

Tecido adiposo

J. Soares Fortunato, Carmen Brás Silva e Maria José Pinheiro

The enlargement of the adipose mass has pleiotropic effects on endocrine and metabolic events at the whole body level that may contribute to the pathogenesis of detrimental complications of obesity (Frühbech, G. et al (1))

Reservatório energético regulado funcionalmente por nervos, hormonas, nutrientes, por mecanismos autócrinos e parácrinos e importante órgão endócrino com funções reguladoras no balanço energético e noutros eixos neuroendócrinos.

Sendo o maior órgão de reserva energética e representando por isso um papel fundamental na sobrevivência, evolução e capacidade adaptativa no mundo animal as funções que hoje se lhe reconhecem transcendem em muito essa função que tradicionalmente lhe era atribuída.

Para dar uma ideia da sua importância como órgão de reserva basta dizer que num adulto, 15Kg de gordura corporal representam 110 000Kcal o que permite suprir a necessidade diária de um dia 2 000Kcal por cerca de 2 meses (1).

Factores neuroendócrinos, nutricionais, parácrinos e autócrinos intervêm na proliferação ou recrutamento de células progenitoras em preadipócitos, que factores de crescimento sistémicos ou locais permitem diferenciar em adipócitos.

Estes captam ácidos gordos livres que posteriormente esterificam em triglicérides que constituem a forma de reserva, mas captam também glicose em períodos de superabundância ou quando os mecanismos de transporte no fígado e no músculo estão dificultados (insulino-resistência, repouso) e ainda aminoácidos. Estes e a glicose necessitam de se converter metabolicamente em acetilcoenzimaA a fim de que uma sintetase acilcoenzimaA a converta em ácidos gordos o que retira rendimento energético do respectivo armazenamento quando comparado com os ácidos gordos.

A passagem dos ácidos gordos de cadeia longa na camada bilipídica dos adipócitos pode ser lenta quando ionizada, mas a passagem dos não ionizados (flip-flop) é rápida, particularmente quando facilitada por proteínas transportadoras. Essa passagem pode ser bidireccional, mas se a nível da crista interna da membrana houver esterificação pela sintetase acilcoenzima A torna-se unidireccional e vão constituir as gotículas lipídicas do adipócito (2).

Estes confluem, ocupando praticamente todo o adipócito, ficando o núcleo circundado de algum citoplasma encostado à membrana celular.

Destino metabólico das reservas lipídicas

Os períodos de jejum prolongado (fome), hiperactividade física e metabólica activam eixos neuroendócrinos como o CRH-ACTH-cortisol, GHRH-GH (hormona do crescimento)-IGF1 (insulin like growth factor), glicagina, eixo noradrenérgico- núcleo ventromediano-núcleos intermédio laterais-fibras noradrenérgicas pós sinápticas que actuam sinergicamente na lipase hormonosensível ou nos receptores β que activam a adenilciclase-fosfocinase (3,4) que levam em termos genéricos à lipólise.

Estas situações decorrem em fases caracterizadas por níveis baixos de insulina que em princípio é antilipolítica e lipogénica.

Esta fase de degradação enzimática dos triglicerídios é precedida da inactivação das perilipinas, proteínas de revestimento das partículas lipídicas (3).

As fases ulteriores são em termos quantitativos diferentes conforme se trata de adipócitos brancos ou castanhos.

Nos adipócitos brancos só uma pequena fracção de ácidos gordos é submetida à β -oxidação após transporte nas respectivas mitocôndrias e peroxisomas. A parte mais significativa em termos de economia energética é transportada por via transmembranar para a circulação sanguínea (5) sob a forma de ácidos gordos livres que vão ser captados pelo fígado (particularmente os provenientes da gordura visceral ou intraperitoneal) ou pelos músculos esqueléticos, cardíacos e rim (particularmente os provenientes da gordura subcutânea). Na generalidade desses órgãos o papel dos ácidos gordos é o de por oxidação mitocondrial produzir a fosforilação oxidativa e assim economizar o consumo da glicose e

aminoácidos permitindo que a primeira seja utilizada em órgãos de grande importância vital e que necessitam prioritariamente de glicose para a sua actividade, como o sistema nervoso central e, por outro lado evitar a proteólise de proteínas estruturais e funcionais (músculo, enzimas, etc).

As células adiposas castanhas utilizam esses ácidos gordos por mecanismos menos eficientes em termos energéticos, na medida em que induzem fundamentalmente o transporte de prótons e de ácidos gordos, processos que representam um elevado consumo de energia e produção de calor que é transferido para a circulação e é o principal factor de termogénese independente do trémulo muscular.

Além disso a fosfocinaseA dependente da cascata noradrenalina-receptor β_3 - adenilciclase-cAMP transfere para o núcleo o CREB que vai dar lugar à produção de uma proteína desemparelhadora (UCP₁) que acentua a dissociação da fosforilação oxidativa.

O tecido adiposo castanho tem por isso funções fundamentais de sobrevivência e adaptação à exposição ao frio desempenhando um papel importante na sobrevivência em ambientes frios, na transição do ambiente quente do útero para o frio exterior, no despertar da hibernação, durante o arrefecimento do sono e no encurtamento dos fotoperíodos ou na vida em meios aquáticos (3).

Vias neurais da termogénese dependente do tecido adiposo

A homeostasia térmica, e em particular a resposta ao frio tem como centro coordenador central o núcleo preóptico do hipotálamo anterior para onde convergem aferências neurais iniciadas em receptores periféricos do frio e cujos neurónios são particularmente sensíveis às oscilações térmicas locais dependentes da temperatura do sangue que os irriga (3,4,5).

São igualmente sensíveis a agentes pirogénicos como a prostaglandina E₂ e as citocinas desencadeando processos febris (3,4).

O núcleo ventromediano do hipotálamo, usualmente reconhecido como “centro da saciedade” pode igualmente ser responsável pela activação de circuitos neurais, via núcleos arqueado e paraventriculares, o que permite compreender a associação da ingestão de

alimentos com processos da termogénese dependentes de um baixo rendimento energético que tem lugar no tecido adiposo castanho.

As vias eferentes dos citados núcleos fazem escala em neurónios inibitórios protuberanciais e nos núcleos do rafe pálido constituído por neurónios GABAérgicos, igualmente inibitórios. O silenciamento destes núcleos inibitórios permite activar o núcleo olivar que por seu turno activa os neurónios da cadeia intermédialateral por mediação glutamérgica (3,4) iniciando a activação das fibras preganglionares simpáticas colinérgicas.

Estas fazem sinapse nos gânglios sinápticos dando lugar à activação das fibras simpáticas que a nível do tecido adiposo castanho e branco libertam noradrenalina ou uma mistura desta e Peptídeo Y.

Nos adipócitos brancos, a noradrenalina activa em particular receptores α_1 , α_2 e β_1 responsáveis pela activação da adenilciclase ligada a proteínas G desencadeando a lipólise, cujas consequências metabólicas e termogénicas já foram analisadas.

Nos adipócitos castanhos a mediação noradrenérgica faz-se sobretudo nos receptores β_3 que desencadeiam uma lipólise de baixa eficiência metabólica e com elevada produção de calor pelos seguintes mecanismos:

1. aumento da produção de proteínas desemparelhadoras (UCP) que dissociam a fosforilação oxidativa (3,4).
2. aumento da actividade da 5'desiodase que converte a T4 em T3 que exerce igualmente efeitos termogénicos e que, em doses excessivas, como decorre no hipertiroidismo, igualmente cria a dissociação da fosforilação oxidativa (6).

A excitação adrenérgica tónica ou repetitiva como ocorre em exposição prolongada ao frio ou a pirogénicos aumenta a expressão do CREB que vai exercer outros efeitos a nível genómico, para lá da síntese de UCB₁ e da 5'desiodase:

1. recrutamento proliferação e diferenciação de preadipócitos castanhos em adipócitos
2. aumento da massa e da actividade termogénica dos órgãos adiposos castanhos (3).

Na espécie humana o tecido adiposo castanho inicia a sua formação nas últimas semanas de vida intrauterina, persiste algumas semanas ou mais de acordo com a temperatura ambiente e o uso de agasalhos, e tende a atrofiar-se por apoptose quando a temperatura a que o

recém-nascido está exposto oscila entre os 25 e 30 °C (3)A sua existência e o seu papel na luta contra o frio foi de capital importância na sobrevivência e adaptação dos nossos antepassados, não muito distantes, que vinham à luz em ambientes frios. Após esse período do pós-parto deixam de existir na espécie humana que habitualmente vive em ambientes climatizados ou usa agasalhos, subsistindo contudo adipócitos castanhos dispersos entre a gordura branca. Estes desempenham um papel importante em situações de hipotermia-imersão na água, sono, anestesia pelo halotano ou outros anestésicos de inalação, bem assim como nas respostas a toxinas bacterianas ou víricas, febre do stress, termogénese prandial (3).

Concluindo, pode dizer-se que para lá do interesse vital que representa a produção de calor na luta contra o frio, a reduzida eficiência metabólica do tecido adiposo castanho é um importante meio na prevenção da obesidade na medida em que permite o consumo de importantes quantidades de ácidos gordos que em princípio iriam aumentar a massa gorda, mas que se dissipam sob a forma de calor (3).

Curiosamente uma hormona que é produzida nos adipócitos e no hipotálamo na sequência da abundantes ingestões calóricas- a leptina- tem o duplo papel de suprimir a fome e de aumentar o consumo energético, contribuindo decisivamente para evitar o aumento de peso. Esta hormona, cujos mecanismos de secreção e acção serão estudados mais detalhadamente no capítulo das hormonas produzidas pelo órgão adiposo, provoca também aumentos de desidase₁(D₁) no fígado e de desidase₂(D₂) no tecido adiposo castanho por mediação adrenérgica.

Como foi referido(3), esse aumento da actividade da 5' desidase provoca um aumento da conversão de T₄ em T₃ que, como foi referido tem efeitos termogénicos e reduz a eficiência metabólica da fosforilação oxidativa contribuindo para um consumo aleatório de ácidos gordos e glicose – consequentemente para contrariar o aumento de peso (8).

Contudo a T₃ e a leptina contribuem por mecanismos distintos e independentes, mas aditivos, nos efeitos calorigénicos e na perda de peso (8).

Tecido adiposo como órgão-alvo de factores neuroendócrinos, parácrinos, autócrinos e nutrientes

Os adipócitos provêm de células pluripotenciais que se transformam em precursores mesenquimatosos susceptíveis de se transformar em condroblastos, osteoblastos, mioblastos ou preadipócitos que em estreita ligação com células vasculares e do estroma e da matriz extracelular sofrem a influência de factores de transcrição e hormonas exógenas. A superfície celular fica assim exposta a factores de crescimento que permitem constituir uma rede com o citoesqueleto que influencia uma cascata intracelular sinalizando a transdução e influenciando a diferenciação. Os componentes da matriz extracelular modulam a diferenciação dos preadipócitos, produzem moléculas adesivas que estabelecem as ligações intercelulares e as modificações da morfologia e volume dos adipócitos (9).

Os principais factores de transformação pertencem às famílias dos PPAR γ e C/EBP. Os primeiros pertencem aos receptores nucleares tipoII sendo o receptor γ activado do proliferador dos peroxisomas (PPAR γ) o mais específico para a activação dos genes dos adipócitos.

Os membros dos C/EBP- α são factores chave na diferenciação e na activação dos genes, desempenhando a nível molecular um papel essencial na adipogénese.

Isoformas do C/EBP estão também presentes em órgãos como o fígado que desempenham um papel essencial no metabolismo lipídico e do colesterol (9).

Esses factores nucleares e em particular o PPAR γ são essenciais na expressão da lipoproteína lipase que liberta os ácidos gordos e os expõe ao transporte para o interior dos adipócitos. Por outro lado induz:

1. o mRNA de enzimas essenciais para a lipogénese como a acetilcoenzimaA carboxilase, aciltransferase do glicerol-3-fosfato sintase dos ácidos gordos e a proteína estimulante da acilação (ASP) que após uma dieta rica em lípidos aumenta a síntese dos triglicerídios via aciltransferase do diacilglicerol (1,9).
2. aumenta o número de receptores da insulina e a sua sensibilidade dando lugar a um maior número de transportadores da glicose GLUT₄ expostos na membrana, intensificando a lipogénese (1,9).

Dietas ricas em lípidos e hidratos de carbono provocam a recrutamento e proliferação dos preadipócitos e aumentam o número e volume dos adipócitos com expansão dos depósitos de gordura (9).

A hormona do crescimento reduz a massa gorda em proveito da massa não gorda(1). Todavia por paracrinia/autocrinia dá lugar à formação do factor insuline-like, (IGF₁) e respectivas proteínas de ligação (IGFBPs) que induzem a proliferação e diferenciação dos preadipócitos e intensificação da lipogénese.

A triiodotironina (T3) também está implicada na diferenciação dos preadipócitos(9).

Alguns prostanoides como a prostaciclina aumentam a lipogénese e diminuem a lipólise ao contrário do que sucede com a PGF_{2α} e o factor de crescimento e transformação(TGFα) (9).

Tecido adiposo como alvo e local de transformação hormonal

Há no tecido adiposo duas enzimas decisivas para a transformação de hormonas sexuais: a 17-β-hidroxiesteroide oxidoreductase e a aromatase dependente do citocromo P450.

A primeira converte a androstenidiona em testosterona enquanto a segunda converte androgénios como a testosterona e a dehidropiandrosterona em estradiol (1).

A produção de testosterona, estradiol e estrona no tecido adiposo subcutâneo na mulher (1) aponta para um dimorfismo sexual.

Tal facto e ainda a capacidade para o tecido adiposo armazenar hormonas liposolúveis, como as citadas, e ainda hormonas como a 1,25vitaminaD3 e a própria testosterona podem contribuir para uma melhor homeostasia cálcica nas mulheres com excesso ponderal e justificar que nelas seja menor a incidência de osteoporose.

A monodesiodação da T4 com conversão em T3 particularmente no tecido adiposo castanho já foi referida (8).

Tecido adiposo como órgão secretor

O tecido adiposo elabora e é alvo de variadas substâncias com efeito sistêmico, neuro-endócrino, autócrino/parácrino.

Pela sua importância no balanço ponderal, no metabolismo do próprio tecido adiposo, na regulação da pressão arterial, na insulino-resistência, na hemostase no eixo gonadotrófico, corticossuprarrenal conferem ao tecido adiposo uma importância fisiológica e fisiopatológica que transcendem largamente o papel que o tecido adiposo tem como depósito de energia.

Leptina (do grego *leptos*-magro)

A descoberta e clonagem da leptina há dez anos criou um mundo de expectativas pelo carácter pleiotrópico das suas funções e pelas controvérsias que o seu significado biológico e ontogénico tem gerado.

A interacção entre a formação de depósitos energéticos e o seu feed-back a nível hipotalâmico no comportamento alimentar e no balanço energético constituiu sem dúvida o filão que parecia despertar mais interesse e curiosidade pela comunidade científica. O papel da leptina também pode ser visto pelo ângulo oposto, isto é, desenhar o seu papel na homeostasia energética em situação de privação alimentar, anorexia ou fome (11).

A circunstância de na obesidade poderem encontrar-se níveis elevados de leptina (12) e de o uso de recombinantes de leptina humana não produzir resultados brilhantes e sustentados em termos de redução ponderal (13) sugerem situações de leptinoresistência(14) cuja patogenia pode obedecer a diferentes mecanismos (11,19) mas que no fundo representam desvantagens em termos evolutivos e fisiológicos para armazenar energia de forma eficiente em situações de abundância alimentar (11).

Por outro lado, em termos de a leptina ou os seus derivados sintéticos constituírem uma terapêutica eficaz para o tratamento da obesidade é ainda frustrante.

Na adaptação à fome e privação energética a leptina pode ter um papel importante. Essas situações desencadeiam adaptações complexas de índole neural, metabólica, endócrina e comportamental no sentido de formar substratos energéticos para o cérebro, evitar a perda de massa muscular e permitir a sobrevivência à custa de reservas energéticas como a gordura e o glicogénio (11) redução dos níveis de insulina e leptina e da termogénese tiroideia e do eixo reprodutivo associados ao incremento de hormonas de contraregulação - glicagina, hormona do crescimento, cortisol e a activação do sistema adrenérgico que permitem sobreviver a essas situações de grande carência nutricional ou dispêndio energético elevado.

O período de abundância de nutrientes que se lhe segue provoca subida de insulina, acumulação energética no tecido adiposo com subidas de leptina que têm entre outras funções de:

1. permitir a acumulação de nutrientes, particularmente os ácidos gordos no tecido adiposo, evitando a sua acumulação em tecidos como o músculo, coração, pâncreas, onde teriam efeitos lipotóxicos (15).

2. reactivar circuitos neuroendócrinos como o tirotrófico, cortico-suprarenal, gonadotrófico, factores de crescimento e noradrenérgico (6-8,16-18) que vão ter na generalidade um papel importante na distribuição e consumo da energia, além de outras funções como a reprodutiva.

3. activação do sistema imune, das respostas inflamatórias e da proliferação dos linfócitosT (11).

A leptina é produzida particularmente no tecido adiposo subcutâneo em maiores quantidades no sexo feminino e transportada ligada a proteínas, apresentando maior afinidade nos obesos (11).É transportada na barreira hematoencefálica por um mecanismo saturável e reversível com a redução de peso(19), mas como veremos no capítulo sobre controle da fome/saciedade a sua acção sobre os circuitos neuroendócrinos hipotalâmicos depende sobretudo da leptina produzida localmente nos núcleos orexigénicos e anorexigénicos (11).

Tal como outros produtos do tecido adiposo, a leptina é influenciada por sinais metabólicos, aumentando quando na presença de insulina os substratos energéticos são incorporados no tecido adiposo e diminuindo na presença de ácidos gordos com elevado

número de carbonos, quer se trate de ácidos gordos circulantes quer resultantes de lipólise (20).

Mas em termos de contribuir para a obesidade e para as suas complicações e morbidade, a leptina desempenha em geral acções benéficas- induz a saciedade e aumenta o consumo energético por mecanismos que adiante explicitaremos.

Adiponectina

É também um exemplo de produto segregado pelo tecido adiposo com efeitos benéficos em termos fisiopatológicos. Com efeito melhora a sensibilidade à insulina e tem efeitos antiaterogénicos. Apresenta níveis negativamente correlacionados com o índice de massa corporal, aumenta quando há reduções de peso, apresenta níveis mais elevados na gordura subcutânea e no sexo feminino e embora apresente níveis semelhantes em famílias de diabéticos e nos controles; nestes últimos os seus níveis descem mais em resposta à insulina (1, 21-23).

Além das citadas propriedades da adiponeptina que em parte se devem à inibição das funções inflamatórias das citoquinas (ver adiante) e que justificam a sua acção arterioesclerótica, a adiponectina aumenta a vasodilatação dependente ou independente do endotélio, suprime a produção de proteínas adesivas dos leucócitos, atenua a remodelação dos músculos lisos vasculares, inibe os efeitos dos radicais livres de oxigénio a nível endotelial e conseqüentemente aumenta a produção de NO a angiogénese e reduz a oxidação das LDL daí resultando uma menor produção de células espumosas (23,24,25).

A vários níveis – hepático, muscular esquelético, tecido adiposo aumenta a cínase da adenosina monofosfato (AMP_K) justificando uma maior eficiência do metabolismo da glicose melhorando ou evitando a ocorrência de diabetes(23). A sua forma recombinante melhora a insulinoresistência em modelos de ratinhos obesos e diabéticos (24).

Tal como a leptina aumenta os níveis das AMPK a nível hepático e muscular reduzindo a produção hepática de glicose e aumentando o seu consumo(24).

Citoquinas

As citoquinas como o factor de necrose tumoral e as interleucinas 1, 6 e 8, a resistina e factores do complemento estão inversamente correlacionadas com a adiponectina em termos de adiposidade, insulinoresistência e propensão para doenças cardiovasculares (21-24). Com efeito a sua produção está ligada ao aumento do índice de massa corporal; a produção de interleucina 6 verifica-se sobretudo a partir da gordura do grande epíplon o que significa que se dirige directamente para o fígado via veia porta aumentando a produção de proteínas de fase aguda determinantes na patogenia da arterioesclerose e justificando a hipertrigliceridemia que decorre na obesidade visceral (1).

A sua secreção é estimulada pela noradrenalina e agonistas β através de receptores β_3 e por seu lado têm efeitos stressores pleiotrópicos:

1. activam o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal
2. reduzem a actividade da lipoproteína lipase
3. induzem proteínas de fase aguda e assim quer pelo componente inflamatório quer pelas repercussões hemostáticas desempenham um papel importante na aterotrombose
4. aumentam a resistência à insulina quer directamente quer via sistema nervoso autónomo, quer pela activação de sistema neuroendócrinos.

A resistina é também uma adipocina que na presença de hiperglicemia provoca aumento de produção de endotelina, e de proteínas adesivas tipo VCAM₁ (23).

Angiotensinogénio

É produzido no tecido adiposo, onde existem os restantes componentes do eixo angiotensina I- enzimas de conversão – angiotensina II.

Esta, entre outras funções, tem as seguintes:

1. a nível do tecido adiposo tem efeitos hipertróficos, lipogénicos e aumenta o teor de Na.

2. a nível cardiovascular tem efeitos vasoconstritores, hipertensores e na remodelagem cardíaca e vascular

Em associação com as citocinas, permite explicar a associação da obesidade com a hipertensão arterial e morbilidade cardiovascular (1).

Adipócitos e regulação energética

O tecido adiposo consome pouco oxigénio e é muito eficiente na selecção e armazenamento/mobilização de fontes de energia. É capaz de regular o seu próprio metabolismo, número de células e o respectivo volume mediante a acção de factores neuroendócrinos, parácrinos e autócrinos e a influência de nutrientes tendo ainda um papel na regulação de mecanismos da fome e saciedade quer pela leptina e outras citocinas como o TNF e com efeitos anorexigénicos (1).

PAI

O tecido adiposo branco produz também o inibidor do activador do plasminogénio PAI, com efeitos antifibrinolíticos e consequentemente com acções trombogénicas e aterogénicas. Influencia também a migração dos preadipócitos e a sua ligação à matriz e vitronectina, o que lhe confere um efeito protector no sentido de impedir uma excessiva acumulação de massa gorda (24).

Regulação da fome e da saciedade

Anomalias do equilíbrio ponderal

To lengthen the life, lessen the meals (Benjamin Franklin in “Poor Richards”, Almanack, June 1733)(23).

Até às últimas décadas do século XX pensava-se que os depósitos do tecido adiposo eram apenas uma estrutura passiva que:

1. constituía uma almofada para amortecer os efeitos de pancadas ou quedas
2. um reservatório de energia que amortecia os efeitos dos desequilíbrios entre ciclos de fome ou hiperactividade e excessos alimentares, sobretudo a médio ou longo prazo (25,26).

Hoje sabe-se que recebe sinais neuroendócrinos, nutrientes, autócrinos e parácrinos e que por seu turno é um órgão endócrino-metabólico produtor de moléculas que não só regulam o seu metabolismo, actividade e composição, como sinalizam estruturas cerebrais, sobretudo hipotalâmicas, que são determinantes para a regulação da fome, saciedade, a ingestão e o consumo energético e a regulação de muitas estruturas somáticas relacionadas com a produção e regulação metabólica, reprodutora e de sobrevivência (25-28).

A revisão de Lampfield & Smith (27) constitui uma excelente resenha das teorias glicostática, aminostática, adipostática e termoreguladora dos mecanismos da fome e sinalizadores da saciedade.

Sem esquecer que a sociedade vive num ambiente obesigénico que afecta o desequilíbrio ponderal no sentido da obesidade (29) e que a prevalência da obesidade cresce exponencialmente (25-28) a ponto de constituir uma ameaça crescente em termos de morbidade e mortalidade em termos evolutivos, antropomórficos e de sobrevivência na espécie humana e animal, serão os mecanismos conducentes à regulação e iniciação da ingestão calórica que irão merecer a nossa abordagem inicial.

Mecanismos neuroendócrinos da fome e da ingestão calórica

Numa perspectiva histórica e evolutiva o estado nutricional, a captação e utilização celular da glicose desempenham um papel privilegiado na regulação da fome, saciedade e controle energético do nosso corpo (25).

A carência energética, a hipoglicemia, e sobretudo as oscilações da glicose e da insulina despertam em receptores sensíveis à glicose ou que respondem a aumentos desta (27) situados sobretudo em neurónios hipotalâmicos dos circuitos orexigénicos (30) e em neurónios produtores de Peptídeo Y, mas também fora do sistema nervoso central como no pâncreas endócrino, no estômago (greлина) mecanismos que desencadeiam comportamentos alimentares que levam à procura e ingestão de alimentos.

Os trabalhos pioneiros de Ivan Petrovich Pavlov (30,31) demonstraram que a ingestão de alimentos e a resposta secretora e motora do aparelho digestivo eram despertadas pelas propriedades organolépticas dos alimentos, temporizadas ao período da última refeição, condicionadas pelo aparecimento do tratador e de outros estímulos relacionados com a refeição.

Orexinas

Ainda que recentemente descobertas (1998), as orexinas A e B (do grego *orexis*-apetite), também designadas por hipocretinas1-2 (secretinas hipotalâmicas pelo seu parentesco químico com a secretina) são-lhe reconhecidas inúmeras funções na iniciação da ingestão calórica, no sono-vigília, na motricidade dos músculos e actividade do tracto digestivo (30,32-33).

Os seus neurónios situam-se sobretudo no hipotálamo lateral e área perifornical e enviam projecções para o córtex e para várias áreas hipotalâmicas como o arqueado o núcleo paraventricular, bulbares (locus ceruleus, área prostema, rafe mediano, núcleo dorsal do vago e núcleo do tracto solitário e espinais) (coluna intermédia lateral).

Por seu lado recebe informação do núcleo supraóptico.

Estes circuitos neurais e a presença nesses locais de receptores OX_1R e OX_2R explicam que estejam na base das seguintes funções:

1. Controle do apetite e da ingestão alimentar

Receptores sensíveis à baixa de glicose e que respondem a esta, bem como à insulina e leptina justificam que iniciem mecanismos de fome e saciedade de curta duração(particularmente a OX_1). Os sinais enviados aos neurónios produtores do neuropeptídeoY explicam uma acção orexigénica mais intensa e prolongada.

2. Influência do fotoperíodo no sono vigília, ingestão calórica e motricidade (comportamento alimentar).

3. Manutenção de um estágio de vigília(vigilância) no sentido de se aperceber se a ingestão alimentar não será prejudicada por factores perturbadores.

4. Activação das vias de stress nos neurónios magnocelulares e parvocelulares com repercussões endócrinas e metabólicas (32). A colocação do animal em situação de defesa (stress) permite que enquanto come não seja vítima de um predador (29).

5. Iniciação dos movimentos de mastigação, de motilidade e reacção no tracto digestivo que assim preparam a digestão dos nutrientes ingeridos.

6. Experimentalmente tem-se demonstrado que o antagonista do receptor OX_1R inibe a ingestão de alimentos mesmo após um período prolongado de jejum(30) provocando uma redução ponderal. Assim os antagonistas do OX_1R poderão constituir um precioso auxiliar no tratamento da obesidade, com efeitos complementares na sensibilidade à insulina e no equilíbrio glicémico (30).

7. É de presumir também que dado os efeitos das orexinas na narcolépsia, no despertar e na manutenção da vigília, se encontrem antagonistas com acção indutora do sono REM sem os inconvenientes de dependência e habituação dos hipnóticos actualmente usados.

Péptidos Y e Agouti

Os neurónios produtores dos Peptídeos Y e Agouti além de conterem receptores excitatórios (glicosensíveis e com resposta à glicose) e inibitórios (leptina), recebem ainda

vias do sistema límbico com influências potenciadoras de acordo com o paladar (34) e outras circunstâncias ambientais, sociais e culturais que pervertem uma compensação em termos exclusivamente fisiológicos. Desse modo influenciam o volume, a qualidade e a densidade calórica dos alimentos ingeridos (29,34).

Porque depois de iniciada a refeição é difícil suspendê-la quando as necessidades energéticas estiverem asseguradas e por ser mais difícil que nas refeições seguintes haja uma redução de ingestão calórica que compense os excessos calóricos anteriores (29) e porque é mais fácil corrigir um déficit ponderal do que um excesso, apesar dos mecanismos anorexigênicos de que falaremos adiante, torna-se difícil conseguir uma estabilidade ponderal em situações de consumo de luxo e sedentarismo (29).

Seria por isso recomendável uma educação alimentar e nutricional a ser levada a cabo em grande escala, a começar na escola, nas famílias e nos meios de comunicação social e publicitária.

Grelina

A grelina deriva o seu nome de raízes proto-indo-europeias (ghre-crescer, e “relin”-libertar) na medida em que se lhe reconhecem ações estimulantes de peptídeo libertador da hormona de crescimento (GHRH) e mobilizadores de hormonas do crescimento nos gonadotrofos hipofisários. Verificou-se que se identificava com uma hormona produzida pelas células X/A do estômago, presentemente designadas de células grl.

A sua produção é pulsátil, tal como a da hormona de crescimento; embora não haja coincidência entre os pulsos (36); há paralelismo entre o aumento de ambas durante a fase inicial do sono (ondas lentas) quando o indivíduo está em jejum.

Curiosamente a grelina aumenta e mantém a fase de ondas lentas do sono, sugerindo um “feed forward” da grelina na iniciação e manutenção da fase inicial do sono.

As células endócrinas do fundo gástrico (grl) são a principal fonte de grelina, embora possa ser produzida noutros locais como o hipotálamo, a hipófise, o coração, a placenta (35). Passa na barreira hematoencefálica por um sistema de transporte saturável indo exercer os seguintes efeitos:

1. Aumento de produção do Neuropeptídeo Y e do Peptídeo Agouti (no núcleo arqueado) e ainda da hormona concentradora de melanina - tudo neuropeptídeos orexigénicos que vão manter e potenciar a fome e início da ingestão de alimentos desencadeados pela grelina.

2. Aumenta a produção de GHRH e a libertação da hormona de crescimento (GH); contudo a grelina reduz a lipólise, pelo que do aumento da GH não resulta um aumento da massa muscular à custa duma redução da massa adiposa (35). É portanto um agente orexigénico e adipogénico. Aparentemente não interfere na produção de somatostatina (35,37).

3. É um agente gastrocinético, idêntico à motilina (35,36) acelerando a evacuação gástrica e tornando o estômago rapidamente apto para uma nova refeição.

4. A GH, em parte produzida em resposta à grelina modula ou inibe a produção deste esbatendo ou finalizando a sua produção (feedback negativo)(38).

5. Da ingestão de alimentos resulta uma elevação da glicemia e da insulina, indo esta hormona suprimir a produção de grelina (38) encerrando assim o ciclo de fome – grelina - ingestão calórica –insulina - supressão de grelina.

Não é de excluir que a hiperglicemia pósprandial contribua para a supressão da grelina (39).

Perspectivas

A grelina integra a ingestão de alimentos e a produção de GH, uma hormona anabólica envolvida no aumento da massa muscular e na homeostasia energética.

A redução da produção na sequência da derivação gastro-ileal (ansa em Y de Roux) contribui para a grande redução ponderal que se regista nesses casos. É possível que antagonistas da grelina possam ser úteis na obesidade. Por outro lado, a grelina, ou seus agonistas podem ser úteis em situações da anorexia de variada etiologia e na melhoria da qualidade do sono (40).

Interacções dos múltiplos sistemas que regulam o comportamento alimentar

I - Introdução

A coordenação do comportamento alimentar e do equilíbrio calórico reside no hipotálamo (41,42) com base em sinais neuroendócrinos e metabólicos originados na periferia, particularmente em estruturas que contactam, digerem e absorvem os alimentos, ou que intervêm na sua distribuição, armazenamento e consumo.

Assim, a ingestão dos nutrientes tem a ver como o paladar, factores hedonísticos e reservas calóricas.

Os alimentos preferidos são os gratificantes que activam circuitos motivadores no sistema límbico. Os estritamente necessários não são motivados por razões hedonísticas ou organolépticas mas pela razão mais singela de fornecer o aporte calórico essencial para a sobrevivência e para o restabelecimento de depósitos energéticos depauperados.

Para lá da glicose, aminoácidos, ácidos gordos, glicerol e outras potenciais fontes de energia em circulação e que, directa ou indirectamente influenciam a actividade dos circuitos neuroendócrinos determinantes da fome/saciedade, há sinais neurais, endócrinos e metabólicos periféricos que são gerados:

1. no tubo digestivo
2. no pâncreas, órgãos da reserva energética (fígado e tecido adiposo) ou nos consumidores estratégicos (músculo).

II - Sinais reguladores de origem digestiva (eixo gastrointestinal-cérebro)

1-Sinais orexigénicos

O primeiro contacto com estruturas sensoriais (papilas gustativas, órgãos olfativos e quimiorreceptores esófago-gastro-intestinais) desperta o prazer e a motivação para iniciar e prosseguir a ingestão de alimentos com bom paladar, diversidade, bom aspecto e qualidade de confecção (29,34,43). Contudo, o prazer provocado tende a esbater-se e a tornar indiferente o prosseguimento da sua ingestão (saciedade sensorialmente específica) (34,43).

Trata-se portanto de uma ingestão de alimentos de alta densidade calórica autolimitada no tempo, na duração da refeição e que, habitualmente se repercute negativamente em termos de início e do volume da refeição seguinte (43).

2-Sinais anorexigénicos

São de várias naturezas os sinais originados no tracto digestivo que levam à supressão de ingestão de alimentos (saciedade) e/ou temporização do início, duração e volume da refeição seguinte (anorexia).

Já em 2002 editamos um trabalho de revisão (44) em que para lá de bases experimentais da cirurgia bariátrica, se abordavam efeitos de circulação cruzada e se descreviam os mecanismos de produção e acção de factores neuroendócrinos gerados no tracto digestivo.

Na nossa exposição iremos, por isso, fazer apenas uma actualização de conceitos e mecanismos, destacando as novas aquisições que nos parecem mais relevantes, ou que na altura ainda eram desconhecidas.

A -Peptídeo YY (PYY) e polipeptídeo pancreático (PP)

O PYY, o PP e o polipeptídeo Y (PY) pertencem à mesma família de peptídeos PP (45-47). Há contudo grandes diferenças no que respeita:

- 1- à estrutura química
- 2- ao facto de só o PYY atravessar a barreira hematoencefálica

3- ao local de secreção - o primeiro pelas células L nas porções terminais do íleon, mas também no cólon e recto e o segundo, fundamentalmente no pâncreas na periferia dos ilhéus pancreáticos

4- o PYY é segregado na sequência de refeições ricas em gordura, pela colecistocinina e sais biliares

5- a sua produção nas porções mais distais faz-se provavelmente por via neural, uma vez que se inicia numa fase relativamente precoce do trânsito intestinal

6- exerce efeitos anorexigénicos, mas os seus efeitos centrais, no núcleo arqueado, paraventricular e no hipocampo tem efeitos orexigénicos

7- o PP provoca redução da ingestão alimentar e da leptina, retarda a evacuação gástrica, a produção de grelina e aumenta o tono vagal

8- o PP tem efeitos anorexigénicos a curto e a longo prazo, influenciando o balanço energético

9- ao contrário do que se verifica com a insulina, leptina, PP e GLP_1 (Peptídeo semelhante à glicagina), os níveis de PYY são mais baixos nos obesos e apresentam uma menor resposta à ingestão de alimentos (46). Tais dados sugerem que na base do aumento de peso possa estar uma resposta deficiente do PYY e que a sua administração exógena ou a estimulação da sua produção possam contribuir para a terapêutica da obesidade

10- o PYY, tal como as refeições ricas em gordura, retardam o trânsito intestinal por mecanismos dependentes de nervos adrenérgicos via receptores β_1 .

B - Peptídeo semelhante à glicagina (GLP_1) e oxintomodulina (OXM)

A OXM e o GLP_1 são produtos da preproglucagina cujos genes são expressos no sistema nervoso central e nas células L do intestino e pâncreas.

As células L produzem igualmente o PYY atrás referido.

A OXM e o GLP_1 são produzidos na sequência da ingestão de alimentos, proporcionalmente ao seu teor calórico. Constituem sinais de saciedade a breve e longo

prazo provavelmente mediadas pelo vago (ramo hepático) exercendo a nível central efeitos anorexigénicos.

A OXM exerce efeitos periféricos sobre o retardamento da evacuação gástrica, e a nível do pâncreas endócrino (supressão de glicagina e insulino-secreção) idênticas aos do GLP₁.

Este pertence ao grupo das incretinas, com os efeitos que já foram referidos a propósito dos reguladores da produção da insulina (pâncreas endócrino).

Têm uma curta semivida; todavia a obtenção de miméticos com maior resistência à degradação poderá trazer novos recursos ao tratamento da obesidade e da diabetes tipo 2.

C- Colecistocinina (CCK)

É uma das hormonas digestivas conhecidas há mais tempo.

Basicamente os seus efeitos fisiológicos centravam-se na regulação funcional do pâncreas exócrino, nomeadamente na estimulação da secreção enzimática pelas células acinosas, acção em que participam outras hormonas digestivas da mesma família, como a gastrina e o vago.

Mas foi a primeira hormona digestiva em que se reconheceram propriedades anorécticas. Há dois tipos de receptores da CCK- CCKA e CCKB. O primeiro encontra-se predominantemente em estruturas neurais – vago, nervos entéricos, núcleo do tracto solitário, área postrema e núcleo dorso mediano do hipotálamo – e ainda no pâncreas. Os receptores CCKB encontram-se no estômago e em áreas do sistema nervoso central.

Em doses fisiológicas a CCK provoca saciedade e a finalização da refeição. Em doses mais elevadas provoca náuseas, vômitos e aversão aos alimentos (45,47).

Os sinais de saciedade são desencadeados por uma cascata de sinais que se iniciam na boca, estômago, intestino delgado, fígado e pâncreas (49).

A intensidade da resposta depende do conteúdo e densidade calórica dos alimentos e do estado nutricional, nomeadamente dos níveis de glicose (51).

A acção anorexigénica do CCK pode ser local (parácrina, humoral), mediada pelo vago ou resultar da difusão em estruturas circunventriculares sem barreira hematoencefálica.

A sua acção anorexigénica e redutora do peso incide nas estruturas hipotalâmicas responsáveis pela regulação do apetite e que dispõem de receptores para a CCK. A contraprova reside no facto de o emprego de devazepida, um bloqueador de do receptor CCK ao qual a barreira hematoencefálica é permeável provoca aumento de apetite em ratos que estejam ou não vagotomizados (49).

Estes dados apontam para um efeito anorexigénico do CCK produzido localmente e actuando nas áreas orexigénicas e anorexigénicas do hipotálamo por paracrinia, como neurotransmissor ou neuromodulador (49).

D - Amilina e outros peptídeos análogos

A amilina é co-segregada pelas células β do pâncreas com a insulina em resposta aos estímulos insulínótrópicos, nomeadamente em resposta à ingestão alimentar.

Tem receptores no vago e noutros nervos entéricos, atravessa a barreira hematoencefálica e é também produzida no hipotálamo onde existem receptores nas áreas responsáveis pelo controlo do apetite.

Assim, além de ter um papel na regulação da ingestão de alimentos, exerce efeitos a nível gástrico no sentido de retardar a respectiva evacuação (52).

Este é um dos mecanismos determinantes da saciedade e do adiamento do início da nova refeição, bem assim como do seu volume (52). Apresenta assim bastantes semelhanças com os efeitos da CCK a que pode acrescentar-se a circunstância de também ser produzida por células endócrinas do tracto digestivo e de utilizar na sua actuação vias endócrinas, neurais e autócrinas/parácrinas.

Outros peptídeos com ela aparentados em termos de estrutura química –calcitonina, adrenomedulina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) competem para os mesmos receptores e exercem efeitos análogos sobre a evacuação gástrica, saciedade e equilíbrio ponderal (52).

A calcitonina tem a particularidade de ser produzida em resposta à CCK e a elevação de níveis de cálcio secundários à ingestão de refeições ricas em gorduras e cálcio, como o leite, exerce papeis análogos ao da amilina e da CCK em termos da regulação da evacuação

gástrica e da fome/saciedade. Associa também um papel fundamental na homeostasia cálcica, nomeadamente na fixação do Ca^{++} no esqueleto.

Por seu lado a adrenomedulina exerce também múltiplos efeitos –vasodilatação, crescimento celular, natriurese, acções antimicrobianas e de regulação endócrina (82), nomeadamente na supra-renal.

E - Integração dos sinais de origem digestiva

Os sinais neurais e peptídicos de origem digestiva são integrados no sistema nervoso central, particularmente no hipotálamo onde accionam circuitos orexigénicos, anorexigénicos e activadores de vias autonómicas que produzem economia ou dispêndio de energia.

Por exemplo, as acções sobre a saciedade do Peptídeo YY de origem periférica parecem resultar de acções sobre receptores Y_2 inibitórios présinápticos dos neurónios produtores do Peptídeo Y (45) que, como sabemos é um dos mais potentes agentes orexigénicos.

Em parte esses sinais podem ser conduzidos até ao núcleo do tracto solitário na via vagal que, por seu turno, projecta informações para os núcleos hipotalâmicos (45).

Circuitos complexos entre o hipotálamo e o cérebro permitem que sejam integrados na população de neurónios do arqueado reguladores do aporte e do consumo de energia os sinais metabólicos e ainda as mensagens neurais ou químicas de origem gastro-intestinal (45).

Mas, num balanço final das influências genéticas e ambientais prevalecem as que predis põem para a obesidade, uma vez que a resposta ao dispêndio de energia é mais robusta do que os mecanismos que operam na sequência de um aumento de peso (45).

III – Sinais reguladores com origem na massa adiposa e noutros órgãos endócrinos

1 – Leptina

A descoberta da leptina constituiu um importante marco histórico numa ampla perspectiva de compreender a fisiologia metabólica e sobretudo porque foi o ponto de partida para investigar o papel do cérebro e de outros órgãos como o adiposo na homeostasia energética.

Sobre ela muito se tem publicado, porque para lá do seu papel regulador do apetite e da homeostasia ponderal de enorme importância nos nossos dias, a leptina intervém em inúmeros mecanismos de regulação neuroendócrina, na activação do sistema nervoso autónomo, no sistema imune.

Sobre este tema, destacamos as revisões de Rexford S. Ahima (53-54) e uma pequena monografia por nós editada (55).

A leptina é produzida em termos mais significativos pela massa adiposa subcutânea com maior expressão na mulher, por influência dos estrogénios. A sua produção é proporcional à massa adiposa, ou seja ao volume e conteúdo de triglicérides e desencadeada por um sensor metabólico como a glucosamina e o ATP. Tal pressupõe o acesso à célula de substratos como a D-glicose, frutose, piruvato, alamina facilitada pela insulina.

Além de mediar o acesso destes nutrientes a insulina facilita o afluxo da leptina por vias constitutivas (56). À semelhança do que acontece com a secreção de outras hormonas peptídicas, o ATP vai bloquear os canais de K^+ , dando lugar à despolarização e permitindo a entrada de Ca^{++} por canais dependentes da voltagem (56). O Ca^{++} vai reforçar a secreção de leptina mas em condições basais a secreção pode prescindir do Ca^{++} (56). A leptina é uma proteína 16-KD que circula ligada a proteínas plasmáticas, com maior afinidade na mulher e nos obesos (53,54).

Pode ultrapassar a barreira hematoencefálica graças a uma transportadora saturável, ou penetrar pelos órgãos circunventriculares, nomeadamente pela eminência média. Esta situa-se perto do núcleo arqueado onde se encontram os principais núcleos de neurónios

orexinérgicos (produtores do Neuropeptídeo Y e do Peptídeo Agouti) e anorexigénicos-préopio melancortina, CART (Transcripto do receptor da cocaína e anfetamina), complexo da melancortina, que são o principal alvo da leptina no sentido de suprimir o apetite.

Todavia a leptina vai actuar em áreas do núcleo paraventricular e noutras situadas no mesencéfalo e bulbo onde há neurónios que dão início a uma activação autonómica.

Em praticamente todas estas áreas, bem assim como fora do cérebro - estômago, placenta, etc, há genes ob/ob produtores de leptina e receptores LEPR que transcrevem as mensagens da leptina.

Assim a leptina vai ter as seguintes missões:

a) actuar nos neurónios produtores dos Peptídeos Y e Agouti inibindo receptores sensíveis à hipoglicemia que normalmente os excitam. Esses neurónios ficam hiperpolarizados (inibidos) deixando de inibir teoricamente os neurónios produtores de melancortina + CART que assim induzem a saciedade e suprimem a ingestão alimentar.

b) no núcleo paraventricular vai activar circuitos neuroendócrinos relacionados com o stress e com o consumo metabólico – CRH – hipófise – suprarenal, TRH – hipófise – tireóide, vasopressina – e a relacionada com a função reprodutora – LHRH, hipófise – gónadas, comportamento sexual. Das primeiras resultam efeitos cardiovasculares, renais, suprarenais (57) e no tecido adiposo mediados pelo simpático. No tecido adiposo castanho e branco o simpático e a hormona tiroideia vão dar lugar à oxidação lipídica, formação de proteínas UCB₁ e UCB₂ que mais contribuem para a lipólise, termogénese e perda de massa gorda. Assim, a leptina tem um efeito duplo no equilíbrio ponderal – suprime o apetite e reduz a massa gorda.

c) A leptina actua também directamente no tecido adiposo - por paracrinia e autocrinia. Por um lado contribui para a liporegulação – impedindo o depósito de triglicéridos e a lipotoxicidade em órgãos como o músculo, o coração, pâncreas, desempenhando um papel lipostático. Mas também participa com a insulina na liporegulação. Com efeito, além de iniciar a cascata JAK-STAT, regula outros alvos de sinalização da insulina – IRS₁, MAPcinase, ERK, AKT, AMPK e PI₃cinase, o que sugere que participam no controle do metabolismo energético e celular (54).

d) Curiosamente um dos mais importantes papéis da leptina tem lugar em situações em que a sua produção é mínima ou ausente funcionando como sinal de fome. Assim, em

situações de fome prolongada ou de excessivo consumo energético quer a leptina quer a insulina estão a níveis muito baixos. A descida da leptina parece ser providencial – dá lugar a que baixe o consumo energético e conseqüentemente o consumo de reservas de energia desce para valores mínimos. Simultaneamente os eixos neuroendócrinos susceptíveis de acarretar consumos suplementares de energia – sistema adrenérgico, eixo tiroideo, sistema reprodutor, reduzem a sua actividade, em grau maior ou menor. No caso da fisiologia reprodutiva esta pode praticamente deixar de funcionar.

A baixa de leptina, glicose e insulina permitem que se activem as vias orexinérgicas (58). No período de carência nutricional profunda vários mecanismos e hormonas de contraregulação tentam assegurar aos órgãos vitais, como o cérebro, a glicose necessária.

Mas quando esta desce perifericamente accionam-se os receptores sensíveis à glicose que activam por despolarização os neurónios produtores de Peptídeo Y e agentes que iniciam circuitos complexos geradores da fome, comportamento alimentar, busca de alimentos. Se esta tiver êxito, o animal inicia a refeição e transfere o suplemento energético para o fígado e tecido adiposo. Completa-se assim um ciclo que leva às reposições de energia, produção de insulina e leptina – saciedade.

Balanço ponderal

Obesidade e magreza

O balanço energético depende de uma “troika” constituída pela disponibilidade e assimilação de nutrientes, consumo energético e acumulação ou consumo de reservas (59).

Os mecanismos genéticos, centrais e periféricos, nomeadamente neuroendócrinos e relacionados com o ambiente sócio-cultural, hedonístico e relacionado com a selecção de alimentos (27,29,34,41,60) foram já analisados.

O papel dos peptídeos de origem central e periférica, dos neurotransmissores e dos circuitos integradores da regulação da ingestão alimentar no sentido de conservar o equilíbrio ponderal vem descrito em três editoriais de Cupples (61-63).

Pelas razões que atrás foram expostas, o balanço em termos globais nas sociedades desenvolvidas ou em vias de desenvolvimento, é fortemente adipogénico. A acumulação

dos depósitos de gordura são contudo variáveis por interferência genética, ambiental, actividade física, sexo e idade.

No sexo masculino a adiposidade tende a predominar no tronco e abdómen – obesidade tipo maçã ou andróide na designação de Jean Vague enquanto que na mulher é fundamentalmente subcutânea, predominando nas ancas, nádegas e coxas – obesidade tipo pêra ou ginóide(25,26).

Para tal dimorfismo sexual em termos de distribuição da adiposidade contribuem factores endócrinos e autonómicos. Assim, no sexo masculino, os androgénios e a distribuição dominante dos nervos simpáticos pelas vísceras abdominais contribuem para a adiposidade de tipo andróide (25,26).

Por outro lado, a existência no tecido adiposo da enzima 11β -hidroxiesteroide desidrogenase que converte a cortisona num esteroide mais activo, o cortisol, contribui para as manifestações de androgenismo e acessoriamente para a ocorrência de hipertensão associada à obesidade.

O tecido adiposo é também um local importante para a conversão de andostrenodiona em testosterona na mulher pós-menopáusia, pelo que um aporte visivelmente maior pode contribuir para nesta banda etária se verifiquem aumento da deposição de reservas lipídicas no tronco e ventre (26).

A distribuição de massa gorda tem a ver sobretudo com o nível de estrogénios e a inervação de predomínio parassimpático.

Em termos fisiológicos e etiopatogénicos não é indiferente a distribuição dos depósitos lipídicos. Assim

1) os ácidos gordos de pequena cadeia carbonada são absorvidos principalmente pela veia porta e contribuem fortemente para os depósitos viscerais e para a metabolização ou conversão hepática. Os ácidos gordos com cadeias mais complexas circulam na forma de quilomicra, seguindo inicialmente uma via linfática. A lipase hepática ou a lipoproteína lipase permitem a sua incorporação no fígado e noutros tecidos (tecido adiposo e músculo) e posterior armazenamento ou lipólise. Os ácidos gordos captados pelo fígado são predominantemente incorporados nas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ou de muito baixa densidade e distribuída perifericamente por estruturas de armazenamento (tecido adiposo), de utilização oxidativa (músculos esqueléticos e cardíacos) e pelos vasos

sanguíneos onde na sequência do stress oxidativo podem contribuir com o colesterol para a constituição de placas ateromatosas.

2) o tecido adiposo intraabdominal (visceral e intraperitoneal) é particularmente rico em citocinas (1,25,26). Estas encaminham-se directamente para o fígado onde provocam a formação de proteínas de fase aguda com acção tromboaterogénica. O mesmo sucede com os ácidos gordos e colesterol resultantes da lipólise, que alimentam a via das lipoproteínas que os encaminham para os vasos onde se depositam após peroxidação, resposta inflamatória e fagocitose pelos macrófagos, iniciando a aterogénese.

3) os produtos da lipólise dos depósitos subcutâneos alimentam fundamentalmente tecidos ricos em mitocôndrias e com alta capacidade oxidativa. Representam, ao contrário dos primeiros, mecanismos de perda de reservas lipídicas (e de peso) de forma saudável, porquanto estão associadas aos mecanismos de reposição de energia.

4) compreendem-se os efeitos nefastos da adiposidade predominantemente intraabdominal associados à hipertensão, aterogénese, processos trombóticos, insulinoresistência e diabetes tipo 2, com todas as respectivas complicações, factores de morbidade e mortalidade.

5) a obesidade considerada em termos globais (índice de massa corporal, percentagem de massa gorda) mesmo decorrendo sem nenhum componente de síndrome dismetabólico, é motivo de perda de qualidade de vida, dificuldade em executar tarefas correntes, memorização de um imagem disforme, complicações osteoartíticas e cardiovasculares dependentes do peso, um sentido de culpa que perdura mesmo quando há uma perda significativa de peso ou conduzem a uma anorexia obsessiva/compulsiva que culmina na anorexia nervosa.

6) Nesta situação o quadro clínico de obsessivo/fóbico ou de depressão, associa as disfunções neuroendócrinas resultantes de uma perda excessiva de massa adiposa:

- a) redução de leptina
- b) alteração do eixo gonadotrófico com amenorreia e infertilidade
- c) rejeição ou intolerância alimentar necessitando nas fases mais graves de internamento com apoio psiquiátrico, endócrino e nutricional.

Já em 1965 A. E. Renold & G. F. Cahill Jr editaram na colecção Handbook of Physiology da American Physiological Society um tratado sobre o Tecido Adiposo que, na época, nos dava uma visão exaustiva do tema que há algumas dezenas de anos antes começara a despertar um interesse explosivo da comunidade médica e científica.

No editorial escreveram um parágrafo que representa uma antevisão premonitória do pensamento actual que expusemos no nosso texto.

“Since earliest times, man has directed much attention to fat, its advantages and its disadvantages. In populations with generally marginal caloric intake, adiposity has been associated with success and wealth, also with good health and a jovial disposition. There is no doubt that the primitive hunter who deposited 100 000 cal as triglycerid before the lean winter was given a far better chance for survival. In the more affluent modern societies, however, where calories are easily obtained, such an energy store is no longer necessary; in fact, statistics now underscore the liabilities of adiposity and its frequent association with degenerative and metabolic diseases”.

Bibliografia

1. Frühlbeck, G., Gomez-Ambrozi, J.; Muruzábel, F. J & Burrell, M. A. (2001) The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy and metabolic regulation. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 280: E827 – E847
2. Schaffer, J.E. (2001) Fatty acid transport: the road taken. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 280: E239 – E246
3. Cunniff B & Nedergaard J. (2004) Brown adipose tissue: Function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84:272 – 359
4. Morrison, S. F. (2004) Central pathways controlling brown adipose thermogenesis. *News Physiol. Sci* 19:67 – 74
5. Vollmer, R.R. & Shott, O. (2002), Rearing temperature and the sympathetic nervous system regulation of white and brown adipose tissue. *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283: R1196 – R21197
6. Lisboa, P. C., Oliveira, K. J., Cabanelas A. et al (2002). Acute cold exposure, leptin, and somatostatin analog (octeotride) modulate thyroid 5'-deiodinase activity. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 284: E1172 – E1176
7. Lettour – Rose, P H, Burger, A.G. Meier, Ch. A. (2002) Central stimulatory effect of leptin on T3 production is mediated by brown adipose tissue type II deiodinase. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 283: E980 – E987
8. Wang, J-L, Chinookoswong, N., Yin, S. & Shi, S-Q (2000) Calorigenic actions of leptin are additive to, but not dependent on, those of thyroid hormones. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 279: E1278 – E1285
9. Gregoire, F. M., Smas, C.M & Sul, H.S. (1998) Understanding adipocyte differentiation. *Physiol. Rev.* 78:783 – 809
10. Tchkonja T., Giorgadze, N., Pirtokhalava et al (2001) Fat depot origin affects adipogenesis in primary cultured and cloned human preadipocytes. *Am. J. Physiol Reg. Integ Comp Physiol* 282:R1286 – R1296
11. Ahima, R. S. & Flier, J. S. (2000) Leptin. *Ann. Rev. Physiol* 62: 413 – 435
12. Caprio, S., Tamborlane, W. V., Silver D. et al (1996) Hiperleptinemia: an early sign of juvenile obesity. Relations to body fat depots and insulin concentration. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 271: E626 – E630
13. Welt, C. R., Chan, J. L., Bullen J. et al (2004) Recombinant human leptin in woman with hypothalamic amenorrhea. *New Eng J Med* 351:987 – 997
14. Cuppler, W. A., (2003) Addressing leptin resistance. *Am. J. Physiol Reg Integ Comp Physiol* 284 R86
15. Unger, R. H., (2003) The physiology of liporegulation. *Ann. Rev. Physiol* 65: 333 – 347
16. Ahima, R. S. (2004) Body fat, leptin and hypothalamic amenorrhea. *N. Eng J Med* 351: 959 – 962
17. Watanobe, H. (2002) Leptin directly acts within the hypothalamus to stimulate gonadotropin – releasing *in vivo* in rats. *J. Physiol* 545: 255 – 268
18. Welt, C. K., Chan; J. L., Bullen J. et al (2004) Recombinant human leptin in woman with hypothalamic amenorrhea. *N Eng J Med* 351:987-997
19. Banks, W. A. & Farrell, C. L. (2003) Impaired transport of leptin across the blood – brain barrier in obesity is acquired and reversible. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 285: E10 – E15
20. Cammisotto, Ph G., Gilinas Y., Deshases, Y & Bukowiecki, L. J. (2003) Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acids. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 285: E521 – E526
21. Brunn, J. M., Lihn, A. S., Verdich C. et al (2003) Regulation of adiponectin by adipose-tissue-derived cytokines: *in vivo* and *in vitro* investigations in humans. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 285: E527 – E533
22. Lihn, A.S., Ostergård, T., Nyholm, B. et al (2002) Adiponectin expression in adipose tissue is reduced in first degree relatives of type 2 diabetic patients. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 284: E443 – E448
23. Goldstein, B. J. & Scalia R. (2004) Adiponectin: a novel linking adipocytes and vascular function. *J Clin End Metab* 89: 2563 – 2568

24. Guerre-Milo, M. (2004) Adipose tissue and adipokines: far better or worse. *Diabetes Metab* 30: 13 – 19
25. Albright, A. L. & Steen, J. S. (1998) Adipose tissue. *Encyclopedia of sports Medicine and Science*, May
26. Fliers, E., Kreier, F., Voshel P. J. et al (2003) White adipose tissue: getting nervous. *J of NeuroEndocrinol* 15: 1005 – 1010
27. Campfield, L. A., & Smith, F. J. (2002) Blood glucose dynamics and control of meal initiation: a pattern detection and recognition theory. *Physiol Rev.* 83:25 – 58
28. Kershaw, E. & Flier, J. S. (2004) Adipose tissue as an endocrine organ *J Clin Endoc Metab* 89: 2548 – 2556
29. Castro, J. M. & Plunket, S. (2002) A general model of intake regulation. *Neuroscience and behavior Reviews* 26: 581 – 595
30. Rodgers, R. J., Ishil, Y, Halford J. C. G., & Blundel (2002) Orexins and appetite regulation. *Neuropeptides* 36: 303 – 325
31. Smith, G. P. (2002) Pavlov and integrative physiology. *Am. J. Physiol Integrative Comp Physiol* 279: R743 – R755
32. Taylor, M. M. & Samson, W. K. (2003) The other side of the orexins: endocrine and metabolic actions. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 284: E13 – E17
33. Ehmke, H. & Just A. (2003) The orexins: linking circulatory control with behavior. *Am. J. Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285: R519 – R521
34. Yeomans, R. R., Blundell, J. E., Leshem, M. (2004) Palatability: response to nutritional need – free stimulation of appetite? *Brit J. Nutrition* 92 suppl. 1; S3 – S14
35. St – Pierre, D. H., Wang, L. & Taché Y. (2003) Ghrelin: a novel player in the gut – brain regulation of growth hormone and energy balance. *News Physiol Sci* 18: 242 – 246
36. Fujino, K., Imi, A., Asakawa et al (2003) Ghrelin induces fasted motor activity of gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J. Physiol* 550: 227 – 240
37. Koutkia, P. Canavan, B., Breu, J. et al (2004) Nocturnal ghrelin pulsatility and response to growth hormone secretagogus in healthy men. *Am. J. Physiol* 287: E506 – E512
38. Dzaja, A., Dalal M. A., Himmerich H. et al (2004) Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 286: E963 – E967
39. Flanagan, D.E., Evans M. L. Monsod, T. P. et al (2003) The influence of insulin in circulating ghrelin. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 284: E313 – E316
40. Weikel, J. C., Wichniak, A., Ising, H et al (2003) Ghrelin promotes slow wave sleep in humans. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab* 284:E407 – E415
41. Cuppler, W. A. (2003) The motivated hypothalamus. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 284: R1375
42. Seeley, R. J. & Moran T. H. (2002) Principles for interpreting interactions among multiple systems that influence food intake *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 283: R46 – R53
43. Sorensen L. B., Moller F., Flint, M. et al (2003) Effect of sensory perception of foods on appetite and food intake: a review of studies on humans. *International J of Obesity* 27: 1152 – 1166
44. Neves Soares, A.L.F. (2002) Factores anorexigénicos. *Arq de Medicina* 16 (Supl 8) 17 – 23
45. Wynne, K. Stanley S. R. Bloom S. (2004) The gut and regulation of body weight. *J Clin Endoc Metab* 89, E2576 – E2582
46. Batterhem, R.L., Cohen, M.A., Elir, S.A. et al (2003) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3.36 *N Eng J Med* 349: 941 – 948
47. Neary, N. M., Goldstone, A.P., & Bloom S.R. (2004) Appetite regulation: from the gut to the hypothalamus. *Clin Endoc* 60: 153 – 160
48. Korner, J. & Leibel R. L. (2003) To eat or not to eat – How the gut talks to the brain. *N Eng J Med* 349,10
49. Reidelberger, R.D., Castellanos D. A. & Hulce, K. M. (2003) Effects of peripheral CCK receptor blockade on food intake in rats. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol* 285: R429 – R437
50. Lin, H., Neevel, C., Chen, P-S et al (2003) Slowing of intestinal transit by fat or peptide YY depends on β -adrenergic pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285: G1310 – G1316
51. Rayner, C. K., Park H. S., Doren, S.M., et al (2000) Effects of cholecystokinin on appetite and pyloric motility during physiological hyperglycemia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 278: G98 – G104

52. Reidelberger, R. D., Kelsey, L. & Heinman, D. (2001) Effects of amylin-related peptides on food intake meal patterns and gastric emptying in rats. *Am J Physiol Int Comp Physiol* 282: R1395 – R1404
53. Ahima R. S. & Glier, J. S. (2000) Leptin. *Ann Rev Physiol* 62: 413 - 437
54. Ahima R. S. & S. Y. Osei (2004) Leptin signaling. *Physiology & Behavior* 81: 223 – 241
55. Dias – Rebelo, H. M. (2002) Ação da leptina na obesidade. *Arq de Medicina* 16 (Supl 7): 21 – 25
56. Levy, J., Gyarmati, J., Lesko, F. M. (2000) Dual regulation of leptin secretion: intracellular energy and calcium dependence of regulated pathway. *Am. J. Physiol Endocrinal Metab* 278: E892 – E901
57. Matsumura, K., Abe I., Tsuchihashi T. & Fujishima, M. (2000) Central effects of leptin on cardiovascular and neurohormonal responses in conscious rabbits. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 278: R1314 – R1320
58. Kukkonen, J. P., Holmquist T., Ammou S. & Åkerman C. O. (2002) Functions of the orexinergic/hypocretinergic system. *Am. J. Physiol Cell Physiol* 283:C1567 – C1591
59. Levin, B. E. & Routh, V. H. (1996) Role of the brain in energy balance and obesity. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 271: R491 – R500
60. Tordoff, M. G. (2002) Obesity by choice: The powerful influence of nutrient availability on nutrient intake. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 282: R1536 – R1539
61. Cupples, W.A. (2002) Integrating the regulation of food intake. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 283: R356 – R357
62. Cupples, W.A. (2003) Regulating food intake. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 284: R652 – R654
63. Cupples, W.A. (2003) Peptides that regulate food intake. *Am. J. Physiol Reg Int Comp Physiol* 284: R1370 – R1374
64. Renold, A. E. & Cahill Jr, G. F. Adipose tissue (Section 5) *Handbook of physiology*. American Physiological Society, 1965