

ARTIGO DE REVISÃO

ETIOLOGIA DA OBESIDADE

Walmir Coutinho

Introdução

A prevalência da obesidade tem crescido rapidamente e representa um dos principais desafios de saúde pública neste início de século. Suas complicações incluem o diabetes mellitus tipo 2, a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, apnéia do sono, problemas psico-sociais, doenças ortopédicas e diversos tipos de câncer. A escalada vertiginosa da obesidade em diferentes populações, incluindo países industrializados e economias em transição, levanta a questão de que fatores estariam determinando esta epidemia. Considerando-se que o patrimônio genético da espécie humana não pode ter sofrido mudanças importantes neste intervalo de poucas décadas, certamente os fatores ambientais devem explicar esta epidemia. Quando se avalia clinicamente um paciente obeso, entretanto, deve-se considerar que diversos fatores predisponentes genéticos podem estar desempenhando um papel expressivo no desequilíbrio energético determinante do excesso de peso.

Estima-se que os fatores genéticos possam responder por 24% a 40% da variância no IMC, por determinarem diferenças em fatores como taxa de metabolismo basal, resposta à superalimentação e outros.(Bouchard 1994; Price 2002) Acredita-se que as mudanças de comportamento alimentar e os hábitos de vida sedentários atuando sobre genes de susceptibilidade sejam o determinante principal do crescimento da obesidade no mundo. É provável que a obesidade surja como a resultante de fatores poligênicos complexos e um ambiente obesogênico. O chamado mapa gênico da obesidade humana (Snyder et al, 2004) está em processo constante de evolução, à medida que se identificam novos genes e regiões cromossômicas associados com a obesidade.

Obesidade Monogênica

Diversas mutações monogênicas já foram associadas com a obesidade grave e a hiperfagia, com um grande número de novas correlações genótipo-fenótipo sendo identificadas a cada ano. Mutações envolvendo a via de sinalização da melanocortina já descritas incluem mutações no gene da leptina (Farooqi et al.1998), do receptor da leptina (Clement et al, 1998), da proopiomelanocortina (POMC) (Krude et al 1998), e do receptor da melanocortina (MC4R). (Yeo et al 1998; Vaisse et al. 1998)

Sabe-se atualmente que o adipócito, além do seu papel no armazenamento de gordura, desempenha um importante papel endócrino, produzindo hormônios que influenciam os centros de regulação de energia no hipotálamo (Yeo et al 2000). A leptina, secretada pelo adipócito, atua a nível hipotalâmico estimulando os neurônios produtores de POMC, que por sua vez é clivada produzindo o (alfa) hormônio estimulador do melanócito, agonista potente do MC4R. Quando o MC4R está ligado ao agonista, as vias neurais anorexigênicas são estimuladas, diminuindo o apetite e a ingestão alimentar. Já as vias orexigênicas sofrem “down-regulation” pela leptina, que inibe a produção da proteína relacionada com o agouti (agouti-related protein), que é antagonista do MC4R.

A Leptina e o Receptor de Leptina

Os camundongos ob/ob e os db/db têm mutações nos genes que codificam a leptina e seu receptor, respectivamente (Campfield et al 1995). Estas 2 cepas de camundongo, que exibem fenótipos similares, permitiram o estudo inicial do papel fisiológico da leptina e do seu receptor na regulação do peso corporal (Chu et al 2000). Posteriormente foram identificados pacientes com deficiência parcial ou total de leptina e resistência à leptina causada por defeito no receptor.

Estas anormalidades monogênicas associam-se com hipogonadismo hipogonadotrófico (Strobel et al 1998), hiperfagia e obesidade grave de início na infância (Montague et al. 1997; Farooqi et al 2001). Nos pacientes com deficiência congênita de leptina, o tratamento com leptina recombinante pode reverter o quadro (Farooqi et al 1999).

POMC e Sinalização de Melanocortina

As mutações com perda de função no gene da POMC resultam, tanto em camundongos como em humanos, em um fenótipo característico, com hiperfagia, obesidade grave,

deficiência de ACTH com insuficiência adrenal, hipopigmentação cutânea e cabelo avermelhado. (Yaswen et al 1999)

As mutações do receptor MC4 são as causas monogênicas mais comuns de obesidade chegando a acometer 6% dos pacientes com obesidade grave e início na infância (Farooqi et al 2003; Branson et al. 2003) Em uma série de 500 indivíduos estudados por Farooqi e colaboradores (Farooqi et al 2003), 29 tinham mutações no receptor MC4. Todos os homocigóticos para a mutação apresentavam obesidade grave, enquanto entre os heterocigóticos a prevalência foi de 68%.

Além da obesidade de manifestação precoce e hiperfagia, os pacientes com a mutação do receptor MC4 apresentavam também aumento da massa magra, da densidade mineral óssea, crescimento acelerado e hiperinsulinemia, sem qualquer evidência de hipogonadismo. (Farooqi et al 2003)

Síndromes Genéticas Associadas com a Obesidade

As duas síndromes genéticas que tiveram sua associação com a obesidade mais bem caracterizada são resultantes de defeitos de um gene único – a síndrome de Prader-Willi (SPW) e a síndrome de Bardet-Biedl (SBB).

Na SPW, a expressão do gene depende do progenitor de origem, ocorrendo na ausência de uma expressão normal dos genes da região cromossômica 15q11-q13.(Butler 1990) A SPW caracteriza-se por retardo constitucional, hipogonadismo, disfunção hipotalâmica e obesidade grave hiperfágica.

A SBB é uma doença genética caracterizada por obesidade, retinopatia pigmentada, polidactilia, retardo mental, hipogonadismo e manifestações renais.(Green et al 1989)

Mutações em sete diferentes loci já foram identificadas, sendo denominados genes da SBB 1 a 7. (Katsanis et al 2001; Beales et al 2003) A mutação mais comum é a do gene SBB1 (Mykytyn 2002), localizado no 11q13.(Leppert et al 1994) A maioria dos casos se apresenta com um padrão de herança do tipo autossômico recessivo.

Estudando uma série de 129 pacientes com a SBB e seus familiares, Mykytyn e colaboradores (Mykytyn et al 2003) relataram que na maioria dos casos foram encontradas mutações de um único gene, herdadas com padrão autossômico recessivo.

Beales e colaboradores (Beales et al 2003) estudaram as características de transmissão em 259 famílias com SBB, relatando a forma trialélica de transmissão como a mais comum, sendo necessárias 3 mutações em 2 genes para a expressão fenotípica da síndrome.

Obesidade Poligênica

A influência genética mais comumente manifestada para a obesidade é a poligênica, conferindo a certos indivíduos uma susceptibilidade resultante de fatores genéticos que podem inter-relacionar-se de forma bastante complexa, o que torna difícil a individualização destes genes em estudos populacionais.

Em modelos animais já foram demonstrados centenas de genes que podem se expressar de forma diferencial em resposta a dietas ricas em gordura (Schadt et al 2003).

Inúmeros marcadores genéticos já foram relacionados com a obesidade e suas conseqüências metabólicas (Clement & Ferre 2003), mas as interações específicas entre genótipo e fenótipo nas formas poligênicas de obesidade permanecem mal compreendidas. O “mapa gênico da obesidade humana” continua se desenvolvendo rapidamente a cada ano, à medida em que mais genes e regiões cromossômicas são relacionadas à obesidade humana. Em sua versão mais recente, este mapa gênico relatou mais de 430 genes, marcadores e regiões cromossômicas associadas com fenótipos de obesidade humana. (Snyder et al 2004). Todos os cromossomos humanos, à exceção do Y, já tiveram loci ligados ao fenótipo da obesidade.

Fatores Ambientais e Obesidade

Quando se busca a explicação para a epidemia global de obesidade, certamente os esforços devem concentrar-se na identificação de fatores ambientais envolvidos. (Gortmaker et al. 1993; Hill & Peters 1998; Epstein et al 2000)

Com a tendência de piora progressiva de todos estes fatores ambientais, o prognóstico atualmente mais aceito é de agravamento progressivo das altas taxas de prevalência da obesidade na maioria das populações do planeta. (Foreyt & Goodrick 1995) O meio ambiente predominante em todos os países ocidentais ou com hábitos de vida ocidentalizados caracteriza-se por oferta ilimitada de alimentos baratos, palatáveis, práticos e de alta concentração energética. Alia-se a isso um sedentarismo crescente, com a prática

de atividades físicas cada vez mais dificultadas, principalmente nas grandes cidades. (Hill & Peters 1998)

Aceita-se atualmente que os genes desempenham um papel permissivo no desenvolvimento da obesidade poligênica e que os fatores ambientais interagem para levar à obesidade.

Como diz George Bray, “a genética carrega a arma e o ambiente aperta o gatilho”.

Vale lembrar, também, que uma variação genética que predisponha a um fenótipo de maior risco pode associar-se a maior probabilidade de complicações metabólicas. A tendência a depositar gordura na região abdominal visceral, por exemplo, pode ser geneticamente determinada, conforme demonstrado em estudos com gêmeos monozigóticos. (Perusse & Bouchard 2000)

Hábitos Alimentares

Nas sociedades de hábitos ocidentais, o consumo calórico tem derivado predominantemente de alimentos processados, de alta densidade energética, com elevados teores de lipídios e carboidratos.

Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que nos últimos 100 anos o consumo de gorduras tenha aumentado em 67% e o de açúcar em 64%. Já o consumo de verduras e legumes diminuiu 26% e o de fibras 18%.

Em grande parte este aumento do consumo calórico parece dever-se ao crescimento progressivo das porções de alimentos ao longo das últimas décadas. (Young & Nestlé 2002)

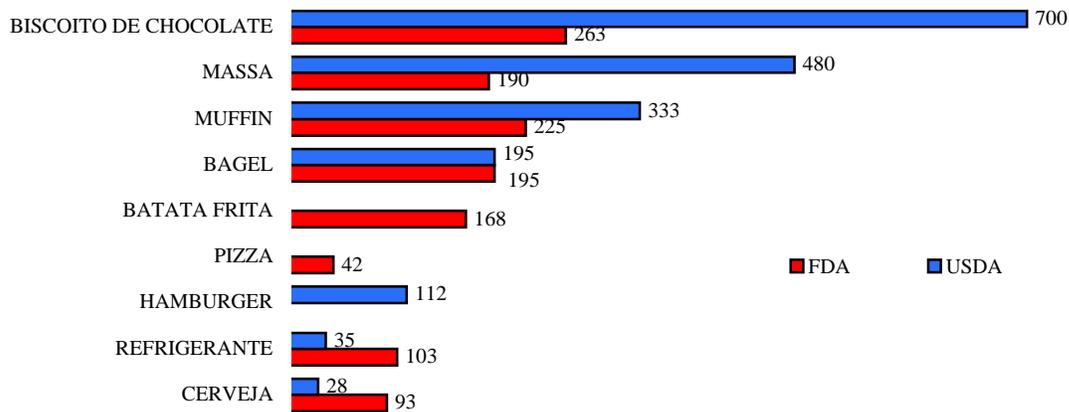


Figura 1: Aumento percentual dos tamanhos das porções de alimentos nos EUA. Young & Nestle. Am J Pub Health. 99(2) 246-9, 2002

Também nos países em desenvolvimento observa-se uma tendência à deterioração dos hábitos alimentares. Estudando padrões de consumo da população brasileira, Sichieri e colaboradores relataram uma Redução do consumo de arroz com feijão de 30%, enquanto o consumo de refrigerantes aumentou em 268% no Rio de Janeiro. (Sichieri et al 2003) Apesar de existirem experiências bem sucedidas de intervenções comunitárias visando promover hábitos alimentares mais saudáveis, principalmente na infância (Birch & Fisher 1998), sua implementação esbarra na forte influência que a propaganda de alimentos exerce sobre as preferências alimentares das crianças.

Uma criança norte-americana, por exemplo, assiste em média a 10.000 anúncios de alimentos na televisão a cada ano, sendo 90% deles sobre fast food, suculhos açucarados, refrigerantes ou balas (Horgen et al 2001). Um estudo de intervenção direcionado à população adulta demonstrou que a redução de preços de alimentos saudáveis aumentou significativamente o consumo destes itens. (French et al 2001) Alguns autores têm sugerido que o aumento de impostos sobre os alimentos nocivos para subsidiar os saudáveis poderia contribuir para a melhora nos padrões de consumo alimentar. (Jacobson & Brownell 2000)

Sedentarismo e Excesso de Peso

Assim como a obesidade, a escalada de sedentarismo observada nas últimas décadas caracteriza-se também como epidemia global. Os níveis de atividade física reduziram-se drasticamente nos países desenvolvidos e esta redução começa a observar-se, de forma ainda mais intensa, entre as populações de mais baixa renda, estimando-se que a inatividade física de lazer seja 3 vezes mais freqüente na população de baixa renda dos Estados Unidos, quando comparada com a população de renda mais alta. (Mokdad et al 2000)

Com um modelo urbano favorecendo principalmente o tráfego de automóveis, aliado à falta de segurança dos bairros de subúrbio, as populações de mais baixa renda estariam mais vulneráveis ao sedentarismo e à obesidade. (Ewing & Cervero 2001)

Nos países em desenvolvimento, verifica-se também uma tendência crescente à inatividade física, afetando mais gravemente também as populações de renda mais baixa. (Jacoby 2004) (figuras 2 e 3)

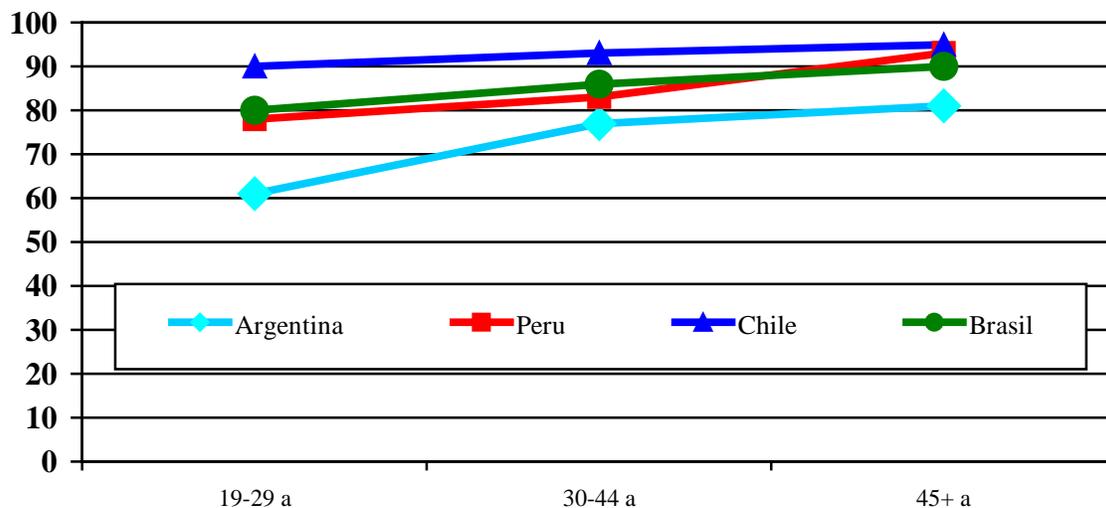


Figura 2: Taxas de Inatividade física em 3 países latino-americanos, por faixa etária. (Jacoby 2004)

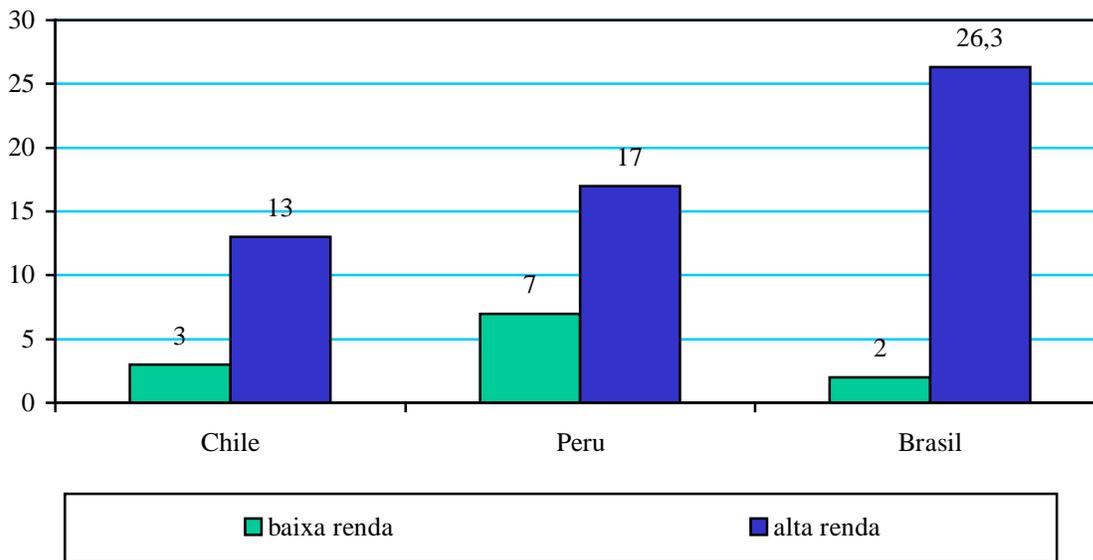


Figura 3: Atividade física recreativa por nível de renda em mulheres de 3 países latino-americanos. (Jacoby 2004)

Diversos itens de conforto parecem também contribuir de forma significativa para a diminuição do gasto energético, como os controles remotos e os telefones celulares, que se tornam cada vez mais presentes no estilo de vida moderno. (King et al 2000) O hábito de ver televisão também parece desempenhar um papel importante na etiologia da obesidade. Alguns estudos com crianças relataram uma média de 28 horas de televisão por semana, demonstrando uma relação direta com o risco de obesidade. (Gortmaker et al 1996) A Organização Mundial da Saúde já reconheceu neste ambiente obesogênico o principal determinante do rápido crescimento da prevalência de obesidade e oficialmente recomendou que fossem estudadas medidas de mudança ambiental para prevenir o ganho de peso. (Margetts 2004)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEALES PL, BADANO JL, ROSS AJ, et al. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. **Am J Hum Genet.** 2003;72:1187–1199.

BIRCH LL, FISHER JO. Development of eating behaviors among children and adolescents. **Pediatrics.** 1998;101:539–549.

BOUCHARD C. Genetics of obesity: overview and research direction. In: Bouchard C, ed. **The Genetics of Obesity.** Boca Raton; 1994:223–233.

BRANSON R, POTOZNA N, KRAL JG, et al. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. **N Engl J Med.** 2003;348:1096–1103.

BUTLER MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. **Am J Med Genet.** 1990;35:319–332.

CAMPFIELD LA, SMITH FJ, GUISEZ Y, et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. **Science** 1995;269:546–549.

CHU NF, WANG DJ, SHIEH SM, et al. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan: the Taipei Children Heart Study. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2000;24:1265–1271.

CLEMENT K, VAISSE C, LAHLOU N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature.** 1998;392:398–401.

CLEMENT K, FERRE P. Genetics and the pathophysiology of obesity. **Pediatr Res.** 2003;53:721–725.

EPSTEIN LH, PALUCH RA, GORDY CC, et al. Decreasing sedentary behaviors in treating pediatric obesity. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 2000;154:220–226.

EWING R, CERVERO R. Travel and the Built Environment: A Synthesis. **Transportation Research Record** 1780; 2001.

FAROOQI S, RAU H, WHITEHEAD J, et al. Ob gene mutations and human obesity. **Proc Nutr Soc.** 1998;57:471–475.

FAROOQI IS, JEBB SA, LANGMACK G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **N Engl J Med.** 1999;341:879–884.

FAROOQI IS, KEOGH JM, KAMATH S, et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. **Nature.** 2001;414:34–35.

FAROOQI IS, KEOGH JM, YEO GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. **N Engl J Med.** 2003; 348:1085–1095.

FOREYT J, GOODRICK K. The ultimate triumph of obesity. **Lancet.** 1995;346:134–135.

FRENCH SA, JEFFERY RW, STORY M, et al. Pricing and promotion effects on low-fat vending snack purchases: the CHIPS Study. **Am J Public Health.** 2001;91:112–117.

GERRIOR S, BENTE L. Nutrient Content of the U.S. Food Supply, 1909–99: A Summary Report: U.S. Department of Agriculture, Center for Nutrition Policy and Promotion. **Home Economics Research Report** No. 55. 2002.

GORTMAKER SL, MUST A, PERRIN JM, et al. Social and economic consequences of overweight in adolescence and young adulthood. **N Engl J Med.** 1993;329:1008–1012.

GORTMAKER SL, MUST A, SOBOL AM, et al. Television viewing as a cause of increasing obesity among children in the United States, 1986–1990. **Arch Pediatr Adolesc Med.** 1996;150:356–362.

GREEN JS, PARFREY PS, HARNETT JD, et al. The cardinal manifestations of Bardet-Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome. **N Engl J Med.** 1989;321:1002–1009.

HILL JO, PETERS JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. **Science.** 1998;280:1371–1374.

HORGEN K, CHOATE M, BROWNELL K. Television and children's nutrition. In: Singer D, Singer J, eds. **Handbook of Children and the Media.** San Francisco: Sage; 2001:447–461.

JACOBSON MF, BROWNELL KD. Small taxes on soft drinks and snack foods to promote health. **Am J Public Health.** 2000;90:854–857.

JACOBY ER. PAHO regional consultation of the Americas on diet, physical activity and health. **Food Nutr Bull** 2004; 25; 2: 172-4

KATSANIS N, LUPSKI JR, BEALES PL. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. **Hum Mol Genet.** 2001;10:2293–2299.

KING AC, CASTRO C, WILCOX S, et al. Personal and environmental factors associated with physical inactivity among different racial-ethnic groups of U.S. middle-aged and older-aged women. **Health Psychol.** 2000;19:354–364.

KRUDE H, BIEBERMANN H, LUCK W, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat Genet.** 1998;19:155–157.

LEPPERT M, BAIRD L, ANDERSON KL, et al. Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous. **Nat Genet.** 1994;7:108–112.

MARGETTS B. WHO global strategy on diet, physical activity and health. **Public Health Nutr.** 2004;7:361–363.

MOKDAD AH, SERDULA MK, DIETZ WH, et al. The continuing epidemic of obesity in the United States. **JAMA.** 2000;284:1650–1651.

MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature.** 1997;387:903–908.

MYKYTYN K, NISHIMURA DY, SEARBY CC, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. **Nat Genet.** 2002;31:435–438.

MYKYTYN K, NISHIMURA DY, SEARBY CC, et al. Evaluation of complex inheritance involving the most common Bardet-Biedl syndrome locus (BBS1). **Am J Hum Genet.** 2003;72:429–437.

PERUSSE L, BOUCHARD C. Gene-diet interactions in obesity. **Am J Clin Nutr** 2000;72:1285S–1290S.

PRICE R. Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects. In: Wadden T, Stunkard AJ, eds. **Handbook for Obesity Treatment.** New York, NY: Guilford Press; 2002:73–94.

SCHADT EE, MONKS SA, DRAKE TA, et al. Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man. **Nature.** 2003;422:297–302.

SICHERI R, CASTRO JF, MOURA AS. Factors associated with dietary patterns in the urban Brazilian population. **Cad Saude Publica** 2003; 19 Suppl S47-53

SNYDER EE, WALTS B, PERUSSE L, et al. The human obesity gene map: the 2003 update. **Obes Res.** 2004;12:369–439.

STROBEL A, ISSAD T, CAMOIN L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. **Nat Genet.** 1998;18:213–215.

VAISSE C, CLEMENT K, GUY-GRAND B et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nat Genet.** 1998;20:113–114.

YASWEN L, DIEHL N, BRENNAN MB, et al. Obesity in the mouse model of pro-opiomelanocortin deficiency responds to peripheral melanocortin. **Nat Med.** 1999;5:1066–1070.

YEO GS, FAROOQI IS, AMINIAN S, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nat Genet.** 1998;20:111–112.

YEO GS, FAROOQI IS, CHALLIS BG, et al. The role of melanocortin signalling in the control of body weight: evidence from human and murine genetic models. **QJM.** 2000;93:7–14.

YOUNG LR, NESTLE M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. **Am J Public Health.** 92(2) 246-9, 2002

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.