

ALIMENTOS E NUTRIENTES MODULAM A LIBERTAÇÃO DE HORMONAS INTESTINAIS ANOREXÍGENOS

Gustavo D. PIMENTEL, Juliane C. S. ZEMDEGS

RESUMO

A regulação a curto prazo da ingestão alimentar controla o que, o quanto e quando comemos durante um dia ou uma única refeição. Ao serem ingeridos, os nutrientes produzem saciedade por meio de estimulação mecânica e liberação de hormonas intestinais. Muitos destas hormonas também inibem o esvaziamento gástrico e aumentam o estímulo mecanorreceptor gástrico. A presente revisão da literatura enfoca os efeitos dos nutrientes sobre a liberação de hormonas intestinais anorexígenas reguladoras da ingestão alimentar, tais como o polipeptídeo insulínico dependente de glicose, a oxintomodulina, o peptídeo YY, a colecistoquinina e o peptídeo 1 semelhante à glucagina.

SUMMARY

FOODS AND NUTRIENTS MODULATES THE RELEASE OF GASTROINTESTINAL HORMONES ANOREXIGENIC

The short-term regulation of food intake controls what, how much and when we eat during one day or a single meal. When ingested, the nutrients produce satiety by means of mechanic stimulation and hormonal release. Many of these hormones also inhibit gastric emptying and increase the gastric mechanoreceptor stimulation. The present review of the literature focuses on the effect of different food and nutrients on the release of anorexigenic regulators of food intake, as polypeptide insulinotropic glucose dependent, oxyntomodulin, peptide YY, cholecystokinin, and glucagon-like peptide 1.

G.D.P., J.C.S.Z.: Disciplina de Fisiologia da Nutrição. Universidade Federal de São Paulo. Brasil

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

O balanço energético é determinado pela relação entre a aquisição e o gasto de energia e para sua perfeita actuação ocorrem interações entre diversos órgãos periféricos e o sistema nervoso central (SNC). Além das evidentes funções digestivas e absorptivas do trato gastrointestinal (TGI) e órgãos associados, as hormonas intestinais exer-

cem um importante papel no controlo do balanço energético, particularmente na regulação da ingestão alimentar de curto prazo. Sendo assim, tanto o sistema nervoso entérico, como os hormonas intestinais e os nutrientes actuam no controlo do início e do término das refeições¹. O SNC, por sua vez, recebe e integra diversos factores, ajustando o balanço energético de acordo com as demandas do organismo (estado de jejum ou pós-prandial)^{2,3} (Figura 1).

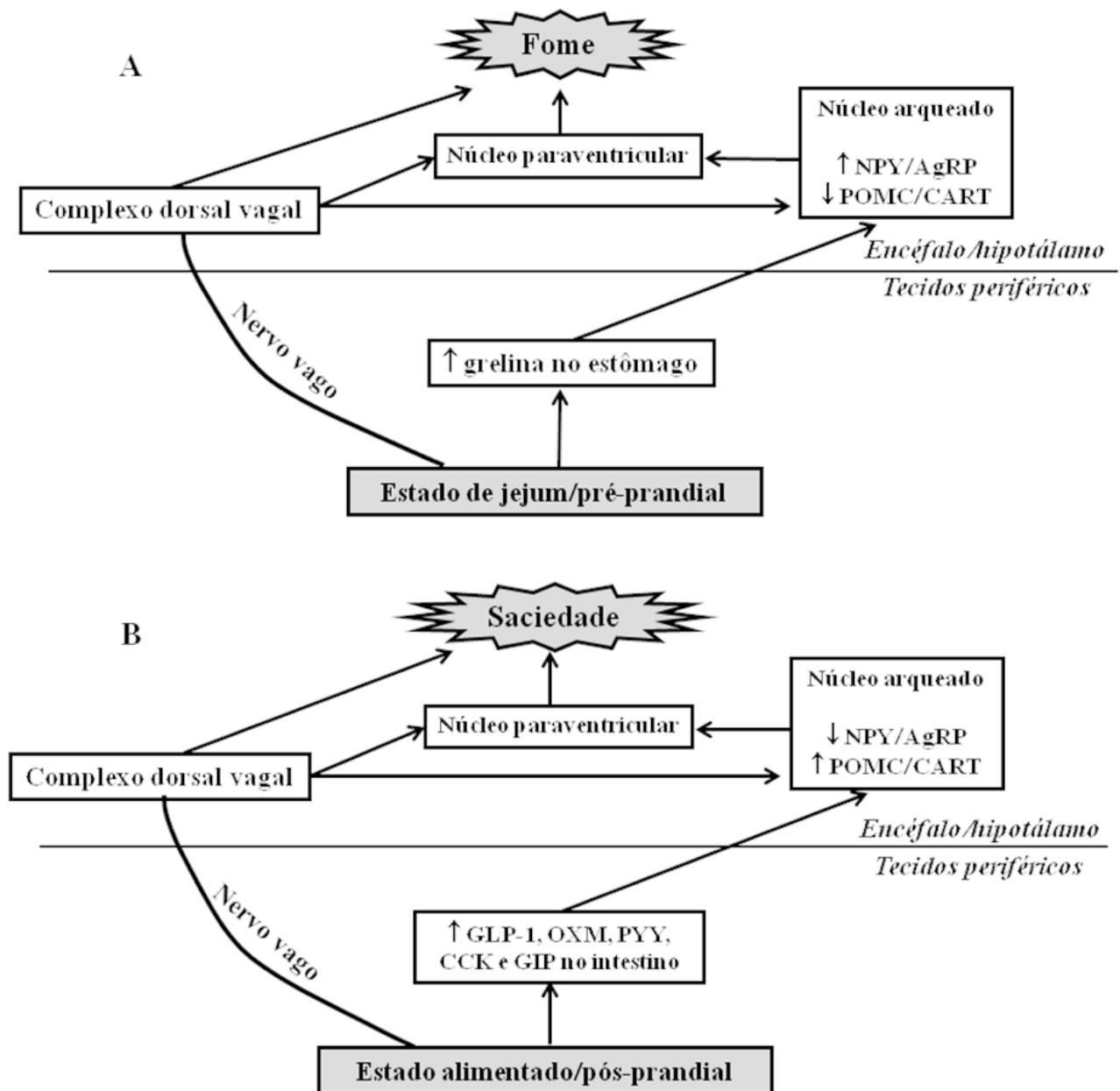


Fig. 1 – Papel das hormonas intestinais no (A) jejum e (B) estado pós-prandial. Durante o jejum (pré-prandial), ocorre maior libertação de grelina pelo estômago que age no núcleo arqueado e no nervo vago estimulando a fome. Durante o estado alimentado (pós-prandial), ocorre libertação dos hormonas anorexígenos (GLP-1, OXM, PYY, CCK e GIP) que agem no núcleo arqueado, tronco encefálico e no nervo vago levando à saciedade.

GLP-1: peptídeo 1 semelhante glucagon, OXM: oxintomodulina, PYY: peptídeo YY, CCK: colecistiquina, GIP: polipeptídeo insulínico dependente.

Alterações positivas no balanço energético resultam de uma ingestão calórica excessiva e/ou de um gasto energético reduzido e, quando crónicas, conduzem à obesidade, cuja prevalência aumentou nos últimos trinta anos de maneira a constituir um problema de Saúde Pública^{4,5}. Factores como a mudança do hábito alimentar e o estilo de vida sedentário, aliados a determinantes genéticos, ainda pouco conhecidos, desempenham papel relevante na etiologia da obesidade.

Os aspectos nutricionais pertinentes à prevenção da obesidade já estão bem elucidados na literatura⁶. No entanto, é fundamental entender o papel dos alimentos e dos nutrientes na regulação da ingestão alimentar para melhorar a eficácia das dietas de perda de massa corporal e prevenir a síndrome metabólica. Neste sentido, a presente revisão propõe-se resumir os conhecimentos actuais acerca do papel dos nutrientes e alimentos na libertação dos hormonas intestinais anorexígenos reguladores da ingestão alimentar.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada para o levantamento bibliográfico foi à pesquisa de periódicos publicados na base de dados: Medline e Scopus.

Para realizar a busca electrónica as palavras-chave utilizadas foram as seguintes no idioma inglês: carboidrato, lípidos, proteínas, fibras alimentares, leite, hormonas gastrointestinais, obesidade, regulação do apetite, composição corporal e metabolismo energético.

Quais são os hormonas Gastro-intestinais anorexígenos?

No que tange os mecanismos de acção hormonal intestinal, o início da ingestão alimentar gera, entre outros eventos metabólicos, a libertação de hormonas anorexígenos como o peptídeo tirosina-tirosina (PYY), o peptídeo 1 semelhante a glucagínea (GLP-1), a oxintomodulina (OXM), o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e a colecistoquinina (CCK) (Figura 1). O quadro 1 apresenta os diferentes tipos de hormonas intestinais anorexígenos, os seus sítios de libertação, bem como as suas potenciais acções.

Peptídeo 1 semelhante glucagínea (GLP-1)

O GLP-1 é segregado pelas células L enteroendócrinas que co-expressam OXM e PYY do íleon e do cólon em resposta à ingestão alimentar^{7,8}. Além do TGI, o GLP-1 é também produzido por neurónios do tronco cerebral (*brainstem*) que se projectam para o hipotálamo. Os receptores para o GLP-1 estão expressos nas células α e β dos ilheus pancreáticos, no SNC, no coração, nos rins, no pulmão e no intestino.

As concentrações plasmáticas de GLP-1 aumentam 10-15 minutos após a ingestão alimentar⁹. Entretanto, devido à sua rápida degradação, o GLP-1 é tipicamente de curta-duração. Este peptídeo exerce efeitos inibitórios na secreção e na motilidade intestinais, particularmente no esvaziamento gástrico, participando do *freio gastroduodenal*, ou seja, um mecanismo regulatório do fluxo de alimentos do estômago para o intestino delgado¹⁰.

Quadro 1 – Sítios de libertação, acção, e possível papel dos hormonas gastrointestinais no tratamento da obesidade

Hormonas	Semi-vida	Sítio de libertação	Acção	Possível tratamento
GLP-1	1,5-5 minutos	Intestino	Anorexígeno, actua na libertação de insulina e inibição do esvaziamento gástrico e da secreção de glucagínea	DM2 e ↓ peso corporal
OXM	6-8 minutos	Intestino	Anorexígeno	↓ peso corporal
PYY	3 horas	Intestino	Anorexígeno	↓ peso corporal
CCK	2,5 minutos	Duodeno	Anorexígeno, actua na libertação da bile e das enzimas pancreáticas	↓ peso corporal e é antagonista no tratamento da pancreatite
GIP	20 minutos	Duodeno e jejuno	Anorexígeno, promove o atraso na absorção de glicose	DM2 (- secreção de insulina e melhora a tolerância à glicose)

GLP-1: glucagon-like peptídeo 1; OXM: oxintomodulina; PYY: peptídeo YY; CCK: colecistoquinina; GIP: polipeptídeo insulínico dependente de glicose; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ↑: aumento; ↓: redução.

Quando segregado, o GLP-1 periférico age em fibras dietéticas aferentes vagais, permitindo a modulação da transmissão neuronal do GLP-1 no SNC. Esta hipótese é sustentada pela localização de neurónios que contêm GLP-1 no núcleo do trato solitário, o qual projeta fibras para áreas talâmicas e hipotalâmicas implicadas no controlo da ingestão alimentar. Outra possibilidade é que o GLP-1 circulante alcance diretamente receptores localizados em áreas livres da barreira hematoencefálica, enviando sinais anorexígenos para os núcleos hipotalâmicos envolvidos no balanço energético.

Nutrientes e libertação de GLP-1

Os nutrientes estimulam a libertação de GLP-1 por mecanismos neurais indirectos e um efeito directo nas células L entero-endócrinas¹¹, o que é consistente com o papel de incretina do GLP-1. A presença de carboidratos no intestino é um potente estímulo para a libertação deste hormona^{7,12}. Nesse sentido, o consumo de pão de centeio promoveu menor secreção de GLP-1 quando comparado com o pão branco, ambos com 50 gramas de carboidratos¹³. Dentro dos monossacarídeos, a glicose aumentou a libertação de GLP-1 de maneira mais proeminente do que a frutose, apesar de ambas possuírem o mesmo efeito na saciedade¹⁴.

Foram relatadas diferentes respostas (aumento, inibição, sem efeito) na libertação pós-prandial de GLP-1 após o consumo de fibras dietéticas, dependendo do tipo e quantidade de fibras. O consumo de amido resistente produziu menor libertação de GLP-1 do que o amido digerível¹⁵. O consumo de uma refeição enriquecida com 23 g de *psyllium* (fibra solúvel) em combinação com proteína de soja aboliu completamente a resposta pós-prandial do GLP-1, enquanto que uma quantidade menor de *psyllium* (1,7 g) não modificou a resposta pós-prandial do GLP-1 (16). Por outro lado, uma refeição contendo goma-guar aumentou e prolongou a libertação de GLP-1¹⁷.

Cassady et al¹⁸ avaliaram treze indivíduos eutróficos e encontraram as concentrações de GLP-1 significativamente menores após a ingestão de 25 castanhas, quando comparado com aqueles que consumiram 40 unidades e atribuíram a esta oleaginosa a função de inibir o apetite.

As concentrações de GLP-1 também aumentam após a ingestão de lípidios¹². No entanto, este aumento é mais lento quando comparado com os carboidratos⁷. Segundo Beysen et al¹⁹, refeições ricas em ácidos gordos monoinsaturados promovem maior estímulo à libertação de GLP-1 quando comparadas às dietas ricas em ácidos gordos saturados e poli-insaturados. A libertação pós-prandial de GLP-1 parece depender também do tamanho da cadeia do ácido

gordo. Por exemplo, Feltrin et al²⁰ em estudo randomizado, duplo-cego, realizado em humanos saudáveis, demonstraram que a infusão de ácido láurico (C12) estimula a libertação de GLP-1 e inibe o apetite, enquanto que o ácido decanoico (C10) não induz tais respostas.

Paniagua et al²¹ demonstraram, em indivíduos de ambos os géneros obesos e diabéticos, que a dieta (café da manhã) rica em ácido gordos monoinsaturados ou saturados comparada com uma refeição isocalórica rica em carboidratos, aumenta significativamente os níveis de GLP-1 para ($4,2 \pm 0,7$; $4,3 \pm 1,1$; $1,8 \pm 1,1$, respectivamente). De acordo com os cinco últimos trabalhos citados, é possível observar que as gorduras (principalmente os ácidos gordos de cadeia longa) são potentes estimuladores do GLP-1.

A resposta ao GLP-1 foi maior após o consumo de uma refeição rica em proteínas²², quando comparada a refeições ricas em diferentes macronutrientes. De entre as diferentes fontes de proteína, a proteína do soro apresentou maior estímulo à secreção pós-prandial de GLP-1 do que a caseína²³. Bowen et al²⁴ em estudo randomizado e *crossover* encontraram que o consumo de dietas ricas em proteínas (soro do leite, soja, glúten) reduzem a ingestão energética em 10%, quando comparadas com a glicose, independentemente do índice de massa corporal que os indivíduos apresentavam. Tais dados foram confirmados pelos mesmos investigadores num estudo mais recente randomizado, *crossover* e duplamente-cego²⁵. Segundo Sanggaard et al²⁶, o consumo de leite fermentado induz uma rápida e transitória elevação de GLP-1, enquanto que o leite integral resulta em libertação mais lenta e prolongada por coagular no estômago. No entanto, não foram observadas diferenças no apetite e nas concentrações de insulina e glicose após o consumo destes tipos de leite.

Herrmann et al¹² verificaram que o consumo de galactose (100 g) e aminoácidos (25 g) induziu um rápido aumento de GLP-1. Elliott et al⁷ concluíram que a refeição protéica aumenta significativamente as concentrações de GLP-1 em homens saudáveis.

Evidências recentes indicam que o consumo de café aumenta a produção de GLP-1, possivelmente devido a um efeito inibitório do ácido clorogénico (principal polifenol do café) na absorção de glicose, o que possivelmente neutraliza os efeitos deletérios dos ácidos gordos livres na função das células beta de indivíduos obesos insulino-resistentes²⁷.

Um estudo randomizado, *crossover* realizado em voluntários saudáveis em jejum demonstrou que a secreção de GLP-1 aumentou após o consumo de 400 mL de café descafeinado com 25g de glicose quando comparado com um controlo que consumiu 400 mL de água com 25 g de glicose²⁸.

Polipeptídeo insulínótropico dependente de glicose (GIP)

O GIP possui 42 aminoácidos e é segregado pelas células K do intestino em resposta à presença de nutrientes no lúmen intestinal²⁹.

As concentrações plasmáticas de GIP aumentam cerca de 5-15 minutos após o início do consumo alimentar e apresentam um pico de concentração pós-prandial aos 30-60 minutos, dependendo do tamanho e composição da refeição³⁰.

Nutrientes e libertação de GIP

Os lípidios e os carboidratos são considerados os maiores estimuladores da libertação de GIP^{7,12}.

A glucose, mas não a frutose, aumenta a libertação de GIP, apesar de ambas possuírem o mesmo efeito na saciedade¹⁴. Além disso, a glucose possui maior efeito na libertação de GIP do que porções equivalentes de carboidratos complexos (arroz e cevada cozidos)⁷.

De entre os diferentes tipos de lípidios, o azeite induz maior libertação de GIP quando comparado à manteiga³¹, sugerindo que a libertação pós-prandial de GIP possa ser afetada pela saturação do ácido gordo.

O consumo tanto de proteína (leite e proteína do ovo; 2 g/kg) como de lípidios (ácido oléico; 0,88 g/kg) aumentou de maneira semelhante os níveis de GIP. No entanto, a libertação inicial de GIP (30 minutos após a refeição) foi significativamente maior após o consumo de proteína do que de lípido³². Em humanos saudáveis, as concentrações plasmáticas de GIP foram menores, enquanto que as de GLP-1 não foram alteradas após o consumo de glucose adicionada de proteína quando comparada com o consumo de glucose isolada. A proteína por si só estimulou significativamente a libertação de GLP-1 e GIP³³.

O consumo de fibras dietéticas insolúveis dentro das recomendações acelerou a resposta à insulina a qual foi associada a um aumento mais rápido das concentrações pós-prandiais de GIP, enquanto que o GLP-1 não foi afetado³⁴.

Um estudo randomizado *crossover* realizado em voluntários saudáveis e em jejum demonstrou que o GIP diminuiu após o consumo de 400 mL de café descafeinado com 25 g de glucose, enquanto que a secreção de GLP-1 aumentou no período pós-prandial quando comparado ao controlo que consumiu 400 mL de água com 25 g de glucose. Este perfil de libertação de hormonas intestinais é consistente com o atraso da absorção intestinal de glucose²⁸.

Peptídeo tirosina-tirosina (PYY)

O PYY é uma hormona de 36 aminoácidos, sintetizada e libertada em resposta a ingestão alimentar pelas células

L do intestino, especialmente no recto, no cólon e no íleo³⁵.

Após ser segregado, o PYY é clivado enzimaticamente em duas formas: PYY₁₋₃₆ e PYY₃₋₃₆, sendo esta última a mais ativa e de maior proporção do organismo³⁶, ainda que ambas as isoformas apresentem acção anorexígena.

Nutrientes e libertação de PYY

As concentrações plasmáticas de PYY aumentam cerca de 30 minutos após a ingestão alimentar³⁷, antes mesmo que os nutrientes entrem em contacto com as células L do intestino, sugerindo que a libertação inicial de PYY seja consequência do reflexo vagal ou de fatores humorais, como a CCK³⁸.

A ingestão de nutrientes é essencial para a libertação de PYY³⁹ e suas concentrações plasmáticas não são alteradas pela distensão gástrica⁴⁰, nem pelo consumo de água³⁹.

Diversos autores relataram que os lípidios elicitam maior libertação de PYY do que quantidades isocalóricas de carboidrato ou proteína^{37,41,42}. Confirmando estes dados, um estudo recente randomizado e *crossover* mostrou que o consumo de dieta pobre em carboidrato e rica em lípido induz maior secreção de PYY do que uma dieta pobre em lípido e rica em carboidratos⁴³. No entanto, esta visão não é unânime na literatura: Pedersen-Bjergaard et al³⁹, em estudo randomizado e *crossover*, relataram aumento das concentrações plasmáticas de PYY após o consumo de proteínas e carboidratos, enquanto que o consumo de quantidades isocalóricas e isovolumétricas de lípidios aumentou apenas suavemente a libertação deste hormona. Por outro lado, tanto em indivíduos eutróficos como em obesos, a ingestão de dieta hiperprotéica induziu maior libertação de PYY, seguida pelo consumo de dieta rica em lípidios e carboidratos, respectivamente⁴⁴. Em mulheres obesas, o consumo de refeições tanto hiperprotéicas como hiperlipídicas induziram aumento imediato e prolongado do PYY, resultando em maior saciedade e manutenção desta por um período de tempo maior do que dietas ricas em carboidratos⁴⁵.

Baseando-se na literatura acima citada, é possível perceber que todos os macronutrientes estimulam a libertação de PYY, porém não existe consenso quanto aos diferentes graus de estímulo.

Os diferentes tipos de lípidios afetam de maneira distinta a libertação de PYY, sendo que a hidrólise dos lípidios parece ser crucial neste processo. Neste sentido, estudo recente realizado em humanos saudáveis observou que os ácidos gordos livres estimulam a CCK e o PYY de maneira mais potente que os triglicérides⁴⁶.

Adicionalmente, o tamanho da cadeia carbónica dos ácidos gordos influencia a libertação de PYY. O ácido

láurico (12 carbonos), por exemplo, estimulou a libertação de PYY, enquanto que o ácido decanoico (10 carbonos) não alterou os níveis desta hormona²⁰. De maneira similar, a perfusão de triacilglicerol de cadeia longa (oleato de sódio; 18 carbonos) aumentou as concentrações plasmáticas de PYY e o triacilglicerol de cadeia media (ácido caprílico; oito carbonos) estimulou a libertação de PYY de maneira mais suave⁴⁷. Além disso, os níveis plasmáticos pós-prandiais de PYY foram maiores após o consumo prolongado de refeição rica em ácido oléico (azeite) do que em ácido linoléico (óleo de girassol)⁴⁸.

O efeito estimulatório das proteínas na libertação de PYY foi observado após o consumo de diferentes soluções isocalóricas ricas em proteína (soro do leite ou caseína: proteína inteira vs. hidrolisada)⁴⁹. A ingestão de leite fermentado resultou em concentrações ligeiramente maiores de PYY quando comparada com o consumo de leite integral. No entanto, após *crossover*, maiores concentrações de PYY foram observadas após a ingestão de leite integral do que de leite fermentado²⁶, provavelmente devido ao maior conteúdo de gordura do leite integral ou pelo leite fermentado sofrer coagulação quando chega ao estômago.

O aumento do conteúdo de proteína da soja em uma única refeição não modificou a libertação de PYY⁵⁰, enquanto que a suplementação com isoflavona de soja por oito semanas aumentou as concentrações plasmáticas de PYY em mulheres menopausadas saudáveis⁵¹.

Os diferentes tipos de fibras parecem possuir efeitos distintos sobre a libertação de PYY. Recentemente foi demonstrado que quando comparado ao pão branco, o consumo de pão rico em fibra de trigo diminui a libertação pós-prandial de PYY e de grelina, enquanto que o pão rico em fibra de aveia não alterou a libertação destes hormonas⁵¹.

Foi observada uma menor libertação de PYY também após o consumo de refeições enriquecidas com 23 g de *psyllium*¹⁶. Por outro lado, o consumo prolongado de fibra de aveia e cevada aumentou os níveis circulantes de GLP-1 e PYY durante o jejum⁵² e a ingestão de amido resistente aumentou a secreção de GLP-1 e PYY⁵³ e a expressão de neuropeptídeo anorexígeno no hipotálamo⁵⁴. De facto, o PYY circulante é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica por difusão transmembrana⁵⁵ e agir no SNC como um sinal de saciedade, reduzindo a expressão de mRNA para neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo e aumentando a expressão de mRNA para os neurónios da pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado (ARC)⁵⁶.

Colecistoquinina (CCK)

A CCK é secretada na circulação pelas células I da mucosa duodenal e jejunal em resposta à ingestão alimen-

tar, mas é também encontrada no sistema nervoso entérico e no SNC onde atua como neurotransmissor⁵⁷.

A CCK tem semi-vida curta, de menos de 30 minutos⁵⁸ e apresenta dois receptores: o CCK-1, predominantemente localizado no TGI, mas também no tronco encefálico e hipotálamo¹⁶ e o CCK-2, expresso no SNC e estômago⁵⁹.

A administração de CCK em humanos e animais inibe a ingestão alimentar por reduzir o quantidade de alimento que o indivíduo ingere e o tempo que dispense na refeição⁵⁸. Este efeito sacietogênico deve-se à ativação de fibras mecanossensíveis aferentes vagais no estômago e duodeno.

Nutrientes e libertação de CCK

A CCK é liberada em resposta à presença de nutrientes no lúmen duodenal, sendo que os lípidios e as proteínas elicitam maior libertação pós-prandial do que os carboidratos^{60,61}.

Um estudo randomizado e *crossover*, realizado com 26 homens eutróficos, encontrou maior escore de saciedade após o consumo de desjejum rico em carboidratos complexos quando comparado a ingestão de carboidratos simples. No entanto, ainda que a dieta com carboidrato complexo seja favorável ao aumento da saciedade, o consumo de ambos os tipos de macronutrientes não alterou as concentrações de CCK⁶². Por outro lado, a infusão de intragástrica e intraduodenal de glicose aumentou os níveis plasmáticos de CCK em humanos⁶³.

O conteúdo de fibra dietética da refeição também altera a libertação de CCK. Diferentes tipos de fibras, incluindo a goma-guar hidrolisada⁶⁴, a beta-glucana da cevada⁶⁵ ou fibra do feijão e da farinha e do farelo de aveia⁶⁶ produzem níveis pós-prandiais mais elevados e mais prolongados de CCK do que refeições com pouca fibra ou placebo.

Conforme citado anteriormente, a proteína estimula a libertação de CCK. Os níveis de CCK permaneceram elevados por mais tempo após o consumo de líquidos contendo soro de leite, caseína, soja ou glúten quando comparados ao consumo de glicose e de lactose. Esta resposta mais intensa após o consumo de proteínas foi correlacionada à saciedade e diminuiu em 10% a ingestão calórica dos participantes, independentemente do índice de massa corporal^{24,25}. Entre as fontes protéicas, o consumo de soro de leite induziu maior libertação pós-prandial de CCK e também promoveu mais saciedade do que a caseína²³.

Burton-Freeman et al⁶⁷ em estudo randomizado, *crossover* com 16 indivíduos eutróficos e excesso de peso, observaram que refeições ricas em lípidios (19% do valor calórico total da dieta) e fibras dietéticas (20 g) promoveram maior aumento de CCK pós-prandial e saciedade do

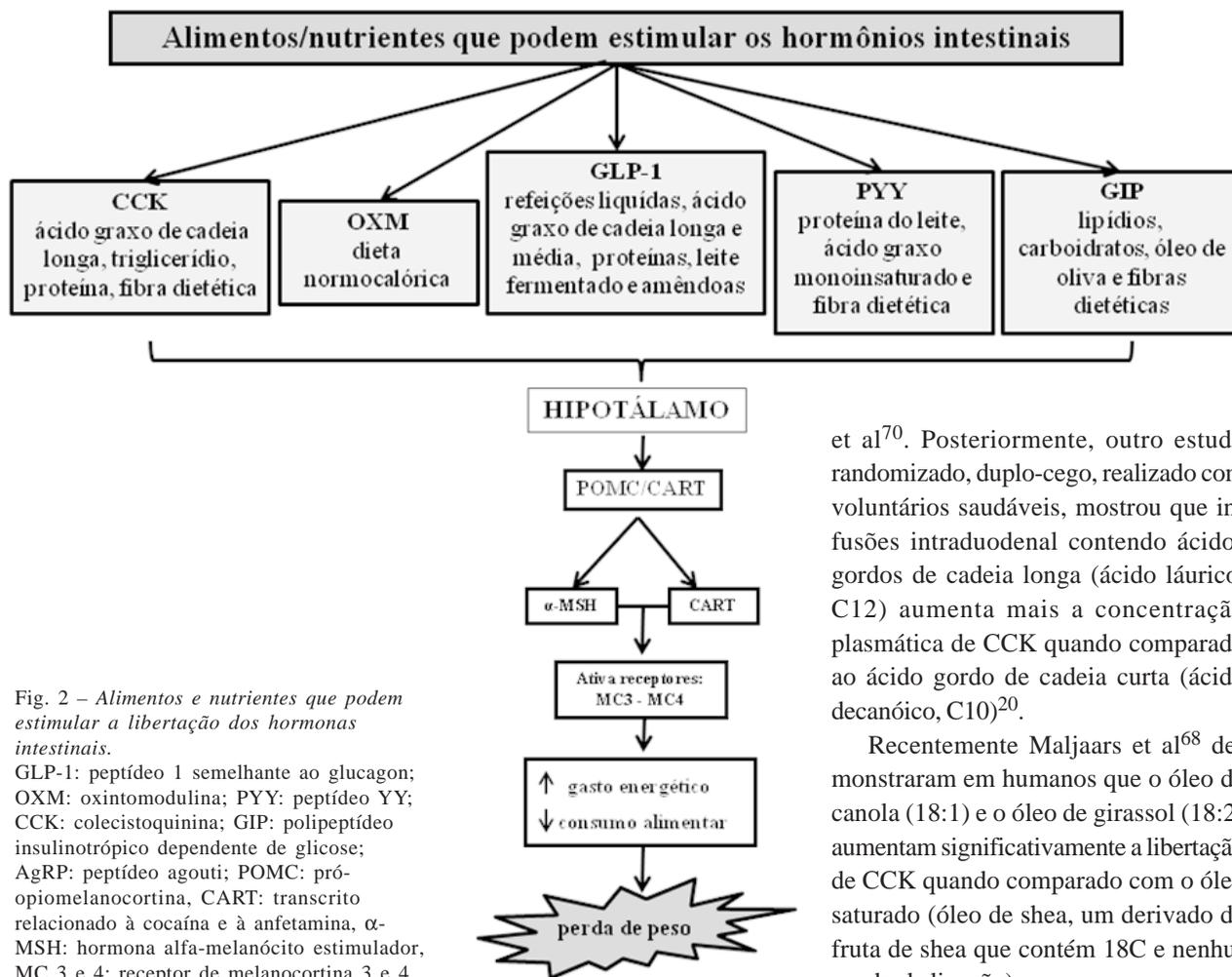


Fig. 2 – Alimentos e nutrientes que podem estimular a liberação dos hormonas intestinais.

GLP-1: peptídeo 1 semelhante ao glucagon; OXM: oxintomodulina; PYY: peptídeo YY; CCK: colecistoquinina; GIP: polipeptídeo insulínico dependente de glicose; AgRP: peptídeo agouti; POMC: pró-opiomelanocortina, CART: transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina, α-MSH: hormona alfa-melanócito estimulador, MC 3 e 4: receptor de melanocortina 3 e 4.

et al⁷⁰. Posteriormente, outro estudo randomizado, duplo-cego, realizado com voluntários saudáveis, mostrou que infusões intraduodenal contendo ácidos gordos de cadeia longa (ácido láurico, C12) aumenta mais a concentração plasmática de CCK quando comparado ao ácido gordo de cadeia curta (ácido decanoico, C10)²⁰.

Recentemente Maljaars et al⁶⁸ demonstraram em humanos que o óleo de canola (18:1) e o óleo de girassol (18:2) aumentam significativamente a liberação de CCK quando comparado com o óleo saturado (óleo de shea, um derivado da fruta de shea que contém 18C e nenhuma dupla ligação).

que refeições hiperglicídicas (64% do valor calórico total da dieta) e pobres em fibras (7 g). Os autores acreditam que tais efeitos sejam causados pelo aumento do volume do TGI elicitado pelas fibras e pela liberação de CCK estimulada pelas gorduras.

A ideia de que as gorduras são um potente estímulo para a liberação de CCK é compartilhada por diversos autores^{8,20,68}, mas para tal, os triglicérides precisam ser hidrolisados a ácidos gordos.

Sabe-se também que o tamanho da cadeia carbônica do ácido gordo determina a liberação de CCK⁶⁹, sendo que os ácidos gordos de cadeia longa estimulam de maneira mais potente a liberação de CCK^{20,70}. Além disso, este efeito é diretamente proporcional ao tamanho da cadeia. Neste sentido, Isaacs et al⁷¹ demonstraram que os triglicérides de cadeia média possuem pouco efeito na liberação de CCK, quando comparados com os de cadeia longa. Estes autores conjecturaram que os ácidos gordos de cadeia longa seriam os principais responsáveis pela liberação de CCK, fenômeno confirmado por McLaughlin

Oxintomodulina (OXM)

A OXM é um peptídeo intestinal descrito pela primeira vez em 1981⁷². Nesse sentido, em recente revisão da literatura o nosso grupo observou que os estudos a apresentam como uma potente hormona anorexígena⁷³ e segundo Frost et al⁷⁴ pouco se pesquisa sobre os nutrientes e dietas e secreção de OXM.

A figura 2 mostra quais são os principais alimentos e nutrientes que podem estimular a liberação dos hormonas intestinais anorexígenos.

CONCLUSÃO

Está claramente demonstrado que a composição da dieta modifica a fisiologia neuroendócrina e que os diferentes alimentos/nutrientes exercem efeitos pós-prandiais distintos, diminuindo a ingestão alimentar. De uma forma geral, observa-se que os ácidos gordos de cadeia longa, as proteínas (principalmente soro do leite) e os carboidratos complexos são os principais nutrientes estimula-

dores das hormonas intestinais anorexígenos. No entanto, os desenhos experimentais dos estudos variam significativamente quanto à quantidade e à composição dos alimentos testados, o que torna um desafio comparar os estudos e sumarizar os resultados.

CONTRIBUIÇÃO SUBSTANCIAL DOS AUTORES

GDP foi o mentor do trabalho, participou da pesquisa bibliográfica, interpretação e discussão dos artigos e redacção do manuscrito. JCSZ participou da pesquisa bibliográfica auxiliando na discussão dos artigos e na concepção do manuscrito.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. HALFORD JCG, BLUNDELL JE: Pharmacology of appetite suppression. In: Jucker E. Progress in Drug Research. Switzerland: Birkhäuser Verlag Basel. 2000, p. 25-58.
2. LEIBOWITZ SF, WORTLEY KE: Hypothalamic control of energy balance: different peptides, different functions. *Peptides* 2004;25(3):473-504
3. SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE JR D, SEELEY RJ, BASKIN DG: Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-671
4. OGDEN CL, CARROLL MD, CURTIN LR, MCDOWELL MA, TABAK CJ, FLEGAL KM: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295(13):1549-55
5. SCHERR C, RIBEIRO JP: Colesterol e gorduras em alimentos brasileiros: implicações para a prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2009;92(3):190-194
6. World Health Organization: Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Obesity and overweight Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/> [cited 2007 Mar 4].
7. ELLIOTT RM, MORGAN LM, TREDGER JA, DEACON S, WRIGHT J, MARKS V: Glucagon-like peptide-1 (7-36) amide and glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in response to nutrient ingestion in man: acute post-prandial and 24-h secretion patterns. *J Endocrinol* 1993; 138(1):159-166
8. FEINLE C, O'DONOVAN D, DORAN S et al: Effects of fat digestion on appetite, APD motility, and gut hormones in response to duodenal fat infusion in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(5):798-807
9. HOLST JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87(4):1409-39
10. NAUCK MA, NIEDEREICHHOLZ U, ETTLER R et al: Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *Am J Physiol* 1997;273(5 Pt 1):981-8
11. BRUBAKER PL, ANINI Y: Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81(11):1005-12.
12. HERRMANN C, GOKE R, RICHTER G, FEHMAN HC, ARNOLD R, GOKE B: Glucagon-like peptide-1 and glucose dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995;56(2):117-126
13. JUNTUNEN KS, NISKANEN LK, LIUKKONEN KH, POUTANEN KS, HOLST JJ, MYKKÄNEN HM: Postprandial glucose, insulin, and incretin responses to grain products in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):254-262
14. KONG MF, CHAPMAN I, GOBLE E et al: Effects of oral fructose and glucose on plasma GLP-1 and appetite in normal subjects. *Peptides* 1999;20(5):545-551
15. RABEN A, TAGLIABUE A, CHRISTENSEN NJ, MADSEN J, HOLST JJ, ASTRUP A: Resistant starch: the effect on postprandial glycemia, hormonal response, and satiety. *Am J Clin Nutr* 1994;60(4):544-551
16. KARHUNEN LJ, JUVONEN KR, HUOTARI A, PURHONEN AK, HERZIG KH: Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept* 2008; 149(1-3):70-8
17. ADAM TC, WESTERTERP-PLANTENGA MS: Nutrient-stimulated GLP-1 release in normal-weight men and women. *Horm Metab Res* 2005;37(2):111-7
18. CASSADY BA, HOLLIS JH, FULFORD AD, CONSIDINE RV, MATTES RD: Mastication of almonds: effects of lipid bioaccessibility, appetite, and hormone response. *Am J Clin Nutr* 2009;89(3):794-800
19. BEYSEN C, KARPE F, FIELDING BA, CLARK A, LEVY JC, FRAYN KN: Interaction between specific fatty acids, GLP-1 and insulin secretion in humans. *Diabetologia* 2002;45(11):1533-41
20. FELTRIN KL, LITTLE TJ, MEYER JH et al: Effects of intraduodenal fatty acids on appetite, antropyloroduodenal motility, and plasma CCK and GLP-1 in humans vary with their chain length. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(3):524-533
21. PANIAGUA JA, DE LA SACRISTANA AG, SÁNCHEZ E et al: A MUFA-Rich Diet Improves Postprandial Glucose, Lipid and GLP-1 Responses in Insulin-Resistant Subjects. *J Am Col Nutr* 2007; 26(5):434-444
22. RABEN A, AGERHOLM-LARSEN L, FLINT A, HOLST JJ, ASTRUP A: Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):91-100
23. HALL WL, MILLWARD DJ, LONG SJ, MORGAN LM: Casein and whey exert different effects on plasma amino acid profiles, gastrointestinal hormone secretion and appetite. *Br J Nutr* 2003;89(2):239-248
24. BOWEN J, NOAKES M, CLIFTON PM: Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2913-9
25. BOWEN J, NOAKES M, CLIFTON PM: Appetite hormones and energy intake in obese men after consumption of fructose, glucose and whey protein beverages. *Inter J Obesity* 2007; 31(11):1696-1703

26. SANGGAARD KM, HOLST JJ, REHFELD JF, SANDSTRÖM B, RABEN A, THOLSTRUP T: Different effects of whole milk and a fermented milk with the same fat and lactose content on gastric emptying and postprandial lipaemia, but not on glycaemic response and appetite. *Br J Nutr* 2004;92(1):447-459
27. McCARTY MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of heavy coffee consumption on diabetes risk. *Med Hypotheses* 2005;64(4):848-853
28. JOHNSTON KL, MICHAEL N CLIFFORD MN, MORGAN LM: Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):728-733
29. MORTENSEN K, CHRISTENSEN LL, HOLST JJ, ORSKOV C: GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Pept* 2003;114(2-3):189-196
30. VILSBØLL T, KRARUP T, SONNE J et al: Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003;88(6):2706-13
31. THOMSEN C, RASMUSSEN O, LOUSEN T et al: Differential effects of saturated and monounsaturated fatty acids on postprandial lipemia and incretin responses in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;69(6):1135-43
32. CARR RD, LARSEN MO, WINZELL MS et al: Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(4):E779-E784
33. KARAMANLIS A, CHAIKOMIN R, DORAN S et al: Effects of protein on glycemic and incretin responses and gastric emptying after oral glucose in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;86(5):1364-8
34. WEICKERT MO, MOHLIG M, KOEBNICK C et al: Impact of cereal fibre on glucose-regulating factors. *Diabetologia* 2005;48(11):2343-53
35. TATEMOTO K, CARLQUIST M, MUTT V: Neuropeptide Y-a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature* 1982;296(5858):659-660
36. GRANDT D, SCHIMICZEK M, BEGLINGER C et al: Two molecular forms of peptide YY (PYY) are abundant in human blood: characterization of a radioimmunoassay recognizing PYY₁₋₃₆ and PYY₃₋₃₆. *Regul Pept* 1994;51(2):151-9
37. ADRIAN TE, FERRI GL, BACARESE-HAMILTON AJ, FUESSL HS, POLAK JM, BLOOM SR: Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterol* 1985;89(5):1070-7
38. ONAGA T, ZABIELSKI R, KATO S: Multiple regulation of peptide YY secretion in the digestive tract. *Peptides* 2002;23(2):279-290
39. PEDERSEN-BJERGAARD U, HOST U, KELBAEK H et al: Influence of meal composition on postprandial peripheral plasma concentrations of vasoactive peptides in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56(6):497-503
40. OESCH S, RUEGG C, FISCHER B, DEGEN L, BEGLINGER C: Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans. *Physiol Behav* 2006;87(5):903-10
41. GREELEY GH Jr, HASHIMOTO T, IZUKURA M et al: A comparison of intraduodenally and intracolonicly administered nutrients on the release of peptide-YY in the dog. *Endocrinol* 1989;125(4):1761-5
42. LIN HC, CHEY WY: Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regul Pept* 2003;114(2-3):131-5
43. ESSAH PA, LEVY JR, SISTRUN SN, KELLY SM, NESTLER JE: Effect of macronutrient composition on postprandial peptide YY levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):4052-5
44. BATTERHAM RL, HEFFRON H, KAPOOR S et al: Critical role for peptide YY in protein mediated satiation and body-weight regulation. *Cell Metab* 2006;4(3):223-233
45. HELOU N, OBEID O, AZAR ST, HWALLA N: Variation of postprandial PYY 3-36 response following ingestion of differing macronutrient meals in obese females. *Ann Nutr Metab* 2008;52(3):188-195
46. LITTLE TJ, HOROWITZ M, FEINLE-BISSET C: Modulation by high-fat diets of gastrointestinal function and hormones associated with the regulation of energy intake: implications for the pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):531-541
47. MAAS MI, HOPMAN WP, KATAN MB, JANSEN JB: Release of peptide YY and inhibition of gastric acid secretion by long-chain and medium-chain triglycerides but not by sucrose polyester in men. *Eur J Clin Invest* 1998;28(2):123-130
48. SERRANO P, YAGO MD, MANAS M, CALPENA R, MATAIX J, MARTINEZ-VICTORIA E: Influence of type of dietary fat (olive and sunflower oil) upon gastric acid secretion and release of gastrin, somatostatin, and peptide YY in man. *Dig Dis Sci* 1997;42(3):626-633
49. CALBET JA, HOLST JJ: Gastric emptying, gastric secretion and enterogastrone response after administration of milk proteins or their peptide hydrolysates in humans. *Eur J Nutr* 2004;43(3):27-39
50. KARHUNEN L, FLANDER S, LIUKKONEN KH et al: Fibre effectively inhibits postprandial decrease in plasma ghrelin concentration. *Abstract Obes Rev* 2005;6(1):59
51. WEICKERT MO, REIMANN M, OTTO B et al: Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women. *J Negat Results Biomed* 2006;5(11):1-6
52. GREENWAY F, O'NEIL CE, STEWART L, ROOD J, KEENAN M, MARTIN R: Fourteen weeks of treatment with Viscofiber increased fasting levels of glucagon-like peptide-1 and peptide-YY. *J Med Food* 2007;10(4):720-4
53. KEENAN MJ, ZHOU J, MCCUTCHEON KL et al: Effects of resistant starch, a non-digestible fermentable fiber, on reducing body fat. *Obesity* 2006;14(9):1523-34
54. SHEN L, KEENAN MJ, MARTIN RJ et al: Dietary resistant starch increases hypothalamic POMC expression in rats. *Obesity* 2009;17(1):40-5
55. NONAKA N, SHIODA S, NIEHOFF ML, BANKS WA: Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3-36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306(3):948-953
56. CHALLIS BG, PINNOCK SB, COLL AP, CARTER RN, DICKSON SL, O'RAHILLY S: Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311(4):915-9
57. REHFELD JF, HANSEN HF: Characterization of preprocholecystokinin products in the porcine cerebral cortex. Evidence of different processing pathways. *J Biol Chem* 1986; 261(13):5832-40
58. GIBBS J, YOUNG RC, SMITH GP: Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973;84(3):488-495
59. KOPIN AS, MATHES WF, MCBRIDE EW et al: The cholecystokinin-A receptor mediates inhibition of food intake yet is

not essential for the maintenance of body weight. *J Clin Invest* 1999;103(3):383-391

60. HOPMAN WP, JANSEN JB, LAMERS CB. Comparative study of the effects of equal amounts of fat, protein, and starch on plasma cholecystokinin in man. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(7):843-7

61. LIDDLE RA, GOLDFINE ID, ROSEN MS, TAPLITZ RA, WILLIAMS JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75(4):1144-52

62. PASMÁN WJ, BLOKDIJK VM, BERTINA FM, HOPMAN WP, HENDRIKS HF. Effect of two breakfasts, different in carbohydrate composition, on hunger and satiety and mood in healthy men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(6):663-8

63. PARKER BA, DORAN S, WISHART J, HOROWITZ M, CHAPMAN IM: Effects of small intestinal and gastric glucose administration on the suppression of plasma ghrelin concentrations in healthy older men and women. *Clin Endocrinol* 2005;62(5):539-546

64. HEINI AF, LARA-CASTRO C, SCHNEIDER H, KIRK KA, CONSIDINE RV, WEINSIER RL: Effect of hydrolyzed guar fiber on fasting and postprandial satiety and satiety hormones: a double-blind, placebo-controlled trial during controlled weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(9):906-9

65. BOURDON I, YOKOYAMA W, DAVIS P et al: Postprandial lipid, glucose, insulin, and cholecystokinin responses in men fed barley pasta enriched with beta-glucan. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(1):55-63

66. BOURDON I, OLSON B, BACKUS R, RICHTER BD, DAVIS PA, SCHNEEMAN BO: Beans, as a source of dietary fiber, increase cholecystokinin and apolipoprotein b48 response to test

meals in men. *J Nutr* 2001;131(5):1485-90

67. BURTON-FREEMAN B, DAVIS PA, SCHNEEMAN BO: Plasma cholecystokinin is associated with subjective measures of satiety in women. *Am J Clin Nutr* 2002;76(3):659-67

68. MALJAARS J, ROMEYN EA, HADDEMAN E, PETERS HPF, MASCLÉE AAM: Effect of fat saturation on satiety, hormone release, and food intake. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1019-24

69. HOPMAN WP, JANSEN JB, ROSENBUSCH G, LAMERS CB: Effect of equimolar amounts of long-chain triglycerides and medium-chain triglycerides on plasma cholecystokinin and gallbladder contraction. *Am J Clin Nutr* 1984;39(3):356-9.

70. MCLAUGHLIN JT, LOMAX RB, HALL L, DOCKRAY GJ, THOMPSON DG, WARHURST G. Fatty acids stimulate cholecystokinin secretion via an acyl chain length-specific, Ca²⁺-dependent mechanism in the enteroendocrine cell line STC-1. *J Physiol* 1998;513(1):11-18

71. ISAACS PE, LADAS S, FORGACS IC, DOWLING RH et al: Comparison of effects of ingested medium- and long-chain triglyceride on gallbladder volume and release of cholecystokinin and other gut peptides. *Dig Dis Sci* 1987;32(5):481-6

72. BATAILLE D, GESPACH C, TATEMOTO K et al: Bioactive enteroglucagon (oxyntomodulin): present knowledge on its chemical structure and its biological activities. *Peptides* 1981;2(Suppl 2):41-4

73. PIMENTEL GD, MOTA JF, OYAMA LM: Oxintomodulin and obesity. *Rev Nutr* 2009;22(5):727-737

74. FROST G, BRYNES AE, ELLIS S, MILTON JE, NEMATY M: Nutritional influences on gut hormones release. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13(1):42-8