

# Fatores associados ao metabolismo energético na obesidade

## *Factors related to the energetic metabolism in obesity*

### ABSTRACT

SOUZA, C. L.; OLIVEIRA, M. R. M. Factors related to the energetic metabolism in obesity. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 35, n. 2, p. 145-164, ago. 2010.

*Obesity is fundamentally a problem of energy balance that develops when the energy intake is greater than the total energy expenditure (TEE). TEE is composed by the sum of resting energy expenditure (REE), thermal effect of foods and thermal effect of physical activity. Many factors can affect energy expenditure and energy homeostasis. Historically, the energy expenditure has been measured by indirect calorimetry. However, more recently, the use of doubly labeled water has allowed the assessment of energy expenditure in a 24 hour period, which expanded the knowledge on energy metabolism. Factors such as gender, age, thyroid disorders, physical activity and body composition affect REE as already established in the literature. However, there has been speculation whether other factors, such as adipocytokines and diet composition, which might be involved in the genesis of obesity by decreasing the REE. So, this paper aims to review the factors that can alter the energy metabolism.*

**Keywords: Obesity. Energy Metabolism. Cytokines. Calorimetry, Indirect.**

**CAROLINA LEANDRO DE SOUZA<sup>1</sup>; MARIA RITA MARQUES DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio.

<sup>2</sup>Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"

**Endereço para**

**correspondência:**

Carolina Leandro de Souza  
Praça Almeida Junior, 66

Vila Nova - Itu/SP

CEP 13309-049

e-mail: clsz82@terra.com.br

## RESUMEN

*La obesidad es fundamentalmente un problema del equilibrio energético que aparece cuando la energía aportada por los alimentos es mayor que el gasto total de energía, compuesta esta por el gasto energético de reposo (GER), el efecto térmico de los alimentos y el efecto térmico de la actividad física. Muchos factores pueden afectar el gasto de energía y así la homeostasis de energía. Históricamente, el gasto de energía se ha medido por calorimetría indirecta y, más recientemente, el uso de agua doblemente marcada ha permitido avanzar en el conocimiento sobre metabolismo de la energía. Factores como género, edad, trastornos de la tiroides, actividad física y composición corporal afectan el GER lo que ya está bien establecido en la literatura. Sin embargo, sobre otros factores como adipocitocinas y composición de la dieta que también podrían estar involucrados en la génesis de la obesidad, solo existen especulaciones. Se ha observado, eso sí, que disminuyen el GER. En este estudio se examinan los factores que pueden alterar el metabolismo energético.*

**Palabras clave: Obesidad.  
Metabolismo Energético. Citocinas.  
Calorimetría Indirecta.**

## RESUMO

*A obesidade é um desequilíbrio do balanço energético que se desenvolve quando a ingestão de energia proveniente dos alimentos é maior que o gasto energético total, composto de gasto energético em repouso (GER), efeito térmico dos alimentos e efeito térmico da atividade física. Muitos fatores podem afetar o gasto energético e, assim, a homeostase energética. Historicamente, o gasto energético tem sido medido pela calorimetria indireta e, mais recentemente, o emprego da água duplamente marcada tem permitido ampliar os conhecimentos sobre o metabolismo energético. Fatores como o sexo, idade, disfunções da tireoide, atividade física e composição corporal afetam o GER e isto já está bem estabelecido na literatura. Porém, especulam-se outros fatores, tais como as adipocitocinas e a composição da dieta que poderiam estar envolvidos na gênese da obesidade, por levarem a diminuições do GER. Desta forma, este trabalho teve por objetivo revisar os fatores que podem alterar o metabolismo energético.*

**Palavras-chave: Obesidade.  
Metabolismo Energético. Citocinas.  
Calorimetria Indireta.**

## INTRODUÇÃO

O organismo humano constitui-se de um sistema termodinâmico que necessita de energia para manter o funcionamento e, para isso, encontra-se em constante troca com o meio ambiente (WELCH, 1991). A energia para manter os processos vitais é obtida pela oxidação de nutrientes contidos nos alimentos ingeridos. Essa energia é armazenada primariamente como trifosfato de adenosina (ATP), que é formado a partir da oxidação de glicose, proteína ou lipídio (SMYRNIOS; CURLEY, 1996). Esse processo consome oxigênio e produz água, gás carbônico, energia química armazenada nas ligações fosfato do ATP e calor que é dissipado para o meio ambiente. Aproximadamente 65% da energia liberada na oxidação de substratos é transformada em energia química armazenada no ATP e 35% da energia é liberada sob a forma de calor (DIENER, 1997).

Sabe-se que a obesidade é um desequilíbrio do balanço energético e se desenvolve quando a ingestão de energia proveniente dos alimentos é maior que o gasto energético total, o qual é composto pelo gasto energético em repouso (GER), efeito térmico dos alimentos e efeito térmico da atividade física. Quando ocorre um balanço energético positivo, ou seja, quando a ingestão é maior que o gasto energético, o excesso de energia é transformado em lipídio (triacilglicerol) e depositado em um órgão altamente especializado em estocar energia, o tecido adiposo branco (TRAYHURN, 2007). Porém os fatores que levam a esse desequilíbrio não estão bem estabelecidos.

Indivíduos obesos geralmente relatam uma ingestão energética não tão superior à de indivíduos magros e, frequentemente, relatam dificuldade em perder peso com dietas hipocalóricas. Dessa forma, mesmo considerando que os métodos utilizados para estimar o consumo de alimentos são limitados, já que dependem da memória e, principalmente, indivíduos obesos tendem a subestimar o seu consumo, seja por falha de memória ou por vergonha ou culpa; tem sido levantada a hipótese de que obesidade é causada por defeitos metabólicos ou comportamentais que levariam a uma redução do gasto energético (JAMES, 1985; JAMES; TRAYHURN, 1981). Entretanto, ainda não há um consenso se o metabolismo basal dos obesos e a termogênese sejam anormais e, principalmente, quais os fatores que poderiam estar alterando este metabolismo. Essa questão fundamentou o objetivo do presente trabalho, que foi o de revisar os fatores que podem alterar o metabolismo energético. Foram revisados estudos do período de 1978 a 2009, nas bases de dados Lilacs e MedLine, tomando-se como palavras-chave: gasto energético, calorimetria indireta, citocinas, obesidade, adipocinas, pressão arterial, grelina, leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral alfa e interleucina-6.

## COMPONENTES DO GASTO ENERGÉTICO TOTAL

Gasto energético total (GET) diário é o termo utilizado para definir a quantidade de energia necessária para que o organismo realize suas funções vitais somadas às atividades do dia a dia. Ele compreende o gasto basal, o efeito térmico da atividade física e o efeito

térmico dos alimentos (MEIRELLES; GOMES, 2004). O gasto energético basal compreende a energia despendida por um indivíduo em repouso, em um ambiente termicamente neutro, ao acordar pela manhã após 12 horas de jejum. Ele depende da massa magra (MM), da idade, sexo e de fatores familiares (BOGARDUS et al., 1986) e representa 60 a 75% do custo energético diário para que os sistemas orgânicos (bomba de sódio-potássio, manutenção do gradiente eletro-químico das membranas celulares, síntese de componentes orgânicos, funcionamento dos sistemas cardiovascular e respiratório e manutenção da temperatura corporal) funcionem adequadamente (ELWYN; KINNEY; ASKANAZI, 1981).

O efeito térmico dos alimentos é o aumento no gasto energético medido pelo calor produzido após ingestão de alimentos para que haja a digestão, transformação e armazenamento dos substratos energéticos e representa cerca de 5 a 10% do GET (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002; PRENTICE, 2007). A intensidade e a duração deste efeito são determinadas primariamente pela quantidade e composição dos alimentos consumidos, principalmente devido ao custo metabólico incorridos do processamento e armazenamento dos nutrientes ingeridos (FLATT, 1978). O aumento do gasto energético durante a digestão acima das taxas basais dividido pelo conteúdo energético do alimento consumido varia de 5 a 10% para os carboidratos, 0 a 5% para as gorduras e 20 a 30% para as proteínas (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

O efeito térmico da atividade física é o componente mais variável do gasto energético, pois varia de indivíduo para indivíduo bem como de um dia para outro. Em indivíduos sedentários representa cerca 15% do GET, enquanto que nos indivíduos ativos pode chegar a 30% (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

O gasto energético pode ser medido pela calorimetria indireta, que é uma técnica não-invasiva que utiliza as medidas de volume e concentração de gases que são inspirados e expirados pelos pulmões, para calcular o oxigênio (O<sub>2</sub>) consumido e a produção de gás carbônico (CO<sub>2</sub>). Desta forma, o gasto energético e o quociente respiratório (QR), que é a razão do CO<sub>2</sub> produzido pelo O<sub>2</sub> consumido, podem ser calculados (SMYRNIOS; CURLEY, 1996).

Por meio da calorimetria indireta pode-se medir a taxa metabólica basal (TMB), o GER e o GET, este último em condições ambientais altamente controladas, o que limita muito a utilização da técnica. A calorimetria indireta permite ainda medir o efeito térmico da atividade física, método utilizado principalmente em atletas, e por fim o efeito térmico dos alimentos. Porém, o melhor método para medir o GET é a água duplamente marcada, uma abordagem metodológica bem mais recente e que permite que a medição seja feita com o indivíduo realizando suas atividades rotineiras (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

Existe uma diferença significativa entre a TMB e GER. Como já foi descrito anteriormente, a TMB representa um estado metabólico padronizado, correspondente à situação na qual os alimentos e a atividade física têm uma influencia mínima no metabolismo (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002). Já o GER é obtido com o indivíduo

acordado durante o repouso e inclui a energia utilizada no repouso em estado desperto somado à energia utilizada para metabolização dos alimentos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Entretanto, em termos numéricos, o GER difere pouco da TMB e na prática sua mensuração é mais factível.

Entre os fatores que podem afetar a GER estão o sexo, a idade, o estado nutricional e as disfunções da tireoide (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Mas existem muitos outros potencialmente relacionados a mudanças no GER, como a prática de atividade física regular, a dieta e a pressão arterial, além de hormônios e citocinas (DE VOS et al., 1995; FLATT; TREMBLAY, 1998; HARDIE et al., 1996; HICKEY et al., 1997; ROMERO; ZANESCO, 2006; SALADIN et al., 1995; TRAYHURN et al., 1995).

## DIETA

A grande disponibilidade de alimentos nos dias de hoje, baratos, altamente palatáveis, ricos em gorduras e pré-preparados, é a principal responsável pelo consumo excessivo e descontrolado de alimentos nas populações ocidentais (ASTRUP, 1999). Além disso, a predisposição genética contribui de maneira significativa para a gênese da obesidade, mas indivíduos susceptíveis tendem a ter um estilo de vida caracterizado por sedentarismo e baixa atividade física espontânea, além do consumo de alimentos inapropriados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997). A razão energia/volume da dieta, chamada de densidade energética, parece ter um papel importante na regulação da ingestão energética espontânea, porém alguns macronutrientes específicos também têm um papel importante no ganho de peso, como por exemplo, a tendência a ganhar peso com uma dieta hiperlipídica (ASTRUP, 1999).

Dietas ricas em lipídios parecem levar a um elevado consumo passivo de energia devido à sua alta densidade energética e baixa ação na saciedade (BLUNDELL; STUBBS, 1998; WESTERTERP-PLATENGA; IJEDEMA; WIJCKMANS-DUIJSENS, 1998), além disso, essas dietas promovem um baixo QR (LARSON et al., 1995). O QR depende da mistura de substratos energéticos que estão sendo metabolizados. Para carboidratos o QR é igual a 1,00, para proteínas é 0,82 e lipídios 0,70. Para dietas mistas aceita-se o valor de 0,85 (ROSADO; MONTEIRO, 2001).

Medindo-se o gasto energético diário individualmente e em dias consecutivos, observou-se que o uso de carboidratos como substrato energético proporcionou um aumento de 9 a 12% no gasto energético quando comparado aos lipídios. Também se observou um aumento de 5 a 8% no GER de indivíduos que consumiram dietas ricas em carboidratos (80% de carboidrato e apenas 5% de lipídios), quando comparados àqueles que consumiram dieta mista, com 55% de carboidratos e 30% de lipídios (FLATT; TREMBLAY, 1998). Danforth (1985) ao realizar estudos com obesos encontrou que a redução da ação dinâmica específica dos alimentos pode ser um dos fatores que levam à obesidade.

Um aumento no consumo proteico de 75g para 100g/dia pode aumentar o gasto energético em torno de 50kcal/dia, já que o consumo de ATP para o transporte, estocagem, reciclagem e ativação dos lipídios, carboidratos e proteínas é de 10%, 25% e 45%, respectivamente, ou seja, o consumo de ATP é maior quando se ingerem proteínas (BLUNDELL; STUBBS, 1998). Veldhorst, Westerterp-Plantenga e Westerterp (2009) encontraram um aumento de 42% no GER de homens eutróficos após o consumo de uma dieta rica em proteína e livre em carboidratos devido ao aumento da gliconeogênese. Além disso, a proteína parece promover maior redução do consumo energético quando comparada aos demais macronutrientes por promover maior saciedade, sendo constatada uma diminuição de 19 a 22% no consumo de refeições subsequentes após ingestão de uma dieta hiperproteica, com 54% do valor energético total (VET) da dieta, comparado a dietas ricas em carboidratos (BLUNDELL; STUBBS, 1998).

Desta forma, há alguma evidência de que dietas isoenergéticas com variadas proporções entre os tipos de substrato energético diferem nos resultados quanto ao gasto e consumo de energia. Um aumento na proporção usual de gordura na dieta, de forma negativa, facilitaria um maior consumo e menor gasto de energético, enquanto uma dieta com maior proporção de energia proveniente de proteínas teria maior poder de saciedade, gerando menor consumo e, ainda, maior gasto energético, o que ocorreria a partir de uma maior demanda de energia para sua estocagem como tecido adiposo. Entretanto, o significado prático desses achados é questionável e, nem mesmo se tem reconhecido a evidência dos efeitos do aumento na proporção de proteína da dieta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

Indivíduos com predisposição genética para obesidade, neste caso, os índios Pima que vivem no Arizona, durante seguimento de uma dieta *ad libitum*, contendo 11% de proteínas, 40% de gorduras e 49% de carboidratos, mostraram um excessivo consumo de energia. Este excesso na ingestão alimentar mostrou-se associado com aumentos significativos da GER e na atividade física espontânea, mas não com o gasto energético de 24 horas (LARSON et al., 1995). Parece mesmo que o efeito mais importante sobre o consumo de energia é referente à relação entre volume da refeição e valor energético e, nesse sentido, uma maior proporção de energia proveniente de gordura permite a redução do tamanho da refeição, ao contrário uma dieta rica em fibras promove o aumento do volume da refeição. Há evidências comprovadas de que o aumento da fibra na dieta promove o emagrecimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1997).

Sabe-se que a restrição alimentar promove mecanismos fisiológicos de adaptação que servem como uma defesa do organismo para que haja a manutenção do peso corporal, resultando em um menor gasto energético (NEGRÃO; LICINIO, 2000). Esse mecanismo adaptativo talvez possa ser modificado pela composição da dieta. Pereira et al. (2004) verificaram que indivíduos sob dieta hipolipídica, apresentaram maior redução do GER e maior ingestão energética (80kcal/dia a mais) do que aqueles com dieta hipoglicídica. Já, Cooling e Blundell (1998) mostraram que indivíduos com dietas ricas em lipídios, tiveram um GER e taxa cardíaca significativamente maior e um menor QR que os com

dieta hipolipídica. Esses dados sugerem efeito desfavorável da dieta hipolipídica para a manutenção do peso perdido, mas há que se levar em conta que as evidências não são suficientes e que mais estudos são necessários.

Um alto valor de QR parece ser um fator de risco para a obesidade (ZURLO et al., 1991). Mela e Rogers (1998) encontraram altos valores de QR em obesos, o que mostra uma tendência em favorecer a oxidação do carboidrato e poupar gordura, que pode ser um defeito no metabolismo de oxidação de nutrientes nos obesos.

## **ATIVIDADE FÍSICA**

Durante a atividade física ocorrem os processos mecânicos de contrações musculares, os quais necessitam de energia (TAPPY; BINNERT; SCHNEITER, 2003). Desta forma a atividade física tem um grande impacto no gasto energético de 24 horas e no balanço energético. Estudos mostram que a atividade física leva a aumentos na GER e/ou no efeito térmico dos alimentos (HILL et al., 1995; MATZINGER; SCHNEITER; TAPPY, 2002; TAPPY; BINNERT; SCHNEITER, 2003) e que indivíduos treinados apresentaram GER significativamente maior do que os sedentários de mesmo peso (MATZINGER; SCHNEITER; TAPPY, 2002). Existe a hipótese de que isto ocorre devido à quantidade de massa magra, que é maior em indivíduos treinados (TAPPY; BINNERT; SCHNEITER, 2003). Estudos realizados em indivíduos obesos após perda de peso corroboram com esta hipótese, já que se observou concomitantemente à redução da GER uma significativa diminuição da massa magra (HILL et al., 1987; SHETTY, 1990). Dessa forma, a atividade física pode levar a aumentos no gasto energético total de forma aguda, por meio do próprio custo energético da realização do exercício e durante a fase de recuperação, ou de forma crônica, por meio de alterações na GER (HILL et al., 1995).

Baseando-se na possibilidade de que a atividade física pode alterar o gasto energético de 24 horas, bem como o balanço energético, alguns autores formularam uma teoria, embora sem dados suficientes para a sua sustentação (FROIDEVAUX et al. 1993; TAPPY; BINNERT; SCHNEITER, 2003). Nessa teoria, a eficiência energética da atividade física poderia estar aumentada em alguns indivíduos; e essa maior eficiência poderia levar a menor gasto energético para uma determinada carga de trabalho, o que poderia contribuir para um balanço energético positivo nos indivíduos afetados.

## **COMPOSIÇÃO CORPORAL**

O gasto energético tem sido muito estudado tanto em indivíduos eutróficos, ou seja, aqueles que apresentam um índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 a 24,9kg/m<sup>2</sup>, quanto em obesos. Em alguns estudos tem sido relatado que o gasto energético de 24 horas aumenta linearmente com aumento do peso corporal (MELA; ROGERS, 1998; PRENTICE et al., 1986; RAVUSSIN et al., 1982; SCHOELLER; FJELD, 1991) e ainda que a

relação entre o gasto energético e massa magra, em peso, é linear (MELA; ROGERS, 1998). Há ainda o consenso de que a massa magra corporal é a maior determinante do gasto energético, já que é metabolicamente mais ativa (RAVUSSIN et al., 1986). Já as diferenças no volume de massa gorda, idade e sexo, teriam pouco efeito no gasto energético (RAVUSSIN et al., 1986).

Muito se tem discutido se uma redução da TMB poderia ter antecedido a obesidade, porém alguns estudiosos rejeitam essa possibilidade (PRENTICE, 2007), ao contrário disso, verificaram que os obesos apresentam um GER elevado, ou seja, eles não são hipometabólicos (DAS et al., 2004; HAMES; BROWN; OTTO, 2009; PRENTICE, 2007). Isto pode ocorrer pelo fato de que esses indivíduos apresentariam maior quantidade de massa magra, principal determinante do GER (PRENTICE, 2007; PRENTICE et al., 1986; RAVUSSIN et al., 1986).

Leibel, Rosembaum e Hirsch. (1995) avaliaram o gasto energético de 24 horas e de repouso em indivíduos obesos e indivíduos que nunca foram obesos, em seus pesos habituais; após o ganho de 10% do peso habitual pela oferta de uma dieta hipercalórica; ou após perda de 10 a 20% do peso corporal pela oferta de dieta hipocalórica. Eles encontraram que o gasto energético alterou em ambos os grupos, de obesos e de não obesos, após alteração no peso corporal. Aumentos ou redução de 10% no peso corporal habitual provocaram um aumento ou redução de 15%, respectivamente, do gasto energético de 24 horas corrigido pelo peso corporal. Eles verificaram ainda que o GET apresentou correlação positiva com a MM e com a massa gorda. A correlação positiva entre massa corporal total de obesos e GET tem sido explicada pelo acréscimo de energia necessário à locomoção dessa massa (INSTITUTE OF MEDICINE, 2002).

A partir destes estudos é possível verificar que a composição corporal, especialmente a massa magra, afeta significativamente a GER e o GET, tanto de indivíduos obesos como de não obesos. O conhecimento atual nos permite afirmar que na média há pouca diferença entre o gasto energético por unidade de massa corporal de um indivíduo magro e outro obeso, mas sim há variação individual no gasto energético por unidade de massa corporal dos indivíduos em geral, o que na prática limita o uso das fórmulas preditivas da necessidade energética.

## **PRESSÃO ARTERIAL**

Apenas dois estudos relacionando o GER e a pressão arterial (PA) foram encontrados.

Luke et al. (2004) verificaram que a pressão arterial sistólica e a diastólica estavam significativamente e positivamente associadas com o GER, bem como as medidas de composição corporal. Entretanto, já está bem estabelecido que o GER é proporcional à massa corporal. Também Kunz et al. (2000) buscaram avaliar a GER e o substrato basal de oxidação em indivíduos obesos e com hipertensão relacionada à obesidade. Ao analisar os dados de todos os indivíduos eles não encontraram diferenças significativas no GER



entre indivíduos normotensos e hipertensos. Entretanto, na análise apenas dos indivíduos com IMC > 30kg/m<sup>2</sup>, o GER se mostrou significativamente mais alto naqueles que eram hipertensos.

Kunz et al. (2000) também avaliaram os efeitos da medicação anti-hipertensiva e encontraram que diuréticos, bloqueadores de canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) não tiveram influência sobre o GER. Já, em indivíduos obesos que estavam tomando  $\beta$ -bloqueadores, o GER estava 12% mais baixo do que naqueles que não tomavam este medicamento.

Tem sido sugerido que uma grande parte da energia de repouso é utilizada para manter o gradiente de concentração através da membrana celular e que as adaptações metabólicas e neurogênicas relacionadas à obesidade têm um papel importante no desenvolvimento da hipertensão secundária à obesidade em indivíduos susceptíveis (KUNZ et al., 2000). Como se sabe, a obesidade é uma síndrome complexa na qual está envolvida uma série de alterações metabólicas bem como um estilo de vida que inclui um alto consumo energético e alto consumo de sódio e reduzida atividade física, dentre outros (WEINSIER et al., 1998). Muitos hormônios regulatórios estão aumentados em obesos e anormalidades no sistema renina-angiotensina têm sido descritas (HALL, 2003).

Sabe-se ainda que a obesidade é fator determinante das variações da pressão arterial (PA). Enquanto que a altura não exerce nenhuma influência na PA de humanos, a adiposidade tem sido identificada como um preditor de risco aumentado para hipertensão arterial (HIGGINS et al., 1988; STAMLER, 1991).

Desta forma, se de um lado a obesidade é fator determinante da elevação da pressão arterial, de outro, parece que há pouca evidência de que a pressão arterial possa influenciar algum parâmetro do gasto energético.

## **GRELINA**

A grelina é um peptídeo gástrico que foi descoberto em 1999 e, posteriormente, também foi identificado em outros tecidos como trato gastrointestinal, pâncreas, ovário e córtex adrenal (HELLSTORM, 2009; TORTORELLA et al., 2003), pituitária e hipotálamo (COWLEY et al., 2003). Existem evidências de que a grelina esteja envolvida na homeostase energética, especificamente na regulação do consumo alimentar e na oxidação de substratos (ST-PIERRE; WANG; TACHE, 2003; WORTLEY et al., 2004). A grelina estimula a atividade orexígena relacionada ao controle do gasto energético (KAMEGAI et al., 2001; MASUDA et al., 2000; TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000).

A secreção endógena da grelina está aumentada durante períodos de jejum e também em indivíduos com anorexia, durante a restrição alimentar (ARIYASU et al., 2001; CUMMINGS et al., 2001). As concentrações de grelina tendem a diminuir após a ingestão de alimentos (CUMMINGS et al., 2001).

A administração deste peptídeo estimula o apetite, reduz a oxidação lipídica e induz ao ganho de peso em modelos animais (TSCHOP; SMILEY; HEIMAN, 2000). Em humanos, a administração deste peptídeo, além de aumentar a fome e o apetite, reduziu a secreção de insulina e aumentou o consumo alimentar em aproximadamente 30% (BROGLIO et al., 2001; WREN et al., 2001).

Tschop et al. (2001) mostraram que indivíduos obesos apresentaram concentração de grelina em média 33% inferiores ao normal. Resultados semelhantes foram encontrados por Marzullo et al. (2004), quando compararam as concentrações de grelina de indivíduos obesos e controles. A grelina também mostrou se correlacionar positivamente com o conteúdo de água corporal (biomarcadora de massa magra) e negativamente com a leptina e a gordura corporal (MARZULLO et al., 2004).

St-Pierre et al. (2004) em estudo com indivíduos magros encontraram uma inversa correlação da concentração sérica de grelina com o GER absoluto, bem como com o consumo alimentar. Porém, não encontraram correlação com o total de massa gorda (Kg), MM, IMC, percentual de gordura, QR, atividade física de lazer e  $VO_2$  máx.

Foram encontradas poucas informações sobre a relação entre grelina e gasto energético em humanos e estas são controversas. Embora de forma especulativa, esses estudos aventam a possibilidade de que os efeitos metabólicos da grelina, possam estar além da regulação da saciedade e da oxidação de substratos, sugerindo que ela possa servir como um biomarcador de maior eficiência energética em humanos, ou seja, que ela levaria a uma diminuição do gasto energético (MARZULLO et al., 2004; ST-PIERRE; WANG; TACHE, 2003; WORTLEY et al., 2004). Já Huda et al. (2009) ao infundir grelina em pacientes magros e obesos encontraram que esta adipocina não alterou o gasto energético da amostra, porém houve aumento do quociente respiratório nos obesos. Entretanto, os resultados aqui revisados nos indicam que a grelina apresenta efeito comprovado sobre o consumo alimentar e que serão necessários mais estudos sobre um seu possível efeito no gasto energético.

## LEPTINA

A leptina é um hormônio, produto do gene *ob*, que sinaliza ao cérebro o estado do estoque de energia do organismo. Dessa forma, a leptina está envolvida no controle do consumo de alimentos e do balanço energético (CAMPFIELD et al., 1995; MANTZOROS et al., 2006), ou seja, ela informa ao cérebro se os estoques de energia em forma de gordura estão adequados.

O tecido adiposo branco é o responsável pela maior parte da leptina produzida, apesar de outros órgãos também a produzirem (BADO et al., 1998; CINTI et al., 1997). Porém, sua atuação ocorre no hipotálamo, que é onde se encontra a maior parte dos seus receptores (SCHWARTZ et al., 1996b).

O total da massa gorda do organismo é o fator que está mais associado às concentrações de leptina no sangue e, sendo assim, o IMC, que é uma medida indireta

de gordura corporal, também está forte e positivamente relacionado à concentração de leptina circulante (CONSIDINE et al., 1996; JEON et al., 2003; KENNEDY et al., 1997). Porém, sabe-se que muitos mecanismos fisiológicos influenciam a síntese aguda de leptina e levam a oscilações nas quantidades desta proteína associada com a massa gorda, como por exemplo, o jejum, o exercício físico e o frio levam a uma diminuição da expressão do gene da leptina com eventuais quedas nas concentrações plasmáticas da proteína (HARDIE et al., 1996; HICKEY et al., 1997), já a alimentação após o jejum, a insulina, os glicocorticoides e as citocinas próinflamatórias estimulam a expressão do gene e a produção do hormônio (DE VOS et al., 1995; ROMERO; ZANESCO, 2006; SALADIN et al., 1995; TRAYHURN et al., 1995). As oscilações no peso corporal também levam a mudanças nas suas concentrações plasmáticas de Leptina (NEGRÃO; LICINIO, 2000).

Como já foi dito, a leptina funciona num mecanismo de *feedback* sinalizando para o cérebro inibir a ingestão de alimentos e regular o peso corporal e a homeostase energética, sendo que o hipotálamo é o principal centro dessa regulação (KLOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007). Após a leptina ser liberada pelo tecido adiposo na corrente sanguínea, ela atravessa a barreira cerebral e se liga ao receptor hipotalâmico Ob-Rb, mandando informação sobre as reservas energéticas do organismo (NEGRÃO; LICINIO, 2000). Ao se ligar ao receptor, a leptina influencia a ativação de vários neurônios hipotalâmicos e a expressão de muitos neuropeptídeos orexígenos e anorexígenos (NEGRÃO; LICINIO, 2000).

A regulação dos efeitos da grelina nos neurônios do hipotálamo tem sido sugerida como o mais importante mecanismo pelo qual a leptina controla a ingestão e o peso (SAHU, 2003). Estudos com ratos mostraram que a leptina pode reduzir a adiposidade tanto por alterações no comportamento alimentar quanto por levar a aumentos no gasto energético (HALAAS et al., 1995; PELLEYMOUNTER et al., 1995).

Em humanos, Kennedy et al. (1997) não encontraram correlação da leptina com o GER normalizado por Kg de MM em homens e mulheres. Já Jeon et al. (2003) encontraram, em homens saudáveis, que a leptina plasmática de jejum se correlacionou positivamente com o GER absoluto (Kcal/dia) e também com o GER por unidade de massa magra. Jorgensen et al. (1998) também encontraram correlação positiva do GER com concentração de leptina sérica. Rosenbaum et al. (1997), ao avaliarem o efeito da perda peso nas concentrações plasmáticas de leptina e no gasto energético encontraram que a leptina plasmática não se correlacionou significativamente com as medidas de GER, por unidade de peso corporal, em indivíduos obesos com peso estável e em não obesos.

Considerando que o GER é uma medida positivamente relacionada à massa corporal e mais diretamente à MM e que indivíduos obesos têm maiores valores absolutos de MM é preciso cuidado ao interpretar os resultados desses estudos, que em primeira vista parecem contraditórios. O que fica evidente que a concentração de leptina é diretamente proporcional ao volume de massa gorda corporal e que nem sempre o GER uma medida linear à massa corporal total ou à MM. Embora, alguns resultados de estudos em animais apontem para um possível efeito da leptina no aumento do gasto energético, em humanos este efeito não foi verificado.

## ADIPONECTINA

A adiponectina é uma proteína, codificada pelo gene *ADIPOQ*, produzida exclusiva e abundantemente no tecido adiposo e está presente no plasma em concentrações relativamente altas (LOOS et al., 2007). Ela tem papel importante na oxidação de ácidos graxos e na homeostase energética, porém poucos estudos avaliaram as concentrações de adiponectina em relação ao gasto energético (LOOS et al., 2007; SALMENNIEMI et al., 2005). Seu principal papel, relatado até o momento, é de promover melhoras na sensibilidade à insulina e inibir inflamações vasculares, ou seja, tem efeito antiaterogênico (LYON; LAW; HSUEH, 2003; OUCHI et al., 1999; SCHERER et al., 1995).

A administração de adiponectina em modelos animais resultou em perda de peso, prevenção da obesidade induzida por dieta sem afetar o consumo alimentar, redução no conteúdo de triacilglicerol nos tecidos musculares e hepáticos, aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético e melhoras na sensibilidade à insulina e na tolerância à glicose (FRUEBIS et al., 2001; YAMAUCHI et al., 2001).

Ao contrário do que ocorre com as outras adipocinas (leptina, resistina, IL-6 e TNF- $\alpha$ ), as concentrações de adiponectina estão diminuídas em indivíduos obesos ou com diabetes Mellitus tipo 2 (ARITA et al., 1999; WEYER et al., 2001) e tendem a aumentar durante a perda de peso (ESPOSITO et al., 2003).

Stefan et al. (2002), ao relacionarem a concentração de adiponectina com o gasto energético e com o QR em índios Pima, não encontraram correlação entre adiponectina plasmática e QR de 24 horas (ajustado ou não ao percentual de gordura corporal) nem entre adiponectina e gasto energético de 24 horas. Ainda neste estudo, eles encontraram uma correlação negativa entre adiponectina e relação cintura-coxa.

Considerando que até o momento poucos estudos foram realizados buscando avaliar a relação entre adiponectina e GER e que os dados existentes apontam para um potencial efeito benéfico desta proteína sobre o aumento do gasto energético, bem como sobre a melhora de fatores de risco ligados à obesidade, mais estudos são necessários para entender tais mecanismos.

## INTERLEUCINA 6 (IL-6) E FATOR DE NECROSE TUMORAL- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina multifuncional produzida por uma variedade de células e pode atuar como uma citocina pró ou anti-inflamatória (OHSHIMA et al., 1998; TILG et al., 1994), além de estar envolvida na regulação do balanço energético (WALLENIUS et al., 2002). O fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina proinflamatória que está relacionada à resposta imunológica e ao câncer e envolvida no desenvolvimento e na expressão fenotípica da obesidade (PAUSOVA et al., 2000). Os resultados de estudos têm mostrado que, em humanos, o tecido adiposo é o maior secretor de IL-6, contribuindo com cerca de 15 a 35% da citocina circulante, enquanto que o TNF- $\alpha$ , ao contrário, é

apenas secretado em pequenas quantidades pelas células adiposas (FRIED; BUNKIN; GREENBERG, 1998; MOHAMED-ALI et al., 1997).

As concentrações de IL-6 na circulação estão aumentadas na resistência à insulina, obesidade, intolerância à glicose e no diabetes Mellitus tipo 2. Importantes correlações positivas entre as concentrações dessa citocina e o IMC, o percentual de gordura corporal, a pressão arterial e a insulina de jejum têm sido relatadas (FERNANDEZ-REAL et al., 2001; MOHAMED-ALI et al., 1997; STRAUB et al., 2000).

O TNF- $\alpha$  parece aumentar as concentrações de triacilgliceróis plasmáticos e a concentração de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) bem como aumentar a lipólise nas células adiposas humanas (HAUNER et al., 1995; PERALDI; SPIEGELMAN, 1998). Além disso, a expressão de seu gene parece estar aumentada nos adipócitos de indivíduos obesos e correlacionada com os graus de IMC de obesos e com a hiperinsulinemia (HOTAMISLIGIL et al., 1995).

Em alguns estudos foi buscado correlacionar o GER com as concentrações de IL-6 e TNF- $\alpha$ . Rush, Plank e Yahnik (2007) ao avaliarem a relação entre GER, composição corporal e marcadores inflamatórios encontraram que o GER se correlacionou fortemente e positivamente com a concentração de IL-6 circulante em homens, mas não em mulheres. Já o TNF- $\alpha$  não apresentou correlação com o GER. Wallenius et al. (2002) verificaram que camundongos com deficiência de IL-6, apresentaram altas concentrações de leptina e resistência à leptina e não perderam peso ou diminuíram o consumo alimentar após tratamento com leptina. Ao investigarem o efeito da IL-6 sobre a obesidade, verificaram que o tratamento com injeções intracerebroventricular de IL-6 aumentou o gasto energético (WALLENIUS et al., 2002). Kubaszek et al. (2003) estudaram o polimorfismo da IL-6 (C-174G) e verificaram variação no gasto energético.

Ao entender o tecido adiposo como altamente ativo do ponto de vista metabólico, sendo produtor de inúmeros fatores inflamatórios torna-se difícil isolar os efeitos próprios das citocinas ou se estas próprias não seriam apenas marcadoras de um estágio mais avançado da obesidade, uma doença que, cada vez mais, se caracteriza como inflamatória. Seja lá como for mais estudos são necessários para entender a importância dessas adipocinas na gênese e perpetuação da obesidade.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As alterações no balanço energético é que determinam o acúmulo de tecido adiposo corporal que caracteriza a obesidade. O GER é o principal componente do GET e, comprovadamente, pode ser modificado pela idade, sexo, dieta, atividade física e composição corporal. Outros fatores como a pressão arterial, grelina, leptina, adiponectina, IL6 e TNF- $\alpha$  podem estar envolvidos na homeostase energética, desenvolvimento e perpetuação da obesidade. Porém, mais estudos são necessários para esclarecer a relação e a importância desses fatores no metabolismo energético e gênese da obesidade.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K.; KURIYAMA, H.; NISHIDA, M.; YAMASHITA, S.; OKUBO, K.; MATSUBARA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.
- ARIYASU, H.; TAKAYA, K.; TAGAMI, T.; OGAWA, Y.; HOSODA, K.; AKAMIZU, T.; SUDA, M.; KOH, T.; NATSUI, K.; TOYOOKA, S.; SHIRAKAMI, G.; USUI, T.; SHIMATSU, A.; DOI, K.; HOSODA, H.; KOJIMA, M.; KANGAWA, K.; NAKAO, K. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n. 10, p. 4753-4758, 2001.
- ASTRUP, A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. *Public Health Nutr.*, v. 2, n. 3a, p. 341-347, 1999.
- BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LAIGNEAU, J. P.; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. The stomach is a source of leptin. *Nature*, v. 394, n. 6695, p. 790-793, 1998.
- BADO, A.; LEVASSEUR, S.; ATTOUB, S.; KERMORGANT, S.; LEIGNEAU, J. P.; BORTOLUZZI, M. N.; MOIZO, L.; LEHY, T.; GUERRE-MILLO, M.; LE MARCHAND-BRUSTEL, Y.; LEWIN, M. J. The stomach is a source of leptin. *Nature*, v. 394, n. 6695, p. 790-793, 1998.
- BLUNDELL, J. E.; STUBBS, R. J. Diet composition and control of food intake in humans. In: BRAY, G. A.; BOUCHARD, C.; JAMES, W. P. T. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998.
- BOGARDUS, C.; LILLIOJA, S.; RAVUSSIN, E.; ABBOTT, W.; ZAWADZKI, J. K.; YOUNG, A.; KNOWLER, W. C.; JACOBOWITZ, R.; MOLL, P. P. Familial dependence of the resting metabolic rate. *N. Engl. J. Med.*, v. 315, n. 2, p. 96-100, 1986.
- BROGLIO, F.; ARVAT, E.; BENSO, A.; GOTTERO, C.; MUCCIOLI, G.; PAPOTTI, M.; VAN DER LELY, A. J.; DEGHENGI, R.; GHIGO, E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n. 10, p. 5083-5086, 2001.
- CAMPFIELD, L. A.; SMITH, F. J.; GUISEZ, Y.; DEVOS, R.; BURN, P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, v. 269, n. 5223, p. 546-549, 1995.
- CINTI, S.; FREDERICH, R. C.; ZINGARETTI, M. C.; DE MATTEIS, R.; FLIER, J. S.; LOWELL, B. B. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*, v. 138, n. 2, p. 797-804, 1997.
- CONSIDINE, R. V.; SINHA, M. K.; HEIMAN, M. L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T. W.; NYCE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; MCKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.
- COOLING, J.; BLUNDELL, J. Differences in energy expenditure and substrate oxidation between habitual high fat and low fat consumers (phenotypes). *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v. 22, n. 7, p. 612-618, 1998.
- COWLEY, M. A.; SMITH, R. G.; DIANO, S.; TSCHOP, M.; PRONCHUK, N.; GROVE, K. L.; STRASBURGER, C. J.; BIDLINGMAIER, M.; ESTERMAN, M.; HEIMAN, M. L.; GARCIA-SEGURA, L. M.; NILLNI, E. A.; MENDEZ, P.; LOW, M. J.; SOTONYI, P.; FRIEDMAN, J. M.; LIU, H.; PINTO, S.; COLMERS, W. F.; CONE, R. D.; HORVATH, T. L. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, v. 37, n. 4, p. 649-661, 2003.

- CUMMINGS, D. E.; PURNELL, J. Q.; FRAYO, S.; SCHMIDOVA, K.; WISSE, B. E.; WEIGLE D. S. A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans. *Diabetes*, v. 50, n. 8, p.1714-1719, 2001.
- DANFORTH, J. E. Diet and obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 41, n. 5, p. 1132-1145, 1985. Supplement.
- DAS, S. K.; SALTZMAN, E.; McCRORY, M. A.; HSU, L. K.; SHIKORA, S. A.; DOLNIKOWSKI, G.; KEHAYIAS, J. J.; ROBERTS, S. B. Energy expenditure in very high in extremely obese women. *J. Nutr.*, v. 134, n. 6, p. 1412-1416, 2004.
- DE VOS, P.; SALADIN, R.; AUWERX, J.; STAELS, B. Induction of ob gene expression by corticosteroids is accompanied by body weight loss and reduced food intake. *J. Biol. Chem.*, v. 270, n. 7, p. 15958-15961, 1995.
- DIENER, J. R. C. Calorimetria indireta. *Rev. Ass. Med. Brasil*, v. 43, n. 3, p. 245-253, 1997.
- ELWYN, D. H.; KINNEY, J. M.; ASKANAZI, J. Energy expenditure in surgical patients. *Surg. Clin. North. Am.*, v. 61, n. 3, p. 545-556, 1981.
- ESPOSITO, K.; PONTILLO, A.; DI PALO, C.; GIUGLIANO, G.; MASELLA, M.; MARFELLA, R.; GIUGLIANO, D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.*, v. 289, n. 14, p. 1799-1804, 2003.
- FERNANDEZ-REAL, J. M.; VAYREDA, M.; RICHART, C.; GUTIERREZ, C.; BROCH, M.; VENDRELL, J.; RICART, W. Circulating Interleukin 6 Levels, Blood Pressure, and Insulin Sensitivity in Apparently Healthy Men and Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n. 3, p. 1154-1159, 2001.
- FLATT, J. P. The biochemistry of energy expenditure. In: BRAY, G. *Recent advances in obesity research*. London: Newman, 1978. p. 211-228.
- FLATT, J. P.; RAVUSSIN, E.; ACHESON, K.; JEQUIER, E. Effects of dietary fat on postprandial substrate oxidation and on carbohydrate and fat balances. *J. Clin. Invest.*, v. 76, n. 3, p. 1019-1024, 1985.
- FLATT, J. P.; TREMBLAY, A. Energy expenditure and substrate oxidation. In: BRAY, G. A.; BOUCHARD, C.; JAMES, W. P. T. *Handbook of obesity*. New York: Marcel Dekker, 1998.
- FRIED, S. K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A. S. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.
- FROIDEVAUX, F.; SCHUTZ, Y.; CHRISTIN, L.; JÉQUIER, E. Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period. *Am. J. Clin. Nut.*, v. 57, n. 1, p. 35-42, 1993.
- FRUEBIS, J.; TSAO, T. S.; JAVORSCHI, S.; EBBETS-REED, D.; ERICKSON, M. R.; YEN, F. T.; BIHAIN, B. E.; LODISH, H. F. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 98, n. 4, p. 2005-2010, 2001.
- HALAAS, J. L.; GAJIWALA, K. S.; MAFFEI, M. COHEN, S. L.; CHAIT, B. T.; RABINOWITZ, D.; LALLONE, R. L.; BURLEY, S. K.; FRIEDMAN, J. M. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, v. 269, n. 5223, p. 543-546, 1995.
- HALL, J. E. The kidney hypertension and obesity. *Hypertension*, v. 41, n 3, pt. 2, p. 625-633, 2003.
- HAMES, K. C.; BROWN, J. A.; OTTO, A. D. Energy expenditure in severe obesity. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v. 41, n. 5, p. 45-50, 2009.
- HARDIE, L. J.; RAYNER, D. V.; HOLMES, S.; TRAYHUNR, P. Circulating leptin levels are modulated by fasting, cold exposure and insulin administration in lean but not Zucker (*fa/fa*) rats as measured by ELISA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 223, n. 3, p. 660-665, 1996.
- HAUNER, H.; PETRUSCHKET, T.; RUSS, M.; ROHRIG, K.; ECKEL, J. Effects of tumor necrosis factor alpha on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*, v. 38, n. 7, p. 764-771, 1995.

HELLSTORM, P. M. Faces of ghrelin – research for the 21<sup>st</sup> century. *Neurogastroenterol. Motil.*, v. 21, n. 1, p. 2-5, 2009.

HICKEY, M. S.; HOUMARD, J. A.; CONSIDINE, R. V.; TYNDALL, G. L.; MIDGETTE, J. B.; GAVIGAN, K. E.; WEIDNER, M. L.; MCCAMMON, M. R.; ISRAEL, R. G.; CARO, J. F. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am. J. Physiol.*, v. 272, n. 4, pt. 1, p. 562-566, 1997.

HIGGINS, M.; KANNEL, W.; GARRISON, R.; PINSKY, J.; STOKES, J. I. Hazards of obesity: the Framingham experience. *Acta Med. Scand. Suppl.*, v. 723, p. 23-36, 1988.

HILL, J. A.; MELBY, C.; JOHNSON, S. L.; PETERS, J. C. Physical activity and energy requirements. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, n. 5, p. s1059-1066, 1995. Supplement.

HILL, J. O.; SPARLING, P. B.; SHIELDS, T. W.; HELLER, P. A. Effects of exercise and food restriction on body composition and metabolic rate in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 46, n. 4, p. 622-630, 1987.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, 1995.

HUDA, M. S.; DOVEY, T.; WONG, S. P.; ENGLISH, P. J.; HALFORD, J.; MCCULLOCH, P.; CLEATOR, J.; MARTIN, B.; CASHEN, J.; HAYDEN K.; WILDING, J. P.; PINKNEY, J. Ghrelin restores lean-type hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int. J. Obes.*, v. 33, n. 3, p. 317-325, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (Macronutrients)*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2002.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes (DRIs): Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids (Macronutrients)*. Washington, D.C.: National Academy Press, 2005. p. 697-736.

JAMES, W. P. T. Is there a thermogenic abnormality in obese? In: GARROW, J. S.; HALLIDAY, D. *Substrate and energy metabolism in man*. London: John Libbey, 1985.

JAMES, W. P. T.; TRAYHURN, P. Thermogenesis and obesity. *Br. Med. Bull.*, v. 37, n. 1, p. 43-48, 1981.

JEON, J. Y.; STEADWARD, R. D.; WHEELER, G. D.; BELL, G.; MCCARGAR, L.; HARBER, V. Intact Sympathetic Nervous System Is Required for Leptin Effects on Resting Metabolic Rate in People with Spinal Cord Injury. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 88, n. 1, p. 402-407, 2003.

JORGENSEN, J. O.; VAHL, N.; DALL, R.; CHRISTIANSEN, J. S. Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism.*, v. 47, n. 9, p. 1134-1139, 1998.

KAMEGAI, J.; TAMURA, H.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; SUGIHARA, H.; WAKABAYASHI, I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*, v. 50, n. 11, p. 2438-2443, 2001.

KENNEDY, A.; GETTYS, T.; WATSON, P.; WALLACE, P.; GANAWAY, E.; PAN, Q.; GARVEY, W. T. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, n. 4, p. 1293-1300, 1997.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007.



- KUBASZEK, A.; PIHLAJAMAKI, J.; PUNNONEN, K.; KARHAPAA, P.; VAUHKONEN, I.; LAAKSO, M. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene affects energy expenditure and insulin sensitivity. *Diabetes*, v. 52, n. 2, p. 558-561, 2003.
- KUNZ, I.; SCHORR, U.; KLAUS, S.; SHARMA, A. M. Resting metabolic rate and substrate use in obesity hypertension. *Hypertension*, v. 36, n. 1, p. 26-32, 2000.
- LARSON, D. E.; TATARANNI, P. A.; FERRARO, R. T.; RAVUSSIN, E. *Ad libitum* food intake on a "cafeteria diet" in native American women: relations with body composition and 24-h energy expenditure. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 62, n. 5, p. 911-917, 1995.
- LEIBEL, R. L.; ROSENBAUM, M.; HIRSCH, J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N. Engl. J. Med.*, v. 332, n. 10, p. 621-628, 1995.
- LOOS, R. J. F.; RUCHAT, S.; TUOMO, R.; TREMBLAY, A.; PERUSSE, L.; BOUCHARD, C. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to resting metabolic rate, respiratory quotient, and adiposity-related phenotypes in the Québec Family Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 85, n. 1, p. 26-34, 2007.
- LUKE, A.; ADEYEMO, A.; KRAMER, H.; FORRESTER, T.; COOPER, R. S. Association between blood pressure and resting energy expenditure independent of body size. *Hypertension*, v. 43, n. 3, p. 555-560, 2004.
- LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH, W. A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology*, v. 144, n. 6, p. 2195-2200, 2003.
- MANTZOROS, C. S.; MOSCHOS, S.; AVRAMOPOULOS, I.; KAKLAMANI, V.; LIOLIOS, A.; DOULGERAKIS, D. E.; GRIVEAS, I.; KATSILAMBROS, N.; FLIER, J. S. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, n. 10, p. 3408-3413, 1997.
- MANTZOROS, C. S.; WILLIAMS, C. J.; MANSON, J. E.; MEIGS, J. B.; HU, F. B. Adherence to the Mediterranean dietary pattern is positively associated with plasma adiponectin concentrations in diabetic women. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, n. 2, p. 328-335, 2006.
- MARZULLO, P.; VERTI, B.; SAVIA, G.; WALKER, G. E.; GUZZALONI, G.; TAGLIAFERRI, M.; DI BLASIO, A.; LIUZZI, A. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, n. 2, p. 936-939, 2004.
- MASUDA, Y.; TANAKA, T.; INOMATA, N.; OHNUMA, N.; TANAKA, S.; ITOH, Z.; HOSODA, H.; KOJIMA, M.; KANGAWA, K. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 276, n. 3, p. 905-908, 2000.
- MATZINGER, O.; SCHNEITER, P.; TAPPY, L. Effects of fatty acids on exercise plus insulin-induced glucose utilization in trained and sedentary subjects. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v. 282, n. 1, p. E125-E131, 2002.
- MEIRELLES, C. M.; GOMES, P. S. C. Efeitos agudos da atividade contra-resistência sobre o gasto energético: revisitando o impacto das principais variáveis. *Rev. Bras. Med. Esport.*, v. 10, n. 2, p. 122-130, 2004.
- MELA, D. J.; ROGERS, P. J. *Food, eating and obesity*. London: Chapman & Hall, 1998.
- MOHAMED-ALI, V.; GOODRICK, S.; RAWESH, A.; KATZ, D. R.; MILES, J. M.; YUDKIN, J. S.; KLEIN, S.; COPPACK, S. W. Subcutaneous Adipose Tissue Releases Interleukin-6, But Not Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , *in Vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, n. 12, p. 4196-4200, 1997.
- NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, vol. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.
- OHSHIMA, S.; SAEKI, Y.; MIMA, T.; SASAI, M.; NISHIOKA, K.; NOMURA, S.; KOPF, M.; KATADA, Y.; TANAKA, T.; SUEMURA, M.; KISHIMOTO, T. Interleukin 6 plays a key role in the development of antigen-induced arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 95, n. 14, p. 8222-8226, 1998.

- OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; OKAMOTO, Y.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, v. 100, n. 25, p. 2473-2476, 1999.
- PAUSOVA, Z.; DESLAURIERS, B.; GAUDET, D.; TREMBLAY, J.; KOTCHEN, T. A.; LAROCHELLE, P.; COWLEY, A. W.; HAMET, P. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertension*, v. 36, n. 1, p. 14-19, 2000.
- PELLEYMOUNTER, M. A.; CULLEN, M. J.; BAKER, M. B.; HECHT, R.; WINTERS, D.; BOONE, T.; COLLINS, F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, v. 269, n. 5223, p. 540-543, 1995.
- PERALDI, P.; SPIEGELMAN, B. TNF- $\alpha$  and insulin resistance: summary and future prospects. *Molec. Cel. Biochem.*, v. 182, n. 1-2, p. 169-175, 1998.
- PEREIRA, M. A.; SWAIN, J.; GOLDFINE, A. B.; RIFAI, N.; LUDWIG, D. S. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factor during weight loss. *JAMA*, v. 292, n. 20, p. 2482-2490, 2004.
- PRENTICE, A. M. Are defects in energy expenditure involved in the causation of obesity? *Obes. Rev.*, v. 8, supplement 1, p. 89-91, 2007.
- PRENTICE, A. M.; BLACK, A. E.; COWARD, W. A.; DAVIES, H. L.; GOLDBERG, G. R.; MURGATROYD, P. R.; ASHFORD, J.; SAWYER, M.; WHITEHEAD, R. G. High levels of energy expenditure in obese women. *Br. Med. J.*, v. 292, n. 6526, p. 983-987, 1986.
- RAVUSSIN, E.; BURNAND, B.; SCHUTZ, Y.; JEQUIER, E. Twenty-four-hour energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 35, n. 3, p. 566-573, 1982.
- RAVUSSIN, E.; LILLIOJA, S.; ANDERSON, T. E.; CHRISTIN, L.; BOGARDUS, C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man: methods and results using a respiratory chamber. *J. Clin. Invest.*, v. 78, n. 6, p. 1568-1578, 1986.
- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr.*, v. 19, n.1, p. 85-91, 2006.
- ROSADO, E. L.; MONTEIRO, J. B. R. Obesidade e a substituição de macronutrientes da dieta. *Rev. Nutr.*, v. 14, n. 2, p. 145-152, 2001.
- ROSENBAUM, M.; NICOLSON, M.; HIRSCH, J.; MURPHY, E.; CHU, F.; LEIBEL, R. L. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 82, n. 11, p. 3647-3654, 1997.
- RUSH, E. C.; PLANK, L. D.; YAHNIK, C. S. Interleukin-6, tumour necrosis factor- $\alpha$  and insulin relationships to body composition, metabolism and resting energy expenditure in a migrant Asian Indian population. *Clin. Endocrinol.*, v. 66, n. 5, p. 684-690, 2007.
- SAHU, A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.*, v. 24, n. 4, p. 225-253, 2003.
- SALADIN, R.; DE VOS, P.; GUERRE-MILLO, M.; LETURGUE, A.; GIRARD, J.; STAELS, B.; AUWERX, J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*, v. 377, n. 6549, p. 527-529, 1995.
- SALMENNEMI, U.; ZACHAROVA, J.; RUOTSALAINEN, E.; VAUHKONEN, I.; PIHLAJAMAKI, J.; KAINULAINEN, S.; PUNNONEN, K.; LAAKSO, M. Association of Adiponectin Level and Variants in the Adiponectin Gene with Glucose Metabolism, Energy Expenditure, and Cytokines in Offspring of Type 2 Diabetic Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 90, n. 7, p. 4216-4223, 2005.

- SCHERER, P. E.; WILLIAMS, S.; FOGLIANO, M.; BALDINI, G.; LODISH, H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.*, v. 270, n. 45, p. 26746-26749, 1995.
- SCHOELLER, D. A.; FJELD, C. R. Human energy metabolism: what have we learned from the doubly labeled water method? *Ann. Rev. Nutr.*, v. 11, p. 355-373, 1991.
- SCHWARTZ, M. W.; BASKIN, D. G.; BUKOWSKI, T. R.; KUIJPER, J. L.; FOSTER, D.; LASSER, G.; PRUNKARD, D. E.; PORTE, D. JR.; WOODS, S. C.; SEELEY, R. J.; WEIGLE, D. S. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes*, v. 45, n. 4, p. 531-535, 1996a.
- SCHWARTZ, M. W.; SEELEY, R. J.; CAMPFIELD, L. A.; BURN, P.; BASKIN, D. G. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest.*, v. 98, n. 5, p.1101-1106, 1996b.
- SHETTY, P. S. Physiological mechanisms in the adaptive response of metabolic rates to energy restriction. *Nutr. Res. Rev.*, v. 3, n. 1, p. 49-74, 1990.
- SMYRNIOS, N. A.; CURLEY, F. J. Indirect calorimetry. In: RIPPE, J. M.; IRWIN, R. S.; FINK, M. P.; CERRA, F. B. *Intensive care medicine*. 3. ed. Boston: Little, Brown, 1996. p. 295-299.
- STAMLER, J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann. Epidemiol.*, v. 1, n. 4, p. 347-362, 1991.
- ST-PIERRE, D. H.; KARELIS, A. D.; CIANFLONE, K.; CONUS, F.; MIGNAULT, D.; RABASALHORET, R.; ST-ONGE, M.; TREMBLAY-LEBEAU, A. A.; POEHLMAN, E. T. Relationship between Ghrelin and Energy Expenditure in Health Young Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, n. 12, p. 5993-5997, 2004.
- ST-PIERRE, D. H.; WANG, L.; TACHE, Y. Ghrelin: a novel player in the gut-brain regulation of growth hormone and energy balance. *News Physiol. Sci.*, v. 18, p. 242-246, 2003.
- STEFAN, N.; VOZAROVA, B.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; RAVUSSIN, E.; WEYER, C.; TATARANNI, P. A. Plasma adiponectin levels are not associated with fat oxidation in humans. *Obes. Res.*, v. 10, n. 10, p. 1016-1020, 2002.
- STRAUB, R. H.; HENSE, H. W.; ANDUS, T.; SCHOLMERICH, J.; RIEGGER, G. A.; SCHUNKERT, H. Hormone Replacement Therapy and Interrelation between Serum Interleukin-6 and Body Mass Index in Postmenopausal Women: A Population-Based Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, n. 3, p. 1340-1344, 2000.
- TAPPY, L.; BINNERT, C.; SCHNEITER, P. Energy expenditure, physical activity and body-weight control. *Proc. Nutr. Soc.*, v. 62, n. 3, p. 663-666, 2003.
- TARTAGLIA, L. A.; DEMBSKI, M.; WENG, X.; DENG, N.; CULPEPPER, J.; DEVOS, R.; RICHARDS, G. J.; CAMPFIELD, L. A.; CLARK, F. T.; DEEDS, J.; MUIR, C.; SANKER, S.; MORIARTY, A.; MOORE, K. J.; SMUTKO, J. S.; MAYS, G. G.; WOOL, E. A.; MONROE, C. A.; TEPPER, R. I. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, v. 83, n. 7, p.1263-71, 1995.
- TILG, H.; TREHU, E.; ATKINS, M. B.; DINARELLO, C. A.; MIER, J. W. Interleukin-6 (IL-6) as an Anti-inflammatory Cytokine: Induction of Circulating IL-1 Receptor Antagonist and Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor p55. *Blood*, v. 83, n. 1, p. 113-118, 1994.
- TORTORELLA, C.; MACCHI, C.; SPINAZZI, R.; MALENDOWICZ, L. K.; TREJTER, M.; NUSSDORFER, G. Ghrelin, an endogenous ligand for the growth hormone-secretagogue receptor, is expressed in the human adrenal cortex. *Int. J. Mol. Med.*, v. 12, n. 2, p. 213-217, 2003.
- TRAYHURN, P. Adipocyte biology. *Obes. Rev.*, v. 8, supplement 1, p. 41-44, 2007.
- TRAYHURN, P.; THOMAS, M. E.; DUNCAN, J. S.; RAYNER, D. V. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett.*, v. 368, n. 3, p. 488-490, 1995.

- TREMBLAY, A.; POEHLMAN, E. T.; DESPRES, J. P.; THERIAULT, G.; DANFORTH, E.; BOUCHARD, C. Endurance training with constant energy intake in identical twins: changes over time in energy expenditure and related hormones. *Metabolism: Clin. Experimental*, v. 46, n. 5, p. 499-503, 1997.
- TSCHOP, M.; SMILEY, D. L.; HEIMAN, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, v. 407, n. 6806, p. 908-913, 2000.
- TSCHOP, M.; WEYER, C.; TATARANNI, P. A.; DEVANARAYAN, V.; RAVUSSIN, E.; HEIMAN, M. L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, v. 50, n. 4, p. 707-709, 2001.
- VELDHORST, M. A. B.; WESTERTERP-PLANTENGA, M. S.; WESTERTERP, K. R. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein and carbohydrate free diet. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 90, n. 3, p.519-526, 2009.
- WALLENIUS, V.; WALLENIUS, K.; AHREN, B.; RUDLING, M.; CARLSTEN, H.; DICKSON, S. L.; OHLSSON, C.; JANSSON, J. O. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat. Med.*, v. 8, n. 1, p. 75-79, 2002.
- WEINSIER, R. L.; HUNTER, G. R.; HEINI, A. F.; GORAN, M. I.; SELL, S. M. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet and physical activity. *Am. J. Med.*, v. 105, n. 2, p. 145-150, 1998.
- WELCH, G. R. Thermodynamics and living systems: problems and paradigms. *J. Nutr.*, v. 121, n. 11, p. 1902-1906, 1991.
- WESTERTERP-PLATENGA, M. S.; IJEDEMA, M. J. W.; WIJCKMANS-DUIJSENS, N. E. G. The role of macronutrient selection in determining patterns of food intake in obese and non-obese women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v. 50, n. 9, p. 580-591, 1998.
- WEYER, C.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; HOTTA, K.; MATSUZAWA, Y.; PRATLEY, R. E.; TATARANNI, P. A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Life in the 21<sup>st</sup> century: a vision for all*. Geneva: WHO, 1998.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva: WHO, 1997.
- WORTLEY, K. E.; ANDERSON, K.; GARCIA, K.; MURRAY, J.; MALINOVA, L.; LIU, R.; MONCRIEFFE, M.; THABET, K.; COX, H.; YANCOPOULOS, G. D.; WIEGAND, S. J.; SLEEMAN, M. W. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 101, n. 21, p. 8227-8232, 2004.
- WREN, A. M.; SEAL, L. J.; COHEN, M. A.; BRYNES, A. E.; FROST, G. S.; MURPHY, K. G.; DHILLO, W. S.; GHATEI, M. A.; BLOOM, S. R. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 86, n. 12, p. 5992, 2001.
- YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOKA, N.; EZAKI, O.; AKANUMA, Y.; GAVRILOVA, O.; VINSON, C.; REITMAN, M. L.; KAGECHIKA, H.; SHUDO, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOBE, K.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; TOMITA, M.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.*, v. 7, n. 8, p. 941-946, 2001.
- ZURLO, R.; LILLIOJA, S.; ESPOSITO-DEL PUENTE, A.; NYOMBA, B. L.; RAZ, I.; SAAD, M. F.; SWINBURN, B. A.; KNOWLER, W. C.; BOGARDUS, C.; RAVUSSIN, E. Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ. *Am. J. Physiol.*, v. 259, n. 5, pt. 1, p. E650-E657, 1991.

Recebido para publicação em 14/06/09.

Aprovado em 04/05/10.