

# O preço da abundância

Andrei C Sposito

Numa perspectiva evolucionária, a alta demanda de energia do cérebro humano, cerca de 16 vezes a do músculo esquelético, e a nossa habilidade na provisão dessa energia moldaram ao longo dos milênios o caminho para a obesidade. Nossos ancestrais foram selecionados por suas habilidades em detectar alimentos ricos em lipídios pelo cheiro, textura, sabor, pela percepção visual do conteúdo calórico destes alimentos e pela habilidade de os metabolizar (1,2). Assim, a evolução de genes associados à maior adaptação à dieta carnívora e gordurosa foram fundamentais na evolução dos hominídeos (3). Em outras palavras, o sucesso da evolução genética humana e a engenhosidade em gerar e conservar alimentos nos fez prósperos e obesos.

Hoje, conjuntos com dezenas de alterações gênicas e epigenéticas que favorecem a retenção de energia se tornaram fatores de risco para excesso de peso. O sistema nervoso central e mais especificamente o hipotálamo possuem uma grande parte dos alvos destas alterações gênicas. Além disso, acrescentamos à esse pré-condicionamento estímulos recentes ligados ao estilo de vida e à longevidade. Esses fatores são estímulos pró-inflamatórios ou promotores reatividade inflamatória sistêmica e influenciam diretamente a propensão ao ganho de peso por mecanismos centrais e periféricos. A inflamação hipotalâmica, por exemplo, decorre de doenças inflamatórias sistêmicas e da obesidade per si e promove disfunções comportamentais e autonômicas que favorecem o acúmulo energética pelo corpo inteiro (4).

É interessante que o paradigma da sobrevivência humana tenha sido invertido e que hoje nossa espécie se desafia a encontrar mecanismos não evolucionários, i.e. de curto prazo, para sua contenção. De forma global, a obesidade reduz a expectativa de vida de forma proporcional à sua intensidade(5) e à sua duração (6). A doença cardiovascular possui um papel central entre as causas de morte, sendo parte delas decorrente de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada(7) e parte decorrente da aterosclerose(8).

As ligações entre obesidade e doenças cardiovasculares decorrem de mecanismos diretos e indiretos. A resistência à insulina, por exemplo, se segue ao excesso de peso e tem impacto adverso no sistema cardiovascular por um número extenso de mecanismos, na presença e mesmo na ausência de hiperglicemia(9). Além disso, indiretamente, obesidade e a aterosclerose são processos inflamatórios crônicos, caracterizados pela ativação da imunidade inata e adaptativa (8). A retroalimentação entre os

dois sítios pró-inflamatórios perpetuam e aceleram ambas fisiopatogêneses.

A prevenção da obesidade tem como obstáculo nossa seleção de genes retentores de energia e além destes os hábitos que favorecem a centralização do consumo de calorias como principal fonte de prazer. O aumento do gasto energético e a perda de peso infelizmente estão acoplados ao aumento compensatório da ingestão de alimentos numa estratégia neuro-humoral de preservação e sobrevivência. Assim, a perda do excesso de peso e mesmo sua prevenção contam com obstáculos ainda a serem superados e entre eles o desacoplamento entre ingestão e perda de peso ou gasto energético.

Em curto prazo, a solução a este impasse metabólico-evolucionário decorrerá necessariamente de intervenções médicas e comportamentais. Nesse sentido, dados de estudos prospectivos randomizados e controlados demonstraram que em longo prazo a perda de peso e o uso de metformina reduzem moderadamente a incidência de Diabetes Mellitus (DM); no estudo *Diabetes Prevention Program* em 15 anos houve uma redução do risco absoluto de DM de 7% com perda de peso e de 6% com a metformina ou 27% e 18% respectivamente para redução do risco relativo (10). Nesse estudo a prevenção microvascular e macrovascular não foram eficazes. No estudo *Look AHEAD*, 10 anos de seguimento em pacientes com DM mostraram que a adesão é muito baixa à mudança no estilo de vida e que reduções modestas do peso corpóreo ( $\leq 2,5\%$ ) não previnem eventos macrovasculares nestes pacientes. No entanto, reduções mais expressivas do peso corpóreo por meio de cirurgia bariátrica ( $\geq 18\%$ ) se associaram a uma pequena redução do risco absoluto de morte cardiovascular, i.e. 1% em 20 anos que representou 44% de redução do risco relativo (11). Numa população de mais alto risco absoluto essa redução do risco relativo de DM ou eventos macrovasculares pode se tornar mais relevante. Por isso a avaliação clínica e a seleção criteriosa dos pacientes com mais provável benefício é um dos desafios do impasse que nós clínicos deveremos nos debruçar.

Nessa edição, uma revisão pormenorizada desse tema foi elaborada por Gadde e Martin (12). Nela uma visão panorâmica deste que é um dos maiores desafios do novo milênio é feita elegantemente e nos provoca a tomar parte da ação de contenção. Como estratificar o excesso de peso, como dimensionar o risco cardiovascular, como e quando tratar a obesidade, são partes das questões levantadas.

## REFERENCIAS

1. Gaillard D, Passilly-Degrace P, Besnard P. Molecular mechanisms of fat preference and overeating. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1141:163-75.
2. Toepel U, Knebel JF, Hudry J, le Coutre J, Murray MM. The brain tracks the energetic value in food images. *Neuroimage* 2009;44:967-74.
3. Finch CE, Stanford CB. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Q Rev Biol* 2004;79:3-50.
4. Cavadas C, Avelaira CA, Souza GF, Velloso LA. The pathophysiology of defective proteostasis in the hypothalamus - from obesity to ageing. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:723-733.
5. Khan SS, Ning H, Wilkins JT et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol* 2018;3:280-287.
6. Abdullah A, Amin FA, Stoelwinder J et al. Estimating the risk of cardiovascular disease using an obese-years metric. *BMJ Open* 2014;4:e005629.
7. Khan MF, Movahed MR. Obesity cardiomyopathy and systolic function: obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Fail Rev* 2013;18:207-17.
8. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:399-409.
9. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011;14:575-85.
10. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-75.
11. Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56-65.
12. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:69-84.