, regulam o processo digestivo e atuam no sistema nervoso central para a regulação da fome e da saciedade. A sinalização ocorre por meio dos nervos periféricos (como pelas fibras vagais aferentes) e por meio de receptores (Guido, 2004).

No início dos anos 1970, descobriu-se que a CCK, um peptídeo intestinal, atuava na promoção da

saciedade (Woods *et al.*, 1998). Evidências demonstram que a saciedade prandial é atribuída predominantemente à ação da CCK que é liberada pelas células I do trato gastrointestinal, em resposta à presença de gordura e proteína (Konturek *et al.*, 2004). A CCK, além de inibir a ingestão alimentar, também induz a secreção pancreática, a secreção biliar e a contração vesicular (Konturek *et al.*, 2004).

Outro inibidor da ingestão alimentar é o peptídeo YY, ou PYY. Este peptídeo é expresso pelas células da mucosa intestinal, e sugere-se que a regulação é neural, já que seus níveis plasmáticos aumentam quase que imediatamente após a ingestão alimentar (Konturek *et al.*, 2004). Obesos apresentam menor elevação dos níveis de PYY pós-prandial, especialmente em refeições noturnas, levando a uma ingestão calórica maior.

A oxintomodulina (OXM) foi recentemente identificada como um supressor da ingestão alimentar a curto prazo. Este peptídeo é secretado na porção distal do intestino e parece agir diretamente nos centros hipotalâmicos para diminuir o apetite, diminuir a ingestão calórica e diminuir os níveis séricos de grelina (Konturek *et al.*, 2004). A OXM atua principalmente em condições especiais, tais como após cirurgia bariátrica.

A grelina é secretada por células A/X da mucosa gástrica e é um dos mais importantes sinalizadores para o início da ingestão alimentar. Sua concentração mantém-se alta nos períodos de jejum e nos períodos que antecedem as refeições, caindo imediatamente após a alimentação, o que também sugere um controle neural (Konturek *et al.*, 2004). A grelina, além de aumentar o apetite, também estimula as secreções digestivas e a motilidade gástrica. (Konturek *et al.*, 2004).

A infusão de grelina exógena pode aumentar a ingestão alimentar em 30% por suprimir a saciedade pós-prandial. Em ratos, o PYY parece diminuir a ingestão alimentar em 40% e diminuir a concentração de grelina. O aumento da concentração de grelina diminui a ação da leptina, e vice-versa (Berazzoni *et al.*, 2003).

Conclusão

A obesidade e os transtornos alimentares são determinados pela associação de diversos fatores, e esta multicausalidade dificulta seus tratamentos. A descrição das inúmeras substâncias envolvidas na regulação do apetite e no controle do peso, a identificação de todos os centros envolvidos e as evidências de suas inter-relações demonstram a complexidade do comportamento alimentar e da homeostase energética.

Referências bibliográficas

- AMBROGGI, M.; VOLPE, S. TAMANINI, C.- Ghrelin: central and peripheral effects of a novel peptidyl hormone. *Medicine Science Monitor* 9: RA217-24, 2003.
- BERAZZONI, R.; ZANETTI M.; STEBEL, M.; BIOLO., G; CATTIN L. & GUARNIERI, G.- Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short term moderate caloric restyrition in rats. *Gastroenterology* 124: 1188-92, 2003.
- BOUCHARD, C.- *Physical activity and obesity*. Human Kinetics, Champaign, 2000.
- FUJIMOTO, W.Y.; BERGSTRON, R.W.; BOIKO, E.J.; CHEN, K.; LEONETTI, D.; NEWELL-MORRIS, L. et al.- Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. *Diabetes Care*, 22(11): 1808-12, 1999.
- GUIDO, R.; LEITER, A.B.; KOPIN, A.S.; BORDI, C. & SOLCIA, E.- The "normal" endocrine cell of the Gut: changing concepts and new evidences. *Annals of New York Academy of Sciences* 1014: 1-12, 2004.
- KALRA, S.P.- Appetite and body weight regulation: is it all in the brain? *Neuron* 19: 227-30, 1997.
- KALRA, S.P.; DUBE, M.G.; PU, S.; XU, B.; HORVATH, T.L. & KALRA, P.S.- Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews*, 20(1): 68-100, 1999.
- KONTUREK, S.J.; KONTUREK, J.W.; PAWLIK, T. & BRZOWSKI, T.- Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology* 55: 137-54, 2004.
- MATSON C.A. & RITTER, R.C.- Long term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight.- *American Journal of Physiology* 276: R1038-R1045, 1999.
- PEÑA, M. & BACALLAO, J.- *La obesidad en la pobreza: Un nuevo reto para la salud pública*. Publicação Científica, Washington (DC): OPS, nº 576, 2000.
- SAINSBURY, A.; COONEY, G.J. & HERZOG, H.- Hypothalamic regulation of energy homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16(4): 623-37, 2002.
- SCHWARTZ M.V.- Staying slim with insulin in mind. *Science* 289: 2066-7, 2000.
- VERDICH, C.; TOUBRO, S.; BUEMANN, B. MADSEN, J.L.; HOLST J.J. & ASTRUP, A.- *International Journal of Obesity* 25: 1206-14, 2001.
- SUYEON, K. & MOUSTAID-MOUSSA, N.- Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of adipocyte. *Journal of Nutrition* 130: 3110S-315S, 2000.
- WILLIAMS, G.; BING, C.; CAI, X.J.; HAROLD, J.A.; KING, P.J. & LIU, X.H.- The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav*: 683-701, 2001.
- WOODS, S.C.; SEELEY, R.J.; PORTE JR, D. & SCHWARTZ, M.W.- Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280: 1378-83, 1998.