

OBESIDADE E O HIPOTÁLAMO

OBESITY AND THE HYPOTHALAMUS

Paulo Roberto Ferrari Mosca^{1,2}, Patrícia Pelufo Silveira^{1,2}

RESUMO

Revista HCPA. 2013;33(3/4):248-256

1 Departamento de Pediatria,
Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

2 Serviço de Pediatria, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre.

Contato:

Paulo Roberto Ferrari Mosca
moscaprf@terra.com.br
Porto Alegre, RS, Brasil

A obesidade é hoje um grande problema de saúde pública. Este artigo revisa o papel do hipotálamo na obesidade, em especial a dos neurônios NPY/AGRP, POMC/CART, da área lateral e dos núcleos paraventricular e ventromedial do hipotálamo, e as conexões com a via corticolímbica.

Palavras-chave: Neuroendocrinologia; obesidade; hipotálamo

ABSTRACT

Obesity is currently a major public health problem. This article reviews the role of the hypothalamus in obesity, with special reference to the NPY/AGRP and POMC/CART neurons, located in the lateral hypothalamic area and in the paraventricular and ventromedial nuclei. We also review these neurons' connections to the cortical-limbic pathway.

Keywords: Neuroendocrinology; obesity; hypothalamus

O aumento na disponibilidade de alimentos palatáveis e o desfavorecimento de condições para prática da atividade física nos países desenvolvidos ajudou a que, na primeira década do novo milênio, a obesidade entre humanos se tornasse um grande problema de saúde pública pela sua associação com diabetes melito, doença cardiovascular e comorbidades. Embora este aumento tenha desacelerado recentemente nos países mais desenvolvidos (1), o problema é exacerbado pela falta de um tratamento efetivo (2), exceto a cirurgia bariátrica com seus riscos (3).

Embora muitos fatores contribuam para o ganho de peso, comer persistentemente em excesso em relação às necessidades energéticas diárias

tem um papel etiológico relevante (4). Mas alguns indivíduos parecem ser muito resistentes ao ganho de peso, enquanto outros são mais sensíveis, o que leva a postular uma certa variabilidade na robustez dos mecanismos homeostáticos contra desequilíbrios energéticos gerados pela supernutrição (5). Como os mamíferos desenvolveram mecanismos gerados por balanço energético positivo para adaptação a ambientes com alimentos escassos, foi sugerido (hipótese da parcimônia genética) que, no meio obesogênico moderno, estes caminhos anabólicos fossem subjacentes ao excessivo ganho de peso nos obesos (6). Essa hipótese, entretanto, é modulada pelo fato de que mamíferos levados a comer *ad libitum* em geral não desenvolvem obesidade, mesmo quando a dieta é hipercalórica.

Daí mamíferos resistem à obesidade pela ativação de mecanismos adaptativos (7,8), ou seja, eles parecem ter um *set point* para o peso corporal e mecanismos para defesa são ativados quando o cérebro detecta mudanças no estado na energia corporal.

Os esforços de pesquisa na era pós-descoberta da leptina focaram no “cérebro metabólico”, identificando alguns circuitos neuronais no hipotálamo e no cérebro posterior e, em menor escala, no “cérebro emocional e cognitivo”. A atividade destes neurônios cerebrais relevantes para o metabolismo é afetada por várias substâncias secretadas por células endócrinas especializadas do tecido adiposo, pâncreas, estômago e intestino, tais como leptina (secretada pelos adipócitos), insulina (secretada pelo pâncreas), peptídeo YY (similar ao glucagon) e oximodulina (produzidos pelo intestino), grelina (secretada pelo estômago e intestino delgado). Ao mesmo tempo, o cérebro também responde a flutuações de metabólitos circulantes, tais como glicose, ácidos graxos e aminoácidos, bem como a *inputs* do sistema simpático-parassimpático.

O que se segue é uma atualização sobre o papel dos neurônios hipotalâmicos na homeostasia da massa corporal. Contudo, deve ser lembrado, inicialmente, que sensores e receptores a moléculas nutricionalmente relevantes estão localizados em todas as áreas cerebrais. Em segundo lugar, a presença de receptores para um certo hormônio leva ao local de sua ação; mas como alguns peptídeos hormonais são também secretados pelo cérebro, torna-se difícil a distinção das duas fontes de ligantes e seus locais específicos de ação: o GLP-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon) é tanto produzido no baixo intestino, como por neurônios na medula com projeção para o hipotálamo e receptores nestas duas áreas nervosas. Em terceiro lugar, deve também ser lembrado que a maioria das moléculas relevantes para o balanço energético usa sistemas específicos de transporte para cruzar a barreira hematoencefálica, mas há vários “buracos” aí, com ênfase na eminência mediana do hipotálamo e na área postrema na medula oblongada (9,10).

NEURÔNIOS NPY/AGRP E POMC/CART DO HIPOTÁLAMO

O hipotálamo humano é classicamente dividido da seguinte forma: a) porção anterior com região medial com núcleos medial pré-óptico,

supraóptico, paraventricular, hipotalâmico anterior e supraquiasmático; e região lateral com núcleos lateral pré-óptico e lateral; b) porção tuberal com região medial com núcleos hipotalâmico dorsomedial, ventromedial e arqueado; região lateral com núcleos lateral e tuberal lateral; e c) porção posterior com região medial com núcleos mamilar posterior e lateral (11).

Destes núcleos, o mais discutido na literatura científica sobre obesidade é o arqueado. Nele, em uma subpopulação de 3.000 neurônios, três neuropeptídeos anoréticos são coexpressos: pro-ópio-melanocortina (POMC) (precursor do hormônio adrenocorticotrófico - ACTH e das melanocortinas na hipófise), peptídeo semelhante à galanina e peptídeo relacionado à cocaína e à anfetamina (CART); em outra subpopulação, dois neuropeptídeos orexígenos são coexpressos: neuropeptídeo Y (NPY ou PYY4) e proteína relacionada ao gene cutia (AGRP). O núcleo arqueado ainda produz β -endorfina, dinorfina, encefalina, galanina, grelina, GHRH (hormônio liberador do hormônio do crescimento), neuromedina U e somatostatina. Todos estes peptídeos agem em outros neurônios, com receptores específicos (11).

Os neurônios do circuito neuronal hipotalâmico NPY/AGRP e POMC/CART estão envolvidos na regulação do balanço energético como integradores primários das várias informações nutricionais (12). Ambas as populações são direta e diferencialmente sensíveis não só à leptina circulante, mas também a outros hormônios circulantes, como à insulina, à grelina e ao hormônio anorético PYY secretado pelo intestino (13), assim como a glicose, ácidos graxos e aminoácidos circulantes (14-16). O nível de leptina no plasma é relativamente insensível à ingestão de comida e a secreção de insulina aumenta rapidamente depois da alimentação: leptina regula apetite a longo prazo e insulina em curto prazo (17).

A via metabólica intracelular que media os efeitos desses vários hormônios, metabólitos e transmissores junto com as mudanças na excitabilidade neuronal, na expressão de peptídeos e na conectividade sináptica fornecem o substrato para os processos integrativos. Assim, a leptina liga-se a vários caminhos intracelulares, incluindo os associados com AMPc (adenosina monofosfato cíclico), MAPK (proteína cinase ativada por mitógeno), STAT3 (tradutor de sinal e ativador de transcrição 3) e PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase) (18-31). A leptina inibe a síntese e a produção do

NPY no hipotálamo, mas seu efeito sobre o peso corporal é só em parte explicado por essa ação, existindo outros sistemas que possuem controle sobreposto sobre a ingestão de comida e ao gasto energético (32).

AAMPK, uma cinase ativada por elevada relação AMP-ATP, indica depleção de energia celular (33), estimula o apetite (34), parece ser importante no sensorial dos neurônios POMC e AgRP, mas não para efeitos da leptina (35). mTOR (alvo da rapamicina de mamíferos), outro sensor de energia envolvido na regulação hipotalâmica do balanço energético, é importante na capacidade dos aminoácidos em suprimir a fome, regular a expressão de neuropeptídeos e contribuir para a ação da leptina e da insulina (15,36); mTOR pode assim ser um local de convergência para o sensorial hormonal e nutricional.

A sinalização do receptor de leptina (LEPR) nos neurônios POMC é requerida para o balanço energético normal (37); esta sinalização do LEPR envolve reguladores positivos, tais como SHP2 (proteína tirosina fosfatase 2) e SIRT1 (sirtuína 1) e reguladores negativos como SOCS-3 (supressor da sinalização de citocinas-3) e PTP1B (proteína tirosina fosfatase 1B) (8,38,39), mas a ação da leptina envolve também outras populações neuronais, de tal forma que os neurônios POMC parecem ter aí um papel só marginal. Da mesma forma, os neurônios POMC são importantes, mas dispensáveis, no controle do balanço da glicose (40). Outros sinalizadores bioquímicos nos neurônios POMC subjazem à alimentação coordenada, tais como serotonina (41).

O neurocircuito hipotalâmico discutido anteriormente (NPY/AgRP e POMC/CART) aparece como chave para a homeostase energética e para o desenvolvimento da obesidade, com manipulação de seus componentes. Este circuito regula o peso e a adiposidade corporal como um regulador flexível que pode aprender da experiência passada e se adaptar a fatores ambientais cambiantes. Esta flexibilidade parece determinada por dois mecanismos presentes na evolução das espécies: se ao nível da evolução, é provável que, em algumas populações, foram selecionados genes que otimizaram a eficiência deste sistema (42), também é razoável supor que a pressão evolucionária reduziu o limite superior da adiposidade e do peso corporal (43).

Os neurônios NPY/AgRP e POMC/CART interagem em vários níveis, tais como a inibição de neurônios POMC através de axônios colaterais

locais dos neurônios NPY (44). Como neurônios NPY produzem GABA, se ativados, eles inibem os neurônios POMC através de receptores NPY1 e GABAA (45). Na ausência de inibição recíproca de neurônios NPY por neurônios POMC, este arranjo pode significar um sistema de segurança para proteger a alimentação como um modo *default* de ação (45).

Outra via pela qual os neurônios POMC e AgRP possuem efeitos opostos no balanço energético (46) é que o α -MSH (hormônio alfa estimulador de melanócitos, secretado pelos neurônios POMC) ativa e AgRP inibe os receptores 3 e 4 da melanocortina (MC3R e MC4R); como consequência, α -MSH suprime fome e ganho de massa corporal, onde AgRP promove balanço energético positivo (47). Mas também os neurônios POMC e AgRP são diversamente regulados por leptina: a leptina estimula neurônios POMC através do potencial de ação (leptina despolariza e aí aumenta a frequência de descarga dos neurônios POMC) (18) e, no nível transcricional, sinalização de LEPR induz expressão do gene POMC (39,48). Em contraste, leptina inibe neurônios AgRP por falta de sinalização do LEPR ou quando hipoleptinemia, induzida por jejum, acarreta aumento do níveis do mRNA do gene AGRP, um efeito que é reversível pela administração de leptina exógena (49,50). Ainda não se sabe se a leptina diretamente hiperpolariza e diminui a descarga de neurônios AgRP. A ablação de neurônios AgRP em macacos adultos acarreta anorexia (51), daí os neurônios AgRP serem metabolicamente relevantes, residindo em um ambiente considerado, previamente, como centro de saciedade. E neurônios que coexpressam MC4R e SIM1 (homólogo I do gene *mind* de *Drosophila*) mediam efeitos anoréxicos induzidos por sinais de melanocortina central (52).

Um outro nível de interação entre os neurônios NPY/AgRP e POMC/CART ocorre nos neurônios-alvo, porque as projeções dos neurônios NPY/AgRP e POMC/CART convergem em locais comuns, dentro e fora do hipotálamo. Isso será visto a seguir.

NEURÔNIOS DE SEGUNDA ORDEM

A análise das projeções dos neurônios NPY/AgRP e POMC/CART mostra uma conservação dos circuitos neuroanatômicos, do *zebrafish* aos mamíferos (53), atestando a sua importância.

Um local importante de projeção dos neurônios

NPY/AgRP e POMC é composto pelos neurônios de segunda ordem na área hipotalâmica lateral/perifornical e no núcleo paraventricular do hipotálamo. Estas duas regiões são associadas à regulação do aporte de alimentos e ao *output* autonômico e cada uma delas contém vários neurônios que expressam neuropeptídeos associados com o controle do balanço energético; daí o *input* dos neurônios NPY/AgRP parece ser oposto pelo *input* dos neurônios POMC, essa informação sendo integrada com *inputs* de outras áreas cerebrais; esses neurônios então se projetam para neurônios de terceira ordem localizados em várias áreas cerebrais e para a medula espinal (54,55).

Neurônios dentro da área hipotalâmica lateral que recebem *input* diretamente do núcleo arqueado, possuem muitos neuropeptídeos que regulam a alimentação, tais como orexina/hipocretina, hormônio concentrador de melanina (MCH), CART, neurotensina e histamina. Populações específicas de neurônios da área hipotalâmica lateral também expressam receptores da leptina e alguns são sensíveis à glicose. Além disso, esta área também recebe informação de áreas cerebrais associadas com lembrança, motivação, aprendizado e memória e de áreas cerebrais associadas com *inputs* vagais e viscerais, coordenação sensório-motora e vigilância.

A área hipotalâmica lateral possui neurônios que secretam orexinas ou hipocretinas. O sistema orexina comporta os neuropeptídeos orexina-A e orexina-B (que são produtos do mesmo gene *preproorexina*) e seus receptores cognatos tipo 1 e tipo 2 (56). As orexinas levam à saciedade e sua deficiência acarreta obesidade (57,58). Elevando a transmissão de sinais orexigênicos, acarreta supressão do ingresso de alimento e do ganho de peso, em parte pelo aumento da sensibilidade à insulina (59). Daí os neurônios que expressam orexina exercerem ações que são típicas de neurônios de saciedade, mesmo se eles estiverem localizados na área lateral hipotalâmica. Então, em uma perspectiva farmacológica, o desfecho metabólico da estimulação (ou inibição) de neurônios dentro de uma estrutura hipotalâmica é a soma dos eventos ativados pela estimulação (ou inibição) simultânea de neurônios orexigênicos e de saciedade.

Neurônios de segunda ordem do núcleo paraventricular, local de expressão abundante de MC4R (52), estão associados a funções autonômicas e neuroendócrinas. TRH (hormônio

liberador de tireotrofina) e CRH (hormônio liberador de corticotropina) recebem *input* direto de ambos os tipos de neurônios do núcleo arqueado e resposta ao estresse, respectivamente (60), sugerindo uma ligação entre o sistema da melanocortina com a hipófise e seus efetores e alvos, como tireoide e adrenal (61,62).

Em adição à área hipotalâmica lateral e ao núcleo paraventricular do hipotálamo, neurônios POMC/CART do núcleo arqueado também se projetam para outras áreas cerebrais: neurônios POMC sensíveis à leptina projetam-se diretamente em áreas cerebrais associadas com resposta à saciedade e disparo autonômico (55,63).

Desbalanços energéticos são causados por lesão no núcleo hipotalâmico dorsomedial. Ele, como o núcleo arqueado do hipotálamo, a área hipotalâmica lateral, o núcleo hipotalâmico ventromedial e o núcleo hipotalâmico paraventricular, possui neurônios responsivos à leptina (64), mas a assinatura bioquímica desses neurônios ainda é ardilosa. Devido ao fato de que estes neurônios do núcleo dorsomedial são células que agem com sensores metabólicos projetando-se para locais relevantes (núcleos arqueado e paraventricular) (65), provavelmente estes neurônios são importantes para a homeostasia do peso corporal.

OUTROS NÚCLEOS HIPOTALÂMICOS

Neurônios do núcleo ventromedial também são importantes no controle do peso corporal, pois: a) o desenvolvimento aberrante deste núcleo causa obesidade (66), b) a perda de sinalização de LEPR em neurônios que expressam o fator esteroideogênico 1 (um fator de transcrição que é expresso, no cérebro, pelos neurônios deste núcleo) causa obesidade média (7) e c) os neurônios do núcleo ventromedial projetam-se para os neurônios POMC do núcleo arqueado, ativando-os, suprimindo a busca por alimento (67). Daí é provável que os núcleos arqueado e ventromedial constituam uma rede-chave para o balanço energético normal.

O neuropeptídeo nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ) age no núcleo ventromedial estimulando a busca por comida; esta ação se dá através de seu receptor, o qual diretamente inibe estes neurônios: N/OFQ ativa uma GIRK (retificadores internos de canais de K⁺ acoplados à proteína G), sendo sensível à oclusão desta GIRK por agonistas do GABA b (68). Respostas ao N/OFQ são observadas

em cerca de 86% dos neurônios que exprimem LEPR b, de tal forma que N/OFQ age também no LEPR, levando a hiperpolarização reversível da membrana, a qual suprime a excitabilidade neuronal pela elevação do nível de disparo do seu potencial de ação. Este receptor da N/OFQ é um ORL-1 (receptor opioide símile 1), estruturalmente homólogo aos receptores opioides clássicos, mas possuindo afinidades não significativas com os opioides convencionais vigentes (68). N/OFQ age também no núcleo arqueado (69). O programa genético que controla o desenvolvimento do núcleo ventromedial é bastante conservado entre o *zebrafish* e os mamíferos (70).

NÚCLEO ARQUEADO E VIA CORTICOLÍMBICA

Os neurocircuitos que se originam dos sensores primários de energia localizados no núcleo arqueado do hipotálamo estão inseridos em um sistema neuronal maior, que dá suporte à adaptação e à coordenação necessárias às demandas do meio. Animais invertebrados primitivos (como abelhas e formigas) usam estratégias elaboradas de navegação e comunicação para assegurar fontes de alimento e garantir a sobrevivência (71,72). As experiências com alimentos são recordadas, sugerindo que as representações dessas experiências envolvem o córtex orbitofrontal, uma área que recebe informação de todas as modalidades sensoriais; essas representações contêm atributos como forma, cor, sabor, cheiro, bem como ligações com tempo, localização, contexto social, custo e recompensa (73). O córtex orbitofrontal tem conexões com outras áreas corticais, em especial a formação hipocampal e amígdala (73).

O valor hedônico de um estímulo alimentar tem uma forma primitiva de expressão, dita “face de alegria” ou reação hedônica que ocorre nos roedores, nos primatas e em humanos quando frente a sabor doce (74). Isso parece utilizar o sistema, bem distribuído, do receptor *mu* opioide e do receptor canabinoide (75). Como a reação hedônica é observada em ratos descerebrados e em recém-nascidos anencéfalos humanos, os

circuitos neurais do paleocérebro parecem ser suficientes para esta expressão facial (76). Áreas do estriado ventral e amígdala provavelmente participam deste sistema (76).

A atividade do sistema dopaminérgico mesolímbico é chave na conduta motora para obtenção de recompensa; projeções dopaminérgicas da área tegmental ventral para o núcleo accumbens e córtex pré-frontal são componentes importantes do sistema de “desejo” inconsciente (77). Humanos possuem a habilidade de tomar decisões conscientes voluntárias, mas a maioria das ações humanas possui um componente subconsciente; isso explica por que os humanos preferem alimentos palatáveis (como chocolate) mesmo na ausência de uma necessidade metabólica. O córtex pré-frontal direito parece ter, nesse caso, um papel crítico na restrição de condutas e no autocontrole moral (13); o córtex pré-frontal recebe informação sensorial (de dentro e de fora do corpo) e informação emocional e cognitiva do sistema límbico, sendo conectado ao córtex de planejamento e execução motora. Obesos parecem mostrar menor ativação do córtex frontal dorsolateral em resposta a alimento (78); isso parece envolver o sistema dopaminérgico, em especial a reduzida viabilidade do receptor D2 (79-80). Isso levanta a hipótese de que indivíduos que experienciam menor sensação de recompensa em relação ao aporte de alimento tendem a comer mais para compensar este déficit (81,82).

CONCLUSÕES

Uma rede intrincada e complexa de fatores internos e externos interage em diferentes áreas cerebrais, influenciando todas as fases do comportamento alimentar (iniciação, procura, consumo, saciedade e término) e consequentemente na quantidade e qualidade de alimentos ingeridos. Os diferentes níveis de regulação permitem um ajuste fino do consumo e gasto energético, porém também resultam em uma diversidade de alterações que podem afetar a massa corporal.

REFRÊNCIAS

1. Flegal KM, Carrol MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among U.S. adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303:235-41.
2. Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, Appel LJ, Hollis JF, Loria CM, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1139-48.
3. Picot J, Jones J, Colquitt JZ, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009;13(41):1-190.
4. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in energy intake in U.S. between 1977 and 1986: similar shifts seen across age groups. *Obes Res*. 2002;10:370-8.
5. Enriori PJ, Evans AE, Sinnayah P, Jobst EE, Tonelli-Lemos L, Billes SK, et al. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons. *Cell Metab*. 2007;5:181-94.
6. Neel JV. The "thrifty genotype" in 1998. *Nutr Rev*. 1999;57:S2-9.
7. Dhillon H, Zigman JM, Ye C, Lee CE, McGovern RA, Tang V, et al. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis. *Neuron*. 2006;49:191-203.
8. Ramadori G, Fujikawa T, Fukuda M, Anderson J, Morgan DA, Mostoslavsky R, et al. SIRT1 deacetylase in POMC neurons is required for homeostatic defenses against diet-induced obesity. *Cell Metab*. 2010;12:78-87.
9. Banks WA. Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des*. 2003;9:801-9.
10. Banks WA, Farr SA, Morley JE. The effects of high fat diets on the blood-brain barrier transport of leptin: failure or adaption? *Physiol Behav*. 2006;88:244-8.
11. Berthoud HR, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:55-92.
12. Geo O, Horvath TL. Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:367-98.
13. Alonso-Alonso M, Pascual-Leone A. The right brain hypothesis for obesity. *JAMA*. 2007;297:1819-22.
14. Akabayash A, Zaia CT, Silva I, Chae HJ, Leibowitz SF. Neuropeptide Y in the arcuate nucleus is modulated by alterations in glucose utilization. *Brain Res*. 1993;621:343-8.
15. Cota D, Proulx K, Smith KA, Kozma SC, Thomas G, Woods SC, et al. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science*. 2006;312:927-30.
16. Obici S, Rossetti L. Nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance 2003. *Endocrinology*. 2003;144:5172-8.
17. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med*. 2001;226:963-77.
18. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, Cerdan MG, Diano S, Horvath TL, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*. 2001;441:480-4.
19. Morrison CD, Morton GJ, Niswender KD, Gelling RW, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and AgRP gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:1051-7.
20. Munzberg H, Myers Jr MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci*. 2005;8:566-70.
21. Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, Rhodes CJ, Myers MG, Schwartz MW. Intracellular signalling key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature*. 2001;413:794-5.
22. Rehmani K, Heynes WG, Morgan DA, Mark AL. Intracellular mechanisms involved in leptin regulation of sympathetic outflow. *Hypertension*. 2003;41:763-7.
23. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest*. 1996;98:1101-6.
24. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes*. 1997;46:2119-23.
25. Spanswick D, Smith MA, Groppi VB, Logan SD, Ashford ML. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature*. 1997;390:521-5.
26. Zhao H, Huan JN, Gupta S, Pal R, Sahu A. A phosphatidylinositol 3-kinase 3B-cyclic AMP pathway in hypothalamic action of leptin on feeding. *Nat Neurosci*. 2002;5:727-8.
27. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev*. 2002;60:520-9.
28. Kohno D, Nakata M, Mackawa F, Fujikawa K, Maejima Y, Kuramochi M, et al. Leptin suppresses ghrelin-induced activation of neuropeptide

- Y neurons in the arcuate nucleus via phosphatidylinositol 3-kinase and phosphodiesterase 3 – mediated pathway. *Endocrinology*. 2007;148:2251-63.
29. Cui H, Cai F, Belsham DD. Leptin signaling in neurotensin neurons involves STAT, MAP kinases ERK 1/2, and p38 through c-Fos and ATF1. *FASEB J*. 2006;20:2654-6.
 30. Morton CJ, Gelling RW, Niswender KD, Morrison CD, Rhodes CJ, Schwartz MV. Leptin regulates insulin sensitivity via phosphatidylinositol-304 kinase signaling in mediobasal hypothalamic neurons. *Cell Metab*. 2005;2:411-20.
 31. Morrison CD, Morton CJ, Niswender KD, Gelling RV, Schwartz MW. Leptin inhibits hypothalamic Npy and AgRP gene expression via a mechanism that requires phosphatidylinositol 3-OH-kinase signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:1051-3.
 32. Erickson JC, Clegg KE, Palmister RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures mice lacking neuropeptide Y. *Nature*. 1996;381:415.
 33. Xue B, Kahn BB. AMPK integrates nutrient and hormonal signals to regulate food intake and energy balance through effects in the hypothalamus and peripheral tissues. *J Physiol*. 2006;574:73-83.
 34. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Fofelle F, Ferre P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB. AMP kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004;428:569-74.
 35. Claret M, Smith MA, Batterham RL, Selman C, Choudhury AI, Fryer LG, et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons. *J Clin Invest*. 2007;117:2325-6.
 36. Morrison CD, Xi X, White CL, Ye J, Martin RJ. Amino acids inhibit AgRP gene expression via an mTOR-dependent mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:165-71.
 37. Balthasar N, Coppari R, McMinn J, Liu SM, Lee CE, Tang V, et al. Leptin-receptor signaling in POMC neurons is required for normal body weight homeostasis. *Neuron*. 2004;42:983-91.
 38. Banno R, Zimmer D, De Jonghe BC, Atienza M, Rak K, Yang W, et al. PTP1B and SHP2 in POMC neurons reciprocally regulate energy balance in mice. *J Clin Invest*. 2010; 120:720-34.
 39. Kievit P, Howard JK, Badman MK, Balthasar N, Coppari R, Mori H, et al. Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling 3 in POMC expressing cells. *Cell Metab*. 2006;4:123-32.
 40. Parton LE, Ye CP, Coppari R, Enriori PJ, Choi B, Zhang CY, et al. Glucose sensing by POMC neurons regulates glucose homeostasis and is impaired in obesity. *Nature*. 2007;449:228-32.
 41. Xu Y, Jones JE, Kohno D, Williams KW, Lee CE, Choi MJ, et al. 5-HT2CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*. 2008; 60:582-9.
 42. Prentice AM, Rayco-Solon P, Moore SE. Insights from the developing world: thrift genotypes and thrift phenotypes. *Proc Nutr Soc*. 2005;64:153-61.
 43. Speakman JR. Thrift genes for obesity and the metabolic syndrome-time to call off the search? *Diab Vasc Dis Res*. 2006;3:7-11.
 44. Roseberry AG, Liu H, Jackson AC, Cal X, Friedman JM. Neuropeptide Y-mediated inhibition of pro-opiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus shows enhanced desensitization in ob/ob mice. *Neuron*. 2004;41:711-22.
 45. Tong Q, Ye CP, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci*. 2008;11:998-1000.
 46. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*. 2005;8:571-8.
 47. Coll AP, Farooqi IS, Challis BC, Yeo GS, O'Rahilly S. Pro-opiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2557-62.
 48. Mizumo TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, Roberts JL, Priest CA, Mobbs CV. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and corrected in ob/ob and db/db mice, but is stimulating by leptin. *Diabetes*. 1998;47:294-7.
 49. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Maratos-Flier E, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 1996;382:250-2.
 50. Stephens TW, Basinski M, Bristow PR, Bue-Valleskey JM, Burgett SC, Craft L, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature*. 1993;377:530-2.
 51. Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. APY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*. 2005;310:683-5.
 52. Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CT, Yu J, Funahashi H, Williams T, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure. *Cell*. 2005;123:493-505.
 53. Forlano PM, Cone B. Conserved neurochemical pathways involved

- in hypothalamic control of energy homeostasis. *J Comp Neurol.* 2007;503:235-48.
54. Berthoud HR. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Behav Rev.* 2002;26:393-428.
 55. Berthoud HR, Sutton GM, Townsend RL, Patterson LM, Zhend H. Brainstem mechanisms integrating gut-derived satiety signals and descending forebrain information in the control of meal size. *Physiol Behav.* 2006;89:517-524.
 56. Sakurai T, Amemiya A, Ishi M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell.* 1998;92:573-85.
 57. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Genetic ablation of orexins neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron.* 2001;30:345-54.
 58. Hara J, Yanagisawa M, Sakurai T. Difference in obesity phenotype between orexin-knockout mice and orexin neuron-deficient mice with same genetic background and environmental conditions. *Neurosci Lett.* 2005;380:239-42.
 59. Funato H, Tsai AL, Willie JT, Kisanuki Y, Williams SC, Sakurai T, et al. Enhanced orexin receptor 2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Metab.* 2009;9:64-76.
 60. Lechan RM, Fekete. The TRH neuron: a hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog Brain Res.* 2006;153:209-35.
 61. Kim MS, Small CJ, Stanley SA, Morgan DG, Seal LJ. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest.* 2000;103:1005-11.
 62. Dhillo WS, Small CJ, Seal LJ, Kim MS, Stanley SA. The hypothalamic melanocortin system stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in vitro and in vivo male rats. *Neuroendocrinol.* 2002;73:209-16.
 63. Zheng H, Patterson LM, Phiffer CB, Berthoud HR. Brain stem melanocortinergic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC projections. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:247-58.
 64. Elmquist JK, Ahima RS, Maratos-Flier E, Flier JS, Saper CB. Leptin activates neurons in ventrobasal hypothalamus and brain stem. *Endocrinology.* 1997;138:839-42.
 65. Gautron L, Lazarus M, Scott MM, Saper CB. Identifying the efferent projections of leptin-responsive neurons in the dorsomedial hypothalamus using a novel conditioned tracing approach. *J Comp Neurol.* 2010;518:2090-108.
 66. Majdic G, Young M, Gomez-Sanchez E, Anderson P, Szczepaniak LS, Dobbins RL, et al. Knockout mice lacking steroidogenic factor 1 are a novel generic model of hypothalamic obesity. *Endocrinology.* 2002;143:607-14.
 67. Sternson SM, Shepherd GM, Friedman JM. Topographic mapping of VMH → arcuate nucleus microcircuits and their reorganization by fasting. *Nat Neurosci.* 2005;8:1356-63.
 68. Chee JM, Price CJ, Statnick MA, Colmers NF. Nociceptin/orphanin FQ suppresses the excitability of neurons in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Physiol.* 2011;589:3103-14.
 69. Emerson PJ, Miller RJ. Pre and postsynaptic actions of opioid and orphan opioid agonist in the rat arcuate nucleus and ventromedial hypothalamus in vitro. *J Physiol.* 1999;517:431-45.
 70. Kurrasch DM, Cheong CC, Lee FY, Tran PV, Hata K, Ingraham HA. The neonatal ventromedial hypothalamus transcriptome reveals novel markers with spatially distinct patterning. *J Neurosci.* 2007;27:13624-34.
 71. Franks NR, Richardson T. Teaching in tandem-running ants. *Nature.* 2006;439:153.
 72. Riley JR, Greggers U, Smith AD, Reynolds DR, Menzel R. The flight paths of honeybees recruited by the waggle dance. *Nature.* 2005;435:205-7.
 73. Verhagen JV. The neurocognitive bases of human multimodal food perception consciousness. *Brain Res.* 2006;53:271-86.
 74. Steiner JE, Glaser D, Hawilo ME, Berridge KC. Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001;25:53-74.
 75. Cooper G. Endocannabinoids and food consumption: comparisons with benzodiazepine and opioid palatability-dependent appetite. *Eur J Pharmacol.* 200;500:37-49.
 76. Grill HJ, Norgren R. The taste reactivity test. II. Mimetic response to gustatory stimulus in chronic thalamic and chronic decerebrate rats. *Brain Res.* 1978;143:281-97.
 77. Dayan P, Balleine BW. Reward, motivation, and reinforcement learning. *Neuron.* 2002;36:285-98.
 78. Le DS, Pannacciulli N, Chen K, Del Parigi A, Salbe AD, Reiman EM, et al. Less activation of the left dorsolateral prefrontal cortex in response to a meal: a feature of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:725-31.
 79. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS,

- Telang F. Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;353(1507):3191-200.
80. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong DT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet.* 2001;357:354-7.
81. Volkow ND, Wang DJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J, et al. Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible contributing factors. *Neuroimage.* 2008;48:1537-43.
82. Gearhardt AN, Yokum S, Orp P, Stice E, Crbin WR, Brownell KD. Neural correlates of food addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:808-16.

Recebido: 29/04/2013

Aceito: 19/09/2013