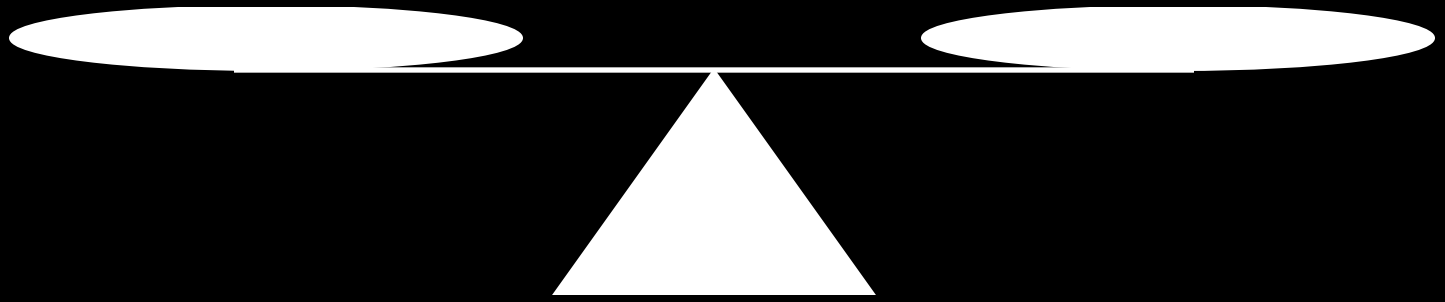
Regulação do comportamento alimentar

Prof. José Donato Junior

Departamento de Fisiologia e Biofísica, ICB/USP

Balanço energético → regulação ponderal

INGESTÃO CALÓRICA **GASTO ENERGÉTICO**



1) Quando a ingestão calórica é **maior** que o gasto energético ocorre **ganho de peso** (acúmulo da energia excedente na forma de gordura corporal)

2) Quando a ingestão calórica é **menor** que o gasto energético ocorre **perda de peso** (consumo das reservas endógenas para suprir a demanda)

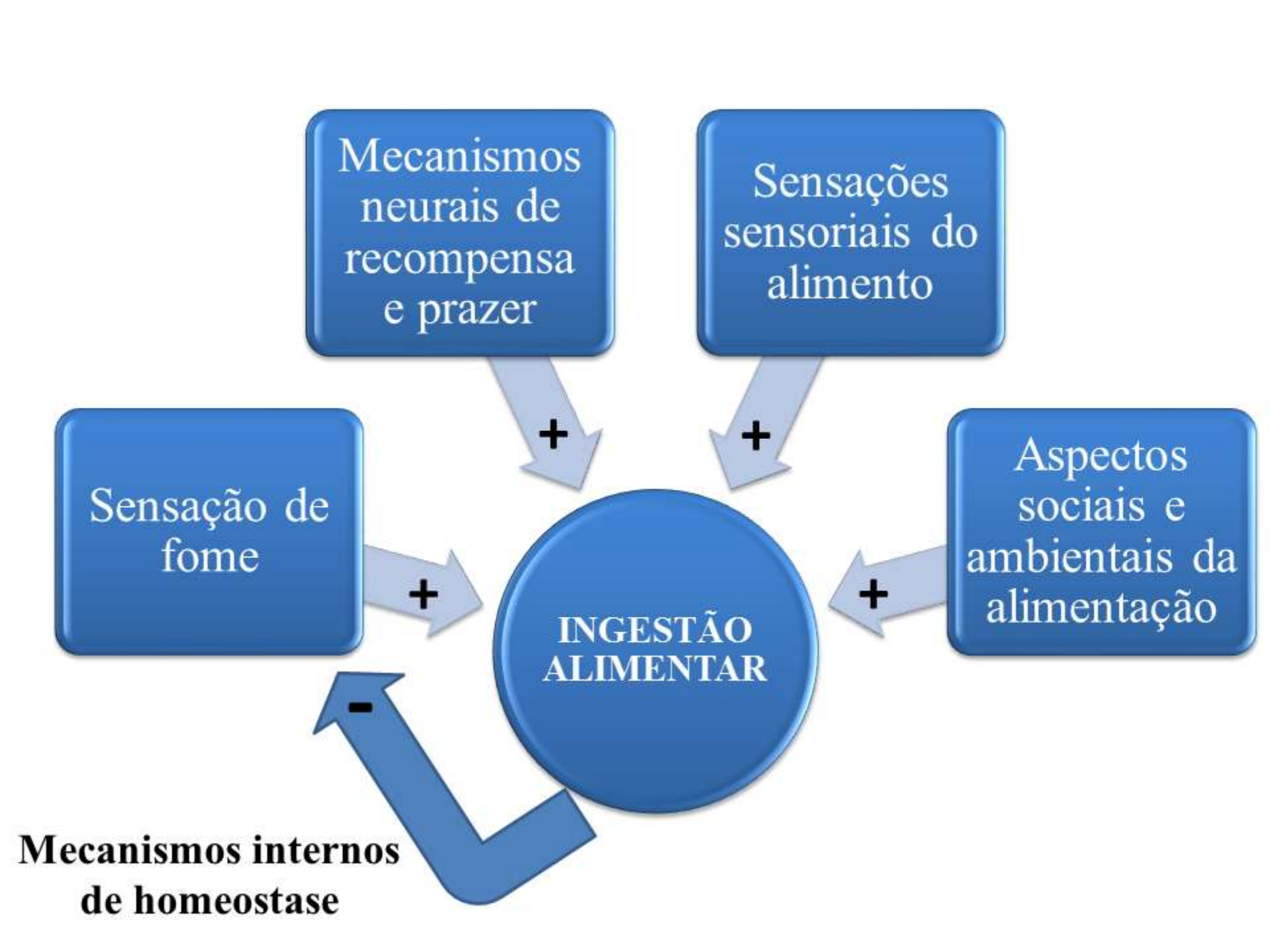
Precisão do organismo!

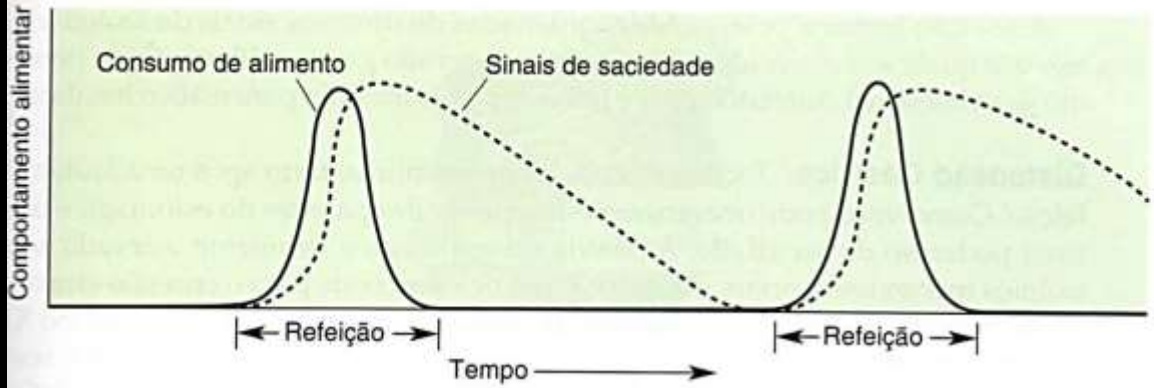
- 1 grama de gordura = 9 kcal
- Gasto energético diário de um indivíduo adulto = ~ 2500 kcal
- Situação hipotética: ingestão de 2550kcal (+2%)
- Em 1 ano
  - +50 kcal/dia X 365 dias
  - 18250 kcal ÷ 9 kcal/g = ~ 2 kg

Genética

Ambiente

Balanço energético


Mecanismos neurais de recompensa e prazer
Sensações sensoriais do alimento
Sensação de fome
Aspectos sociais e ambientais da alimentação
+
+
+
+
INGESTÃO ALIMENTAR
-
Mecanismos internos de homeostase



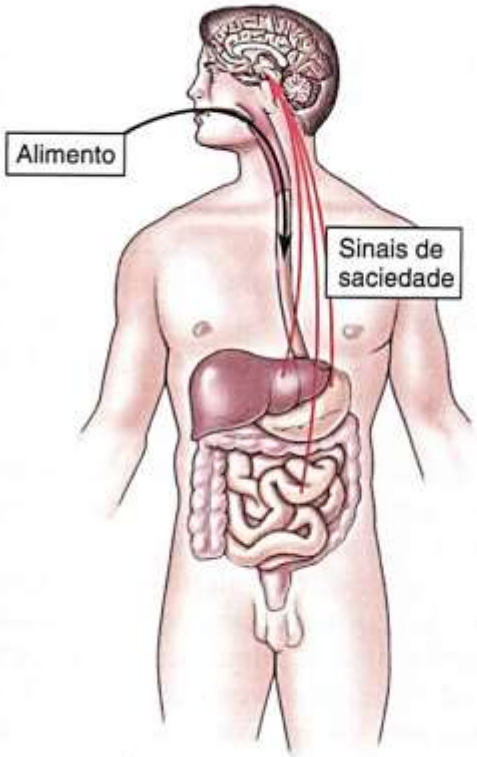
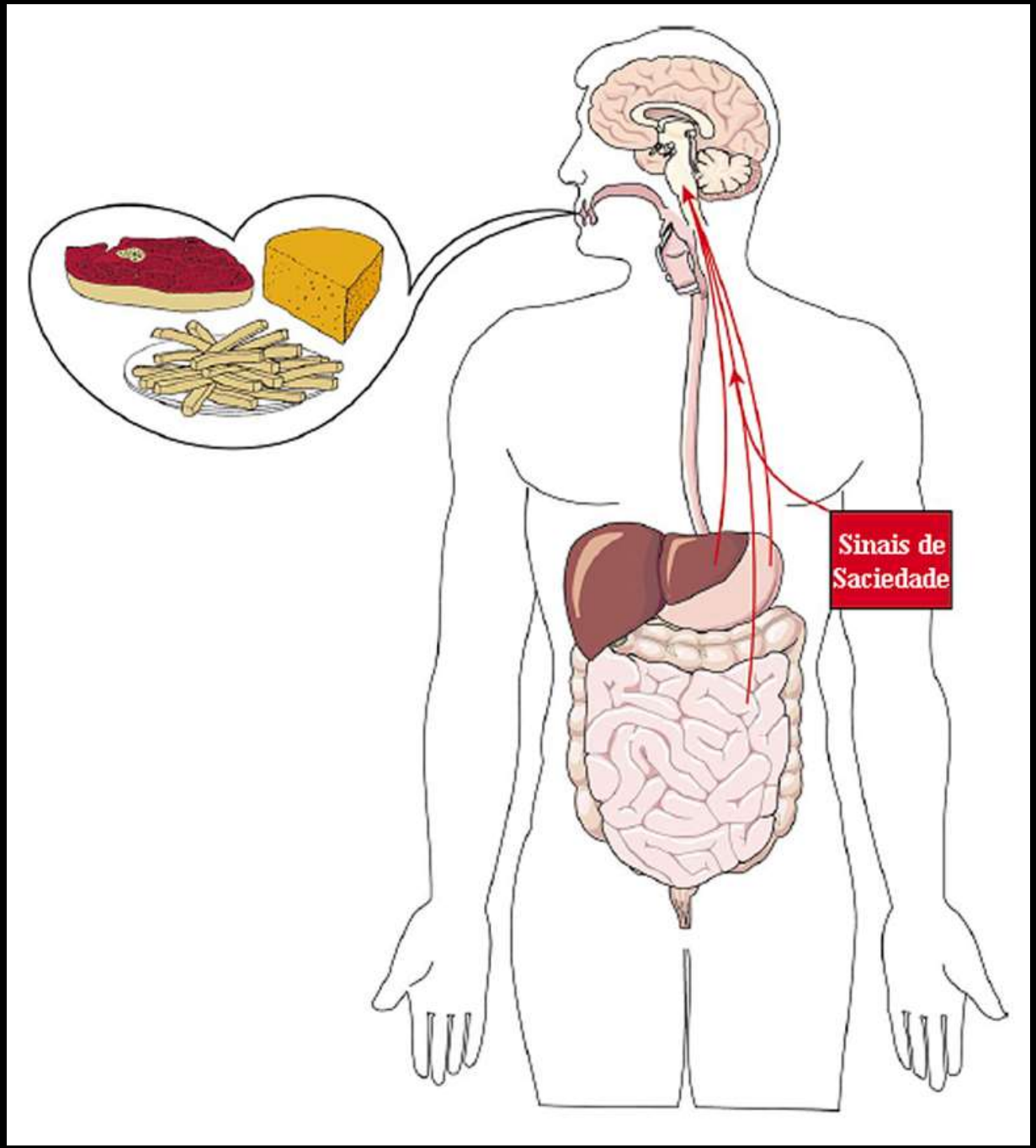


Figura 16.11
Modelo hipotético para a regulação a curto prazo do comportamento alimentar. Este gráfico mostra uma possível maneira de regular o consumo de alimento por meio de sinais de saciedade, os quais surgem em resposta à ingestão de comida. Quando os sinais de saciedade estão elevados, o consumo de alimento é inibido. Quando os sinais de saciedade caem para zero, a inibição desaparece e o consumo de alimento prevalece.



1. **Nutrientes**
2. **Via neural**
   - ***Nervo vago***
3. **Via endócrina**

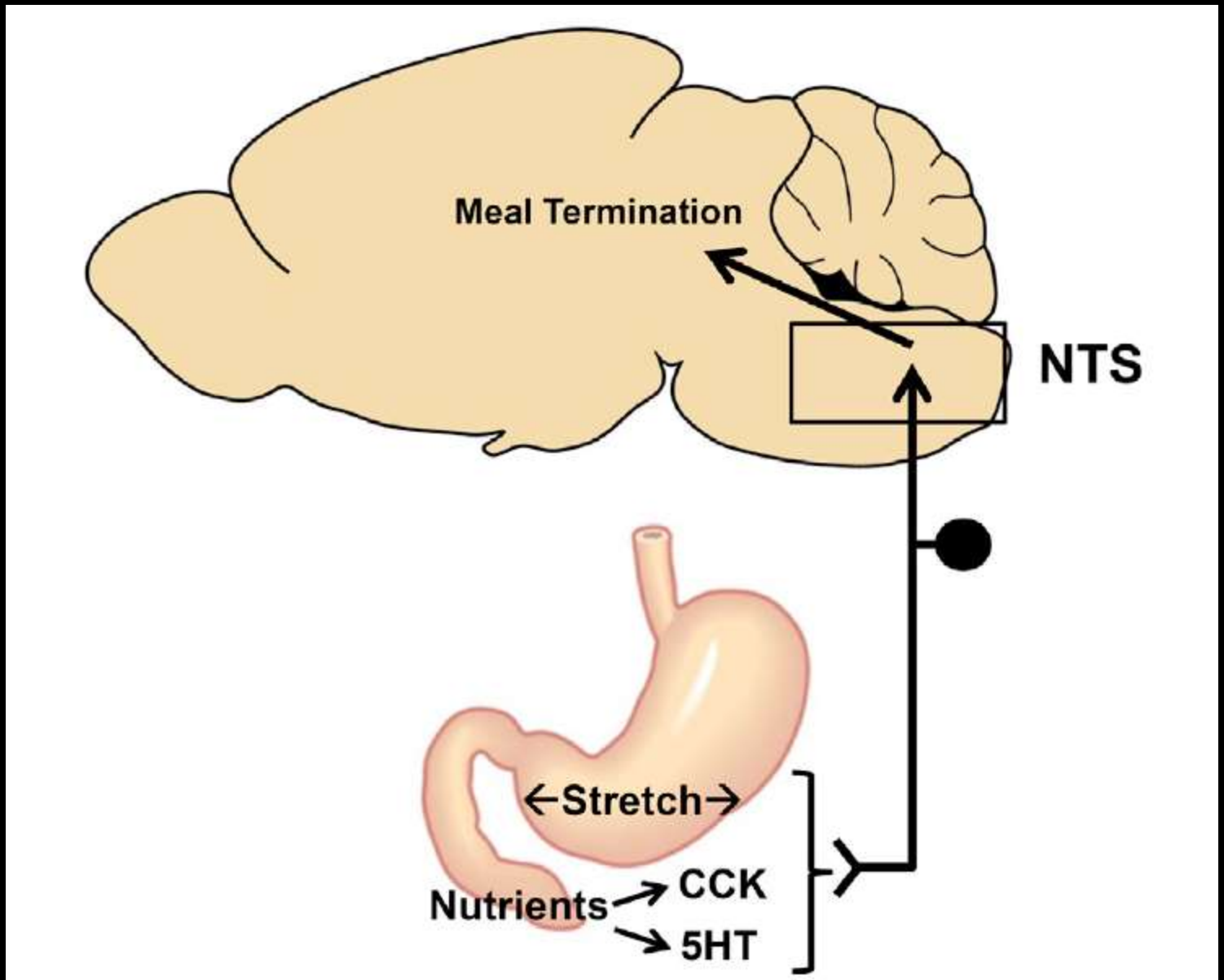


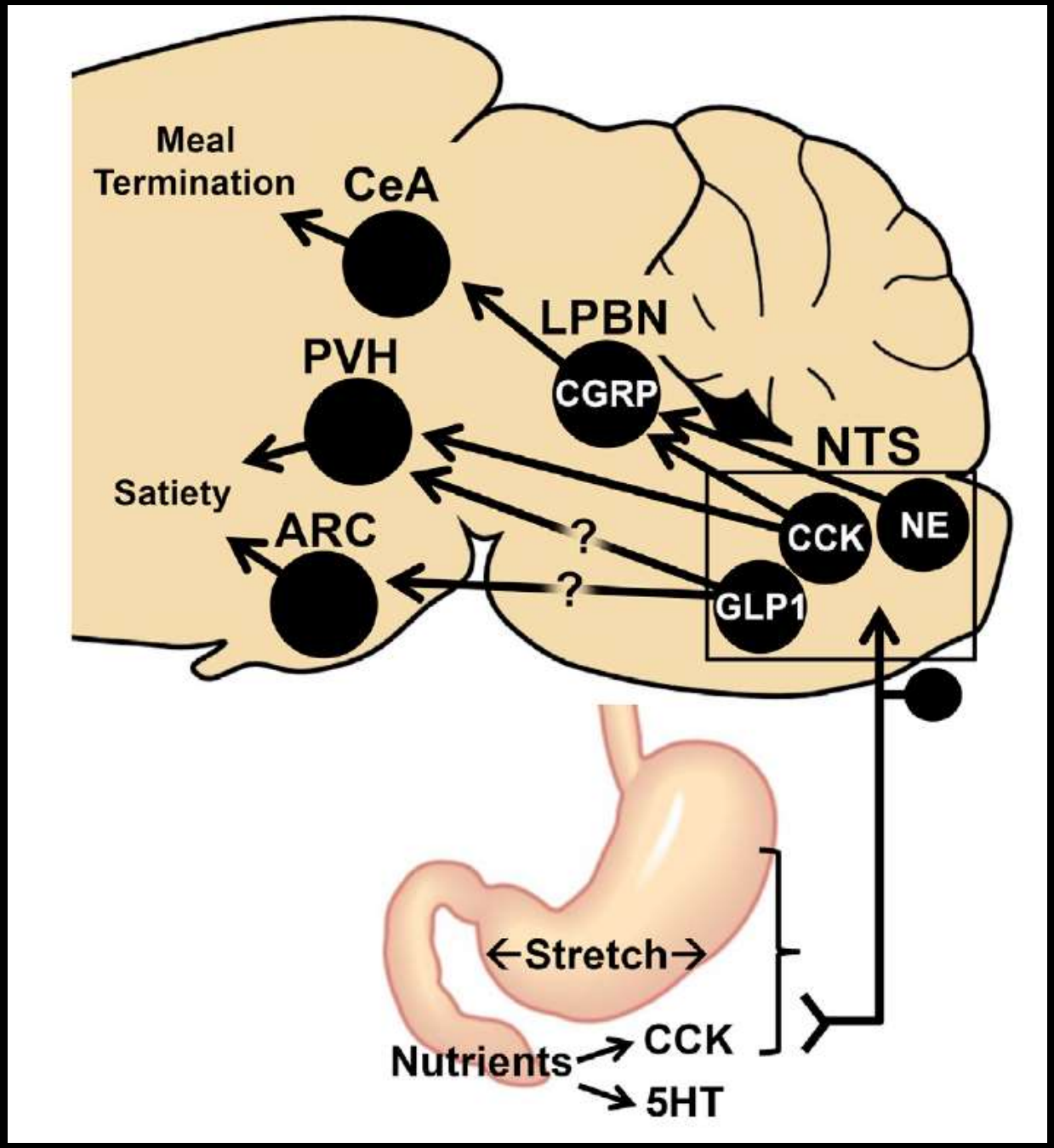
Figure 3. Satiation and the Role of the Afferent Vagus Nerve and NTS

Glossário – Núcleos encefálicos

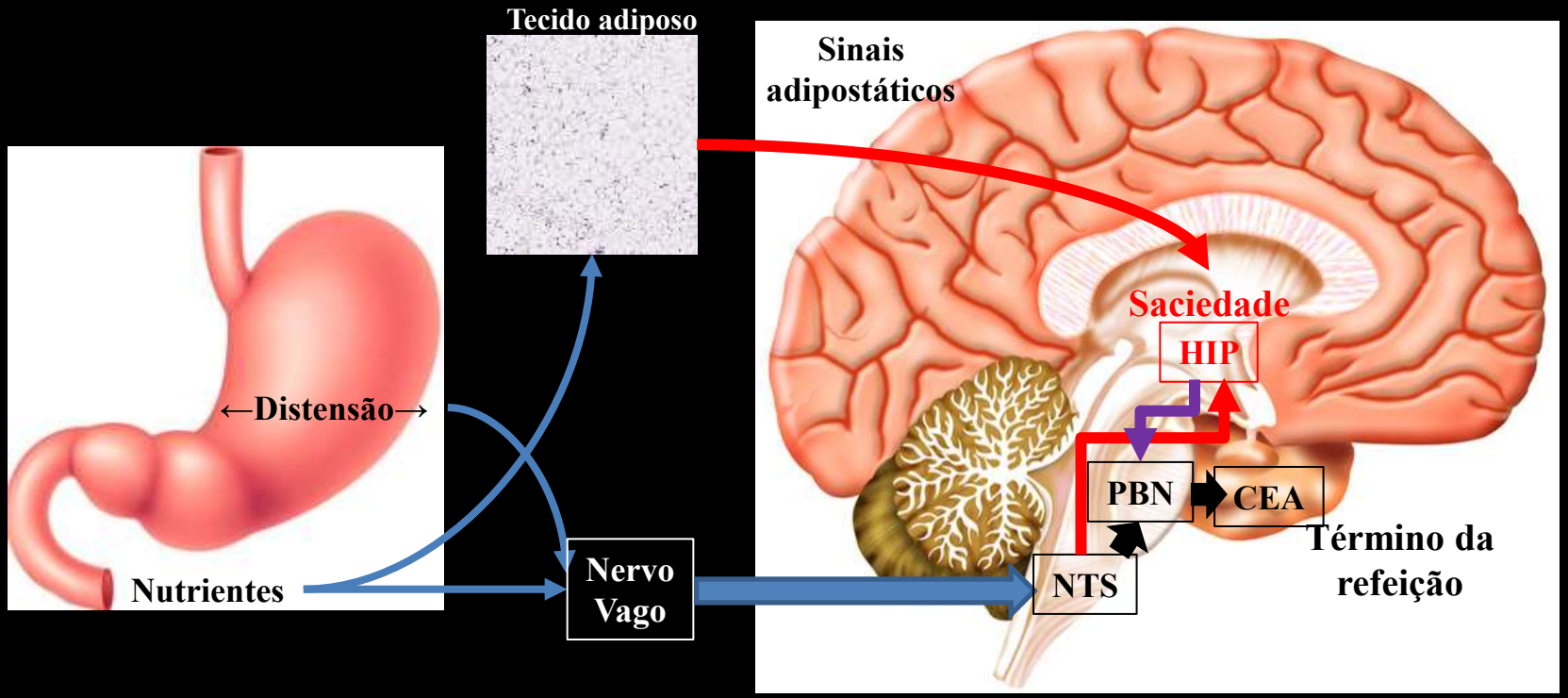
- Arc ou ARH → núcleo arqueado do hipotálamo
- LHA → área hipotalâmica lateral
- NTS → núcleo do trato solitário
- PVN ou PVH → núcleo paraventricular do hipotálamo
- VMH → núcleo ventromedial do hipotálamo
- VTA → área tegmentar ventral
- LPBN → núcleo parabraquial lateral
- CEA → núcleo central da amígdala

Glossário – Neuropeptídeos

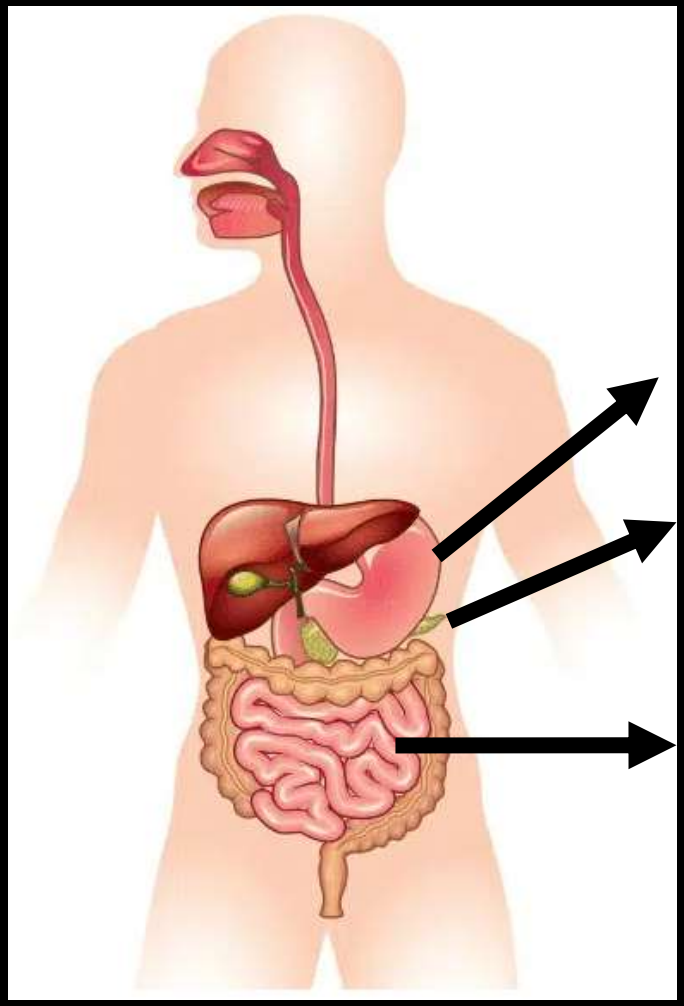
- AgRP → peptídeo relacionado à agouti
- NPY → neuropeptídeo Y
- MCH → hormônio concentrador de melanina
- Orexina (hipocretina)
- POMC → pró-opiomelanocortina
- α-MSH → hormônio estimulante de α-melanócitos
- MC4R → receptor de melanocortinas do tipo 4
- CCK → colecistocinina
- 5-HT → serotonina


Meal
Termination
CeA
LPBN
PVH
CGRP
NTS
Satiety
ARC
?
?
CCK
NE
GLP1
←Stretch→
Nutrients
CCK
5HT

Processamento cerebral dos sinais de saciedade provenientes do trato digestório



Abreviações: CEA, núcleo central da amígdala; HIP, hipotálamo; NTS, núcleo do trato solitário; PBN, núcleo parabraquial



Hormônios gastrintestinais que regulam a ingestão alimentar

Grelina ➔ ↑ fome; ↑ secreção do hormônio do crescimento

Insulina ➔ ↓ fome; ↓ glicemia
Polipeptídio pancreático (PP) ➔ ↓ fome

Colecistocinina (CCK) ➔ ↓ fome; ↓ esvaziamento gástrica
GLP-1 ➔ ↓ fome; ↑ secreção de insulina (incretina)
Polipeptídio YY (PYY) ➔ ↓ fome; ↓ motilidade intestinal
Oxintomodulina ➔ ↓ fome; ↓ motilidade gástrica

Podem agir diretamente no cérebro ou indiretamente por meio de terminações nervosas sensoriais (por exemplo, via nervo vago)

Carboidratos

↓ grelina

↔

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

↑ Insulina

Lipídeos

↓ grelina

↑ CCK

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

↑ Insulina

Proteínas

↔

↑ CCK

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

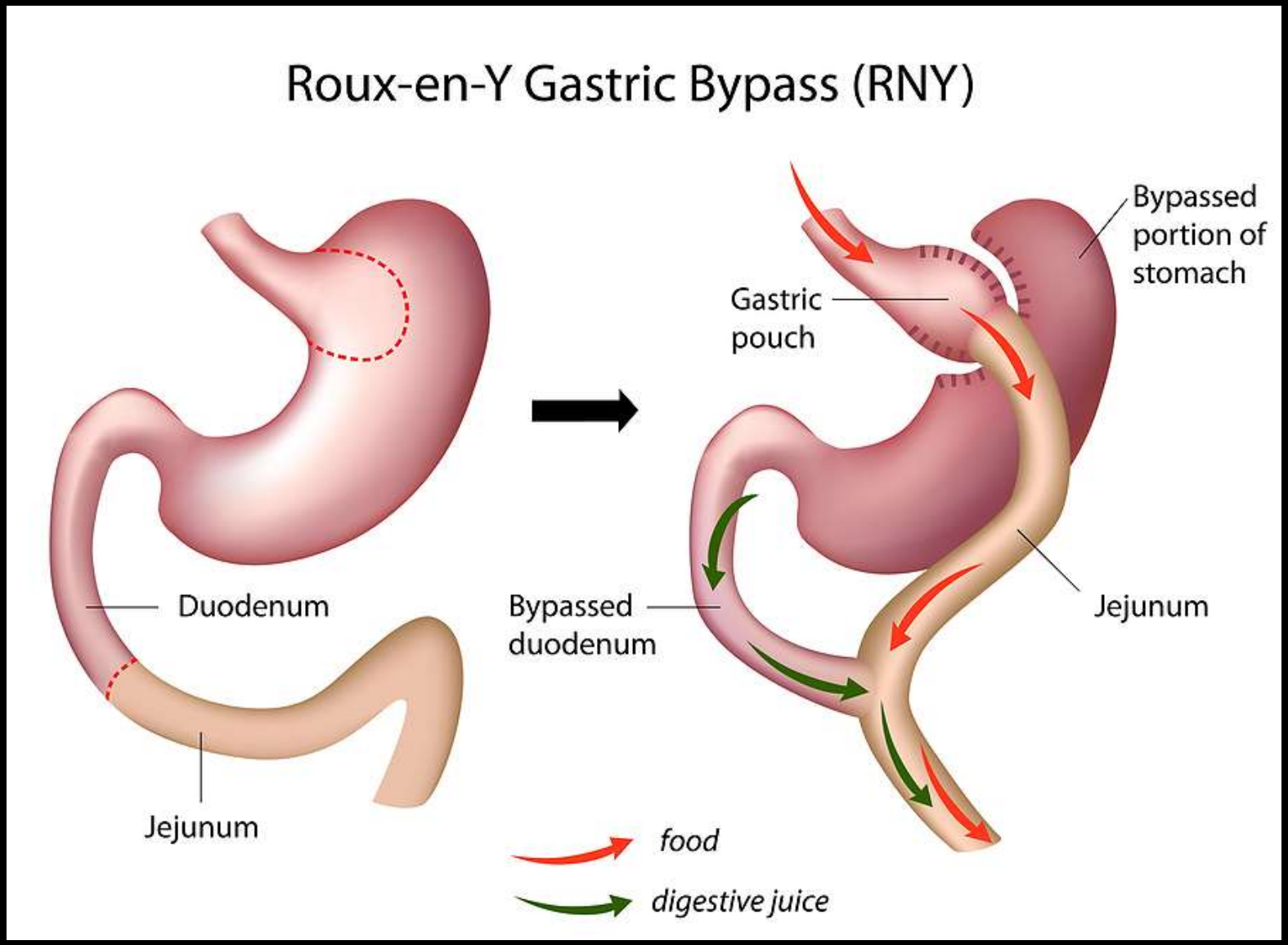
↑ Insulina

Fármacos no tratamento da obesidade (e diabetes) relacionados ao trato digestório

- Orlistate → inibição da lipase pancreática e absorção de gordura

- Exenatida → agonista de GLP-1R (primeira geração)
- Liraglutide → agonista de GLP-1R
- Dulaglutida → agonista de GLP-1R
- Semaglutida → agonista de GLP-1R – Ozempic®
- Tirzepatida → agonista duplo dos receptores de GLP-1 e GIP (peptídeo inibidor gástrico) – Mounjaro®

Cirurgia bariátrica



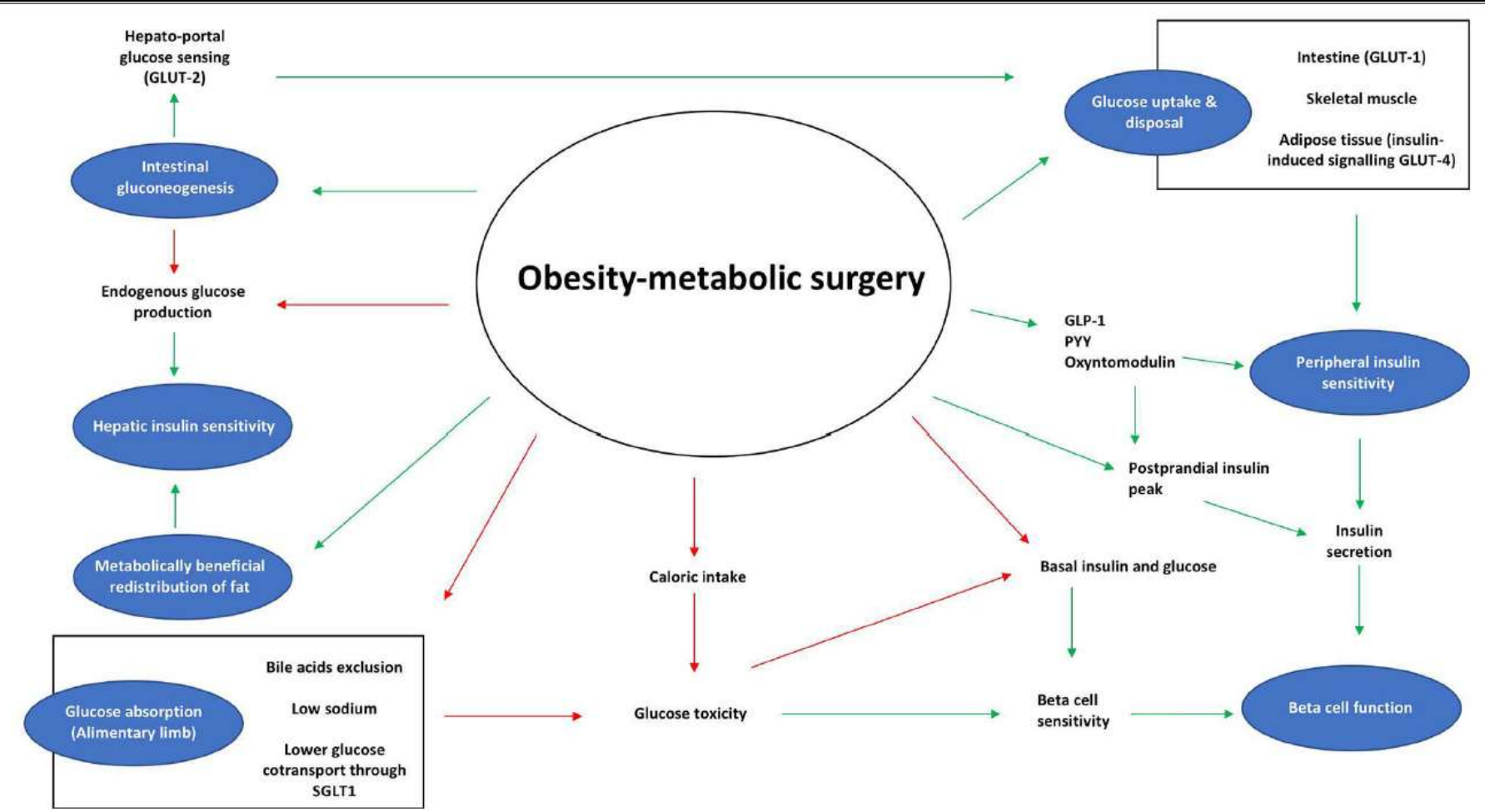
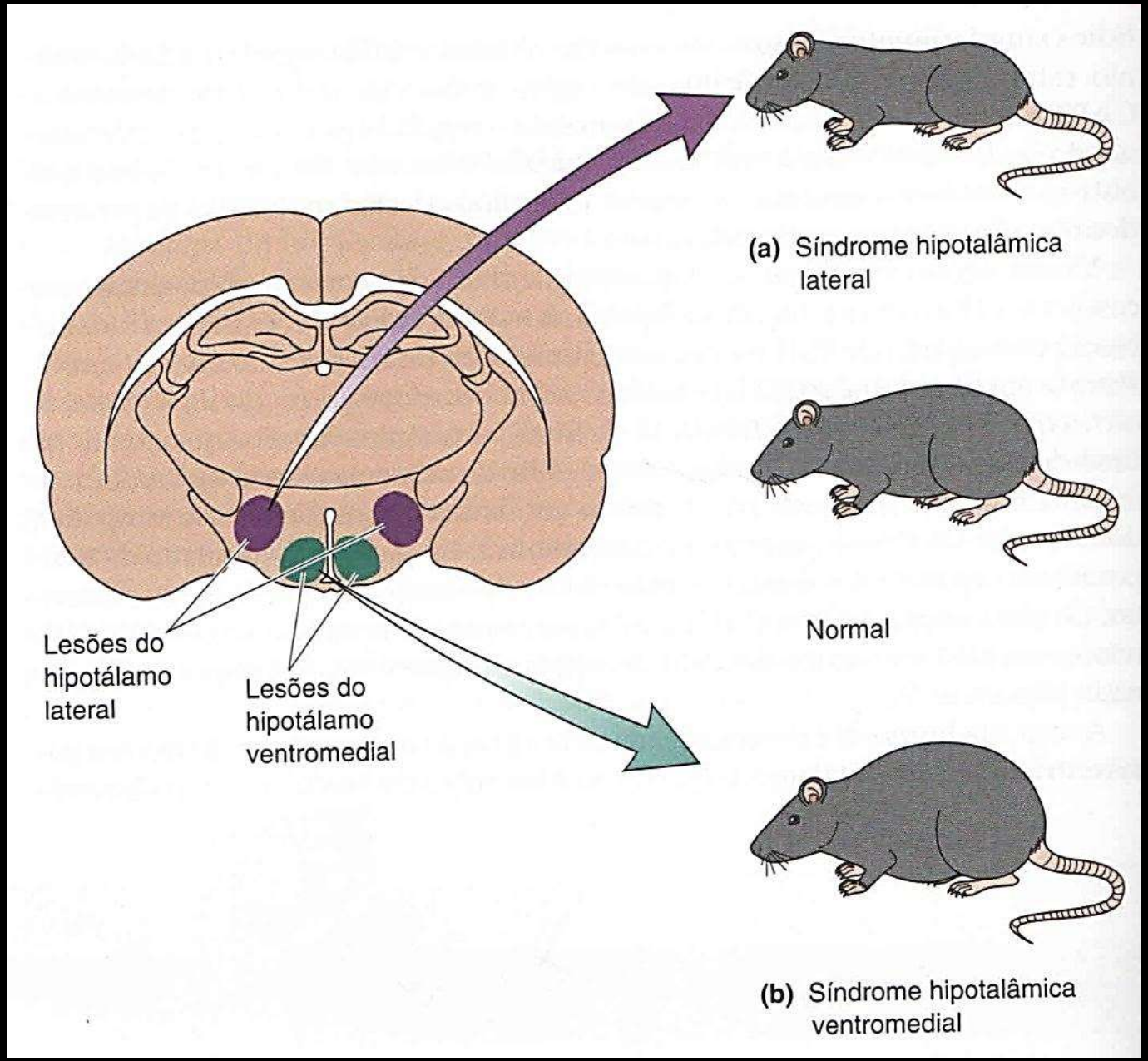


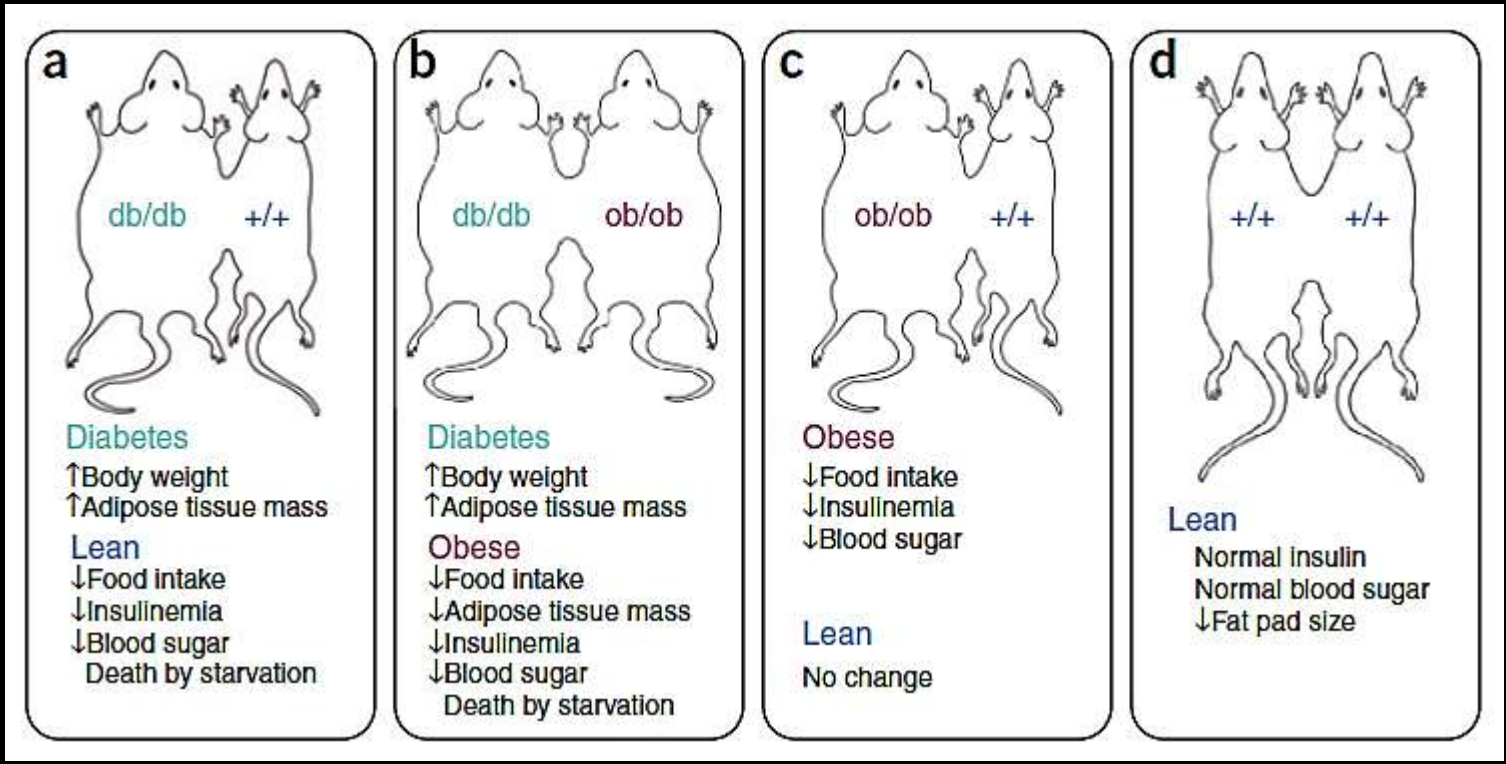
FIGURE 1 | Effects of metabolic surgery on glucose homeostasis. Diabetes remission results from improvements in β-cell function, insulin sensitivity, and changes within the adipose tissue and the gut. Red arrows, represent an inhibitory effect; Green arrows, represent a stimulating effect.

Perez-Pevida, B., et al. (2019). Front Endocrinol (Lausanne) **10**: 641.

Hipotálamo e regulação do peso

- Início do século XX
  - Lesões do hipotálamo causam obesidade
- Décadas de 40 a 60
  - Lesões eletrolíticas em áreas hipotalâmicas específicas
  - Centro da fome → área hipotalâmica lateral
  - Centro da saciedade → núcleo ventromedial do hipotálamo


(a) Síndrome hipotalâmica lateral
Normal
Lesões do hipotálamo lateral
Lesões do hipotálamo ventromedial
(b) Síndrome hipotalâmica ventromedial


a
db/db
+/+
Diabetes
↑Body weight
↑Adipose tissue mass
Lean
↓Food intake
↓Insulinemia
↓Blood sugar
Death by starvation
b
db/db
ob/ob
Diabetes
↑Body weight
↑Adipose tissue mass
Obese
↓Food intake
↓Adipose tissue mass
↓Insulinemia
↓Blood sugar
Death by starvation
c
ob/ob
+/+
Obese
↓Food intake
↓Insulinemia
↓Blood sugar
Lean
No change
d
+/+
+/+
Lean
Normal insulin
Normal blood sugar
↓Fat pad size

Leptina e regulação do balanço energético

Zhang et al., 1994, Nature **372**: 425-432

FIG. 1. Effects of recombinant human leptin treatment in leptin deficiency.

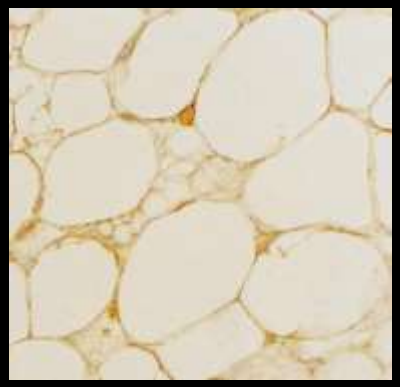
Farooqi et al., 2006, Endocr Rev 27: 710-718

Mudança no Balanço Calórico

↓ Ingestão calórica
↑ Gasto energético
Ação Endócrina e no Metabolismo

Alteração composição corporal

LEPTINA



BALANÇO ENERGÉTICO
COMPOSIÇÃO CORPORAL

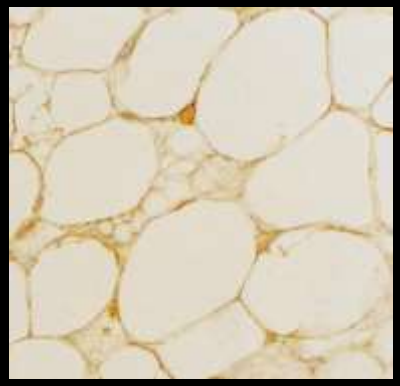
Leptina

Receptor de leptina

Neurônios

Hipotálamo

LEPTINA



Regulação do(a):

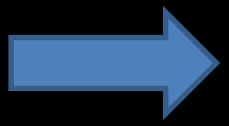
Sensação de fome

Gasto energético

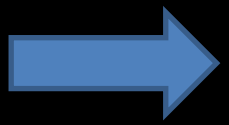
Sistema endócrino

Qual é a função da leptina?

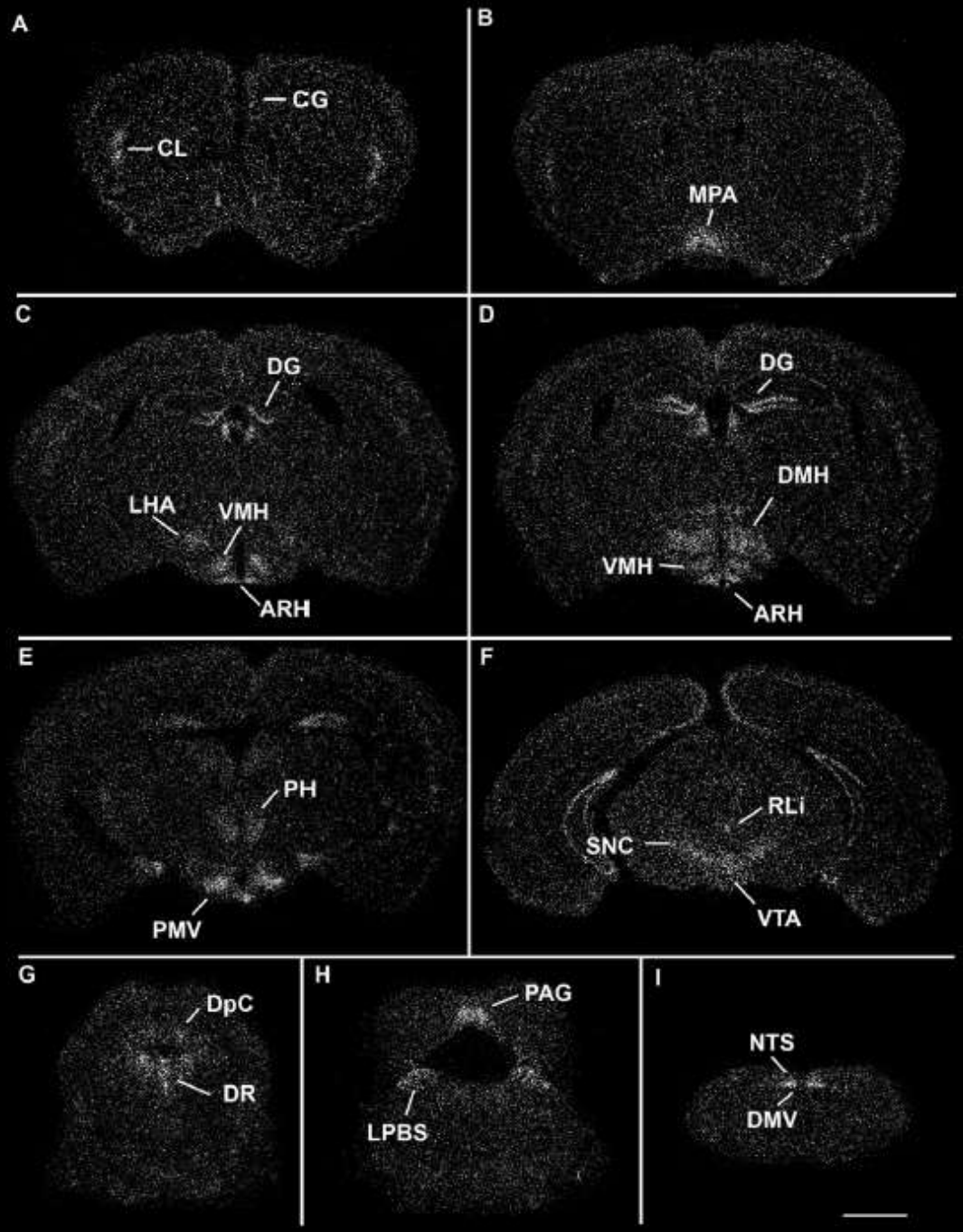
Qual é a função da leptina?

↑ Leptina 

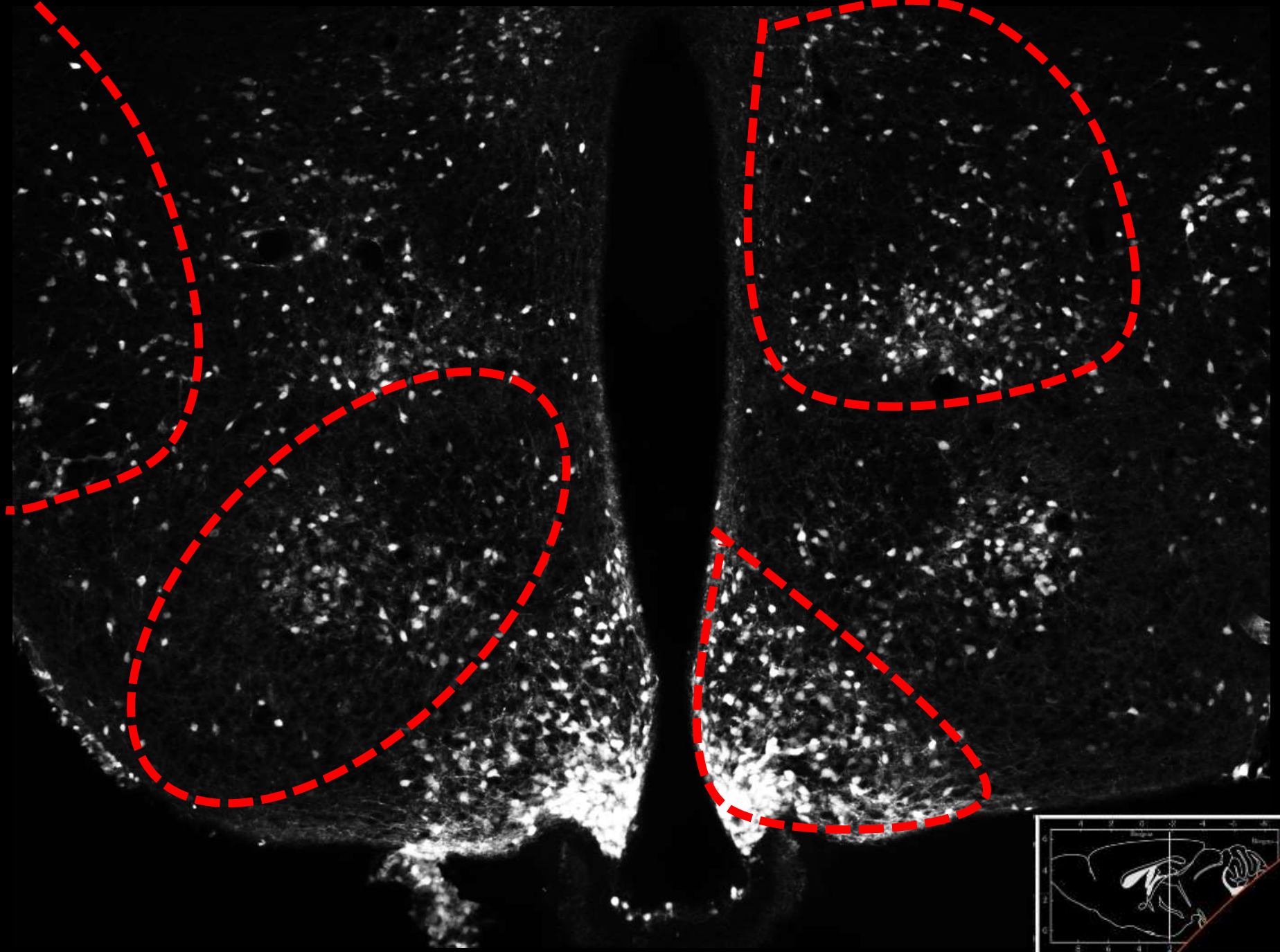
- Redução na sensação de fome
- Aumento do gasto energético
- Aumento da oxidação de lipídeos

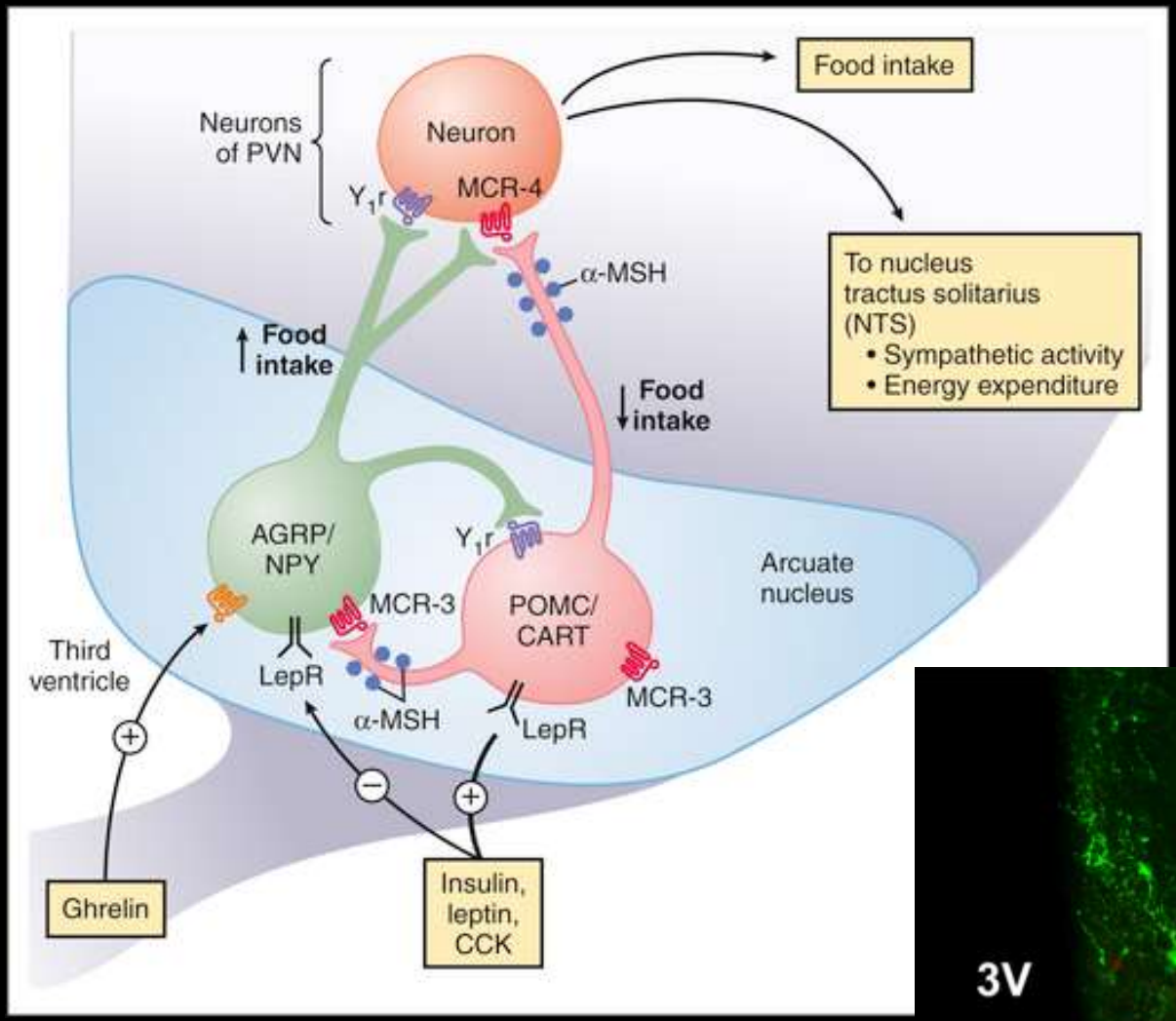
↓ Leptina 

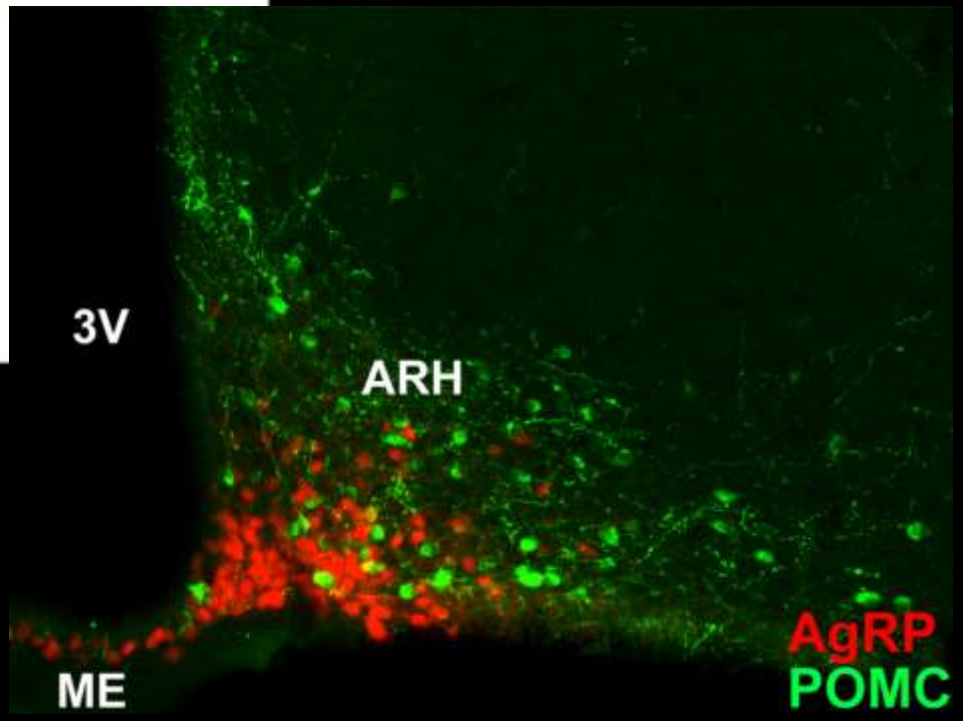
- Aumento na sensação de fome
- Diminuição do gasto energético
  - ✓ Supressão de funções que gastam energia
- Alterações neuroendócrinas diversas
  - ✓ Com o intuito de poupar energia
- Supressão da função imunológica



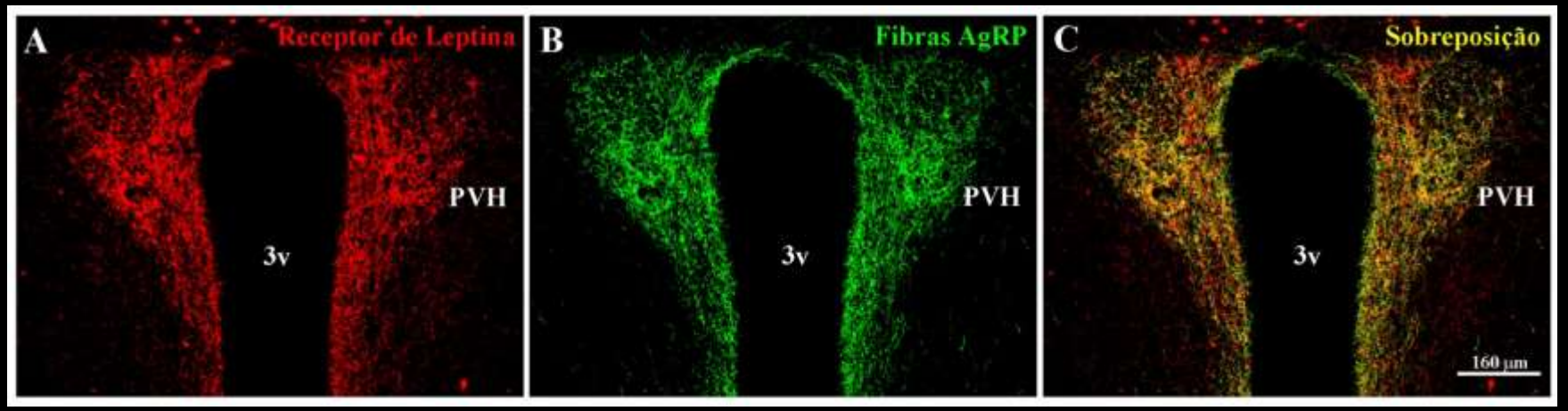
Scott, M. M., J. L. Lachey, et al. (2009). "Leptin targets in the mouse brain." J Comp Neurol 514(5): 518-532.




Food intake
Neurons of PVN
Neuron
MCR-4
Y_1r
α-MSH
To nucleus tractus solitarius (NTS)
• Sympathetic activity
• Energy expenditure
Food intake
Food intake
AGRP/ NPY
Y_1r
Arcuate nucleus
MCR-3
POMC/ CART
Third ventricle
LepR
α-MSH
LepR
MCR-3
Ghrelin
Insulin, leptin, CCK

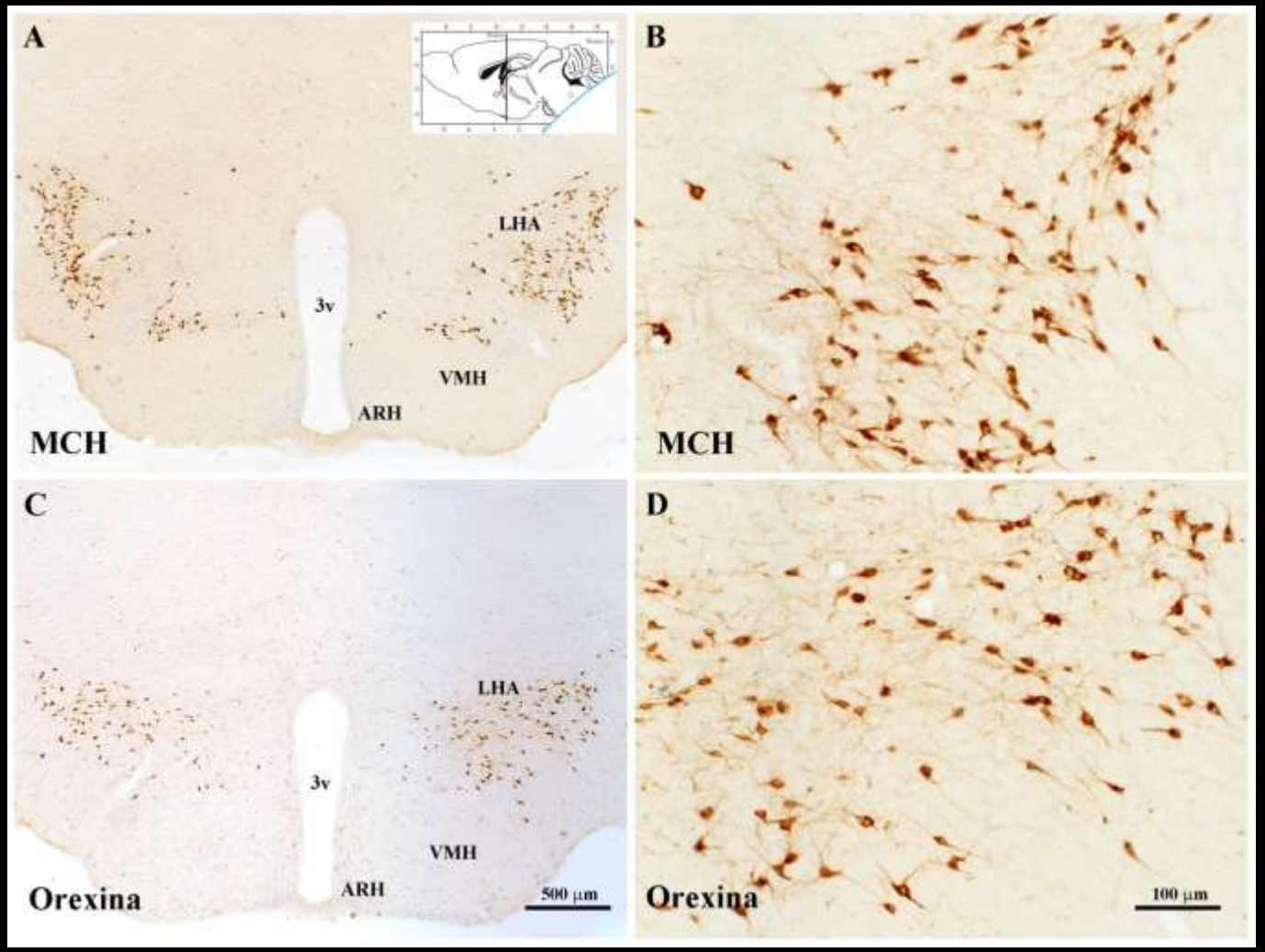

3V
ARH
ME
AgRP
POMC

Neurônios de 2ª ordem influenciados pela leptina – núcleo paraventricular do hipotálamo

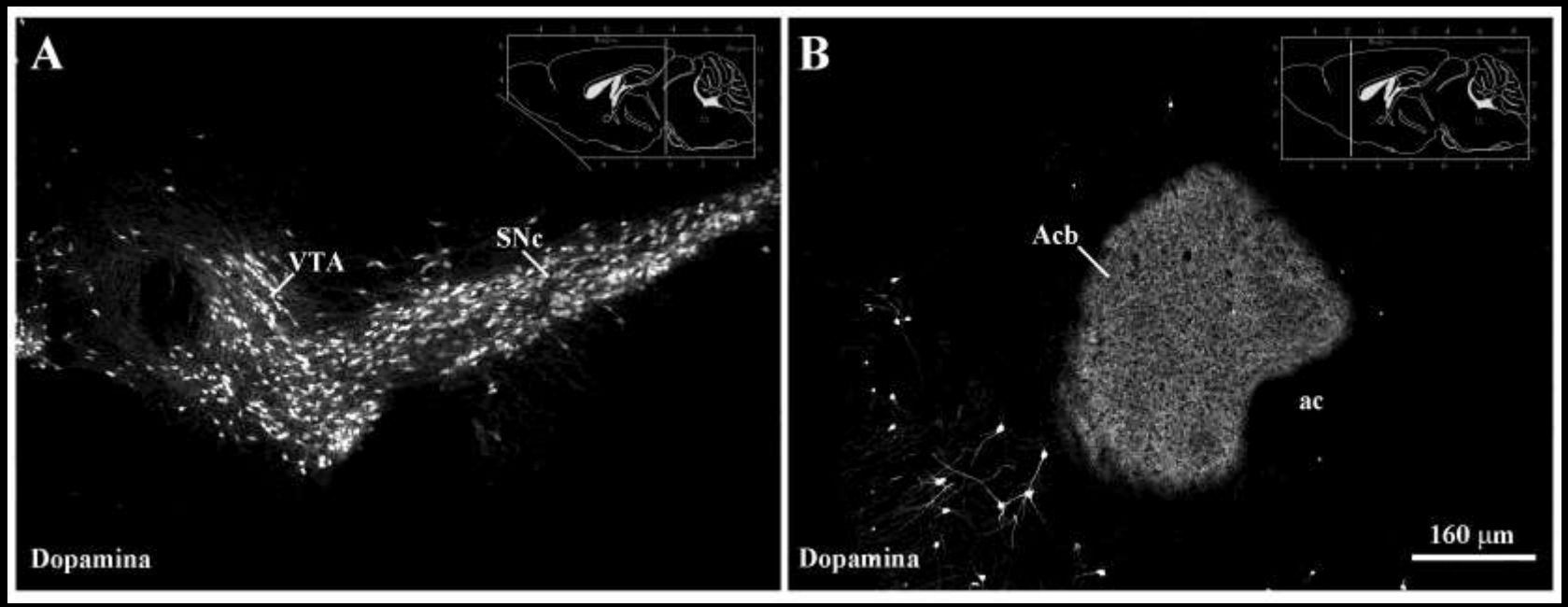


- Controle do comportamento alimentar
- Controle de sistemas endócrinos (hormônios da tiróide e adrenal, ocitocina e vasopressina)
- Controle do sistema nervoso autonômico (simpático e parassimpático)

Neurônios de 2ª ordem influenciados pela leptina – área hipotalâmica lateral



Via dopaminérgica mesolímbica – regulação da motivação



Food Reward in the Absence of Taste Receptor Signaling

Ivan E. de Araujo,[1,5,8,*] Albino J. Oliveira-Maia,[1,6,7,8] Tatyana D. Sotnikova,[4] Raul R. Gainetdinov,[4] Marc G. Caron,[4] Miguel A.L. Nicolelis,[1,3,5] and Sidney A. Simon[1,2,5]

Neuron 57, 930–941, March 27, 2008

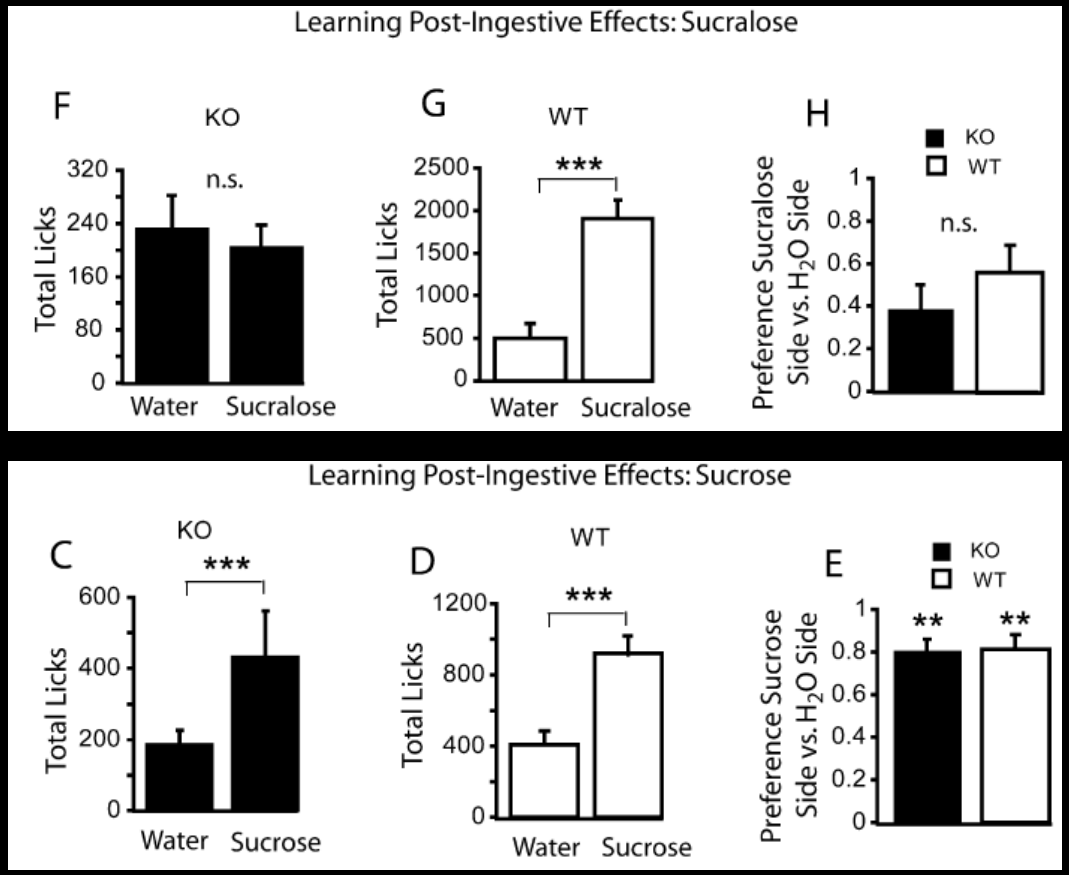
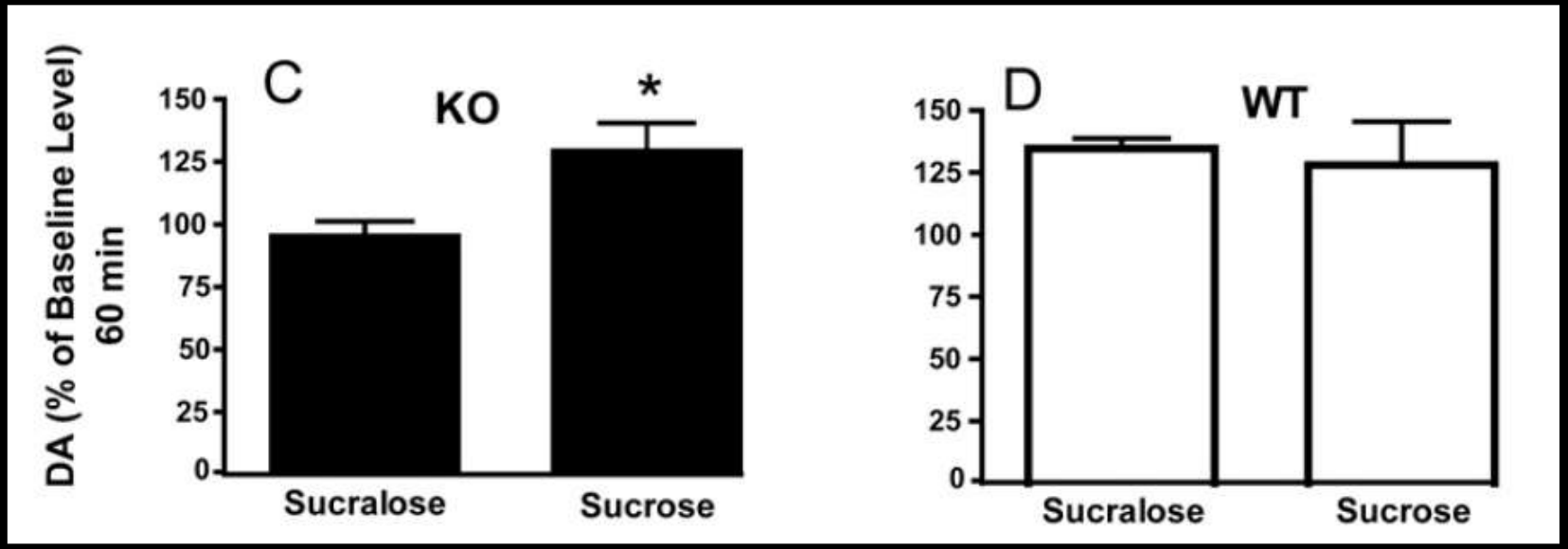


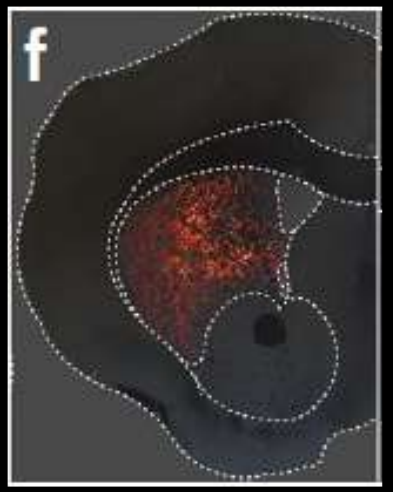
Figure 3. NAcc Dopamine Levels Increase in Response to Sucrose, but Not Sucralose, Intake in *trpm5*$^{-/-}$ Animals



Separate circuitries encode the hedonic and nutritional values of sugar

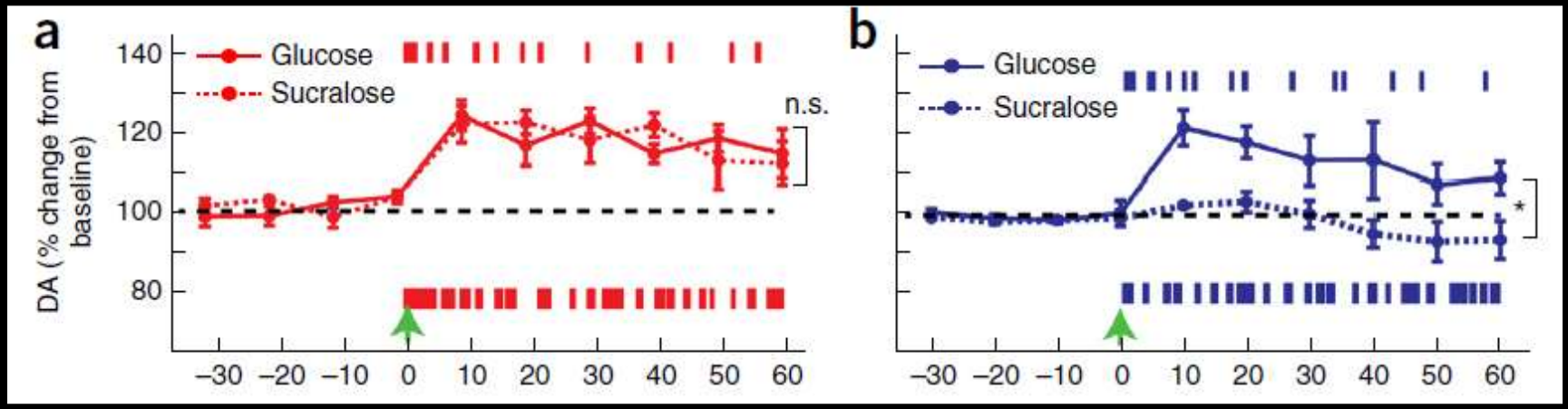
Luis A Tellez[1,2], Wenfei Han[1,2], Xiaobing Zhang[3], Tatiana L Ferreira[1,2,4], Isaac O Perez[1], Sara J Shammah-Lagnado[5], Anthony N van den Pol[3] & Ivan E de Araujo[1,2,6]

nature neuroscience
VOLUME 19 | NUMBER 3 | MARCH 2016



Ventral striatum

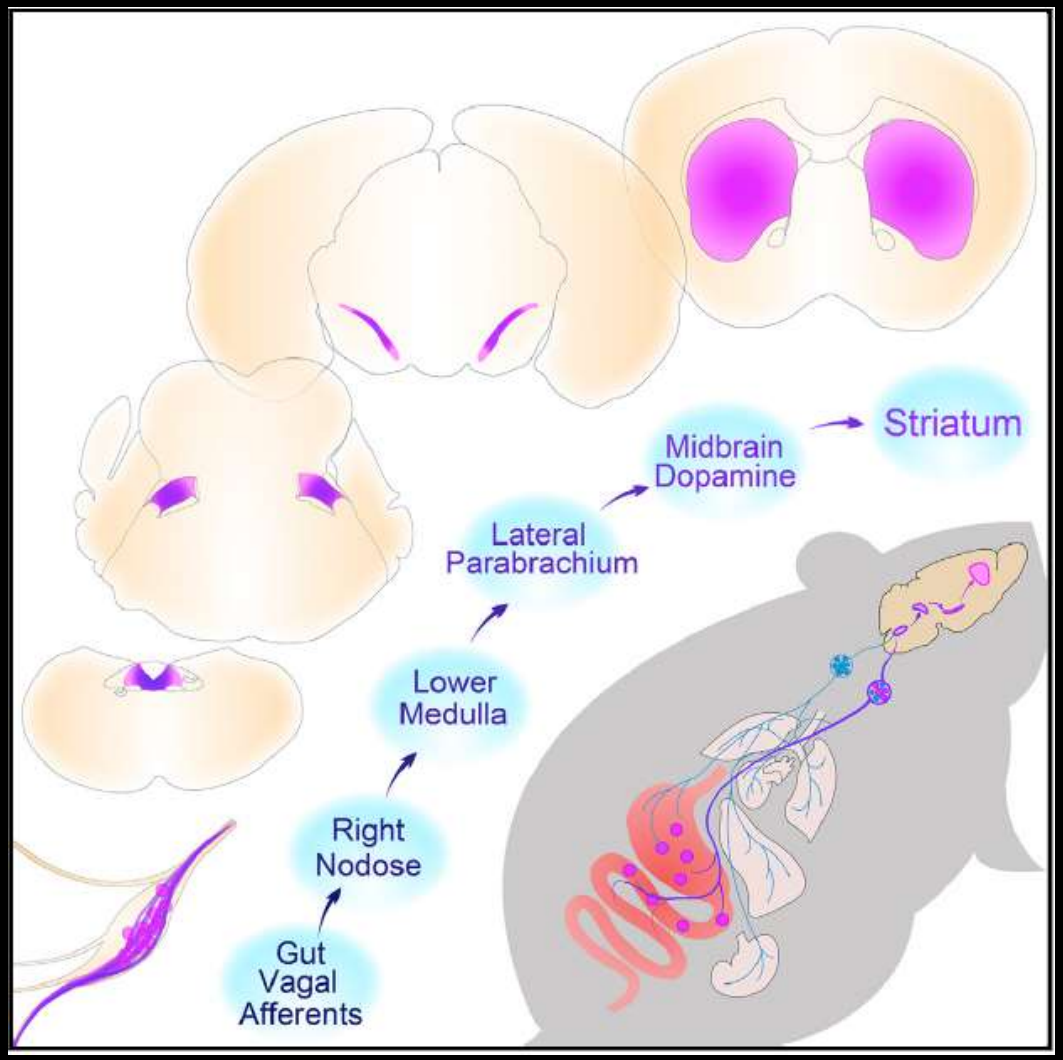
dorsal striatum



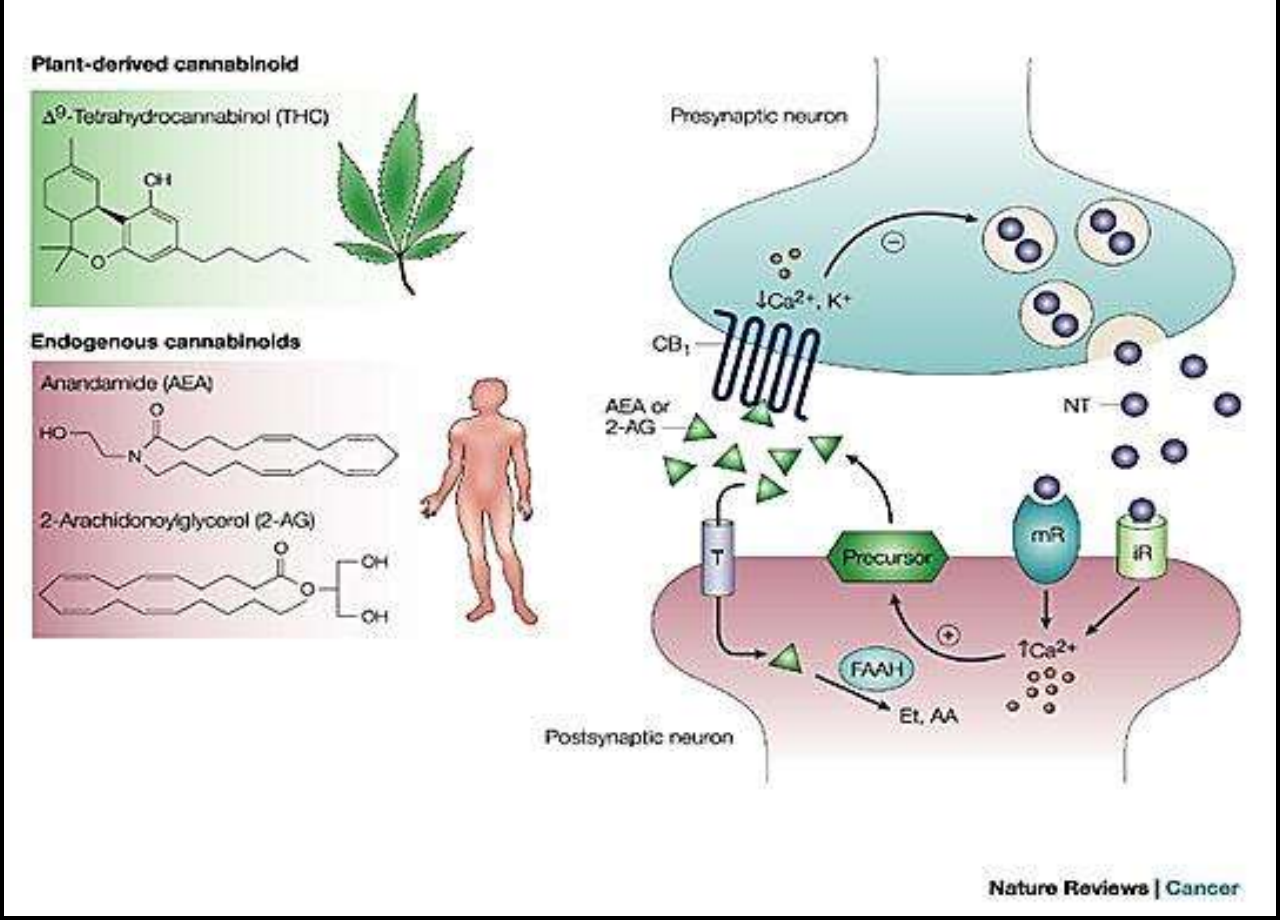
A Neural Circuit for Gut-Induced Reward

Wenfei Han,[1,2,3,12] Luis A. Tellez,[1,2] Matthew H. Perkins,[3] Isaac O. Perez,[1,4] Taoran Qu,[1] Jozelia Ferreira,[1,2,5] Tatiana L. Ferreira,[1,2,6] Daniele Quinn,[1] Zhong-Wu Liu,[7] Xiao-Bing Gao,[7] Melanie M. Kaelberer,[8] Diego V. Bohórquez,[8,9] Sara J. Shammah-Lagnado,[10] Guillaume de Lartigue,[1,11] and Ivan E. de Araujo[1,2,3,11,12,13,*]

Cell *175*, 1–14, October 18, 2018



Outras vias que regulam a ingestão alimentar – via dos endocanabinóides



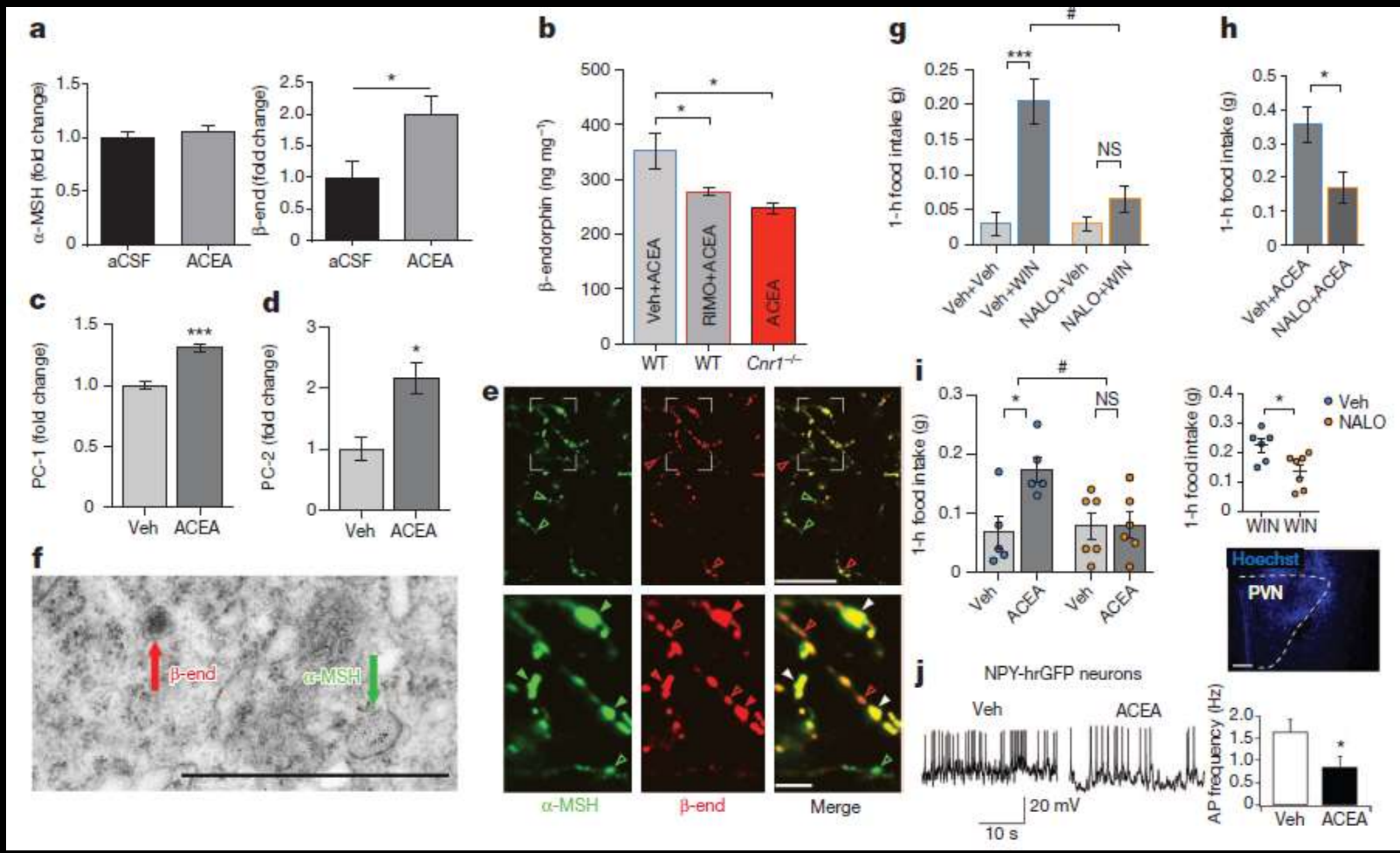
ARTICLE

5 MARCH 2015 | VOL 519 | NATURE | 45

doi:10.1038/nature14260

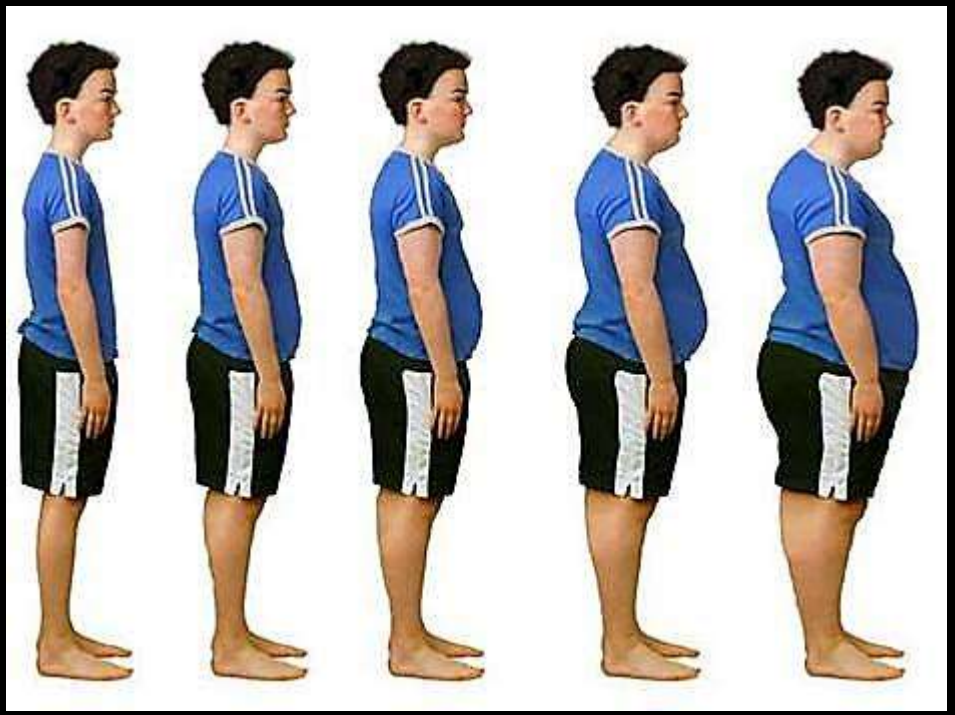
Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding

Marco Koch[1,2], Luis Varela[1], Jae Geun Kim[1]†, Jung Dae Kim[1,3], Francisco Hernández-Nuño[1], Stephanie E. Simonds[4], Carlos M. Castorena[5], Claudia R. Vianna[5], Joel K. Elmquist[5], Yury M. Morozov[6], Pasko Rakic[6,7], Ingo Bechmann[2], Michael A. Cowley[4], Klara Szigeti-Buck[1], Marcelo O. Dietrich[1,6], Xiao-Bing Gao[1], Sabrina Diano[1,3,6] & Tamas L. Horvath[1,3,6,7]



Resistência a Leptina

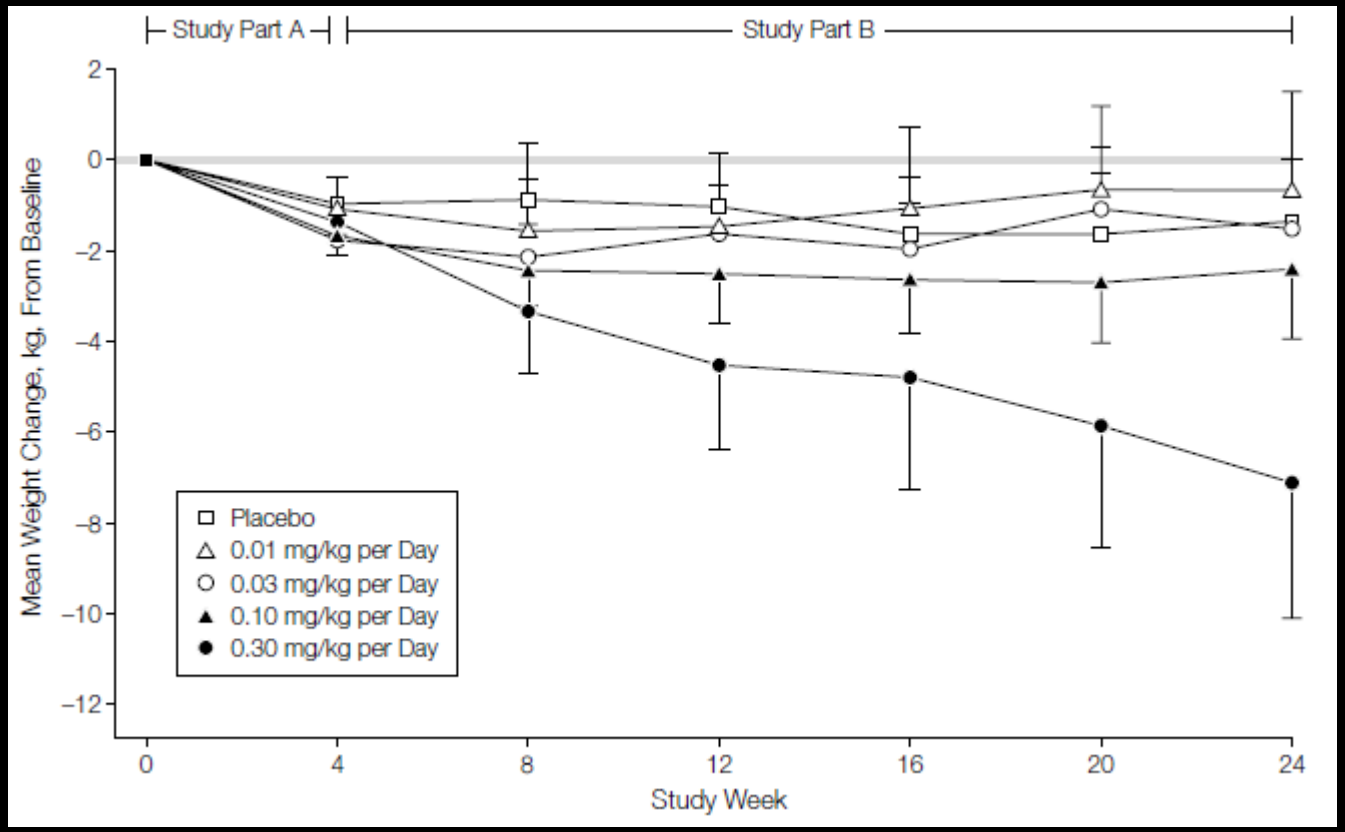
Leptina



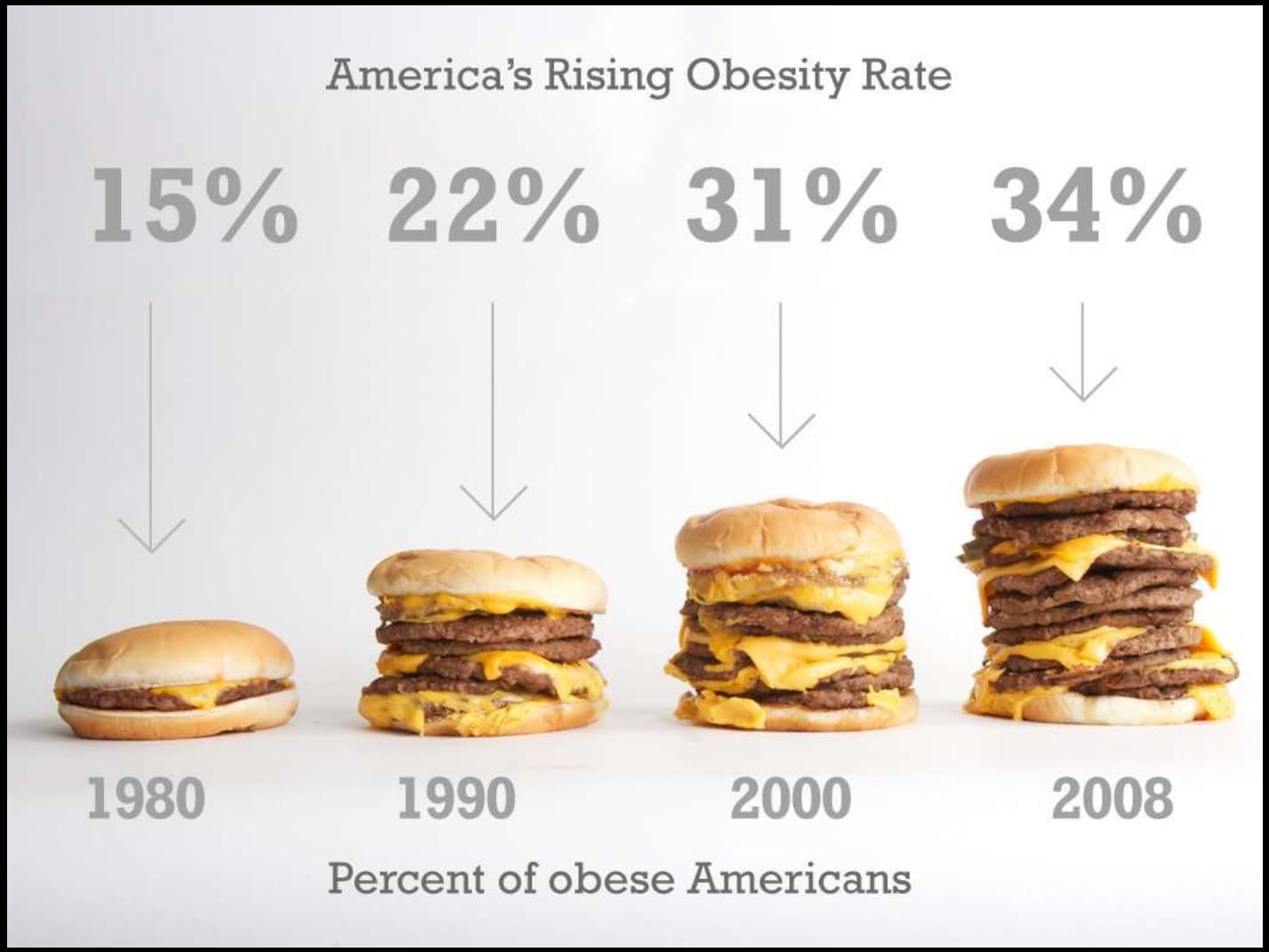
Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults

A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial

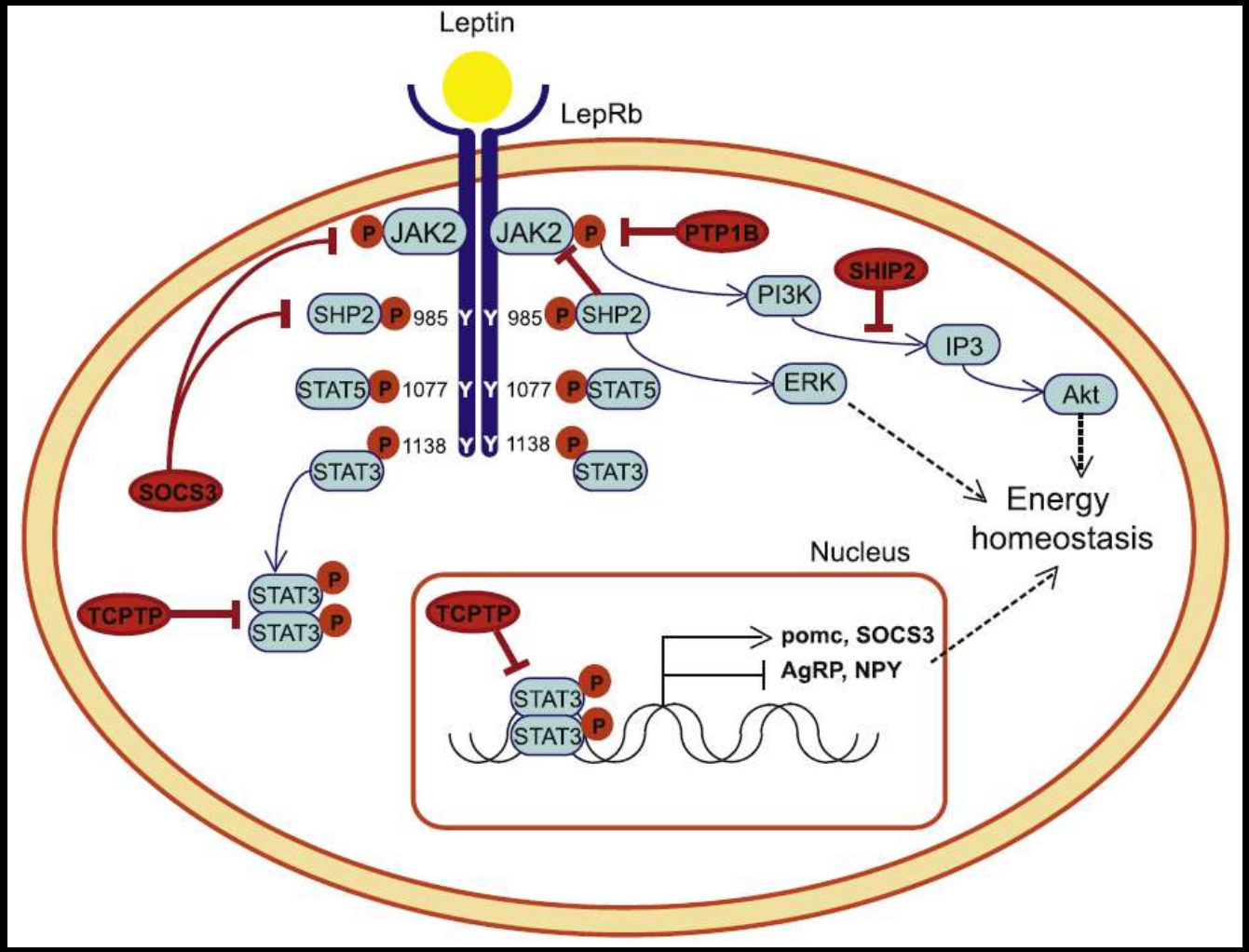
1568 JAMA, October 27, 1999—Vol 282, No. 16




O que pode causar a resistência à leptina?

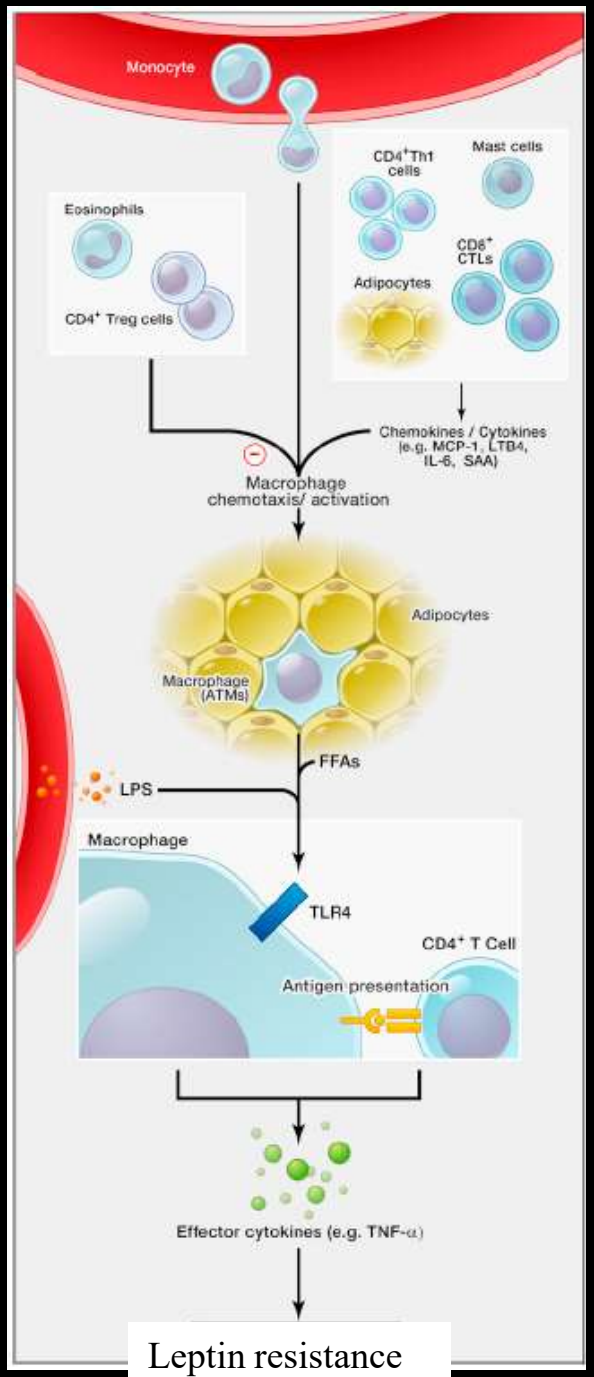

America's Rising Obesity Rate
15%
22%
31%
34%
1980
1990
2000
2008
Percent of obese Americans

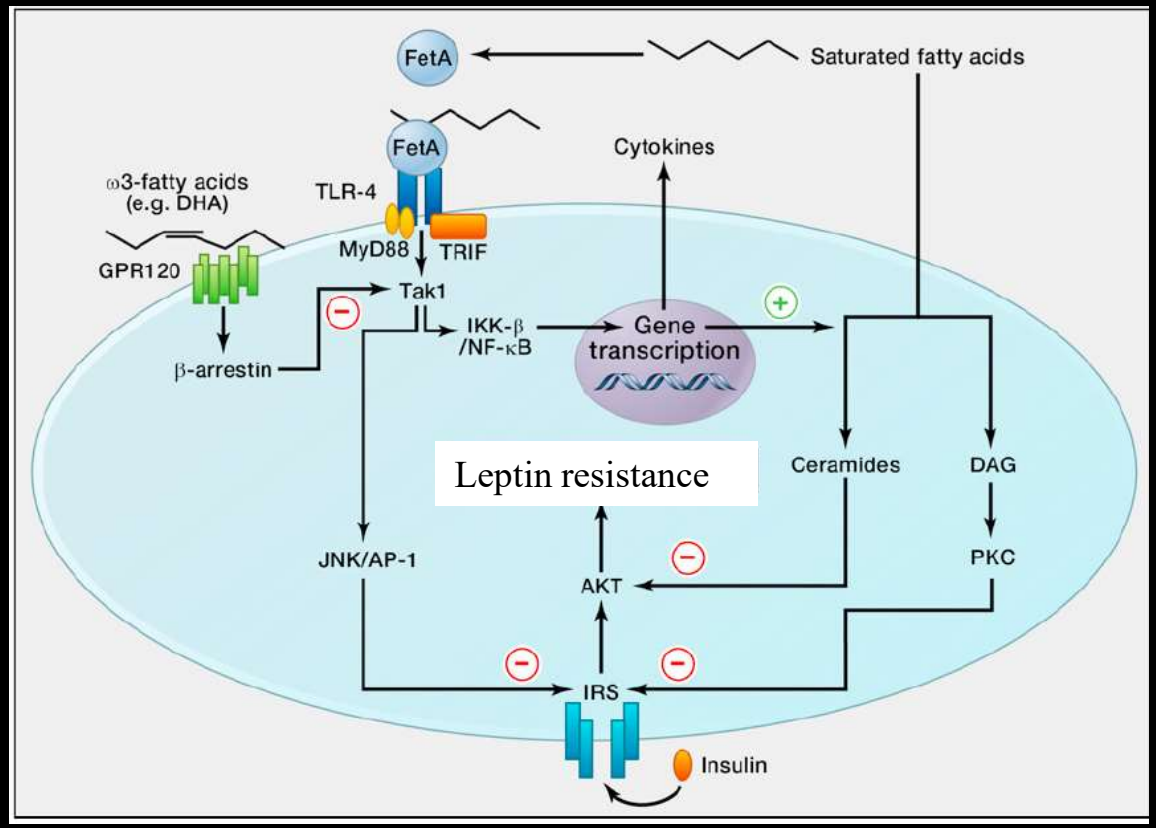
Mecanismos que causam resistência à leptina



Balland & Cowley, Front Neuroendocrinol 39:59, 2015

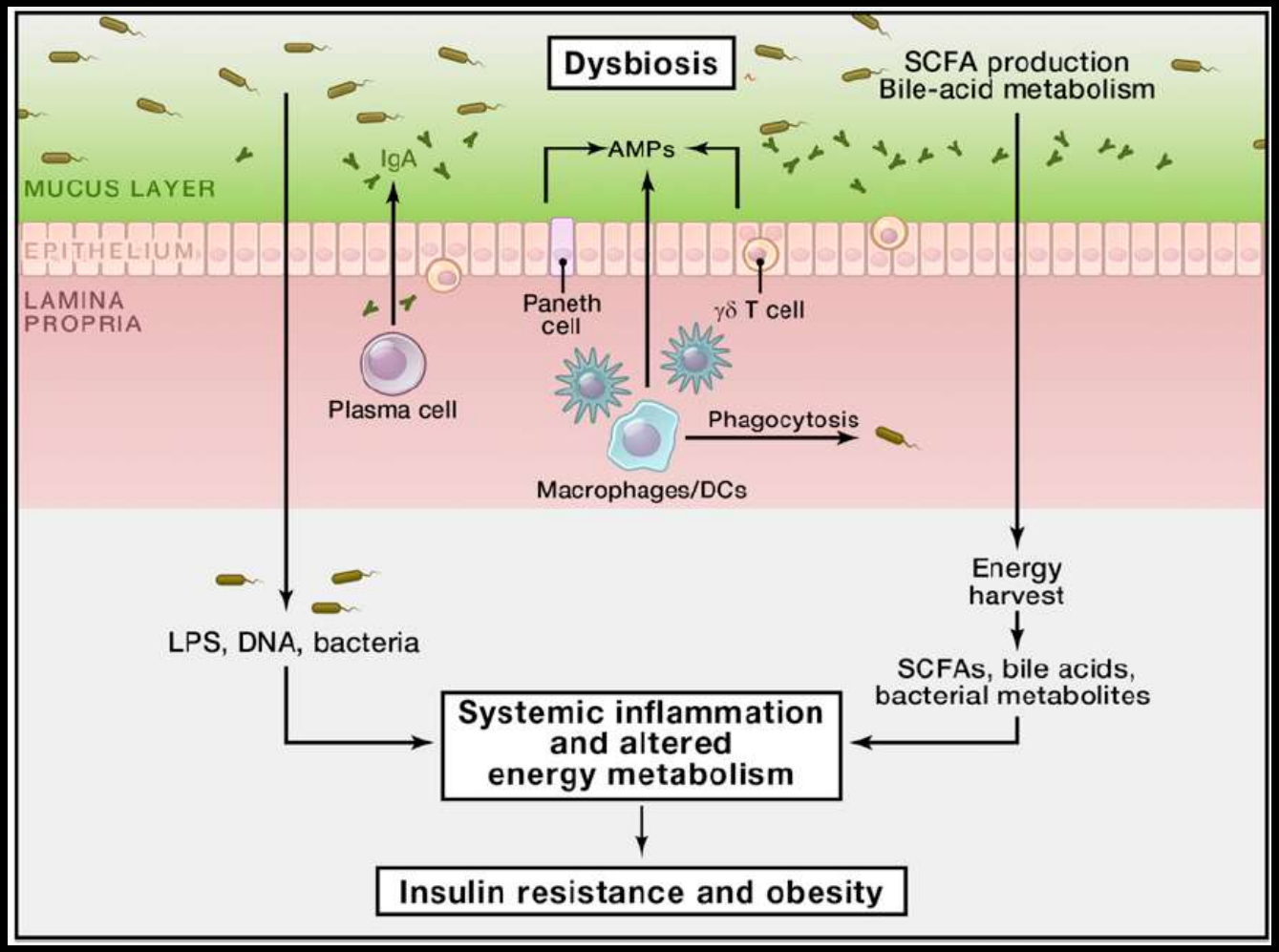
Inflamação e obesidade





Johnson & Olefsky, 2013

Microbiota, inflamação e obesidade



Johnson & Olefsky, 2013

Mecanismos que induzem obesidade