

Abreviaturas	2
Resumo	3
Abstract	4
Introdução.....	5
Fisiopatologia.....	10
1.1 Síndromes monogénicos humanos	12
Terapêutica na obesidade	13
O controlo do apetite e saciedade.....	15
Sistema regulador do apetite – Controlo central.....	17
1.1 O papel do hipotálamo na homeostasia energética	17
1.1.1 NPY e AgRP.....	18
1.1.2 Sistema das melanocortinas, POMC e CART	20
1.1.3 Outros núcleos hipotalâmicos	21
Sistema regulador do apetite – Controlo periférico	24
1.1 Hormonas periféricas adipocitárias.....	24
1.1.1 Leptina.....	24
1.1.2 Adiponectina	28
1.1.3 Resistina	28
1.1.4 Outros peptídeos com origem no adipócito.....	29
1.2 Controlo periférico mediado por hormonas gastrointestinais	31
1.2.1 Grelina.....	31
1.2.2 Colecistocinina (CCK) e a adaptação do tamanho da refeição	35
1.2.3 Peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1).....	38
1.2.4 Oxintomodulina (OXM)	41
1.2.5 Peptídeo tirosina tirosina (PYY).....	43
1.2.6 Polipeptídeo pancreático (PP).....	45
Mecanismos integrados na regulação do apetite	48
Referências bibliográficas.....	51

Abreviaturas

5-HT3	receptor 5-HT3
AgRP	agouti-related peptide
CART	cocaine- and amphetamine regulated transcript
CCK	colecistocinina
CRH	hormona libertadora de corticotrofina
DMH	núcleo hipotalâmico dorsomedial
GHS-R	growth hormone secretagogue receptor
GIP	polipeptídeo insulínico dependente de glicose
GLP	peptídeo glucagon-like
IL-6	inteleucina 6
IMC	índice de massa corporal
IVC	intracerebroventricular
LHA	área hipotalâmica lateral
MC4-R	receptor de melanocortinas 4
MCH	hormona concentradora de melanina
MSH	hormona estimuladora de melanócitos
NPY	neuropeptídeo Y
NTS	núcleo do tracto solitário
PFA	área perifornical
POMC	pro-opiomelanocortina
PP	polipeptídeo pancreático
PVN	núcleo paraventricular
PYY	peptídeo YY ou peptídeo tirosina tirosina
SNC	sistema nervoso central

Resumo

A obesidade é a doença metabólica mais frequente em todo o mundo, considerada pela Organização Mundial de Saúde como a epidemia do século XXI. Estima-se que em todo o Mundo existam mais de 1,5 mil milhões de adultos com algum grau de excesso de peso, dos quais 500 milhões são obesos. Trata-se de uma doença com elevado impacto socioeconómico, que se encontra associada a várias comorbilidades.

Atualmente reconhece-se a importância do comportamento alimentar e da promoção de exercício físico regular no controlo da homeostasia energética. No entanto, os mecanismos pelos quais o apetite é regulado têm sido objeto de intensa pesquisa e discussão. De acordo com vários estudos, as sensações de fome e saciedade resultam de uma complexa rede de interação de hormonas e neuropeptídeos, envolvendo vários órgãos periféricos como o intestino, estômago, pâncreas ou tecido adiposo e o sistema nervoso central. Pretendeu-se com esta revisão, sumariar os recentes desenvolvimentos no conhecimento sobre o complexo sistema regulador do apetite e particularmente as suas implicações na fisiopatologia da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Fisiopatologia; Hormonas; Sistema nervoso central; Sistema gastro-intestinal; Tecido adiposo

Abstract

Obesity is the most common metabolic disease worldwide, considered by the World Health Organization the epidemic of the XXI century. It is estimated that worldwide there are over 1,5 billion adults with some degree of overweight, which 500 million are obese. It is a disease with high socio-economic impact, associated with multiple co morbidities.

Nowadays we recognize the importance of the eating behavior and the promotion of regular physical exercise in the control of energy homeostasis. However, the mechanisms by which appetite is regulated have been subject of intense research and discussion. According to several studies, the sensations of hunger and satiety result of a complex interaction of hormones and neuropeptides, involving several organs such as the intestine, stomach, pancreas or adipose tissue and the central nervous system. The intention of this review was to summarize the recent developments in the knowledge about the complex system regulating appetite and particularly their implications in the pathophysiology of obesity.

Key-words: Obesity; Pathophysiology; Hormones; Central nervous system; Gastrointestinal system; Adipose tissue

Introdução

A Obesidade é atualmente considerada a epidemia do século XXI. É caracterizada genericamente por uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal, que pode atingir graus capazes de afetar a saúde (World Health Organization., 2000) e uma vez instalada tende a autoperpetuar-se, constituindo-se como uma verdadeira doença crónica.

A definição da Organização mundial de saúde (OMS) de excesso de peso e obesidade no adulto baseia-se no cálculo do índice de massa corporal (IMC) (WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry., 1995). Este índice, frequentemente utilizado na prática clínica relaciona o peso, em kilogramas (kg) com o quadrado da altura do indivíduo, em metros (m). Neste sistema, excesso de peso é definido como $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ e obesidade é determinada por $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 1). Por sua vez, existem vários critérios para a classificação de excesso de peso e obesidade infantil, nomeadamente da OMS, do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e da *International Obesity Task Force* (IOTF) (Tabela 2). De acordo com o CDC, define-se excesso de peso e obesidade para valores de percentil de IMC superiores a 85 e 95 respetivamente, em crianças com a mesma idade e género (Barlow, 2007).

O perímetro abdominal surge como um método indireto para avaliar o grau de obesidade abdominal ou central, relacionando-se o seu valor com o risco de complicações. Por sua vez, para avaliar em rigor a presença de obesidade será necessário medir o valor da massa gorda corporal. Outros métodos mais precisos utilizados nesta avaliação incluem: medição da densidade corporal, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e avaliação do potássio corporal total. A bioimpedância corporal pode também ser utilizada na prática clínica para avaliar a percentagem de massa gorda corporal, apesar de reconhecidas condicionantes.

Tabela 1. Classificação da obesidade dos adultos de acordo com o IMC

Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de Co morbilidades
Baixo Peso	<18,5	Baixo
Normal	18,5-24,9	
Excesso de peso	25,0-29,9	Aumentado
Obesidade Classe I	30,0-34,9	Moderado
Obesidade Classe II	35,0-39,9	Grave
Obesidade Classe III	≥40	Muito Grave

Adaptado de WHO, *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*, 2000

Tabela 2. Definição de excesso de peso e obesidade em crianças

Referência	Definição	Índice utilizado	Pontos de corte
CDC	Percentil de Índice de massa corporal (IMC) para a idade	Índice de massa Corporal	Excesso de peso = percentil > 85 e < 95; Obesidade = percentil ≥ 95
IOTF	Pontos de corte definidos através da interceção com os pontos de IMC para a classificação de excesso de peso e obesidade em adultos	Índice de massa Corporal	Excesso de Peso relativo ao IMC > 25 e < 30 em adultos; Obesidade relativo ao IMC ≥ 30 em adultos
OMS	Distribuição do z-score de peso para altura, ou seja, relação entre o peso encontrado e o peso ideal para a altura	Peso e altura	Excesso de Peso = z-score > 1 e < 2; Obesidade = z-score ≥ 2

Adaptado de Antunes et al, *Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents*, 2010

Dados de 2008 estimam que mais de 1,5 mil milhões de adultos em todo o mundo com 20 ou mais anos têm excesso de peso e destes mais de 200 milhões de homens e quase 300 milhões de mulheres são considerados obesos. Em 2010, quase 43 milhões de crianças com menos de 5 anos tinham excesso de peso. Embora inicialmente considerado um problema de países desenvolvidos, a incidência de excesso de peso e obesidade está a aumentar em países não desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento, sobretudo em zonas urbanas. Verifica-se então que aproximadamente 35 milhões de crianças com excesso de peso vivem em países em desenvolvimento e 8 milhões em países desenvolvidos. Deste modo não é incomum encontrar paralelamente casos de desnutrição e obesidade em países subdesenvolvidos (WHO, 2011).

Nos Estados Unidos da América (EUA), paradigma epidemiológico na obesidade, 65% dos indivíduos adultos têm excesso de peso e 32,2% são obesos (Flegal et al., 2010). Infelizmente, a prevalência da obesidade nos países europeus está a aproximar-se rapidamente dos níveis encontrados nos EUA. Em Portugal, e de acordo com os últimos dados referentes ao período entre 2003-2005 (Tabela 3), 39,4% dos adultos têm excesso de peso e 14,2% são obesos. Verificou-se também que a prevalência de obesos homens era superior (60,2% no género masculino *versus* 47,8% no género feminino), contrariamente ao verificado a nível mundial. Estes dados sugerem que embora a obesidade tenha sido identificada como um problema de saúde pública há uma década atrás, as ações para reduzir este problema parecem não ter sido muito eficazes até à data (do Carmo et al., 2008).

Tabela 3. Prevalência do excesso de peso e obesidade em Portugal no período entre 2003-2005

IMC (kg/m ²)	Total	Homens	Mulheres
< 18	2,2% (2,6)	0,9% (0,8)	3,4% (3,9)
≥ 18 e < 25	44,2% (47,8)	38,9% (45,2)	48,9% (49,8)
≥ 25 e < 30	39,4% (35,2)	45,2% (41,1)	34,4% (30,8)
≥ 30	14,2% (14,4)	15,0% (12,9)	13,4% (14,4)
Total Excesso De Peso (> 25)	53,6% (49,6)	60,2% (54,0)	47,8% (45,2)

Adaptado de Carmo et al, *Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005*, 2008; (Dados de 1995-98)

A acumulação de energia sob a forma de reservas de gordura poderá revelar-se uma vantagem em termos evolutivos, permitindo a sobrevivência em períodos de défice nutricional (Schwartz et al., 2000). No entanto o aumento anormal e excessivo do tecido adiposo está associado a co morbidades importantes como a diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, doença cardiovascular, patologia biliar/hepática, síndrome da apneia obstrutiva do sono, osteoartrite e certos tipos de neoplasias (Tabela 4). Neste contexto, o excesso de peso e a obesidade têm importantes consequências para a saúde, pelo que existe uma reconhecida diminuição da esperança média de vida em doentes com obesidade crónica (Kopelman, 2007).

Tabela 4. Co morbidades associadas a obesidade

Metabólicas/Cardiovasculares	Várias
Diabetes mellitus tipo 2	Cancro
Resistência à insulina	Patologia biliar
Dislipidémia	Esofagite de refluxo
Hipertensão arterial	Osteoartrite

Doença cardiovascular	Dor lombar
Insuficiência cardíaca congestiva	Síndrome apneia obstrutiva do sono
Hiperuricémia/Gota	Esteatose hepática não alcoólica
Síndrome dos ovários poliquísticos	Doença psicológica
Infertilidade	

Adaptado de Crowley, *Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis*, 2008;

Para além das consequências para a saúde, quer a nível fisiológico quer psicossocial, é atualmente reconhecido o importante encargo financeiro que se encontra associado ao tratamento da obesidade e das suas comorbilidades. Em 2002, de acordo com um estudo realizado por Pereira et al, os custos totais com a obesidade em Portugal foram de cerca de 500 milhões de euros, sendo os custos indiretos aproximadamente 40,2% do total (Pereira, 2002). Por sua vez nos EUA, estudos epidemiológicos revelam que a obesidade está associada a custos superiores a nível dos cuidados de saúde, comparativamente com o tabagismo ou consumo excessivo de álcool (Sturm, 2002), sublinhando o impacto social desta doença crónica.

O agravamento desta epidemia, principalmente o aumento da obesidade infantil e o seu impacto transversal na sociedade promoveu a necessidade de um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos nesta patologia.

Deste modo, a presente revisão tem como objetivo elucidar sobre os principais mecanismos envolvidos na regulação do apetite, permitindo um melhor conhecimento do seu papel no controlo do balanço energético e fisiopatologia da obesidade. Este facto poderá também contribuir para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos, minimizando os seus possíveis efeitos adversos.

Fisiopatologia

Consideram-se que vários fatores podem contribuir para o aumento dramático da prevalência da obesidade nas últimas duas décadas (Tabela 5) (Crowley, 2008). Genericamente, a combinação de um aumento do consumo energético e diminuição do gasto predis põem para o aumento de peso (Figura 1). De acordo com a WHO, tem-se verificado um aumento global da ingestão de alimentos com elevada densidade energética, ricos em gordura, sal e açúcares. Por outro lado, esta realidade acompanha-se de um decréscimo da atividade física devido à natureza sedentária de muitos empregos, modificação dos meios de transporte e aumento da urbanização (WHO, 2011).

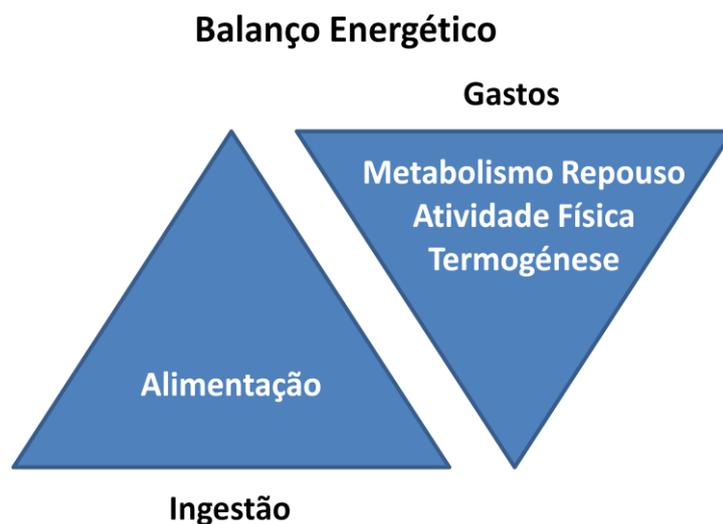


Figura 1. Balanço energético positivo na obesidade, motivado por um excesso de ingestão em relação aos gastos.

Os efeitos do ambiente na fisiopatologia da obesidade interagem com o componente genético. Estudos realizados com gémeos monozigóticos estimam que o papel da hereditariedade nas diferenças de IMC de uma população varia entre 40 e 70% (Allison et al., 1996). Outras evidências baseiam-se em estudos com crianças adotadas, verificando-se que existe uma melhor correlação com o peso dos pais biológicos do que com o dos pais adotivos

(Haworth et al., 2008). Embora a identificação de genes determinantes na sociedade seja complexo, várias síndromes têm sido identificadas como associadas à obesidade hereditária.

O Síndrome de Prader-Willi (SPW), causado pela ausência do segmento paterno do cromossoma 15, está relacionado com o desenvolvimento de obesidade desde a infância e hiperfagia. Reconhece-se atualmente a possibilidade de o gene da grelina, seja um mediador envolvido (Farooqi e O'Rahilly, 2005).

O reconhecimento destes fatores genéticos poderá levar a um tratamento dirigido em algumas formas de obesidade, bem como permitir um melhor conhecimento das diferenças interindividuais, ajudando a explicar os motivos pelos quais alguns indivíduos se tornam obesos, neste ambiente alterado.

Tabela 5. Etiologia da obesidade humana

Primária	
Poligénica (Interações gene-ambiente-comportamento)	
Secundária	
Endócrina	Síndrome de Cushing Hipotireoidismo Hipopituitarismo
Fármacos	Esteroides, insulina, tiazolidinedionas, fenotiazinas, valproato de sódio
Hipotálamo	Tumor, radiação, trauma, pós-cirúrgico
Síndromes genéticas	Prader-Willi Alström Bardet-Biedl Monogénicos

Adaptado de Crowley, *Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis*, 2008

1.1 Síndromes monogénicas humanos

Embora mais de 90% dos casos de obesidade em humanos tenham origem poligénica, o reconhecimento de variantes monogénicas melhorou significativamente o conhecimento da etiopatogenia da obesidade (Reinehr et al., 2009).

Alguns anos após a descoberta da leptina e do seu papel na patogénese da obesidade em modelos de roedores foram descritos os primeiros casos de deficiência congénita de leptina em humanos (Montague et al., 1997). A identificação desta hormona, através de métodos de posicionamento clonal abriu caminho para a identificação dos circuitos que controlam a homeostasia energética. Até à data um conjunto de diferentes abordagens experimentais têm vindo a ser utilizadas para identificar genes humanos associados à obesidade (Tabela 6) (Ramachandrapa e Farooqi, 2011).

Tabela 6. Síndromes de obesidade monogénica.

Gene	Produto	Localização
LEP	Leptina	7q31.3
LEPR	Recetor da leptina	1p31
POMC	Pro-opiomelanocortina	2p23.3
PC-1	Prohormona convertase 1	5q15-21
MC4R	Recetor melanocortina 4	18q21.3
NTRK2	Recetor NTRK 2	9q22.1

Adaptado de Crowley, *Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis*, 2008

Terapêutica na obesidade

Atualmente, os programas de modificação do estilo de vida – alimentação saudável e promoção exercício físico regular – estão na base do tratamento de doentes obesos. Por sua vez, a terapêutica farmacológica disponível é sobretudo dirigida às co morbilidades como a diabetes, hipertensão arterial e dislipidémia.

Em estudos recentes, as modificações do estilo de vida e intervenção clínica permitiram a perda de aproximadamente 10% do peso em 6 meses (Wadden et al., 2007). No entanto, doentes submetidos a programas de modificação do estilo de vida ganham novamente aproximadamente 35% do peso perdido dentro de 1 ano após tratamento e mais de 50% retornam ao peso basal em menos de 5 anos (Sarwer et al., 2009).

A cirurgia bariátrica apresenta-se como uma alternativa terapêutica. Através de técnicas cirúrgicas restritivas como a gastroplastia com banda ajustável ou redutoras e mal-absortivas como o *bypass* gástrico ou derivação bilio-pancreática, a cirurgia promove uma perda de peso a longo prazo e redução do risco de co morbilidades associadas, melhorando o estilo de vida destes doentes. No entanto, devido aos efeitos adversos associados, esta abordagem está indicada somente em doentes com obesidade classe III ($IMC \geq 40\text{kg/m}^2$) ou com classe II ($IMC \geq 35\text{kg/m}^2$) com co morbilidades graves, inviabilizando este método em milhões de doentes (Buchwald, 2004). Os dois métodos mais frequentemente utilizados são a gastroplastia com banda ajustável e o *bypass* gástrico. Ao contrário do primeiro, somente restritivo, o *bypass* gástrico associa a restrição gástrica à derivação de alimentos do fundo do estômago e intestino delgado proximal, produzindo geralmente maior perda de peso (Bowne et al., 2006). A alteração de padrões de secreção de várias hormonas como o peptídeo YY (PYY), peptídeo *glucagon-like* 1 (GLP-1) e oxintomodulina (OXM) após *bypass* gástrico com reconstrução gastro-entérica em Y-de-Roux, mas não com métodos exclusivamente restritivos

(Morinigo et al., 2006), contribuiu entre outros estudos, para o interesse no papel das hormonas periféricas no sistema regulador do apetite.

Quanto à terapêutica farmacológica esta deverá ser considerada em doentes com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ou IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ se associado a co morbilidade. No mercado nacional estão atualmente aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) três fármacos com indicação para tratamento na obesidade. Contudo vários fármacos continuam a ser desenvolvidos para atuar na regulação do apetite e controlo do consumo energético. Através da identificação destas vias, os programas de desenvolvimento de fármacos tem intensão de minimizar os efeitos adversos centrais e periféricos enquanto promovem a redução do apetite e perda de peso (Kim et al., 2011).

O controlo do apetite e saciedade

A obesidade pode ser considerada uma patologia crónica da perda do balanço energético corporal, em que o consumo energético em excesso a longo prazo ultrapassa os gastos e leva à acumulação desse excesso de energia, sob a forma de tecido adiposo (Rosenbaum et al., 1997). Deste modo torna-se essencial avaliar os mecanismos envolvidos no controlo do apetite e saciedade.

Este complexo sistema envolve mecanismos de controlo central e periférico. Considera-se que circuitos cerebrais ao nível do SNC são responsáveis pela integração de diferentes sinais com origem em órgãos periféricos e que informam sobre o estado nutricional do organismo (Hellstrom et al., 2004). Por sua vez, o SNC coordena vias eferentes que promovem a alteração do comportamento alimentar e modulam o *status* energético.

Os sinais envolvidos no controlo do apetite e balanço energético e que informam sobre o estado nutricional do organismo podem ser divididos genericamente em sinais de curto e longo prazo. Os primeiros incluem sinais neurais (ex: nervo vago), nutrientes e hormonas pépticas do trato gastrointestinal, que atuam inicialmente no tronco cerebral e hipotálamo para controlar o tamanho da refeição e o estado de saciedade, em resposta às variações da disponibilidade de alimentos. Por outro lado existem sinais de longo prazo secretados pelo tecido adiposo (ex: leptina) ou a nível pancreático (ex: insulina) em proporção com as reservas energéticas e que variam durante um período de tempo mais prolongado. Deste modo, a obesidade e outros distúrbios alimentares podem ser vistos como uma consequência da má adaptação dos mecanismos centrais e periféricos do balanço energético (Scharf e Ahima, 2004).

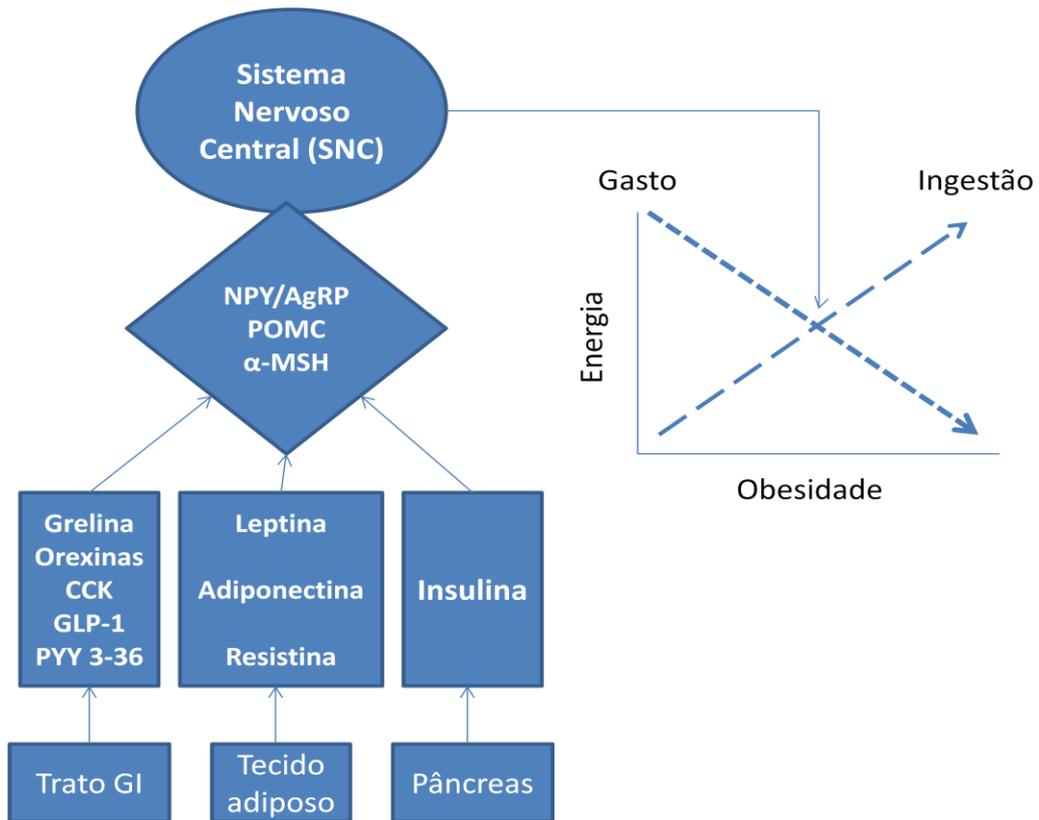


Figura 2. Principais neuropeptídeos e hormonas no controlo da ingestão alimentar. O gráfico ilustra o balanço entre a ingestão e o gasto de energia de modo a manter níveis estáveis de massa gorda. Adaptado de Hellström et al, *Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects*, 2004.

Sistema regulador do apetite – Controlo central

1.1 O papel do hipotálamo na homeostasia energética

A influência do hipotálamo no controlo do apetite foi inicialmente estabelecida após a realização de experiências laboratoriais que condicionavam lesões no hipotálamo de ratos. Os animais afetados desenvolviam o que era descrito como uma ‘condição de elevada adiposidade’ (Hetherington, 1940). A identificação de defeitos genéticos em modelos de roedores obesos bem como a identificação de mutações em indivíduos com fenótipos de obesidade permitiram melhorar os conhecimentos sobre os principais circuitos neuronais envolvidos na regulação do comportamento alimentar, demonstrando que o apetite reflete a integração de sinais orexiogénicos e anorexiogénicos em vários núcleos hipotalâmicos e tecidos fora do SNC (Crowley, 2008).

O núcleo arcuato hipotalâmico (ARC) localizado na base do hipotálamo encontra-se acessível a sinais circulantes, através da eminência mediana pois esta região cerebral não se encontra protegida pela barreira hemato-encefálica (BHE), revelando-se um alvo importante do controlo hormonal periférico (Wynne et al., 2005). O ARC contém dois grupos de neurónios de 1ª ordem distintos, que integram sinais do estado nutricional e influenciam o balanço energético (Cone et al., 2001) e que expressam:

- Neuropeptídeo Y (NPY) / *Agouti-related peptide* (AgRP), que têm um papel na estimulação do apetite (Hahn et al., 1998)
- Pro-opiomelanocortina (POMC) / *cocaine- and amphetamine-regulated transcript* (CART) (Kristensen et al., 1998) que suprimem o apetite

Considera-se que o balanço entre estes sinais regula a homeostase energética.

1.1.1 NPY e AgRP

O NPY é um dos neurotransmissores mais abundantes no SNC (Allen et al., 1983) e um potente neuropeptídeo orexiogénico, expresso na porção ventromedial do ARC. O NPY, conjuntamente com o polipeptídeo pancreático (PP) e peptídeo YY (PYY) pertencem a uma família de peptídeos que atuam em recetores transmembranares associados a proteína G, designados Y1-Y6 (Larhammar, 1996). Foi postulado que os recetores Y1, Y2, Y4 e Y5 são responsáveis por mediar os efeitos orexiogénicos do NPY (Wynne et al., 2005).

Os níveis hipotalâmicos de NPY refletem o estado nutricional do individuo, sendo esta uma característica essencial de qualquer regulador de longo prazo da homeostase energética (Wynne et al., 2005). Os seus níveis aumentam durante o jejum e diminuem após ingestão alimentar (Hahn et al., 1998; Swart et al., 2002).

Sob o ponto de vista neuroanatômico, considera-se que neurónios de 1ª ordem que expressam NPY no ARC projetam para o núcleo hipotalâmico paraventricular (PVN) ipsilateral (Bai et al., 1985), sendo que a administração intracerebroventrular (ICV) repetida de NPY no PVN condiciona o desenvolvimento de hiperfagia e obesidade (Stanley et al., 1986). Por sua vez, verifica-se que ratinhos sem NPY têm um peso corporal e níveis de adiposidade normais (Thorsell e Heilig, 2002), embora demonstrem uma redução da ingestão alimentar em estados de jejum (Bannon et al., 2000). Este fenótipo poderá dever-se à presença de mecanismos compensatórios ou vias orexiogénicas alternativas como as que envolvem AgRP (Marsh et al., 1999). Wynne et al sugerem deste modo, que poderá existir uma redundância de sinais orexiogénicos de modo evitar estados de fome (Wynne et al., 2005).

O *agouti-related protein* (AgRP) é um peptídeo expresso na porção medial do ARC (Shutter et al., 1997) e um potente antagonista seletivo dos recetores de melanocortinas MC3R e MC4R (Ollmann et al., 1997).

AgRP é um potente estimulador do apetite pelo que os seus níveis aumentam no jejum e diminuem após ingestão alimentar (Swart et al., 2002). Verificou-se que a administração ICV estimula a ingestão de alimentos (Small et al., 2001) e o aumento da expressão de AgRP em ratinhos leva ao desenvolvimento de hiperfagia e obesidade (Ollmann et al., 1997). Em humanos, um polimorfismo do gene AgRP está associado a uma diminuição do peso corporal e massa gorda (Marks et al., 2004). Independentemente dos seus efeitos orexiogénicos, a administração ICV de AgRP suprime a libertação de hormona libertadora de tirotrófina (TRH), reduz o consumo de oxigénio e a capacidade do tecido adiposo castanho gastar energia (Small et al., 2001), revelando um papel mais abrangente no controlo energético.

Considera-se então que a ativação de neurónios libertadores de NPY/AgRP estimula a alimentação via ativação de recetores de NPY no PVN, através da inibição do sistema das melanocortinas (através de recetores inibitórios Y1 no ARC) e antagonismo de recetores MC3R e MC4R (por AgRP no PVN) (Wynne et al., 2005).

No entanto, ratinhos sem NPY ou AgRP revelaram não apresentar alterações óbvias do comportamento alimentar ou peso corporal. Por sua vez, AgRP está ausente em alguns núcleos hipotalâmicos, como VMH (Broberger et al., 1998). Estes factos sugerem que deverão existir outras vias de sinalização capazes de regular a homeostase energética.

1.1.2 Sistema das melanocortinas, POMC e CART

A pro-opiomelanocortina (POMC) é um precursor de várias melanocortinas, incluindo a adrenocorticotrofina e a hormona estimuladora de melanócitos (MSH). Estes peptídeos, resultantes da clivagem da POMC, exercem os seus efeitos por ligação a recetores da família (Wynne et al., 2005). No SNC, dois dos cinco recetores de melanocortinas (MCR) conhecidos, MC3R e MC4R, estão altamente expressos em áreas relacionadas com a regulação da ingestão de alimentos, incluindo o ARC, VMH e PVN (Harrold et al., 1999), sugerindo um papel no controlo do balanço energético.

As melanocortinas, ao ativarem recetores MC3R e MC4R em neurónios de 2ª ordem, aparentam ter um papel na supressão do apetite já que a administração ICV de agonistas de MC3R e MC4R reduzem a ingestão alimentar, enquanto a administração de antagonistas produz hiperfagia (Fan et al., 1997). Em modelos de ratinhos transgénicos, a ausência da expressão de MC4R produziu um estado de hiperfagia e obesidade (Huszar et al., 1997) e existem vários polimorfismos de MC4R associados a obesidade em humanos (Argyropoulos et al., 2002), evidenciando a importância deste sistema no controlo do apetite.

O recetor MC4R apresenta uma alta afinidade para com agonistas α -MSH e β -MSH mas também para o antagonista AgRP, parecendo que este é um importante ponto no fino controlo da cascata da leptina (Crowley et al., 2002). A administração de baixas doses de antagonistas do MC4R atenua a capacidade da leptina administrada exogenamente reduzir a ingestão alimentar (Yang et al., 2002).

Por sua vez, **CART** tem propriedades anoregioxénicas semelhantes a α -MSH, sendo co expresso juntamente com este no ARC (Kristensen et al., 1998).

Verifica-se que os níveis de mRNA CART no ARC se encontram reduzidos em animais com privação alimentar e administração ICV em roedores suprime o apetite. Por sua vez, a administração de um anti s rum estimula a ingestão alimentar (Kristensen et al., 1998). A administra o periférica de leptina em ratinhos *ob/ob* resulta no aumento da expressão de CART (Kristensen et al., 1998), revelando que esta será possivelmente uma via de atua o central desta hormona. No entanto, a administra o de CART em núcleos hipotalâmicos específicos como ARC ou VMN podem condicionar um aumento da ingestão alimentar (Abbott et al., 2001). Assim, poderão existir mais do que uma popula o de neur nios que expressam CART, com diferentes papéis no controlo do comportamento alimentar (Wynne et al., 2005).

1.1.3 Outros núcleos hipotalâmicos

Vários núcleos hipotalâmicos como PVN, núcleo dorsomedial hipotalâmico (DMH), LHA e área perifornical (PFA) recebem proje es de 1^{os} neur nios que sintetizam NPY/AgRP e POMC/CART no ARC (Kalra et al., 1999).

O PVN integra sinais projetados de diferentes áreas cerebrais, incluindo o ARC e o núcleo do trato solitário (NTS) (Sawchenko e Swanson, 1983). Esta integra o medeia altera es em outros sistemas neuroendócrinos.

Os neur nios libertadores de NPY/AgRP e melanocortinas do ARC que projetam para o PVN condicionam inerva o de neur nios libertadores de TRH. Segundo Fekete et al, estas proje es condicionam um efeito inibitório na liberta o de pr -TRH, pelo que NPY e AgRP

têm um papel central na inibição do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, durante o jejum (Fekete et al., 2002). Por sua vez, a projeção de neurónios libertadores de NPY no PVN atuam em neurónios libertadores de hormona libertadora de corticotrofina (CRH), influenciando a homeostase energética (Sarkar e Lechan, 2003). Neste contexto e através de projeções neuronais no PVN, TRH e CRH diminuem ingestão calórica e promovem gasto energético, efeitos possivelmente mediados pelo eixo tiroideu e sistema nervoso simpático (SNS).

Outras áreas hipotalâmicas como a **área hipotalâmica lateral (LHA)** e **área perifornical (PFA)** também recebem projeções de neurónios localizados no ARC. Estas áreas contêm neurónios distintos que expressam hormona concentradora de melanina (MCH) (Marsh et al., 2002) e orexinas A e B (ou hipocretinas 1 e 2) (Sakurai et al., 1998a). O papel da MCH no controlo do apetite foi evidenciado após se ter constatado que os níveis mRNA MCH estão aumentados no jejum e a administração ICV repetida de MCH aumenta a ingestão alimentar (Qu et al., 1996) e condiciona obesidade em roedores (Marsh et al., 2002). Evidências laboratoriais demonstram também que ratinhos transgênicos com sobre expressão de MCH são hiperfágicos e obesos (Marsh et al., 2002). As orexinas A e B são produtos da prepro-orexina. Os níveis de mRNA deste precursor estão aumentados no jejum e a sua administração a nível do SNC condiciona um comportamento orexiogénico (Sakurai et al., 1998b). Deste modo, estes neuropeptídeos parecem mediar um comportamento de procura de alimentos em situações de fome.

Por sua vez, para além das vias de comunicação neuronais no hipotálamo, NPY/AgRP e POMC/CART também comunicam diretamente com outras áreas do SNC como o núcleo do trato solitário (NTS) no tronco cerebral, que tem sido implicado com um alvo principal de sinais periféricos gastrointestinais (ex: CCK, GLP-1). Globalmente, a regulação do balanço energético envolve a interação de complexas redes neuronais, de diferentes áreas do SNC (Crowley, 2008).

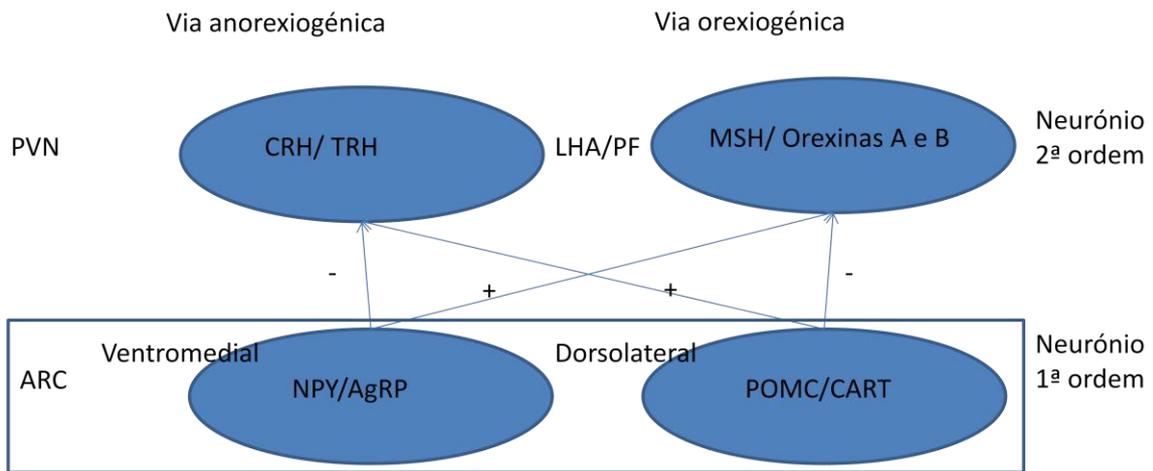


Figura 3. Esquema das vias hipotalâmicas envolvidas no controlo do apetite. Adaptado de Crowley et al, *Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis*, 2008

Sistema regulador do apetite – Controle periférico

1.1 Hormonas periféricas adipocitárias

O tecido adiposo era tradicionalmente visto como um local de acumulação de energia sob a forma de gordura, mas a descoberta da leptina revelou a importância do tecido adiposo como fonte de peptídeos, geralmente referidos como adipocinas (Ahima e Flier, 2000a). Deste modo, o tecido adiposo é atualmente reconhecido como um importante órgão endócrino e importante fonte de sinais periféricos no controlo do balanço energético.

1.1.1 Leptina

A identificação da leptina, uma hormona proteica codificada pelo gene *ob* revelou-se uma importante descoberta na fisiologia do controlo da homeostase energética.

Em 1994, Zhang et al identificaram que ratinhos obesos e hiperfágicos apresentavam mutação recessiva do gene *ob* (*ob/ob*), que resultava na completa ausência do seu produto, leptina (cujo nome deriva da palavra grega *leptos* que significa magro). Estudos subsequentes demonstraram que a administração periférica e central de leptina recombinante diminuía a ingestão de alimentos e peso corporal em ratinhos *ob/ob*, sugerindo que o principal efeito desta hormona era atuar como um sinal do tecido adiposo a nível central (Campfield et al., 1995). Para além dos efeitos na ingestão alimentar, considera-se que a leptina poderá ter também um papel no controlo do gasto energético, inibindo algumas adaptações energéticas que se verificam estados de jejum (Doring et al., 1998).

A leptina é produzida maioritariamente no adipócito embora tenham sido detetados níveis baixos no estômago, intestino delgado, músculo e placenta (Ahima e Flier, 2000b). Os recetores Ob-Rb representam uma isoforma de recetores de leptina, frequentemente associados com a ação desta hormona no controlo do apetite. A sua expressão é abundante no

hipotálamo, particularmente no ARC, VMN, DMH e LHA (Elmqvist et al., 1998), evidências consistentes com o papel desta hormona no controlo central do balanço energético.

A identificação e estudo de mutações do gene *ob* bem como a caracterização do fenótipo em indivíduos com deficiência congénita de leptina permitiram um melhor conhecimento sobre o papel desta hormona.

Durante o jejum, a diminuição dos níveis de leptina promove o consumo de alimentos, diminui o gasto energético, inibe o eixo reprodutivo entre outros, revelando uma resposta adaptativa, importante aquando da diminuição dos níveis de energia (Ahima et al., 1996). A leptina pode ser considerada como parte de um mecanismo de feedback em que níveis baixos sinalizam ao SNC que as reservas energéticas estão esgotadas (Zhang et al., 1994), iniciando uma resposta adaptativa para conservar energia (Ahima et al., 1996).

Por sua vez, estudos realizados em indivíduos obesos identificaram que as concentrações séricas e os níveis de mRNA no tecido adiposo de leptina se correlacionavam positivamente com a massa de tecido adiposo (Maffei et al., 1995). Deste modo, os níveis de leptina circulantes refletem a ingestão alimentar e as reservas energéticas.

Similarmente ao observado em roedores, mutações que resultem na ausência congénita de leptina em humanos causam obesidade severa e hipogonadismo, (Montague et al., 1997), pelo que os níveis circulantes podem ser melhorados com terapêutica com leptina recombinante.

Vários estudos reconheceram que a leptina estimula a expressão de POMC em neurónios de 1ª ordem localizados no ARC do hipotálamo (Cheung et al., 1997) e inibe a expressão de AgRP e NPY (Elmqvist et al., 1998), estimulando vias anorexigénicas e inibindo vias orexiogénicas. A resposta anorexianta da leptina está no entanto atenuada após administração de antagonistas MC4R, demonstrando que o sistema das melanocortinas poderá

ser um mediador importante na sinalização da leptina (Seeley et al., 1997). A leptina parece porém exercer os seus efeitos no controlo do apetite também por via do tronco cerebral, pelo que a administração periférica condiciona ativação neuronal no NTS (Hosoi et al., 2002).

Estudos realizados em familiares heterozigotos de indivíduos com deficiência em leptina revelaram uma maior prevalência de obesos em comparação com indivíduos controlo com a mesma idade e etnia, e aumento da percentagem de gordura corporal em comparação com indivíduos controlo com a mesma etnia e IMC. Assim estes indivíduos apresentam uma maior percentagem de gordura e níveis de leptina inferiores ao esperado (Farooqi et al., 2001). Estes dados suportam a possibilidade que as concentrações plasmáticas de leptina promovem uma resposta gradual nos níveis de massa gorda.

Deste modo a administração de leptina foi indicada como tendo potencial terapêutico. No entanto, e embora a reposição dos níveis de leptina promova uma profunda perda de peso em ratinhos e humanos com défice de leptina (*ob /ob*) (Farooqi et al., 1999; Halaas et al., 1995), mesmo com doses elevadas existe apenas uma perda de peso marginal em ratinhos e humanos obesos, induzidos por dieta e não deficientes em leptina (Halaas et al., 1997; Heymsfield et al., 1999). Pensa-se então que a obesidade se encontra associada a um estado de “resistência à leptina”, em que os indivíduos com excesso de peso/obesos tornam-se insensíveis a elevadas concentrações de leptina circulante (Hamann e Matthaei, 1996). Os mecanismos da resistência à leptina são fracamente conhecidos.

Estudos mais recentes revelaram que a combinação de leptina após pré-tratamento com amilina aumentou a perda de peso em indivíduos com excesso de peso/obesos, em comparação com a monoterapia isoladamente (Roth et al., 2008), revelando que a leptina poderá ainda ter um papel no tratamento da obesidade.

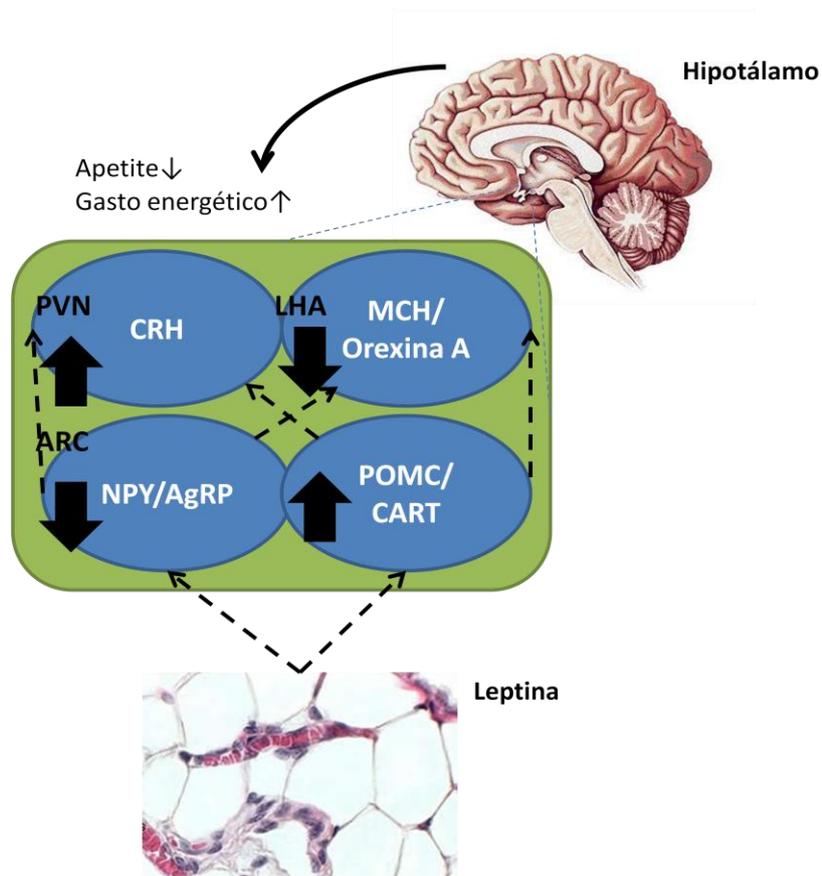


Figura 4. Representação esquemática da influência da leptina no controlo hipotalâmico central. Adaptado de Trayhurn et al, 2006, Appetite and energy balance signals from adipocytes

1.1.2 Adiponectina

A adiponectina é um peptídeo produzido exclusivamente no tecido adiposo que regula a homeostasia energética (Scherer et al., 1995) mas ao contrário da leptina, os seus níveis plasmáticos mantêm-se relativamente constantes ao longo do dia e não são afetados pelo consumo de alimentos (Hotta et al., 2000).

A expressão de adiponectina está diminuída em ratinhos obesos e com déficit em leptina (*ob/ob*) (Hu et al., 1996) e em humanos existe uma correlação inversa entre o IMC e os níveis plasmáticos de adiponectina (Matsubara et al., 2002). Indivíduos obesos e diabéticos têm níveis ainda mais baixos de adiponectina do que obesos não diabéticos (Berg et al., 2002), sugerindo que a diminuição dos níveis está relacionada com o desenvolvimento de insulino resistência na diabetes mellitus tipo 2.

Verificou-se que a administração periférica de adiponectina atenuou o aumento de peso em roedores, aumentando o consumo de oxigénio, mas não afetando a ingestão alimentar (Berg et al., 2001). Suspeita-se que esta ação possa ser mediada pelo hipotálamo e envolva o sistema das melanocortinas, mas os mecanismos específicos são desconhecidos.

1.1.3 Resistina

Adicionalmente à leptina e adiponectina, o tecido adiposo produz outros fatores que poderão influenciar o controlo homeostático.

A resistina (*adipose tissue-specific secretory factor*) é outra hormona secretada por adipócitos. Em oposição à adiponectina, níveis elevados desta hormona relacionam-se com uma diminuição da sensibilidade à insulina e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2.

Deste modo, este peptídeo poderá condicionar um mecanismo pelo qual a obesidade contribui para o desenvolvimento da diabetes (Steppan et al., 2001).

Os níveis plasmáticos de resistina estão também aumentados em roedores obesos (Steppan et al., 2001) e diminuem em humanos após perda de peso (Valsamakis et al., 2004). No entanto o papel da resistina na patogénese da obesidade ainda não foi completamente definido.

1.1.4 Outros peptídeos com origem no adipócito

A obesidade está associada a um estado de resposta inflamatória anormal, sendo que outros possíveis sinais derivados do tecido adiposo, incluindo várias citocinas como a interleucina 1b (IL-1b), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) têm sido relacionados com o sistema regulador do apetite.

A IL-6 é expressa no tecido adiposo e em alguns núcleos hipotalâmicos associados à regulação do balanço energético, sendo que a ausência do gene que codifica IL-6 condiciona o desenvolvimento de obesidade *late onset* em ratinhos (Wallenius et al., 2002). Em contraste com o défice de leptina estes ratinhos não são hiperfágicos, pelo que a obesidade é justificada pela redução do gasto energético e alteração do metabolismo de carboidratos e lípidos. A administração central ICV de IL-6 contribuiu para a diminuição da gordura corporal pelo aumento do gasto energético (Wallenius et al., 2002), permitindo uma melhor caracterização do seu papel no controlo metabólico.

A IL-1b e TNF- α também são citocinas expressas pelo tecido adiposo. Reconhece-se que a síntese no tecido adiposo de TNF- α está aumentada em roedores e humanos obesos (Hotamisligil et al., 1995; Kern et al., 1995) e a administração ICV de IL-1b ou TNF- α inibe a alimentação condiciona um estado de anorexia (Plata-Salaman et al., 1996). No entanto, o

papel específico destas proteínas no controlo do apetite ainda não foi completamente determinado. Acresce o facto de poderem ser libertadas por vários tecidos (ex: músculo esquelético no exercício intenso), sendo por isso difícil atribuir-lhe um papel como fator adipocitário na regulação deste sistema.

Outros peptídeos com origem no tecido adiposo, como o *fasting-induced adipose factor* (FIAF) (ou *angiopoietin-like Protein4*) e *perilipins* têm sido descritos mas ainda não foi determinado se estes também apresentam um papel na sinalização das reservas energéticas ao SNC (Hellstrom et al., 2004).

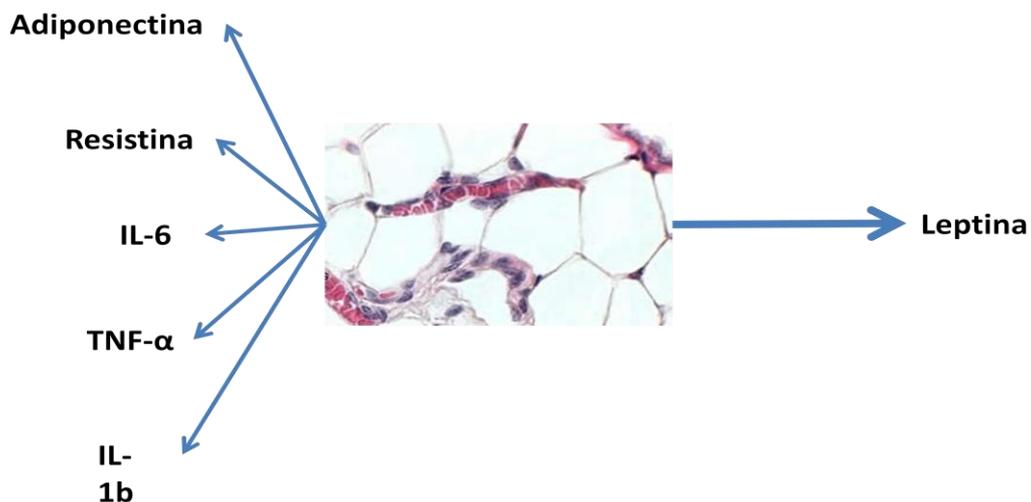


Figura 5. Leptina e outros possíveis sinais reguladores do apetite com origem no adipócito.

Adaptado de de Trayhurn et al, *Appetite and energy balance signals from adipocytes*, 2006.

1.2 Controlo periférico mediado por hormonas gastrointestinais

Existe um vasto grupo de hormonas secretadas ao nível do trato gastrointestinal que apresentam reconhecido papel na regulação do apetite.

Tabela 7. Hormonas gastro-intestinais envolvidas no controlo do apetite

Hormonas aparentemente anorexiantes (suprimem apetite)	Hormonas aparentemente orexiogénicas (estimulam apetite)
Colecistoquinina (CCK)	Grelina
<i>Glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1)	
Oxintomodulina (OXM)	
Peptídeo tirosina tirosina (PYY)	
Polipeptídeo pancreático (PP)	
<i>Islet amyloid peptide</i> (IAP)	

1.2.1 Grelina

A grelina é uma hormona secretada maioritariamente pelas células das glândulas oxínticas no fundo gástrico mas também no duodeno, íleon, cego e cólon (Date et al., 2000). Considera-se que aproximadamente 2/3 dos níveis circulantes são produzidos no estômago, no entanto os níveis plasmáticos de *ghrelin-like immunoreactivity* em indivíduos gastrotomizados são ainda 35% dos encontrados em indivíduos normais, sugerindo que outros tecidos contribuam para os níveis de grelina circulante (Ariyasu et al., 2001).

A grelina é conhecida como a única hormona circulante com propriedades orexiogénicas, revelando um importante papel no controlo do balanço energético. Verificou-se que a administração ICV ou periférica de grelina em roedores condiciona um aumento da

ingestão de alimentos e peso corporal, dependente da dose. O aumento de peso é baseado no aumento do ganho de massa gorda, sem alterações no crescimento esquelético longitudinal e sem aumento de massa magra (Tschop et al., 2000; Wren et al., 2001b). Por sua vez, a administração central de anticorpos anti-grelina em roedores inibe a resposta normal após um período de jejum, sugerindo que a grelina é um regulador endógeno da ingestão de alimentos (Nakazato et al., 2001).

Reconhece-se que a secreção endógena de grelina é pulsátil. Níveis plasmáticos aumentam em períodos de jejum, atingindo um pico máximo antes de cada refeição e diminuem rapidamente no período pós-prandial. Existe também uma variação diurna, em fase com a leptina, com níveis mais elevados de manhã e menores à noite (Cummings et al., 2001). Verificou-se ainda que a infusão de grelina exógena antes de uma refeição tipo *bufet* aumentou a ingestão de alimentos em 28% comparativamente com grupo controle (Wren et al., 2001a), suportando a hipótese que a grelina tem um papel na iniciação de refeições em humanos. Relativamente ao período pós-prandial, os níveis de grelina diminuem em resposta à ingestão de alimentos ou glucose mas não após a ingestão de água, sugerindo que a distensão gástrica não é um fator regulador (Tschop et al., 2000).

A grelina é o agonista endógeno dos receptores GHS-R (*growth hormone secretagogue receptor*), tendo sido descrito um papel na libertação da hormona de crescimento (GH) por estimulação dos recetores tipo 1a no hipotálamo (Kojima et al., 1999). A diminuição dos níveis de grelina durante a infância e a adolescência, para depois se tornarem proporcionais ao IMC levanta questões quanto ao papel desta hormona no crescimento e desenvolvimento (Chanoine, 2005). Os recetores GHS-R1a são expressos ao nível do SNC, particularmente em determinados núcleos hipotalâmicos, hipófise e hipocampo mas também, embora em níveis mais baixos, na glândula supra-renal, coração, pâncreas, baço e tiroide (Gnanapavan et al., 2002). Em ratinhos sem expressão do recetor GHS-R1a, a

administração de grelina não aumenta a ingestão de alimentos, sugerindo que este recetor também é responsável pela mediação dos efeitos orexiogénicos da grelina, embora mantenham um apetite e composição corporal normal (Chen et al., 2004).

Acredita-se que o mecanismo pelo qual esta hormona induz a estimulação do apetite e ingestão de alimentos seja por ativação, ao nível do ARC de neurónios libertadores de NPY/AgRP e inibição de neurónios libertadores de POMC, de modo oposto à ação da leptina. Estes dados são suportados pela abolição completa da ação orexiogénica da grelina em ratinhos *knockout* com ablação de NPY e AgRP (Chen et al., 2004) e após ablação do ARC (Tamura et al., 2002).

Verificou-se que após lesão vagal, mecânica ou quimicamente mediada em ratos, a administração de grelina falhou na estimulação da alimentação e da ativação de neurónios libertadores de NPY (Date et al., 2002), revelando a importância do nervo vago como principal via de sinalização central. Por sua vez, a administração de grelina leva a expressão de c-Fos na área póstuma e núcleo do trato solitário (NTS) (Nakazato et al., 2001), salientando o papel do tronco cerebral.

A avaliação dos níveis de grelina circulantes demonstrou uma diminuição em indivíduos obesos e que o aumento de peso se correlaciona com um declínio nos níveis de grelina (Tschop et al., 2001). Embora exista uma correlação negativa entre o IMC e os níveis plasmáticos de grelina, um estudo sobre o efeito da infusão de grelina na ingestão aguda evidenciou que indivíduos obesos podem ser mais sensíveis aos efeitos orexiogénicos da grelina do que indivíduos magros (Druce et al., 2005). Por sua vez, a queda pós-prandial dos níveis de grelina está atenuada em indivíduos obesos (English et al., 2002), o que poderá prejudicar o estado de saciedade pós-prandial, promovendo a ingestão alimentar.

Relativamente aos indivíduos com Síndrome de Prader-Willi, verificou-se que apresentam níveis aumentados de grelina, que pode ser a causa da hiperfagia e obesidade verificada nestes doentes (Wynne et al., 2005).

O bloqueio da ação da grelina tem sido proposto como uma estratégia no tratamento da obesidade. Varias abordagens têm sido utilizadas para bloquear a ação da grelina como antagonistas dos recetores GHS-R1a (Beck et al., 2004), *RNA Spiegelmers* (Shearman et al., 2006), vacinas anti-grelina (Vizcarra et al., 2007) e somatostatina (Tan et al., 2004) para inibir a libertação endógena de grelina. No entanto ainda nenhum tratamento viável foi introduzido no mercado, encontrando-se muitos destes ainda em estudo.

1.2.2 Colecistocinina (CCK) e a adaptação do tamanho da refeição

CCK foi a primeira hormona periférica gastro-intestinal descoberta que tem um papel na inibição da ingestão de alimentos, tanto em roedores como humanos (Lieverse et al., 1994). A sua secreção ocorre em células enteroendócrinas I localizadas ao duodeno e jejuno, na presença de lípidos e proteínas (Sayegh e Ritter, 2003). Reconhece-se que os seus efeitos anorexiantes são mediados pela ativação de recetores CCK-1 (ou recetores CCKA) presentes em aferentes vagais que enervam a mucosa intestinal (Moran et al., 1997). A CCK tem também um reconhecido papel na coordenação da digestão, estimulando a libertação de enzimas a nível pancreático e na vesícula biliar, aumentando a motilidade intestinal e inibindo o esvaziamento gástrico (Moran e Schwartz, 1994).

Recetores CCK-1 estão distribuídos em várias áreas do cérebro incluindo NTS, DMH e área póstuma e periféricamente encontram-se a nível do pâncreas, aferentes vagais e neurónios entéricos (Moran et al., 1990). Este recetor parece ser responsável pelo tamanho e duração da refeição, sobretudo numa refeição com alto teor em gorduras (Lo et al., 2007). Estudos realizados em ratinhos evidenciam que, na presença de uma refeição com alto teor em gorduras, ratinhos CCK-1 *-/-* foram incapazes de diminuir o tamanho da refeição e assim adaptar a sua alimentação, enquanto os ratinhos *wild-type* tiveram essa capacidade (Whited et al., 2006). Outros estudos revelam que em roedores, para além da deficiência do recetor, também o seu bloqueio produz um estado de hiperfagia e obesidade (Moran e Bi, 2006). Por sua vez em humanos, verificou-se que o tratamento com antagonistas do recetor CCK-1, *loxiglumide*, aumenta a ingestão calórica e sensação de fome (Beglinger et al., 2001). Deste modo, o recetor CCK-1 demonstra um papel importante na adaptação do tamanho da refeição aquando da ingestão de refeições com alta densidade energética (Savastano e Covasa, 2007).

CCK pode atuar via nervo vago e por ação direta no SNC após atravessar a BHE (Reidelberger et al., 2004), sendo que o vago projeta para o NTS que por sua vez envia a informação para o hipotálamo (Schwartz et al., 2000). Outros mecanismos associados a este efeito envolvem a ativação de 5-HT₃ a nível central (Savastano e Covasa, 2007) e a inibição do esvaziamento gástrico (Reidelberger et al., 2001), importante no estado de saciedade. Neste contexto, a adição de tetrahidrolipoestatina, um inibidor da lipase endógena aboliu completamente a libertação de CCK (Goedecke et al., 2003), sugerindo que CCK é libertada na sequência da digestão lipídica (Figura 6).

O papel de agonistas dos recetores CCK-1 foi então proposto no tratamento da obesidade. No entanto, verificou-se que a administração intermitente de um octapeptídeo de CCK em roedores reduzia o tamanho mas aumentava a frequência das refeições, sem condicionar efeito no peso corporal (West et al., 1984). Assim, agonistas seletivos de recetores CCK-1 falharam na indução de perda de peso em ensaios clínicos de fase II (Fong, 2005). Também há relatos que a administração crónica de CCK provoca pancreatite em roedores (Plusczyk et al., 1997), sugerindo uma baixa utilidade terapêutica. Contudo outros estudos demonstraram que a administração de CCK potencia a redução do apetite e peso corporal quando os níveis de leptina estão centralmente elevados (Matson e Ritter, 1999), sugerindo que uma terapia conjunta poderá ser útil.

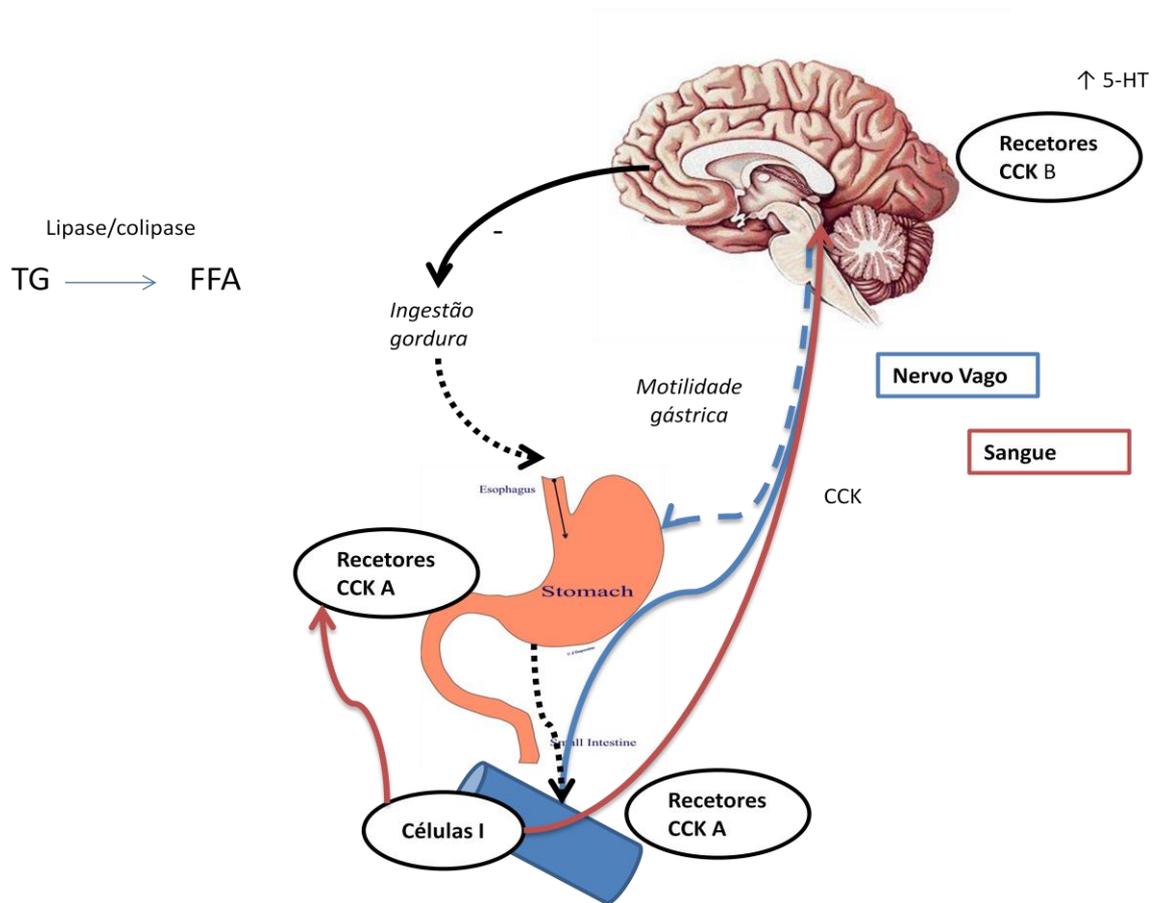


Figura 6. Mecanismo pelo qual CCK induz saciedade. Adaptado de Erlanson-Albertsson et al, *Fat-Rich Food Palatability and Appetite Regulation*, 2010;

1.2.3 Peptídeo glucagon-like 1 (GLP-1)

O peptídeo *glucagon-like 1* (GLP-1) é uma hormona gastrointestinal periférica, que resulta da clivagem de um precursor péptico, o pré-proglucagon. Este precursor com 180 resíduos é expresso pelas células α pancreáticas (Mojsov et al., 1986), células enteroendócrinas L no intestino delgado (Orskov et al., 1986) e NTS no tronco cerebral (Tager et al., 1980). As enzimas prohormona convertase 1 e 2 clivam o proglucagon em diferentes produtos dependendo da localização (Holst, 1999), sendo que a nível cerebral oxintomodulina (OXM) e GLP-1 e -2 são os principais produtos. Os recetores GLP-1 (GLP-1R) estão também expressos em vários tecidos, incluindo pâncreas, estômago, intestino, rim, pulmão, coração e várias áreas ao nível do SNC como ARC, PVN e núcleo supra-óptico (SPN) (Kieffer e Habener, 1999) sendo que a sua função em muitos destes locais ainda não é completamente compreendida.

No entanto, GLP-1 é mais reconhecido pelo seu papel a nível pancreático e ação como incretina (hormonas intestinais responsáveis pelo aumento da secreção pós-prandial de insulina). Também responsável pela inibição da secreção de glucagon, redução da motilidade gástrica e atraso no esvaziamento gástrico, secreção ácida gástrica e atividade pancreática exócrina. Estas ações promovem a absorção de nutrientes no íleo (Schirra e Goke, 2005).

GLP-1 é considerado um sinal de saciedade já que os seus valores circulantes aumentam após ingestão e diminuem em estados de jejum. Por sua vez, o seu efeito anorexante em humanos é suportado pela redução da ingestão alimentar após infusão intravenosa aguda e perda de peso com melhoria do controlo glicémico após infusão subcutânea crónica de GLP-1 em doentes com diabetes mellitus tipo 2 (Zander et al., 2002).

Os mecanismos pelos quais GLP-1 tem o seu efeito saciante poderão incluir, para além do atraso no esvaziamento gástrico, a sua ação a nível do SNC. A administração periférica de

GLP-1 causa ativação do núcleo ARC (Abbott et al., 2005) e a administração ao nível do SNC condicionou ativação neuronal ao nível do PVN, NTS e área postrema (Larsen et al., 1997; Rowland et al., 1997). Verificou-se também que a expressão dos recetores GLP-1R no hipotálamo e tronco cerebral é alterada em estados de jejum e realimentação (Zhou et al., 2003).

O papel do nervo vago no controlo da saciedade associada a GLP-1 pode ser evidenciado pela expressão do gene GLP-1R no gânglio nodoso do vago (Nakagawa et al., 2004) associado a uma diminuição da ingestão e ativação de ARC após vagotomia troncular bilateral sub-diafragmática ou secções bilaterais da via tronco cerebral- hipotálamo (Abbott et al., 2005) .

Tendo em conta o reconhecimento do seu papel como incretina e na indução de um estado de saciedade, GLP-1 foi seleccionado como alvo terapêutico na diabetes mellitus tipo 2 (DM tipo 2) e obesidade. No entanto, o facto de ser rapidamente inativada pela *dipeptidyl peptidase IV* (DPP IV) e eliminada a nível renal (Hansen et al, 1999; Knudsen and Pridal, 1996) limitou a sua eficácia. A descoberta de agonistas de GLP-1R resistentes à clivagem pela DPP-IV contribuiu para o seu uso no tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2. De acordo com De Block et al, o uso de exenatide, um agonista de GLP-1R resistente à clivagem pela DPP IV, no tratamento de doentes com DM tipo 2 teve o efeito adicional de causar perda de peso de aproximadamente 3Kg após 30 dias de tratamento. (De Block e Van Gaal, 2009). Atualmente, o exenatide e outros análogos de GLP-1 estão indicados para o tratamento da DM tipo 2. Uma meta-análise recente revela no entanto que os agonistas de GLP-1R condicionam perda de peso em doentes com excesso de peso ou obesos, com ou sem DM2 e que os seus efeitos poderão ser mais pronunciados em doentes não diabéticos (Vilsboll et al., 2012).

O papel dos inibidores da DPP-4 é mais controverso pois estes não revelaram uma consistente perda de peso em ensaios clínicos de fase III. Esta diferença poderá estar relacionada com o fato da DPP-4 não atuar somente na inativação de GLP-1 mas também no conjunto de várias citocinas (de Meester et al, 2003).

1.2.4 Oxintomodulina (OXM)

A oxintomodulina (OXM) é também uma hormona periférica que resulta do processamento de pré-proglucagon e é secretada pós-prandialmente pelas células L do intestino delgado, juntamente com GLP-1 (Kim et al., 2011).

O seu papel na redução do apetite foi demonstrado após injeção ICV e intraperitoneal de OXM em roedores (Dakin et al., 2001) e infusão intravenosa em humanos (Cohen et al., 2003). A OXM também aumenta o consumo energético, possivelmente através do eixo tireoideu, sendo que roedores tratados com OXM perdem mais peso do que roedores não tratados, com o mesmo consumo alimentar (Dakin et al., 2002).

A OXM pode mediar o seu efeito através da ativação dos recetores GLP-1R. Em ratinhos *knock-out* para o recetor (Baggio et al., 2004), bem como após administração de um antagonista *exendin 9-39* e administração ICV ou injeção no PVN de OXM concomitantemente (Dakin et al., 2001), os efeitos supressores do apetite de OXM são abolidos. Considera-se que possivelmente OXM estimula neurónios no ARC diretamente, enquanto GLP-1 atua indiretamente via tronco cerebral (Kim et al., 2011). OXM pode estimular libertação de POMC em neurónios do ARC, já que a incubação *ex vivo* de neurónios libertadores de POMC e OXM estimula a libertação de α -MSH. No entanto a menor afinidade de OXM para com GLP-1R (Dakin et al., 2004) e o facto de outras ações de OXM estarem preservadas em ratinhos *knock-out* para o recetor (Sowden et al., 2007), levanta a possibilidade de outros recetores estarem envolvidos. Verifica-se também que a administração periférica de OXM reduz os níveis de grelina circulantes em 20% em roedores (Dakin et al., 2004) e em 44% em humanos (Cohen et al., 2003), um efeito que possivelmente contribui para o seu papel na redução do apetite.

Em indivíduos com excesso de peso e obesos a administração subcutânea pré-prandial de OXM revelou, para além de redução da ingestão, um aumento do gasto energético relacionado com o exercício (Wynne et al., 2006), reforçando o potencial papel de OXM na terapêutica anti obesidade. OXM, tal como GLP-1, também é inibida pela DPP IV pelo que análogos resistentes à degradação enzimática têm sido desenvolvidos de modo a promover a sua ação terapêutica (Druce et al., 2009).

1.2.5 Peptídeo tirosina tirosina (PYY)

O PYY faz parte de uma família de peptídeos (*PP-fold peptides*) que apresentam uma estrutura e forma comum, bem como um papel no controlo da homeostasia energética. Este conjunto de peptídeos inclui o NPY, predominantemente distribuído no SNC e o PYY e polipeptídeo pancreático (PP), secretados a nível do trato gastrointestinal (Tatemoto e Mutt, 1980). Estes peptídeos atuam em 5 recetores Y conhecidos (Y1, Y2, Y4, Y5 e Y6) (Lin et al., 2004) e PYY existe em duas formas circulantes: PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆. PYY₃₋₃₆ é o sinal predominante a nível periférico e apresenta uma grande afinidade para recetor Y2 e alguma afinidade para Y1 e Y5 (Larhammar, 1996).

PYY é um peptídeo secretado em resposta a uma refeição, ao longo do intestino delgado, encontrando-se em concentrações mais elevadas nas células L do íleon terminal e cólon. A libertação de PYY pelas células L ocorre em proporção à quantidade de calorias ingeridas, aumentando rapidamente no período pós-prandial, atingindo um *plateau* após 1-2 horas e mantendo níveis elevados até 6 horas após a refeição (Adrian et al., 1985a). Reconhece-se atualmente também o seu papel na estimulação da absorção gastrointestinal de fluidos e eletrólitos (Liu et al., 1996), redução das secreções gástricas e pancreáticas e no atraso do esvaziamento gástrico (Adrian et al., 1985b).

Em roedores, a administração de PYY₃₋₃₆ induz uma diminuição da ingestão de alimentos (Adams et al., 2004) e ratinhos com deficiência de PYY são hiperfágicos e obesos (Batterham et al., 2006). Por sua vez, em humanos e roedores obesos os níveis de PYY pós-prandiais são mais baixos comparativamente com o controlo (le Roux et al., 2006) e aumentam para valores plasmáticos normais após cirurgia bariátrica, pelo que este facto foi implicado no sucesso da cirurgia bariátrica na manutenção de uma perda de peso a longo

prazo. PYY₃₋₃₆ é atualmente considerada uma hormona indutora da saciedade (Batterham et al., 2002).

Considera-se que os mecanismos envolvidos no controlo do apetite por PYY são a inibição da atividade de neurónios NPY/AgRP. A administração periférica de PYY₃₋₃₆ induz a supressão de apetite por ativação de recetores Y2 inibitórios pré-sinápticos, expressos em neurónios NPY no ARC. Estudos eletrofisiológicos demonstram que a administração de PYY₃₋₃₆ inibe libertação de NPY e os níveis de mRNA NPY estão diminuídos após administração periférica de PYY₃₋₃₆. Por sua vez, os efeitos anorexiantes de PYY₃₋₃₆ estão abolidos em ratinhos *knock-out* para o recetor Y2. (Batterham et al., 2002). A administração periférica de PYY₃₋₃₆ também demonstrou uma diminuição dos níveis de grelina (Batterham et al., 2003a), revelando que este poderá ser também um mecanismo associado.

No entanto, a administração ICV de PYY, estimula o consumo energético por ativação de recetores Y1 e Y5 em neurónios de 2ª ordem no PVN (Wren e Bloom, 2007). Este facto evidencia que, em contraste com a administração periférica, a ação central de PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆ é orexiogénica (Wynne et al., 2005). À semelhança do verificado para o GLP-1, a vagotomia subdiafragmática bilateral e as secções bilaterais da via tronco cerebral-hipotálamo atenuam o efeito anorexiantes de PYY (Abbott et al., 2005), suportando o papel do nervo vago na sinalização do estado de saciedade. Por último, verifica-se que a digestão da gordura é requerida para que haja estimulação de PYY (Feinle-Bisset et al., 2005)

Terapêuticas com PYY já foram realizadas e evidenciaram um possível alvo terapêutico. De acordo com Batterham et al, a infusão de PYY promoveu a diminuição da ingestão calórica em 30% em indivíduos obesos (Batterham et al., 2003a). No entanto, outras formulações como por exemplo a nasal demonstraram-se inefetivas na indução de perda de

peso. Este facto associado ao desenvolvimento de efeitos secundários dose-dependentes como náuseas ou vómitos (Gantz et al., 2007) veio limitar o uso terapêutico de PYY.

1.2.6 Polipeptideo pancreático (PP)

O polipeptideo pancreático (PP) é secretado ao nível das células PP nos ilhéus de Langerhans pancreáticos. Os seus níveis em circulação aumentam após a refeição, proporcionalmente à ingestão calórica e mantendo-se elevados até 6 horas (Adrian et al., 1976).

Os seus efeitos anorexiantes foram demonstrados em ratinhos e humanos. A administração periférica aguda e crónica de PP em ratinhos reduz a ingestão alimentar. Por sua vez, a injeção intraperitoneal repetida de PP em ratinhos com deficiência em leptina (*ob/ob*) diminuiu o ganho de peso (Asakawa et al., 2003) e ratinhos transgénicos com sobre expressão de PP têm uma menor ingestão calórica e peso *versus* animais controlo (Ueno et al., 1999). Em estudos realizados com indivíduos com peso normal, a infusão intravenosa de PP condicionou uma diminuição de 25% na ingestão das 24h (Batterham et al., 2003b).

À semelhança do que foi verificado para PYY, são observados efeitos diferentes na ingestão alimentar dependendo da via de administração de PP. Em contraste com os efeitos anoréticos da administração periférica, a administração central estimula o consumo (Clark et al., 1984). Estes diferentes efeitos poderão estar relacionados com a ativação de diferentes grupos de recetores localizados em diferentes áreas mas o mecanismo exato ainda não é bem conhecido. Os efeitos anoréticos de PP são abolidos após vagotomia e a administração periférica de PP aumenta a actividade vagal e altera os níveis de neuropeptídeos hipotalâmicos (Asakawa et al., 2003), sugerindo mais uma vez, o papel do nervo vago no controlo do apetite. Por sua vez, a administração de PP em ratinhos magros (Asakawa et al.,

2003) e a sobre expressão de PP em ratinhos transgênicos (Ueno et al., 1999), diminui o apetite associado a um atraso do esvaziamento gástrico.

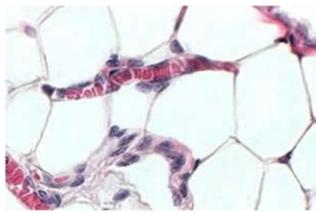
Já em 1980, Lassmann et al referiram que os níveis plasmáticos de PP em jejum estavam reduzidos em indivíduos obesos (Lassmann et al., 1980). Estudos mais recentes, realizados com crianças revelam que os níveis plasmáticos de PP em jejum são significativamente inferiores em indivíduos obesos e que há normalização dos valores após perda de peso, concluindo que baixas concentrações de PP refletem um estado ao invés de causarem o excesso de peso (Reinehr et al., 2006). Resultados semelhantes foram descritos em crianças com Síndrome de Prader Willi (SPW), em que os valores de PP em jejum e pós-prandiais são inferiores aos observados em crianças obesas sem SPW (Zipf et al., 1983).

Deste modo, PP tem sido definido como um importante alvo terapêutico na obesidade e atualmente estão em curso ensaios clínicos com agonistas de receptores Y2R e Y4R (Kim et al., 2011).

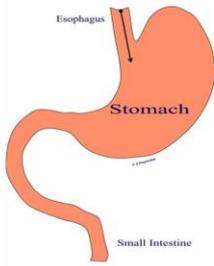
Tabela 8. Origem das hormonas gastrointestinais.

Órgão de origem	Hormonas gastro-intestinais
Estômago	Grelina; Gastrina
Intestino delgado	CCK Secretina GIP GLP-1, GLP-2 OXM PYY Enterostatina Motilina Neurotensina
Intestino grosso	GLP-1 OXM PYY
Pâncreas	Insulina Glucagon PP Amilina

Adaptado de Matthew et al, *Gut peptides and other regulators in obesity*, 2004.



Sinais adipocitários



Hormonas gastrointestinais

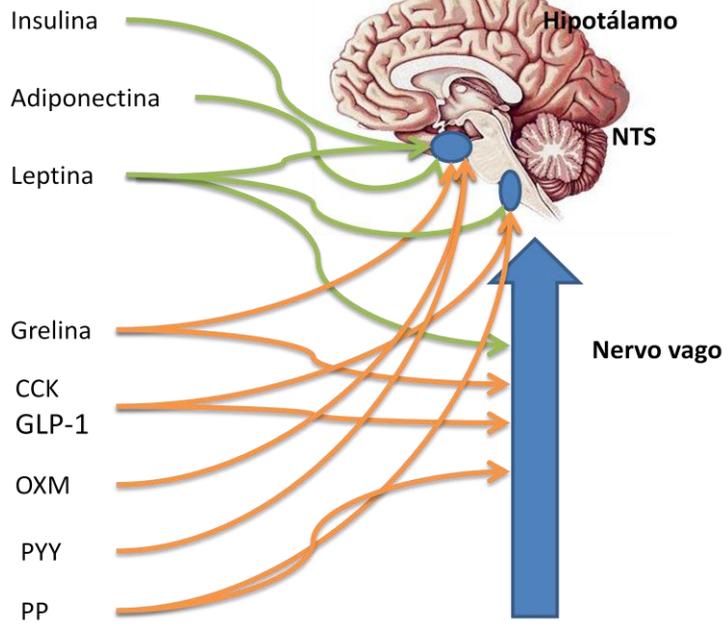


Figura 7. Controlo periférico do apetite. Adaptado de Wynne et al, *Appetite control*, 2005.

Mecanismos integrados na regulação do apetite

É essencial que os sinais periféricos sejam integrados a nível central para permitir a manutenção da homeostase energética (Figura 7). Sinais de órgãos periféricos convergem ao nível do SNC, principalmente ao nível do hipotálamo. Aqui considera-se que o ARC tem um papel *pivot* na integração dos sinais que regulam o apetite (Figura 8).

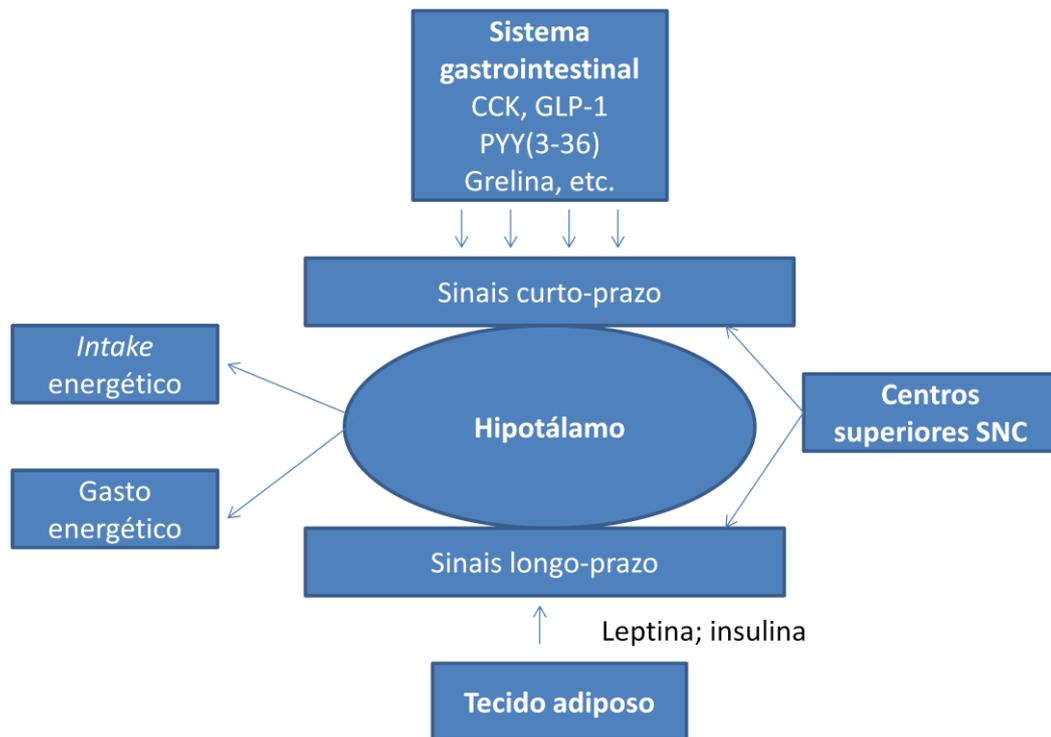


Figura 8. Modelo integrado dos sinais curto e longo prazo no controlo do *intake* energético. Adaptado de Crowley et al, *Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis*, 2008.

Muitos dos sinais periféricos circulantes têm acesso direto ao ARC do hipotálamo, via BHE. Por exemplo, o PYY₃₋₃₆ parece atuar ao nível de recetores Y2 a nível do ARC, inibindo a libertação de NPY (Batterham et al., 2002). Leptina e insulina também atuam diretamente no ARC para regularem a atividade de POMC/CART e NPY/AgRP. Hormonas gastrointestinais podem atuar indiretamente estimulando vias neuronais aferentes e circuitos

no tronco cerebral, que por sua vez projetam para o ARC. A CCK atua no nervo vago (Moran et al., 1997), que projeta para o NTS no tronco cerebral e por sua vez envia a informação para o hipotálamo. De modo semelhante, neurónios que expressam recetores GLP-1 no NTS projetam para áreas hipotalâmicas envolvidas no controlo do apetite. Os efeitos orexigénicos da grelina por exemplo parecem ser mediados por ação direta em neurónios que expressam GHR no ARC e indiretamente via nervo vago (Figura 9)

Deste modo, considera-se que circuitos complexos entre o hipotálamo e o tronco cerebral permitem que sinais periféricos sejam integrados por grupos neuronais no ARC hipotalâmico, que por sua vez regulam o apetite e gasto energético (Wynne et al., 2004).

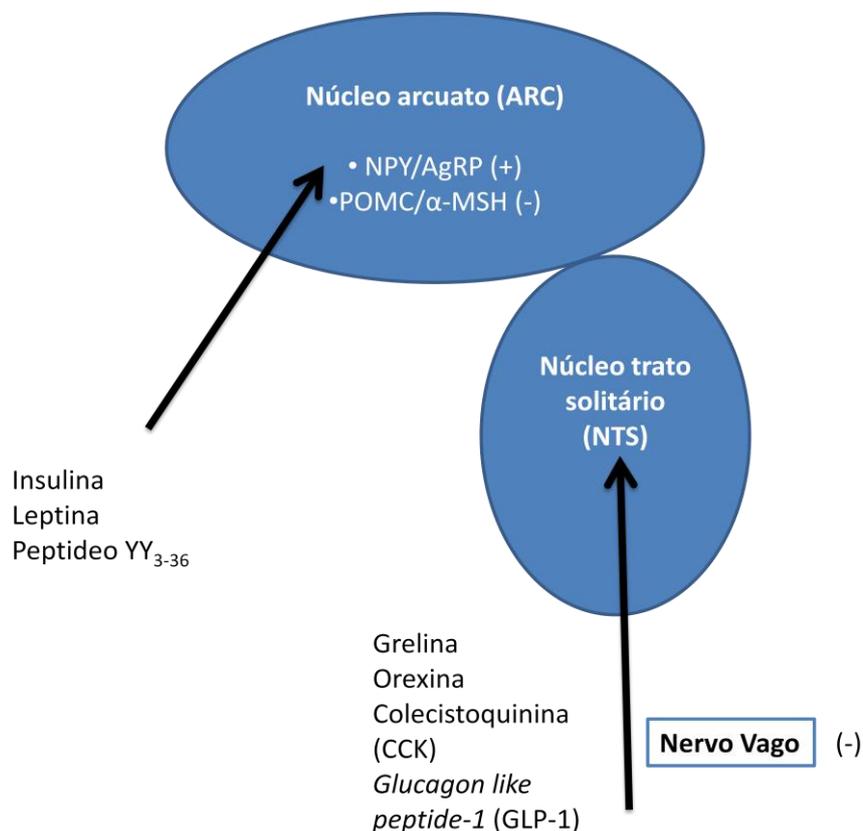


Figura 9. Representação esquemática da sinalização periférica no controlo da ingestão alimentar. Adaptado de Hellström et al, *Peripheral and central signals in the control of eating in normal and binge-eating human subjects*, 2008.

Comentários Finais

A obesidade, a síndrome metabólica e as comorbidades associadas estão entre as principais patologias presentes nas sociedades atuais, independentemente da sua localização geográfica.

Estudos recentes revelaram que a homeostase energética é regulada por um complexo sistema. Este envolve vários neuropeptídeos e moléculas periféricas que interagem para manter um peso corporal estável. Contudo, em alguns indivíduos, fatores genéticos e ambientais interagem resultando num desequilíbrio deste sistema e condicionando o desenvolvimento de obesidade.

O reconhecimento deste complexo sistema do apetite e dos mecanismos que o regulam está a progredir rapidamente, permitindo que surjam novas estratégias de prevenção, diagnóstico e terapêutica cada vez mais eficazes e dirigidas para esta doença. No entanto e embora sejam conhecidos desenvolvimentos recentes é imperativo um maior entendimento dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade.

Referências bibliográficas

Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA, and Bloom SR (2005) The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 1044:127-131.

Abbott CR, Rossi M, Wren AM, Murphy KG, Kennedy AR, Stanley SA, Zollner AN, Morgan DG, Morgan I, Ghatei MA, et al (2001) Evidence of an orexigenic role for cocaine- and amphetamine-regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology* 142:3457-3463.

Adams SH, Won WB, Schonhoff SE, Leiter AB, and Paterniti JR, Jr. (2004) Effects of peptide YY[3-36] on short-term food intake in mice are not affected by prevailing plasma ghrelin levels. *Endocrinology* 145:4967-4975.

Adrian TE, Bloom SR, Bryant MG, Polak JM, Heitz PH, and Barnes AJ (1976) Distribution and release of human pancreatic polypeptide. *Gut* 17:940-944.

Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, and Bloom SR (1985a) Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 89:1070-1077.

Adrian TE, Savage AP, Sagor GR, Allen JM, Bacarese-Hamilton AJ, Tatemoto K, Polak JM, and Bloom SR (1985b) Effect of peptide YY on gastric, pancreatic, and biliary function in humans. *Gastroenterology* 89:494-499.

Ahima RS, and Flier JS (2000a) Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 11:327-332.

Ahima RS, and Flier JS (2000b) Leptin. *Annu Rev Physiol* 62:413-437.

Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, and Flier JS (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382:250-252.

Allen YS, Adrian TE, Allen JM, Tatemoto K, Crow TJ, Bloom SR, and Polak JM (1983) Neuropeptide Y distribution in the rat brain. *Science* 221:877-879.

Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, and Hayakawa K (1996) The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:501-506.

Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, Rice T, Province MA, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, and Bouchard C (2002) A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4198-4202.

Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, Koh T, Natsui K, Toyooka S, et al (2001) Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4753-4758.

Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Niiijima A, Meguid MM, and Kasuga M (2003) Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 124:1325-1336.

Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, and Drucker DJ (2004) Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology* 127:546-558.

Bai FL, Yamano M, Shiotani Y, Emson PC, Smith AD, Powell JF, and Tohyama M (1985) An arcuato-paraventricular and -dorsomedial hypothalamic neuropeptide Y-containing system which lacks noradrenaline in the rat. *Brain Res* 331:172-175.

Bannon AW, Seda J, Carmouche M, Francis JM, Norman MH, Karbon B, and McCaleb ML (2000) Behavioral characterization of neuropeptide Y knockout mice. *Brain Res* 868:79-87.

Barlow SE (2007) Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 120 Suppl 4:S164-192.

Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA, and Bloom SR (2003a) Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 349:941-948.

Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, Wren AM, Brynes AE, Low MJ, Ghatei MA, et al (2002) Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 418:650-654.

Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD, and Withers DJ (2006) Critical role for peptide YY in protein-mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab* 4:223-233.

Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, and Bloom SR (2003b) Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3989-3992.

Beck B, Richy S, and Stricker-Krongrad A (2004) Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci* 76:473-478.

Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, and Drewe J (2001) Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R1149-1154.

Berg AH, Combs TP, Du X, Brownlee M, and Scherer PE (2001) The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 7:947-953.

Berg AH, Combs TP, and Scherer PE (2002) ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13:84-89.

Bowne WB, Julliard K, Castro AE, Shah P, Morgenthal CB, and Ferzli GS (2006) Laparoscopic gastric bypass is superior to adjustable gastric band in super morbidly obese patients: A prospective, comparative analysis. *Arch Surg* 141:683-689.

Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, and Hokfelt T (1998) The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:15043-15048.

Buchwald H (2004) Gastric stimulation: a new paradigm for management of morbid obesity. *Obes Surg* 14 Suppl 1:S2.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, and Burn P (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549.

Chanoine JP (2005) Ghrelin in growth and development. *Horm Res* 63:129-138.

Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, et al (2004) Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology* 145:2607-2612.

Cheung CC, Clifton DK, and Steiner RA (1997) Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 138:4489-4492.

Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, and Kalra SP (1984) Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behavior in rats. *Endocrinology* 115:427-429.

Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, and Bloom SR (2003) Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4696-4701.

Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, and Low MJ (2001) The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25 Suppl 5:S63-67.

Crowley VE (2008) Overview of human obesity and central mechanisms regulating energy homeostasis. *Ann Clin Biochem* 45:245-255.

Crowley VE, Yeo GS, and O'Rahilly S (2002) Obesity therapy: altering the energy intake-and-expenditure balance sheet. *Nat Rev Drug Discov* 1:276-286.

Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, and Weigle DS (2001) A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 50:1714-1719.

Dakin CL, Gunn I, Small CJ, Edwards CM, Hay DL, Smith DM, Ghatei MA, and Bloom SR (2001) Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 142:4244-4250.

Dakin CL, Small CJ, Batterham RL, Neary NM, Cohen MA, Patterson M, Ghatei MA, and Bloom SR (2004) Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 145:2687-2695.

Dakin CL, Small CJ, Park AJ, Seth A, Ghatei MA, and Bloom SR (2002) Repeated ICV administration of oxyntomodulin causes a greater reduction in body weight gain than in pair-fed rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283:E1173-1177.

Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Matsukura S, Kangawa K, and Nakazato M (2000) Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 141:4255-4261.

Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, and Nakazato M (2002) The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 123:1120-1128.

De Block CE, and Van Gaal LF (2009) GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Lancet* 374:4-6.

do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, and Galvao-Teles A (2008) Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 9:11-19.

Doring H, Schwarzer K, Nuesslein-Hildesheim B, and Schmidt I (1998) Leptin selectively increases energy expenditure of food-restricted lean mice. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:83-88.

Druce MR, Minnion JS, Field BC, Patel SR, Shillito JC, Tilby M, Beale KE, Murphy KG, Ghatei MA, and Bloom SR (2009) Investigation of structure-activity relationships of Oxyntomodulin (Oxm) using Oxm analogs. *Endocrinology* 150:1712-1722.

Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, Patterson M, Frost G, Ghatei MA, Small C, and Bloom SR (2005) Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 29:1130-1136.

Elmquist JK, Bjorbaek C, Ahima RS, Flier JS, and Saper CB (1998) Distributions of leptin receptor mRNA isoforms in the rat brain. *J Comp Neurol* 395:535-547.

English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, and Wilding JP (2002) Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2984.

Erlanson-Albertsson C (2010) Fat-Rich Food Palatability and Appetite Regulation.

Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, and Cone RD (1997) Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature* 385:165-168.

Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, and O'Rahilly S (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341:879-884.

Farooqi IS, Keogh JM, Kamath S, Jones S, Gibson WT, Trussell R, Jebb SA, Lip GY, and O'Rahilly S (2001) Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 414:34-35.

Farooqi IS, and O'Rahilly S (2005) Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 56:443-458.

Feinle-Bisset C, Patterson M, Ghatei MA, Bloom SR, and Horowitz M (2005) Fat digestion is required for suppression of ghrelin and stimulation of peptide YY and pancreatic polypeptide secretion by intraduodenal lipid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 289:E948-953.

Fekete C, Sarkar S, Rand WM, Harney JW, Emerson CH, Bianco AC, and Lechan RM (2002) Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 143:3846-3853.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, and Curtin LR (2010) Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA* 303:235-241.

Fong TM (2005) Advances in anti-obesity therapeutics. *Expert Opin Investig Drugs* 14:243-250.

Gantz I, Erondur N, Mallick M, Musser B, Krishna R, Tanaka WK, Snyder K, Stevens C, Stroh MA, Zhu H, et al (2007) Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1754-1757.

Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, and Korbonits M (2002) The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2988.

Goedecke JH, Barsdorf M, Beglinger C, Levitt NS, and Lambert EV (2003) Effects of a lipase inhibitor (Orlistat) on cholecystokinin and appetite in response to a high-fat meal. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27:1479-1485.

Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, and Schwartz MW (1998) Coexpression of Agrp and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1:271-272.

Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidathusein N, Denton DA, and Friedman JM (1997) Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:8878-8883.

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, and Friedman JM (1995) Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543-546.

Hamann A, and Matthaei S (1996) Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:293-300.

Harrold JA, Widdowson PS, and Williams G (1999) Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4(MC4-R), but not melanocortin-3 (MC3-R), receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding. *Diabetes* 48:267-271.

Haworth CM, Plomin R, Carnell S, and Wardle J (2008) Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal-range BMI. *Obesity (Silver Spring)* 16:1585-1590.

Hellstrom PM, Geliebter A, Naslund E, Schmidt PT, Yahav EK, Hashim SA, and Yeomans MR (2004) Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. *Br J Nutr* 92 Suppl 1:S47-57.

Hetherington AWRSW (1940) Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *The Anatomical Record* 78:149-172.

Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, and McCamish M (1999) Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282:1568-1575.

Holst JJ (1999) Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1): An Intestinal Hormone, Signalling Nutritional Abundance, with an Unusual Therapeutic Potential. *Trends Endocrinol Metab* 10:229-235.

Hosoi T, Kawagishi T, Okuma Y, Tanaka J, and Nomura Y (2002) Brain stem is a direct target for leptin's action in the central nervous system. *Endocrinology* 143:3498-3504.

Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, and Spiegelman BM (1995) Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 95:2409-2415.

Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, et al (2000) Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595-1599.

Hu E, Liang P, and Spiegelman BM (1996) AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271:10697-10703.

Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, Gu W, Kesterson RA, Boston BA, Cone RD, et al (1997) Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 88:131-141.

Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, and Kalra PS (1999) Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev* 20:68-100.

Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, and Simsolo RB (1995) The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 95:2111-2119.

Kieffer TJ, and Habener JF (1999) The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 20:876-913.

Kim GW, Lin JE, Valentino MA, Colon-Gonzalez F, and Waldman SA (2011) Regulation of appetite to treat obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol* 4:243-259.

Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, and Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660.

Kopelman P (2007) Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 8 Suppl 1:13-17.

Kristensen P, Judge ME, Thim L, Ribel U, Christjansen KN, Wulff BS, Clausen JT, Jensen PB, Madsen OD, Vrang N, et al (1998) Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393:72-76.

Larhammar D (1996) Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul Pept* 65:165-174.

Larsen PJ, Tang-Christensen M, and Jessop DS (1997) Central administration of glucagon-like peptide-1 activates hypothalamic neuroendocrine neurons in the rat. *Endocrinology* 138:4445-4455.

Lassmann V, Vague P, Vialettes B, and Simon MC (1980) Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes* 29:428-430.

le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, Kent A, Vincent RP, Gardiner J, Ghatei MA, and Bloom SR (2006) Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 147:3-8.

Lieverse RJ, Jansen JB, Masclee AM, and Lamers CB (1994) Satiety effects of cholecystokinin in humans. *Gastroenterology* 106:1451-1454.

Lin S, Boey D, and Herzog H (2004) NPY and Y receptors: lessons from transgenic and knockout models. *Neuropeptides* 38:189-200.

Liu CD, Aloia T, Adrian TE, Newton TR, Bilchik AJ, Zinner MJ, Ashley SW, and McFadden DW (1996) Peptide YY: a potential proabsorptive hormone for the treatment of malabsorptive disorders. *Am Surg* 62:232-236.

Lo CM, Ma L, Zhang DM, Lee R, Qin A, Liu M, Woods SC, Sakai RR, Raybould HE, and Tso P (2007) Mechanism of the induction of brain c-Fos-positive neurons by lipid absorption. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R268-273.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, and et al. (1995) Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1:1155-1161.

Marks DL, Boucher N, Lanouette CM, Perusse L, Brookhart G, Comuzzie AG, Chagnon YC, and Cone RD (2004) Ala67Thr polymorphism in the Agouti-related peptide gene is associated with inherited leanness in humans. *Am J Med Genet A* 126A:267-271.

Marsh DJ, Miura GI, Yagaloff KA, Schwartz MW, Barsh GS, and Palmiter RD (1999) Effects of neuropeptide Y deficiency on hypothalamic agouti-related protein expression and responsiveness to melanocortin analogues. *Brain Res* 848:66-77.

Marsh DJ, Weingarh DT, Novi DE, Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Guan XM, Jiang MM, Feng Y, Camacho RE, et al (2002) Melanin-concentrating hormone 1 receptor-deficient mice are lean, hyperactive, and hyperphagic and have altered metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:3240-3245.

Matson CA, and Ritter RC (1999) Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am J Physiol* 276:R1038-1045.

Matsubara M, Maruoka S, and Katayose S (2002) Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 147:173-180.

Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, and Habener JF (1986) Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing. *J Biol Chem* 261:11880-11889.

Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, et al (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:903-908.

Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, and Schwartz GJ (1997) Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 272:R1245-1251.

Moran TH, and Bi S (2006) Hyperphagia and obesity in OLETF rats lacking CCK-1 receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:1211-1218.

Moran TH, Norgren R, Crosby RJ, and McHugh PR (1990) Central and peripheral vagal transport of cholecystokinin binding sites occurs in afferent fibers. *Brain Res* 526:95-102.

Moran TH, and Schwartz GJ (1994) Neurobiology of cholecystokinin. *Crit Rev Neurobiol* 9:1-28.

Morinigo R, Moize V, Musri M, Lacy AM, Navarro S, Marin JL, Delgado S, Casamitjana R, and Vidal J (2006) Glucagon-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1735-1740.

Nakagawa A, Satake H, Nakabayashi H, Nishizawa M, Furuya K, Nakano S, Kigoshi T, Nakayama K, and Uchida K (2004) Receptor gene expression of glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic polypeptide, in rat nodose ganglion cells. *Auton Neurosci* 110:36-43.

Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, and Matsukura S (2001) A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 409:194-198.

Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, and Barsh GS (1997) Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 278:135-138.

Orskov C, Holst JJ, Knuhtsen S, Baldissera FG, Poulsen SS, and Nielsen OV (1986) Glucagon-like peptides GLP-1 and GLP-2, predicted products of the glucagon gene, are secreted separately from pig small intestine but not pancreas. *Endocrinology* 119:1467-1475.

Pereira JM, C. (2002) Custos indirectos asociados à obesidade em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*.

Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP, Wilson CD, and French-Mullen JMB (1996) Anorexia induced by chronic central administration of cytokines at estimated pathophysiological concentrations. *Physiol Behav* 60:867-875.

Plusczyk T, Westermann S, Rathgeb D, and Feifel G (1997) Acute pancreatitis in rats: effects of sodium taurocholate, CCK-8, and Sec on pancreatic microcirculation. *Am J Physiol* 272:G310-320.

Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, and Maratos-Flier E (1996) A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. *Nature* 380:243-247.

Ramachandrapa S, and Farooqi IS (2011) Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 121:2080-2086.

Reidelberger RD, Arnelo U, Granqvist L, and Permert J (2001) Comparative effects of amylin and cholecystokinin on food intake and gastric emptying in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R605-611.

Reidelberger RD, Hernandez J, Fritzsich B, and Hulce M (2004) Abdominal vagal mediation of the satiety effects of CCK in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R1005-1012.

Reinehr T, Enriori PJ, Harz K, Cowley MA, and Roth CL (2006) Pancreatic polypeptide in obese children before and after weight loss. *Int J Obes (Lond)* 30:1476-1481.

Reinehr T, Kleber M, de Sousa G, and Andler W (2009) Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention. *Int J Pediatr Obes* 4:215-223.

Rosenbaum M, Leibel RL, and Hirsch J (1997) Obesity. *N Engl J Med* 337:396-407.

Roth JD, Roland BL, Cole RL, Trevaskis JL, Weyer C, Koda JE, Anderson CM, Parkes DG, and Baron AD (2008) Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:7257-7262.

Rowland NE, Crews EC, and Gentry RM (1997) Comparison of Fos induced in rat brain by GLP-1 and amylin. *Regul Pept* 71:171-174.

Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, et al (1998a) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92:573-585.

Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, et al (1998b) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92:1 page following 696.

Sarkar S, and Lechan RM (2003) Central administration of neuropeptide Y reduces alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced cyclic adenosine 5'-monophosphate response element binding protein (CREB) phosphorylation in pro-thyrotropin-releasing hormone neurons and increases CREB phosphorylation in corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 144:281-291.

Sarwer DB, von Sydow Green A, Vetter ML, and Wadden TA (2009) Behavior therapy for obesity: where are we now? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16:347-352.

Savastano DM, and Covasa M (2007) Intestinal nutrients elicit satiation through concomitant activation of CCK(1) and 5-HT(3) receptors. *Physiol Behav* 92:434-442.

Sawchenko PE, and Swanson LW (1983) The organization of forebrain afferents to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 218:121-144.

Sayegh AI, and Ritter RC (2003) Cholecystokinin activates specific enteric neurons in the rat small intestine. *Peptides* 24:237-244.

Scharf MT, and Ahima RS (2004) Gut peptides and other regulators in obesity. *Semin Liver Dis* 24:335-347.

Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, and Lodish HF (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270:26746-26749.

Schirra J, and Goke B (2005) The physiological role of GLP-1 in human: incretin, ileal brake or more? *Regul Pept* 128:109-115.

Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, and Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671.

Seeley RJ, Yagaloff KA, Fisher SL, Burn P, Thiele TE, van Dijk G, Baskin DG, and Schwartz MW (1997) Melanocortin receptors in leptin effects. *Nature* 390:349.

Shearman LP, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, Wang L, Klusmann S, Macintyre DE, Howard AD, and Strack AM (2006) Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology* 147:1517-1526.

Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, Scully S, Luthy R, and Stark KL (1997) Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* 11:593-602.

Small CJ, Kim MS, Stanley SA, Mitchell JR, Murphy K, Morgan DG, Ghatei MA, and Bloom SR (2001) Effects of chronic central nervous system administration of agouti-related protein in pair-fed animals. *Diabetes* 50:248-254.

Sowden GL, Drucker DJ, Weinshenker D, and Swoap SJ (2007) Oxyntomodulin increases intrinsic heart rate in mice independent of the glucagon-like peptide-1 receptor. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R962-970.

Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, and Leibowitz SF (1986) Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 7:1189-1192.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, and Lazar MA (2001) The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307-312.

Sturm R (2002) The effects of obesity, smoking, and drinking on medical problems and costs. *Health Aff (Millwood)* 21:245-253.

Swart I, Jahng JW, Overton JM, and Houpt TA (2002) Hypothalamic NPY, AGRP, and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R1020-1026.

Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, and Oikawa S (2002) Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology* 143:3268-3275.

Tan TM, Vanderpump M, Khoo B, Patterson M, Ghatei MA, and Goldstone AP (2004) Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 89:4162-4165.

Tatemoto K, and Mutt V (1980) Isolation of two novel candidate hormones using a chemical method for finding naturally occurring polypeptides. *Nature* 285:417-418.

Thorsell A, and Heilig M (2002) Diverse functions of neuropeptide Y revealed using genetically modified animals. *Neuropeptides* 36:182-193.

Tschop M, Smiley DL, and Heiman ML (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908-913.

Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, and Heiman ML (2001) Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 50:707-709.

Ueno N, Inui A, Iwamoto M, Kaga T, Asakawa A, Okita M, Fujimiya M, Nakajima Y, Ohmoto Y, Ohnaka M, et al (1999) Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology* 117:1427-1432.

Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R, Al Daghri N, Field A, Hanif W, Barnett AH, and Kumar S (2004) Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favorable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 53:430-434.

Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, and Gluud LL (2012) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 344:d7771.

Vizcarra JA, Kirby JD, Kim SK, and Galyean ML (2007) Active immunization against ghrelin decreases weight gain and alters plasma concentrations of growth hormone in growing pigs. *Domest Anim Endocrinol* 33:176-189.

Wadden TA, Butryn ML, and Wilson C (2007) Lifestyle modification for the management of obesity. *Gastroenterology* 132:2226-2238.

Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, Ohlsson C, and Jansson JO (2002) Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 8:75-79.

West DB, Fey D, and Woods SC (1984) Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol* 246:R776-787.

Whited KL, Thao D, Lloyd KC, Kopin AS, and Raybould HE (2006) Targeted disruption of the murine CCK1 receptor gene reduces intestinal lipid-induced feedback inhibition of gastric function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G156-162.

WHO Obesity and overweight. Consulta em retirado de www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry. (1995) *Physical status : the use and interpretation of anthropometry : report of a WHO Expert Committee.* Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2000) *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation.* Geneva: World Health Organization.

Wren AM, and Bloom SR (2007) Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 132:2116-2130.

Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillon WS, Ghatei MA, and Bloom SR (2001a) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5992.

Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillon WS, Seal LJ, Cohen MA, Batterham RL, Taheri S, Stanley SA, Ghatei MA, and Bloom SR (2001b) Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. *Diabetes* 50:2540-2547.

Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, and Bloom SR (2006) Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes (Lond)* 30:1729-1736.

Wynne K, Stanley S, and Bloom S (2004) The gut and regulation of body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2576-2582.

Wynne K, Stanley S, McGowan B, and Bloom S (2005) Appetite control. *J Endocrinol* 184:291-318.

Yang Y, Chen M, Lai Y, Gantz I, Georgeson KE, and Harmon CM (2002) Molecular determinants of human melanocortin-4 receptor responsible for antagonist SHU9119 selective activity. *J Biol Chem* 277:20328-20335.

Zander M, Madsbad S, Madsen JL, and Holst JJ (2002) Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 359:824-830.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, and Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425-432.

Zhou J, Roane DS, Xi X, Bogacka I, Li B, Ryan DH, and Martin RJ (2003) Short-term food restriction and refeeding alter expression of genes likely involved in brain glucosensing. *Exp Biol Med* (Maywood) 228:943-950.

Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, and Dixon K (1983) Pancreatic polypeptide responses to protein meal challenges in obese but otherwise normal children and obese children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1074-1080.