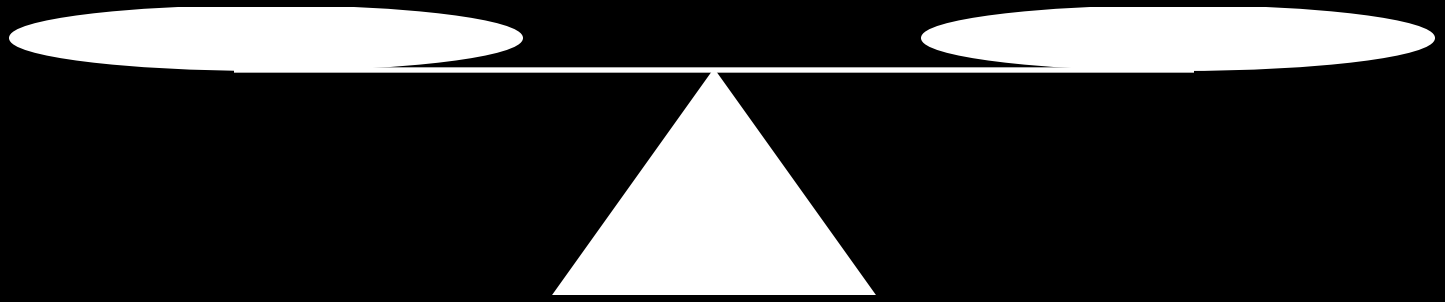
Regulação neural do comportamento alimentar

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!

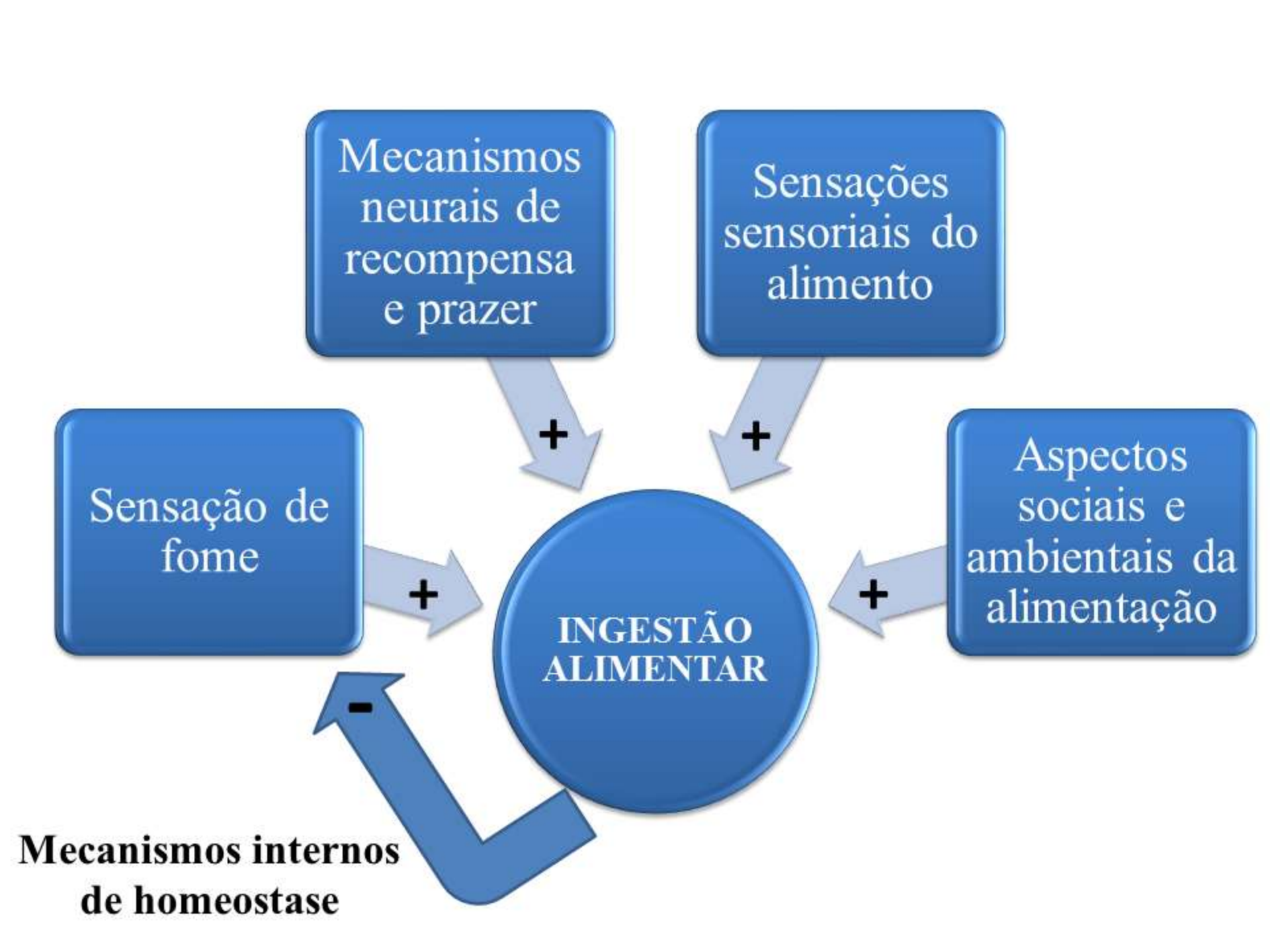
- 1 grama de gordura = 9 kcal
- Gasto energético diário de um indivíduo adulto = ~ 2500 kcal
- Situação hipotética: ingestão de 2550kcal (+2%)
- Em 1 ano
  - +50 kcal/dia X 365 dias
  - 18250 kcal ÷ 9 kcal/g = ~ 2 kg

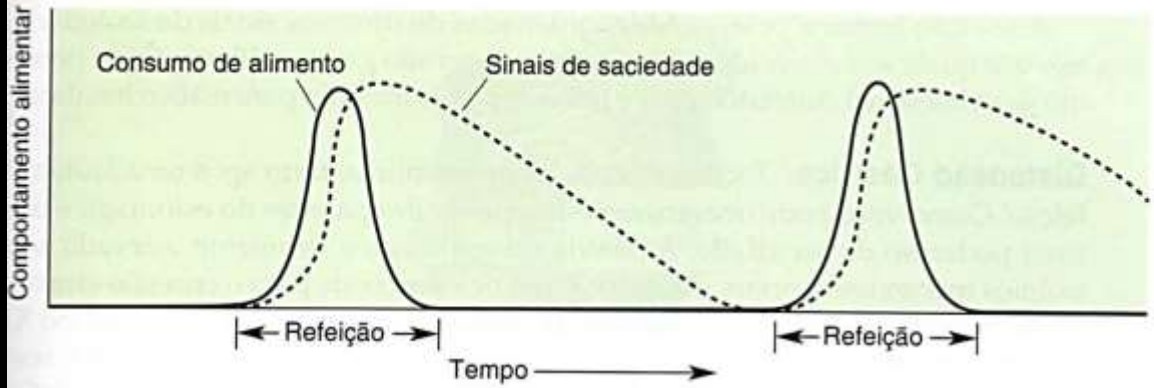
Genética

Ambiente

Balanço energético


Forças ambientais para:
Engordar
Emagrecer
Oferta de porções grandes
Alta palatibilidade de alimentos hipercalóricos
Fácil e rápido acesso a produtos hipercalóricos
Baixo custo de produtos hipercalóricos
Exercícios físicos regulares
Hábitos alimentares saudáveis
Dieta rica em fibras e de baixo conteúdo calórico


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



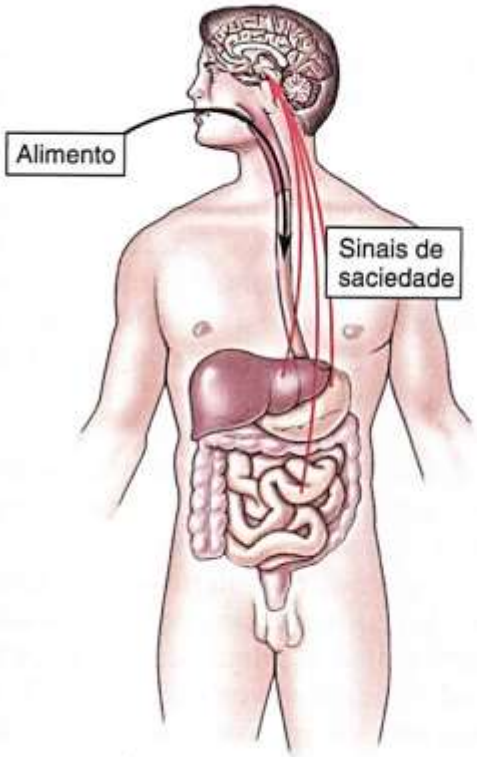
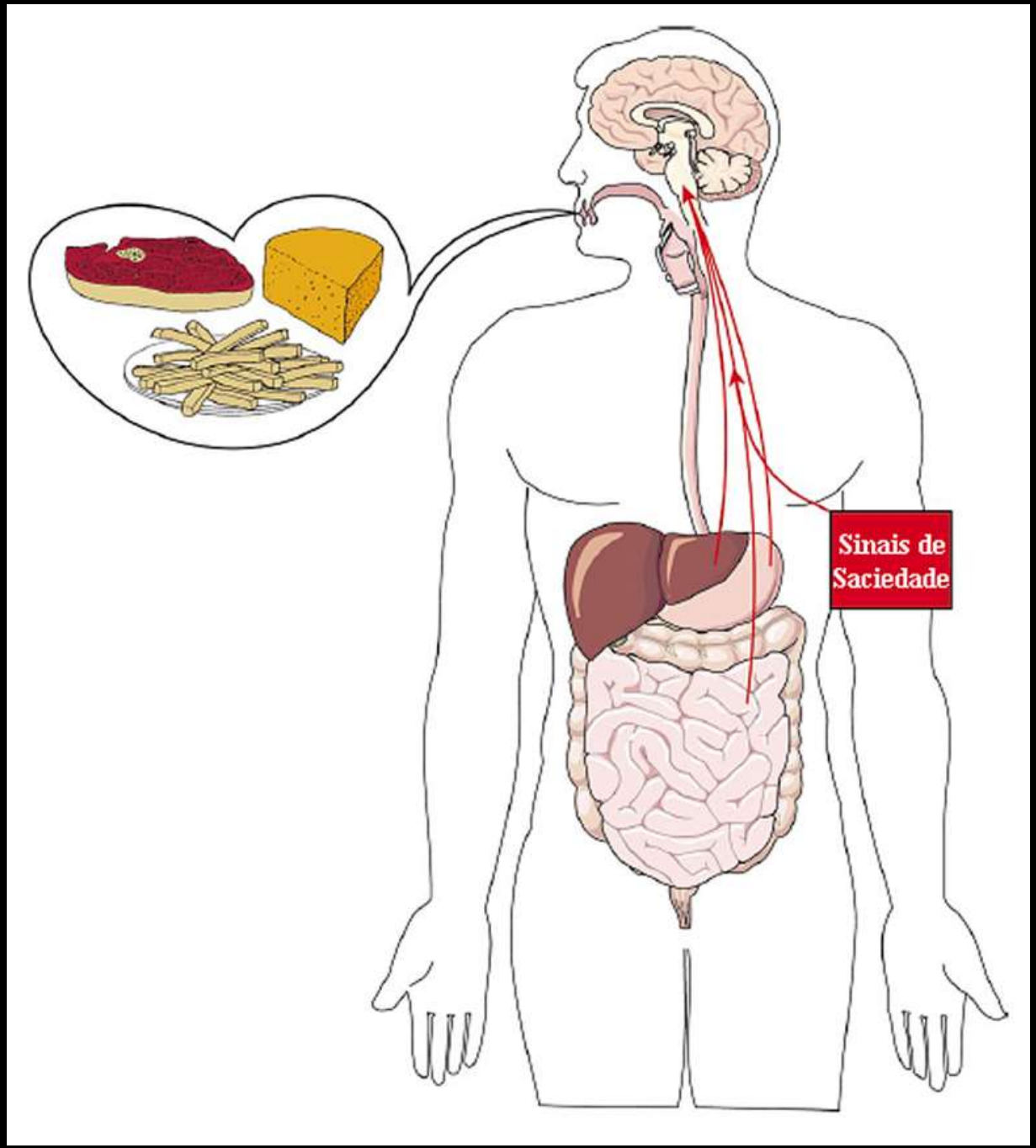


Figura 16.11
Modelo hipotético para a regulação a curto prazo do comportamento alimentar. Este gráfico mostra uma possível maneira de regular o consumo de alimento por meio de sinais de saciedade, os quais surgem em resposta à ingestão de comida. Quando os sinais de saciedade estão elevados, o consumo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

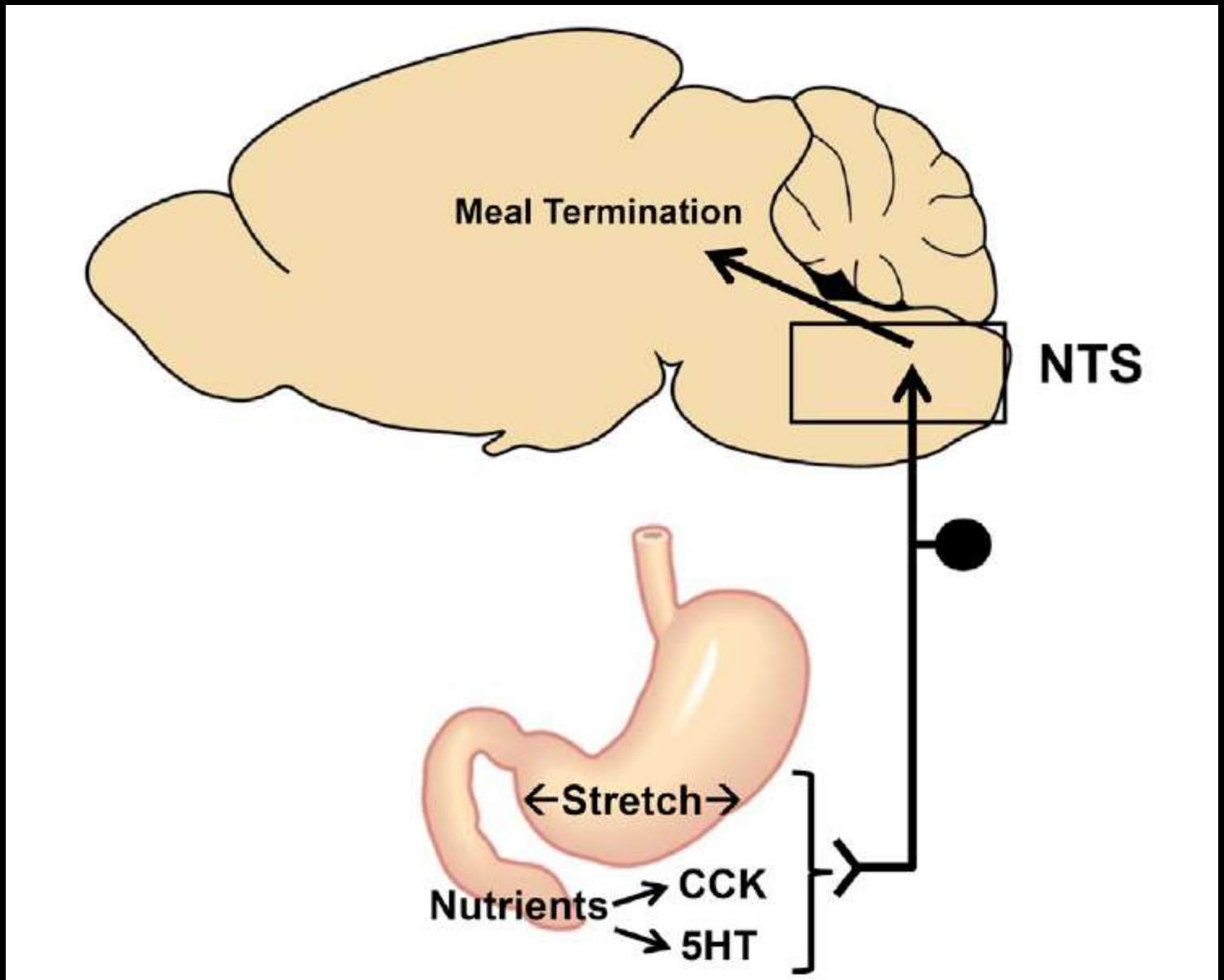
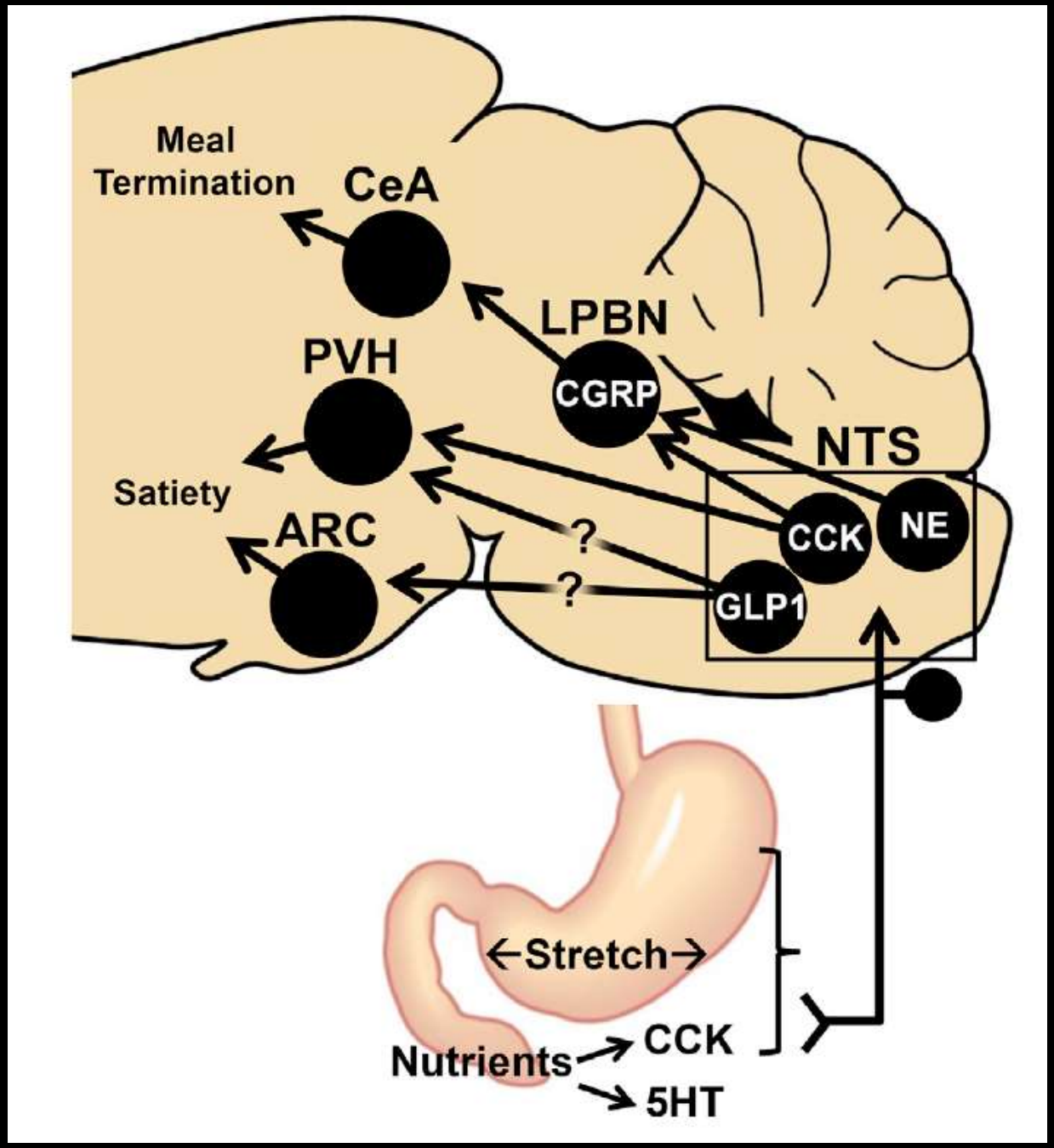
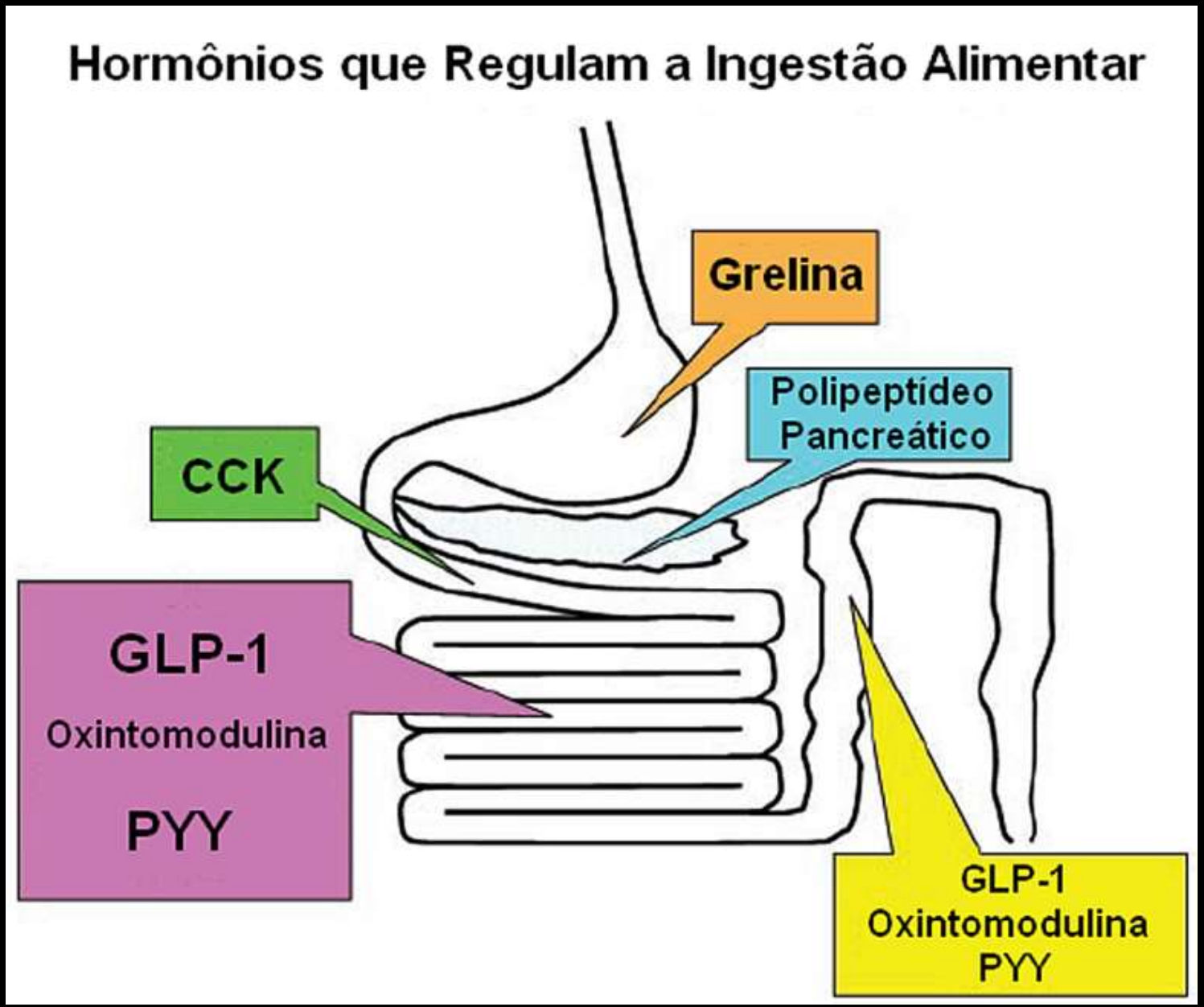


Figure 3. Satiation and the Role of the Afferent Vagus Nerve and NTS


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

Hormônios que Regulam a Ingestão Alimentar



Carboidratos

↓ grelina

↔

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

↑ Insulina

Lipídeos

↓ grelina

↑ CCK

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

↑ Insulina

Proteínas

↔

↑ CCK

↑ GLP-1

↑ PYY

↑ PP

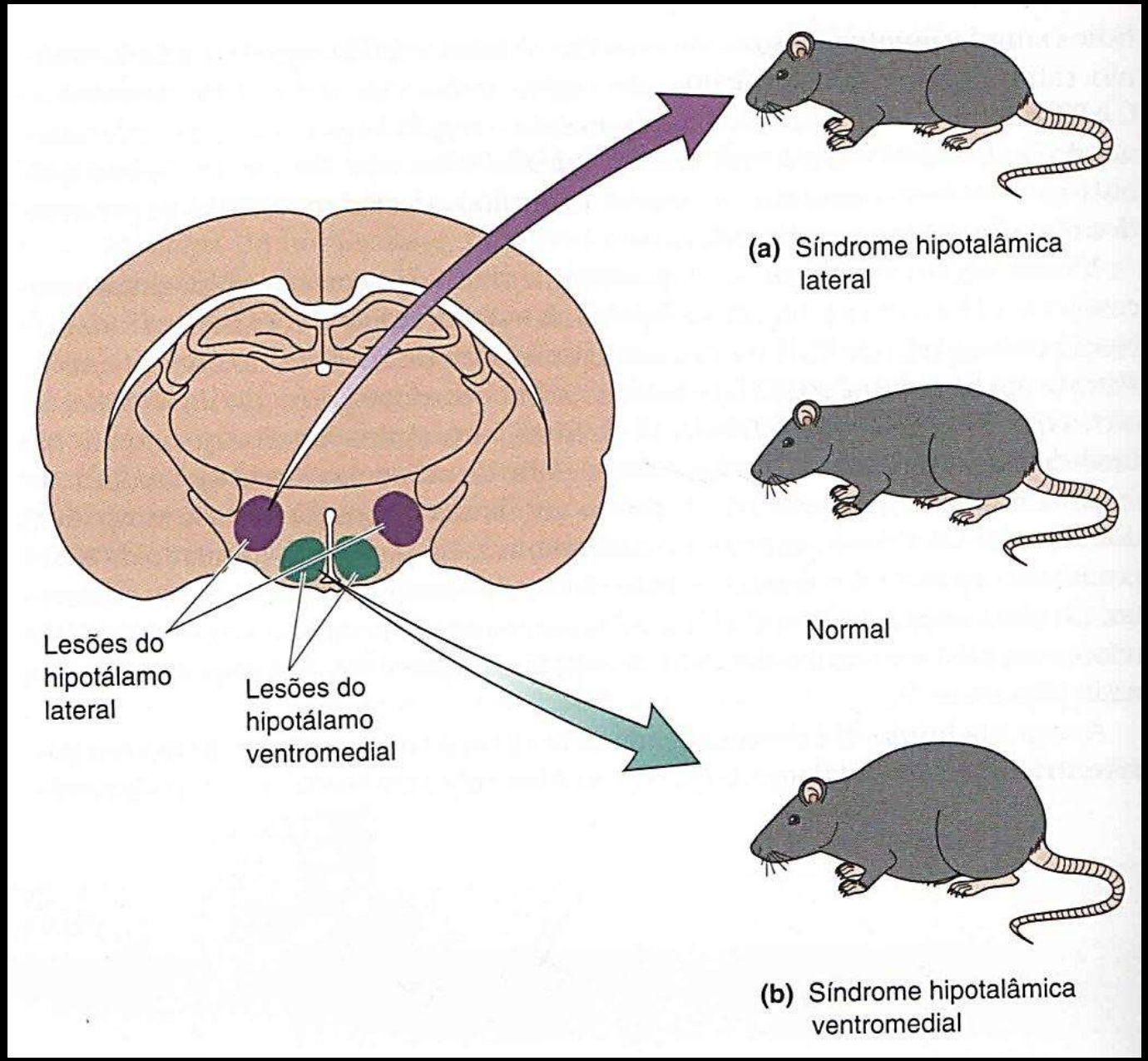
↑ Insulina

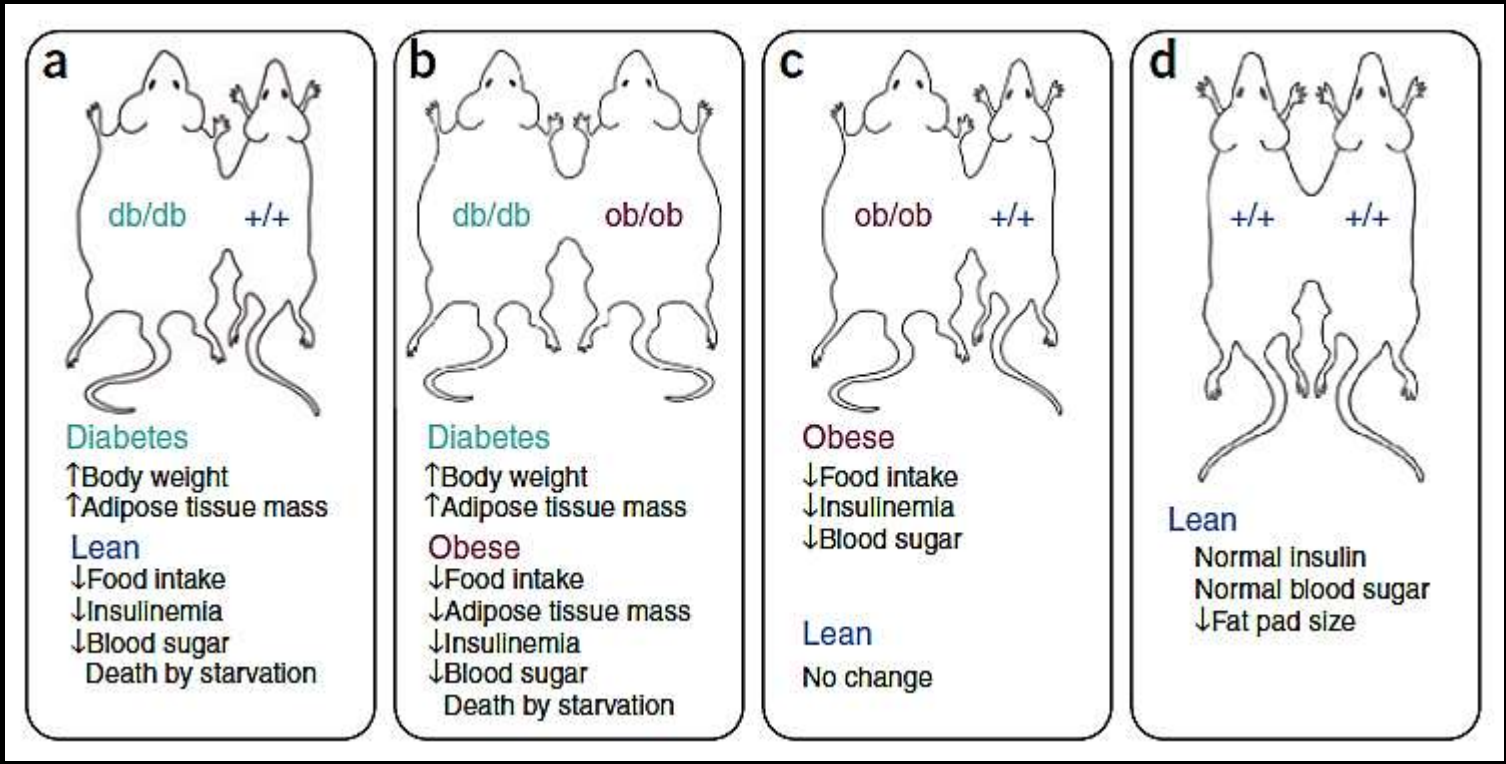
Sinalização por nutrientes e hormônios do trato digestório

- Apesar da importância desses sinais para o controle do início, duração e término de uma refeição, outros mecanismos prevalecem a longo prazo para regular o balanço energético
  - Por exemplo, distúrbios nesses sistemas costumam causar efeitos modestos na regulação do balanço energético e ingestão alimentar no longo-prazo

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

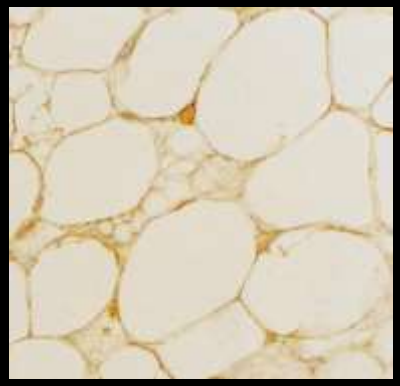
Leptina

Receptor de leptina

Neurônios

Hipotálamo

LEPTINA



Regulação do(a):

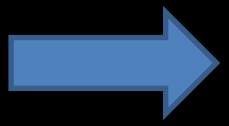
Sensação de fome

Gasto energético

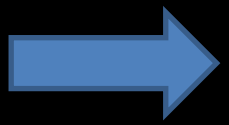
Sistema endócrino

Qual é a função da leptina?

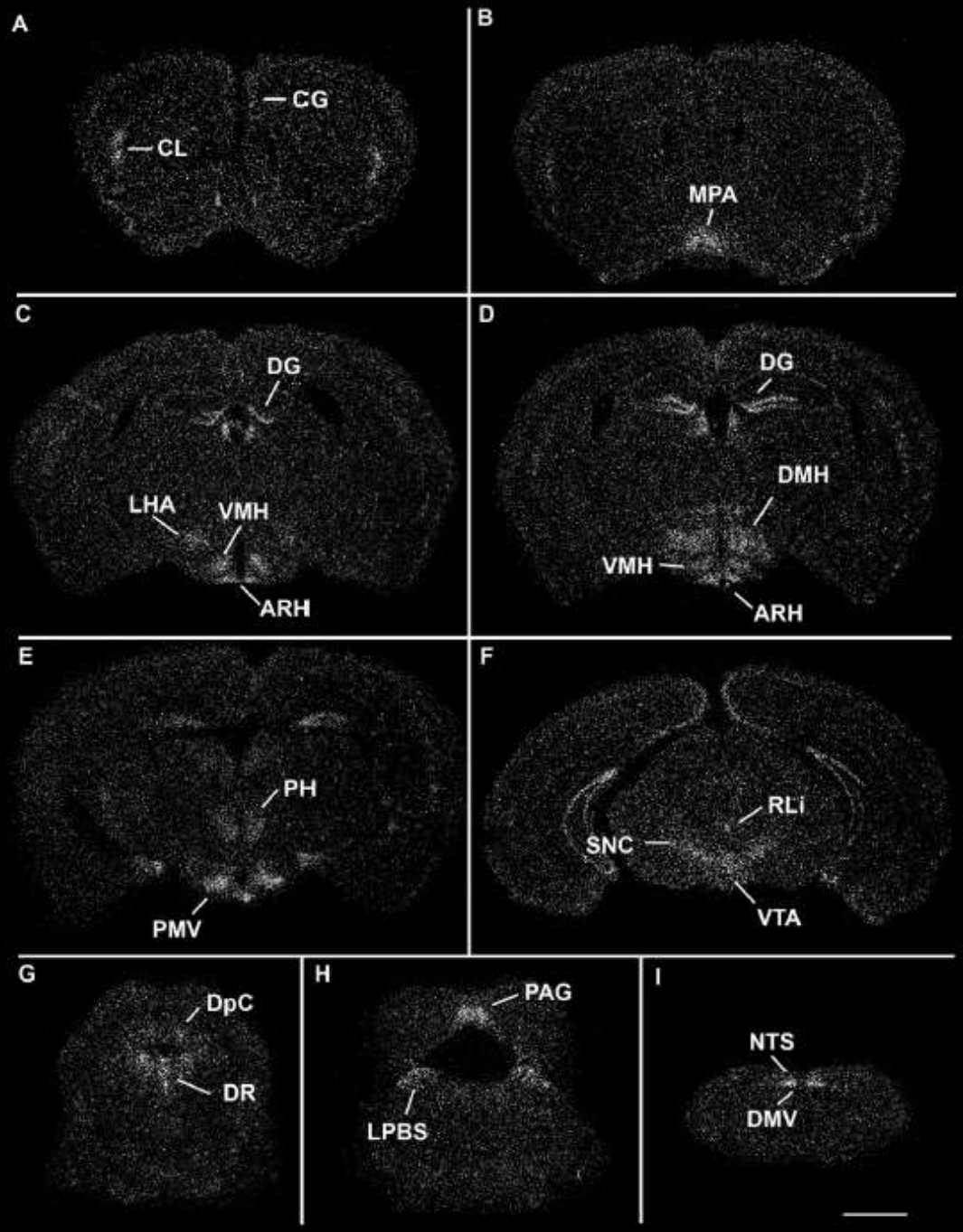
Qual é a função da leptina?

↑ Leptina 

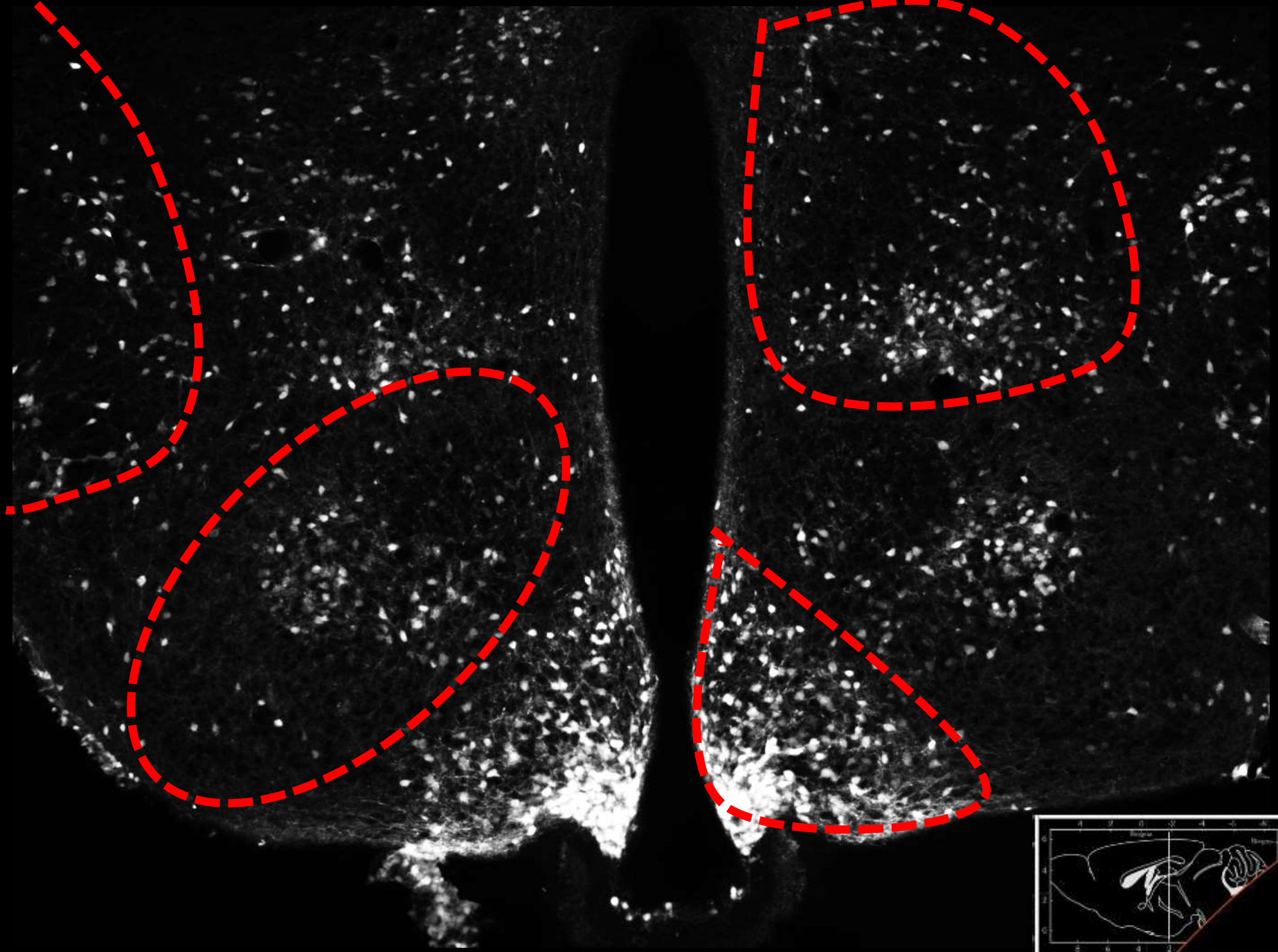
- Redução na sensação de fome
- Aumento do gasto energético
- Aumento da oxidação de lipídeos

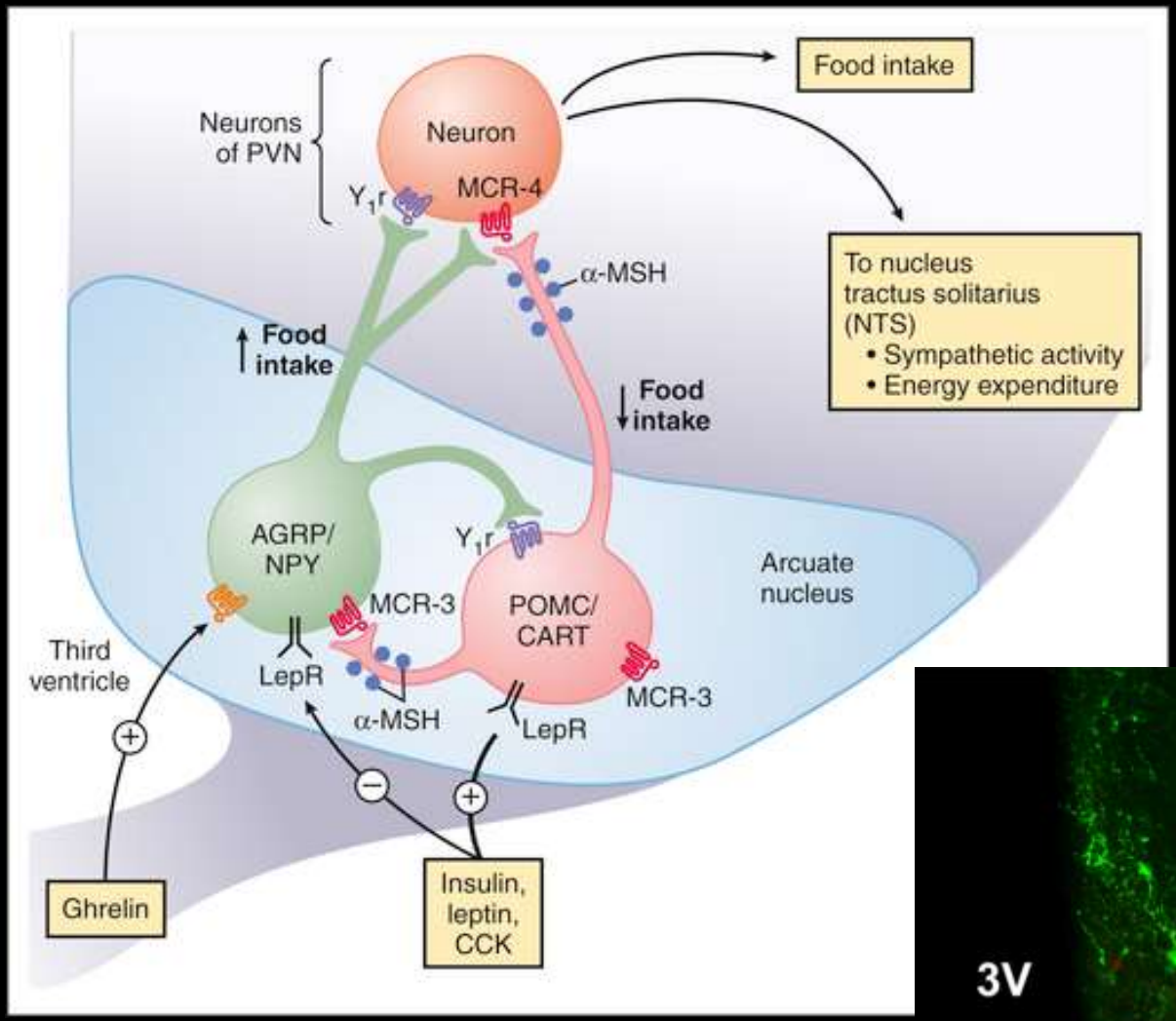
↓ Leptina 

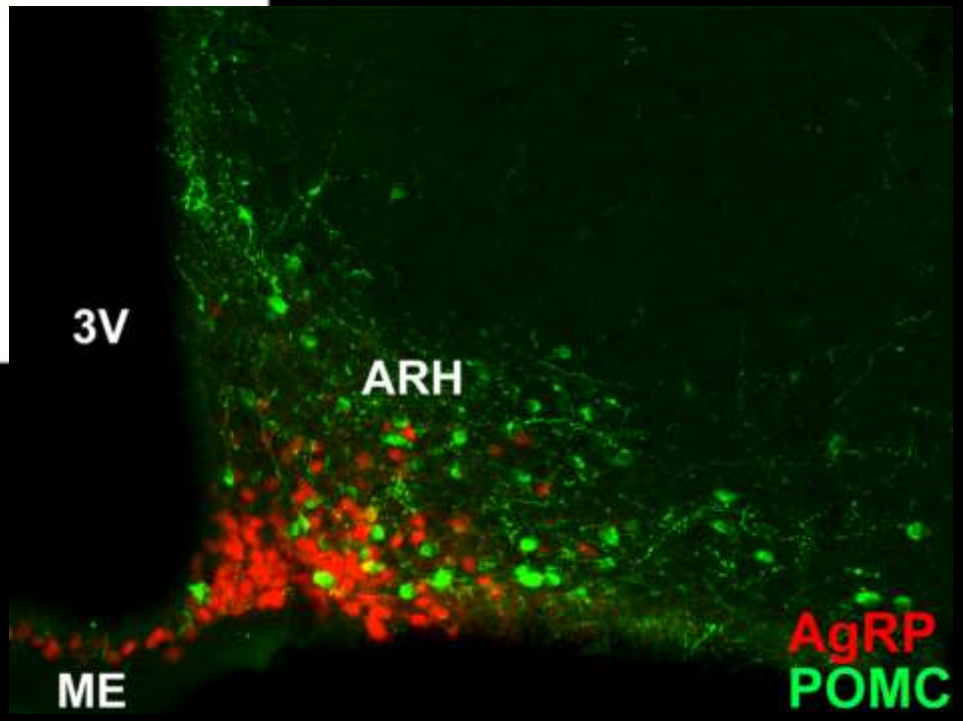
- Aumento na sensação de fome
- Diminuição do gasto energético
  - ✓ Supressão de funções que gastam energia
- Alterações neuroendócrinas diversas
  - ✓ Com o intuito de poupar energia
- Supressão da função imunológica



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

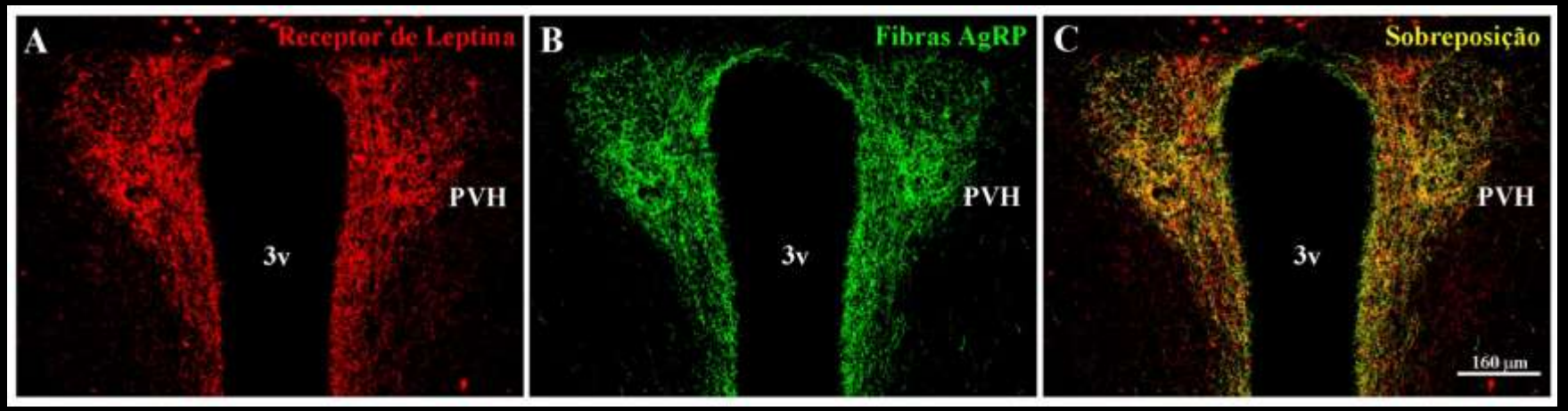
Glossário – Núcleos encefálicos

- 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

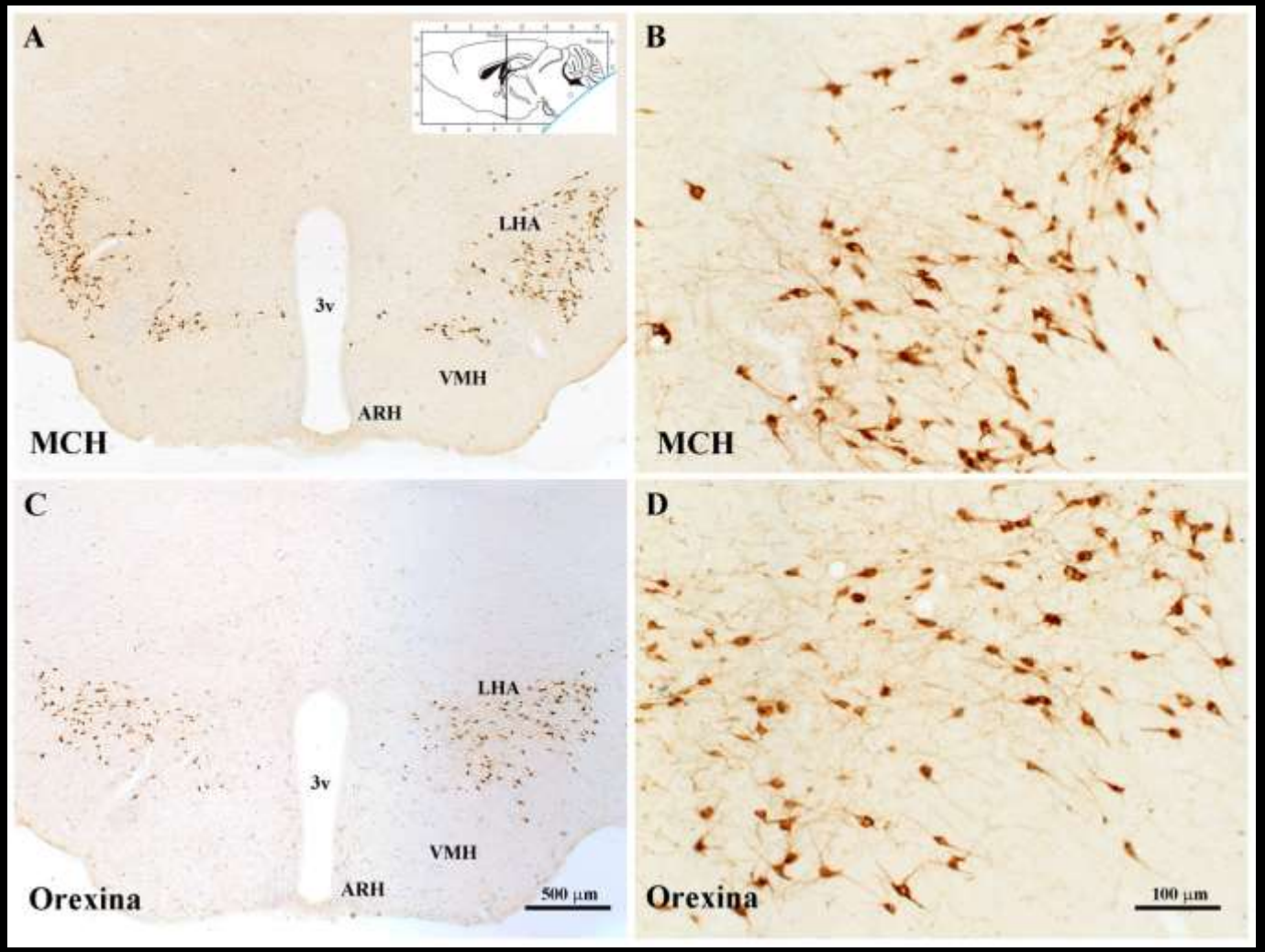
- AgRP → peptídeo relacionado à agouti
- NPY → neuropeptídeo Y
- MCH → hormônio concentrador de melanina
- Orexina (hipocretina)
- POMC → pró-opiomelanocortina
- α-MSH → hormônio estimulante de α-melanócitos
- MC4R → receptor de melanocortinas do tipo 4
- CCK → colecistocinina
- 5-HT → serotonina

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

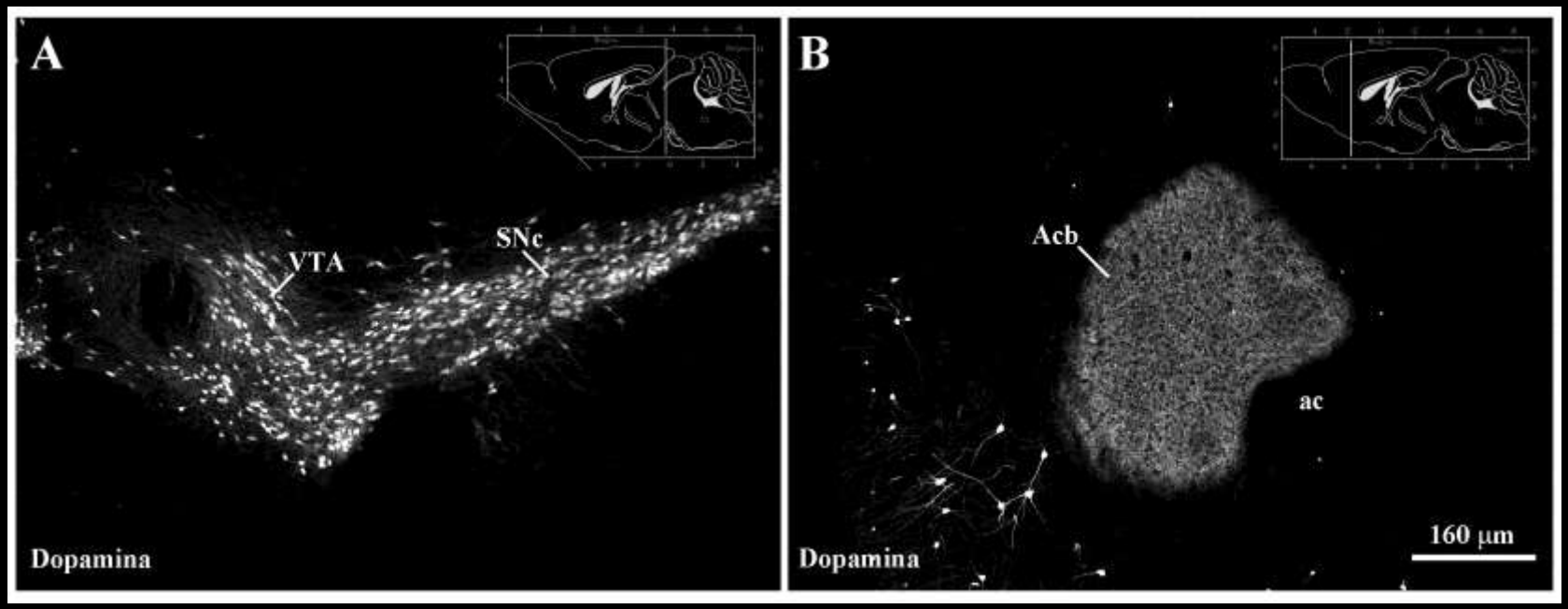


- Controle do comportamento alimentar
- Controle de sistemas endócrinos (hormônios da tiróide e adrenal, ocitocina e vasopressina)
- Controle do sistema nervoso autonômico (simpático e parassimpático)

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



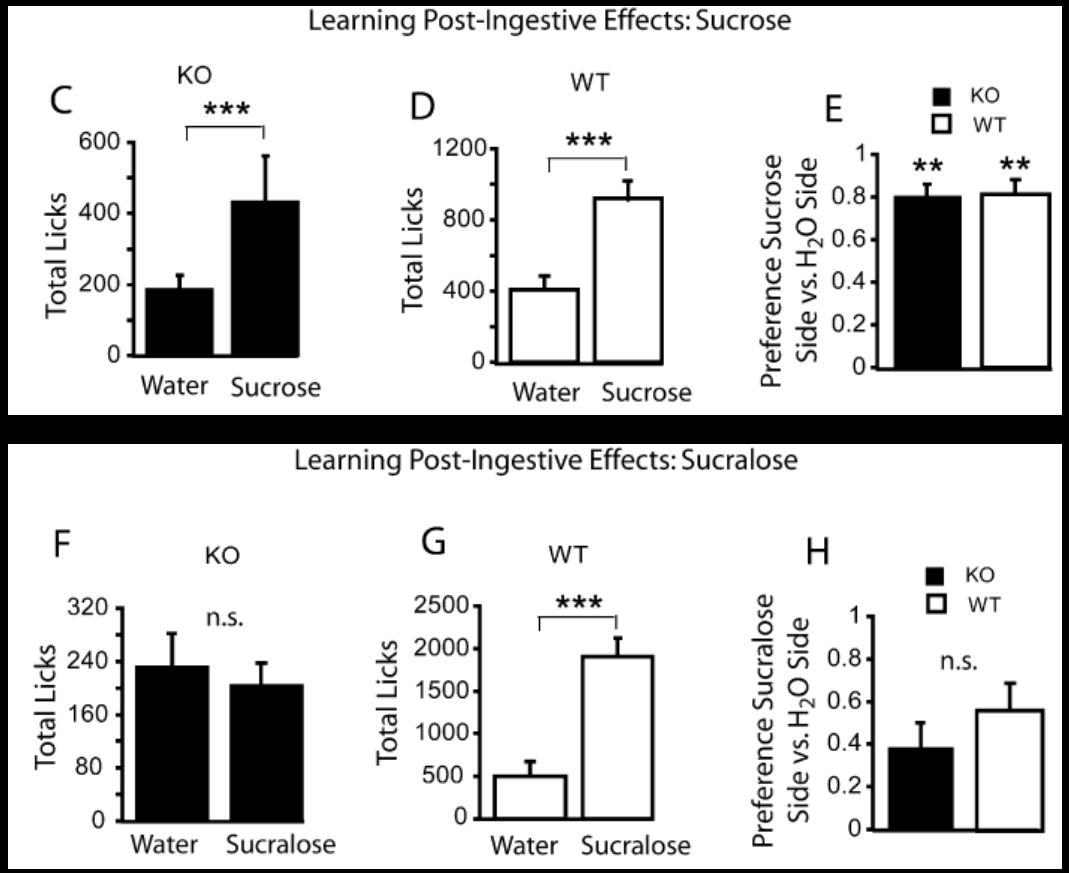
Via dopaminérgica mesolímbica – regulação da motivação



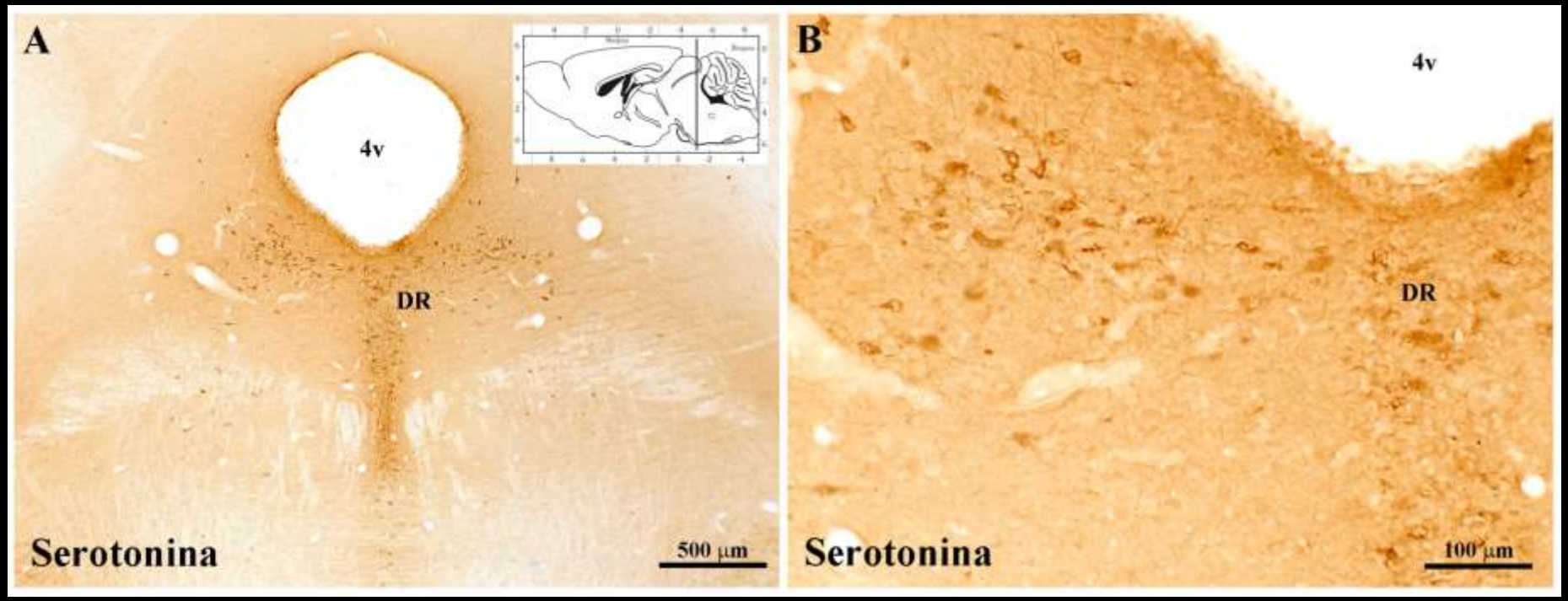
Food Reward in the Absence of Taste Receptor Signaling

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



Outras vias que regulam a ingestão alimentar – via serotoninérgica

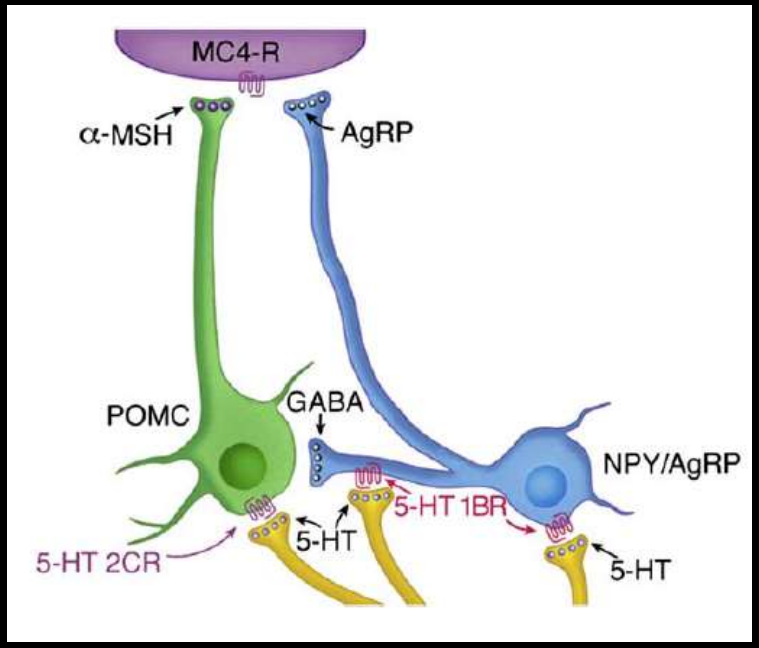


Activation of Central Melanocortin Pathways by Fenfluramine

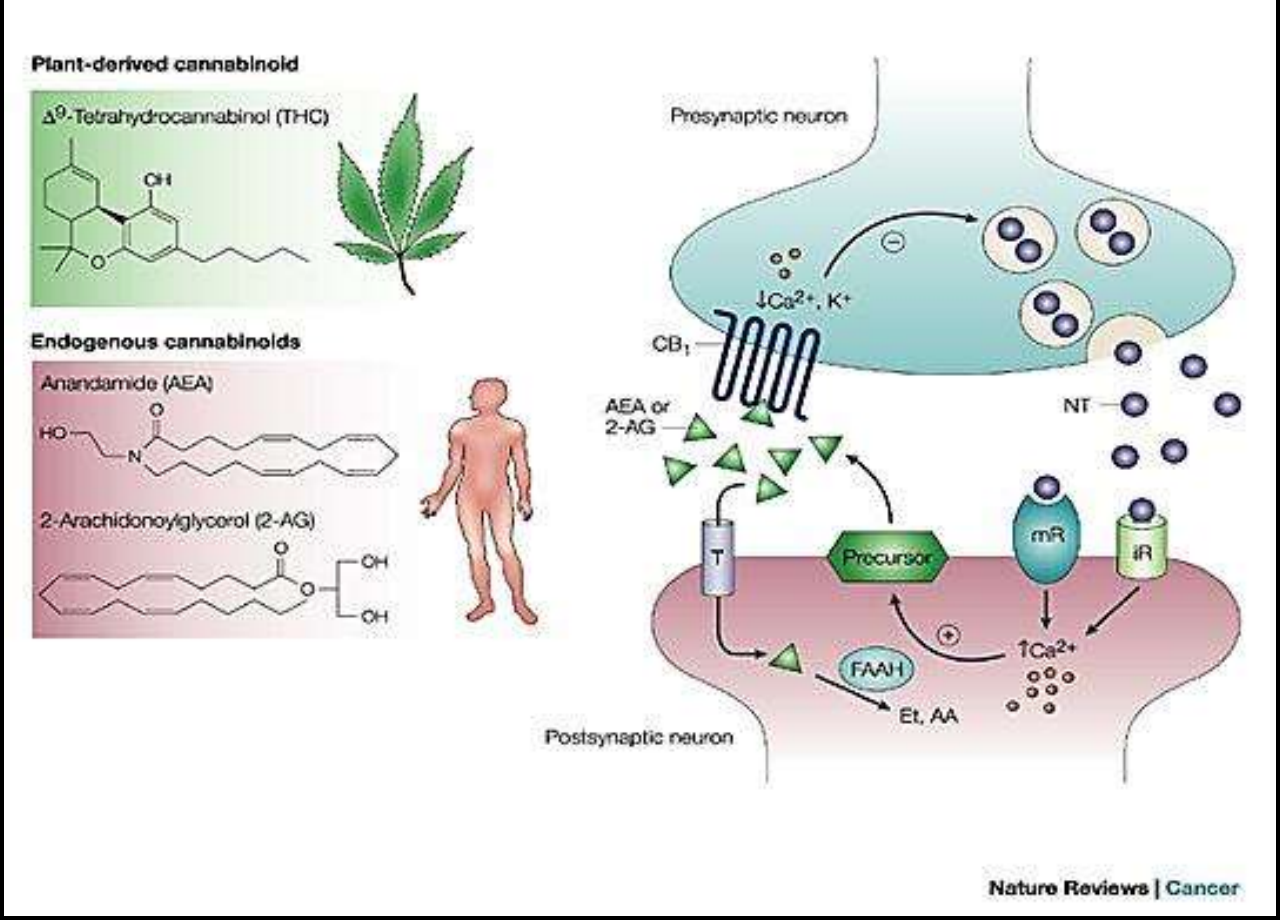
SCIENCE VOL 297 26 JULY 2002

Serotonin Reciprocally Regulates Melanocortin Neurons to Modulate Food Intake

Neuron *51*, 239–249, July 20, 2006

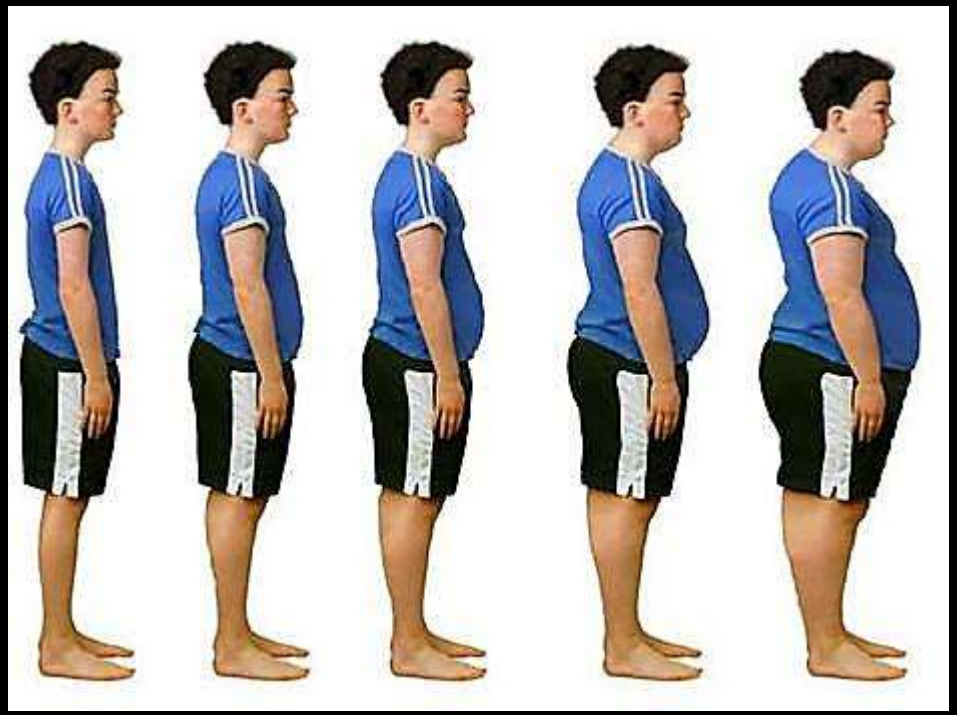


Outras vias que regulam a ingestão alimentar – via dos endocanabinóides



Resistência a Leptina

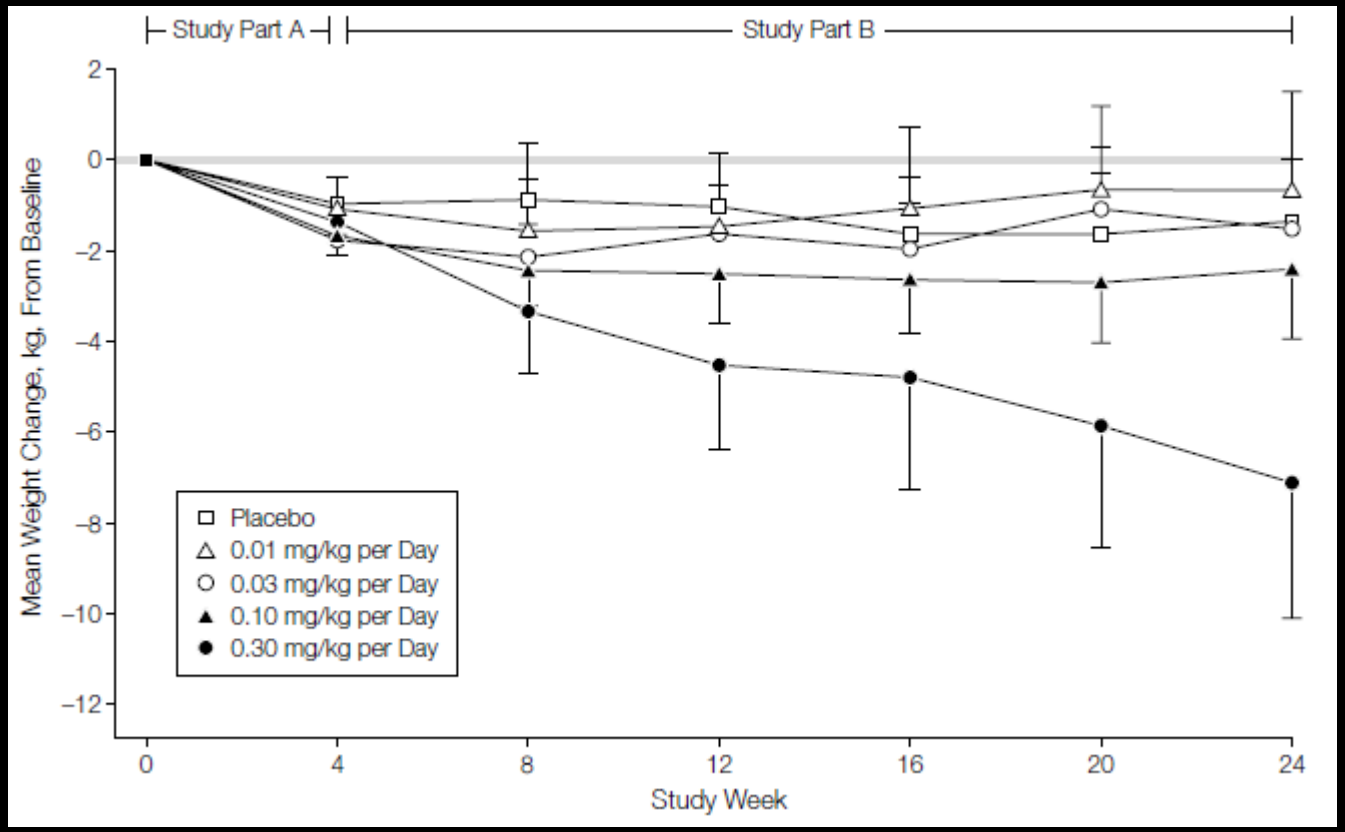
Leptina



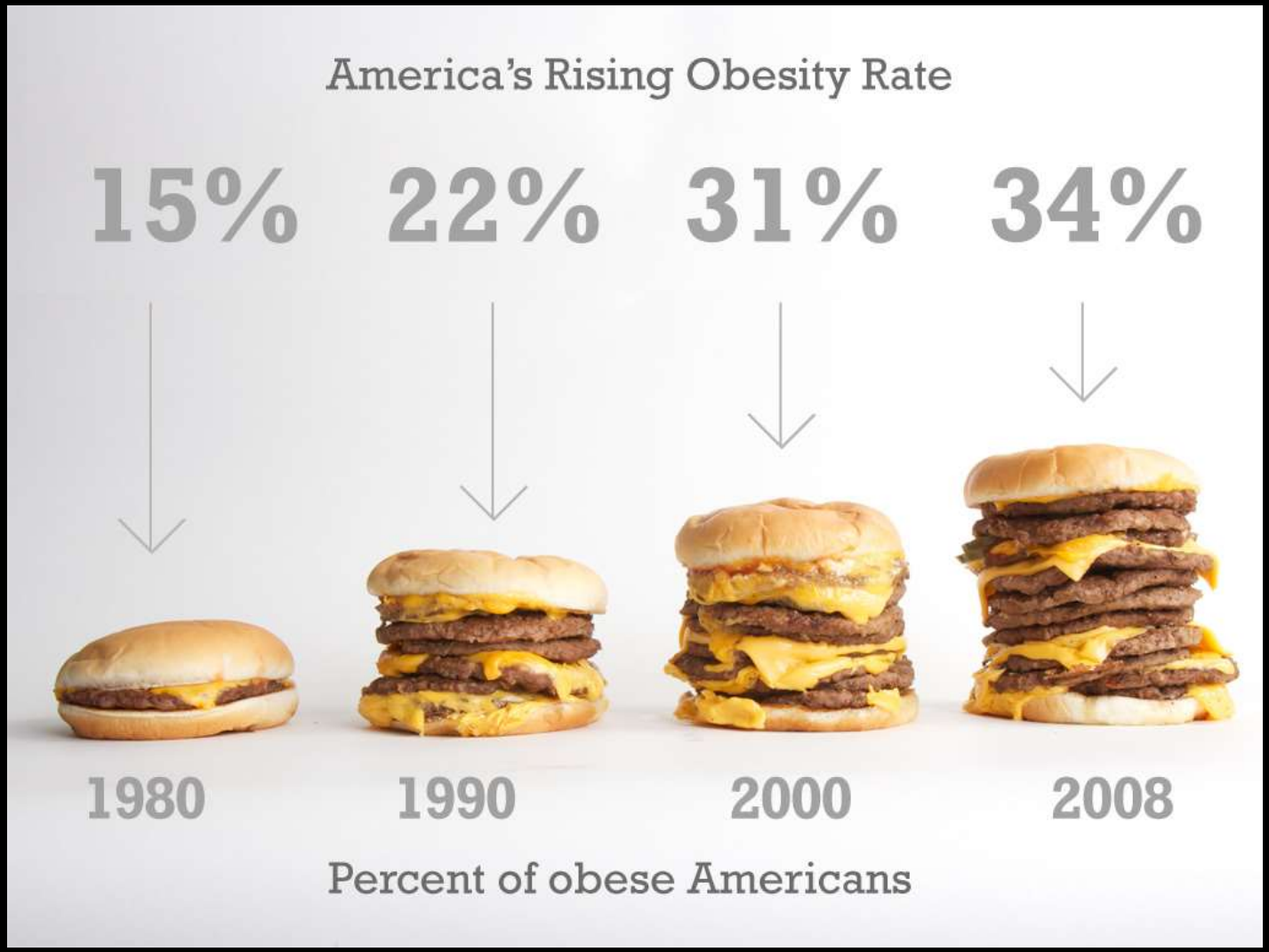
Recombinant Leptin for Weight Loss in Obese and Lean Adults

A Randomized, Controlled, Dose-Escalation Trial

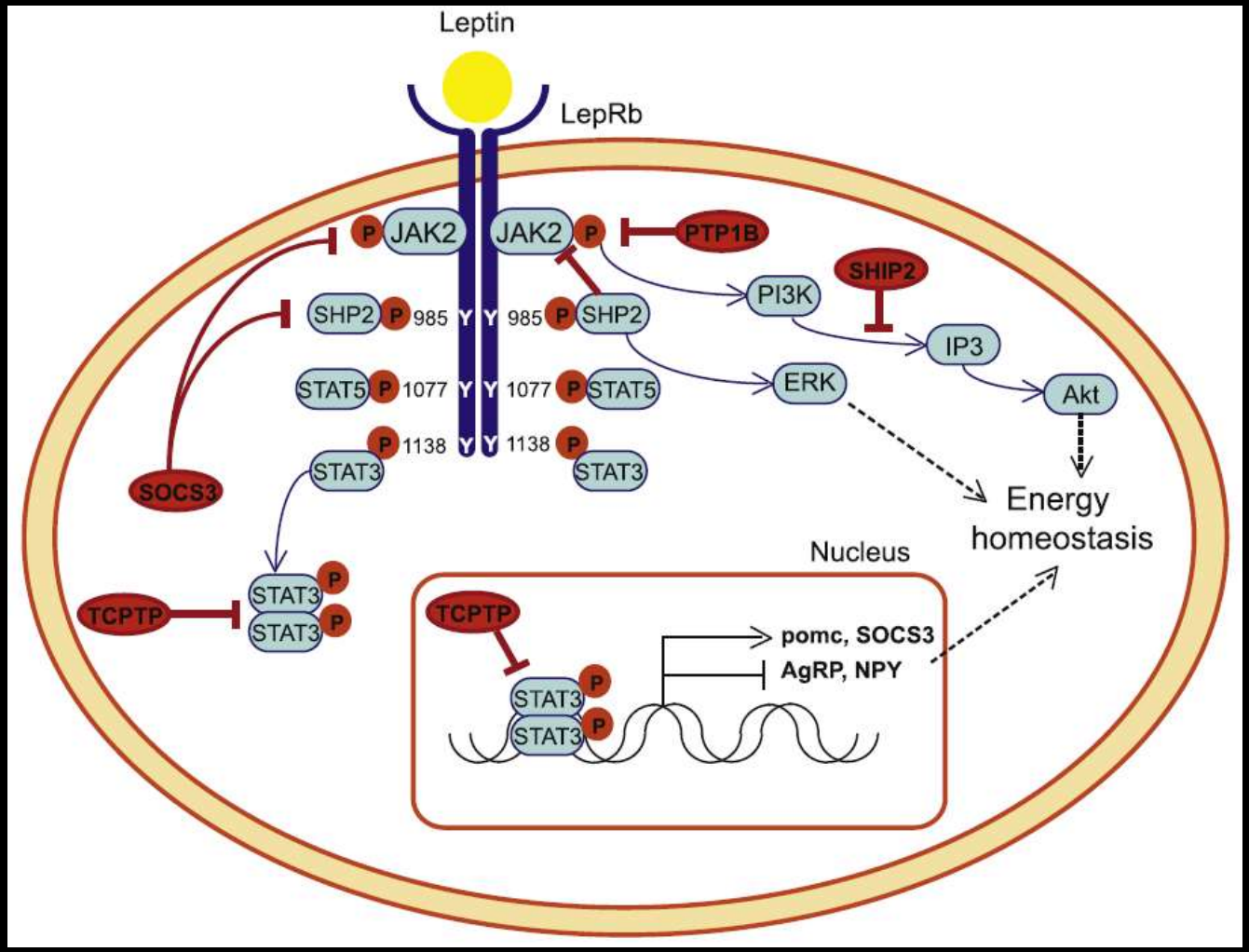
1568 JAMA, October 27, 1999—Vol 282, No. 16




O que pode causar a resistência à leptina?

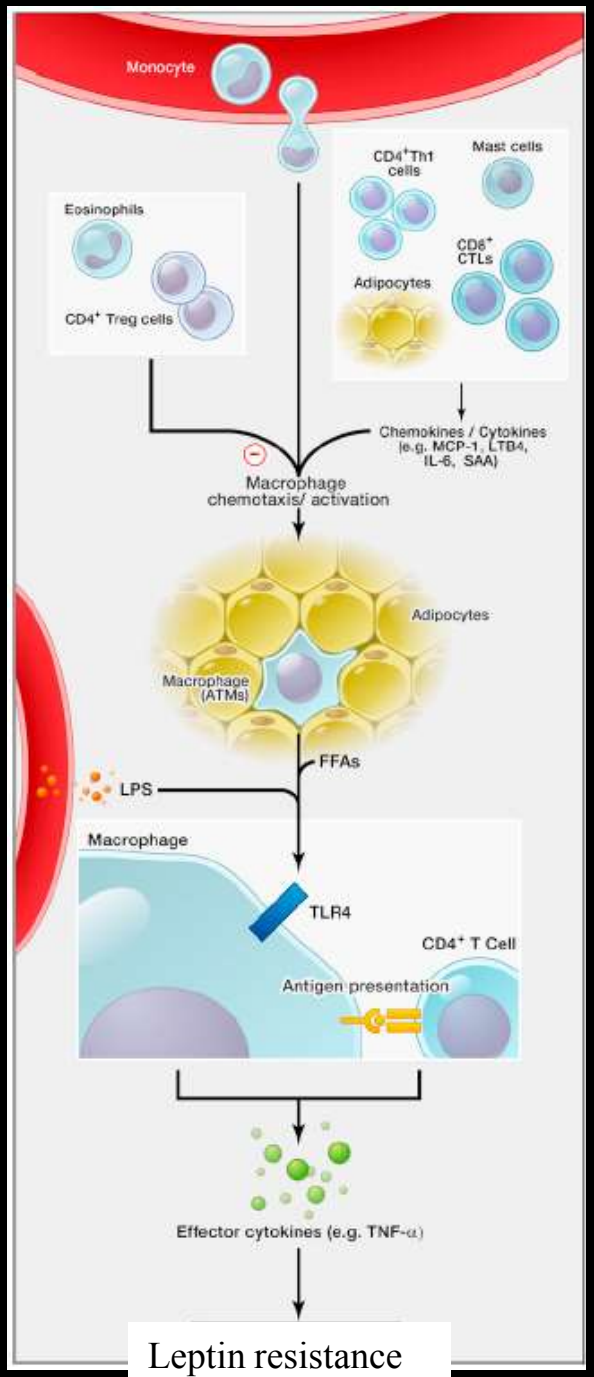

America's Rising Obesity Rate
15%
22%
31%
34%
1980
1990
2000
2008
Percent of obese Americans

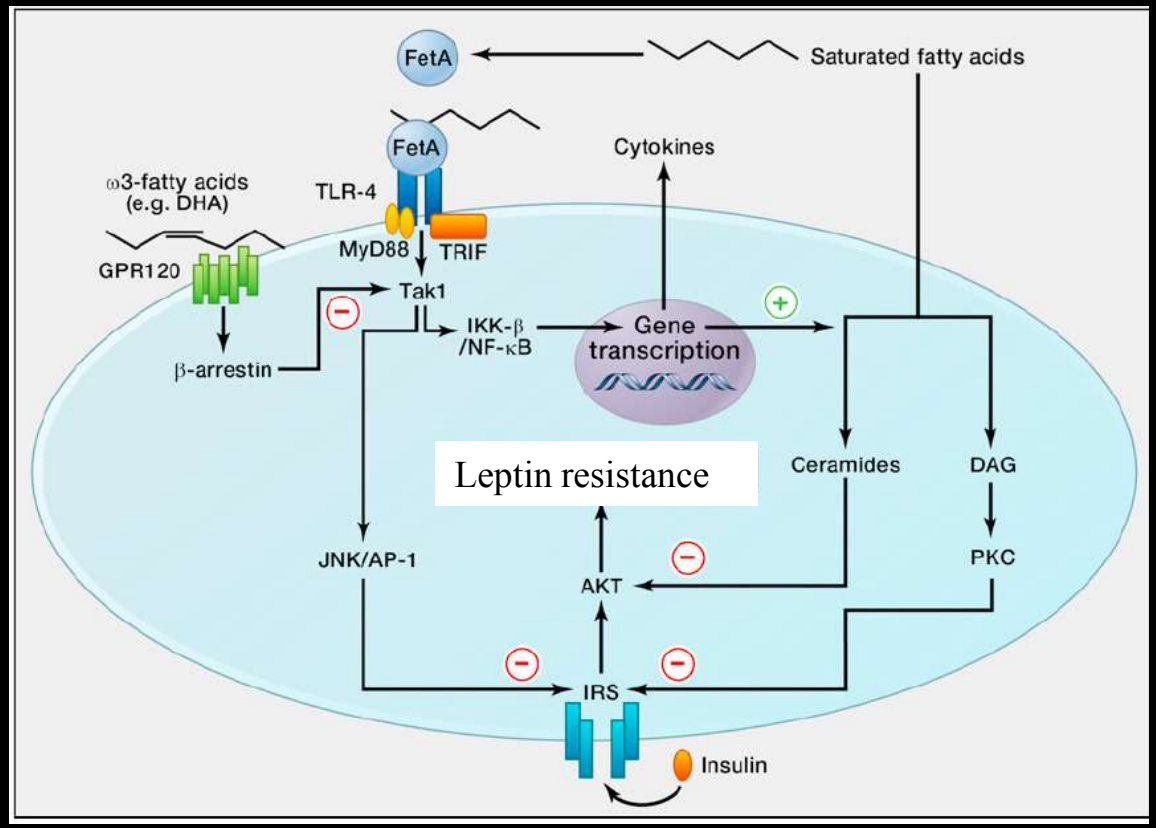
Mecanismos que causam resistência à leptina



Balland & Cowley, Front Neuroendocrinol 39:59, 2015

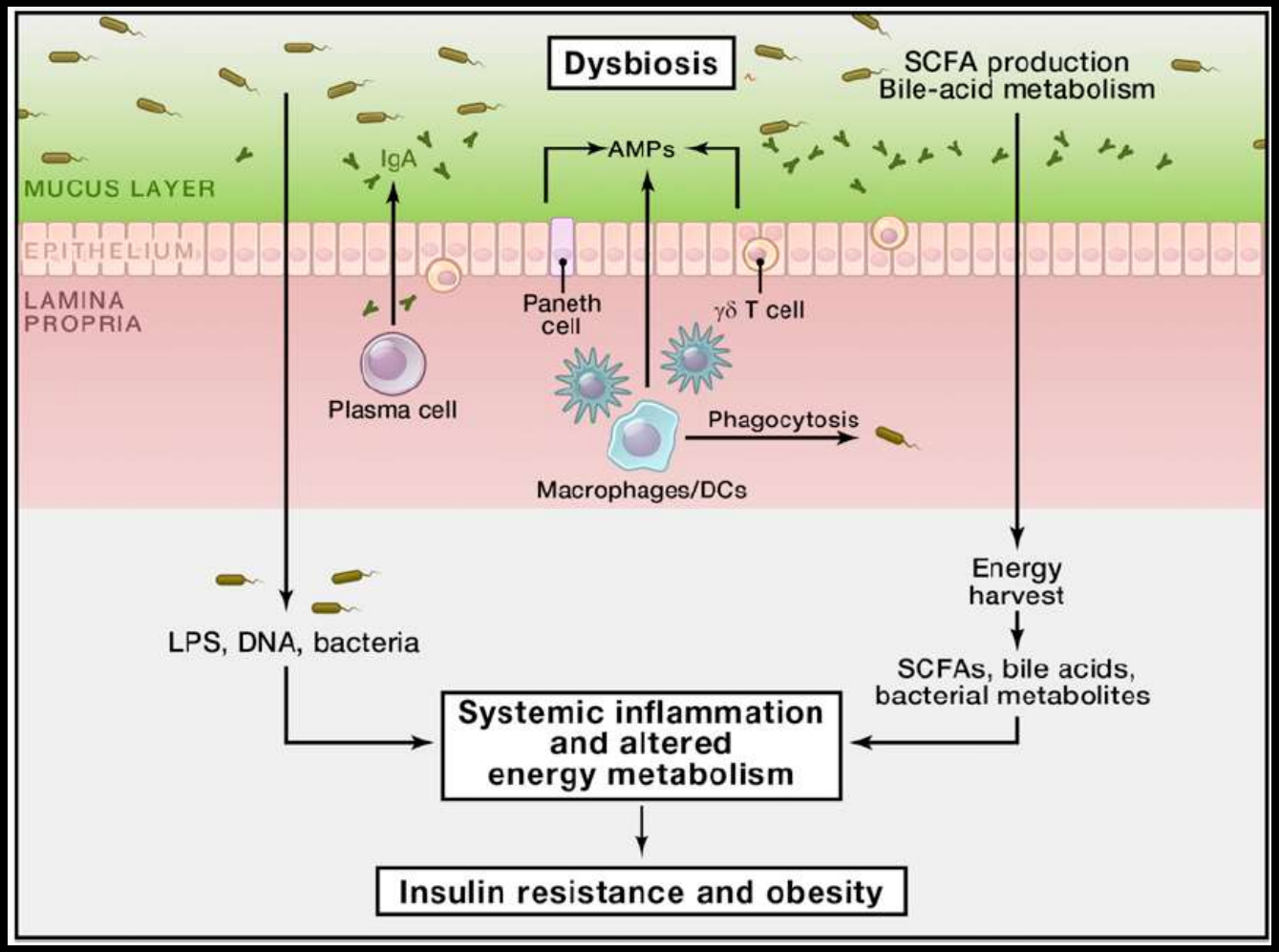
Inflamação e obesidade





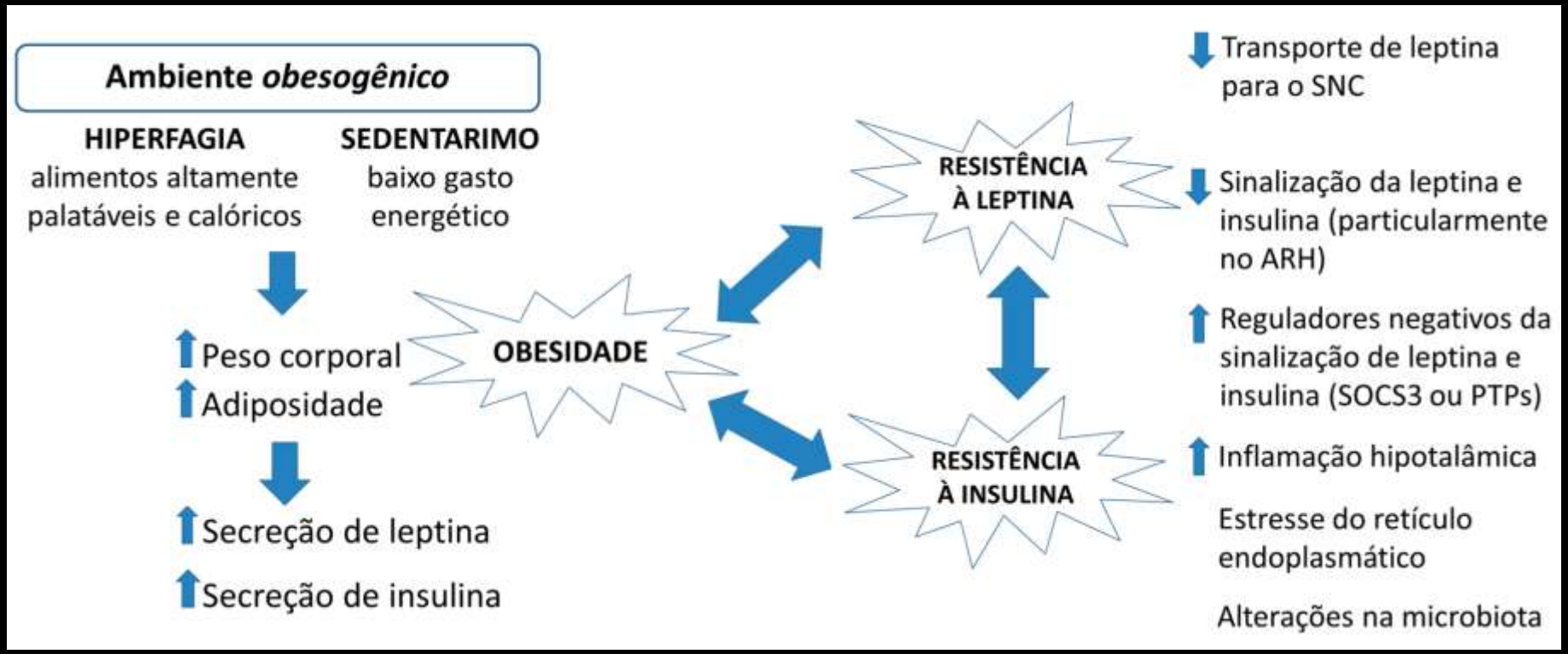
Johnson & Olefsky, 2013

Microbiota, inflamação e obesidade



Johnson & Olefsky, 2013

Mecanismos que induzem obesidade



Futuras terapias farmacológicas no tratamento da obesidade

- Medicamentos que aumentam a sensibilidade à leptina!
- Exemplos:
  - Leptina + amilina
  - Inibidores de proteínas fosfatases da via da leptina (PTP1B)

Drogas para tratar a obesidade – retiradas do mercado

Withdrawn			
Fenfluramine[7,92–96]	• Increases the release of serotonin • Serotonin re-uptake inhibitor	• Hallucinations, valvulopathy, pulmonary hypertension	• Approved by the FDA in 1973 • Withdrawn in 1997
Sibutramine[97–106]	• Noradrenalin and serotonin re-uptake inhibitor	• Increased risk of heart attack and stroke in patients with high risk of cardiovascular disorders	• Approved by the FDA in 1997 • Withdrawn in 2010
Rimonabant[107–116]	• Cannabinoid 1 receptor antagonist	• Risk of suicide	• Approved by the EMA in 2006‡ • Withdrawn in 2009

Anfetamina ou derivados

Drogas para tratar a obesidade – disponíveis na atualidade

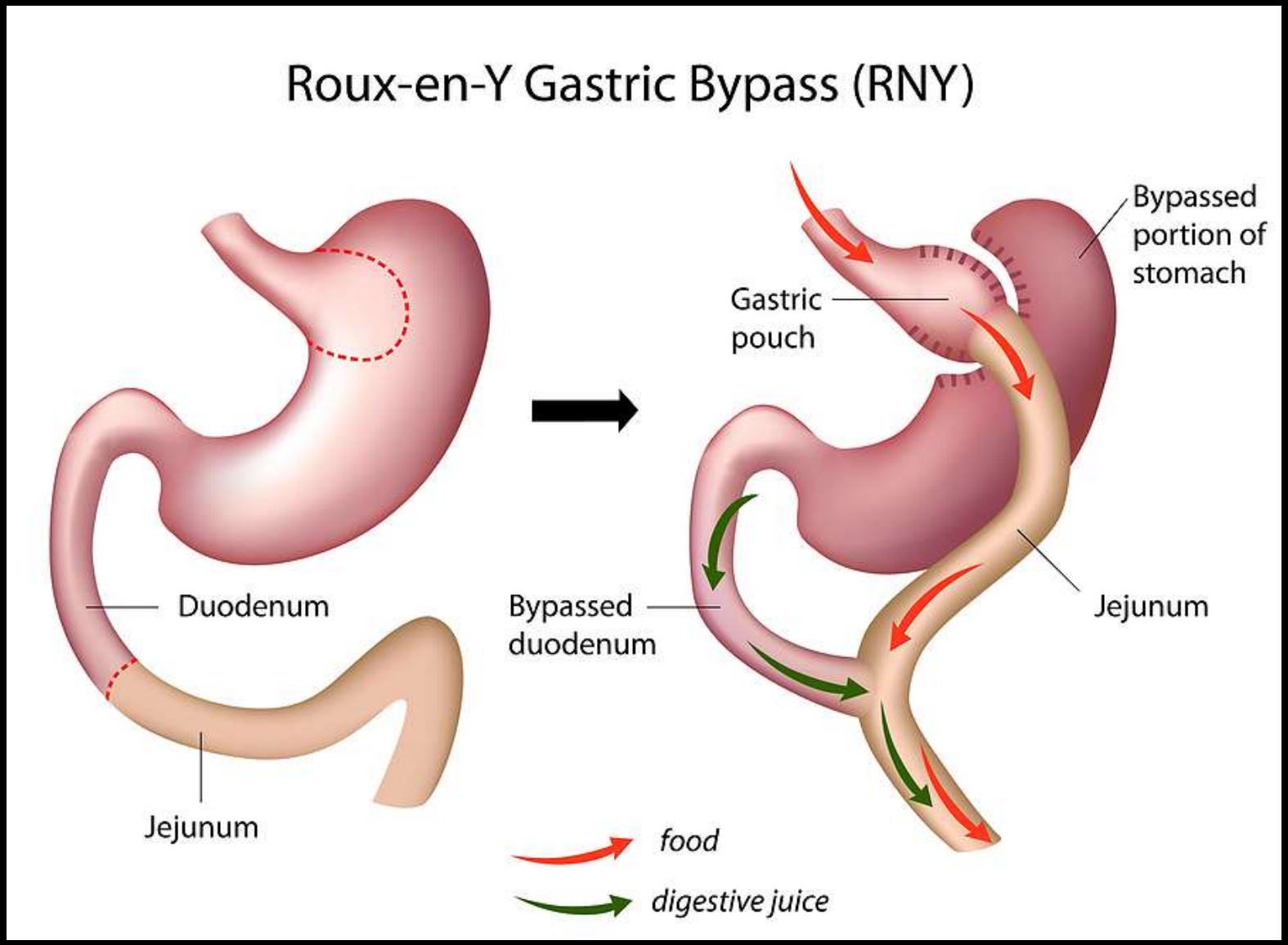
Approved			
Phentermine[66,67]	• An amphetamine that increases the release of noradrenaline, dopamine and serotonin	• Cardiovascular: elevation in blood pressure, tachycardia • CNS: insomnia, restlessness, alters sexual behaviour, hormonal secretion and mood	• Approved by the FDA in 1959 • Recommended for short-term use (less than 3 months)
Orlistat (Roche)[75–88]	• Pancreatic lipase inhibitor	• Steatorrhoea, fecal incontinence, flatulence, and malabsorption of fat-soluble vitamins • Rare cases of severe liver injury • Potential risk of kidney injury	• Approved by the FDA in 1999
Lorcaserin (Arena Pharmaceuticals)[131–140]	• 5-hydroxytryptamine receptor agonist that is more specific than previous compounds on the market, for example, fenfluramine	• Headache, dizziness, nausea, valvulopathy • Possible carcinogenic effects in rodents	• Approved by the FDA in June 2012 • Under evaluation by the EMA • Post-marketing, long-term cardiovascular outcomes trial required
Phentermine + topiramate (Qsymia, formerly Qnexa; Vivus)[156–161]	• Phentermine: mechanism of action as above • Topiramate: anticonvulsant, precise mechanism of action unknown	• Possible teratogenic effects with topiramate • Can increase heart rate	• Approved by the FDA in July 2012 • Post-marketing, long-term cardiovascular outcomes trial required

Prozac (Fluoxetina)

Drogas para tratar a obesidade – em fase de testes

Drug	Brand name (developer)	Stage of development	Frequency and route of administration	Mechanism of action	Efficacy*	Safety and tolerability concerns	Notes
Bupropion + naltrexone FDC	Contrave (Orexigen and Takeda)	Pre-registered	Twice-daily oral	Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, opioid receptor antagonist	4–5%	Minor increase in heart rate and blood pressure	Undergoing 10,000 patient FDA-mandated pre-marketing CVOT
Liraglutide	Victoza‡ (Novo Nordisk)	Phase III¶	Once-daily injectable	Glucagon-like peptide 1 analogue	5–6%	Nausea, hypoglycaemia, risk for pancreatitis	A lower dose formulation is on the market for type 2 diabetes
Cetilistat	Cametor (Norgine and Takeda)	Phase III	Three times daily oral	Lipase inhibitor	<5%	Gastrointestinal side effects	No data reported since 2010
Bupropion + zonisamide FDC	Empatic (Orexigen)	Phase II	Twice-daily oral	Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, antiepileptic drug	8–10%	Somnolence, dizziness, confusion, nausea	Development on hold
Tesofensine	(Neurosearch)	Phase II	Once-daily oral	Dopamine, norepinephrine and serotonin reuptake inhibitor	9–11%	Increase in heart rate and blood pressure, mood alteration	Previously in development for Parkinson's and Alzheimer's disease
Velneperit	(Shionogi)	Phase II	Once-daily oral	Neuropeptide Y5 receptor antagonist	<5%	Potential liver signal	Follow-on compound in development

Cirurgia bariátrica



Cirurgia bariátrica