

Fatores ambientais, comportamentais e neuroendocrinológicos envolvidos na gênese da epidemia da obesidade

Environmental, comportamental and neuroendocrinological factors involved in obesity epidemic genesis

Ary Serpa Neto, Gabriel Cunha Barbosa Saheb, Bruno Schuind Arantes, Jair Pedralli Júnior, Ricardo Boix Sanchez da Silva, Nara Alves Buriti

Resumo

A obesidade constitui hoje um preocupante problema de saúde mundial, pois, além de prejudicar o bem estar físico de seu portador, traz consigo comorbidades associadas que aumentam as taxa de morbi-mortalidade. Entre elas incluem-se hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, osteoartrose, síndrome metabólica e outras. Os recentes avanços alcançados por importantes pesquisas na área molecular conseguiram elucidar grande parte dos mecanismos de controle central do peso corporal, expondo mais um possível sítio para a ação de drogas antiobesidade. A despeito dessas atualidades, o ambiente em que vivemos e determinados comportamentos que seguimos também apresentam forte influência sobre nosso balanço energético e peso corporal, tornando impossível tratar a obesidade por apenas uma frente de ataque. A atividade física e as mudanças no estilo de vida continuam sendo as medidas iniciais da terapêutica e, após estabelecerem-se estas condutas, as recentes descobertas na terapêutica medicamentosa passam a ter valia na tentativa de conter esta epidemia.

Unitermos: Obesidade; epidemia; ambiente; neuroendocrinologia; tecido adiposo.

Abstract

Presently the obesity is a serious health problem in the world because, in addition to the damage to the patients, cause co morbidities like hypertension, diabetes mellitus, osteoarthritis, metabolic syndrome, sleep obstructive apnéia syndrome and others increasing the morbid-mortality taxes. The recent findings achieve by important studies in the molecular area obtained succeed in expose a big part of neural control mechanism of body weight, showing another possible place for antiobesity drugs. In the spite of this, some behaviors that we have and the environment where we live also have a big importance in our energy balance and body weight, making impossible to treat the obesity only by one focus. The physical activity and changes in life style are the first step in the therapeutic and, after this, the recent findings in drugs therapeutic start to have value in the tentative of stopping the epidemic of obesity.

Keywords: Obesity; epidemic; environment; neuroendocrinology; adipose tissue.

Recebido: 31/08/2007

Aprovado sem modificação: 29/11/2007

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Ary Serpa Neto, Faculdade de Medicina do ABC, Avenida Lauro Gomes, 2000, CEP 09060-650 – Santo André (SP).

Tel.: (11) 5679-9032. E-mail: aryserpa@terra.com.br

Introdução

Epidemia ou pandemia? Os autores possuem opiniões diversificadas quanto ao atual estado das taxas de obesidade^{1,2}, porém, sabe-se que a mesma já atingiu níveis alarmantes constituindo hoje um preocupante problema de saúde pública em todo mundo³. É conhecido o aumento do risco, em pacientes obesos, para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), intolerância à glicose, hipertensão, hiperlipidemia, osteoartrite, apnéia do sono, síndrome metabólica e outras comorbidades¹.

Antes da década de 80, nos EUA, as taxas de sobrepeso eram em torno de 15% e, na década de 90, houve um salto para impressionantes 35%⁴. Hoje em dia a prevalência de obesidade e sobrepeso neste país já atingiu 65% das pessoas⁵. Em âmbito mundial, cerca de 15% da população (300 milhões de pessoas) são obesas e estima-se que o Brasil, em 2025, será o quinto país a ter problemas de obesidade em seus habitantes⁶.

A etiologia da obesidade, por ser caracterizada como multifatorial, é de difícil interpretação, identificação e manejo. Sabe-se que a interação entre fatores ambientais, comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos são a principal causa para o ganho de peso. Dentre estes, acredita-se que os fatores externos são mais relevantes em sua incidência do que os fatores genéticos⁶.

Neuroendocrinologia e a gênese da obesidade

Controle neuroendocrinológico

Por meio de inúmeros fatores, dentre os quais os neuroendócrinos são os mais relevantes, o nosso organismo apresenta a capacidade de manter-se em balanço energético constante, evitando a perda ou o ganho de peso. Diversos sinais, pela interação com neurônios do núcleo arqueado no terceiro ventrículo hipotalâmico, são capazes de aumentar a termogênese e estimular a saciedade em momentos de muita oferta energética. São capazes também, de promover o contrário, estimulando a fome e inibindo a termogênese em momentos de privação. Entre esses mediadores, os mais importantes são os hormônios insulina, grelina e leptina.

A leptina é uma proteína de 176 aminoácidos secretada pelo tecido adiposo, identificada em 1994 como uma molécula chave na regulação do peso corpóreo e no balanço de energia, visto sua capacidade de regular o apetite e o gasto energético via sistema nervoso central⁷. Seus níveis plasmáticos se correlacionam com a massa de gordura corporal e

sua expressão é regulada transcripcionalmente, com a condição do armazenamento de energia no tecido adiposo e o tamanho dos adipócitos como fatores determinantes⁷.

A leptina liga-se ao seu receptor no hipotálamo, o qual se encontra constitutivamente associado a uma molécula de Janus Quinase 2 (JAK-2). A ligação do hormônio promove dimerização do receptor e ativação e fosforilação em tirosina das moléculas de JAK-2 que, por fim, catalisam a fosforilação do receptor em tirosina nos resíduos 985 e 1138⁸. Os resíduos fosforilados nas moléculas de JAK-2 recrutam e fosforilam proteínas da família dos substratos de receptor de insulina (IRS), os quais dão continuidade ao sinal por meio da ativação da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). Uma vez ativa, a PI3K controla o ritmo de disparos neuronais e a liberação de neurotransmissores nas sinapses⁹. O resíduo tirosina 985 recruta e ativa a SHP-2, que atua como intermediário na ativação da p21ras e da via MAPK, culminando com a transcrição de genes de função ainda não bem descritos. Por fim, o resíduo 1138 recruta e ativa proteínas da família STAT (transdutores de sinal e ativadores de transcrição), principalmente STAT-3. Uma vez fosforiladas, estas proteínas se dimerizam e migram para o núcleo, onde coordenarão a transcrição de certos genes¹⁰. O resultado de todo este processo é a ativação de neurônios sacietógenos (α -MSH/CART) que estimularão, no núcleo paraventricular, a liberação de neurotransmissores anorexigênicos e termogênicos, como o TRH e CRH¹¹.

A insulina, por sua vez, age por meio de sua ligação à subunidade α do seu receptor, que apresenta capacidade catalítica intrínseca, promovendo ativação e fosforilação em tirosina dos resíduos 1145, 1150 e 1151, localizados na subunidade β do receptor. Uma vez ativo ocorre nova fosforilação, agora dos resíduos 953, 960, 1316 e 1322, o que torna o receptor apto a dar continuidade à transdução do sinal¹². Assim como com a leptina, ocorre recrutamento e ativação dos IRS com conseqüente ativação da via da PI3K, resultando em disparos neuronais e síntese de neurotransmissores, pela ativação de canais de potássio ATP-dependentes¹³⁻¹⁴. Ocorre também, somente na presença de leptina, ativação da via da JAK-2, com conseqüente dimerização da STAT-3 e estímulo à transcrição de genes de neurotransmissores envolvidos com o controle da fome e da termogênese^{8,15}. O resultado funcional de todo este processo será a ativação dos neurônios sacietógenos α -MSH/CART.

Avaliando o quadro citado, fica clara a presença de uma via comum entre a leptina e a insulina e este fenômeno de comunicação entre vias de sinalização e modulação de eventos celulares denomina-se *cross-talk* molecular⁸. Como resultado, na regulação da fome, observa-se um efeito inibitório mais imediato da insulina (redução de aproximadamente 30 a 40% da ingesta alimentar em um período de 12 horas)¹⁵, devido ao predomínio de atuação na via IRS/PI3K que controla o ritmo de disparos neurais. A leptina, por sua vez, ao agir predominantemente na via JAK-2/STAT-3,

Abreviações utilizadas

2-AG: 2-aracdonoilglicerol / 5-HT: 5-hidroxitriptamina / AGRP: Proteína relacionada ao *Agouti* / CART: Transcrito relacionado à cocaína e anfetamina / CNTF: Fator neurotrófico ciliar / CRH: Hormônio liberador de corticotrofina / DPP-4: Dipeptidil peptidase 4 / GABA: Ácido gama-aminobutírico / GLP: Peptídeo semelhante ao glucagon / IKK β : Inibidor da quinase $\kappa\beta$ / IL: Interleucina / IRS: Substrato do receptor de insulina / JAK: Janus Kinase / JAK-2: janus quinase 2 / JNK: Quinase c-jun n-terminal / MAPK: Proteína quinase ativada por mitógenos / MCH: Hormônio concentrador de melanina / Mcr: Receptor de melanocortina / MSH: Hormônio estimulador do melanócito / NPY: Neuropeptídeo Y / PC: Pró-hormônio convertase / PC1: pro-hormônio convertase 1 / PI3K: Fosfatidilinositol 3 quinase / POMC: Proopiomelanocortina / PYY: Peptídeo YY / SOCS: Supressor do sinal de citocina / STAT: Transdutor de sinal e ativador de transcrição / STAT-3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 / TNF: Fator de necrose tumoral / TRH: Hormônio liberador de tireotrofina / Y1R: Receptor Y1

que age de forma transcricional, apresenta um efeito mais lento, porém mais duradouro (redução de até 50% da ingestão alimentar em um período de 24 horas)⁸ (Figura 1).

As células P/D1 localizadas na mucosa do fundo gástrico secretam uma importante proteína com efeitos antagônicos aos da leptina, denominada grelina¹⁶. Entre outras funções, apresenta capacidade de estímulo ao consumo de alimento, a maior utilização de carboidrato e menor de gordura como substrato energético, a menor secreção de insulina¹⁶ e ao ganho de peso¹⁷. Obesos apresentam quantidades reduzidas de grelina circulante, porém, este hormônio contribui de outra forma para a obesidade¹⁸. A perda de

peso induzida por dieta está associada a um aumento dos níveis de grelina, com conseqüente aumento do apetite, limitando, desta forma, a quantidade de peso que pode ser perdida por meio da dieta hipocalórica¹⁸.

A grelina é um hormônio com propriedades secretagógicas sobre o hormônio do crescimento, uma vez que funciona como agonista endógeno do receptor de GH na hipófise¹⁷. A grelina também apresenta efeitos no hipotálamo (via nervo vago)¹⁹, principalmente sobre os neurônios da fome (NPY / AGRP) que, no hipotálamo lateral, estimulam a secreção de neurotransmissores orexigênicos e anti-termogênicos como orexina e MCH⁷ (Figura 2).

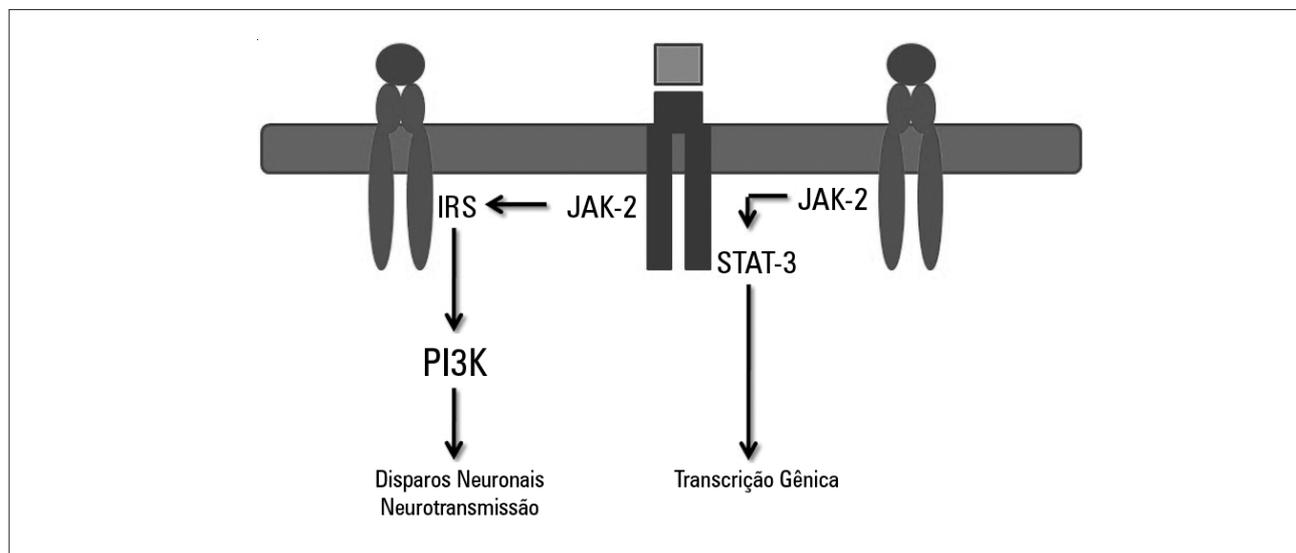


Figura 1 - Cross-talk entre a via de sinalização da insulina (círculo) e da leptina (quadrado) no hipotálamo⁸.

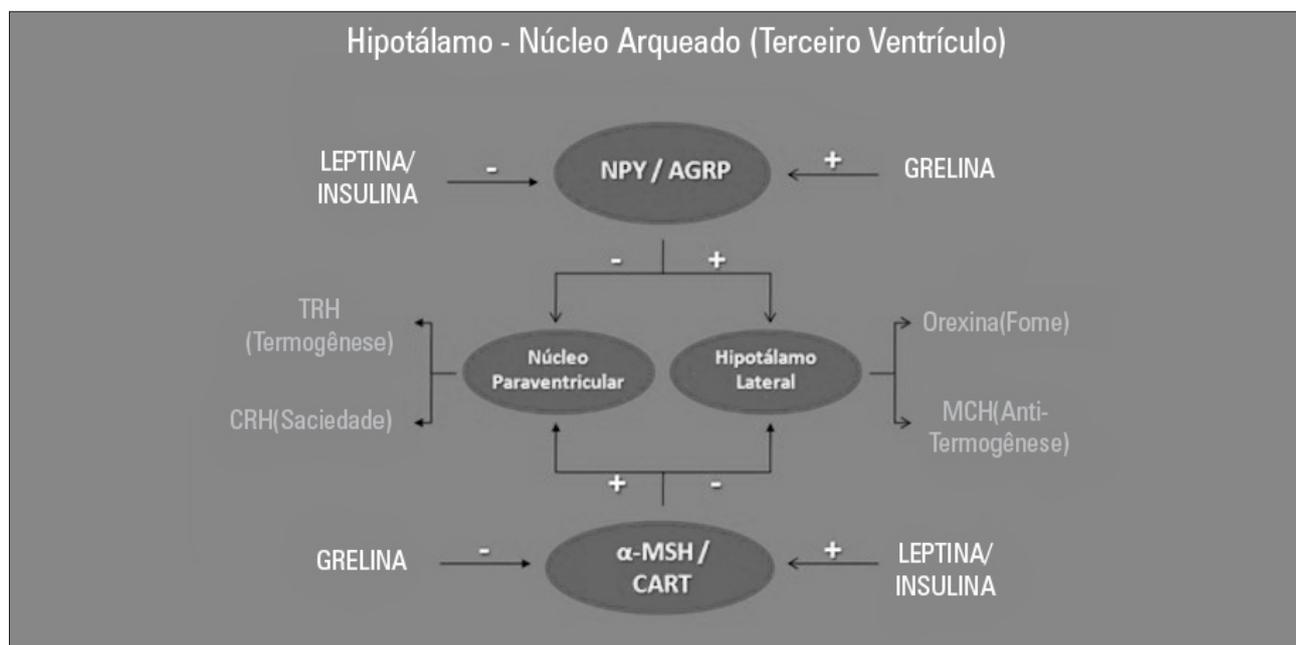


Figura 2 - Resultado funcional dos hormônios reguladores da fome no hipotálamo. Leptina e insulina estimulam a síntese de POMC em determinados neurônios. Ocorre então clivagem desta proteína, pela PC1, em α-MSH que, através do Mc4r e Mc3r, suprime os neurônios orexigênicos e estimulam os anorexigênicos. Por diversas vias, envolvendo GABA, Mc3r e Y1R, os neurônios NPY / AGRP e α-MSH / CART sofrem auto-regulação²⁰.

Diante do entendimento de todos esses mecanismos seria de se esperar que a manutenção do peso corporal fosse algo simples de ocorrer. No ganho de peso, devido o aumento da massa gorda, ocorreria maior síntese de leptina e conseqüente inibição da fome e estímulo ao gasto energético. Ao contrário, durante a perda de peso, os níveis séricos de leptina cairiam e os de grelina subiriam, estimulando a fome e inibindo a perda de energia através da termogênese. Estudos recentes indicam que este quadro não ocorre devido, entre outros fatores, a presença de, assim como ocorre com a insulina nos tecidos periféricos, um quadro de resistência hipotalâmica à ação da insulina e leptina^{8,13} (Figura 3).

Falha no controle neuroendocrinológico esperado

Pesquisas recentes indicam que indivíduos obesos, a despeito dos altos níveis séricos de leptina, não apresentam respostas esperadas ao estímulo por este hormônio. Observou-se possíveis defeitos pré e pós-receptor de leptina que podem ter algum papel na resistência hipotalâmica citada acima⁸. Quando observada a relação sangue/líquido cefalorraquidiano de concentração de leptina verifica-se um aumento neste valor, sugerindo um defeito no transporte desta adipocina pela barreira hematoencefálica, realizado por receptores presentes no plexo coróide e em capilares cerebrais^{8,21}. A insulina também pode apresentar problemas de transporte em obesos, quadro que somente recentemente foi encontrado em humanos²², uma vez que antes só havia sido observado em modelos animais²³.

O receptor de leptina, que pertence à classe de receptores de citocina tipo 1, também parece sofrer ação da SOCS-3 (supressor do sinal de citocina 3) que, ao se ligar à JAK-2 e ao STAT-3, impede a propagação do sinal transducional²⁴. O quadro de hiperleptinemia presente no obeso é capaz de, transcripcionalmente, induzir a síntese deste supressor²⁴. A inflamação subclínica presente na obesidade e induzida por dieta hiperlipídica, pelas citocinas como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , também promove sua síntese²⁴. Outros marcadores inflamatórios presentes, como a JNK e NF- κ B, fosforilam em serina diversos mediadores e, além de potencializar a resistência à leptina, também induzem este quadro ao sinal da insulina²⁵⁻²⁶.

Obesos apresentam quantidades reduzidas de grelina circulante²⁷, porém, a perda de peso induzida por dieta está associada a um aumento em seus níveis, com conseqüente aumento do apetite, limitando, desta forma, a quantidade de peso que pode ser perdida por meio da dieta hipocalórica¹⁸.

Outros mecanismos de controle neuroendocrinológico

O fator neurotrófico ciliar (CNTF), uma citocina produzida pelas células da glia, vem sendo estudado como um possível fator de gênese e tratamento da obesidade¹. É conhecida a sua capacidade de ligação ao receptor de leptina²⁸, embora este não seja seu único mecanismo de

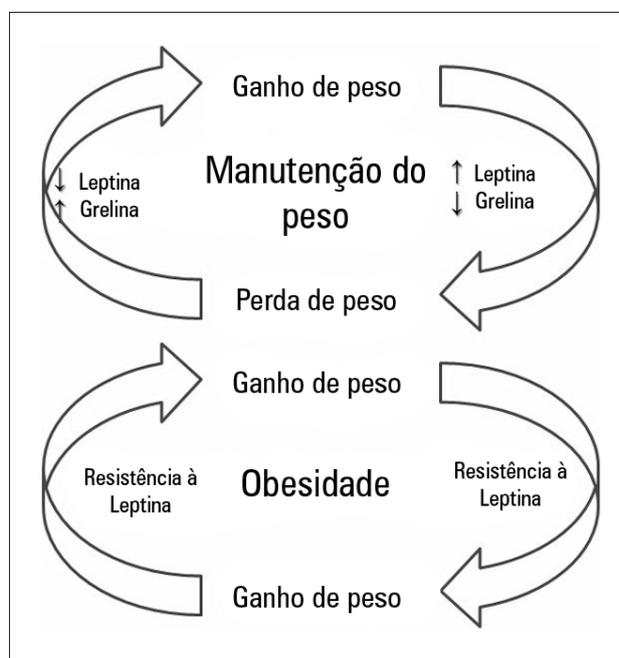


Figura 3 - Homeostase do peso corporal.

ação²⁹. A perda de peso induzida por este agente é independente da ativação de melanocortinas³⁰ e da leptina²⁹ e, em longo prazo, o CNTF mostrou-se capaz de induzir, no núcleo arqueado, a proliferação de neurônios que apresentam elementos responsivos à leptina aumentando, conseqüentemente, a sensibilidade hipotalâmica a este hormônio³¹.

A serotonina (5-HT) também apresenta controle sobre a fome e a saciedade. Agindo por meio de seu receptor 5-HT_{1B}, a serotonina hiperpolariza e inibe, no núcleo arqueado, os neurônios NPY/AGRP, deprimindo a transmissão inibitória GABAérgica aos neurônios α MSH/CART³². Pelo receptor 5-HT_{2C}, a 5-HT ativa, diretamente, a clivagem da POMC³². Estes mecanismos associados, produzem saciedade e estímulo a termogênese.

O GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), resultado da clivagem do proglucagon e liberado pelas células L do íleo distal¹⁹, tem sua síntese estimulada especialmente pela ingestão de gorduras e pelo contato do alimento ao intestino distal³³. O mecanismo de controle da fome pelo GLP-1 ainda não está totalmente elucidado, mas acredita-se que envolva uma via vagal e mecanismos centrais diretos¹⁹, uma vez que a ativação hipotalâmica do receptor de GLP-1 diminui a ingestão alimentar³⁴. Perifericamente, o GLP-1 aumenta o tempo de esvaziamento gástrico, potencializando o “breque ileal” e contribuindo para a saciedade¹⁹.

Outro produto da clivagem do proglucagon é a oxintomodulina que, pela ativação do receptor de GLP-1 e de outros mecanismos independentes, também é capaz de reduzir a ingestão alimentar¹⁹. A oxintomodulina, além de suprimir as dosagens plasmáticas de grelina, também apresenta capacidade de interação com neurônios hipotalâmicos, estimulando a ativação da POMC³⁵.

O PYY₁₋₃₆, liberado também pelas células L no período pós-prandial, é rapidamente clivado pela enzima DPP-4 em PYY₃₋₃₆, um potente fator anorexígeno¹⁹. Seu mecanismo de ação envolve a ativação autinibitória dos receptores Y₂ nos neurônios NPY/AGRP com conseqüente estimulação

da POMC e também uma mediação vagal³⁶. Assim como a oxintomodulina, o PYY₃₋₃₆ tem a capacidade de suprimir os níveis plasmáticos de grelina³⁶.

Alguns peptídeos intestinais são estimulados especificamente pela ingestão de gordura, como a enterostatina, um produto da clivagem da procolipase¹⁹. Este hormônio apresenta a capacidade de diminuir a ingestão alimentar de gordura³⁷ e seu mecanismo de ação envolve a subunidade β da F1-ATPase como receptor de enterostatina³⁸, com conseqüente liberação de mediadores como melanocortinas e 5HT1B³⁹.

Por fim, a amilina, um hormônio liberado pelo pâncreas junto com a insulina, mostrou-se capaz de reduzir a ingestão alimentar a curto e longo prazo¹.

Atualidades: o papel do sistema endocanabinóide na gênese da obesidade

Derivados da *Cannabis sativa* são utilizados pelos humanos desde 2600 aC¹. O seu princípio ativo, o Δ^9 -tetrahydrocannabinol, age por meio de um receptor acoplado à proteína G - o receptor canabinóide (CBR-1 e -2)⁴⁰. Foram descobertos, recentemente, dois endocanabinóides que se ligam ao CB1R (receptor responsável por efeitos anabólicos): os lípidios anandamida e 2-aracidoilglicerol (2-AG)⁴¹.

Os endocanabinóides modulam a atividade neuronal por meio de um processo de supressão retrógrada à liberação de neurotransmissores. Estes, ao se ligarem a receptores pós-sinápticos estimulam uma produção enzimática rápida de endocanabinóides derivados de fosfolipídios de membrana que, por sua vez, interagem com os receptores canabinóides

localizados nos neurônios pré-sinápticos e desencadeiam uma variedade de sinais intracelulares que inibem a atividade destes neurônios⁴².

A distribuição do CB1R ocorre, principalmente, em tecidos responsáveis pela homeostase energética como o hipotálamo, centralmente, e o tecido adiposo, fígado, músculo e trato gastrointestinal, periféricamente⁴¹. Esta ampla distribuição torna os endocanabinóides compostos de ação pleiotrópica que, entre outras funções, apresentam capacidade de promover ganho de peso e diminuir sensibilidade à insulina¹.

O aumento de apetite decorrente do uso da maconha despertou o interesse de pesquisadores sobre o possível papel dos canabinóides nos centros alimentares cerebrais. Descobriu-se que seu envolvimento na obesidade inclui: 1) aumento de peptídeos orexígenos e diminuição de anorexígenos no hipotálamo; 2) aumento da vontade de comer, no centro mesolímbico; 3) diminuição dos sinais de saciedade provenientes do trato gastrointestinal; 4) aumento dos sinais de fome e da absorção de nutrientes; 5) aumento da lipogênese no tecido adiposo e no fígado; e 6) diminuição da absorção de glicose no músculo^{1,41}.

Observando-se o potencial papel do sistema endocanabinóide como um local de ação para drogas antiobesidade e sendo os seus receptores, (receptores acoplados a proteína G) tradicionalmente suscetíveis ao antagonismo farmacológico¹ foi desenvolvida uma droga, o rimonabanto, para inibir os efeitos decorrentes da superativação deste sistema. Os efeitos do bloqueio do receptor CB1 estão descritos na Figura 4.

A utilização do rimonabanto segue critérios rígidos de inclusão. Pacientes com índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² têm indicação

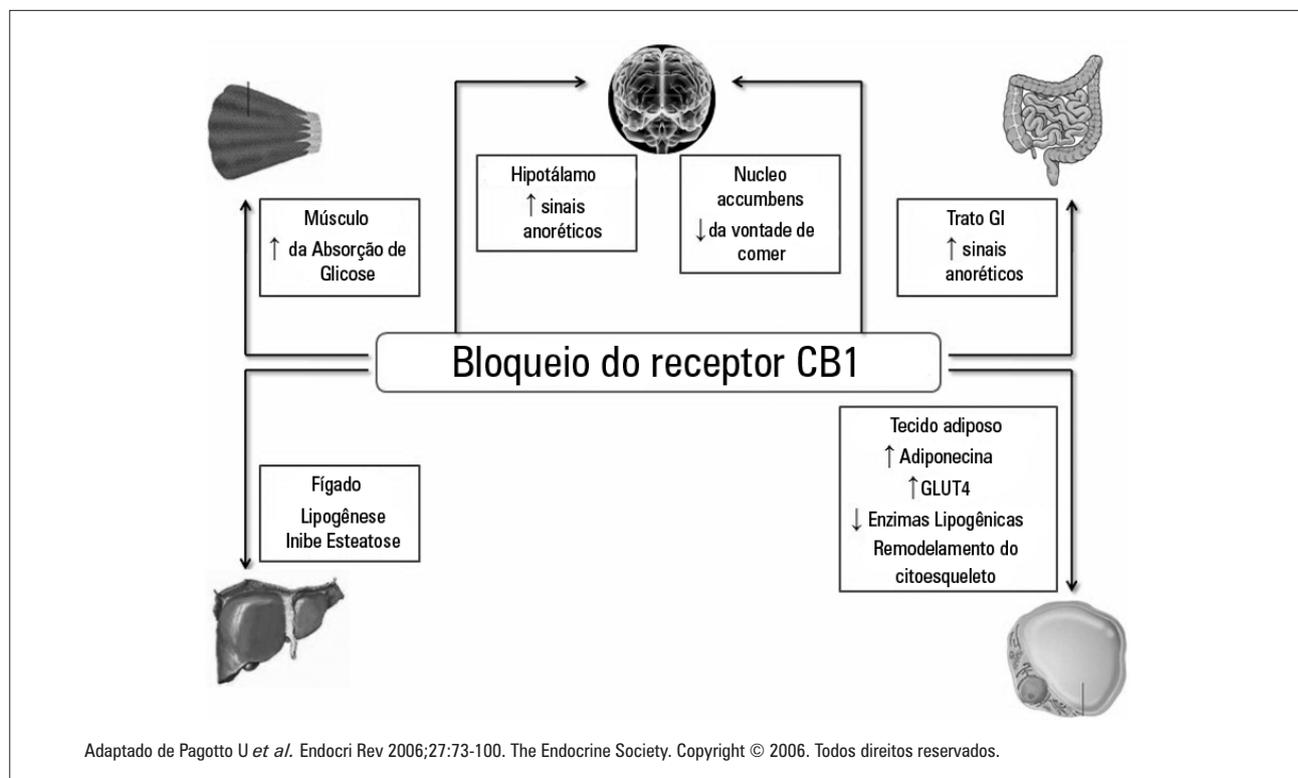


Figura 4 - Efeitos do bloqueio do receptor CB1.

para sua utilização. Quando o IMC encontra-se entre 27 e 30 kg/m², o uso só deve ocorrer caso existam duas ou mais comorbidades associadas (hipertensão, diabetes, apnéia do sono e outras). Pacientes com IMC menor que 27 kg/m², com distúrbios psíquicos como depressão, em uso concomitante de antidepressivos e/ou sem interesse em alterar o estilo de vida, tem o seu uso contra-indicado⁴³⁻⁴⁴.

O ambiente e a gênese da obesidade

O ambiente e a biologia

Sabe-se que a obesidade surge como uma consequência de como o organismo regula a obtenção, o gasto e o armazenamento de energia (balanço energético). O aumento nas taxas de obesidade refletem um estado de balanço energético positivo².

Hill *et al.*⁴⁵ identificaram dois tipos de indivíduos: os resistentes e os suscetíveis à obesidade. Os suscetíveis respondem ao ambiente rico em dietas gordurosas, por meio da hiperfagia e da mudança do nível, em que ocorre a regulação do peso corporal². Os resistentes, por sua vez, apesar de pequenos aumentos na obtenção energética, são capazes de alterar processos biológicos, a fim de atingir um balanço energético sem se tornarem obesos². Isso ocorre devido a menor eficiência no estoque energético, e a um ajuste na utilização de substrato, de acordo com a composição da dieta, sendo capazes de oxidar de forma mais efetiva a gordura, por meio de um desvio de seu armazenamento nos adipócitos, para a sua oxidação na musculatura^{2,46-48}.

O ambiente e a dieta

Hill, em revisão recente, citou: “É importante entender que, em determinado momento, nós intencionalmente criamos o ambiente que hoje nos torna gordo e nós não estamos tristes com isso”². Hoje em dia, a população mundial possui um suprimento alimentar consistente e uma menor necessidade de atividade diária para sobreviver, tornando, desta forma, difícil conter o aumento das taxas de obesidade, frente a necessidade de abandonar algumas facilidades que o ambiente atual nos proporciona. Parafraçando Hill novamente: “Hoje em dia o ganho de peso é visto como uma consequência inevitável ao se aspirar uma boa vida”².

Dentre as dietas hoje utilizadas, os adoçantes ricos em frutose já foram citados como um dos elementos responsáveis pela epidemia da obesidade⁴⁹. É difícil culpar um ou dois fatores. O fato é que a dieta hoje em dia é rica em gorduras, açúcares e densidade energética (quilocalorias por peso de comida), e a comida está presente em todos os lugares, de forma barata e em grandes porções².

Para piorar, a obesidade induzida por dieta rica em gordura, depois de estabelecida por determinado tempo, torna difícil a perda de peso mesmo com dietas hipocalóricas⁵⁰. Conseguida a perda de peso, é comum observar-se o seu rápido retorno à condição anterior e isto ocorre devido a diversas alterações metabólicas que ocorrem na obesidade. Observa-se nesses casos um maior desejo de comer, frente ao gasto energético e,

associado a isso, devido ao aumento da sensibilidade à insulina e a flexibilidade metabólica, ocorre um eficiente uso do carboidrato como substrato energético e menor utilização de gordura. Por fim, ocorre um ótimo estoque de gordura no tecido adiposo, hiperplasia adipocitária e supressão de sinais anorexígenos provenientes dos tecidos periféricos⁵¹.

O ambiente e o exercício físico

Os avanços tecnológicos hoje existentes, como DVDs, computadores, vídeo-games, televisão, internet e diversos outros, estimulam a vida sedentária. Grande parte das profissões hoje em dia não necessita mais de atividade física diária, e a forma como as comunidades são construídas, desestimula caminhadas, corridas e outras formas de exercício².

Conclusão

O ambiente mudou durante os séculos e hoje em dia estimula a super alimentação e uma vida sedentária. O impacto no balanço energético parece ser unidirecional, promovendo de forma muito mais significativa o balanço energético positivo². De forma geral, como Hill citou, o ambiente vem se tornando obesogênico, devido ao aumento do suprimento alimentar, da quantidade de alimentos de alta densidade energética e da diminuição do estímulo à atividade física². Frente a essas diversas alterações ambientais, grande parte das pessoas não está mais conseguindo combater, fisiologicamente, suas influências experimentando, desta forma, o ganho de peso.

O comportamento e a gênese da obesidade

O comportamento e a biologia

Demonstrou-se uma hipótese de que o balanço energético é ótimo quando estabelecido em altos níveis de fluxo energético, com altos níveis de obtenção e de gasto energético⁵². Isso decorre de alterações na atividade do sistema nervoso simpático, que promovem maior taxa metabólica de repouso, aumentando, desta forma, o gasto energético⁵². As duas formas de obter-se um alto fluxo energético é tornando-se obeso ou mais ativo fisicamente, o que demonstra a importância da atividade física na prevenção da obesidade².

Os humanos apresentam uma preferência por sabores doces e por comidas de alta densidade energética⁵³. Somada a isso, nossa fisiologia é muito forte em seu objetivo de promover a obtenção energética e nos proteger contra a perda de peso e existem diversas teorias que tentam explicar o porquê disso². Em 1962, James Neel criou uma teoria conhecida como o genótipo “econômico”⁵⁴. Nossos ancestrais viviam em um período em que a oferta de comida era pequena e infreqüente, e os indivíduos que possuíam maior secreção de insulina, conseguiam estocar mais energia após uma refeição e diminuir a perda de glicose pela urina, tornando-se mais adaptados que os outros. Hoje em dia, vivemos em um período em que a oferta de

comida é grande, o povo é sedentário e a dieta contém altas quantidades de gordura e de carboidratos de alto índice glicêmico. A hiperinsulinemia pós-prandial, um benefício genético segundo essa teoria, hoje predispõe, além da resistência à insulina, a um quadro de obesidade⁵⁴.

Nesta mesma linha, Cahill⁵⁵ e Heaven⁵⁶ defendem que esse distúrbio é muito mais uma adaptação genética do que uma característica adquirida. Suas idéias se baseiam na necessidade de preservação da massa muscular de nossos ancestrais, em que a hiperinsulinemia fisiológica promove, de forma direta, o anabolismo do músculo esquelético, por meio da estimulação da síntese protéica, da entrada de aminoácidos na musculatura e da inibição da proteólise⁵⁷. Assim como citado por Neel, o desenvolvimento da indústria alimentícia, o sedentarismo e os alimentos com altos índices glicêmicos, somados à teoria exposta acima, podem provocar o surgimento da obesidade.

O comportamento e a dieta

O papel da dieta varia de acordo com o estado de balanço energético que a pessoa se encontra. Em condições positivas de balanço energético (por exemplo, obesidade), o excesso de energia é estocado de forma eficiente, principalmente aquele proveniente de gorduras². Observou-se que a superalimentação com carboidrato aumentou progressivamente a sua oxidação e resultou em estocagem de 75-85% de seu excesso, devido, principalmente, ao declínio da oxidação de lipídio. Em contrapartida, a superalimentação com gorduras não afetou em nada a sua taxa de oxidação e resultou em estocagem de 90-95% de seu excesso⁵⁸. Desta forma, as dietas ricas em gorduras, como as ingeridas hoje em dia por grande parte das pessoas, constituem um forte fator de risco para a gênese e manutenção da obesidade².

Quando o balanço energético encontra-se regulado negativamente, a quantidade de gordura e carboidrato presentes na dieta não possui nenhum papel. Parece haver a mesma quantidade de perda de peso com dietas ricas e pobres em gordura, quando a obtenção energética é fixa-

da em níveis menores que o seu requerimento⁵⁹⁻⁶⁰. Quando o balanço energético é neutro, a redução de gorduras e o aumento de carboidratos torna-se benéfica, uma vez que os carboidratos, por produzirem maior efeito térmico, induzem a pequenas quedas no peso corporal^{2,61}.

O comportamento e o exercício físico

A queda nas taxas de atividade física promove menor gasto energético pelo organismo e, se não acompanhado por queda nas taxas de obtenção energética, ocorre a estabilização de um quadro de balanço energético positivo e conseqüente obesidade. A redução da atividade física observada na sociedade atual promove, além da óbvia queda na taxa metabólica de repouso, um menor efeito termogênico da comida⁶². Pequenas quantias de atividade física são capazes de prevenir o ganho de peso⁶³ enquanto, quando o objetivo é a manutenção do peso após um período de perda, são necessárias quantidades muito maiores⁶⁴.

A prova de que nosso comportamento desestimula a atividade física e, desta forma, induz a obesidade foi demonstrada em revisão recente de Hill². Ao observar uma comunidade Amish, constituída de indivíduos que não adotaram grande parte das inovações tecnológicas do século XX, observou-se que a média de caminhada é de 16 mil passos por dia⁶⁵. Em comparação, observou-se no Colorado que esta média fica ao redor de 6.558 passos por dia⁶⁶, o que resulta em uma diferença de 400-600 kcal/dia de gasto energético.

A obesidade como uma doença contagiosa

Recentemente um estudo publicado no *The New England Journal Of Medicine*, ao estudar a amostra do estudo de Framingham, demonstrou que indivíduos que vivem ou mantêm contato com pessoas obesas tendem a ganhar peso ao longo do tempo. Culpou-se, neste caso, o compartilhamento de hábitos e a não preocupação estética⁶⁷ (Figura 5).

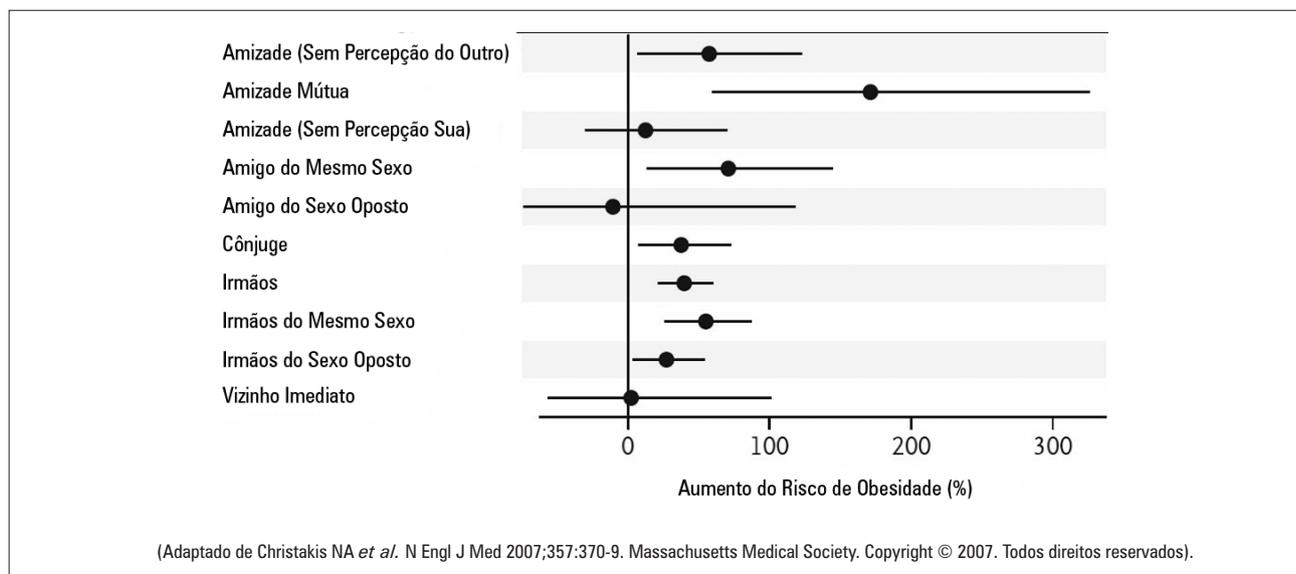


Figura 5 - Aumento no risco de obesidade de acordo com os graus de relacionamento.

Conclusão

Nossa biologia foi gerada com o objetivo de nos proteger mais fortemente contra a perda de peso, do que contra o seu ganho. Surgem então as perguntas: O aumento nas taxas de obesidade indicam uma possível falha em nosso mecanismo responsável pela regulação do peso corporal? Seria isto devido a alterações ambientais, comportamentais ou fisiológicas? Conclui-se

que o motivo pelo qual toda população não se torna obesa é devido à capacidade de determinadas pessoas de se oporem a esses fatores ambientais, com esforços que inibem a hiperfagia e estimulam a atividade física regular².

Estimou-se que a população americana ganhe em média 0,45-0,9 quilos/ano e isto pode ser explicado por um balanço energético positivo de menos de 50 kcal/dia⁶⁸. Desta forma, pequenas alterações no estilo de vida mostram-se capazes de conter o avanço da epidemia da obesidade.

Referências

- Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev* 2006;27(7):779-93.
- Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006;27(7):750-61.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*; 2003;289(1):76-9.
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Disponível em URL: <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> Acessado em 23 de agosto de 2007.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291(23):2847-50.
- Dâmaso A. Etiologia da obesidade. Rio de Janeiro: Medsi;2003.
- Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:304-12.
- Velloso LA. O controle hipotalâmico fome e da termogênese: implicações no desenvolvimento da obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):165-76.
- Xu AW, Kaelin CB, Takeda K, Akira S, Schwartz MW, Barsh GS. PI3K integrates de action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J Clin Invest* 2005;115:951-8.
- Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:305-31.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
- White MF. The insulin signaling system and the IRS proteins. *Diabetologia* 1997;40(Suppl. 2):S2-17.
- Torsoni MA, Carvalheira JB, Pereira da Silva M, de Carvalho-Filho MA, Saad MJ, Velloso LA. Molecular and functional resistance to insulin in hypothalamus of rats exposed to cold. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(1):E216-23.
- Plum L, Schubert M, Brüning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16(2):59-65.
- Carvalheira JB, Siloto RM, Ignacchitti I, Brenelli SL, Carvalho CR, Leite A, et al. Insulin modulates leptin-induced STAT3 activation in rat hypothalamus. *FEBS Lett* 2001;500(3):119-24.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-60.
- Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000;141(11):4325-8.
- Rodrigues AM, Suplicy HL, Radominski RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações da gênese na obesidade. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003;47(4):398-409.
- Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117(1):13-23.
- Foster-Schubert KE, Cummings DE. Emerging therapeutic strategies for obesity. *Endocr Rev* 2006;27(7):779-93.
- Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996;348(9021):159-61.
- Anthony K, Reed LJ, Dunn JT, Bingham E, Hopkins D, Marsden PK, et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* 2006;55(11):2986-92.
- Kaiyala KJ, Prigeon RL, Kahn SE, Woods SC, Schwartz MW. Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes* 2000;49(9):1525-33.
- Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, Tzameli I, Bjorbaek C, Flier JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of *Socs3*. *Nat Med* 2004;10(7):734-8.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 2005;146(10):4192-9.

26. Kohn LD, Wallace B, Schwartz F, McCall K. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system. *Endocrinology* 2005;146(10):4189-91.
27. Rosická M, Krsek M, Matoulek M, Jarkovská Z, Marek J, Justová V, et al. Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels. *Physiol Res* 2003;52(1):61-6.
28. Xu B, Dube MG, Kalra OS, Farmerie WG, Kaibara A, Moldawer LL, et al. Anorectic effects of the cytokine, ciliary neurotrophic factor, are mediated by hypothalamic neuropeptide Y: comparison with leptin. *Endocrinology* 1998;139(2):466-73.
29. Gloaguen I, Costa P, Demartis A, Lazzaro D, Di Marco A, Graziani R, et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(12):6456-61.
30. Anderson KD, Lambert PD, Corcoran TL, Murray JD, Thabet KE, Yancopoulos GD, et al. Activation of the hypothalamic arcuate nucleus predicts the anorectic actions of ciliary neurotrophic factor and leptin in intact and gold thioglucose-lesioned mice. *J Neuroendocrinol* 2003;15(7):649-60.
31. Kokoeva MV, Yin H, Flier JS. Neurogenesis in the hypothalamus of adult mice: potential role in energy balance. *Science* 2005;310(5748):679-83.
32. Heisler LK, Jobst EE, Sutton GM, Zhou L, Borok E, Thornton-Jones Z, et al. Serotonin reciprocally regulates melanocortin neurons to modulate food intake. *Neuron* 2006;51(2):239-49.
33. Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81(11):1005-12.
34. Kinzig KP, D'Alessio DA, Seeley RJ. The diverse roles of specific GLP-1 receptors in the control of food intake and the response to visceral illness. *J Neurosci* 2002;22(23):10470-6.
35. Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004;145(6):2687-95.
36. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
37. Okada S, York DA, Bray GA, Mei J, Erlanson-Albertsson C. Differential inhibition of fat intake in two strains of rat by the peptide enterostatin. *Am J Physiol* 1992;262(6 Pt 2):R1111-6.
38. Park M, Lin L, Thomas S, Braymer HD, Smith PM, Harrison DH, et al. The F1-ATPase beta-subunit is the putative enterostatin receptor. *Peptides* 2004;25(12):2127-33.
39. Lin L, York DA. 5-HT1B receptors modulate the feeding inhibitory effects of enterostatin. *Brain Res* 2005;1062(1-2):26-31.
40. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-4.
41. Pagotto U, Marsicano G, Cota D, Lutz B, Pasquali R. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 2006;27(1):73-100.
42. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(9):771-84.
43. Halpern A. Papel dos fatores de risco cardiometabólicos no desenvolvimento do diabetes e da doença cardiovascular. In: XII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica. Simpósio Controlando o risco cardiometabólico global dos pacientes; São Paulo: 18 de agosto de 2007.
44. Tambascia M. Risco cardiometabólico global e benefícios do bloqueio do sistema endocanabinóides. In: XII Congresso Brasileiro de Obesidade e Síndrome Metabólica. Simpósio Controlando o risco cardiometabólico global dos pacientes; São Paulo: 18 de agosto de 2007.
45. Hill JO, Fried SK, DiGirolamo M. Effects of a high-fat diet on energy intake and expenditure in rats. *Life Sci* 1983;33(2):141-9.
46. Chang S, Graham B, Yakubu F, Lin D, Peters JC, Hill JO. Metabolic differences between obesity prone and obesity resistant rats. *Am J Physiol* 1990;259(6 pt 2):R1103-10.
47. Pagliassotti MJ, Shahrokhi KA, Hill JO. Skeletal muscle glucose metabolism in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Am J Physiol* 1993;264(6 pt 2):R1224-8.
48. Gayles EC, Pagliassotti MJ, Prach PA, Koppenhafer TA, Hill JO. Contribution of energy intake and tissue enzymatic profile to body weight gain in high-fat-fed rats. *Am J Physiol* 1997;272(1 pt 2):R188-94.
49. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):537-43.
50. Hill JO, Dorton J, Sykes MN, DiGirolamo M. Reversal of dietary obesity is influenced by its duration and severity. *Int J Obes* 1989;13(5):711-22.
51. MacLean P, Higgins J, Jackman MR, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Wyatt HR, et al. Peripheral metabolic responses to prolonged weight reduction that promote rapid, efficient regain in obesity prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;290(6):R1577-88.
52. Bell C, Day DS, Jones PP, Christou DD, Petitt DS, Osterberg K, et al. High energy flux mediates the tonically augmented beta-adrenergic support of resting metabolic rate in habitually exercising older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3573-8.
53. Drewnowski A. Energy density, palatability, and satiety: implications for weight control. *Nutr Rev* 1998;56(12):347-53.
54. Neel JV. Diabetes Mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet* 1962;14:353-62.
55. Cahill GF Jr, Herrera MG, Morgan AP, Soeldner JS, Steinke J, Levy PL et al. Hormone-fuel interrelationships during fasting. *J Clin Invest* 1966;45(11):1751-69.
56. Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ("not-so") thrifty genotype. *Diabetologia* 1998;41(4):482-4.
57. Wolfe RR. Effects of insulin on muscle tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3(1):67-71.

58. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. Fat and carbohydrate overfeeding in humans: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995;62(1):19-29.
59. Golay A, Allaz AF, Morel Y, de Tonnac N, Tankova S, Reaven GM. Similar weight loss with low- or high-carbohydrates diets. *Am J Clin Nutr* 1996;63(2):174-8.
60. Kinsell LW, Gunning B, Michaels GD, Richardson J, Cox SE, Lemon C. Calories do count. *Metabolism* 1964;13:195-204.
61. Hill JO, Drougas H, Peters JC. Obesity treatment: can diet composition play a role. *Ann Intern Med* 1993;119(7 pt 2):694-7.
62. Hill JO, Commerford R. Exercise, fat balance and energy balance. *Int J Sports Nutr* 1996;6:80-92.
63. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003(5608);299:853-5.
64. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr* 1997;66(2):239-46.
65. Bassett DR, Schneider PL, Huntington GE. Physical activity in an Old Order Amish community. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(1):79-85.
66. Brown WJ, Williams L, Ford JH, Ball K, Dobson AJ. Identifying the energy gap: magnitude and determinants of 5-year weight gain in midage woman. *Obes Res* 2005;13:1431-41.
67. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370-9.
68. Lewis CE, Jacobs Jr DR, Heather McCreath, Kiefe CI, Schreiner PJ, Smith DE, et al. Weight gains continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA Study. *Am J Epidemiol* 2000;151(12):1172-81.