



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E NATUREZA (ILACVN)**

MEDICINA

**FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS:
UMA REVISÃO NARRATIVA**

**BERNARDO FREIRE DE OLIVEIRA
PERPÉTUO**

Foz do Iguaçu
2025

FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS
UMA REVISÃO NARRATIVA

BERNARDO FREIRE DE OLIVEIRA PERPÉTUO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e Natureza a da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. (Titulação) Jean Vetorazzi

Foz do Iguaçu
2025

BERNARDO FREIRE DE OLIVEIRA PERPÉTUO

FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE E SUAS CONSEQUÊNCIAS
UMA REVISÃO NARRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e Natureza a da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. (Titulação) (Jean Vetorazzi)
UNILA

Prof. (Titulação) (Nome do Professor)
(Sigla da Instituição)

Prof. (Titulação) (Nome do Professor)
(Sigla da Instituição)

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de _____.

*Os nossos pais amam-nos porque somos
seus filhos, é um fato inalterável. Nos momentos
de sucesso, isso pode parecer irrelevante,
mas nas ocasiões de fracasso,
oferecem um consolo e uma segurança
que não se encontram em qualquer outro lugar.*
Bertrand Russell

RESUMO

Essa descrição narrativa é voltada para profissionais de saúde e tem como objetivo aprofundar-se na literatura mais recente disponível com o intuito de apresentar os principais conceitos envolvidos na fisiopatologia da obesidade, cuja sua complexidade extrapola a percepção popular simplista que é abordada. Os impactos da obesidade envolvem muito além a estética, e afetam até as dinâmicas sociais devido à pandemia relacionada a essa doença. Desse modo, explicita-se que ela resulta de um desequilíbrio energético crônico, caracterizado por ingestão calórica superior ao gasto energético, impulsionado por interações complexas entre fatores genéticos, ambientais e comportamentais, que influenciam o acúmulo de massa adiposa e a regulação da homeostase energética. Não obstante disso, o seu desenvolvimento também é resultado das mudanças dietéticas e comportamentais, das reduções do gasto energético e da eficiência metabólica, bem como pela interação de fatores neuroendócrinos e genéticos, que afetam tanto a ingestão quanto a utilização de substratos energéticos. Além disso, compreende-se que os diferentes macronutrientes desempenham papéis metabólicos distintos, com carboidratos oferecendo energia rápida, proteínas sendo rigorosamente reguladas para funções estruturais e lipídios atuando como reserva energética de longo prazo, destacando a flexibilidade do tecido adiposo em acumular excesso calórico e manter o balanço energético. Outrossim, essa patologia resulta da interação entre predisposição genética, responsável por 40-70% da variabilidade fenotípica, e fatores ambientais obesogênicos, como dietas hipercalóricas e sedentarismo, com impacto amplificado em indivíduos geneticamente suscetíveis, especialmente em contextos de obesidade infantil e história familiar. Por fim, pondera-se sobre a ciclicidade ponderal, caracterizada por repetidas oscilações de peso, reflete um desafio significativo na manutenção da perda ponderal a longo prazo, impactando a homeostase energética e a saúde metabólica. Fatores fisiológicos, comportamentais e ambientais interagem para perpetuar esse ciclo, que está associado a consequências adversas, incluindo aumento do IMC, perda de massa magra e risco cardiovascular, especialmente em mulheres. Assim sendo, esse artigo predispõe-se a oferecer uma oportunidade aos leitores para melhorar a sua compreensão dos pontos-chaves envolvidos nesse cenário.

Palavras-chave: SOBREPESO; FISILOGIA; EPIDEMIA; COMORBIDADE.

RESUMEN

Esta descripción narrativa está dirigida a profesionales de la salud y busca profundizar en la literatura más reciente disponible con la intención de presentar los principales conceptos involucrados en la fisiopatología de la obesidad, cuya complejidad va más allá de la percepción popular simplista que se aborda. Los impactos de la obesidad van mucho más allá de la estética, e incluso afectan las dinámicas sociales debido a la pandemia relacionada con esta enfermedad. De este modo, se explicita que resulta de un desequilibrio energético crónico, caracterizado por una ingesta calórica superior al gasto energético, impulsado por interacciones complejas entre factores genéticos, ambientales y conductuales, que influyen en la acumulación de masa adiposa y la regulación de la homeostasis energética. No obstante, su desarrollo también es resultado de los cambios dietéticos y conductuales, de las reducciones del gasto energético y de la eficiencia metabólica, así como por la interacción de factores neuroendocrinos y genéticos, que afectan tanto la ingesta como la utilización de sustratos energéticos. Además, se comprende que los diferentes macronutrientes desempeñan papeles metabólicos distintos, con los carbohidratos ofreciendo energía rápida, las proteínas siendo rigurosamente reguladas para funciones estructurales y los lípidos actuando como reserva energética a largo plazo, destacando la flexibilidad del tejido adiposo en acumular exceso calórico y mantener el balance energético. Asimismo, esta patología resulta de la interacción entre predisposición genética, responsable del 40-70% de la variabilidad fenotípica, y factores ambientales obesogénicos, como dietas hipercalóricas y sedentarismo, con impacto amplificado en individuos genéticamente susceptibles, especialmente en contextos de obesidad infantil e historia familiar. Por último, se pondera sobre la ciclicidad ponderal, caracterizada por repetidas oscilaciones de peso, refleja un desafío significativo en el mantenimiento de la pérdida ponderal a largo plazo, impactando la homeostasis energética y la salud metabólica. Factores fisiológicos, conductuales y ambientales interactúan para perpetuar este ciclo, que está asociado a consecuencias adversas, incluyendo aumento del IMC, pérdida de masa magra y riesgo cardiovascular, especialmente en mujeres. Siendo así, este artículo se predispone a ofrecer una oportunidad a los lectores para mejorar su comprensión de los puntos clave involucrados en este escenario.

Palabras clave: OBESIDAD; FISIOPATOLOGÍA; PANDEMIA; COMORBILIDAD.

ABSTRACT

This narrative description is aimed at healthcare professionals and seeks to delve into the most recent literature available with the intention of presenting the main concepts involved in the pathophysiology of obesity, the complexity of which goes beyond the simplistic popular perception that is addressed. The impacts of obesity go far beyond aesthetics, and even affect social dynamics due to the pandemic related to this disease. Thus, it is clear that it results from a chronic energy imbalance, characterized by caloric intake higher than energy expenditure, driven by complex interactions between genetic, environmental and behavioral factors, which influence the accumulation of adipose mass and the regulation of energy homeostasis. However, its development is also the result of dietary and behavioral changes, reductions in energy expenditure and metabolic efficiency, as well as the interaction of neuroendocrine and genetic factors, which affect both the intake and the use of energy substrates. In addition, it is understood that the different macronutrients play distinct metabolic roles, with carbohydrates offering quick energy, proteins being strictly regulated for structural functions and lipids acting as a long-term energy reserve, highlighting the flexibility of adipose tissue in accumulating excess calories and maintaining energy balance. Furthermore, this pathology results from the interaction between genetic predisposition, responsible for 40-70% of phenotypic variability, and obesogenic environmental factors, such as hypercaloric diets and sedentary lifestyle, with an amplified impact in genetically susceptible individuals, especially in contexts of childhood obesity and family history. Finally, it is pondered on weight cycling, characterized by repeated weight oscillations, reflects a significant challenge in maintaining long-term weight loss, impacting energy homeostasis and metabolic health. Physiological, behavioral and environmental factors interact to perpetuate this cycle, which is associated with adverse consequences, including increased BMI, loss of lean mass and cardiovascular risk, especially in women. Therefore, this article aims to provide an opportunity for readers to improve their understanding of the key points involved in this scenario.

Key words: OVERWEIGHT; PHYSIOLOGY; EPIDEMIC; COMORBIDITY.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ILACVN	Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza
UNILA	Universidade Federal da Integração Latino-Americana
GET	Gasto Energético Total
RI	Resistência à Insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
GER	Gasto Energético de Repouso
GEAF	Gasto Energético da Atividade Física
TA	Termogênese Alimentar
UCPs	Proteínas Desacoplantes
TGs	Triglicerídeos
VLDL	Lipídeos de Muito Baixa Densidade
LPL	Lipoproteína Lipase
AGLs	Ácidos Graxos Livres
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
LHS	Lipase Hormônio Sensível
GH	Hormônio do Crescimento
QR	Quociente Respiratório
GEB	Gasto Energético Basal
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
SNC	Sistema Nervoso Central
NPY	Neuropeptídeo Y
AgRP	Peptídeo Relacionado ao Agouti
CCK	Colecistocinina
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1
PYY	Peptídeo YY
ARC	Núcleo Arqueado
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
5-HT	Serotonina
OEA	Oleoiletanolamida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 EQUILÍBRIO ENERGÉTICO DO CORPO	14
3 DISTRIBUIÇÃO NUTRICIONAL	15
3.1 EQUILÍBRIO PROTÉICO	15
3.2 EQUILÍBRIO DE CARBOIDRATOS	15
3.3 EQUILÍBRIO DE LIPÍDEOS	16
4 PONDERAÇÕES DO AMBIENTE E DA GENÉTICA NA OBESIDADE	17
5 DETERMINANTES DO DESBALANÇO ENERGÉTICO	19
5.1 AUMENTO DO CONSUMO DE ALIMENTOS.....	19
5.1.1 Importância do Balanceamento Nutricional da Dieta.....	19
5.1.2 Alterações Sociocomportamentais.....	20
5.1.3 Disputa do Sistema de Prazer e Recompensa com o Sistema Homeostático	20
5.1.3.1 Composição do Sistema Homeostático	21
5.1.3.1.1 Sinais Metabólicos Periféricos	21
5.1.3.1.1.1 Leptina	21
5.1.3.1.1.2 Grelina	21
5.1.3.1.1.3 Colecistocinina	22
5.1.3.1.1.4 Peptídeo-1 semelhante ao glucagon	22
5.1.3.1.1.5 Peptídeo Y	23
5.1.3.1.2 Feedback Visceroceptivo	23
5.1.3.1.3 Regulação pelo Sistema Nervoso Central	24
5.1.3.1.3.1 A Via Leptina-Melanocortina Hipotalâmica	24
5.1.3.1.3.2 O Caminho da Hipocretina Hipotalâmica Lateral.....	24
5.1.3.1.3.3 Informação Sensitiva e Sensorial	24
5.1.3.1.4 Estágios da Ingestão Alimentar: Fome, Saciedade e Sensação de Saciedade	25
5.1.3.2 Regulação Hedônica da Ingestão Alimentar.....	25
5.1.3.2.1 Neurotransmissores e Neuropeptídeos	26
5.1.3.2.1.1 Dopamina.....	26
5.1.3.2.1.2 Serotonina.....	27
5.1.3.2.1.3 Sistema Endocanabinóide	27
5.1.3.2.1.4 Sistema Opioide.....	28

5.1.3.3 Sobreposição e Interação dos Sistemas Homeostático e Hedônico	29
5.2 DIMINUIÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO	29
5.2.1 Composição do Gasto Energético	29
5.2.2 Gasto Energético pela Atividade Física	30
5.2.3 Gasto Energético em Repouso	30
5.2.4 Influência na Obesidade	31
5.3 INCREMENTO NA ABSORÇÃO DE GORDURAS	31
5.4 REDUÇÃO NA UTILIZAÇÃO DE GORDURAS COMO SUBSTRATO ENERGÉTICO	
32	
5.4.1 Lipólise	32
5.4.2 Disputa pela Oxidação	33
5.4.3 Correlação com a Obesidade	34
6 CICLICIDADE DO PESO	35
6.1 “SET-UP” FISIOLÓGICO DO PESO	35
6.2 RELEVÂNCIAS BIOLÓGICAS DOS ADIPÓCITOS	35
6.3 CONSEQUÊNCIAS DE RESTRIÇÕES CALÓRICAS CRÔNICAS	36
6.4 RELEVÂNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA	37
6.5 IMPORTÂNCIA DAS VARIAÇÕES DO PESO NA PROGRESSÃO DA OBESIDADE	
37	
6.6 INFLUÊNCIA DA CICLICIDADE DO PESO NA MORBIMORTALIDADE	38
6.7 PONTOS CHAVE PARA O SUCESSO OU FRACASSO NA MANUTENÇÃO DA	
PERDA DE PESO	39
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
8 REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A crescente prevalência da obesidade mundial demanda uma compreensão aprofundada dos fatores que contribuem para o desenvolvimento e a manutenção do excesso de peso. A identificação desses fatores é crucial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento.

Diante disso, o desenvolvimento dessa doença, embora frequentemente associado a hábitos alimentares inadequados e sedentarismo, envolve uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais. A percepção simplista de que a obesidade é resultado apenas de escolhas individuais tem sido superada, dando lugar à compreensão de que a suscetibilidade ao ganho de peso varia significativamente entre indivíduos.

Assim sendo, essa revisão tem como objetivo elucidar os componentes do balanço energético, os fatores que os influenciam e a sua relação com o desenvolvimento da obesidade. Além disso, serão explorados os mecanismos fisiológicos subjacentes ao reganho ponderal após perda de peso e as implicações clínicas associadas à ciclicidade do peso.

2 EQUILÍBRIO ENERGÉTICO DO CORPO

O corpo humano, como todos os organismos vivos, requer energia para suas funções vitais, obtida principalmente pela ingestão de alimentos. Como as células necessitam de energia continuamente, mas a alimentação ocorre em horários limitados, o corpo desenvolveu mecanismos de armazenamento. Os principais reservatórios de energia são o glicogênio, armazenado no fígado e músculos, e a gordura, presente no tecido adiposo, que garantem o suprimento constante de energia necessário à vida⁽¹⁾.

Nesse sentido, os mamíferos, incluindo os humanos, possuem a capacidade de equilibrar a ingestão alimentar com o gasto energético, permitindo a manutenção do peso corporal relativamente estável por longos períodos. Essa estabilidade é mediada por um complexo sistema fisiológico de regulação da homeostase energética, que integra sinais periféricos aos centros reguladores no hipotálamo. O principal objetivo desse mecanismo é garantir o suprimento de energia, mesmo em condições de escassez alimentar, funcionando como uma defesa natural⁽²⁾. No entanto, esse sistema pode ser menos eficiente em ambientes com abundância calórica e, além disso, a ingestão alimentar é influenciada por mecanismos de prazer e recompensa, que nem sempre estão alinhados ao sistema homeostático⁽¹⁾.

Nesse contexto, o aumento de peso e da massa adiposa tende a limitar o ganho ponderal adicional, pois, com o ganho de peso, ocorre um aumento do gasto energético total (GET), impulsionado pelo aumento da taxa metabólica de repouso e do custo energético dos movimentos. O aumento da massa adiposa também libera fatores circulantes que podem reduzir a ingestão calórica. O desequilíbrio energético crônico, como a resistência à insulina (RI), intensifica a lipólise, reduz a oxidação de glicose e aumenta a oxidação de gorduras, limitando o ganho de peso adicional⁽³⁾. Assim, a obesidade pode ser vista como um reajuste do balanço energético em um nível mais alto, refletindo uma adaptação ao ambiente moderno.

Logo, ao sumarizar essa análise, em última instância, pode-se entender que o principal fator determinante no desenvolvimento da obesidade é o desequilíbrio energético, que ocorre quando a ingestão calórica excede o gasto energético por um período prolongado, resultando em um balanço energético positivo⁽⁴⁾. Esse desequilíbrio é influenciado por uma complexa interação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, que afetam tanto a ingestão alimentar quanto o gasto energético, contribuindo para o acúmulo de massa adiposa e o aumento de peso.

3 DISTRIBUIÇÃO NUTRICIONAL

As reservas energéticas corporais apresentam notáveis disparidades entre carboidratos (glicogênio), proteínas (aminoácidos) e lipídios (triglicerídeos). A capacidade de armazenamento de energia na forma de gordura excede em até 300 vezes a do glicogênio. Essa discrepância reflete a distinta função metabólica de cada macronutriente: carboidratos fornecem energia rápida, enquanto lipídios atuam como reserva energética de longo prazo. A regulação homeostática das reservas de carboidratos e proteínas é mais rigorosa, contrastando com a flexibilidade do armazenamento de lipídios no tecido adiposo⁽⁵⁾. Essa distinção metabólica explica a maior sobrevivência de indivíduos obesos em períodos de privação calórica.

3.1 EQUILÍBRIO PROTÉICO

As proteínas compõem cerca de 15% da ingestão calórica diária e representam até um quinto do total de calorias armazenadas no organismo. No entanto, a massa proteica corporal é rigidamente regulada por hormônios e atividade física, e não apenas pela ingestão dietética⁽⁶⁾. O balanço proteico é finamente ajustado e seu desequilíbrio, embora não seja diretamente relacionado à obesidade, pode influenciar indiretamente o metabolismo lipídico⁽⁵⁾.

3.2 EQUILÍBRIO DE CARBOIDRATOS

Os carboidratos são a principal fonte de energia dietética, porém, os estoques corporais de glicogênio são limitados. A rápida renovação desses estoques, em contraste com a estabilidade das reservas proteicas e lipídicas, reflete a importância dos carboidratos como combustível imediato para o organismo⁽⁷⁾.

Assim sendo, o metabolismo do glicogênio é rigorosamente regulado, pois o aumento da ingestão de carboidratos estimula a síntese de glicogênio e sua oxidação, suprimindo a utilização de lipídios como fonte de energia. O excesso de carboidratos é preferencialmente oxidado, e a conversão em gordura não é um evento comum em humanos⁽⁸⁾. Assim, o ganho de peso não é consequência direta do aumento crônico da ingestão de carboidratos.

3.3 EQUILÍBRIO DE LIPÍDEOS

Os estoques de gordura corporal são vastos e sua oxidação é pouco influenciada pela ingestão dietética. Ao contrário das proteínas e carboidratos, as reservas de gordura são significativamente maiores e sua renovação é mais lenta⁽⁹⁾.

Dessa forma, a oxidação de ácidos graxos é primariamente determinada pelo balanço energético, e não pela quantidade de gordura corporal ou da dieta. Embora o tecido adiposo tenha um papel modulador na oxidação de ácidos graxos, o déficit energético é o principal estímulo para a utilização de lipídios como substrato energético⁽¹⁰⁾.

Outrossim, o tecido adiposo funciona como reservatório energético, regulando o balanço energético. A oxidação de ácidos graxos é primariamente determinada pelo GET e pela ingestão de macronutrientes não lipídicos, sendo menos influenciada pela ingestão de gordura dietética⁽¹¹⁾.

De forma suscita, o tecido adiposo possui capacidade única de armazenamento ilimitado, permitindo um desequilíbrio crônico entre ingestão e oxidação de lipídios. Diferentemente dos carboidratos e proteínas, cuja oxidação se ajusta à ingestão, a massa adiposa acumula o excesso energético.

4 PONDERAÇÕES DO AMBIENTE E DA GENÉTICA NA OBESIDADE

A obesidade, doença complexa com determinantes genéticos, tem apresentado aumento epidêmico nas últimas décadas, impulsionado por fatores ambientais como a hipercaloricidade da dieta e o sedentarismo⁽¹²⁾.

Sendo que, a obesidade infantil é um forte preditor de obesidade na vida adulta, esse risco significativamente amplificado pela presença de obesidade parental⁽¹³⁾. A história de obesidade infantil e familiar constitui um fator de risco cumulativo para o desenvolvimento de obesidade em longo prazo.

Nesse sentido, a genética exerce um papel substancial na determinação do peso corporal, contribuindo com 40 a 70% da variabilidade fenotípica⁽¹⁴⁾. Estudos com gêmeos, embora valiosos, enfrentam limitações metodológicas devido à dificuldade em dissociar os efeitos genéticos e ambientais, especialmente considerando o compartilhamento do ambiente uterino⁽¹³⁾.

Além disso, estudos com indivíduos adotados evidenciam a influência significativa da genética na determinação do peso corporal, mesmo na ausência de um ambiente familiar compartilhado. A forte correlação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) de indivíduos adotados e seus pais biológicos, em comparação com seus pais adotivos, sublinha o papel preponderante da herança genética na suscetibilidade à obesidade⁽¹⁵⁾.

Portanto, pode-se entender que a resposta individual à sobrealimentação é heterogênea, sendo influenciada por fatores genéticos. Estudos em gêmeos monozigóticos submetidos a dietas hipercalóricas evidenciam uma maior concordância no ganho de peso entre os pares, sugerindo um forte componente hereditário na predisposição à obesidade⁽¹⁶⁾.

Outrossim, cabe ressaltar que a variabilidade na predisposição à obesidade, mesmo em ambientes similares, é influenciada por múltiplos genes que regulam o balanço energético⁽¹⁷⁾. Alterações em genes que controlam a lipogênese e a utilização de gordura, bem como mutações em genes que regulam o apetite hipotalâmico, contribuem para a diversidade fenotípica da obesidade⁽¹⁶⁾.

Em contraposição a isso, a interação entre genética e ambiente na etiologia da obesidade é complexa⁽¹⁸⁾. Estudos em populações como os índios Pima demonstram como a exposição a ambientes obesogênicos pode desencadear o desenvolvimento de obesidade e doenças metabólicas em indivíduos geneticamente

suscetíveis⁽¹⁹⁾. A comparação entre grupos com similaridade genética, mas expostos a diferentes ambientes, sublinha a importância dos fatores ambientais na expressão fenotípica da obesidade.

Dessa forma, pode-se entender que a expressão fenotípica da obesidade é modulada pela interação entre fatores genéticos e ambientais. Em ambientes com restrição calórica, indivíduos geneticamente predispostos à obesidade podem apresentar peso normal ou levemente aumentado. No entanto, em ambientes obesogênicos, a predisposição genética se manifesta de forma mais evidente, com maior risco de obesidade mórbida. Portanto, considera-se, portanto, que a obesidade, na grande maioria dos casos, seja consequência de um “ambiente obesogênico” em um indivíduo geneticamente predisposto.

5 DETERMINANTES DO DESBALANÇO ENERGÉTICO

O desequilíbrio energético, fundamental na etiologia da obesidade, resulta de uma complexa interação entre diversos fatores que influenciam o balanço entre ingestão e gasto calórico. O aumento da ingestão alimentar, redução do gasto energético, maior eficiência de armazenamento de gordura e menor taxa de oxidação de lipídeos são mecanismos fisiopatológicos chave⁽²⁰⁾.

5.1 AUMENTO DO CONSUMO DE ALIMENTOS

A regulação da ingestão alimentar é um processo complexo influenciado por mecanismos neuroendócrinos que modulam a fome, a saciedade e o prazer associado à alimentação⁽²¹⁾. Alterações nesses mecanismos podem levar a desordens alimentares, como a hiperfagia, caracterizada por ingestão excessiva de alimentos⁽²²⁾.

Como exemplo disso, pode-se realizar um exercício para demonstrar que pequenos excessos calóricos crônicos podem levar a um ganho de peso significativo ao longo do tempo. Para isso, tomemos um pequeno acréscimo de apenas 5% na ingestão energética diária de um homem saudável que necessita de 2000kcal/dia para suas atividades basais. Isso significa um consumo adicional de 100kcal/dia ou algo próximo de uma pequena barra de chocolate de 15g extra todos os dias. Logo, esse processo pode resultar em um ganho de 5 kg de massa adiposa em um ano. Portanto, a longo prazo, mesmo pequenas discrepâncias entre ingestão e gasto calórico podem ter um impacto substancial no peso corporal.

Logo, o aumento global da prevalência de obesidade correlaciona-se com o crescente consumo calórico⁽²²⁾. Estudos nos Estados Unidos revelam um aumento de 12% na ingestão calórica diária entre 1985 e 2000, principalmente devido ao consumo excessivo de alimentos processados ricos em grãos refinados, açúcares e gorduras adicionadas, em detrimento de alimentos in natura⁽²³⁾.

5.1.1 Importância do Balanceamento Nutricional da Dieta

A mudança na composição dietética, caracterizada pelo aumento do

consumo de gorduras e açúcares refinados, contribui significativamente para a epidemia de obesidade. Dietas ricas em gorduras podem levar à resistência à leptina e insulina no hipotálamo, prejudicando a regulação da saciedade⁽²⁴⁾. Estudos em roedores demonstram que dietas hiperlipídicas aumentam significativamente a ingestão alimentar⁽²⁵⁾.

Assim sendo, dietas ricas em gorduras e açúcares refinados apresentam alta densidade energética e baixa saciedade, promovendo um aumento na ingestão alimentar e contribuindo para o desequilíbrio energético. Por conseguinte, o tipo de macronutriente predominante na dieta influencia significativamente o metabolismo energético⁽²⁶⁾. Um alto consumo de carboidratos pode comprometer a oxidação de lipídeos, dificultando a perda de peso⁽²⁵⁾.

5.1.2 Alterações Sociocomportamentais

O aumento no tamanho das porções de alimentos, especialmente em restaurantes e produtos industrializados, contribui significativamente para o excesso de ingestão calórica. Por exemplo, uma única porção de pipoca com refrigerante em cinemas pode fornecer mais da metade das necessidades energéticas diárias de um adulto⁽²⁷⁾.

Nesse contexto, destaca-se a diminuição da frequência de refeições preparadas em casa e o aumento do consumo de alimentos processados em restaurantes de fast-food, caracterizados por alta densidade energética, como fortes contribuintes para o desequilíbrio energético. O estilo de vida moderno, com suas demandas e estresse, pode levar a alterações comportamentais que priorizam o prazer imediato, sobrepondo-se aos mecanismos fisiológicos de regulação da ingestão alimentar⁽²⁸⁾.

5.1.3 Disputa do Sistema de Prazer e Recompensa com o Sistema Homeostático

A regulação da ingestão alimentar é influenciada tanto por mecanismos homeostáticos quanto hedônicos. O sistema de recompensa, similar ao vício, modula o comportamento alimentar de forma independente da necessidade energética, porém interage com os sistemas homeostáticos, complexificando a regulação do peso corporal⁽²⁹⁾.

5.1.3.1 Composição do Sistema Homeostático

5.1.3.1.1 Sinais Metabólicos Periféricos

A homeostase energética é regulada por complexas interações entre sinais hormonais e neurais. Hormônios intestinais como PYY, GLP-1, CCK e grelina, secretados em resposta à ingestão alimentar, modulam a ingestão a curto prazo via interações com o SNC. A leptina, hormônio adiposo, sinaliza saciedade a longo prazo e modula o balanço energético. O nervo vago integra informações viscerais e projeta-as para o tronco encefálico, influenciando circuitos neuronais envolvidos na regulação da ingestão alimentar⁽⁸⁵⁾.

5.1.3.1.1.1 Leptina

A leptina, adipocitocina secretada pelo tecido adiposo branco, atua como um sinal hormonal que reflete o estado energético do organismo. No sistema nervoso central (SNC), principalmente no hipotálamo, a leptina desempenha um papel crucial na regulação do balanço energético, atuando como um sinal de saciedade. A deficiência de leptina induz uma série de respostas comportamentais e fisiológicas, incluindo aumento da ingestão alimentar e redução do gasto energético, visando restabelecer o balanço energético⁽⁸⁶⁾. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que a leptina modula a atividade de diversas regiões cerebrais envolvidas na recompensa, emoção e cognição, influenciando assim o comportamento alimentar. Em indivíduos com deficiência de leptina, observa-se aumento da atividade em áreas cerebrais associadas à recompensa, como o núcleo accumbens, em resposta a estímulos alimentares. A reposição de leptina normaliza essa atividade, sugerindo um papel crucial da leptina na regulação da recompensa alimentar⁽⁸⁷⁾. Além disso, a leptina influencia a atividade de regiões cerebrais envolvidas no processamento sensorial de alimentos, como a ínsula e o córtex pré-frontal. Estudos recentes sugerem que o cerebelo também desempenha um papel na regulação da ingestão alimentar mediada pela leptina, modulando a resposta a sinais nutricionais e a antecipação de alimentos⁽⁸⁸⁾.

5.1.3.1.1.2 Grelina

A grelina, um peptídeo orexigênico, é primariamente sintetizado pelas células gástricas e atua como um potente regulador da ingestão alimentar. Sua secreção é estimulada por diversas condições fisiológicas, incluindo jejum e hipoglicemia. A forma biologicamente ativa da grelina, a acil-grelina, exerce seus efeitos através de receptores

específicos no SNC, principalmente no núcleo arqueado (ARC) do hipotálamo. Ao interagir com seus receptores, a grelina promove a liberação de neuropeptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo relacionado ao agouti (AgRP), estimulando a ingestão alimentar e inibindo a saciedade. Além de seus efeitos sobre a homeostase energética, a grelina desempenha um papel crucial na modulação do comportamento alimentar, influenciando processos de recompensa e aprendizado associados à comida⁽⁸⁹⁾. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que a grelina aumenta a atividade em regiões cerebrais relacionadas à recompensa, como o núcleo accumbens, intensificando o desejo por alimentos e promovendo a busca por recompensas alimentares. A grelina também modula a atividade de regiões cerebrais envolvidas no processamento de informações sensoriais relacionadas à comida, como a ínsula e o córtex orbitofrontal⁽⁹⁰⁾. A associação entre a grelina e o gene FTO, um importante fator de risco para obesidade, sugere que variações genéticas nesse gene podem influenciar os níveis de grelina e, conseqüentemente, o comportamento alimentar⁽⁹¹⁾.

5.1.3.1.1.3 Colecistocinina

A colecistocinina (CCK) é um hormônio peptídico secretado por células enteroendócrinas do intestino delgado, principalmente em resposta à ingestão de alimentos ricos em gordura. Os receptores de CCK estão amplamente distribuídos no SNC, incluindo o trato gastrointestinal, cérebro e tronco encefálico, onde exercem funções neurotransmissoras. A CCK desempenha um papel crucial na regulação da ingestão alimentar, promovendo a saciedade e reduzindo o tamanho das refeições⁽⁹²⁾. Estudos de neuroimagem demonstraram que a CCK modula a atividade de diversas regiões cerebrais envolvidas na recompensa, paladar e controle motor, sugerindo um papel complexo na regulação do comportamento alimentar⁽⁹³⁾.

5.1.3.1.1.4 Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é uma incretina sintetizada principalmente por células L do intestino e, em menor proporção, por neurônios do núcleo do trato solitário. Além de sua função na regulação da glicemia, o GLP-1 exerce um papel crucial na modulação da ingestão alimentar, promovendo a saciedade e reduzindo o apetite. A ação anorexígena do GLP-1 envolve a interação com seus receptores em diversas regiões do SNC, incluindo o arco hipotalâmico, o núcleo paraventricular e o núcleo do trato solitário⁽⁹⁴⁾. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que o

GLP-1 influencia a atividade de circuitos cerebrais associados à recompensa e à tomada de decisões relacionadas à alimentação, reduzindo a atratividade de alimentos e promovendo a saciedade⁽⁹⁵⁾. Além disso, o GLP-1 modula a conectividade funcional entre diferentes regiões cerebrais envolvidas na regulação do comportamento alimentar, como o hipotálamo, a ínsula e o córtex orbitofrontal. A administração de análogos do GLP-1, como a exendina-4, mimetiza os efeitos do GLP-1 endógeno, promovendo a perda de peso e melhorando o controle glicêmico em indivíduos com DM2⁽⁹⁴⁾.

5.1.3.1.1.5 Peptídeo Y

O peptídeo YY (PYY) é um hormônio incretínico secretado pelas células L do intestino em resposta à ingestão alimentar, particularmente à ingestão de lipídeos. A forma biologicamente ativa do PYY, o PYY3-36, exerce efeitos anorexígenicos ao interagir com receptores específicos no SNC. Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que o PYY modula a atividade de regiões cerebrais envolvidas na recompensa e na tomada de decisões relacionadas à alimentação, reduzindo a atratividade de alimentos e promovendo a saciedade⁽⁹⁶⁾. Além disso, o PYY interage com outros hormônios intestinais, como a leptina, para regular o balanço energético a longo prazo. A leptina amplifica os efeitos anorexígenicos do PYY, enquanto a deficiência de leptina atenua esses efeitos⁽⁹⁷⁾. Em conjunto, esses hormônios formam um complexo sistema de sinalização que integra informações sobre o estado energético do organismo e modula o comportamento alimentar.

5.1.3.1.2 Feedback Visceroceptivo

O nervo vago desempenha um papel crucial na comunicação entre o trato gastrointestinal e o SNC, transmitindo informações sobre o estado nutricional e a distensão do trato gastrointestinal. Essas informações viscerais são integradas por diversas áreas cerebrais, modulando o comportamento alimentar e a sensação de saciedade⁽⁹⁸⁾. Estudos de neuroimagem demonstraram que a distensão gástrica induz ativação em regiões cerebrais associadas à percepção sensorial, emoção e recompensa, sugerindo que a sensação de plenitude é multifacetada e envolve a interação de múltiplos sistemas neurais⁽⁹⁹⁾. A natureza do estímulo distensor, seja por volume ou por conteúdo nutricional, influencia a ativação cerebral e a percepção subjetiva. Adicionalmente, hormônios gastrointestinais, como a CCK e o PYY, modulam a atividade neuronal em resposta à distensão gástrica, amplificando os sinais de saciedade e reduzindo a ingestão alimentar⁽⁹⁸⁾.

5.1.3.1.3 Regulação pelo Sistema Nervoso Central

5.1.3.1.3.1 A Via Leptina-Melanocortina Hipotalâmica

O hipotálamo desempenha um papel central na integração de sinais metabólicos periféricos e na regulação do comportamento alimentar. O ARC, localizado na base do terceiro ventrículo, é uma região-chave para essa função. Neurônios do ARC que expressam NPY e AgRP promovem o apetite, enquanto aqueles que expressam receptores pró-opiomelanocortina/cocaína e anfetamina regulado (POMC/CART) inibem a ingestão alimentar⁽¹⁰⁰⁾. A interação entre esses neurônios, mediada por neurotransmissores e neuropeptídeos, modula o balanço energético. A via leptina-melanocortina, que envolve a ativação de receptores de melanocortina-4 (MC4R) por α -melanócito-estimulante (α -MSH) derivado da POMC, desempenha um papel crucial na supressão do apetite e, logo, mutações nos genes que codificam componentes dessa via estão associadas à obesidade⁽¹⁰⁰⁻¹⁰¹⁾. Além disso, a atividade dos neurônios do ARC é influenciada por outros sinais periféricos, como a grelina e o PYY, que modulam a ingestão alimentar em resposta a estados nutricionais e estímulos sensoriais⁽¹⁰⁰⁾.

5.1.3.1.3.2 O Caminho da Hipocretina Hipotalâmica Lateral

O hipotálamo lateral (LHA) desempenha um papel crucial na regulação do comportamento alimentar, atuando em conjunto com o ARC e o núcleo paraventricular (PVN). Os neurônios do LHA que expressam hipocretinas e hormônio concentrador de melanina (MCH) promovem a ingestão de alimentos através de projeções para diversas regiões cerebrais, incluindo o sistema de recompensa. Essas conexões neurais permitem que o LHA integre sinais metabólicos e motivacionais, modulando o desejo por alimentos e a busca por recompensas⁽¹⁰²⁾. Estudos de neuroimagem demonstraram que a atividade do LHA e suas conexões com outras áreas cerebrais são alteradas em indivíduos com obesidade, sugerindo um papel importante desse núcleo na fisiopatologia da obesidade⁽¹⁰³⁾. A disfunção do sistema de hipocretinas pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios alimentares e obesidade, destacando a importância de compreender os mecanismos neurais que subjazem à regulação do apetite⁽¹⁰²⁾.

5.1.3.1.3.3 Informação Sensitiva e Sensorial

A percepção sensorial desempenha um papel fundamental na regulação do comportamento alimentar. A informação sensorial proveniente dos órgãos dos sentidos, como a boca, o nariz e os olhos, é integrada no SNC para modular o desejo e a ingestão

de alimentos. A gustação, a olfação e a visão fornecem informações sobre as características hedonísticas dos alimentos, influenciando a escolha e a quantidade de alimento consumido⁽¹⁰⁴⁾. Estudos de neuroimagem demonstraram que a ativação de áreas cerebrais relacionadas à recompensa, como o núcleo accumbens e o córtex orbitofrontal, é modulada pela intensidade e qualidade dos estímulos sensoriais⁽¹⁰⁵⁾. Além disso, a experiência prévia e o contexto social também podem influenciar a percepção sensorial e a resposta comportamental aos alimentos. Logo, a integração de informações sensoriais e metabólicas no SNC permite que o organismo ajuste a ingestão alimentar de acordo com as necessidades energéticas e as preferências individuais.

5.1.3.1.4 Estágios da Ingestão Alimentar: Fome, Saciedade e Sensação de Saciedade

A neuroimagem funcional tem sido utilizada para investigar os mecanismos cerebrais subjacentes à regulação da ingestão alimentar e, nesse cenário, há comprovação, por ressonância magnética funcional (fMRI), que a transição do estado de fome para a saciedade está associada a alterações na atividade de diversas regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal, o núcleo accumbens e o hipotálamo. Essas regiões desempenham um papel crucial na modulação da recompensa, da tomada de decisão e da regulação homeostática⁽¹⁰⁶⁾.

5.1.3.2 Regulação Hedônica da Ingestão Alimentar

O sistema de recompensa cerebral, mediado principalmente pela dopamina (DA), desempenha um papel crucial na regulação do comportamento alimentar. A descoberta de que a estimulação elétrica de determinadas regiões cerebrais pode induzir comportamentos de busca de recompensa em animais de laboratório abriu caminho para a compreensão dos mecanismos neurais subjacentes ao prazer e à motivação. As vias dopaminérgicas projetam-se para diversas estruturas cerebrais, incluindo o núcleo accumbens, a amígdala e o córtex pré-frontal, modulando a atribuição de valor hedonístico aos estímulos, incluindo alimentos⁽¹⁰⁷⁾. A alimentação hedônica, caracterizada pela busca de prazer e recompensa, é influenciada por fatores sensoriais, sociais e culturais, e é mediada por circuitos neurais que se sobrepõem aos envolvidos em vícios. A disregulação desses circuitos pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios alimentares, como a obesidade⁽¹⁰⁸⁾.

5.1.3.2.1 Neurotransmissores e Neuropeptídeos

5.1.3.2.1.1 Dopamina

A DA, um neurotransmissor monoaminérgico, exerce um papel fundamental na regulação da ingestão alimentar. Embora a via mesolímbica seja a principal via dopaminérgica associada à recompensa, diversas outras projeções dopaminérgicas, incluindo conexões com o córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal, ínsula, hipocampo e amígdala, contribuem para a modulação do comportamento alimentar. A complexidade dessas projeções sugere que a DA atua em conjunto com outros neurotransmissores e neuromoduladores na regulação da ingestão alimentar⁽¹⁰⁹⁾. A habituação da resposta dopaminérgica e serotoninérgica à exposição repetida a alimentos diminui a recompensa, motivando a busca por novos estímulos alimentares e contribuindo para a variabilidade na dieta⁽¹¹⁰⁾. Assim, fica evidente que a interação entre recompensa e a habituação influenciam a ingestão alimentar, sendo que a habituação à recompensa pode prever a variabilidade na ingestão calórica e o risco de obesidade. Outrossim, estímulos antecipatórios (por exemplo, a visão, o cheiro ou o pensamento de comida) podem ativar circuitos de recompensa mediados pela DA, estabelecendo associações condicionadas entre esses estímulos e o prazer alimentar. Essa aprendizagem condicional contribui para a manutenção de comportamentos alimentares, mesmo na ausência de sinais fisiológicos de fome⁽³⁴⁾. Entretanto, como discorrido anteriormente, a percepção de recompensa associada a um alimento também é influenciada por fatores intrínsecos (palatabilidade) e externos (disponibilidade, contexto). Fatores externos podem modular a atratividade de um alimento e influenciar a escolha alimentar⁽¹¹⁰⁾. Além disso, sinais metabólicos periféricos exercem um papel crucial na modulação da recompensa alimentar, influenciando diretamente as vias dopaminérgicas mesolímbica e mesoaccumbens, ou indiretamente através de projeções hipotalâmicas para a área tegmental ventral (VTA), modulando assim a percepção de prazer associada à ingestão de alimentos⁽³³⁾. Nesse sentido, o polimorfismo Taq1A, associado à redução de D2R, aumenta a sensibilidade a estímulos alimentares e está relacionado à obesidade. Estudos de neuroimagem demonstram maior ativação estriatal em portadores do alelo A1⁽³²⁾. Não obstante disso, identificou-se que a ingestão de alimentos altamente palatáveis induziu uma resposta complexa de liberação de DA, revelada por neuroimagem. Uma liberação imediata foi observada em regiões cerebrais associadas ao processamento de recompensa, como o núcleo accumbens. Interessantemente, uma segunda fase de liberação, mais tardia,

ocorreu em estruturas envolvidas na memória e emoção, sugerindo um papel mais prolongado da DA na modulação do comportamento alimentar⁽³¹⁾. Assim sendo, os resultados apresentados evidenciam uma interação complexa entre os sistemas metabólico e de recompensa, uma vez que o feedback metabólico periférico parece modular a atividade dopaminérgica, influenciando a tomada de decisão alimentar e contribuindo para a aprendizagem associada à ingestão de alimentos⁽³⁰⁾. Entende-se então que a DA modula a ingestão alimentar hedônica, influenciando processos cognitivos e de aprendizagem associados à recompensa. Embora não seja o único fator, a DA contribui significativamente para a formação de hábitos alimentares.

5.1.3.2.1.2 Serotonina

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor amplamente distribuído no SNC e sistema entérico, desempenhando um papel crucial na regulação de diversas funções, incluindo o humor, a cognição e o comportamento alimentar. As projeções serotoninérgicas são enviadas das populações B1-B4 nos núcleos da rafe para o cerebelo, mesencéfalo, ponte, medula e medula espinhal, enquanto as projeções ascendentes de B5-B9 são projetadas para estruturas do cérebro anterior, como o córtex cerebral, estriado, amígdala e hipotálamo, modulando, assim, a atividade neuronal e influenciando a percepção de recompensa e a saciedade⁽¹¹¹⁾. Estudos de neuroimagem têm demonstrado que a disfunção serotoninérgica está associada a transtornos alimentares, como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa. A manipulação farmacológica dos receptores de 5-HT pode alterar a resposta a estímulos alimentares e modular a ingestão⁽¹¹²⁾. No entanto, a compreensão completa dos mecanismos neurais subjacentes ao papel da 5-HT na regulação do comportamento alimentar ainda requer mais investigações⁽¹¹³⁾.

5.1.3.2.1.3 Sistema Endocanabinóide

Endocanabinoides como a anandamida e o 2-AG, atuando no receptor CB1, modulam a ingestão alimentar. A inibição da diacilglicerol lipase (DGL), enzima chave na síntese de 2-AG, reduz a ingestão alimentar em modelos animais, sugerindo um potencial terapêutico para a obesidade⁽¹¹⁴⁾. Além dos endocanabinoides clássicos, outras moléculas endógenas, como a oleoiletanolamida (OEA), exercem um papel importante na regulação da ingestão alimentar, promovendo a saciedade⁽¹¹⁵⁾. Outrossim, cabe ressaltar que a OEA, um endocanabinoide não canônico, desempenha um papel crucial na regulação da ingestão alimentar, promovendo a saciedade⁽¹¹⁶⁾. Não obstante disso, o endocanabinoidoma, um sistema biológico complexo que inclui os endocanabinoides e

moléculas relacionadas, é influenciado pela dieta e pelo microbioma. Essas interações modulam a regulação da ingestão alimentar⁽¹¹⁷⁾. O receptor CB1 desempenha papel crucial na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Sua expressão em regiões hipotalâmicas e sua relação com a obesidade sugerem um alvo terapêutico promissor⁽¹¹⁸⁾. A modulação farmacológica do sistema endocanabinoide, especificamente do receptor CB1, tem sido explorada como estratégia para o tratamento da obesidade. O antagonista do CB1, rimonabant, demonstrou eficácia na promoção da perda de peso, porém foi retirado do mercado devido a eventos adversos psiquiátricos. Estudos de neuroimagem revelam que o rimonabant inibe a ativação de regiões cerebrais associadas à recompensa em resposta a estímulos alimentares, sugerindo um mecanismo de ação que envolve a atenuação dos efeitos hedônicos da comida⁽¹¹⁹⁾. Entretanto, outros antagonistas de CB1, como a tetrahydrocannabinol, podem apresentar perfis de efeitos colaterais distintos e modular a atividade cerebral de forma diferenciada. Portanto, o esse sistema, principalmente através do receptor CB1, regula a ingestão alimentar e, entretanto, a sua complexidade, incluindo a influência de moléculas semelhantes a endocanabinoides e do microbioma intestinal, sugere um papel mais amplo na homeostase energética.

5.1.3.2.1.4 Sistema Opioide

O sistema opioide endógeno, composto por neuropeptídeos opioides (endorfinas, encefalinas e dinorfinas) e seus receptores, desempenha um papel crucial na modulação da ingestão alimentar. Dentre os receptores opioides, o receptor mu (MOR) destaca-se por sua envolvimento na mediação da recompensa e do valor motivacional associados aos alimentos, contribuindo para a regulação homeostática e hedônica do comportamento alimentar⁽¹²⁰⁾. Nesse sentido, utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) e fMRI, foi investigada a relação entre a disponibilidade de MOR em regiões cerebrais associadas à recompensa e a resposta neural a estímulos alimentares. Esses resultados demonstraram que a disponibilidade de MOR está inversamente correlacionada com a ativação de áreas como a amígdala, o estriado ventral e o hipotálamo em resposta a alimentos palatáveis, sugerindo um papel modulador do sistema opioide na processamento de recompensas relacionadas à alimentação⁽¹²¹⁾. Logo, a modulação farmacológica do sistema opioide, através da administração de naltrexona, revelou um papel crucial desse sistema na mediação da resposta neural a estímulos alimentares. Os resultados do estudo de Murray et al. demonstram que a inibição dos receptores opioides

atenua a ativação de circuitos cerebrais associados à recompensa em resposta a alimentos agradáveis, ao mesmo tempo em que potencializa a resposta a estímulos aversivos⁽¹²²⁾. Esses achados fornecem evidências empíricas para o envolvimento do sistema opioide na avaliação hedônica de estímulos alimentares.

5.1.3.3 Sobreposição e Interação dos Sistemas Homeostático e Hedônico

A regulação da ingestão alimentar em humanos é complexa, envolvendo a interação de sistemas homeostáticos e hedônicos. A natureza dinâmica e multifatorial desse processo, combinada com as limitações metodológicas atuais, torna a compreensão completa dos mecanismos subjacentes um desafio. Essa regulação é influenciada pela interação entre os sistemas homeostático e hedônico. O sistema hedônico, associado à recompensa e ao prazer, pode sobrepor-se ao sistema homeostático, especialmente em ambientes com alta disponibilidade de alimentos palatáveis⁽¹¹³⁾. Portanto, a interação entre os sistemas homeostático e hedônico é crucial para a regulação da ingestão alimentar. No entanto, o ambiente alimentar moderno, com alta densidade energética e ampla disponibilidade de alimentos palatáveis, sobrecarrega o sistema hedônico, comprometendo a homeostase energética⁽¹²³⁾.

5.2 DIMINUIÇÃO DO GASTO ENERGÉTICO

O gasto energético reduzido contribui para o desequilíbrio energético positivo, favorecendo o desenvolvimento da obesidade. Essa condição é multifatorial, com influência de fatores genéticos, ambientais e sociocomportamentais.

5.2.1 Composição do Gasto Energético

O GET compõe-se principalmente do GER, seguido pelo gasto energético da atividade física (GEAF) e pela termogênese alimentar (TA). O GER corresponde às necessidades basais do organismo, enquanto o GEAF é altamente variável e a TA representa a energia gasta nos processos digestivos e metabólicos pós-prandiais⁽³⁵⁾.

5.2.2 Gasto Energético pela Atividade Física

O declínio da atividade física, especialmente no ambiente de trabalho, contribui significativamente para o aumento do sedentarismo e desequilíbrio energético. A redução do GEAF, que representa uma parcela substancial do GET, é um fator crucial na epidemia de obesidade⁽³⁶⁾.

5.2.3 Gasto Energético em Repouso

O GER é o principal componente do GET e pode ser influenciado pela atividade física. Exercícios físicos regulares podem aumentar o GER por um período pós-exercício, enquanto o excesso de atividade física pode levar à adaptação metabólica e reduzir o metabolismo basal⁽³⁷⁾.

Nesse sentido, o GER é altamente variável entre indivíduos, sendo a massa magra o principal determinante. Mulheres apresentam GER menor que homens, mas essa diferença é explicada principalmente pela menor massa magra. A idade também influencia o GER, com declínio progressivo mesmo após ajuste pela massa magra⁽³⁸⁾.

Portanto, a variabilidade individual do GER ultrapassa as diferenças atribuíveis à composição corporal, sugerindo a existência de fatores genéticos que podem influenciar a suscetibilidade à obesidade⁽³⁹⁾.

Além disso, a relação entre leptina e GER em humanos é complexa e controversa. Enquanto estudos em roedores demonstram uma associação positiva, os resultados em humanos são inconsistentes⁽⁴⁰⁾. A modulação da termogênese pelo tecido adiposo marrom pode ser um mecanismo relevante, mas ainda requer mais investigação⁽⁴¹⁾.

Entretanto, há outros fatores genéticos também podem influenciar as taxas metabólicas dos tecidos, como polimorfismos nos genes dos receptores adrenérgicos e das proteínas desacopladoras mitocondriais, que merecem uma discussão mais aprofundada que não será abordada nessa revisão.

Ademais, a termogênese mitocondrial, mediada por proteínas desacoplantes (UCPs), é um mecanismo potencialmente relevante na regulação do gasto energético. A disfunção das UCPs pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade ao reduzir a dissipação de energia na forma de calor⁽⁴²⁾.

5.2.4 Influência na Obesidade

O GER é frequentemente superestimado em indivíduos obesos devido à maior massa corporal. A resistência à dieta em obesos está mais associada à subestimação do consumo alimentar do que a um menor GER. Reduções no GET em obesos são primariamente atribuíveis à menor atividade física e, possivelmente, à menor taxa metabólica⁽⁴³⁾.

Nesse sentido, a relação entre GER e ganho de peso é complexa e controversa. Estudos longitudinais apresentam resultados divergentes, com alguns sugerindo que um GER basal mais baixo está associado a maior risco de ganho de peso, enquanto outros não demonstram essa relação. A heterogeneidade dos resultados pode ser explicada por diferenças metodológicas e populacionais⁽⁴⁴⁾.

Desse modo, a associação entre disfunções no GER e o desenvolvimento da obesidade ainda é controversa. A falta de consenso pode ser atribuída a limitações metodológicas e à complexidade do metabolismo energético humano.

Outro ponto importante é o sistema homeostático de controle de peso, projetado para equilibrar ingestão e gasto energético, que pode estar sendo desafiado pelo ambiente moderno. A abundância de alimentos e a redução da atividade física podem ter desregulado esse sistema, levando à prevalência da obesidade. A hipótese de que a ingestão se adapta ao gasto energético não se sustenta diante da epidemia atual⁽⁴⁵⁾.

Portanto, em um ambiente com baixa demanda energética e alta oferta de alimentos, o ganho de peso é uma resposta adaptativa esperada, visando restaurar o equilíbrio energético⁽⁴⁶⁾. Aumento da atividade física e redução da ingestão alimentar são as principais intervenções comportamentais para reverter esse processo⁽⁴⁷⁾.

5.3 INCREMENTO NA ABSORÇÃO DE GORDURAS

Os triglicerídeos (TGs) armazenados no tecido adiposo representam a principal reserva energética do organismo, fornecendo mais do dobro de energia por grama em comparação ao glicogênio. A natureza hidrofóbica dos TGs permite um armazenamento compacto e eficiente nos adipócitos⁽⁴⁸⁾.

Nesse contexto, a principal fonte de TGs armazenados no tecido adiposo são os quilomícrons, provenientes da dieta, e as partículas de lipídeos de muito baixa densidade (VLDL), sintetizadas no fígado. A contribuição da lipogênese de novo a partir da glicose é relativamente pequena⁽⁴⁹⁾.

Ademais, a captação de TGs pelos adipócitos é mediada principalmente pela lipoproteína lipase (LPL), que hidrolisa os TGs em ácidos graxos livres (AGLs). A LPL é ancorada na superfície endotelial dos capilares e atua sobre quilomícrons e VLDL. Além disso, os AGL plasmáticos podem ser captados diretamente pelos adipócitos⁽⁵⁰⁾.

Isso demonstra que a LPL desempenha papel crucial na distribuição de ácidos graxos para os tecidos, incluindo o tecido adiposo. A insulina estimula a atividade da LPL no tecido adiposo, promovendo o armazenamento de triglicerídeos e a diferenciação de adipócitos. O cortisol potencializa os efeitos da insulina sobre a LPL, favorecendo o acúmulo de gordura⁽⁵¹⁾.

Em contrapartida, há hormônios como testosterona, hormônio do crescimento e catecolaminas, além de citocinas pró-inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), que inibem a atividade da LPL, reduzindo o armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo⁽⁵²⁾.

Portanto, evidencia-se que a atividade da LPL está aumentada no tecido adiposo de indivíduos obesos, correlacionando-se positivamente com o IMC. No entanto, a relação causal entre o aumento da atividade da LPL e o desenvolvimento da obesidade ainda é controversa, podendo ser tanto causa como consequência do estado obesogênico.

5.4 REDUÇÃO NA UTILIZAÇÃO DE GORDURAS COMO SUBSTRATO ENERGÉTICO

5.4.1 Lipólise

A lipólise, catalisada pela enzima lipase hormônio sensível (LHS), é essencial para a mobilização dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo. Os ácidos graxos liberados nesse processo servem como substrato energético para diversos tecidos. A meia-vida plasmática curta dos ácidos graxos favorece sua rápida utilização ou reesterificação em triglicerídeos⁽⁵³⁾.

Nesse ambiente, a taxa de lipólise no tecido adiposo é heterogênea entre

indivíduos e ao longo do tempo, modulando os níveis plasmáticos de ácidos graxos. A insulina e as catecolaminas são os principais reguladores da lipólise, enquanto o hormônio do crescimento (GH) e o cortisol exercem efeitos lipolíticos mais moderados⁽⁵²⁾.

Assim, a insulina inibe a lipólise ao suprimir a atividade da LHS, enquanto as catecolaminas estimulam esse processo. A insulina pós-prandial atua como potente inibidor da lipólise, enquanto pequenas elevações nas concentrações basais de catecolaminas já desencadeiam uma significativa lipólise⁽⁵³⁾.

Logo, a insulina e as catecolaminas exercem controle antagônico sobre a lipólise, porém não há um mecanismo de retroalimentação direta entre os níveis de ácidos graxos livres e a secreção desses hormônios. Essa ausência de feedback contribui para a variabilidade inter e intraindividual na lipólise e nos níveis plasmáticos de ácidos graxos⁽⁵⁴⁾.

Desse modo, indivíduos com obesidade visceral apresentam hiperlipidemia, decorrente do aumento da lipólise e da subutilização dos ácidos graxos livres. O excesso de ácidos graxos circulantes contribui para a esteatose hepática, hipertrigliceridemia e RI⁽⁵⁾.

5.4.2 Disputa pela Oxidação

A oxidação de carboidratos e gorduras ocorre de forma competitiva, com produtos metabólicos de cada via inibindo a outra. A oxidação de carboidratos inibe a utilização de ácidos graxos, enquanto a oxidação de gorduras inibe a utilização de glicose⁽²⁶⁾. Esse antagonismo metabólico regula a utilização de substratos energéticos e contribui para a homeostase energética⁽⁵⁵⁾.

Dessa maneira, em condições de eufória insulínica, a oxidação de carboidratos é priorizada em detrimento da lipólise. Essa preferência metabólica reflete a limitada capacidade de armazenamento de glicogênio e a abundante reserva energética do tecido adiposo, pois o aumento do consumo estimula o seu uso⁽⁵³⁾.

Nesse sentido, a calorimetria indireta, por meio do quociente respiratório (QR), permite avaliar a preferência metabólica por substratos energéticos. Um QR próximo de 1,0 indica predominância da oxidação de carboidratos, enquanto valores próximos de 0,7 sugerem maior oxidação de lipídios⁽⁵⁶⁾.

5.4.3 Correlação com a Obesidade

A preferência metabólica por substratos energéticos é influenciada por fatores genéticos, além da dieta. A menor capacidade de oxidar lipídios pode comprometer a perda de peso.

Isso pôde ser exemplificado em um estudo com índios Pima, em que observou-se alta variabilidade interindividual no QR, com forte componente hereditário. Indivíduos com QR elevado apresentaram maior risco de ganho de peso ao longo do tempo, sugerindo menor eficiência na oxidação de lipídios⁽⁵⁷⁾.

Outro interessante estudo longitudinal com índios Pima, observou-se aumento do QR ao longo do tempo, correlacionado com a idade, independentemente do gasto energético basal (GEB)⁽⁵⁸⁾. Essa alteração no perfil metabólico pode contribuir para o aumento da prevalência de obesidade com o avançar da idade.

6 CICLICIDADE DO PESO

A manutenção do peso corporal é um processo complexo influenciado por múltiplos fatores. As altas taxas de recidiva após tratamentos para obesidade e as consequências do efeito sanfona para a saúde ainda são pouco compreendidas, evidenciando lacunas no conhecimento sobre a fisiopatologia da obesidade.

Dessa maneira, a ciclagem ponderal, caracterizada por repetidas perdas e recuperações de peso, é altamente prevalente na população, com taxas particularmente elevadas entre mulheres. Estudos demonstram que a manutenção da perda de peso a longo prazo é um desafio significativo, com taxas de sucesso inferiores a 10% após 5 anos. A classificação da ciclagem ponderal em categorias de gravidade permite uma melhor compreensão da magnitude e frequência desse fenômeno⁽⁵⁹⁾.

Nesse contexto, as mulheres apresentam maior prevalência de comportamentos de ciclagem ponderal, incluindo dietas restritivas e episódios de compulsão alimentar, em comparação com homens⁽⁶⁰⁾.

Assim, o peso corporal reflete um estado de equilíbrio dinâmico, resultado da interação entre a ingestão e o gasto energético. A obesidade representa um novo ponto de equilíbrio, adaptativo às condições ambientais e comportamentais do indivíduo.

6.1 "SET-UP" FISIOLÓGICO DO PESO

A existência de um "ponto de ajuste" do peso corporal, onde o organismo ativamente resiste a mudanças, tem sido amplamente debatida. A prevalência dessa teoria implica que intervenções para perda de peso podem ser desafiadoras devido à homeostase energética. Fatores genéticos, perinatais e ambientais são frequentemente citados como determinantes desse hipotético ponto de ajuste⁽⁶¹⁾.

Outrossim, a perda de peso desencadeia mecanismos compensatórios complexos, como a redução dos níveis de leptina e a diminuição do GEB, dificultando a manutenção do peso reduzido a longo prazo⁽⁶²⁾.

6.2 RELEVÂNCIAS BIOLÓGICAS DOS ADIPÓCITOS

A obesidade caracteriza-se por um aumento significativo tanto no número quanto no tamanho dos adipócitos, resultando em um acúmulo excessivo de triglicerídeos⁽⁵²⁾.

Assim sendo, a adipogênese, embora complexa, não é a única solução para o tratamento da obesidade. A manipulação isolada desse processo pode levar à deposição ectópica de triglicerídeos, exacerbando a resistência insulínica e outras comorbidades⁽⁶³⁾.

Portanto, a restrição calórica promove principalmente a redução do tamanho dos adipócitos, através da diminuição do conteúdo de triglicerídeos. Embora estudos em humanos indiquem que a redução do número de adipócitos possa ocorrer após perdas de peso significativas e duradouras, a evidência para a ocorrência de desdiferenciação ou apoptose adipocitária durante dietas hipocalóricas é limitada⁽⁶⁴⁾.

6.3 CONSEQUÊNCIAS DE RESTRIÇÕES CALÓRICAS CRÔNICAS

A restrição calórica crônica perturba a homeostase energética, afetando a ingestão alimentar, lipogênese e gasto energético. A perda de peso induzida por dieta é predominantemente composta por perda de massa gorda, porém também acarreta perda de massa magra⁽⁶⁵⁾.

Estudos com ratos obesos submetidos a restrição calórica apresentaram redução persistente do GEB, mesmo após a reintrodução de dieta normocalórica. O ganho de peso durante a realimentação foi inicialmente impulsionado pelo aumento da ingestão alimentar, com posterior normalização do GEB e da ingestão após a recuperação do peso corporal inicial⁽⁶⁶⁾.

Ademais, evidenciou que roedores geneticamente obesos, mesmo com baixo teor adiposo, exibem alterações neurais que promovem hiperfagia. A leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo, parece ter sua ação atenuada nesses animais, demandando maior massa adiposa para sinalizar saciedade ao SNC⁽⁶⁷⁾.

Por fim, identificou que roedores submetidos a ciclos repetidos de dieta e realimentação apresentaram níveis de leptina cronicamente reduzidos e aumento da atividade enzimática lipogênica, sugerindo uma adaptação metabólica à perda e reganho de peso⁽⁴⁷⁾. A plasticidade neuronal pode subjacer a essas alterações, embora estudos em humanos não tenham demonstrado uma correlação clara entre níveis de leptina e

ciclicidade ponderal⁽⁶⁸⁾.

6.4 RELEVÂNCIA DA ATIVIDADE FÍSICA

A redução do GEB e o aumento do apetite após a perda de peso desafiam a manutenção do peso a longo prazo. A atividade física regular emerge como estratégia crucial para restaurar o equilíbrio energético e prevenir o reganho ponderal.

Nesse sentido, o exercício físico em roedores promove maior perda de massa adiposa, com menor ativação de vias orexígenas em comparação à restrição dietética. A redução da leptina induzida pelo exercício não resulta em hiperfagia compensatória, e os animais exercitados demonstram preferência por dietas com menor teor de gordura⁽⁶⁹⁾.

Assim sendo, a prática regular de atividade física emerge como um fator determinante na manutenção do peso após perda significativa, diferenciando indivíduos que alcançam e mantêm a eubiose daqueles que retornam à obesidade⁽⁷⁰⁾.

6.5 IMPORTÂNCIA DAS VARIAÇÕES DO PESO NA PROGRESSÃO DA OBESIDADE

A literatura científica apresenta resultados divergentes sobre os efeitos da restrição dietética na evolução da obesidade. Enquanto alguns estudos demonstram efeitos adversos, como alterações metabólicas desfavoráveis, outros sugerem benefícios na prevenção do ganho de peso a longo prazo. A ausência de consenso ressalta a complexidade da relação entre restrição alimentar e obesidade⁽⁷¹⁾.

Desse modo, a hipótese de que a ciclicidade ponderal induz à redução crônica do metabolismo basal e da massa magra, predispondo ao reganho de peso, carece de suporte científico consistente. Embora a perda de peso aguda esteja associada à diminuição do metabolismo, estudos longitudinais em humanos não demonstram uma relação causal entre o efeito sanfona e a redução persistente da massa magra⁽⁷²⁾.

Nesse sentido, um estudo longitudinal com atletas que praticam esportes de combate revelou um maior risco de obesidade em longo prazo entre aqueles que se submetem a ciclos repetidos de perda e ganho de peso. Comparados a atletas que mantêm peso estável e à população em geral, os atletas que ciclam o peso apresentaram

um aumento significativo do IMC após 40 anos⁽⁷³⁾.

Outrossim, mulheres com histórico de ciclos repetidos de perda e ganho de peso apresentaram maior adiposidade, menor taxa metabólica basal e níveis reduzidos de adiponectina, comparadas a mulheres com peso estável. Adicionalmente, essas mulheres relataram menor nível de atividade física e maior frequência de episódios de compulsão alimentar, sugerindo um ciclo vicioso de ganho de peso e comportamentos alimentares inadequados⁽⁷⁴⁾.

Entretanto, em indivíduos que realizaram múltiplos ciclos de dietas muito baixas em calorias, a velocidade de perda de peso não demonstrou redução ao longo das tentativas, refutando a hipótese de que dietas repetidas comprometem a eficácia do emagrecimento a longo prazo⁽⁷⁵⁾.

6.6 INFLUÊNCIA DA CICLICIDADE DO PESO NA MORBIMORTALIDADE

A ciclicidade ponderal, comumente denominada "efeito sanfona", tem sido associada a um maior risco de morbidade e mortalidade em indivíduos obesos. No entanto, a natureza exata e a magnitude dessa associação permanecem como tópicos de intenso debate na literatura científica.

Diante disso, estudos em modelos animais demonstram que a ciclicidade ponderal induz disfunções metabólicas, caracterizadas por alterações enzimáticas na lipogênese e hipertrofia adipocitária, culminando em um perfil metabólico desfavorável⁽⁷⁶⁾.

Ademais, em uma coorte de indivíduos obesos, a ciclicidade ponderal não se mostrou um fator de risco independente para alterações na composição corporal, distribuição adiposa ou perfil de fatores de risco cardiovascular. A associação entre a variação cíclica de peso e marcadores de saúde adversos parece estar mais fortemente ligada ao ganho de peso cumulativo ao longo da vida⁽⁷⁷⁾.

Porém, em mulheres eugênicas submetidas a ciclos repetidos de restrição calórica, observamos declínio significativo da massa magra, hipotireoidismo subclínico e aumento da pressão arterial, sugerindo efeitos adversos sobre o metabolismo basal e o perfil cardiovascular. Apesar da ausência de alterações significativas no perfil lipídico, exceto por um discreto aumento de triglicerídeos, os resultados evidenciam um impacto negativo da ciclicidade ponderal induzida por dieta na saúde metabólica⁽⁶⁵⁾.

Além disso, em um acompanhamento de longo prazo de profissionais de

saúde, a ciclicidade ponderal mostrou-se associada ao aumento do IMC, porém não se associou de forma independente ao risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Similarmente, a maioria dos estudos não demonstrou um impacto duradouro da variação cíclica de peso sobre a pressão arterial e o perfil lipídico⁽⁷⁸⁾.

Outrossim, esse processo tem sido associada a alterações no metabolismo ósseo. Estudos em homens e atletas demonstram correlação entre episódios de perda de peso e maior risco de fraturas, possivelmente mediada por variações nos níveis de leptina⁽⁷⁹⁾. No entanto, em mulheres obesas na pré-menopausa, a ciclicidade ponderal não se mostrou associada a alterações na densidade mineral óssea⁽⁷⁸⁾. A heterogeneidade dos resultados sugere a necessidade de mais pesquisas para elucidar os mecanismos e a magnitude desses efeitos.

Por fim, isso em idosos intensifica a perda de massa muscular, mesmo após repondo o peso perdido, com consequências negativas para a qualidade de vida e funcionalidade⁽⁸⁰⁾.

6.7 PONTOS CHAVE PARA O SUCESSO OU FRACASSO NA MANUTENÇÃO DA PERDA DE PESO

A manutenção da perda de peso a longo prazo é multifatorial e associa-se a maior perda de peso inicial, adesão a um estilo de vida ativo, hábitos alimentares regulares e automonitoramento⁽⁸¹⁾. Fatores psicológicos como motivação, suporte social e estratégias de enfrentamento também desempenham papel crucial nesse processo⁽⁴⁷⁾.

Entretanto, a história de ciclicidade ponderal e comportamentos alimentares disfuncionais, como compulsão e alimentação emocional, são fatores de risco estabelecidos para o reganho de peso após perda ponderal⁽⁸²⁾.

Por fim, a homeostase energética, impulsionada por mecanismos fisiológicos robustos, representa um desafio significativo para indivíduos com predisposição genética à obesidade⁽⁸³⁾. A modulação consciente da ingestão alimentar e do gasto energético total é fundamental para o manejo eficaz do peso nesses indivíduos⁽⁸⁴⁾.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma condição multifatorial caracterizada por um desequilíbrio crônico entre a ingestão e o gasto energético. A etiologia da obesidade é complexa, envolvendo uma interação de fatores genéticos, ambientais, comportamentais, sociais e psicológicos. Apesar dos avanços na compreensão dessa doença, lacunas significativas persistem, demandando mais pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes.

Nesse cenário, essa doença representa um desajuste evolutivo, resultante da interação entre a predisposição genética humana para armazenar energia e o ambiente moderno caracterizado por alta disponibilidade de alimentos e baixo gasto energético. A capacidade adaptativa de nossos ancestrais de armazenar energia em períodos de escassez tornou-se um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade em um contexto de abundância alimentar.

Entretanto, as atuais intervenções para o tratamento da obesidade apresentam resultados limitados e a prevalência crescente da doença representa um significativo desafio de saúde pública. A complexidade da etiologia da obesidade, combinada com a falta de terapias eficazes a longo prazo, exige uma abordagem multidisciplinar e inovadora para o seu manejo.

8 REFERÊNCIAS

1. Pereira-Lancha LO, Coelho DF, de Campos-Ferraz PL, Lancha AH Jr. **Body fat regulation: is it a result of a simple energy balance or a high fat intake?** J Am Coll Nutr. 2010 Aug;29(4):343-51. doi: 10.1080/07315724.2010.10719850. PMID: 21041808.
2. Mihalache L, Gherasim A, Niță O, Ungureanu MC, Pădureanu SS, Gavril RS, Arhire LI. **Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis.** Hormones (Athens). 2016 Feb;15(2):186-196. doi: 10.14310/horm.2002.1672. PMID: 27376422.
3. Berthoud HR. **Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance.** Physiol Behav. 2004 Jul;81(5):781-93. doi: 10.1016/j.physbeh.2004.04.034. PMID: 15234184.
4. Lee A, Cardel M, Donahoo WT. **Social and Environmental Factors Influencing Obesity.** 2019 Oct 12. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905211.
5. Rui L. **Energy metabolism in the liver.** Compr Physiol. 2014 Jan;4(1):177-97. doi: 10.1002/cphy.c130024. PMID: 24692138; PMCID: PMC4050641.
6. Hopkins M, Blundell JE. **Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity.** Clin Sci (Lond). 2016 Sep 1;130(18):1615-28. doi: 10.1042/CS20160006. PMID: 27503946.
7. Sakamoto T, Ueda SY, Nakahara H. **Effects of Short-Term Nighttime Carbohydrate Restriction Method on Exercise Performance and Fat Metabolism.** Nutrients. 2024 Jul 4;16(13):2138. doi: 10.3390/nu16132138. PMID: 38999884; PMCID: PMC11243291.
8. Maddaiah VT. **Exercise and energy metabolism.** Pediatr Ann. 1984 Jul;13(7):565-72. PMID: 6472907.
9. Mishra G, Townsend KL. **The metabolic and functional roles of sensory nerves in adipose tissues.** Nat Metab. 2023 Sep;5(9):1461-1474. doi: 10.1038/s42255-023-00868-x. Epub 2023 Sep 14. PMID: 37709960.
10. Chouchani ET, Kajimura S. **Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue.** Nat Metab. 2019 Feb;1(2):189-200. doi: 10.1038/s42255-018-0021-8. Epub 2019 Jan 21. PMID: 31903450; PMCID: PMC6941795.
11. An SM, Cho SH, Yoon JC. **Adipose Tissue and Metabolic Health.** Diabetes Metab J. 2023 Sep;47(5):595-611. doi: 10.4093/dmj.2023.0011. Epub 2023 Jul 24. PMID: 37482656; PMCID: PMC10555533.
12. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. **Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review.** C R Biol. 2017 Feb;340(2):87-108. doi: 10.1016/j.crv.2016.11.007. Epub 2017 Jan 13. PMID: 28089486.
13. Lee EY, Yoon KH. **Epidemic obesity in children and adolescents: risk factors and prevention.** Front Med. 2018 Dec;12(6):658-666. doi: 10.1007/s11684-018-0640-1. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30280308.
14. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, Distefano M, Senol-Cosar O, Haas ME, Bick A, Aragam KG, Lander ES, Smith GD, Mason-Suares H, Fornage M, Lebo M, Timpson NJ, Kaplan LM, Kathiresan S. **Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood.** Cell. 2019 Apr 18;177(3):587-596.e9.

doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028. PMID: 31002795; PMCID: PMC6661115.

15. Piri Z, Barzin M, Mahdavi M, Guity K, Azizi F, Hosseinpanah F, Valizadeh M. **The role of childhood BMI in predicting early adulthood dysglycemia: Tehran lipid and glucose study.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Feb 10;30(2):313-319. doi: 10.1016/j.numecd.2019.09.026. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31744715.
16. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. **Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity.** *N Engl J Med.* 1997 Sep 25;337(13):869-73. doi: 10.1056/NEJM199709253371301. PMID: 9302300.
17. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. **Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review.** *Int J Mol Sci.* 2022 Sep 20;23(19):11005. doi: 10.3390/ijms231911005. PMID: 36232301; PMCID: PMC9569701.
18. Nicolaidis S. **Environment and obesity.** *Metabolism.* 2019 Nov;100S:153942. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.006. PMID: 31610854.
19. Greenlund KJ, Valdéz R, Casper ML, Rith-Najarian S, Croft JB. **Prevalence and correlates of the insulin resistance syndrome among Native Americans.** The Inter-Tribal Heart Project. *Diabetes Care.* 1999 Mar;22(3):441-7. doi: 10.2337/diacare.22.3.441. PMID: 10097926.
20. Aja S, Moran TH. **Recent advances in obesity: adiposity signaling and fat metabolism in energy homeostasis.** *Adv Psychosom Med.* 2006;27:1-23. doi: 10.1159/000090959. PMID: 16418539.
21. Baenas I, Miranda-Olivos R, Solé-Morata N, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F. **Neuroendocrinological factors in binge eating disorder: A narrative review.** *Psychoneuroendocrinology.* 2023 Apr;150:106030. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106030. Epub 2023 Jan 27. PMID: 36709632.
22. Martí Del Moral A, Calvo C, Martínez A. **Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática [Ultra-processed food consumption and obesity-a systematic review].** *Nutr Hosp.* 2021 Feb 23;38(1):177-185. Spanish. doi: 10.20960/nh.03151. PMID: 33319568.
23. Poti JM, Braga B, Qin B. **Ultra-processed Food Intake and Obesity: What Really Matters for Health-Processing or Nutrient Content?** *Curr Obes Rep.* 2017 Dec;6(4):420-431. doi: 10.1007/s13679-017-0285-4. PMID: 29071481; PMCID: PMC5787353.
24. Lo CM, King A, Samuelson LC, Kindel TL, Rider T, Jandacek RJ, Raybould HE, Woods SC, Tso P. **Cholecystokinin knockout mice are resistant to high-fat diet-induced obesity.** *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1997-2005. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.044. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20117110; PMCID: PMC3049264.
25. Mori MA, Araújo RC, Reis FC, Sgai DG, Fonseca RG, Barros CC, Merino VF, Passadore M, Barbosa AM, Ferrari B, Carayon P, Castro CH, Shimuta SI, Luz J, Bascands JL, Schanstra JP, Even PC, Oliveira SM, Bader M, Pesquero JB. **Kinin B1 receptor deficiency leads to leptin hypersensitivity and resistance to obesity.** *Diabetes.* 2008 Jun;57(6):1491-500. doi: 10.2337/db07-1508. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18332096.
26. Lambert CP, Frank LL, Evans WJ. **Macronutrient considerations for the sport of body building.** *Sports Med.* 2004;34(5):317-27. doi: 10.2165/00007256-200434050-00004. PMID: 15107010.
27. Njike VY, Smith TM, Shuval O, Shuval K, Edshteyn I, Kalantari V, Yaroch AL. **Snack Food, Satiety, and Weight.** *Adv Nutr.* 2016 Sep 15;7(5):866-78. doi: 10.3945/an.115.009340. PMID: 27633103; PMCID: PMC5015032.
28. Reichenberger J, Smyth JM, Kuppens P, Blechert J. **"I will fast ... tomorrow": Intentions to restrict eating and actual restriction in daily life and their person-**

- level predictors.** *Appetite*. 2019 Sep 1;140:10-18. doi: 10.1016/j.appet.2019.04.019. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039371.
29. Rossi MA, Stuber GD. **Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding.** *Cell Metab*. 2018 Jan 9;27(1):42-56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29107504; PMCID: PMC5762260.
30. Pignatelli M, Bonci A. **Role of Dopamine Neurons in Reward and Aversion: A Synaptic Plasticity Perspective.** *Neuron*. 2015 Jun 3;86(5):1145-57. doi: 10.1016/j.neuron.2015.04.015. PMID: 26050034.
31. Stice E, Burger KS, Yokum S. **Reward Region Responsivity Predicts Future Weight Gain and Moderating Effects of the Taq1A Allele.** *J Neurosci*. 2015 Jul 15;35(28):10316-24. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3607-14.2015. PMID: 26180206; PMCID: PMC4502268.
32. Nogueiras R, Romero-Picó A, Vazquez MJ, Novelle MG, López M, Diéguez C. **The opioid system and food intake: homeostatic and hedonic mechanisms.** *Obes Facts*. 2012;5(2):196-207. doi: 10.1159/000338163. Epub 2012 Apr 19. PMID: 22647302.
33. Leshan RL, Opland DM, Louis GW, Leininger GM, Patterson CM, Rhodes CJ, Münzberg H, Myers MG Jr. **Ventral tegmental area leptin receptor neurons specifically project to and regulate cocaine- and amphetamine-regulated transcript neurons of the extended central amygdala.** *J Neurosci*. 2010 Apr 21;30(16):5713-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1001-10.2010. PMID: 20410123; PMCID: PMC2864009.
34. Morgan C, Sáez-Briones P, Barra R, Reyes A, Zepeda-Morales K, Constandil L, Ríos M, Ramírez P, Burgos H, Hernández A. **Prefrontal Cortical Control of Activity in Nucleus Accumbens Core Is Weakened by High-Fat Diet and Prevented by Co-Treatment with N-Acetylcysteine: Implications for the Development of Obesity.** *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 3;23(17):10089. doi: 10.3390/ijms231710089. PMID: 36077493; PMCID: PMC9456091.
35. Halsey LG. **The Mystery of Energy Compensation.** *Physiol Biochem Zool*. 2021 Nov-Dec;94(6):380-393. doi: 10.1086/716467. PMID: 34529542.
36. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mascaró CM, Montemayor S, Ruiz-Canela M, Salas-Salvadó J, Corella D, Fitó M, Romaguera D, Vioque J, Alonso-Gómez ÁM, Wärnberg J, Martínez JA, Serra-Majem L, Estruch R, Fernández-García JC, Lapetra J, Pintó X, García Ríos A, Bueno-Cavanillas A, Gaforio JJ, Matía-Martín P, Daimiel L, Micó-Pérez RM, Vidal J, Vázquez C, Ros E, Fernandez-Lázaro CI, Becerra-Tomás N, Gimenez-Alba IM, Zomeño MD, Konieczna J, Compañ-Gabucio L, Tojal-Sierra L, Pérez-López J, Zulet MÁ, Casañas-Quintana T, Castro-Barquero S, Gómez-Pérez AM, Santos-Lozano JM, Galera A, Basterra-Gortari FJ, Basora J, Saiz C, Pérez-Vega KA, Galmés-Panadés AM, Tercero-Maciá C, Sorto-Sánchez C, Sayón-Orea C, García-Gavilán J, Muñoz-Martínez J, Tur JA. **Leisure-Time Physical Activity, Sedentary Behaviour and Diet Quality are Associated with Metabolic Syndrome Severity: The PREDIMED-Plus Study.** *Nutrients*. 2020 Apr 7;12(4):1013. doi: 10.3390/nu12041013. PMID: 32272653; PMCID: PMC7230557.
37. Bowden Davies KA, Sprung VS, Norman JA, Thompson A, Mitchell KL, Harrold JOA, Finlayson G, Gibbons C, Wilding JPH, Kemp GJ, Hamer M, Cuthbertson DJ. **Physical Activity and Sedentary Time: Association with Metabolic Health and Liver Fat.** *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51(6):1169-1177. doi: 10.1249/MSS.0000000000001901. PMID: 30694971; PMCID: PMC6542688.
38. Haddad F, Li X, Perelman D, Santana EJ, Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Busque V, Contrepois K, Snyder MP, Leonard MB, Gardner C. **Challenging obesity and sex**

- based differences in resting energy expenditure using allometric modeling, a sub-study of the DIETFITS clinical trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Feb;53:43-52. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.11.015. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36657929.
39. Miles-Chan JL, Harper ME. **Deconstructing interindividual variability in energy metabolism: implications for metabolic health.** *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2023 Aug 1;325(2):E107-E112. doi: 10.1152/ajpendo.00060.2023. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37315156.
40. Zhao ZJ. **Serum leptin, energy budget, and thermogenesis in striped hamsters exposed to consecutive decreases in ambient temperatures.** *Physiol Biochem Zool*. 2011 Nov-Dec;84(6):560-72. doi: 10.1086/662553. Epub 2011 Oct 5. PMID: 22030849.
41. Wolthers T, Lechuga A, Grøfte T, Nørrelund H, Møller N, Christiansen JS, Jørgensen JO. **Serum leptin concentrations during short-term administration of growth hormone and triiodothyronine in healthy adults: a randomised, double-blind placebo-controlled study.** *Horm Metab Res*. 1999 Jan;31(1):37-40. doi: 10.1055/s-2007-978694. PMID: 10077348.
42. Chouchani ET, Kazak L, Spiegelman BM. **New Advances in Adaptive Thermogenesis: UCP1 and Beyond.** *Cell Metab*. 2019 Jan 8;29(1):27-37. doi: 10.1016/j.cmet.2018.11.002. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30503034.
43. Scheel AK, Espelage L, Chadt A. **Many Ways to Rome: Exercise, Cold Exposure and Diet-Do They All Affect BAT Activation and WAT Browning in the Same Manner?** *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 26;23(9):4759. doi: 10.3390/ijms23094759. PMID: 35563150; PMCID: PMC9103087.
44. de Lima Macena M, Tenório da Costa Paula D, da Silva Júnior AE, Rodrigues Silva Praxedes D, Bueno NB. **Longitudinal estimates of resting energy expenditure using predictive equations in individuals with excess weight after weight loss: A systematic review with meta-analysis.** *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Dec;58:263-269. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.10.004. Epub 2023 Oct 16. PMID: 38057015.
45. Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. **Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms.** *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1728-1738. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.050. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192106; PMCID: PMC5406238.
46. Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, Villanueva CJ. **Adipose-tissue plasticity in health and disease.** *Cell*. 2022 Feb 3;185(3):419-446. doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016. PMID: 35120662; PMCID: PMC11152570.
47. Greenway FL. **Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain.** *Int J Obes (Lond)*. 2015 Aug;39(8):1188-96. doi: 10.1038/ijo.2015.59. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25896063; PMCID: PMC4766925.
48. Mayeuf-Louchart A. **Uncovering the Role of Glycogen in Brown Adipose Tissue.** *Pharm Res*. 2021 Jan;38(1):9-14. doi: 10.1007/s11095-020-02979-6. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33433776.
49. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. **Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes.** *Arch Med Res*. 2005 May-Jun;36(3):232-40. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.01.005. PMID: 15925013.
50. Feingold KR. **Introduction to Lipids and Lipoproteins.** 2024 Jan 14. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.;

2000-. PMID: 26247089.

51. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, MacDonald IA, Bannister PA, Frayn KN. **Effects of physiological hypercortisolemia on the regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue.** J Clin Endocrinol Metab. 1998 Feb;83(2):626-31. doi: 10.1210/jcem.83.2.4547. PMID: 9467584.
52. Björntorp P. **Hormonal control of regional fat distribution.** Hum Reprod. 1997 Oct;12 Suppl 1:21-5. doi: 10.1093/humrep/12.suppl_1.21. PMID: 9403318.
53. Edwards M, Mohiuddin SS. **Biochemistry, Lipolysis.** 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809399.
54. Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. **Regulation of Plasma fatty acid metabolism.** Clin Chim Acta. 1999 Aug;286(1-2):163-80. doi: 10.1016/s0009-8981(99)00099-6. PMID: 10511290.
55. Volek JS, Noakes T, Phinney SD. **Rethinking fat as a fuel for endurance exercise.** Eur J Sport Sci. 2015;15(1):13-20. doi: 10.1080/17461391.2014.959564. Epub 2014 Oct 2. PMID: 25275931.
56. Jéquier E, Felber JP. **Indirect calorimetry.** Baillieres Clin Endocrinol Metab. 1987 Nov;1(4):911-35. doi: 10.1016/s0950-351x(87)80011-3. PMID: 3330435.
57. Mott DM, Pratley RE, Bogardus C. **Postabsorptive respiratory quotient and insulin-stimulated glucose storage rate in nondiabetic pima indians are related To glycogen synthase fractional activity in cultured myoblasts.** J Clin Invest. 1998 May 15;101(10):2251-6. doi: 10.1172/JCI1778. PMID: 9593781; PMCID: PMC508813.
58. Rising R, Tataranni PA, Snitker S, Ravussin E. **Decreased ratio of fat to carbohydrate oxidation with increasing age in Pima Indians.** J Am Coll Nutr. 1996 Jun;15(3):309-12. doi: 10.1080/07315724.1996.10718603. PMID: 8935448.
59. Strohacker K, McFarlin BK. **Influence of obesity, physical inactivity, and weight cycling on chronic inflammation.** Front Biosci (Elite Ed). 2010 Jan 1;2(1):98-104. doi: 10.2741/e70. PMID: 20036858.
60. Spierling SR, Kreisler AD, Williams CA, Fang SY, Pucci SN, Kines KT, Zorrilla EP. **Intermittent, extended access to preferred food leads to escalated food reinforcement and cyclic whole-body metabolism in rats: Sex differences and individual vulnerability.** Physiol Behav. 2018 Aug 1;192:3-16. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.04.001. Epub 2018 Apr 11. PMID: 29654812; PMCID: PMC6019212.
61. Nunn AV, Guy GW, Bell JD. **Endocannabinoids, FOXO and the metabolic syndrome: redox, function and tipping point--the view from two systems.** Immunobiology. 2010 Aug;215(8):617-28. doi: 10.1016/j.imbio.2009.03.005. Epub 2009 May 19. PMID: 19457573.
62. Della Guardia L, Shin AC. **Obesity-induced tissue alterations resist weight loss: A mechanistic review.** Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26(8):3045-3057. doi: 10.1111/dom.15637. Epub 2024 May 8. PMID: 38720199.
63. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, Beguinot F, Miele C. **Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications.** Int J Mol Sci. 2019 May 13;20(9):2358. doi: 10.3390/ijms20092358. PMID: 31085992; PMCID: PMC6539070.
64. Yeganeh A, Zahradka P, Taylor CG. **Trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid (t10-c12 CLA) treatment and caloric restriction differentially affect adipocyte cell turnover in obese and lean mice.** J Nutr Biochem. 2017 Nov;49:123-132. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.08.003. Epub 2017 Aug 12. PMID: 28945993.
65. Bosity-Westphal A, Kahlhöfer J, Lagerpusch M, Skurk T, Müller MJ. **Deep body composition phenotyping during weight cycling: relevance to metabolic efficiency and metabolic risk.** Obes Rev. 2015 Feb;16 Suppl 1:36-44. doi: 10.1111/

obr.12254. PMID: 25614202.

66. Summermatter S, Mainieri D, Russell AP, Seydoux J, Montani JP, Buchala A, Solinas G, Dulloo AG. **Thrifty metabolism that favors fat storage after caloric restriction: a role for skeletal muscle phosphatidylinositol-3-kinase activity and AMP-activated protein kinase.** FASEB J. 2008 Mar;22(3):774-85. doi: 10.1096/fj.07-8972com. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17928359.
67. Stradecki HM, Jaworski DM. **Hyperphagia and leptin resistance in tissue inhibitor of metalloproteinase-2 deficient mice.** J Neuroendocrinol. 2011 Mar;23(3):269-81. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02105.x. PMID: 21175899; PMCID: PMC3042479.
68. Ferrario CR, Münzberg-Gruening H, Rinaman L, Betley JN, Borgland SL, Dus M, Fadool DA, Medler KF, Morton GJ, Sandoval DA, de La Serre CB, Stanley SA, Townsend KL, Watts AG, Maruvada P, Cummings D, Cooke BM. **Obesity- and diet-induced plasticity in systems that control eating and energy balance.** Obesity (Silver Spring). 2024 Aug;32(8):1425-1440. doi: 10.1002/oby.24060. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39010249; PMCID: PMC11269035.
69. Ige S, Alaoui K, Al-Dibouni A, Dallas ML, Cagampang FR, Sellayah D, Chantler PD, Boateng SY. **Leptin-dependent differential remodeling of visceral and pericardial adipose tissue following chronic exercise and psychosocial stress.** FASEB J. 2024 Jan;38(1):e23325. doi: 10.1096/fj.202300269RRR. PMID: 38117486.
70. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Oppert JM. **Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies.** Obes Rev. 2021 Jul;22 Suppl 4(Suppl 4):e13256. doi: 10.1111/obr.13256. Epub 2021 May 6. PMID: 33955140; PMCID: PMC8365736.
71. Ashtary-Larky D, Bagheri R, Abbasnezhad A, Tinsley GM, Alipour M, Wong A. **Effects of gradual weight loss v. rapid weight loss on body composition and RMR: a systematic review and meta-analysis.** Br J Nutr. 2020 Dec 14;124(11):1121-1132. doi: 10.1017/S000711452000224X. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32576318.
72. Dulloo AG. **Physiology of weight regain: Lessons from the classic Minnesota Starvation Experiment on human body composition regulation.** Obes Rev. 2021 Mar;22 Suppl 2:e13189. doi: 10.1111/obr.13189. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33543573.
73. Saarni SE, Rissanen A, Sarna S, Koskenvuo M, Kaprio J. **Weight cycling of athletes and subsequent weight gain in middleage.** Int J Obes (Lond). 2006 Nov;30(11):1639-44. doi: 10.1038/sj.ijo.0803325. Epub 2006 Mar 28. PMID: 16568134.
74. Haakstad LAH, Stensrud T, Rugseth G, Gjestvang C. **Weight Cycling and Dieting Behavior in Fitness Club Members.** Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 3;13:851887. doi: 10.3389/fendo.2022.851887. PMID: 35592787; PMCID: PMC9110839.
75. Li Z, Hong K, Wong E, Maxwell M, Heber D. **Weight cycling in a very low-calorie diet programme has no effect on weight loss velocity, blood pressure and serum lipid profile.** Diabetes Obes Metab. 2007 May;9(3):379-85. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00621.x. PMID: 17391166.
76. Cottam MA, Caslin HL, Winn NC, Hasty AH. **Multimomics reveals persistence of obesity-associated immune cell phenotypes in adipose tissue during weight loss and weight regain in mice.** Nat Commun. 2022 May 26;13(1):2950. doi: 10.1038/s41467-022-30646-4. PMID: 35618862; PMCID: PMC9135744.
77. Graci S, Izzo G, Savino S, Cattani L, Lezzi G, Berselli ME, Balzola F, Liuzzi A, Petroni ML. **Weight cycling and cardiovascular risk factors in obesity.** Int J Obes Relat

- Metab Disord. 2004 Jan;28(1):65-71. doi: 10.1038/sj.jjo.0802537. PMID: 14647176.
78. Field AE, Manson JE, Laird N, Williamson DF, Willett WC, Colditz GA. **Weight cycling and the risk of developing type 2 diabetes among adult women in the United States.** *Obes Res.* 2004 Feb;12(2):267-74. doi: 10.1038/oby.2004.34. PMID: 14981219.
79. Prouteau S, Benhamou L, Courteix D. **Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists.** *Eur J Endocrinol.* 2006 Mar;154(3):389-95. doi: 10.1530/eje.1.02103. PMID: 16498051.
80. Lee JS, Visser M, Tylavsky FA, Kritchevsky SB, Schwartz AV, Sahyoun N, Harris TB, Newman AB; Health ABC Study. **Weight loss and regain and effects on body composition: the Health, Aging, and Body Composition Study.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010 Jan;65(1):78-83. doi: 10.1093/gerona/glp042. Epub 2009 Apr 14. PMID: 19366882; PMCID: PMC2796877.
81. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. **Determinants of weight loss maintenance: a systematic review.** *Obes Rev.* 2019 Feb;20(2):171-211. doi: 10.1111/obr.12772. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30324651; PMCID: PMC7416131.
82. Tylka TL, Annunziato RA, Burgard D, Daniëlsdóttir S, Shuman E, Davis C, Calogero RM. **The weight-inclusive versus weight-normative approach to health: evaluating the evidence for prioritizing well-being over weight loss.** *J Obes.* 2014;2014:983495. doi: 10.1155/2014/983495. Epub 2014 Jul 23. PMID: 25147734; PMCID: PMC4132299.
83. Rohde K, Keller M, la Cour Poulsen L, Blüher M, Kovacs P, Böttcher Y. **Genetics and epigenetics in obesity.** *Metabolism.* 2019 Mar;92:37-50. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.007. Epub 2018 Nov 3. PMID: 30399374.
84. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, Khoshnood S. **Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review.** *J Clin Lab Anal.* 2022 May;36(5):e24420. doi: 10.1002/jcla.24420. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35421277; PMCID: PMC9102524.
85. Chandra R, Liddle RA. **Neural and hormonal regulation of pancreatic secretion.** *Curr Opin Gastroenterol.* 2009 Sep;25(5):441-6. doi: 10.1097/MOG.0b013e32832e9c41. PMID: 19535978; PMCID: PMC2838392.
86. Hussain Z, Khan JA. **Food intake regulation by leptin: Mechanisms mediating gluconeogenesis and energy expenditure.** *Asian Pac J Trop Med.* 2017 Oct;10(10):940-944. doi: 10.1016/j.apjtm.2017.09.003. Epub 2017 Sep 18. PMID: 29111188.
87. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O'Rahilly S, Fletcher PC. **Leptin regulates striatal regions and human eating behavior.** *Science.* 2007 Sep 7;317(5843):1355. doi: 10.1126/science.1144599. Epub 2007 Aug 9. PMID: 17690262; PMCID: PMC3838941.
88. Mendoza J, Pévet P, Felder-Schmittbuhl MP, Bailly Y, Challet E. **The cerebellum harbors a circadian oscillator involved in food anticipation.** *J Neurosci.* 2010 Feb 3;30(5):1894-904. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5855-09.2010. PMID: 20130198; PMCID: PMC6634001.
89. Albarran-Zeckler RG, Sun Y, Smith RG. **Physiological roles revealed by ghrelin and ghrelin receptor deficient mice.** *Peptides.* 2011 Nov;32(11):2229-35. doi: 10.1016/j.peptides.2011.07.003. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21781995; PMCID: PMC3221867.
90. Goldstone AP, Prechtel CG, Scholtz S, Miras AD, Chhina N, Durighel G, Deliran SS, Beckmann C, Ghatei MA, Ashby DR, Waldman AD, Gaylinn BD, Thorner MO, Frost

- GS, Bloom SR, Bell JD. **Ghrelin mimics fasting to enhance human hedonic, orbitofrontal cortex, and hippocampal responses to food.** *Am J Clin Nutr.* 2014 Jun;99(6):1319-30. doi: 10.3945/ajcn.113.075291. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24760977; PMCID: PMC6410902.
91. Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelegen C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, R  ther UU, Br  ning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL. **A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity.** *J Clin Invest.* 2013 Aug;123(8):3539-51. doi: 10.1172/JCI44403. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23867619; PMCID: PMC3726147.
92. Akhlaghi M. **The role of dietary fibers in regulating appetite, an overview of mechanisms and weight consequences.** *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(10):3139-3150. doi: 10.1080/10408398.2022.2130160. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36193993.
93. Parkinson JR, Chaudhri OB, Kuo YT, Field BC, Herlihy AH, Dhillon WS, Ghatgei MA, Bloom SR, Bell JD. **Differential patterns of neuronal activation in the brainstem and hypothalamus following peripheral injection of GLP-1, oxyntomodulin and lithium chloride in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI).** *Neuroimage.* 2009 Feb 1;44(3):1022-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.047. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18983926.
94. Hall S, Isaacs D, Clements JN. **Pharmacokinetics and Clinical Implications of Semaglutide: A New Glucagon-Like Peptide (GLP)-1 Receptor Agonist.** *Clin Pharmacokinet.* 2018 Dec;57(12):1529-1538. doi: 10.1007/s40262-018-0668-z. PMID: 29915923.
95. Parkinson JR, Chaudhri OB, Kuo YT, Field BC, Herlihy AH, Dhillon WS, Ghatgei MA, Bloom SR, Bell JD. **Differential patterns of neuronal activation in the brainstem and hypothalamus following peripheral injection of GLP-1, oxyntomodulin and lithium chloride in mice detected by manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI).** *Neuroimage.* 2009 Feb 1;44(3):1022-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.047. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18983926.
96. Larrauffie P, Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Dore J, Gribble FM, Reimann F, Blottiere HM. **SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells.** *Sci Rep.* 2018 Jan 8;8(1):74. doi: 10.1038/s41598-017-18259-0. PMID: 29311617; PMCID: PMC5758799.
97. Perakakis N, Farr OM, Mantzoros CS. **Fasting oxyntomodulin, glicentin, and gastric inhibitory polypeptide levels are associated with activation of reward- and attention-related brain centres in response to visual food cues in adults with obesity: A cross-sectional functional MRI study.** *Diabetes Obes Metab.* 2021 May;23(5):1202-1207. doi: 10.1111/dom.14315. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33417264.
98. Ly HG, Dupont P, Van Laere K, Depoortere I, Tack J, Van Oudenhove L. **Differential brain responses to gradual intragastric nutrient infusion and gastric balloon distension: A role for gut peptides?** *Neuroimage.* 2017 Jan 1;144(Pt A):101-112. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.09.032. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27639359.
99. Min DK, Tuor UI, Chelikani PK. **Gastric distention induced functional magnetic resonance signal changes in the rodent brain.** *Neuroscience.* 2011 Apr 14;179:151-8. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.01.051. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21284950.
100. Alkemade A, Yi CX, Pei L, Harakalova M, Swaab DF, la Fleur SE, Fliers E, Kalsbeek A. **AgRP and NPY expression in the human hypothalamic infundibular nucleus correlate with body mass index, whereas changes in α MSH are related to type 2**

- diabetes.** J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):E925-33. doi: 10.1210/jc.2011-3259. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22492775.
101. Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. **Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene.** Hum Mol Genet. 2000 Jan 1;9(1):101-8. doi: 10.1093/hmg/9.1.101. PMID: 10587584.
102. Haqq AM, Chung WK, Dollfus H, Haws RM, Martos-Moreno GÁ, Poitou C, Yanovski JA, Mittleman RS, Yuan G, Forsythe E, Clément K, Argente J. **Efficacy and safety of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, in patients with Bardet-Biedl syndrome and Alström syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial with an open-label period.** Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Dec;10(12):859-868. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00277-7. Epub 2022 Nov 7. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):e2. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00360-6. PMID: 36356613; PMCID: PMC9847480.
103. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG. **The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity.** Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jan 6;95(1):322-7. doi: 10.1073/pnas.95.1.322. PMID: 9419374; PMCID: PMC18213.
104. Cornier MA, Von Kaenel SS, Bessesen DH, Tregellas JR. **Effects of overfeeding on the neuronal response to visual food cues.** Am J Clin Nutr. 2007 Oct;86(4):965-71. doi: 10.1093/ajcn/86.4.965. PMID: 17921372.
105. Contreras-Rodríguez O, Vilar-López R, Andrews ZB, Navas JF, Soriano-Mas C, Verdejo-García A. **Altered cross-talk between the hypothalamus and non-homeostatic regions linked to obesity and difficulty to lose weight.** Sci Rep. 2017 Aug 30;7(1):9951. doi: 10.1038/s41598-017-09874-y. PMID: 28855582; PMCID: PMC5577266.
106. Thomas JM, Higgs S, Dourish CT, Hansen PC, Harmer CJ, McCabe C. **Satiation attenuates BOLD activity in brain regions involved in reward and increases activity in dorsolateral prefrontal cortex: an fMRI study in healthy volunteers.** Am J Clin Nutr. 2015 Apr;101(4):697-704. doi: 10.3945/ajcn.114.097543. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25833968.
107. Rossi MA, Stuber GD. **Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding.** Cell Metab. 2018 Jan 9;27(1):42-56. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.021. Epub 2017 Nov 5. PMID: 29107504; PMCID: PMC5762260.
108. Leigh SJ, Morris MJ. **The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update.** Biol Psychol. 2018 Jan;131:31-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.12.013. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28011401.
109. Coccurello R, Maccarrone M. **Hedonic Eating and the "Delicious Circle": From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back.** Front Neurosci. 2018 Apr 24;12:271. doi: 10.3389/fnins.2018.00271. PMID: 29740277; PMCID: PMC5928395.
110. Epstein LH, Carr KA. **Food reinforcement and habituation to food are processes related to initiation and cessation of eating.** Physiol Behav. 2021 Oct 1;239:113512. doi: 10.1016/j.physbeh.2021.113512. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217735; PMCID: PMC9632495.
111. Berridge KC, Ho CY, Richard JM, DiFeliceantonio AG. **The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders.** Brain Res. 2010 Sep 2;1350:43-64. doi: 10.1016/j.brainres.2010.04.003. Epub 2010 Apr 11. PMID: 20388498; PMCID: PMC2913163.
112. Thomas JM, Dourish CT, Tomlinson J, Hassan-Smith Z, Hansen PC, Higgs S. **The 5-HT2C receptor agonist meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) reduces palatable**

- food consumption and BOLD fMRI responses to food images in healthy female volunteers.** *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Jan;235(1):257-267. doi: 10.1007/s00213-017-4764-9. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29080906; PMCID: PMC5748416.
113. Morales I, Berridge KC. **'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications.** *Physiol Behav*. 2020 Dec 1;227:113152. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113152. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32846152; PMCID: PMC7655589.
114. Piomelli D, Mabou Tagne A. **Endocannabinoid-Based Therapies.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2022 Jan 6;62:483-507. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052220-021800. Epub 2021 Sep 13. PMID: 34516291.
115. Rahman SMK, Uyama T, Hussain Z, Ueda N. **Roles of Endocannabinoids and Endocannabinoid-Like Molecules in Energy Homeostasis and Metabolic Regulation: A Nutritional Perspective.** *Annu Rev Nutr*. 2021 Oct 11;41:177-202. doi: 10.1146/annurev-nutr-043020-090216. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34115519.
116. Igarashi M, Iwasa K, Hayakawa T, Tsuduki T, Kimura I, Maruyama K, Yoshikawa K. **Dietary oleic acid contributes to the regulation of food intake through the synthesis of intestinal oleoylethanolamide.** *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 17;13:1056116. doi: 10.3389/fendo.2022.1056116. PMID: 36733808; PMCID: PMC9886573.
117. Sihag J, Di Marzo V. **(Wh)olistic (E)ndocannabinoidome-Microbiome-Axis Modulation through (N)utrition (WHEN) to Curb Obesity and Related Disorders. Lipids Health Dis.** 2022 Jan 14;21(1):9. doi: 10.1186/s12944-021-01609-3. PMID: 35027074; PMCID: PMC8759188.
118. Horder J, Harmer CJ, Cowen PJ, McCabe C. **Reduced neural response to reward following 7 days treatment with the cannabinoid CB1 antagonist rimonabant in healthy volunteers.** *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Sep;13(8):1103-13. doi: 10.1017/S1461145710000453. Epub 2010 Apr 29. PMID: 20426883.
119. Tudge L, Williams C, Cowen PJ, McCabe C. **Neural effects of cannabinoid CB1 neutral antagonist tetrahydrocannabivarin on food reward and aversion in healthy volunteers.** *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 25;18(6):pyu094. doi: 10.1093/ijnp/pyu094. PMID: 25542687; PMCID: PMC4438540.
120. Peciña S, Smith KS. **Hedonic and motivational roles of opioids in food reward: implications for overeating disorders.** *Pharmacol Biochem Behav*. 2010 Nov;97(1):34-46. doi: 10.1016/j.pbb.2010.05.016. Epub 2010 May 24. PMID: 20580734.
121. Nummenmaa L, Saanijoki T, Tuominen L, Hirvonen J, Tuulari JJ, Nuutila P, Kalliokoski K. **μ -opioid receptor system mediates reward processing in humans.** *Nat Commun*. 2018 Apr 16;9(1):1500. doi: 10.1038/s41467-018-03848-y. PMID: 29662095; PMCID: PMC5902580.
122. Murray E, Brouwer S, McCutcheon R, Harmer CJ, Cowen PJ, McCabe C. **Opposing neural effects of naltrexone on food reward and aversion: implications for the treatment of obesity.** *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Nov;231(22):4323-35. doi: 10.1007/s00213-014-3573-7. Epub 2014 Apr 25. PMID: 24763910.
123. Berthoud HR. **The neurobiology of food intake in an obesogenic environment.** *Proc Nutr Soc*. 2012 Nov;71(4):478-87. doi: 10.1017/S0029665112000602. Epub 2012 Jul 17. PMID: 22800810; PMCID: PMC3617987.