

Obesidade: regulação hormonal

Luísa Veiga^{1,2}

Área Científica de Química, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. luisa.veiga@estesl.ipl.pt
Investigadora, Centro de Investigação em Genética e Metabolismo.

RESUMO: A obesidade é considerada um problema de saúde pública pela OMS, existindo mundialmente cerca de 1,9 mil milhões de pessoas com excesso de peso e, destas, 600 milhões são obesas¹. Esta patologia representa um risco elevado para doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e cancro². Na sua génese está um desequilíbrio entre a energia ingerida e a energia despendida. Este desequilíbrio pode resultar de fatores psicológicos, ambientais, genéticos e metabólicos, indutores de perturbações do comportamento alimentar, como o aumento de ingestão alimentar ou de um estilo de vida sedentário. A regulação do balanço energético resulta de uma variedade de estímulos aferentes que são processados no sistema nervoso central e respostas eferentes, reguladoras do apetite e saciedade. Os sinais aferentes podem ser transmitidos ao cérebro através do nervo vago ou pela via sistémica e envolver hormonas libertadas pelo tecido adiposo (leptina, adiponectina, resistina e visfatina) e pelo trato gastrointestinal (ghrelina, PYY, PP, GPL-1 e CCK). A resposta aos estímulos provoca ativação ou inibição de neurónios orexígenos (NPY, AgRP) e/ou anorexígenos (POMC, CART) localizados no hipotálamo. Enquanto a ativação dos neurónios que expressam NPY e AgRP aumenta o apetite, a ativação dos neurónios que expressam POMC ou CART origina saciedade³. Muitos são os estudos que procuraram compreender os mecanismos do balanço energético. Contudo, os resultados são ainda, em alguns casos, pouco esclarecedores ou mesmo contraditórios. Pretende-se, com este artigo, fazer uma revisão sobre os mecanismos de regulação hormonal envolvidos na patogénese da obesidade, dando especial relevo às hormonas produzidas no tecido adiposo, estômago e intestino. Considerada uma epidemia do século XXI pela sua elevada prevalência e complicações associadas, tornam-se cruciais mais estudos nesta área a fim de encontrar novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Obesidade; Hormonas; Tecido adiposo; Trato gastrointestinal; Abordagem terapêutica

Obesity: hormonal regulation

ABSTRACT: Obesity is considered by WHO a public health problem, as the number of overweight people worldwide is now 1.9 billion, out of which approximately 600 million are obese¹. This condition is correlated with a high risk of cardiovascular disease, diabetes, hypertension and cancer². This pathology arises as a consequence of an imbalance between energy intake and energy expended. This imbalance can result from psychological, environmental, genetic and metabolic factors, which are inducers of eating disorders such as increased food intake and a sedentary lifestyle. The regulation of energy balance, results from a variety of afferent stimuli that are processed in the central nervous system, and efferent responses regulating the appetite and satiety. Afferent stimuli may occur by stimulation of the vagus nerve or involving hormones released by adipose tissue (leptin, adiponectin, resistin and visfatin) and the gastrointestinal tract (ghrelin, PYY, PP, GPL-1 and CCK). The response to the stimulus causes activation or inhibition of orexigenic neurons (NPY, AgRP) and / or anorexigenic neurons (POMC, CART), primarily expressed in the hypothalamus. While the activation of neurons that express AgRP and NPY increases appetite, activation of neurons that express POMC provides satiety³. Many studies have sought to understand these regulatory mechanisms of energy balance. However the results are still not clear and arguably even

contradictory. With this article, we intend to review the mechanisms of hormonal regulation involved in the pathogenesis of obesity, with particular emphasis on hormones produced in fat tissue, stomach and intestine. As an epidemic of the XXI century because of its high prevalence and associated complications, it is crucial that obesity becomes the topic of further studies in order to find new therapeutic approaches.

Keywords: Obesity; Hormones; Adipose tissue; Gastrointestinal tract; Therapeutic approaches

Introdução

A obesidade é atualmente declarada, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como um problema de saúde pública, constituindo uma ameaça efetiva em termos de morbidade e mortalidade^{1,2}.

A obesidade resulta do desequilíbrio entre a energia ingerida e o gasto energético⁴. Enquanto a energia ingerida está diretamente relacionada com a quantidade e qualidade de alimentos ingeridos, a energia despendida está associada a diversas atividades do organismo (e.g., a contração muscular, a biossíntese de macromoléculas, o transporte de íons e moléculas contra o gradiente de concentração, etc.)⁵. Um gasto de energia inferior à ingerida contribui para o aumento do tecido adiposo e, conseqüentemente, para o excesso de peso/obesidade. Este aumento de tecido adiposo está associado a um incremento do risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes e cancro, conduzindo à redução da esperança de vida dos indivíduos e ao aumento de comorbidades associadas à obesidade⁶.

O grau de adiposidade é obtido pelo índice de massa corporal (IMC), calculado através da razão entre a massa corporal, em quilograma, e o quadrado da altura, em metro ($IMC = Kg/m^2$). Valores entre 25 e 29,9 Kg/m^2 indicam excesso de peso e superiores a 30 Kg/m^2 obesidade⁷.

A regulação da massa corporal depende essencialmente de fatores metabólicos, comportamentais e psicológicos, regulados por hormonas e influenciados pela genética³.

Esta regulação resulta de uma variedade de estímulos aferentes que são processados no sistema nervoso central (SNC) e respostas eferentes, reguladoras do apetite e saciedade. A unidade do SNC processadora dos estímulos aferentes inclui o hipotálamo e o tronco cerebral, enquanto o sistema eferente é constituído pelo tálamo, córtex límbico, tronco cerebral, ínsula, hipocampo e núcleos da base⁸. O núcleo arqueado, localizado no hipotálamo médio basal, é o principal centro de coordenação e integração dos sinais centrais e periféricos. A sua localização privilegiada permite-lhe receber os sinais periféricos, devido à semipermeabilidade da barreira hemato-encefálica nessa região do cérebro⁹. Este núcleo é constituído por neurónios orexígenos e anorexígenos. Os neurónios orexígenos são responsáveis pela estimulação do apetite e co-expressam o neuropéptido Y (NPY) e a proteína relacionada a agouti (AgRP), a sua estimulação ocorre por ativação da AMPK. Por sua vez, a estimulação dos neurónios anorexígenos é ativada pela mTOR resultando na sensação de saciedade e conseqüente diminuição do consumo de alimentos. Estes neurónios co-expressam a pro-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART)³. Os sinais aferentes podem ser transmitidos ao cérebro através do nervo vago ou pela via sistémica e envolver hormonas libertadas pelo tecido adiposo e pelo trato gastrointestinal. Na Figura 1 estão esquematizados os processos referidos.

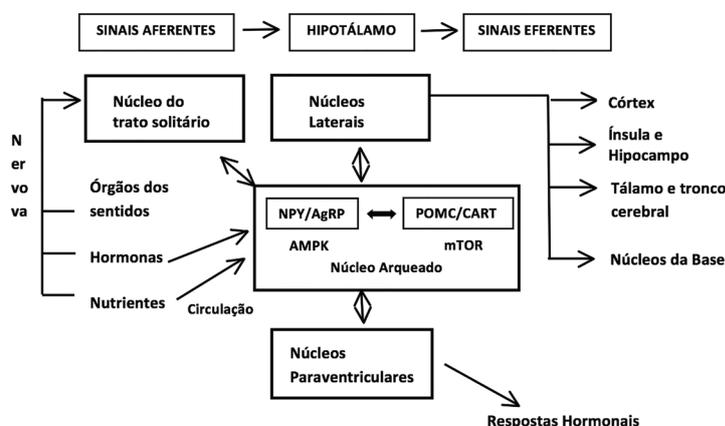


Figura 1. Representação esquemática da sinalização alimentar. NPY – Neuropéptido Y; AgRP – Proteína relacionada a agouti; POMC – Pró-opiomelanocortina; CART – Transcritos regulados por cocaína e anfetamina; AMPK – Proteína cinase dependente de AMP; mTOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos (modificado de Damiani¹¹).

Os sinais podem ser aferentes a longo prazo, provenientes do tecido adiposo, ou aferentes a curto prazo, com origem no intestino. Enquanto os primeiros estão associados às reservas energéticas, os segundos relacionam-se com a quantidade e qualidade das refeições. Podem ainda ser gerados durante as refeições por ativação dos nervos sensitivos do estômago e do duodeno e transmitidos pelo nervo vago¹⁰ ou envolver hormonas que são transportadas através da corrente sanguínea e que se vão ligar a recetores específicos no SNC¹⁰.

Adipocinas reguladoras do metabolismo energético

O tecido adiposo é classificado, de acordo com a sua localização, em subcutâneo e visceral, sendo que o aumento do depósito de tecido adiposo visceral representa um maior risco para o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares e, conseqüentemente, uma maior mortalidade¹².

O tecido adiposo pode ainda ser classificado em tecido adiposo branco ou tecido adiposo castanho. O adipócito

Tabela 1. Principais hormonas envolvidas na regulação da massa corporal: local de síntese, principais ações e efeitos^{11,65}

Hormonas	Principal local de síntese	Principais ações	Efeito no apetite
Tecido Adiposo			
Leptina	Adipócito	- Diminui a ingestão alimentar - Aumenta os gastos energéticos	Anorexígeno
Adiponectina	Adipócito	- Aumenta os gastos energéticos - Diminui a ingestão alimentar - Aumenta a sensibilidade à insulina	Anorexígeno
Resistina	Adipócito	- Reduz a captação de glucose - Adipogénica (?)*	Orexígeno
Visfatina	Adipócito visceral	- Ação insulinoimimética - Adipogénica	Orexígeno
Trato Gastrointestinal			
Ghrelina	Estômago	- Aumenta a ingestão alimentar - Adipogénica	Orexígeno
Colecistocinina (CCK)	Intestino	- Diminui a ingestão alimentar - Aumenta a secreção de enzimas pancreáticas - Aumenta a distensão gástrica - Atrasa o esvaziamento gástrico - Diminui a motilidade intestinal	Anorexígeno
Péptido YY (PYY)	Íleo e cólon	- Diminui a ingestão alimentar - Diminui a motilidade intestinal - Diminui a secreção pancreática	Anorexígeno
Péptido pancreático (PP)	Intestino e pâncreas	- Diminui a secreção pancreática - Diminui a ingestão alimentar - Atrasa o esvaziamento gástrico	Anorexígeno
Péptido semelhante ao glucagon-1 CCK (GLP-1)	Íleo, cólon e reto	- Efeito de incretina - Inibe a libertação de glucagon - Atrasa o esvaziamento gástrico - Diminui a secreção gástrica - Diminui a ingestão alimentar	Anorexígeno
Oxyntomodulina (OXM)	Final do jejuno e íleo	- Diminui a secreção gástrica - Diminui a ingestão alimentar - Diminui a motilidade gástrica - Efeito de incretina - Aumenta os gastos energéticos	Anorexígeno

*Cientificamente não comprovado.

O tecido adiposo e o trato gastrointestinal têm um papel crucial na libertação de hormonas envolvidas na regulação do apetite e balanço energético¹¹. Na Tabela 1 estão sumarizados os principais locais de síntese destas hormonas, a sua ação e efeitos no apetite.

Nesta revisão serão descritas as principais hormonas do tecido adiposo e do trato gastrointestinal envolvidas na regulação da massa corporal.

branco foi durante várias décadas considerado uma célula, cuja função era quase exclusivamente de armazenamento de triacilgliceróis. Contudo, mais recentemente, tem-lhe sido reconhecido um papel crucial na regulação do metabolismo energético devido à sua capacidade de sintetizar proteínas bioativas, genericamente designadas por adipocinas, com funções reguladoras neste metabolismo¹³. Por sua vez, o adipócito castanho tem como principal característica ser

termogénico, ou seja, regular a produção de calor e, conseqüentemente, a temperatura corporal¹⁴.

Embora o tecido adiposo castanho pareça ter também um papel importante no desenvolvimento da obesidade, neste artigo, a revisão incide no estudo das hormonas libertadas pelo tecido adiposo branco e nos mecanismos da sua ação relacionados com o desenvolvimento de obesidade. As hormonas abordadas são a leptina, a adiponectina, a resistina e a visfatina.

Leptina

A leptina, descoberta em 1994 por Jeffrey Friedman, é uma proteína com 167 resíduos de aminoácidos, com uma massa molecular de aproximadamente 16 kDa¹⁵. O gene que codifica a leptina está localizado no cromossoma 7 (7q31.3)¹⁶. Esta hormona é produzida predominantemente, mas não exclusivamente, pelo tecido adiposo branco e posteriormente lançada para a circulação sanguínea. A sua concentração, em indivíduos normoponderais, é proporcional à quantidade de tecido adiposo, encontrando-se em concentrações mais elevadas no tecido adiposo subcutâneo quando em comparação com o tecido adiposo visceral¹⁷⁻¹⁸. As concentrações de leptina circulante apresentam valores médios de 8ng/ml para mulheres normoponderais*.

Vários são os processos biológicos em que participa, entre os quais, a reprodução¹⁹, os processos inflamatórios²⁰, a angiogénese²¹, a hematopoiese²² e a formação óssea²³. Contudo, a sua função mais estudada diz respeito à homeostasia energética.

A leptina plasmática atravessa a barreira hemato-encefálica através de um sistema de transporte saturável, ligando-se posteriormente aos recetores hipotalâmicos. Em resposta inibe os neurónios produtores de neuropéptidos orexígenos, NPY e AgRP, e estimula os neurónios produtores de neuropéptidos anorexígenos, CART e POMC, diminuindo o apetite²⁴.

Para além da regulação do apetite, também existe evidência científica de que a leptina regula a homeostasia energética via estimulação da perda de energia sob a forma de calor. Esta regulação parece ocorrer via indução, pelo sistema nervoso simpático (SNS) ou tiroide, da expressão de proteínas desacopladoras da mitocôndria (UCP-1), do tecido adiposo branco (UCP-2) e/ou do músculo (UCP-3)²⁵⁻²⁶. Estas proteínas vão favorecer a termogénese, desacoplando a cadeia transportadora de eletrões da síntese de ATP, processos que em condições normais ocorrem associados um ao outro.

Embora a principal ação da leptina consista numa modulação a longo prazo, uma ação a curto prazo também parece possível, esta última com a colaboração de outros péptidos responsáveis pela sensação de saciedade. A sua secreção é estimulada pela insulina e outros péptidos gástricos, como a ghrelina, logo após a ingestão alimentar²⁷.

A leptina foi considerada uma hormona determinante para o desenvolvimento da obesidade. Esta evidência emergiu quando se identificaram mutações no gene da leptina

em camundongos obesos e se observou que crianças obesas portadoras de deficiência congénita de leptina revertiam o seu peso corporal quando tratadas com esta hormona. As mutações no gene da leptina ou nos seus recetores podem resultar em obesidade mais ou menos grave, dependendo da perda da sua função²⁸.

De acordo com esta premissa, pensava-se que os níveis de leptina circulante em obesos se encontravam diminuídos devido a eventuais mutações no gene, embora possuíssem uma massa adiposa superior à dos indivíduos normoponderais. Contudo, vários autores demonstraram que os indivíduos obesos apresentam valores de leptina circulante aumentados²⁹, com valores médios de 40ng/ml para mulheres obesas*. A leptina não parece produzir, neste caso, os efeitos esperados, apresentando estes hiperfagia mesmo na presença de níveis elevados de leptina. Pode-se dizer que na obesidade pode ocorrer leptino-resistência²⁹.

O conhecimento dos mecanismos de ação da leptina é crucial para a compreensão das perturbações energéticas, com especial relevo para a obesidade.

Adiponectina

A adiponectina é uma hormona peptídica com uma massa molecular de 33 kDa, sintetizada exclusivamente nos adipócitos, contém 244 resíduos de aminoácidos³⁰. O gene que codifica esta proteína encontra-se no cromossoma 3 (3q27.3).

A adiponectina circula no sangue principalmente em três formas: trimérica ou de baixo peso molecular (67kDa); hexamérica de peso molecular médio (136kDa); e de elevado peso molecular com 12-18 monómeros (300kDa). A formação de múltiplos superiores a trimeros ocorre através de uma ligação persulfureto entre cisteínas N-terminais. Nos humanos, a adiponectina circula maioritariamente na forma hexamérica (180kDa) ou multimérica (360kDa)³¹. A sua concentração plasmática é em média de 12µg/ml em mulheres normoponderais³².

A ação desta hormona faz-se através de três recetores: AdipoR1, AdipoR2 e T-caderina. O AdipoR1 é expresso na maioria das células, mas a expressão é maior no músculo esquelético onde parece estar associado à ativação da via de sinalização que ocorre através da proteína cinase dependente de AMP (AMPK). Por sua vez, o recetor AdipoR2 é abundantemente expresso no fígado onde parece estimular a via dos recetores ativados por proliferadores de peroxissomas (PPAR-α). O T-caderina é um recetor expresso principalmente em células endoteliais vasculares, em células do músculo liso e pericitos³³⁻³⁴.

A adiponectina tem sido associada ao aumento da biogénese mitocondrial, da oxidação de ácidos gordos no fígado e músculo, da produção de lactato no músculo esquelético e da captação de glucose; e à diminuição da gluconeogénese, dos processos inflamatórios e do stress oxidativo. Tem sido sugerido que a ativação dos recetores adipoR1 e adipoR2 originam efeitos opostos nos metabolismos da glucose e dos lípidos³⁵.

Ao contrário da maior parte das adipocinas, na obesidade os níveis circulantes de adiponectina encontram-se diminuídos (em média 12µg/ml para mulheres normoponderais versus 7µg/ml para mulheres obesas)³². Esta diminuição representa um risco aumentado nesses indivíduos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes^{32,34}.

Em suma, a ação direta da adiponectina na obesidade atribui-se essencialmente à inibição da via AMPK, resultando na inibição da enzima acetil-CoA carboxilase, que ativaria a síntese de ácidos gordos. A inibição da síntese e o aumento da oxidação dos ácidos gordos conduz à diminuição de depósito lipídico e de ingestão alimentar³⁶. Por sua vez, a sua ação anti-inflamatória, antioxidante e antiaterosclerótica diminui as comorbilidades associadas à obesidade (resistência à insulina e doenças cardiovasculares)³⁴.

Resistina

A resistina foi descoberta em 2001 e foi assim designada por resistir à ação da insulina. Trata-se de uma hormona peptídica rica em cisteína, expressa essencialmente nos leucócitos, macrófagos e adipócitos, com 108 resíduos de aminoácidos e uma massa molecular de 12,5 kDa. O gene que codifica a resistina encontra-se no cromossoma 19 (19q13.2)³⁷. A proteína circula em duas formas distintas: trímeros e hexâmeros. Alguns autores referem que a concentração sérica normal de resistina, em humanos saudáveis, varia entre 7 e 12ng/ml³⁸.

O papel da resistina na obesidade ainda não é claro, tendo alguns autores encontrado uma correlação positiva entre os níveis de resistina e o IMC³⁹, enquanto outros não observaram qualquer relação. Estes últimos também não observaram diferenças estatisticamente significativas para os valores médios de resistina no soro entre mulheres normoponderais e mulheres obesas. O valor médio de resistina em circulação encontrado foi de 10ng/ml*. Contudo tem sido sugerido que a resistina pode estar envolvida na modulação de vias metabólicas associadas a processos inflamatórios, autoimunes, cardiovasculares, de insulino-resistência e diabetes tipo 2⁴⁰.

Nos humanos, esta hormona parece reduzir a captação de glucose, dependente de insulina, nos adipócitos isolados. O mecanismo proposto envolve a ativação da AMPK que, por sua vez, inibe os transportadores de glucose dependentes de sódio (SGLT1), mediadores do transporte de hexoses, e aumenta a translocação do transportador de glucose 2 (GLUT2) para a membrana apical do jejuno. Este efeito aumenta a captação de glucose pelo músculo e intestino³⁹.

Embora a eventual associação da resistina com a obesidade seja questionada por vários investigadores, parece não haver dúvidas de que valores elevados desta hormona representam um risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, de doenças inflamatórias e cardiovasculares⁴⁰. Na presença de obesidade, valores elevados de

resistina promovem o aparecimento de comorbilidades patogénicas⁸.

Visfatina

A visfatina, também designada por fator estimulador de crescimento de pré-células B (PBEF) ou nicotinamida fosforibosil transferase (NAMPT), é uma proteína com 491 resíduos de aminoácidos e 52 kDa⁴¹. O gene da visfatina codifica uma proteína que catalisa a condensação da nicotinamida com o 5-fosforibosil-1-pirofosfato para originar o mononucleótido nicotinamida. Este gene situa-se no cromossoma 7 (7q22.3)⁴².

A visfatina é expressa primariamente no tecido adiposo visceral e secundariamente no fígado, músculo-esquelético, linfócitos e medula óssea. Os seus valores basais em circulação são em média de 44ng/ml⁴³.

A sua ação pode ser tanto sistémica como local, com funções autócrinas ou parácrinas envolvidas nos processos de diferenciação e proliferação dos adipócitos, potenciando a adipogénese⁴⁴. Participa na regulação da homeostasia da glucose com uma ação insulinomimética através da ligação aos recetores da insulina⁴⁵⁻⁴⁶. Tem sido sugerido que esta hormona está envolvida na relação entre a adiposidade intra-abdominal e a síndrome metabólica. Uma meta-análise mostrou que na obesidade os níveis circulantes de visfatina se encontram elevados⁴³. Contudo, a sua ação biológica continua por esclarecer.

Hormonas gastrointestinais reguladoras do metabolismo energético

O trato gastrointestinal é o maior órgão endócrino que tem como principal função a otimização do processo de digestão e absorção e a regulação da ingestão. Esta regulação ocorre pela ação de mecanorreceptores e quimiorreceptores que monitorizam a quantidade de alimentos ingeridos e o conteúdo em nutrientes⁴⁷.

As principais hormonas do trato gastrointestinal que influenciam a saciedade são a ghrelina, que estimula o apetite, a colecistocinina (CCK), o péptido YY (PYY), o péptido pancreático (PP), o péptido semelhante a glucagon (GLP-1) e a oxintomodulina que diminuem a ingestão alimentar¹⁰. Por esta razão, será sobre a ação destas hormonas do trato gastrointestinal que incidirá esta revisão.

Ghrelina

A ghrelina é uma hormona composta por 28 resíduos de aminoácidos, descoberta em 1999, como sendo um ligando para o recetor secretagogo da hormona de crescimento do tipo 1a (GHSR)⁴⁸. Embora seja predominantemente expressa no estômago, também pode ser expressa no fígado, pâncreas, coração e sistema nervoso central⁴⁹. O gene que codifica a proteína pré-proghrelina, com 117 resíduos de aminoácidos e que por modificação postraducional origina a ghrelina, localiza-se no cromossoma 3 (3p26-p25)⁵⁰.

Esta hormona peptídica surge no sangue em duas formas, acilada e desacilada, sendo esta última a forma mais prevalente em circulação (80-90% da ghrelina circulante). A reação de acilação é catalisada pela enzima ghrelina O-aciltransferase (GOAT) e consiste na esterificação do resíduo de serina, na posição 3 do péptido, com o ácido n-octanoico⁵¹. Os seus valores plasmáticos são em média de 300pg/ml em mulheres normoponderais*.

A ghrelina é uma hormona oréxigena⁵², apresentando valores circulantes mais elevados na fase de jejum que baixam imediatamente após a ingestão alimentar⁵³. A sua ação ocorre através da ligação a recetores específicos no núcleo arqueado hipotalâmico, provocando o aumento da atividade dos neurónios NPY/AgRP e inibindo os neurónios POMC⁵². A ghrelina ativa a AMPK e inibe a proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), responsável pela fosforilação de proteínas que modulam a plasticidade sináptica, provocando uma resposta orexigena⁴⁹.

Enquanto a forma acilada da ghrelina parece estimular a ingestão alimentar, adiposidade e a homeostase da glucose⁵⁴, a forma desacilada parece induzir um balanço energético negativo, suprimir a libertação de glucose pelos adipócitos e diminuir as concentrações de insulina circulantes⁵⁴⁻⁵⁵. Se, por um lado, os dados relativos à sua associação com o índice de massa corporal são consensuais, o mesmo não acontece relativamente à sua ação no metabolismo dos glúcidos. Nos obesos têm sido referidos valores elevados de ghrelina acilada e mais baixos de ghrelina não acilada quando comparados com indivíduos normoponderais⁵⁶⁻⁵⁷ l.

Colecistocinina (CKK)

A colecistocinina foi a primeira hormona intestinal a ser implicada no controlo do apetite. A pro-colecistocinina é uma proteína com 115 resíduos de aminoácidos, precursora da CCK, a partir da qual se podem originar várias formas ativas⁵⁸. As mais comuns são a CCK-58, CCK-33, CCK-28 e CCK-8. Todas as formas ativas possuem uma sequência semelhante de um heptapéptido C-terminal que inclui um resíduo de tirosina sulfatada⁵⁹. O gene que codifica a CCK encontra-se no cromossoma 3 (3p-22.1)⁶⁰.

Esta hormona é rapidamente libertada em circulação após uma refeição e a sua concentração basal é aproximadamente de 1pM, aumentando para 5-8pM na fase pós-prandial, dependendo do tipo de alimentos⁶¹. Uma alimentação rica em lípidos ou proteínas provoca uma libertação de maiores quantidades da proteína⁶¹.

Existem dois tipos de recetores para a CCK, o recetor CCK-A ou CCK-1 e o recetor CCK-B ou CCK-262. Estes recetores encontram-se de forma preponderante no intestino e sistema nervoso central, sendo que o CCK-1 predomina no trato gastrointestinal e o CCK-2 no cérebro⁶³. Enquanto o primeiro estimula a libertação das enzimas pancreáticas, o segundo tem sido envolvido em estados de esquizofrenia e ansiedade⁶³⁻⁶⁴.

A principal função da CCK é o aumento da saciedade com consequente diminuição da quantidade de alimentos ingeridos. O mecanismo sugerido pelo qual exerce este efeito no apetite não é ainda claro. Contudo, foi sugerido um mecanismo de inibição no esvaziamento gástrico e na motilidade gastrointestinal e aumento de distensão gástrica. Desta forma, a CCK parece promover a estimulação dos recetores mecanorreceptores e informar os centros do apetite no cérebro⁶⁵. Estes efeitos foram principalmente associados à CCK-8, que foi a primeira forma ativa associada à obesidade⁶⁶.

Antagonistas dos recetores CCK-1 tem sido utilizados com o objetivo de promover uma redução da ingestão alimentar, mas os resultados não são promissores.

Péptido YY

O péptido YY é um polipéptido de 36 resíduos de aminoácidos, possui uma amida C-terminal necessária para a sua atividade biológica. Pertence a uma família de três péptidos: o NPY e dois péptidos do sistema endócrino gastrointestinal-pancreático, o PP e o YY⁶⁷.

O gene que codifica estes péptidos localiza-se no cromossoma 17 (17q21.31) e é expresso pelas células L do trato gastrointestinal. Essa expressão é menor no intestino delgado proximal, aumentando a sua expressão a partir do íleo até ao intestino grosso e reto⁶⁸.

Em circulação, o PYY pode ser encontrado em duas formas: PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆, sendo esta última a predominante⁶⁹. Embora, em humanos, sejam conhecidos quatro recetores para os PYY (Y1, Y2, Y4, Y5), a sua afinidade difere consoante a forma do PYY⁷⁰. O PYY₁₋₃₆ liga-se aos recetores Y1, Y4 e Y5 e o PYY₃₋₃₆ liga-se preferencialmente ao recetor Y2 que se encontra presente no SNS⁷¹.

O péptido PYY₃₋₃₆ tem um papel crucial na alimentação, mais especificamente no processo de saciedade, inibindo a ingestão alimentar, a secreção gástrica e a motilidade intestinal⁷²⁻⁷³. Os seus níveis circulantes basais são cerca de 8pM em indivíduos normoponderais e aumentam logo após uma refeição em proporção às calorias ingeridas, atingindo o máximo entre 1-2 horas e mantendo-se elevados por um longo período⁷³⁻⁷⁴. Este péptido pode atravessar a barreira hematoencefálica por um mecanismo não-saturável e parece exercer um efeito inibitório no núcleo arqueado, reduzindo a atividade neuronal do NPY⁷⁵. Contudo, a atividade na ingestão alimentar pode não ser exclusivamente do hipotálamo. Os recetores Y2 são expressos em outras áreas do sistema nervoso⁷⁵.

Em indivíduos obesos observou-se uma diminuição da concentração basal de PYY₃₋₃₆, o que vem corroborar a sua ação na saciedade⁷³. A obesidade não parece desencadear resistência aos efeitos deste péptido, ao contrário do que foi observado para a leptina⁷³. Este facto torna a molécula um bom alvo terapêutico.

Péptido Pancreático (PP)

O PP é da família do péptido YY, existindo entre eles elevada homologia, diferindo, no entanto, dos outros péptidos

da família no N-terminal, o que parece ser crucial para a ligação ao receptor⁶⁹. O gene que codifica o PP é o mesmo do PYY. É expresso principalmente pelas células do pâncreas e do intestino distal. A sua libertação ocorre num ritmo circadiano, com níveis que vão aumentando durante o dia até aproximadamente às 21h, diminuindo depois até às 2h⁷⁶. Contudo, a ingestão alimentar é o principal estímulo para a libertação do PP, sendo proporcional às calorias ingeridas e mantendo-se elevado durante cerca de seis horas após a refeição⁷⁴. A sua expressão é controlada pelo nervo vago e também por outros fatores, incluindo hormonas do trato gastrointestinal. Destas, a ghrelina, a motilina e a secretina estimulam a sua libertação, enquanto a somatostatina inibe⁷⁶.

Estudos mais recentes mostraram que o péptido PP inibe a secreção pancreática e gástrica e atrasa o esvaziamento gástrico, assim como a libertação da insulina pós-prandial⁷⁷. Para além disso, também parece estar envolvido na regulação dos gastos energéticos. A ação do PP parece ocorrer através da inibição dos neurónios produtores de péptidos orexígenos, NPY e da orexina, no hipotálamo. O PP não atravessa a barreira hemato-encefálica, atuando preferencialmente nas áreas do hipotálamo mais acessíveis⁷⁸. Alternativamente, o PP pode atuar via nervo vago e modificar a atividade dos circuitos hipotalâmicos⁷⁹.

Enquanto em indivíduos com síndrome de Prader-Willi, uma doença caracterizada por hiperfagia e obesidade, foram observadas alterações na libertação do PP, em obesos não síndromicos esta relação é menos clara⁸⁰. Estudos de administração de PP em indivíduos com síndrome de Prader-Willi mostraram que o PP induz a redução do apetite e da ingestão alimentar, persistindo ao longo do tempo⁸⁰. O mesmo foi observado em normoponderais⁸¹. Outros estudos sugerem que a exposição a elevados níveis de PP não contribui para o desenvolvimento de resistência aos efeitos anorexígenos da proteína⁷⁹.

Esta característica e a sua ação prolongada fazem com que esta molécula seja considerada uma boa candidata para o desenvolvimento de uma terapia antiobesidade.

Péptido semelhante ao glucagon (GLP-1)

O preproglucagon é um péptido com 160 resíduos de aminoácidos que por ação das prohormonas converte-se em 1 e 2 sofre clivagens diferenciadas, originando fragmentos biologicamente ativos. Destes salientam-se os péptidos GLP-1, GLP-2 e a oxintomodulina⁸². O gene que codifica o preproglucagon localiza-se no cromossoma 2 (2q24.2)⁸³.

O GLP-1 é uma hormona que pertence à classe das incretinas (substâncias produzidas pelo pâncreas e pelo intestino que regulam o metabolismo da glucose), estimulando a libertação de insulina em função dos níveis de glicemia⁸⁴. Este péptido é expresso pelas células L do intestino em duas formas: GLP-1₁₋₃₆ e GLP-1₁₋₃₇ amida. Uma segunda quebra de ligação é necessária para originar o péptido biologicamente ativo: GLP-1₇₋₃₇. É este último a forma predominante em circulação e com função de incretina⁸⁵. Para além disso,

inibe a secreção gástrica e o esvaziamento gástrico, assim como inibe a libertação do glucagon⁸⁶. A sua libertação em circulação ocorre em resposta a uma refeição em proporção às calorias ingeridas. O GLP1 diminui o apetite e as calorias ingeridas⁸⁵.

O GLP-1 liga-se a recetores específicos (recetores GLP-1) expressos no cérebro em áreas importantes no controlo do apetite e a sua ação é mediada pela expressão da c-fos (proteína marcadora de atividade neuronal).

Estudos em humanos mostraram que os níveis circulantes do GLP-1 se encontram reduzidos na obesidade e normalizam com a perda de peso^{65,87}. Contudo, estes resultados não foram observados por outros investigadores que sugerem valores mais elevados na obesidade (31 versus 20pM)⁸⁸.

Os efeitos anorexígenos do GLP-1 em obesos levaram ao estudo da sua potencial ação terapêutica na obesidade⁸⁹. No entanto, a sua curta meia-vida representa uma barreira para a utilização com este fim^{65,82}.

Oxintomodulina (OMX)

A oxintomodulina é um péptido com 37 resíduos de aminoácidos que por apresentar elevada homologia com o glucagon (sequência de oito resíduos de aminoácidos no C-terminal) foi sugerido como sendo resultante da quebra do proglucagon. Por esta razão, o gene precursor da oxintomodulina é o mesmo do preproglucagon⁹⁰⁻⁹¹.

Este péptido é expresso preferencialmente pelas células L do intestino e SNS e é libertado em circulação após uma refeição na proporção das calorias ingeridas. A sua ação consiste na redução da secreção e motilidade gástrica e foi reportado como tendo um efeito de incretina, embora o aumento de insulina produzido seja menor do que o originado pelo GLP-1⁹¹. Contudo, alguns investigadores não observaram qualquer alteração nos níveis de insulina pós-prandial após a administração exógena de OXM⁹².

O único recetor conhecido que parece modular a atividade da OXM é o recetor GLP-1, o que justifica a similaridade de ações com este péptido. Parece também poder ligar-se ao recetor do glucagon embora com muito menor afinidade⁹³⁻⁹⁴.

A OXM induz saciedade e diminui a ingestão alimentar principalmente via recetor GLP-1; contudo, a ativação do recetor glucagon tem mostrado potenciar o efeito na perda de peso⁶⁵. Neste caso, esse efeito pode estar relacionado com o aumento dos gastos energéticos produzidos pela OXM⁹⁵.

Para além desta ação endócrina foi também sugerida uma ação via nervo vago. As fibras do nervo vago expressam recetores GLP-1 e PYY, podendo assim permitir uma ação destes péptidos entéricos no eixo cérebro-intestino. A expressão c-fos parece estar envolvida neste mecanismo⁹⁶.

Embora os mecanismos de ação da OXM no metabolismo energético e apetite ainda não sejam completamente conhecidos, esta molécula representa um alvo promissor no tratamento da obesidade.

Considerações finais

O conhecimento dos mecanismos envolvidos na regulação do metabolismo energético e do apetite é crucial para melhor entender a patogênese da obesidade. Compreender os processos neuronais e endócrinos que regulam a ingestão alimentar parece ser o caminho para a descoberta de novas terapêuticas para esta patologia.

Muitos estudos têm sido realizados nesta área e muitos mecanismos são já conhecidos; contudo, alguns resultados têm sido contraditórios. Trata-se de um processo complexo que envolve várias hormonas libertadas maioritariamente pelo tecido adiposo e pelo trato gastrointestinal em resposta a estímulos sensoriais e metabólicos. O futuro terapêutico incidirá, certamente, na administração destas moléculas ou da inativação/ativação dos seus recetores, produzindo uma diminuição da ingestão alimentar ou um aumento do gasto energético.

Conhecer a localização, a estrutura e a resposta desencadeada pela ligação das hormonas aos recetores permite orientar o estudo no sentido de encontrar moléculas agonistas ou antagonistas da sua ação. Atualmente, já são conhecidas moléculas capazes de se ligar aos recetores bloqueando a ligação das hormonas e diminuindo a ingestão alimentar. No entanto, nem sempre os resultados foram os esperados e, em consequência, vários autores sugeriram a existência de vias alternativas ainda não conhecidas.

Para além deste facto, nem todas as hormonas são bons alvos terapêuticos. Uma porque possuem um tempo de semivida muito curto, não permitindo conhecer exatamente a sua ação nem atuar em tempo útil para impedir a sua atividade, outras porque a sua administração regular pode originar resistência hormonal.

Em suma, muitos mecanismos envolvidos na obesidade são já conhecidos, mas muitos estudos terão ainda ser realizados de forma a encontrar uma terapêutica eficaz na prevenção e tratamento desta patologia.

Referências bibliográficas

- World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [updated 2016 Jun]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Simpson JA, MacInnis RJ, Peeters A, Hopper JL, Giles GG, English DR. A comparison of adiposity measures as predictors of all-cause mortality: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(4):994-1003.
- Nowak A, Czkwianianc E. A contemporary approach to body mass regulation mechanisms. *Przegląd Gastroenterol*. 2016;11(2):73-7.
- Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav*. 2007;92(1-2):256-62.
- Ricquier D. Fundamental mechanisms of thermogenesis. *C R Biol*. 2006;329(8):578-86.
- Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. 2006;14(S8):242S-9S.
- World Health Organization. The world health report, 2000 - Health systems: improving performance. Geneva: WHO; 2000. ISBN 924156198X
- Moehlecke M, Canani LH, Silva LO, Trindade MR, Friedman R, Leitão CB. Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab*. 2016;60(2):152-62.
- Peruzzo B, Pastor FE, Blázquez JL, Schöbitz K, Peláez B, Amat P, et al. A second look at the barriers of the medial basal hypothalamus. *Exp Brain Res*. 2000;132(1):10-26.
- Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S37-50.
- Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite [Appetite brain sinalization]. *Rev Bras Clin Med São Paulo*. 2011;9(2):138-45. Portuguese
- Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1-10.
- Waki H, Tontonoz P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*. 2007;2:31-56.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277-359.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
- Geffroy S, De Vos P, Staels B, Duban B, Auwerx J, de Martinville B. Localization of the human OB gene (OBS) to chromosome 7q32 by fluorescence in situ hybridization. *Genomics*. 1995;28(3):603-4.
- Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
- Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-61.
- Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(4):1066-70.
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394(6696):897-901.
- Park HY, Kwon HM, Lim HJ, Hong BK, Lee JY, Park BE, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp Mol Med*. 2001;33(2):95-102.

22. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000;68(4):437-46.
23. Takeda S, Eleftheriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell.* 2002;111(3):305-17.
24. Rodrigues AM, Suplicy HL, Radominski RB. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade [Neuroendocrine control of food intake: implications in the genesis of obesity. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(4):398-409. Portuguese
25. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia.* 2000;43(5):533-49.
26. Sousa M, Sousa M, Brás-Silva C, Leite-Moreira A. The role of leptin in the regulation of energy balance. *Acta Med Port.* 2009;22(3):291-8.
27. López M, Tovar S, Vázquez MJ, Williams LM, Diéguez C. Peripheral tissue-brain interactions in the regulation of food intake. *Proc Nutr Soc.* 2007;66(1):131-55.
28. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387(6636):903-8.
29. Anubhuti V, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10(11):973-93.
30. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol.* 1998;8(6):335-8.
31. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin: implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem.* 2003;278(11):9073-85.
32. Silva-Nunes J, Duarte L, Veiga L, Melão A, Brito M, Malheiro F. Anthropometric determinants of adiponectin levels in obese and non obese premenopausal women. *Endocr Abstr.* 2009;20:P392.
33. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423(6941):762-9.
34. Ebrahimi-Mamaeghani M, Mohammadi S, Rafie Afshosseini S, Fallah P, Bazi Z. Vascular health and risk management depends on adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2015;11:55-70.
35. Yoon MJ, Lee GY, Chung J-J, Ahn YH, Hong SH, Kim JB. Adiponectin increases fatty acid oxidation in skeletal muscle cells by sequential activation of AMP-activated protein kinase, p38 mitogen-activated protein kinase, and peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes.* 2006;55(9):2562-70.
36. Coles CA. Adipokines in healthy skeletal muscle and metabolic disease. *Adv Exp Med Biol.* 2016;900:133-60.
37. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409(6818):307-12.
38. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012;165(3):622-32.
39. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science.* 2004;303(5661):1195-8.
40. Northcott JM, Yeganeh A, Taylor CG, Zahradka P, Wigle JT. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012;90(8):1029-59.
41. Gallí M, Van Gool F, Rongvaux A, Andris F, Leo O. The nicotinamide phosphoribosyltransferase: a molecular link between metabolism, inflammation, and cancer. *Cancer Res.* 2010;70(1):8-11.
42. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* 1994;14(2):1431-7.
43. Chang Y-H, Chang D-M, Lin K-C, Shin S-J, Lee Y-J. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(6):515-27.
44. Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vasku A. Visfatin and its role in obesity development. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6(2):120-4.
45. Chang Y-C, Chang T-J, Lee W-J, Chuang L-M, Frayn KN, Karpe F, et al. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids. *Metabolism.* 2010;59(1):93-9.
46. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005;307(5708):426-30.
47. Berthoud H-R, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol.* 2008;59:55-92.
48. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science.* 1996;273(5277):974-7.
49. Delporte C. Structure and physiological actions of ghrelin. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:ID518909.
50. Seim I, Collet C, Herington AC, Chopin LK, Kojima M, Hosoda H, et al. Revised genomic structure of the human ghrelin gene and identification of novel exons, alternative splice variants and natural antisense transcripts. *BMC Genomics.* 2007;8:298.
51. Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin NV, Goldstein JL. Identification of the acyltransferase that octanoylates

- ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 2008;132(3):387-96.
52. Olszewski PK, Li D, Grace MK, Billington CJ, Kotz CM, Levine AS. Neural basis of orexigenic effects of ghrelin acting within lateral hypothalamus. *Peptides*. 2003;24(4):597-602.
 53. Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M, Landgraf R, et al. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J Endocrinol Invest*. 2001;24(6):RC19-21.
 54. Gauna C, Delhanty PJ, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F, Ross RJ, et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):1055-60.
 55. Asakawa A, Inui A, Fujimiya M, Sakamaki R, Shinfuku N, Ueta Y, et al. Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin. *Gut*. 2005;54(1):18-24.
 56. Delhanty PJ, Neggers SJ, van der Lely AJ. Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. *Endocr Dev*. 2013;25:112-21.
 57. Pacifico L, Poggiogalle E, Costantino F, Anania C, Ferraro F, Chiarelli F, et al. Acylated and nonacylated ghrelin levels and their associations with insulin resistance in obese and normal weight children with metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):861-70.
 58. Rehfeld JF, Ivy AC, Oldberg E, Harper AA, Raper HS, Jorpes JE, et al. Cholecystokinin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(4):569-86.
 59. Rehfeld JF, Sun G, Christensen T, Hillingsø JG. The predominant cholecystokinin in human plasma and intestine is cholecystokinin-33. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):251-8.
 60. CCK cholecystokinin [Homo sapiens (human)]: ID 885. Gene - NCBI; 2016 [updated 2016 Oct 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/885>
 61. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma: molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest*. 1985;75(4):1144-52.
 62. Harrold JA, Dovey TM, Blundell JE, Halford JC. CNS regulation of appetite. *Neuropharmacology*. 2012;63(1):3-17.
 63. Wank SA. Cholecystokinin receptors. *Am J Physiol*. 1995;269(5 Pt 1):G628-46.
 64. Miyasaka K, Kobayashi S, Ohta M, Kanai S, Yoshida Y, Nagata A, et al. Anxiety-related behaviors in cholecystokinin-A, B, and AB receptor gene knockout mice in the plus-maze. *Neurosci Lett*. 2002;335(2):115-8.
 65. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1471):1187-209.
 66. Geary N. Endocrine controls of eating: CCK, leptin, and ghrelin. *Physiol Behav*. 2004;81(5):719-33.
 67. Gehlert DR. Multiple receptors for the pancreatic polypeptide (PP-fold) family: physiological implications. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;218(1):7-22.
 68. Hort Y, Baker E, Sutherland GR, Shine J, Herzog H. Gene duplication of the human peptide YY gene (PYY) generated the pancreatic polypeptide gene (PPY) on chromosome 17q21.1. *Genomics*. 1995;26(1):77-83.
 69. Grandt D, Schimiczek M, Beglinger C, Layer P, Goebell H, Eysselein VE, et al. Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY 1-36 and PYY 3-36. *Regul Pept*. 1994;51(2):151-9.
 70. Blomqvist AG, Herzog H. Y-receptor subtypes: how many more? *Trends Neurosci*. 1997;20(7):294-8.
 71. Keire DA, Mannon P, Kobayashi M, Walsh JH, Solomon TE, Reeve JR. Primary structures of PYY, [Pro(34)]PYY, and PYY-(3-36) confer different conformations and receptor selectivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;279(1):G126-31.
 72. le Roux CW, Ghatei MA, Gibbs JSR, Bloom SR. The putative satiety hormone PYY is raised in cardiac cachexia associated with primary pulmonary hypertension. *Heart*. 2005;91(2):241-2.
 73. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349(10):941-8.
 74. Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*. 1985;89(5):1070-7.
 75. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1471):1187-209.
 76. Track NS, McLeod RS, Mee AV. Human pancreatic polypeptide: studies of fasting and postprandial plasma concentrations. *Can J Physiol Pharmacol*. 1980;58(12):1484-9.
 77. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117(1):13-23.
 78. Banks WA, Kastin AJ, Jaspan JB. Regional variation in transport of pancreatic polypeptide across the blood-brain barrier of mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 1995;51(1):139-47.
 79. Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H, Ueno N, Katsuura G, Fujimiya M, et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1325-36.
 80. Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Sotos J. Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52(6):1264-6.
 81. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 2003;88(8):3989-92.
82. Hameed S, Dhillon WS, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Oral Dis.* 2009;15(1):18-26.
 83. Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human preproglucagon gene. *Nature.* 1983;304(5924):368-71.
 84. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006;3(3):153-65.
 85. Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ. Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans. *Diabetes.* 1994;43(4):535-9.
 86. Edvell A, Lindström P. Initiation of increased pancreatic islet growth in young normoglycemic mice (Umeå +/-). *Endocrinology.* 1999;140(2):778-83.
 87. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysegård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety: effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(8):1206-14.
 88. Vilsbøll T, Krarup T, Sonne J, Madsbad S, Vølund A, Juul AG, et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2706-13.
 89. Näslund E, King N, Mansten S, Adner N, Holst JJ, Gutniak M, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr.* 2004;91(3):439-46.
 90. Ghatei MA, Uttenthal LO, Christofides ND, Bryant MG, Bloom SR. Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57(3):488-95.
 91. Pocai A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *J Endocrinol.* 2012;215(3):335-46.
 92. Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Batterham RL, Park A, Patterson M, et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4696-701.
 93. Schepp W, Dehne K, Riedel T, Schmidtler J, Schaffer K, Classen M. Oxyntomodulin: a cAMP-dependent stimulus of rat parietal cell function via the receptor for glucagon-like peptide-1 (7-36)NH₂. *Digestion.* 1996;57(6):398-405.
 94. Maida A, Lovshin JA, Baggio LL, Drucker DJ. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist oxyntomodulin enhances beta-cell function but does not inhibit gastric emptying in mice. *Endocrinology.* 2008;149(11):5670-8.
 95. Pocai A. Action and therapeutic potential of oxyntomodulin. *Mol Metab.* 2014;3(3):241-51.
 96. Baggio LL, Huang Q, Brown TJ, Drucker DJ. Oxyntomodulin and glucagon-like peptide-1 differentially regulate murine food intake and energy expenditure. *Gastroenterology.* 2004;127(2):546-58.

* Estudo a decorrer sob a responsabilidade de Luísa Veiga, J. Silva-Nunes e Miguel Brito.