



Obesidade: Gênese, epidemiologia e intervenção

Lícia Torres

Introdução

► Obesidade

Abordagens farmacológicas
→ Global Business Intelligence
Research estimou
aproximadamente 250
produtos somente para a
obesidade.

das a longo
prazo??

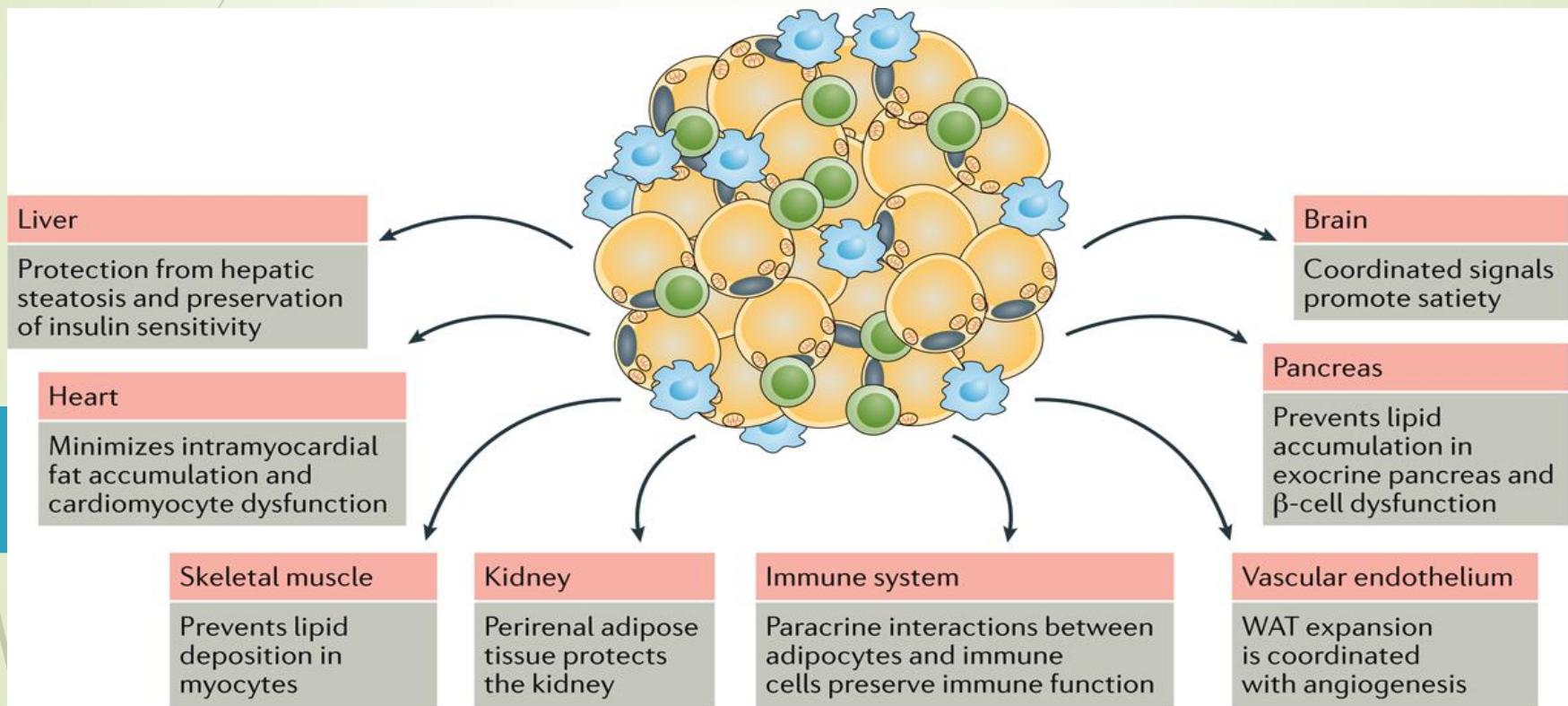
Obesidade

Conceito: Excesso de gordura corporal, resultando no aumento de peso corpóreo, acima do peso ideal.

Peso ideal: maximiza a expectativa de vida do indivíduo.

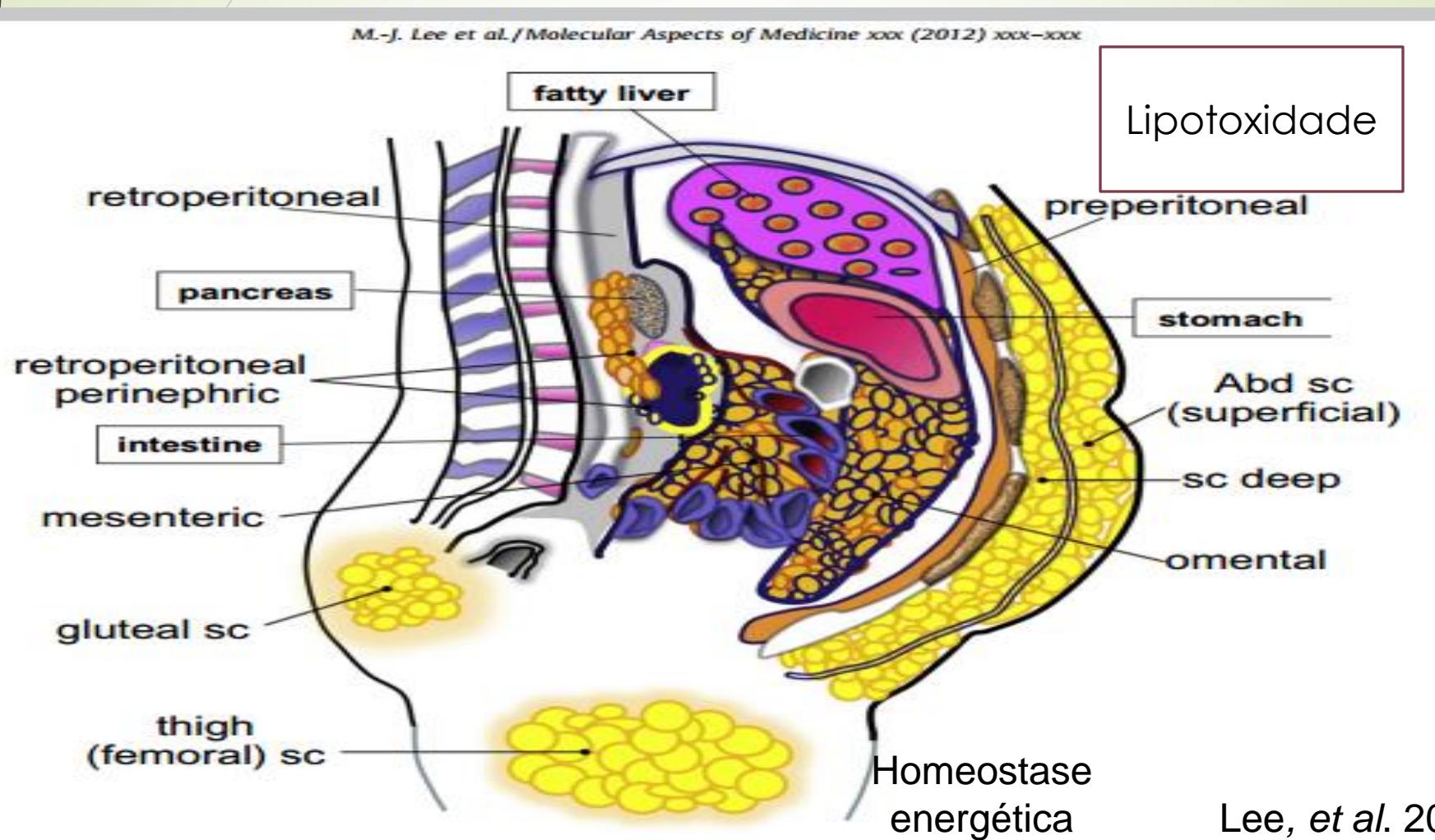
Tecido adiposo

Órgão endócrino: homeostase metabólica (energia), inflamação, termorregulação e proteção mecânica.

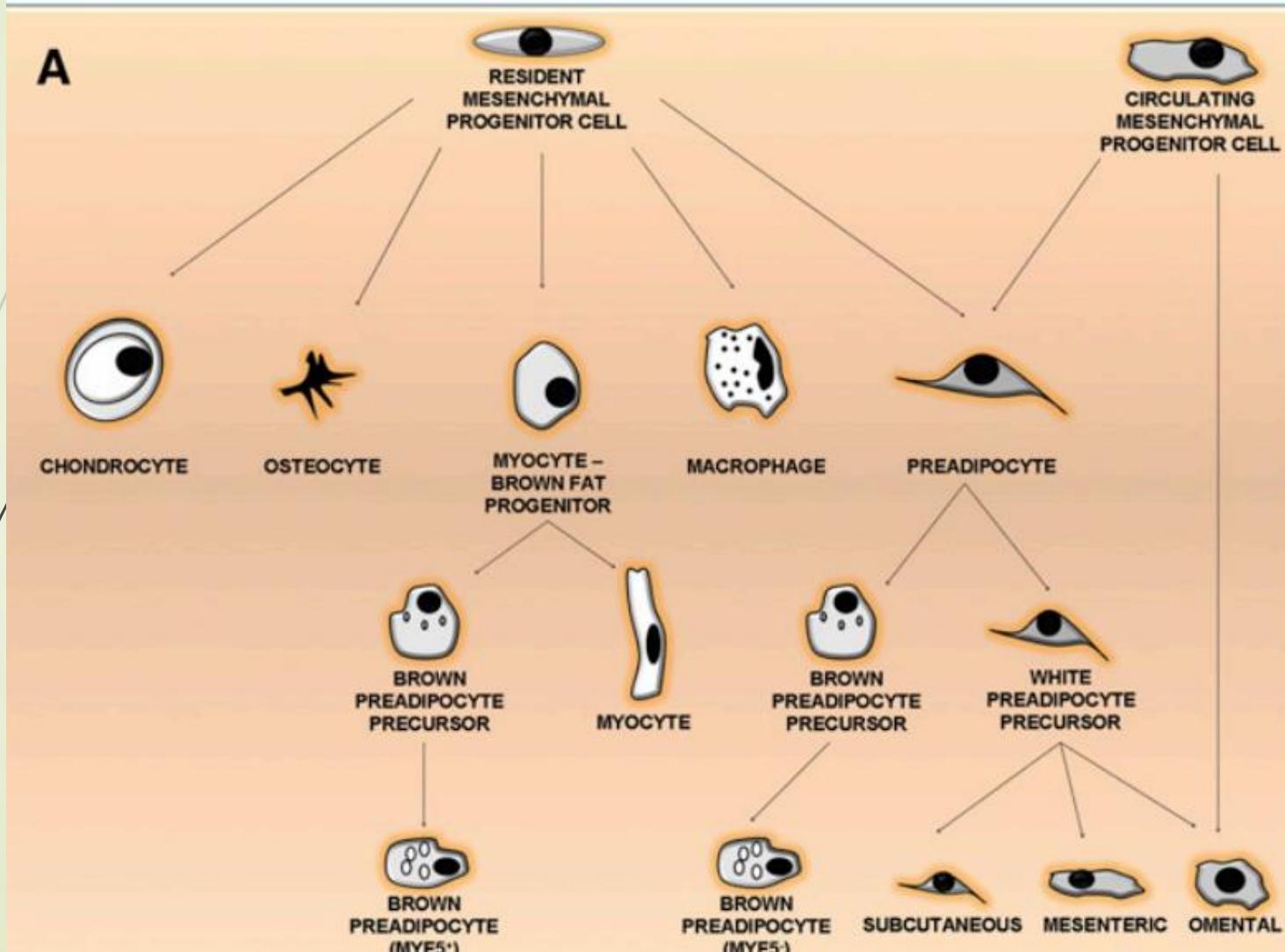


Tecido adiposo

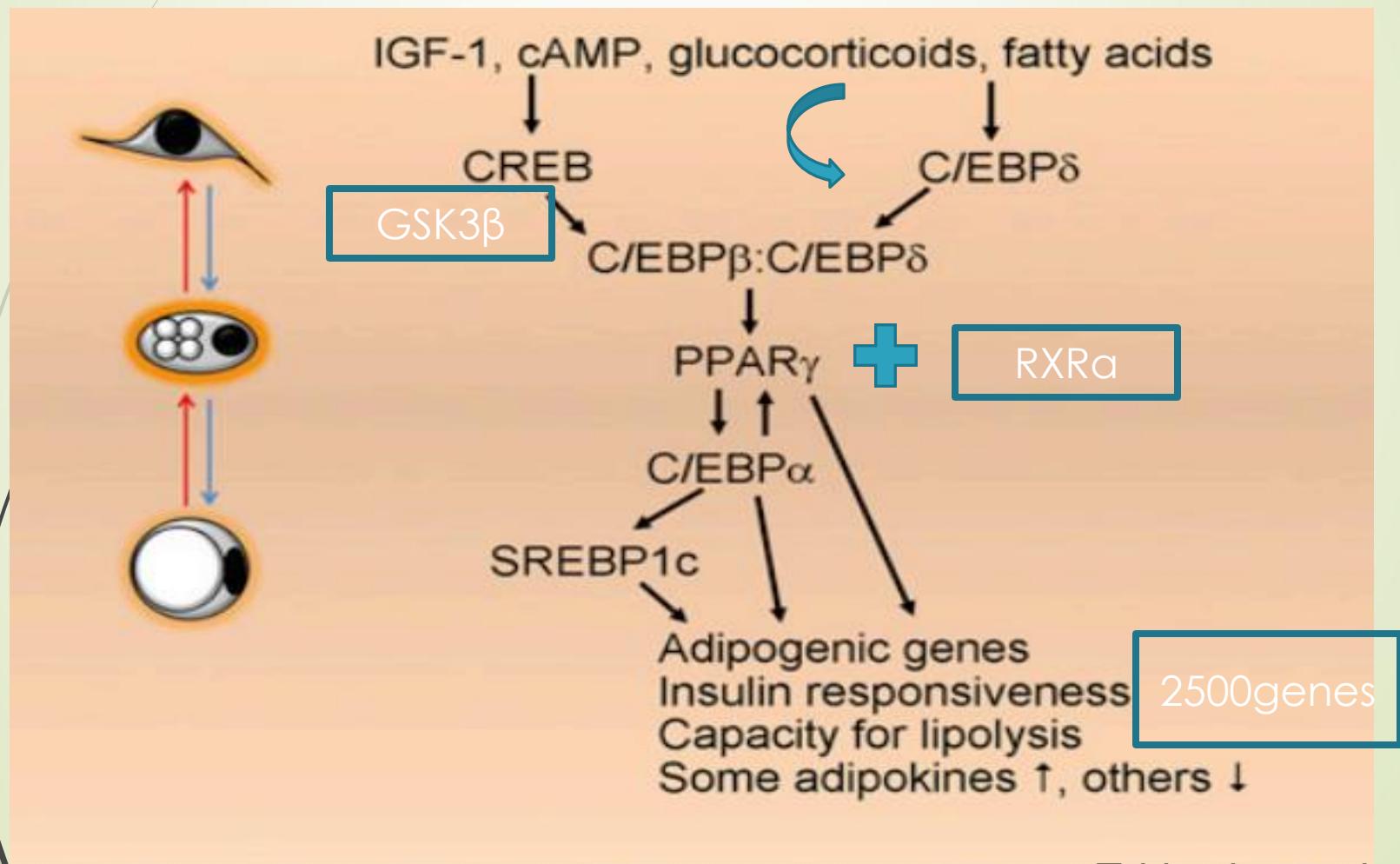
- Localização → Função e identidade metabólica



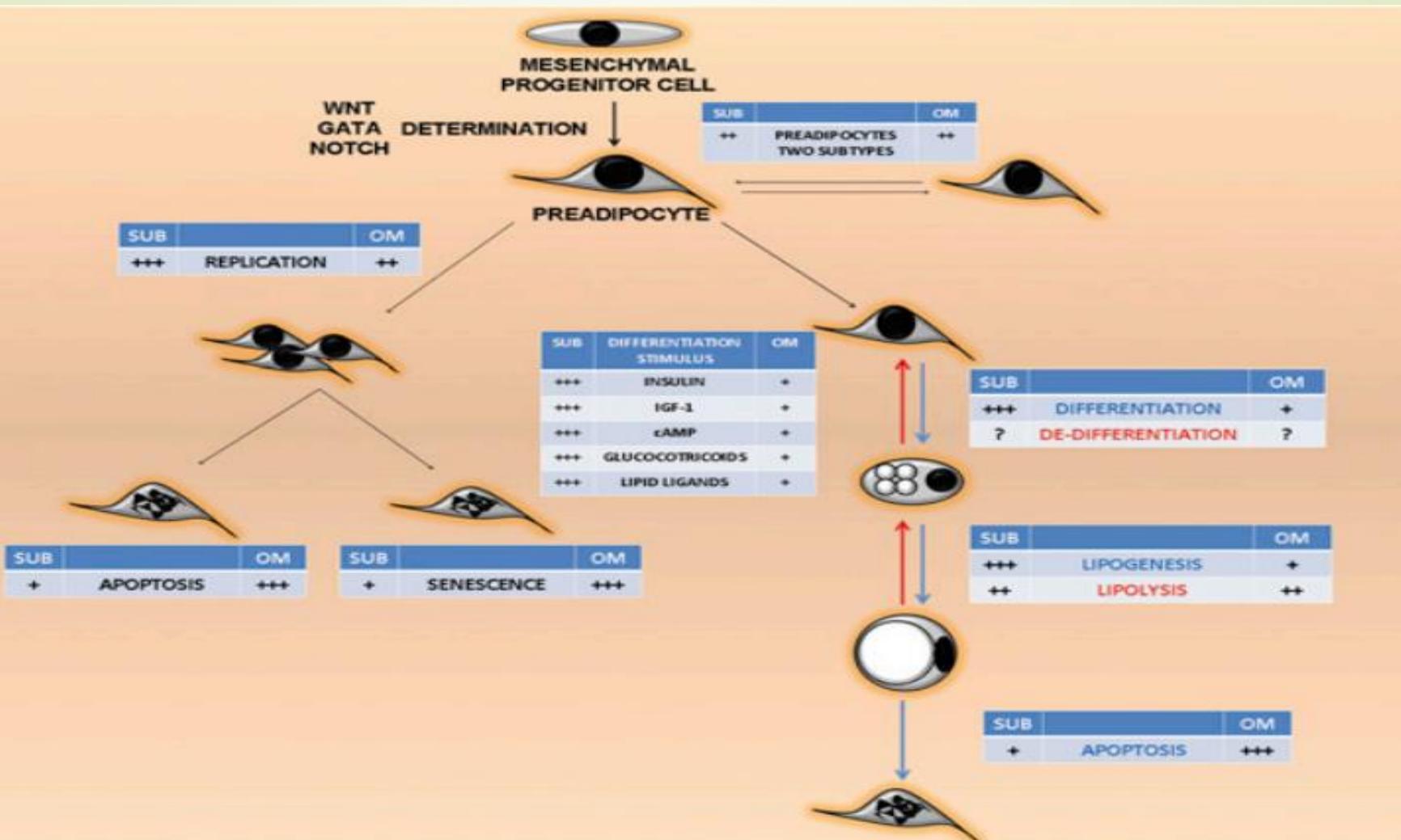
Adipogênese



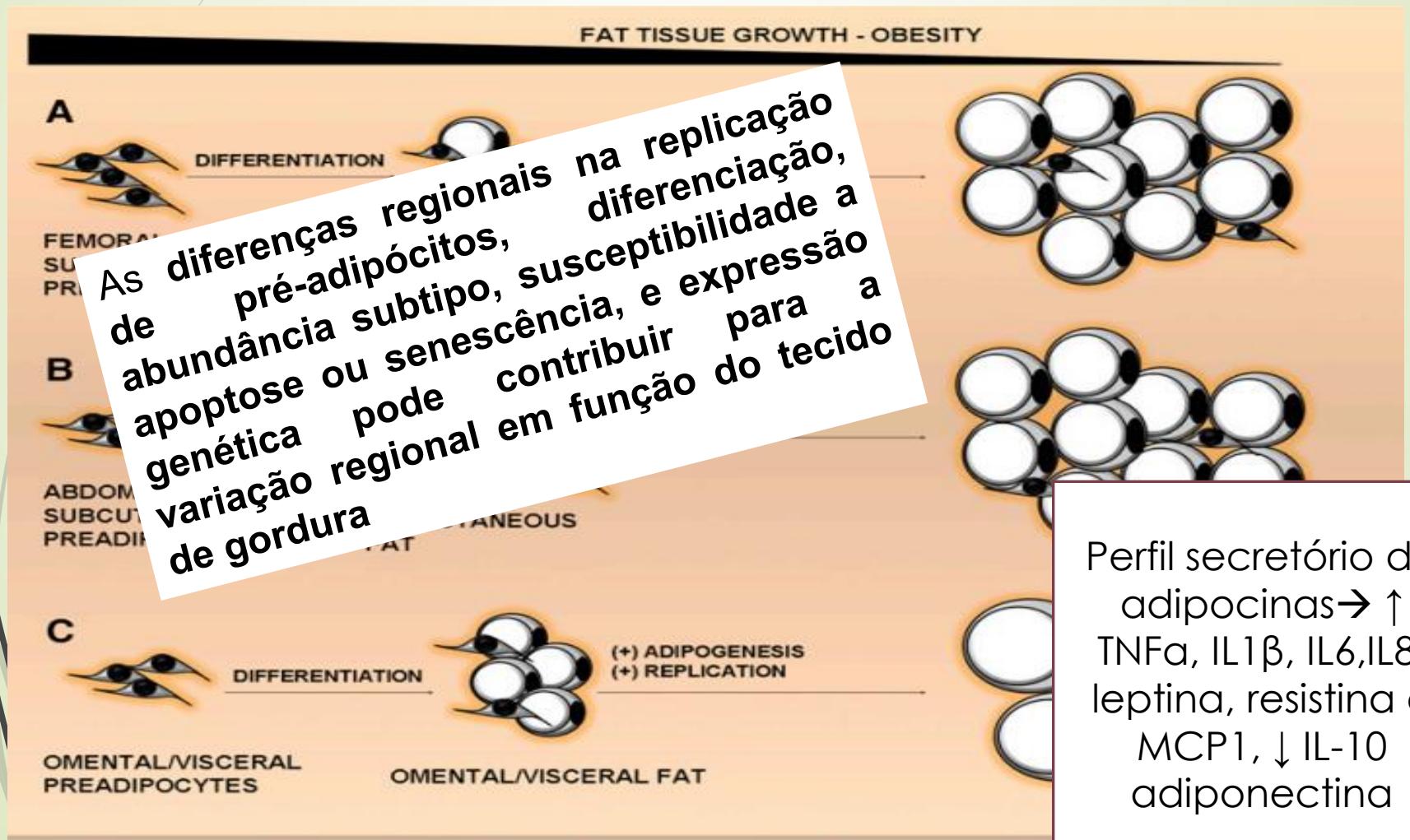
Adipogênese

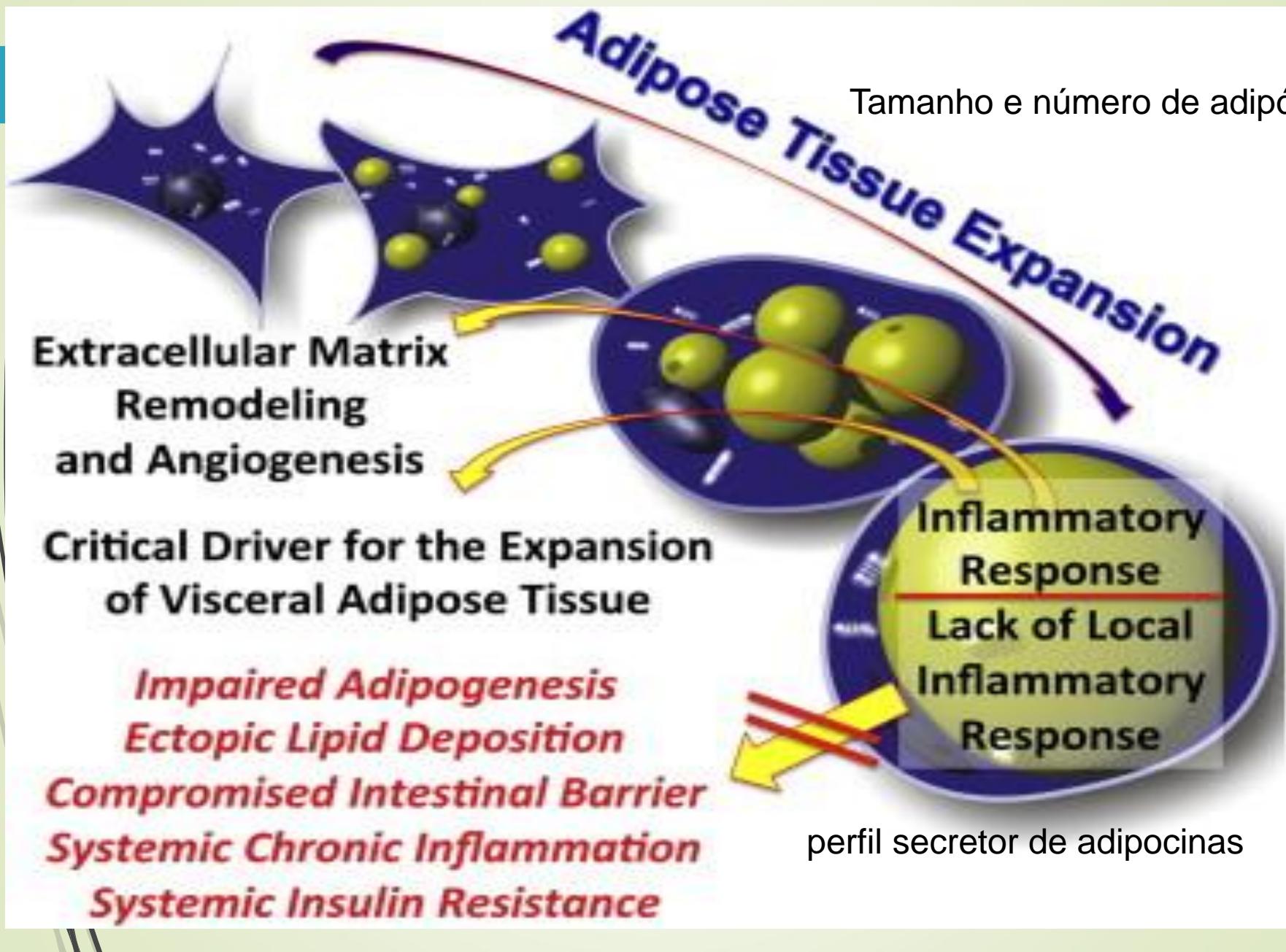


Adipogênese

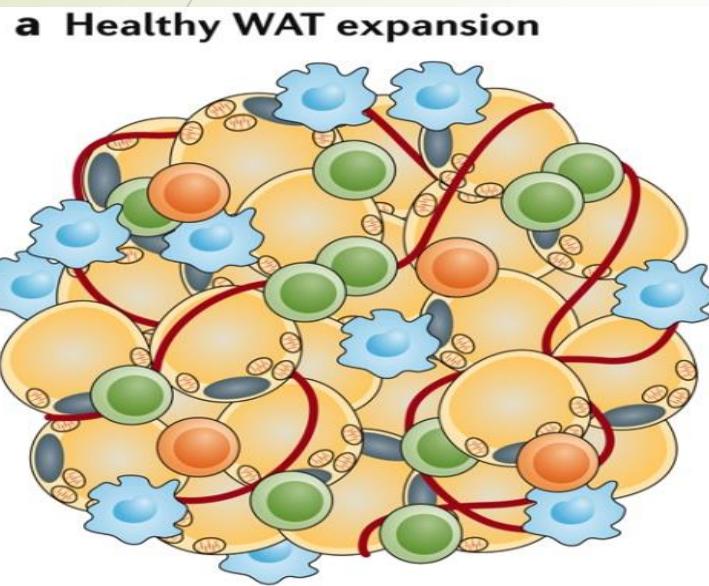


Disfunção do tecido adiposo induzida pela obesidade

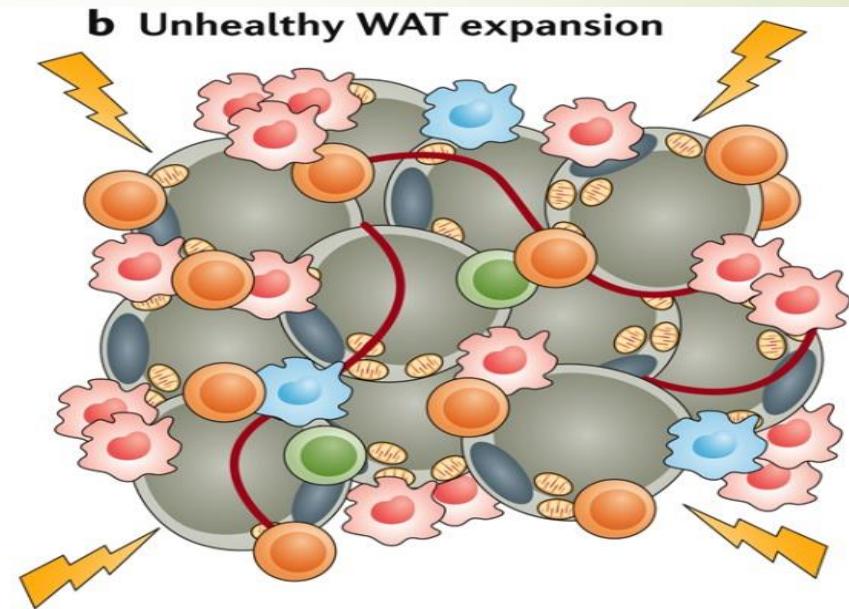




Disfunção do tecido adiposo induzida pela obesidade



a Healthy WAT expansion



b Unhealthy WAT expansion

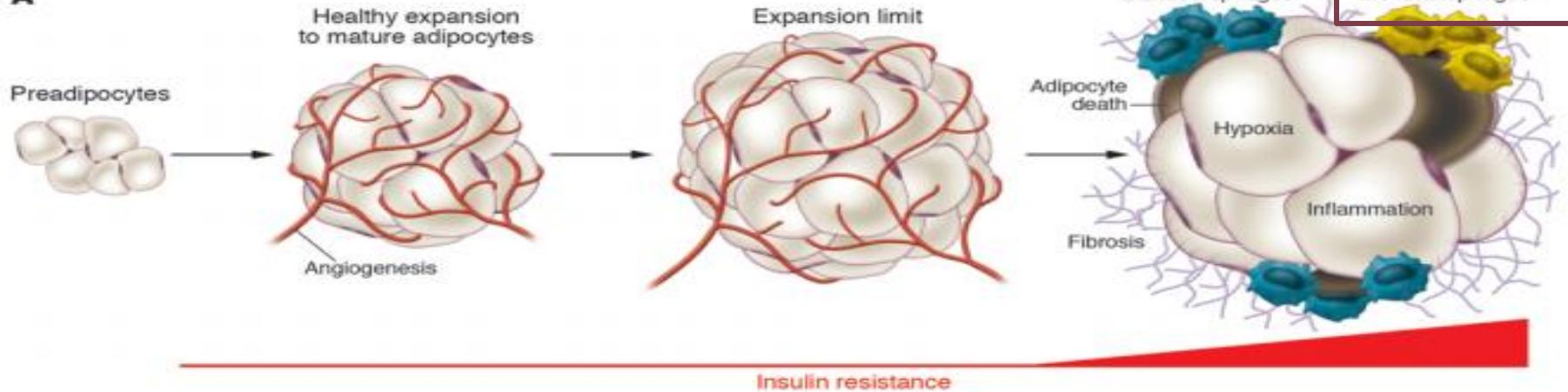
- Adipocyte hyperplasia
- Anti-inflammatory state (\uparrow M2 ATMs and \uparrow T_{regs})
- \uparrow Formation of new vasculature

- Adipocyte hypertrophy and cellular stress
- Pro-inflammatory state (\uparrow M1 ATMs and \uparrow NK cells)
- \downarrow Angiogenesis
- \uparrow Fibrosis and hypoxia

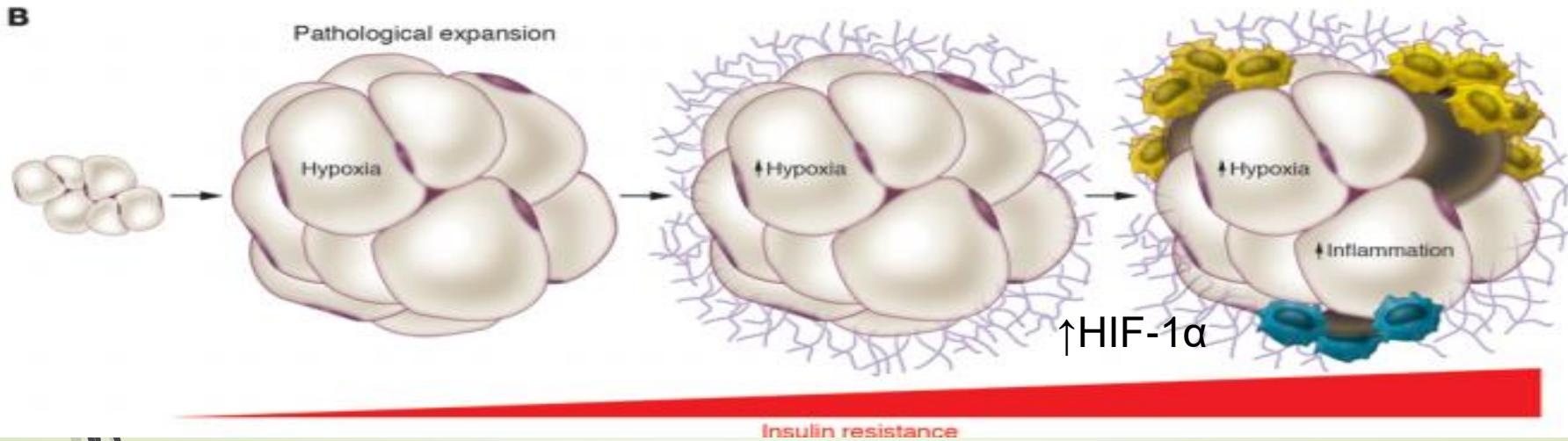
Insulin sensitivity

Tecido adiposo

A



B





Tratamentos para a obesidade

- ➡ Farmacológico
- ➡ Dietético
- ➡ Cirúrgico

Tratamentos farmacológicos atuais para a obesidade associados ao DM2

- ▶ **Dietético e atividade física** → mudança no estilo de vida em adultos diminui a progressão do DM em 58% com efeitos tecidos específicos como aumento da biogênese mitocondrial, redução do tamanho dos adipócitos e melhora do estado inflamatório.
- ▶ O transplante de tecido adiposo subcutâneo de um camundongo treinado para o tecido visceral de um alimentado com HFD melhorou a sensibilidade insulina, reverteu complicações metabólicas.
 - ▶ exercício melhora a plasticidade do adipócito e tem papel importante na homeostase energética.

Tratamento emergente e atual

Table 1 | Current US-approved anti-obesity therapeutics

Drug name	Brand (manufacturer)	Mechanism of action in weight loss	Body weight loss (%)	Adverse effects	Refs
GLP1R agonists Liraglutide	Saxenda (Novo Nordisk)	Reduces appetite and food intake, partly through regulation of soluble leptin receptors	5–12	Aprovado pela ANVISA em março de 2010	
Orlistat	Xenical (Roche) and Alli (GlaxoSmithKline)	Inhibits gastric and pancreatic lipases, reduces intestinal fat digestion to reduce caloric intake and improves glycaemic parameters and endothelial function	5–11	Blockade of triglyceride digestion in the intestine, gastrointestinal symptoms, liver failure and body weight re-gain (~35%)	82
Lorcaserin	Belviq (Arena Pharmaceuticals)	5-HT _{2C} receptor agonist. Activates hypothalamic POMC neurons through 5-HT _{2C} to promote satiety. Lowers HbA _{1C} levels and CVD risk factors	3–5	Headache, respiratory tract infection and depression. A 'pregnancy category X' drug	83
Phentermine–topiramate ER	Qsymia (Vivus)	Suppresses food intake through antagonism of AMPA and kainite receptors. Enhances noradrenaline and GABA receptor activity. Increases energy expenditure	9–11	Paraesthesia, dizziness, dysgeusia, insomnia, glaucoma, creatine elevation and kidney stones	84
Naltrexone–bupropion XR	Contrave (Takeda Pharmaceuticals) and Mysimba (Orexigen)	Activates POMC neurons by binding to MC4Rs and antagonizes the opioid system. Increases energy expenditure and reduces food intake	<5	Seizures, glaucoma and potential CVD risk owing to elevations in heart rate	85

5-HT_{2C}, 5-hydroxytryptamine receptor 2C; AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; CVD, cardiovascular disease; ER, endoplasmic reticulum; GABA, γ -aminobutyric acid; GLP1R, glucagon-like peptide 1 receptor; HbA_{1C}, glycated haemoglobin; MC4R, melanocortin receptor 4; POMC, pro-opiomelanocortin.

GLP1

- Receptores de GLP1 presentes nos adipócitos quando estimulados podem promover a **proliferação de pré-adipócito** e a **inibição da apoptose**.
- Em adição liraglutine reduz sinais da lipogênese vWAT em camundongos obesos → estimula AMPK e supressão da AKT. Reduz a vWAT e diminui a expressão de PPAR γ e C/EBPa.

GLP1

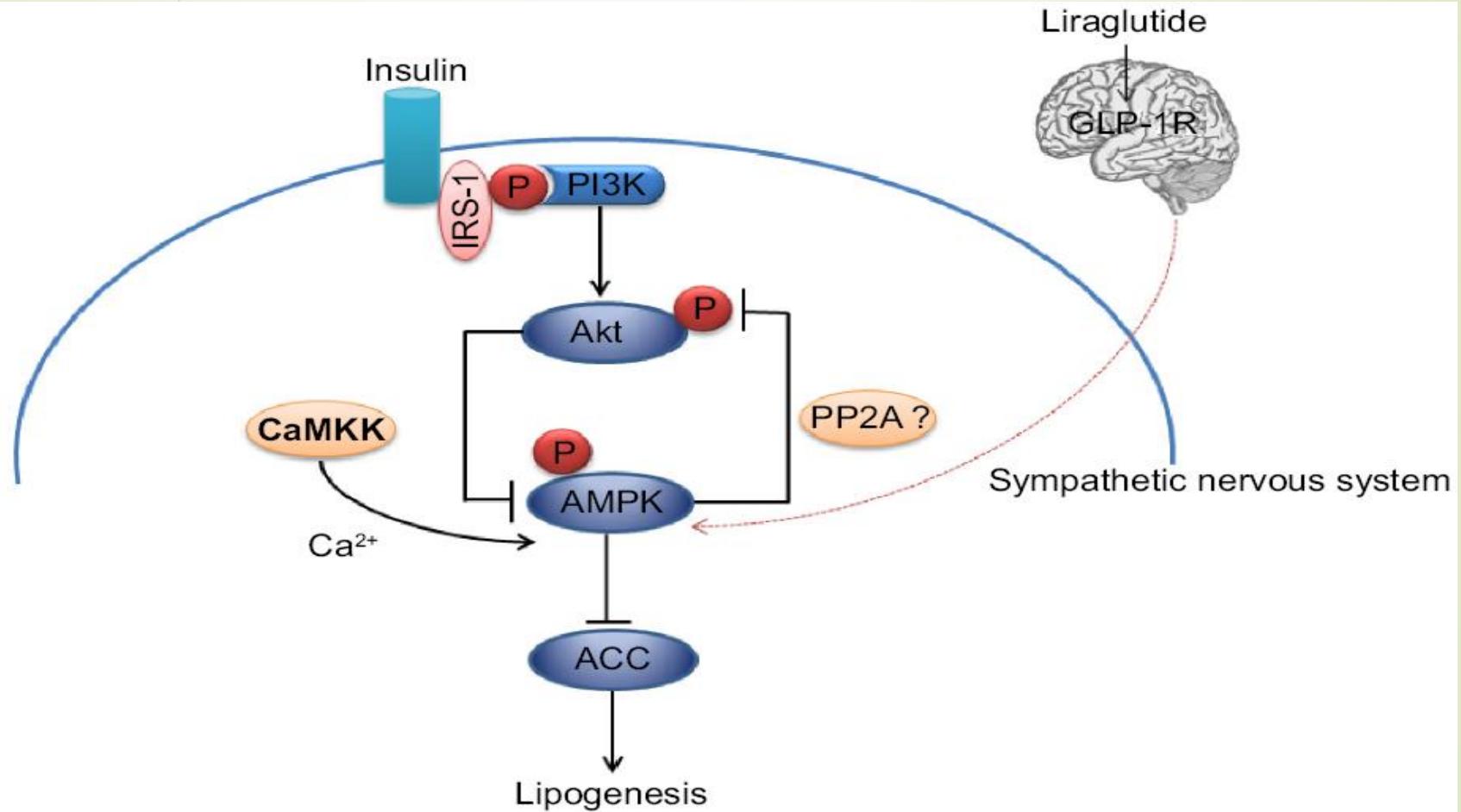


Figure 6 Model of Akt and AMPK signaling network in adipocyte.

Notes: Arrows represent activation, whereas bars represent inhibition.

Table 2 | US-approved antidiabetic drugs most commonly used to treat T2DM

Drug type (examples)	Primary antidiabetic effects	HbA _{1c} lowering capacity (%)	Adverse effects	Refs
Biguanides (metformin)	Alleviate hyperglycaemia and enhance insulin sensitivity by suppressing gluconeogenesis through inhibition of the mitochondrial ETC, glucagon signalling or the glycerophosphate shuttle enzyme	~1–1.5	Lactic acidosis and diarrhoea	89
Insulin therapy	Improves insulin secretion capacity and predictably stabilizes glycaemia	>1.5	Hypoglycaemia and weight gain	90
GLP1R agonists (liraglutide) and exenatide	Increases cAMP to enhance insulin secretion and alleviate hyperglycaemia. Delays gastric emptying. Suppresses secretion of glucagon	1.5	Nausea, transient gastrointestinal effects and pulse increases	91,92
TZDs (pioglitazone and rosiglitazone)	Activate PPAR γ –RXR heterodimerization. Block CDK5-mediated PPAR γ phosphorylation. Increase insulin sensitivity and glucose disposal	Ser273		Bone fracture, CVD risk, fluid retention, weight gain and congestive heart failure
SGLT2 inhibitors (canagliflozen and empagliflozin)	Alleviate hyperglycaemia by blocking kidney glucose reabsorption. Increase urinary glucose excretion	~0.6–0.8	Diabetic ketoacidosis and urinary tract infections	95,96, 100
Sulfonylureas (glyburide, glipizide and glimepiride)	Enhance insulin secretion by binding to K _{ATP} channels on pancreatic β -cells. Suppress hepatic gluconeogenesis	~1–1.5	Hypoglycaemia and weight gain	90
Meglitinides (repaglinide and nateglinide)	Increase insulin secretion by binding to K _{ATP} channels on β -cells	~1	Hypoglycaemia and weight gain	97
DPP4 inhibitors (sitagliptin and saxagliptin)	Enhance endogenous GLP1 levels and insulin secretion. Suppresses glucagon secretion	~0.6–0.8	Upper respiratory infections	98
α -glucosidase inhibitors (acarbose and miglitol)	Reduce blood glucose levels by inhibiting the enzymes that digest carbohydrates	~0.8	Gastrointestinal symptoms and diarrhoea	99

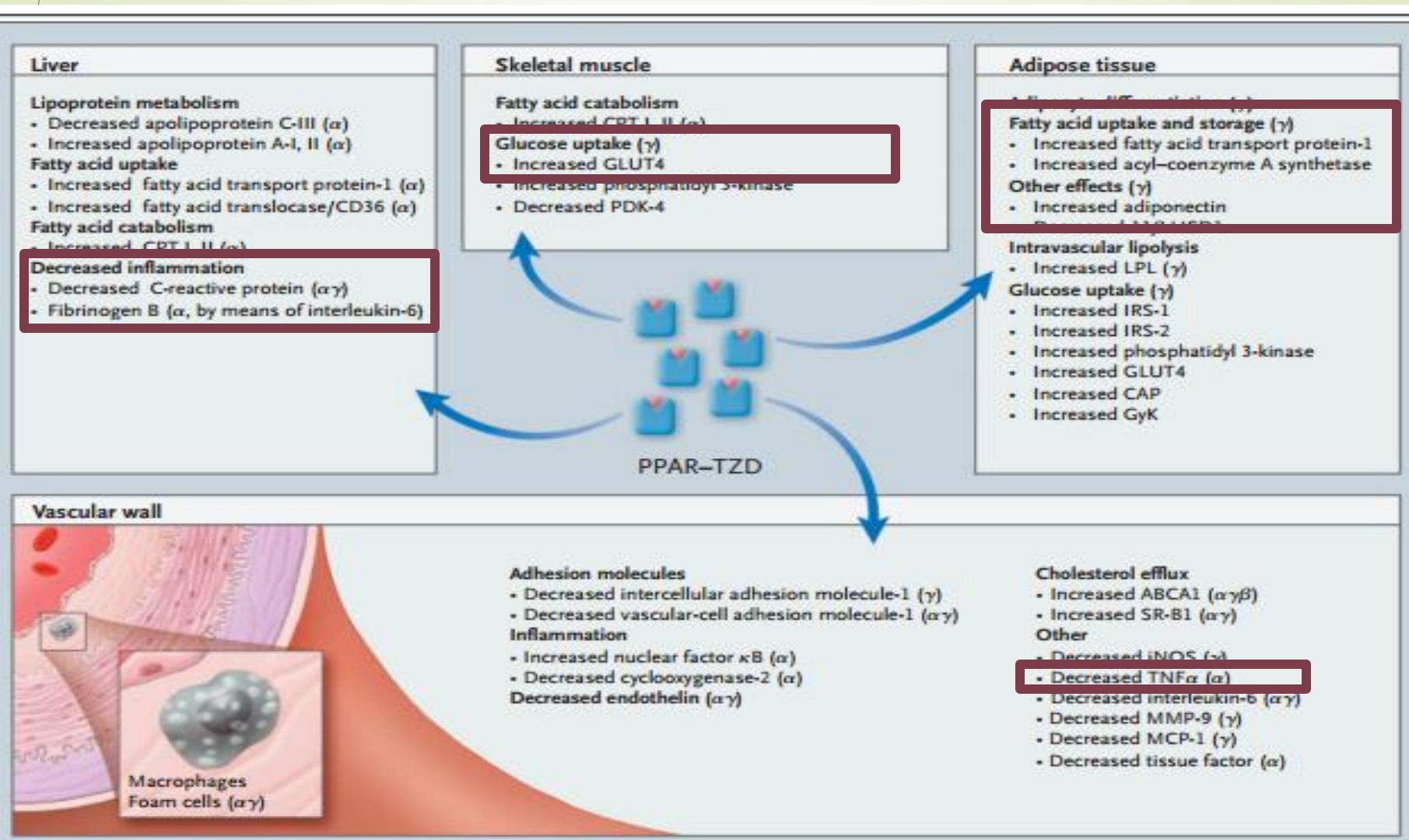
cAMP, cyclic AMP; CDK, cyclin-dependent kinase; CVD, cardiovascular disease; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; ETC, electron transport chain; GLP1, glucagon-like peptide 1; GLP1R, GLP1 receptor; HbA_{1c}, glycated haemoglobin; K_{ATP} channels, ATP-sensitive potassium channels; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RXR, retinoid X receptor; SGLT2, sodium–glucose cotransporter 2; T2DM, type 2 diabetes mellitus.

Habilidade de perder 300 a
400Kcal /dia na urina

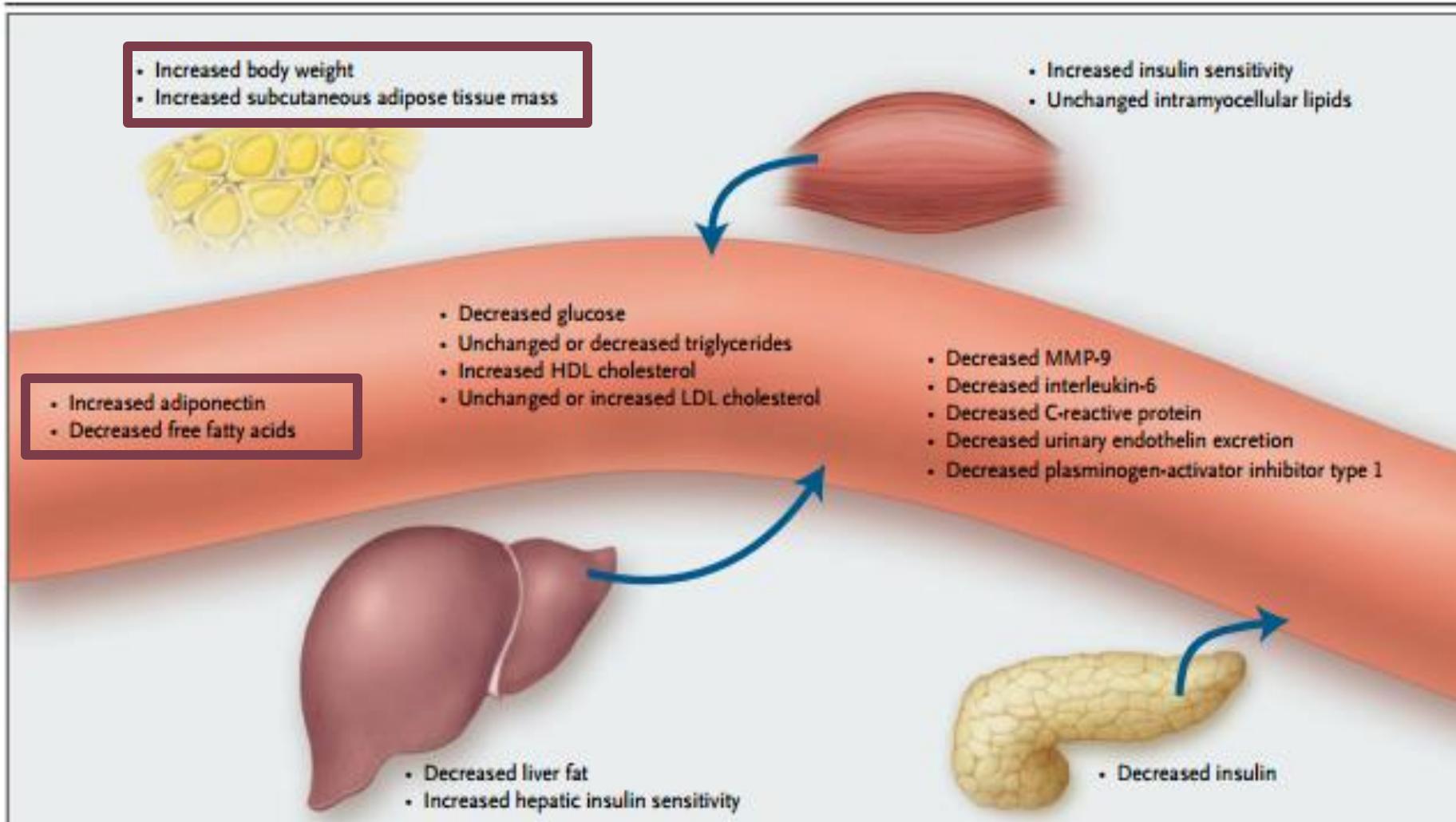
PPAR γ

- ▶ PPAR γ é expresso abundantemente no tecido adiposo, mas é encontrado também no pâncreas, endotélio vascular e macrófagos;
- ▶ Tiazolidinediona (TZD) aumentou o número de pequenos adipócitos e a massa adiposa subcutânea em estudos animais;
- ▶ No WAT e BAT, possui função dominante nas vias reguladoras da adipogênese (diferenciação), nas vias lipolíticas e na sensibilidade a insulina.

Tiazolidinediona



TZD em humanos



SGLT2

- ▶ A inibição de SGLT2 promove glicosúria por bloquear reabsorção de glicose no túbulo renal proximal → aumenta a eliminação de glicose e melhora o hiperglicemias;
- ▶ Perda 300 a 400Kcal/dia na urina;
- ▶ Compensação com o aumento da ingestão de alimentos;
- ▶ DM2 com alto risco de eventos cardiovasculares → inibidores SGLT2 → redução de eventos cardiovasculares.

Adipocinas

Table 3 | Potential therapeutic strategies and agents under development for the treatment of obesity-associated T2DM

Agent class	Compound name (company)	Mechanism of action or key metabolic effect	Developmental status	Refs
Adipokines				
Leptin analogues	Metreleptin (Aegerion Pharmaceuticals)	Increase energy expenditure via JAK-STAT3	Approved for congenital or acquired lipodystrophy. Phase II for obesity	115–126
Adiponectin and adiponectin receptor agonists	AdipoRon (University of Tokyo)	Stimulate ceramidase activity via ADIPOR1 and/or ADIPOR2	Pre-clinical	131–137
PAHSAs	NA (Harvard Medical School)	May enhance gut GLP1 secretion through GPR120	Pre-clinical	139
FGF21 Analogues	LY2405319 (Eli Lilly) and PF-05231023 (Pfizer)	Lower glucose and lipids	Phase I, discontinued owing to adverse effects	155,156
Human recombinant BMP7	OP1 (Olympus Biotech)	Suppress appetite through mTOR pathway	OP1 is approved for bone surgery. Pre-clinical for obesity and T2DM	167–170
IL-1R antagonists and anti-IL-1 β antibodies	Anakinra (Amgen) and canakinumab (Novartis)	Improve glycaemia and β -cell function	Approved for RA (Anakinra), CAPS, arthritis and SJIA. Pre-clinical for obesity and T2DM	171–176

Leptina

- ▶ Concentração diretamente proporcional a massa gorda;
- ▶ Obesidade → resistência a leptina caracterizada por uma ruptura na sinalização hipotalâmica e falha no transporte de leptina na barreira hematoencefálica;
- ▶ Ativa as vias JAK2-STAT3 que aumenta o dispêndio de energia, promove saciedade e auxilia a reduzir o peso corporal.
- ▶ A infusão de leptina associada a insulina promoveu o escurecimento do WAT.

Leptina

- ▶ Tratamento exógeno de leptina recombinada em obesos com baixa produção de leptina → ↑ saciedade, ↓ peso corporal;
- ▶ Melhorou a produção de adiponectina e ↓ lesões ateroscleróticas em modelos de camundongos hipercolesterêmicos;
- ▶ Restrição calórica e perda de peso → ↑ leptina e promove uma variedade de adaptações comportamental.

Adipocinas

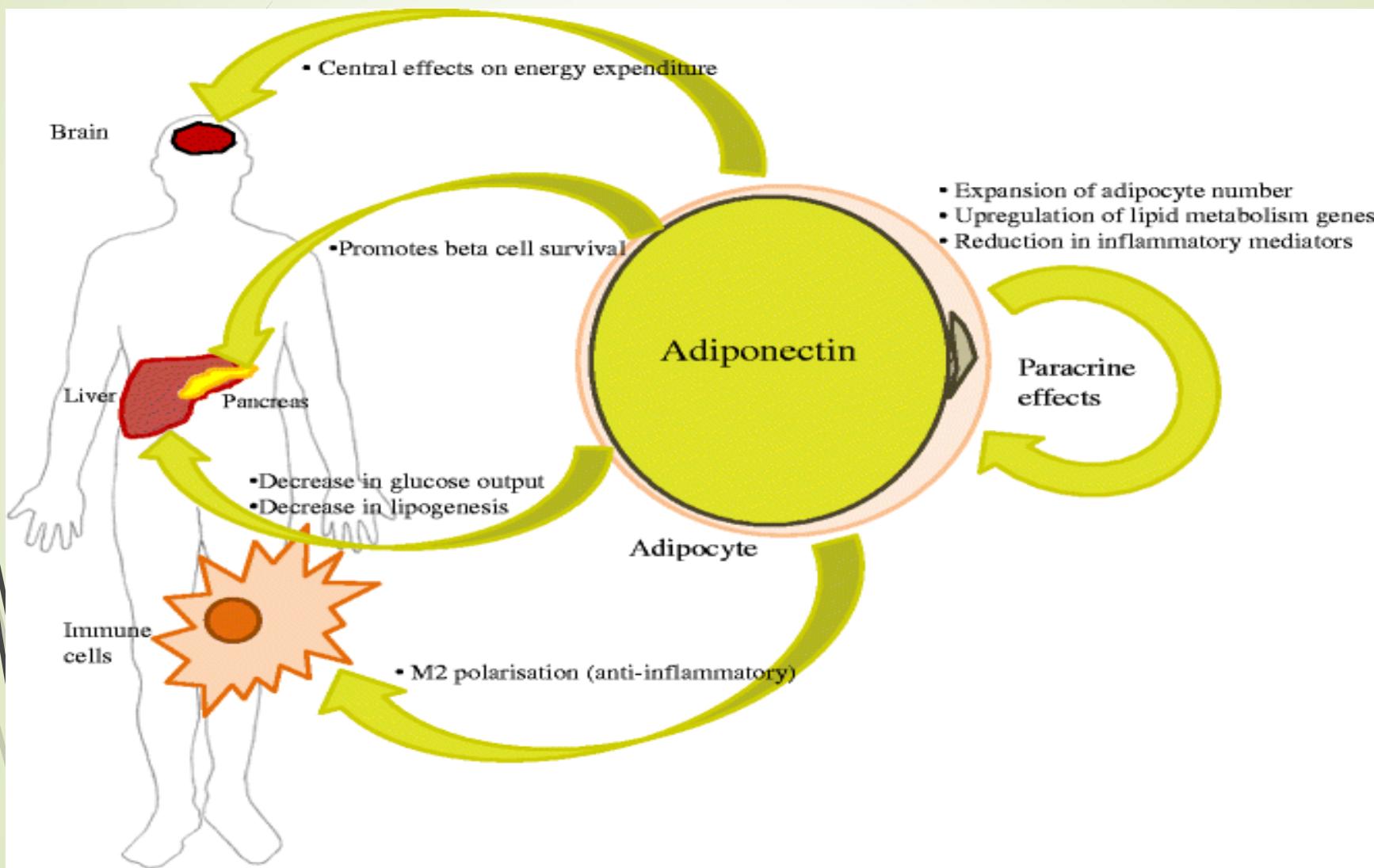
Table 3 | Potential therapeutic strategies and agents under development for the treatment of obesity-associated T2DM

Agent class	Compound name (company)	Mechanism of action or key metabolic effect	Developmental status	Refs
Adipokines				
Leptin analogues	Metreleptin (Aegerion Pharmaceuticals)	Increase energy expenditure via JAK-STAT3	Approved for congenital or acquired lipodystrophy. Phase II for obesity	115–126
Adiponectin and adiponectin receptor agonists	AdipoRon (University of Tokyo)	Stimulate ceramidase activity via ADIPOR1 and/or ADIPOR2	Pre-clinical	131–137
PAHSAs	NA (Harvard Medical School)	May enhance gut GLP1 secretion through GPR120	Pre-clinical	139
FGF21 Analogues	LY2405319 (Eli Lilly) and PF-05231023 (Pfizer)	Lower glucose and lipids	Phase I, discontinued owing to adverse effects	155,156
Human recombinant BMP7	OP1 (Olympus Biotech)	Suppress appetite through mTOR pathway	OP1 is approved for bone surgery. Pre-clinical for obesity and T2DM	167–170
IL-1R antagonists and anti-IL-1 β antibodies	Anakinra (Amgen) and canakinumab (Novartis)	Improve glycaemia and β -cell function	Approved for RA (Anakinra), CAPS, arthritis and SJIA. Pre-clinical for obesity and T2DM	171–176

Adiponectina

- ▶ Melhora a sensibilidade a insulina, anti-apoptótico e anti-inflamatório;
- ▶ Receptor - AdipoR1 expresso principalmente no músculo esquelético, e AdipoR2, que sinaliza preferencialmente no fígado.
- ▶ Regulação → níveis circulantes são reforçados durante condições favoráveis metabolicamente, e são reduzidos durante condições metabolicamente adversas;
- ▶ Sinaliza por meio do eixo FGF21-adiponectina-ceramida para aumentar o gasto de energia e ação da insulina.

Adiponectina



Adiponectina

- ▶ Meia-vida curta (no soro de 40-60 minutos em camundongos);
- ▶ Administração de quantidades substanciais pode não ter o custo benefício interessante;
- ▶ Mais ativa em forma quaternária;
- ▶ A tendência da adiponectina é favorecer o ganho de peso quando administrada em excesso → potencializar o seu uso é uma terapia recombinada;
- ▶ Efeitos colaterais → densidade mineral óssea reduzida, dano tecidual ventricular esquerdo (hipertrofia) e afeta a fertilidade.

Adipocinas

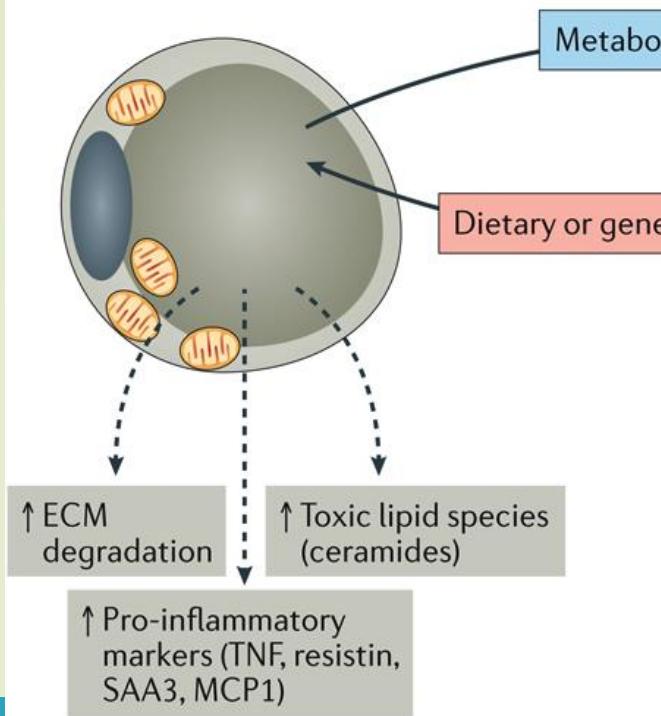
Table 3 | Potential therapeutic strategies and agents under development for the treatment of obesity-associated T2DM

Agent class	Compound name (company)	Mechanism of action or key metabolic effect	Developmental status	Refs
Adipokines				
Leptin analogues	Metreleptin (Aegerion Pharmaceuticals)	Increase energy expenditure via JAK-STAT3	Approved for congenital or acquired lipodystrophy. Phase II for obesity	115–126
Adiponectin and adiponectin receptor agonists	AdipoRon (University of Tokyo)	Stimulate ceramidase activity via ADIPOR1 and/or ADIPOR2	Pre-clinical	131–137
PAHSAs	NA (Harvard Medical School)	May enhance gut GLP1 secretion through GPR120	Pre-clinical	139
FGF21 Analogues	LY2405319 (Eli Lilly) and PF-05231023 (Pfizer)	Lower glucose and lipids	Phase I, discontinued owing to adverse effects	155,156
Human recombinant BMP7	OP1 (Olympus Biotech)	Suppress appetite through mTOR pathway	OP1 is approved for bone surgery. Pre-clinical for obesity and T2DM	167–170
IL-1R antagonists and anti-IL-1 β antibodies	Anakinra (Amgen) and canakinumab (Novartis)	Improve glycaemia and β -cell function	Approved for RA (Anakinra), CAPS, arthritis and SJIA. Pre-clinical for obesity and T2DM	171–176

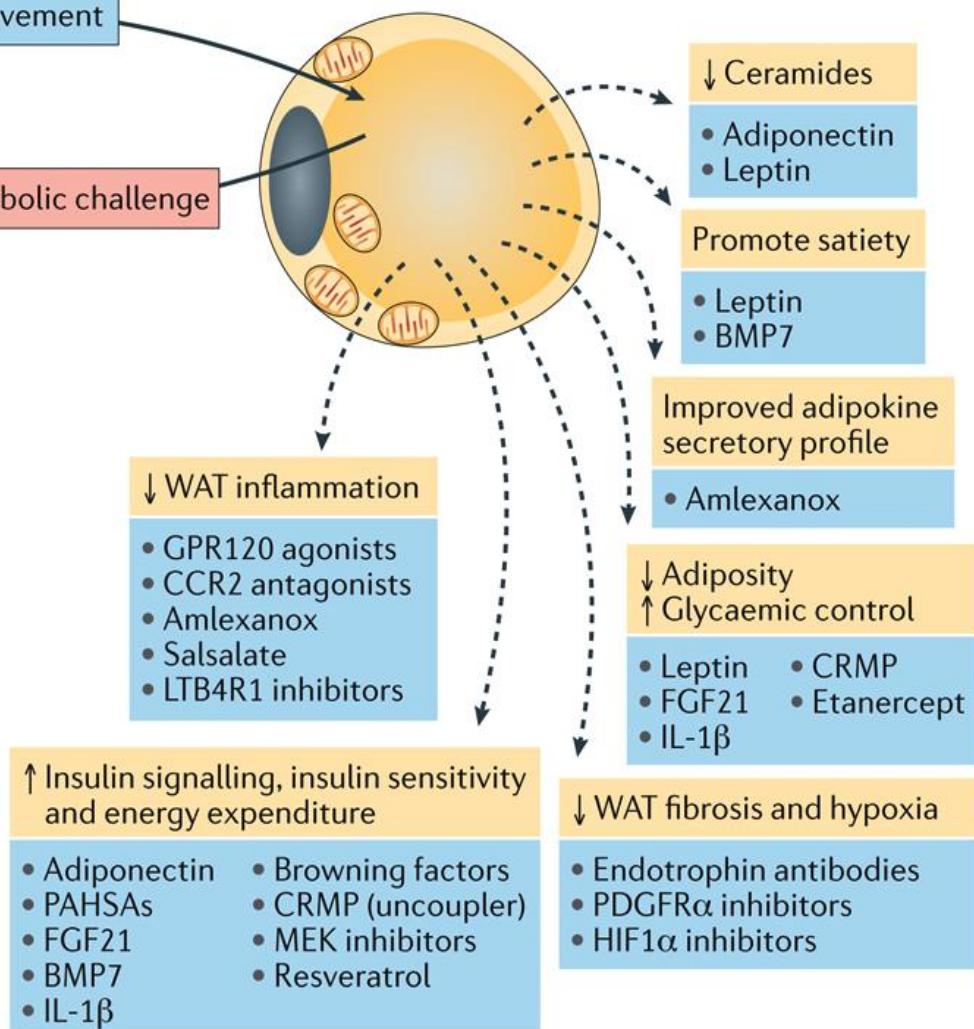
FGF21

- ▶ Hormônio catabólico largamente sintetizado no fígado, e no WAT, BAT, músculo esquelético e pâncreas;
- ▶ Camundongos nocaute (ob/ob e db/db) → beta oxidação, aumento o dispêndio de energia e reduziu os níveis de glicose, melhorou a sensibilidade a insulina, o perfil de colesterol e auxiliou na perda de peso;
- ▶ Administração de FGF21 reduziu a preferencia por doce e álcool por sinalização → níveis centrais de dopamina;
- ▶ Promover de 'beiging' de WAT por indução de mitocondrial → UCP1;
- ▶ Análogos LY2405319 → declínio da fertilidade e ↑dos níveis de cortisol.

a Unhealthy adipocyte



b Healthy adipocyte



Current WAT-directed therapies:

- PPAR γ agonists (TZDs)
- Diet
- Exercise

Browning

- ▶ Humanos tem aproximadamente 50 a 80g de BAT → 50g pode proporcionar um gasto de até 20% da ingestão calórica;
- ▶ BAT expressa altos níveis de GLUT4 que estimula a captação de glicose pela insulina;
- ▶ Medicamentos  → derivados de catecolamina e hormônio da tireoide;
- ▶ A noradrenalina → efeitos secundários cardiovasculares, e doses suprafisiológicas de hormônios tiroídianos pode causar morbidade;
- ▶ O frio pode ser um bom ativador (2horas por dia em 19°C por 6 semanas), causou uma redução significativa da massa gorda corporal em humanos.

Browning

- Em humanos o tratamento com epinefrina melhora o dispêndio de energia, mas não ativa BAT. Maiores doses parecem ativar BAT, porém aumentar a PA.
- Vários medicamentos conhecidos influenciam a formação BAT e Beige incluindo TZDs, BMP7, FGF21, adiponectina, macrófagos alternativamente ativados e eosinófilos que induzem o aumento IL4.;
- IL-4 e IL-13, que em conjunto ativa a sinalização β -adrenérgico e termogênese.

Discussão

- ▶ Tratamentos acoplados ao SNC pode levar à depressão e outros efeitos colaterais neurológicos indesejáveis;
- ▶ Alvos periféricos, como tecido adiposo representa uma alternativa de tratamento para a manipulação das vias centrais;
- ▶ Armazenar lipídios em um tecido especializado (forma protetora), ao invés de depositar o excesso em outros tecidos que são sujeitos a efeitos colaterais.



Tratamentos para a obesidade

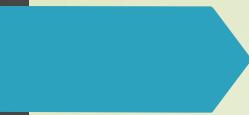
- ➡ Farmacológico
- ➡ Dietético
- ➡ Cirúrgico

Tratamento

Calorias habitual	Redução 500 a 1000 kcal/dia do
Gordura totais	20- 30% das kcal/dia totais
Saturadas	7 a 10% das kcal/dia totais
Mono Ins	até 15% das kcal/dia totais
Poli Insaturada	até 10% das kcal/dia totais
Colesterol	Menos que 300 mg/dia
Proteína	Cerca de 15% das kcal/dia totais
Carboidratos	55% ou mais das kcal/dia totais
Cloreto de sódio	6 g de NaCl/dia (ou 2,4 g de sódio)
Cálcio	1000 a 1500 mg/dia
Fibra	20 a 30 g/dia

Adolescentes

- Para adolescentes com estirão puberal completo pode ser recomendado uma perda de 0,5kg/semana
- Para maiores de 7 anos a redução deve ser de aproximadamente 108kcal/dia, o que leva a uma perda de 450g/mês.
- A velocidade de crescimento deve ser monitorada.

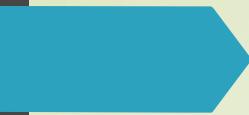


Recomendações

- O consumo de gordura não aproximadamente 30% do VET;
- De 7% a 10% de saturada e deve evitar gordura trans;
- O consumo de sódio deve ser limitado à 2.400mg/dia;

Orientações nutricionais

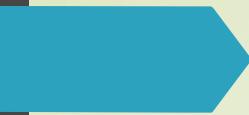
- Não proibir o consumo de alimentos;
 - Organizar os horários de refeições;
 - Diminuir a quantidade de alimentos calóricos, gordurosos e frituras;
 - Elevar o consumo de frutas e demais vegetais;
-
- Ref: Manual da Sociedade Brasileira de Pediatria



Dietas de muita baixa caloria

~10kcal/kg de peso

- Dietas de baixíssimas calorias, com 400 a 800 kcal por dia, produzem perda de peso maior em curto prazo, em comparação às dietas de baixas calorias.;
- Pode acometer perda de massa magra;
- Em longo prazo, no período de um ano, a perda de peso é similar;
- Não proporcionam mudanças de hábitos alimentares e comportamentais.



Dietas pobres em carboidratos e ricas em proteínas e gorduras

- **Caracterizadas por serem compostas de:**
 - 55% a 65% de gordura,
 - menos de 20% de carboidratos, até 100 g ao dia, e
 - 25% a 30% de proteínas.
- A mais famosa delas é a do Dr. Atkins.

From: **Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone Diets for Weight Loss and Heart Disease Risk Reduction: A Randomized Trial**

JAMA. 2005;293(1):43-53. doi:10.1001/jama.293.1.43

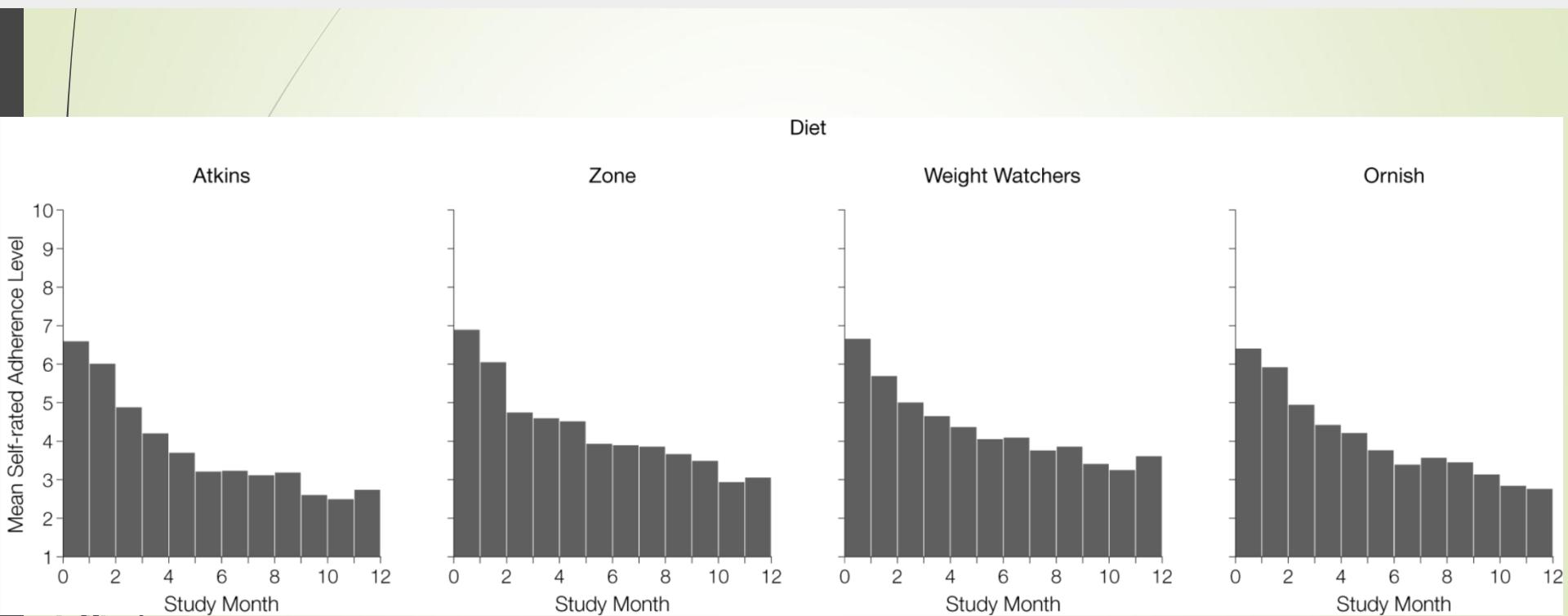


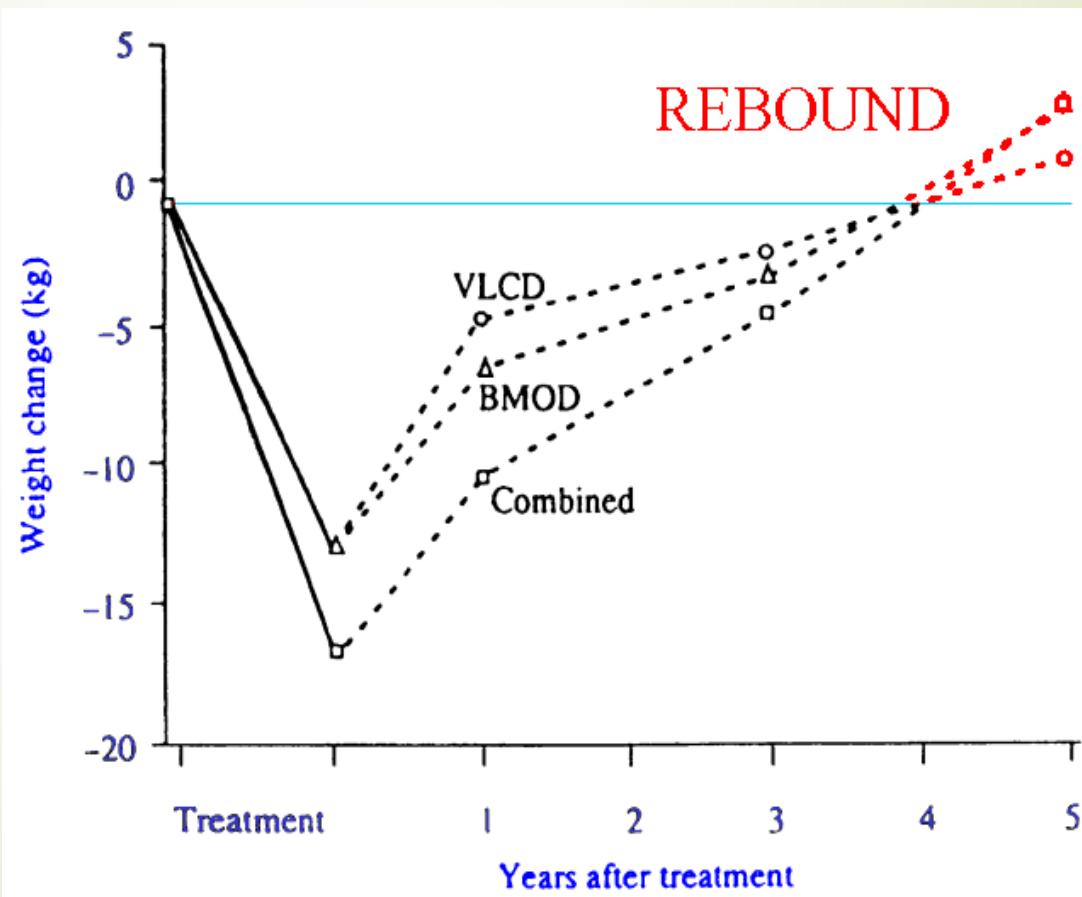
Figure Legend:

Possible range of self-rated adherence level was from 1 (none) to 10(perfect). Baseline values were carried forward in cases of missing data. Range of standard deviation for all 4 diet groups was from 1.9 to 3.5.

Adesão ao tratamento dietético



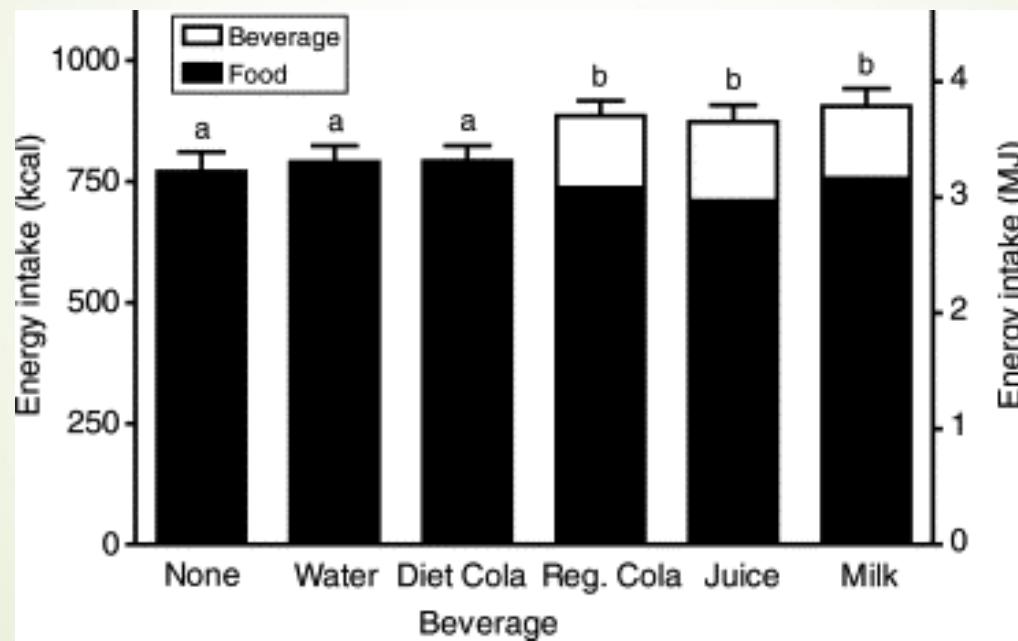
Aproximadamente apenas 20% dos indivíduos mantêm a perda de peso em 5 anos.



Fast food X supersize



O consumo de bebidas calóricas ou não calóricas junto com a refeição afeta a ingestão de energia?



Beber líquidos durante a refeição engorda??

Alimentos sólidos

Alimentos líquidos

Saciedade

Ausência da mastigação?
Influências cognitivas: Sede vs fome?

Alimentos líquidos têm um menor efeito sobre a saciação

Dieta de 2000kcal – maçã: 2h/ suco de maçã: 18 min

Saciação = diminuição do volume de alimentos ingeridos em uma refeição

Causas: consumo alimentar....

Pq controlar a ingestão alimentar é tão difícil??

Quando comer?

O que comer?

Quanto comer?

Questões pré-determinadas

Decidias em nível subconsciente

Fatores determinantes dessas escolhas

Homeostáticos

Demanda energética corporal

Não homeostáticos

Experiência

Hábitos

Oportunidade, estresse, ritmo biológico

Situação sócio-econômica

Thank you!



Referencias

- ▶ Owen, B. M. et al. FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss. *Cell Metab.* 20, 670–677 (2014).
- ▶ Cypess, A. M. et al. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab.* 21, 33–38 (2015).
- ▶ Perry, R. J. et al. Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver- targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metab.* 18, 740–748 (2013).
- ▶ Sun, K., Tordjman, J., Clement, K. & Scherer, P. E. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab.* 18, 470–477 (2013).
- ▶ Lee, M. J., Wu, Y. & Fried, S. K. Adipose tissue heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Mol. Aspects Med.* 34, 1–11 (2013).