

A INFLUÊNCIA DA LIPOGÊNESE NA OBESIDADE EM HUMANOS.

THE INFLUENCE OF LIPOGENESIS IN THE OBESITY IN HUMANS.

Taciana Westin^{1,2}
 Bruno de Alencar Araújo Nascimento^{1,3}
 Betânia Nunes Fontes^{1,4}
 Soraya Alfnas da Silva^{1,3}
 Francisco Navarro^{1,5}

RESUMO

A obesidade é conseqüência de um desequilíbrio entre armazenamento e mobilização de gordura. O carboidrato ingerido em excesso influencia tal desequilíbrio, pois estimula a lipogênese (síntese de ácido graxo através de carboidrato). O presente estudo de revisão tem por objetivo avaliar a influência da lipogênese no ganho de gordura corporal em humanos em várias situações. A lipogênese ocorre no fígado e no tecido adiposo e pouco contribui com o aumento da gordura corporal sendo que o tipo de carboidrato ingerido; a composição, quantidade calórica e duração da dieta, a composição corporal, o sexo e a genética do indivíduo modificam esse processo de formas diferentes. Em dietas mistas, a lipogênese não é uma via importante para o ganho de gordura corporal, já que o armazenamento de triacilglicerol ocorre indiretamente ao reduzir a mobilização de gordura e aumentar a de carboidrato.

PALAVRAS-CHAVE: lipogênese, obesidade, carboidrato, dieta hipercalórica.

1- Programa de Pós-Graduação Lato-Sensu em Fisiologia do Exercício - Prescrição do exercício da Universidade Gama Filho – UGF

2- Licenciada em Educação Física pela Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

3- Licenciado em Educação Física pelo Centro Universitário de Belo Horizonte - UNI-BH)

4- Licenciada em Educação Física pela Universidade Federal de Viçosa - UFV

5- Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício - IBPEFEX

ABSTRACT

Obesity is the consequence of the unbalance between the storage and mobilization of fat. The carbohydrates ingested in excess influences such unbalance, for it stimulates the lipogenesis (synthesis of fatty acids through carbohydrates). The present review study has a goal to analyse the influence of lipogenesis in the fat gain in Humans in various situations. The lipogenesis occurs in the liver and in the adipose tissue and contributes very little with the raise of body fat being the carbohydrate type ingested, the composition, quantity of calories and the duration of the diet, the body composition, gender and the genetics of an individual modify this process in different forms. In mixed diets, the lipogenesis is not an important matter for the gain of body fat, since the storage of triacilglicerol occurs indirectly when reducing the mobilization of fat and increasing the carbohydrate.

KEY-WORDS: lipogenesis, obesity, carbohydrate, hypercaloric diet.

Endereço para correspondência:

E-mail: tacianaw@terra.com.br
 Rua Barcelona nº. 20, Apto 601, Bairro Santa Lúcia - Belo Horizonte – Minas Gerais
 30.360-260

INTRODUÇÃO

A obesidade é causada pelo excesso de energia ingerida comparada com o gasto e ocorre quando há o desequilíbrio entre o armazenamento e a mobilização de triacilglicerol no tecido adiposo. Frequentemente é defendido que a gordura deveria ser minimizada para redução do tecido adiposo, mas os humanos têm suas capacidades de armazenamento de energia através do carboidrato limitadas. Quando ingerido e excedida a capacidade de armazenamento e oxidação, o carboidrato é convertido em gordura pela lipogênese (do Grego lipós = gordura e gênese = origem, formação), que é a síntese de moléculas de ácido graxo a partir de precursores não lipídicos (substratos que durante seus catabolismos produzem acetil-CoA), principalmente o carboidrato (Schutz, 2004a; Acheson e colaboradores, 1987). Esse processo ocorre predominantemente e diferentemente no fígado e no tecido adiposo, ativado por uma dieta de carboidrato induzida por enzimas chaves (Schutz, 2004b).

Em humanos, a lipogênese vem sendo pesquisada sob diferentes aspectos. A composição corporal (McDevitt e colaboradores, 2000; McDevitt e colaboradores, 2001; Schwarz e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2004; Letexier e colaboradores, 2003; Chwalibog e Thorbek, 2001; Hudgins e colaboradores, 2000; Acheson e colaboradores, 1987; Lopes e colaboradores, 2001; Kolehmainen e colaboradores, 2001) e o sexo dos indivíduos (Folch e colaboradores, 2003 e Hudgins e colaboradores, 2000), a duração da dieta (Schwarz e colaboradores, 2003; Diraison e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2004; Folch e colaboradores, 2003; Aarsland e colaboradores, 1997; Lammert e colaboradores, 2000; Chwalibog e Thorbek, 2001; Hudgins e colaboradores, 2000; Lopes e colaboradores, 2001; Schwarz e colaboradores, 1995) e o tipo (McDevitt e colaboradores, 2000; McDevitt e colaboradores, 2001; Hudgins e colaboradores, 1998) e a quantidade de carboidrato ingerido são evidências que podem afetar diferentemente esse processo. Os autores utilizaram predominantemente três técnicas investigativas nas metodologias apuradas: calorimetria

indireta, método isótopo e expressão da via lipogênica na biópsia do tecido adiposo.

As pesquisas em humanos possuem resultados contraditórios. Em 1978, Bjorntörp e colaboradores já diziam que a lipogênese é um processo quantitativamente pequeno após dieta isocalórica rica em carboidrato. Um estudo a curto prazo com calorimetria indireta (Acheson e colaboradores, 1992) achou pequena ou nenhuma lipogênese após uma dieta rica em carboidrato. Em outra pesquisa a médio prazo (Minehira e colaboradores, 2003), a lipogênese aumentou muito após superalimentação de carboidrato, o que ocorreu em quantidade ainda maior em resposta a uma dieta hipercalórica durante 10 semanas (Pasquet e colaboradores, 1992).

Nesta revisão, reunimos dados referentes a lipogênese com o objetivo de analisar a sua influência no ganho de gordura corporal em humanos em diversas situações.

REVISÃO DE LITERATURA

Via da Lipogênese

A regulação hepática tem um papel fundamental no equilíbrio energético corporal onde o fígado é o principal local do metabolismo de carboidrato (glicólise e síntese de glicogênio) e síntese de triglicerídeos (lipogênese). A lipogênese é regulada por atividades enzimáticas fundamentais controladas pela insulina e pela presença de glicose (Granner e Pilkis, 1990 e Koo e colaboradores, 2001). As enzimas glicolíticas e lipogênicas envolvidas no metabolismo de carboidrato e lipídio são: glicoquinase (GK), piruvato quinase hepática (L-PK), ATP citrato liase, acetil-CoA carboxilase (ACC), ácido graxo sintase (FAS), glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PDH) e 6-fosfogliconato desidrogenase (6PGDH) (Figura 1) (Dentin e colaboradores, 2005).

A transcrição do acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase é estimulada pela glicose e insulina e a da glicoquinase, somente pela insulina. A enzima chave da regulação da lipogênese é a acetil-CoA carboxilase, que catalisa a síntese de malonil-CoA a partir de acetil-CoA e CO₂, como pode ser visto na Figura 1. Sob condições.

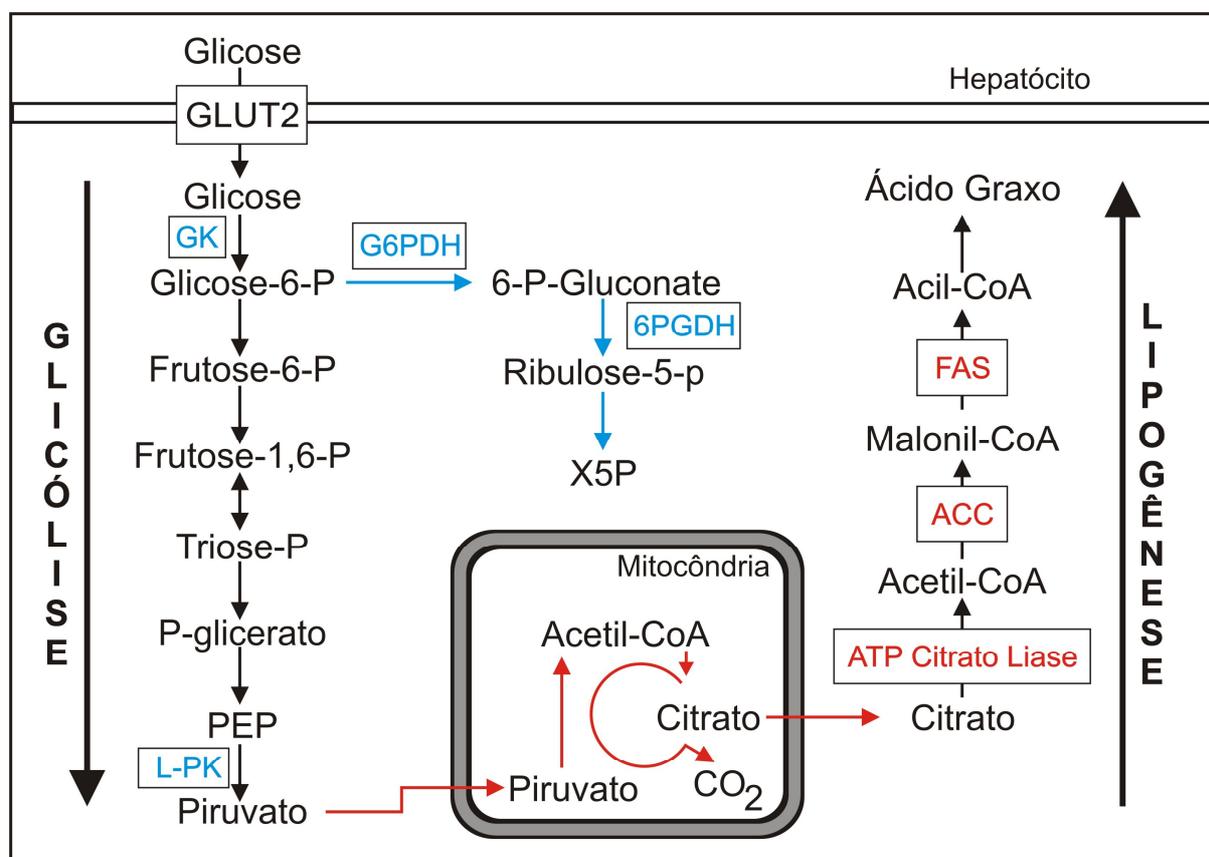


Figura 1 – Glicólise e lipogênese (Adaptado de Dentin e colaboradores, 2005).

GK = glicoquinase, L-PK = piruvato quinase hepática, ACC = acetil-CoA carboxilase, FAS = Ácido graxo sintase, G6PDH = glicose 6-fosfato desidrogenase e 6PGDH = 6-fosfogliconato desidrogenase.

lipogênicas, o excesso de glicose é primeiramente convertido em piruvato via glicólise. O piruvato é importado para a mitocôndria e convertido em acetil-CoA, então transportado como citrato da mitocôndria para o citoplasma. O citrato é convertido de volta para acetil-CoA pela enzima ATP citrato liase

O maior passo limitante da via ocorre nesse momento: o acetil-CoA é convertido em Malonil-CoA pela enzima acetil-CoA carboxilase. Em sete passos enzimáticos o acetil-CoA e malonil-CoA são convertidos em palmitato pela enzima ácido graxo sintase (utilizando NADPH gerado pela via das pentoses-fosfato) (Griffin e Sul, 2004).

Assim, o excesso de carboidrato aumenta a disponibilidade de glicose que ativa a insulina, sendo que ambas ativam as enzimas lipogênicas e glicolíticas promovendo maior estoque de triglicérides (Granner e Pilakis, 1990).

Expressão do gene lipogênico

Na literatura foram citados dois reguladores chave do metabolismo da glicose e da síntese de lipídio no fígado: *Sterol Regulatory Element Binding Protein-1c* (SREBP-1c) (Diraison e colaboradores, 2003; Dentin e colaboradores, 2005; Griffin e Sul, 2004; Koo e colaboradores, 2001; Minehira e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2004; Ferre e colaboradores, 2001; Letexier e colaboradores, 2003) e *Carbohydrate Responsive Element Binding Protein* (ChREBP) (Uyeda e colaboradores, 2002; Dentin e colaboradores, 2005; Koo e colaboradores, 2001; Letexier e colaboradores, 2003)

Sabe-se que o SREBP-1c é responsável na mediação da resposta dos genes lipogênicos em condições de alimentação rica em carboidrato (Koo e colaboradores, 2001), sendo este fator de

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpfe.com.br / www.rbpfe.com.br

transcrição o maior estimulador da ação da insulina na glicocinase hepática (Dentin e colaboradores, 2005; Ferre e colaboradores, 2001) que, indiretamente, potencializa a ação do ChREBP. Este, por sua vez, estimula a

piruvato quinase hepática e, sinergicamente com o SREBP-1c, aumenta a ação do acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase ativando a via da lipogênese hepática (Figura 2) (Dentin e colaboradores, 2005).

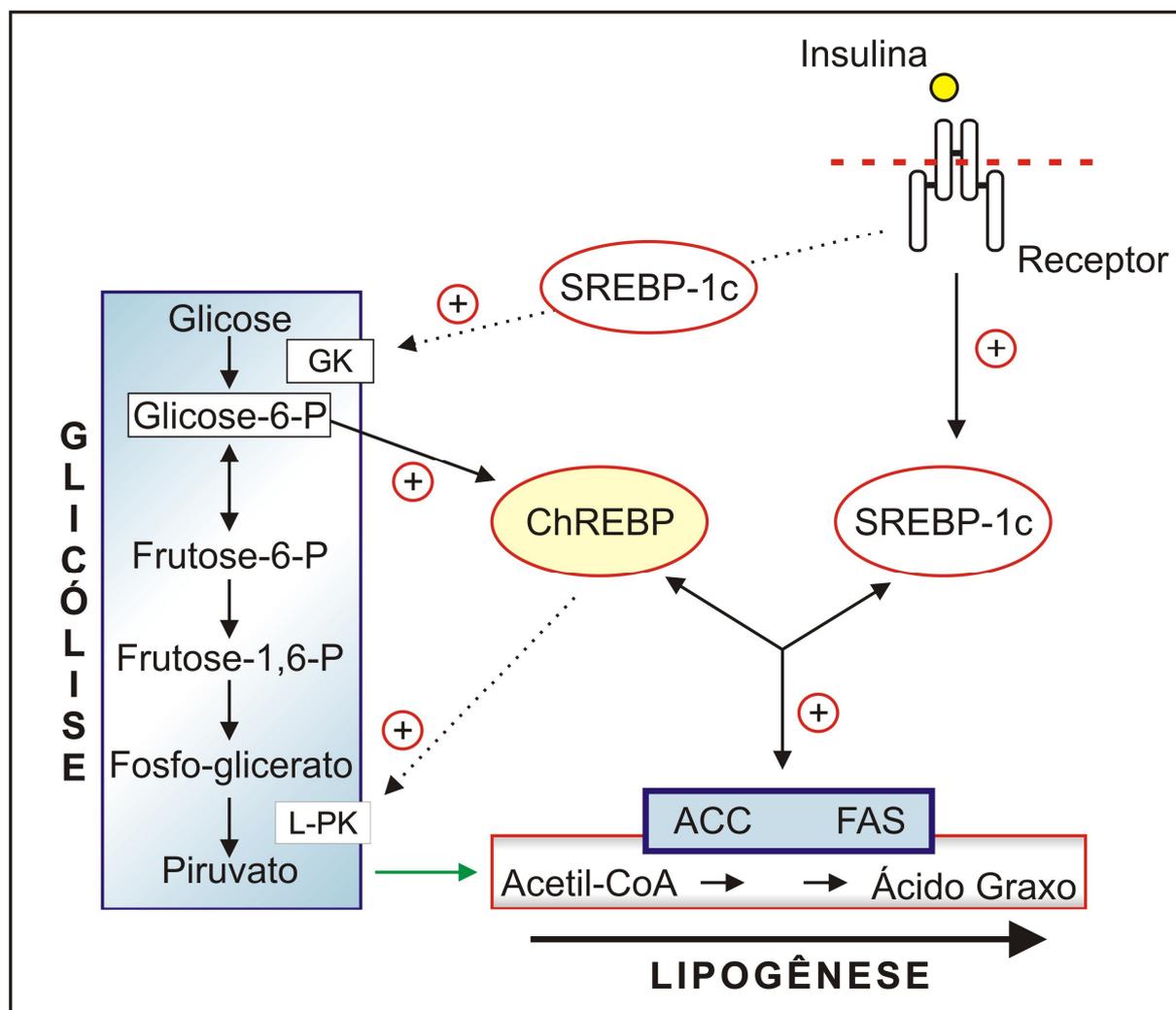


Figura 2 – SREBP-1c e ChREBP agem cinergicamente regulando a expressão do gene glicolítico e lipogênico (Modificado de Dentin e colaboradores, 2005).

Tal sistema de regulação, onde ocorre síntese de lipídio a partir da glicose, acontece somente em condições específicas: alta concentração de glicose (Uyeda e colaboradores, 2002; Dentin e colaboradores, 2005) e insulina (Dentin e colaboradores, 2005).

Parece que o SREBP-1c e o ChREBP são responsivos somente a insulina e glicose, respectivamente. Esses dados sugerem que, então, eles possam mediar os efeitos da ingestão de carboidrato através de diferentes fatores de transcrição (Koo e colaboradores,

2001). Quando comparados com indivíduos com dieta isocalórica, foi encontrado aumento do Ácido Ribonucléico Mensageiro (RNAm) do SREBP-1c e do ácido graxo sintase no tecido adiposo de indivíduos superalimentados com carboidratos (Minehira e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2004).

Verificou-se, também, que houve aumento significativo na expressão de RNAm e acetil-CoA carboxilase (Minehira e colaboradores, 2003).

Em contraste, indivíduos que se alimentaram, durante 2 semanas, com uma

dieta hipercalórica rica em carboidrato não tiveram o RNAm das enzimas ácido graxo sintase e acetil-CoA carboxilase e do SREBP-1c aumentado (Diraison e colaboradores, 2003), o que em parte foi confirmado por um estudo de Minehira (2004), mais recente, no qual não foi constatado mudança significativa do RNAm da acetil-CoA carboxilase do tecido adiposo de indivíduos alimentados com dieta hipercalórica rica em carboidrato.

Lipogênese hepática, lipogênese no tecido adiposo, lipogênese total, saldo final de lipogênese (SFL)

O estoque de gordura corporal pode ser derivado da gordura da dieta armazenada no tecido adiposo com grande eficiência (98-99% da energia do alimento) ou da transformação do carboidrato através da via da lipogênese com pouca eficiência energética (70-75% da energia do alimento) (Schutz, 2004ab). Valores bem próximos aos citados foram encontrados numa pesquisa na qual indivíduos se alimentaram, durante 14 dias, com dieta rica em carboidrato e gordura, sendo estocado 75-85% e 90-95% do excesso de energia, respectivamente (Chwalibog e Thorbek, 2001). A lipogênese total é representada pela soma da lipogênese hepática com a lipogênese no tecido adiposo, mas a proporção em que isso ocorre ainda é controversa (Schutz, 2004b). Já o saldo final da lipogênese é a gordura sintetizada através da lipogênese menos a oxidada.

Um dos fatores muito criticado em relação à confiabilidade dos dados obtidos nas pesquisas foi a comparação entre diferentes métodos. Visando resolver esta impossibilidade, comparamos os resultados de pesquisas de mesma metodologia.

O saldo final da lipogênese é medido através da calorimetria indireta que verifica a troca respiratória do indivíduo (consumo de O₂ e produção de CO₂). Quando o ácido graxo é sintetizado pela glicose o quociente respiratório ultrapassa o valor de 1,0. Nesse processo (síntese de palmitato através da lipogênese) são consumidos quatro moles de O₂ e produzidos 11 moles de CO₂.

Muitas pesquisas medem a lipogênese hepática através dos métodos isotópicos: deutério e ¹³C, nos quais pode-se saber a localização final da água radioativa ou do ¹³C

do acetato, respectivamente, demonstrando onde ocorreu incorporação desses átomos.

A medição da lipogênese no tecido adiposo é feita através da detecção do RNAm das enzimas participantes da formação de novos ácidos graxos (ácido graxo sintase, acetil-CoA carboxilase) e do RNAm do SREBP-1c e ChREBP, por meio de biópsias do tecido adiposo após a aplicação da dieta.

Saldo final de lipogênese

Em uma pesquisa na qual os indivíduos eram submetidos a uma dieta hipercalórica por 96 horas, onde o macronutriente de maior proporção era o carboidrato, o saldo final da lipogênese foi aumentado, mas considerado não significativo na contribuição de ganho de gordura corporal (Uyeda e colaboradores, 2002). O saldo final da lipogênese também foi estimulado em estudos de maior duração (quatro dias) com dieta semelhante (Minehira e colaboradores, 2004, Aarsland e colaboradores, 1997, Minehira e colaboradores, 2003). Em contraste, não ocorreu aumento do saldo final da lipogênese em indivíduos alimentados com dieta hipercalórica rica em carboidrato durante quatro dias (Schwarz e colaboradores, 1995), 14 dias (Acheson e colaboradores, 1982), dieta isocalórica rica em carboidrato durante 25 dias (Hudgins e colaboradores, 1996) e após 10 horas da ingestão de carboidrato (Folch e colaboradores, 2003). Em outra pesquisa aguda (17,5 horas), também não houve saldo positivo de gordura corporal após refeição rica em carboidrato (Lopes e colaboradores, 2001). Já em um estudo a longo prazo (10 semanas), com superalimentação massiva de carboidrato, o saldo final da lipogênese aumentou consideravelmente nos últimos 10 dias (Pasquet e colaboradores, 1992). Em outra pesquisa, 60% dos indivíduos que se alimentaram isoenergeticamente com excesso de carboidrato durante 21 dias tiveram aumento da SFL, sendo a lipogênese considerada responsável por 40% do ganho de gordura (Lammert e colaboradores, 2000). Também ocorreu aumento significativo do saldo final da lipogênese no estudo de Hudgins e colaboradores, (2000) no qual 19 indivíduos se alimentaram isoenergeticamente com dieta rica em carboidrato durante duas semanas.

Lipogênese hepática

Os indivíduos que se alimentaram de dieta isoenergética rica em carboidrato durante cinco (Schwarz e colaboradores, 2003) e 25 dias (Hudgins e colaboradores, 1996) tiveram a lipogênese hepática aumentada, o que também ocorreu após duas refeições ricas em carboidrato (Timlin e Parks, 2005), ao final de dietas hipercalóricas com estas características feitas por 61-65 dias (Pasquet e colaboradores, 2002), quatro dias (Aarsland e colaboradores, 1997 e Schwarz e colaboradores, 1995) e duas semanas e 12 horas (Diraison e colaboradores, 2003). Entretanto, a contribuição para a síntese de gordura total foi mínima nas últimas três pesquisas citadas. Hudgins e colaboradores, (2000) também encontraram resultados positivos em uma pesquisa de duas semanas com dieta isocalórica e excesso de carboidrato.

Lipogênese no Tecido Adiposo

Não houve mudanças significativas nos RNAs mensageiros da ácido graxo sintase, acetil-CoA carboxilase e do SREBP-1c no tecido adiposo de indivíduos que se submeteram a uma dieta hipercalórica rica em carboidrato durante duas semanas (resposta crônica) e 12 horas (resposta aguda) (Diraison e colaboradores, 2003). Já em outro estudo, com dieta semelhante aplicada durante quatro dias, ocorreu aumento significativo do RNAm do SREBP-1c, ácido graxo sintase (Minehira e colaboradores, 2004 e Minehira e colaboradores, 2003) e ACC (Minehira e colaboradores, 2003). Minehira e colaboradores, (2003) também concluiu que maior parte da lipogênese ocorreu em tecido extra-hepático após constatar que os novos lipídios sintetizados – devido a uma dieta rica em carboidrato – excederam a quantidade de DNL hepática, lembrando que houve aumento da expressão de RNAm das enzimas lipogênicas no tecido adiposo. Mas, segundo Letexier e colaboradores, (2003), o tecido adiposo de humanos tem uma baixa atividade lipogênica, o que confirma que a maioria dos triglicérides estocados no tecido adiposo vem da dieta e chegam aos adipócitos através da circulação (lipoproteínas).

É possível que o ganho de peso corporal seja relacionado diretamente com o excesso de energia ingerida, independente do tipo de substrato, como foi mostrado após superalimentar indivíduos por quatro dias com dietas ricas em carboidrato ou em gordura, sendo o excesso de energia igual pra os dois substratos (Schwarz e colaboradores, 1995). A proporção de gordura e carboidrato nas dietas hipercalóricas afeta a lipogênese. Se a gordura ingerida inibe a lipogênese, é importante questionar a relação da quantidade desse substrato com a influência na via (Hellerstein, 2001).

Shutz (2004a) comentou sobre duas condições importantes a serem analisadas: a dieta isoenergética e a dieta hiperenergética, ambas ricas em carboidrato. Segundo o autor, na primeira condição a lipogênese aumenta, mas a gordura corporal não, pois o balanço de gordura é neutro e, na segunda condição, a gordura corporal aumenta através do crescimento da lipogênese, do estoque eficiente da gordura exógena ingerida junto ao carboidrato e da redução da gordura oxidada, já que a oxidação do carboidrato fica aumentada. Ainda segundo Schutz (2004b), a eficiência energética da conversão de glicose para gordura é muito menor que a eficiência energética do estoque de gordura exógena no tecido adiposo e, assim, o excesso de energia estocada seria teoricamente menor com a superalimentação de carboidrato comparado a superalimentação de gordura.

Portanto, nos indivíduos que comem normalmente, a síntese de gordura que é gerada pelo consumo ocasional de grandes quantidades de carboidrato não é suficiente para compensar a quantidade de gordura que é oxidada durante o dia. A lipogênese é um processo limitado (Acheson e Flatt, 2002). Essa via afeta o balanço de gordura quando seu excesso é ingerido, por um período suficiente, com balanço energético positivo. Entretanto, dietas isoenergéticas mistas, nas quais o peso corporal é mantido, não afetam o balanço de gordura diário (Schutz, 2004a).

Diferença da lipogênese entre indivíduos obesos e magros

A obesidade é o resultado do depósito de lipídio no tecido adiposo como consequência de um balanço positivo energético e de gordura (Schutz, 2004b). Os

lipídios armazenados em adipócitos podem se originar da gordura da dieta, da síntese de lipídio a partir do carboidrato (lipogênese) ou da mistura de ambos (Minehira e colaboradores, 2004). Um obeso geralmente apresenta o metabolismo modificado, sendo comum, por exemplo, o aparecimento de resistência a insulina, uma condição que influencia diretamente a lipogênese (Lopes e colaboradores, 2001). É possível que a hiperinsulinemia (Schwarz e colaboradores, 2003 e Lopes e colaboradores, 2001), diferença individual na oxidação de gordura e carboidrato durante uma superalimentação (Chwalibog e Thorbek, 2001), a obesidade ou outra variável desconhecida sejam determinantes na estimulação da lipogênese (Schwarz e colaboradores, 2003).

Em um estudo comparativo entre magros (Índice de Massa Corporal – IMC – próximo a 21,0 kg/m²) e obesos (IMC próximo a 30,1 kg/m²), sob uma dieta hipercalórica rica em carboidrato e uma dieta isocalórica, foi observado um aumento significativo de saldo final da lipogênese em ambos os grupos, sendo significativamente menor em obesos (Gráfico 1). O autor acredita que isso ocorreu porque a quantidade de glicose armazenada como glicogênio nesse grupo foi maior (Gráfico 2), possivelmente pela grande massa gorda presente nos obesos, o que explica um maior estoque de glicogênio no tecido adiposo. Baseado neste fato, foi hipotetizado que a capacidade de armazenamento de glicogênio é indiretamente proporcional a síntese de gordura a partir do carboidrato (Minehira e colaboradores, 2004). Entretanto, não houve diferença significativa na quantidade de

glicogênio estocado em obesos e magros alimentados com 500g de carboidrato (Acheson e colaboradores, 1987), lembrando que os seres humanos bem nutridos armazenam de 375 a 475g de carboidrato como glicogênio em todo corpo (McArdle e colaboradores, 1998) ou, aproximadamente, 15g de carboidrato/kg de peso corporal (Acheson e colaboradores, 1998). Após saturação dos estoques de glicogênio, a transformação do excesso de carboidrato em gordura é maior (Schutz, 2004a e Aarsland e colaboradores, 1997). Lopes e colaboradores, (2001) lembra que muitos estudos não mostraram saldo final positivo de lipogênese medido por calorimetria indireta, pois o destino do excesso de carboidrato dietético era se armazenar na forma de glicogênio, sendo então necessário o controle da dieta pré-teste.

Outro estudo realizado por McDevitt e colaboradores, (2001) demonstrou que a lipogênese foi significativamente maior nos indivíduos obesos (IMC próximo a 31,0 kg/m²) do que nos magros (IMC próximo a 25,0 kg/m²) quando alimentados com balanço calórico neutro durante 96 horas. Nessa mesma pesquisa, em balanço calórico positivo, com aumento na ingestão de carboidrato e gordura, não houve diferença significativa entre os grupos, ou seja, não houve correlação entre lipogênese e IMC, o que foi reafirmado por Schwarz e colaboradores, (2003).

Também não houve correlação entre medidas antropométricas e concentração de RNAm do SREBP-1c (Kolehmainen e colaboradores, 2001).

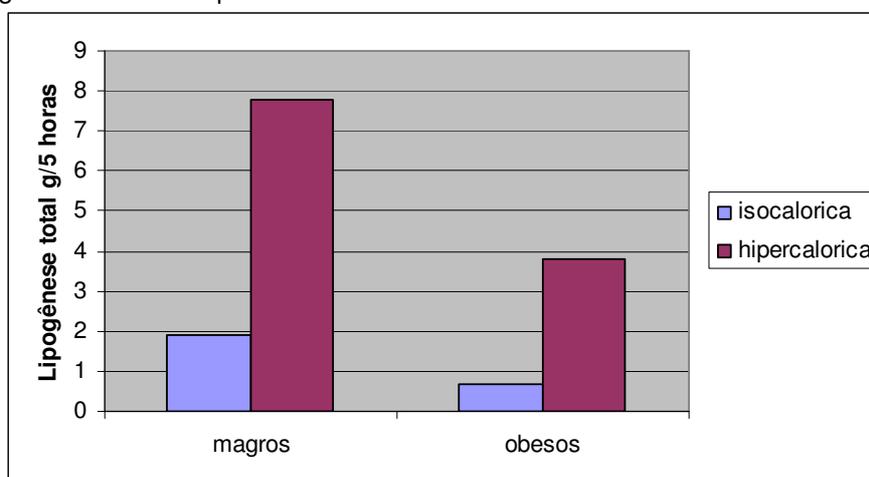


Gráfico 1 – Lipogênese durante superalimentação aguda de carboidrato em indivíduos magros e obesos (Minehira e colaboradores, 2004).

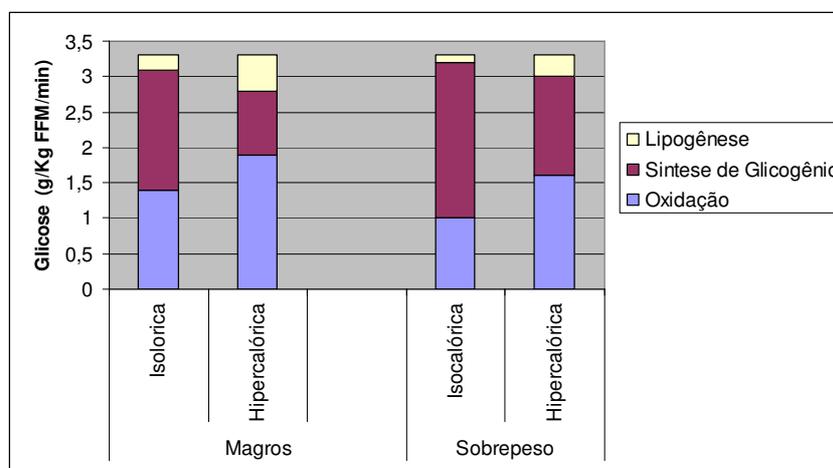


Gráfico 2 – Vias percorridas pela glicose após superalimentação rica em carboidrato em indivíduos obesos e magros (Minehira e colaboradores, 2004).

Outro achado semelhante ocorreu numa pesquisa com dieta isocalórica rica em carboidrato, na qual o autor reafirma não haver diferença significativa da síntese de ácido graxo entre obesos (IMC próximo a 34kg/m^2) e magros (IMC próximo a 23kg/m^2) (Hudgins e colaboradores, 2000). Mais uma vez, não ocorreu nenhuma diferença entre obesos e magros quando os indivíduos foram superalimentados de forma aguda com carboidrato (Acheson e colaboradores, 1987) e quando foram superalimentados com dieta rica em carboidrato por 96 horas (McDevitt e colaboradores, 2001) e por 14 dias (Chwalibog e Thorbek, 2001). Em contradição, após refeição líquida rica em carboidrato, ocorreu maior síntese lipídica hepática em obesos (IMC maior que 27kg/m^2) (Diraison e colaboradores, 2002 e Lopes e colaboradores, 2001) – e menor oxidação de gordura – em comparação a homens magros (IMC menor que 25kg/m^2) (Lopes e colaboradores, 2001). Sendo assim, acredita-se que a lipogênese hepática esteja ligada ao aumento e/ou manutenção do armazenamento de gordura nos obesos (Diraison e colaboradores, 2002).

Através de um estudo realizado com indivíduos magros normoinsulínicos (IMC próximo a $23,5\text{kg/m}^2$) e obesos normoinsulínicos e hiperinsulínicos (IMC próximo a $35,0\text{kg/m}^2$) não houve diferença entre nenhum dos grupos ao se alimentarem durante cinco dias com dietas isocalóricas ricas em carboidrato. Entretanto, quando o substrato predominante foi gordura, os obesos hiperinsulínicos apresentaram maior

lipogênese comparado aos magros e obesos normoinsulínicos (Schwarz e colaboradores, 2003). Esses achados sugerem que a resistência a insulina modifica o metabolismo do carboidrato de tal forma que, mesmo ingerindo pouco desse substrato, ocorre uma lipogênese significativa e, talvez, o fator determinante para tal mudança não seja a gordura corporal, mas sim, a condição metabólica do indivíduo, como a resistência a insulina.

A lipogênese no tecido adiposo de obesos não foi muito estudada. Pesquisas indicam que essa população tem menor concentração de RNAm do SREBP-1c (Diraison e colaboradores, 2002 e Kolehmainen e colaboradores, 2001) e ácido graxo sintase (Diraison e colaboradores, 2002). É possível que isto seja um processo adaptativo limitante de um maior aumento de gordura corporal (Diraison e colaboradores, 2002 e Kolehmainen e colaboradores, 2001) ou uma consequência da resistência a insulina que muitos obesos desenvolvem (Kolehmainen e colaboradores, 2001).

Shutz (2004b) comenta que, quando o balanço calórico positivo persistente é induzido por superalimentação massiva de carboidrato (situação comum para um indivíduo obeso), a lipogênese é ativada progressivamente e esse processo pode se tornar quantitativamente importante com o tempo. Ocorrendo a saturação dos estoques de glicogênio, quando há um nível fixo de gasto energético, é necessário o aumento da transformação do excesso de carboidrato em gordura, pois este

excesso não tem outro destino (Schutz, 2004b). Este mesmo autor e Horton e colaboradores, (1995) lembraram que, em situações de superalimentação (incluindo dietas hiperprotéicas), o excesso de energia será estocado na forma de gordura, independente da natureza do macronutriente. Não há nenhuma outra forma de concentração de reserva energética a longo prazo (Schutz, 2004b).

Mais estudos referentes ao acúmulo de gordura por qualquer redução de oxidação ou excitação de síntese lipídica em indivíduos com sobrepeso são necessários.

Considerações finais

Ainda é controverso quando o excesso de carboidrato é um fator de risco para ganho de peso via lipogênese. Sua eficiência é pequena devido ao alto custo energético desse processo (Minehira e colaboradores, 2004), como foi mostrado após uma dieta rica em carboidrato, na qual o custo desta via foi estimado em 1,3MJ/dia (Pasquet e colaboradores, 1992). Schutz (2004a) comenta que a lipogênese é julgada por investigadores como não muito ativa e quantitativamente inexpressiva, mesmo com dietas ricas em carboidrato, e o carboidrato exógeno é, em sua maioria, oxidado após a refeição sendo que o aumento da ingestão deste macronutriente resulta num aumento imediato da sua utilização, sobrando pouco para a lipogênese. O desenvolvimento da obesidade parece ter maior relação com a ingestão de gordura em excesso e não de carboidrato (Jéquier, 1994 e Westertep, 1993).

Muitas das evidências aqui apresentadas afirmaram que a lipogênese, apesar de ativa quando há o consumo excessivo de carboidrato, parece não influenciar significativamente o acúmulo de gordura no tecido adiposo, principalmente a curto e médio prazo (McDevitt e colaboradores, 2001; Diraison e colaboradores, 2003; Schutz, 2004b; Aarstrand e colaboradores, 1997; Parks, 2002; Schwarz e colaboradores, 1995) e em dieta isocalórica (Hellerstein e colaboradores, 1991). O único protocolo dietético a longo prazo foi o de 10 semanas (Pasquet e colaboradores, 1992) e não há nenhum estudo longitudinal, o que dificulta o conhecimento sobre a lipogênese durante um consumo

excessivo de carboidrato cronicamente. Como os obesos retratam esta condição, as pesquisas que os incluem geram informações plausíveis a respeito de tais modificações. Acreditamos que esse tipo de consumo leve a mudanças metabólicas que, por sua vez, facilitam o ganho de gordura corporal. A lipogênese é funcionalmente importante e reflete um estado adaptado do organismo para administrar condições nutricionais particulares (Schutz, 2004a). Foi relatado que as variações de ganho de peso em humanos superalimentados sugerem a existência de mudanças adaptativa (Tappy, 2004 e Hellerstein e colaboradores, 1991), sendo que o excesso de carboidrato nas dietas causa vários efeitos fisiológicos (Hudgins e colaboradores, 1998).

A individualidade também é um fator importante para predizer a suscetibilidade para a obesidade, como foi verificado nas diferenças individuais da oxidação de carboidrato durante superalimentação de magros e obesos, sendo que estes tiveram maior oxidação de carboidrato, o que pode levar a um maior estoque de gordura (Chwalibog e Thorbek, 2001).

Muitas das dietas utilizadas nas pesquisas são diferentes das habitualmente consumidas pelos padrões ocidentais, sendo os resultados desses estudos não aplicáveis na prática.

O carboidrato ingerido em excesso ocasiona uma inibição da taxa de oxidação de gordura (Schwarz e colaboradores, 2003; Schutz, 2004b; Chwalibog, 2001; Acheson e colaboradores, 1982; Acheson e colaboradores, 1987; McDevitt e colaboradores, 2000; Hellerstein e colaboradores, 1991; Schwarz e colaboradores, 1995; Jéquier, 1994), inclusive durante o exercício (Coyle, 1995); este seria o principal motivo do possível aumento do percentual de gordura corporal a longo prazo. Mas, segundo Horton (1995), se a dieta é isocalórica, independente da proporção dos macronutrientes, ocorre uma manutenção da composição corporal sendo, portanto, necessário uma superalimentação para que ocorra esse aumento no percentual de gordura.

Além desse aspecto, o tipo de carboidrato influencia diferentemente a lipogênese (McDevitt et al., 2001; Stubbs et al., 2001; Parks, 2002; Hudgins et al., 1998; McDevitt et al., 2000). Algumas pesquisas

demonstraram que o carboidrato simples (Schwarz et al., 2003; Hudgins et al., 1998; Lopes et al., 2001) tem uma resposta lipogênica maximizada. Outros estudos (McDevitt et al., 2001 e Uyeda et al., 2002) não demonstraram essa diferença entre sacarose, frutose e glicose (McDevitt et al., 2000) e sacarose e glicose (McDevitt et al., 2001). Além disso, Stubbs (2001) considerou provável que os carboidratos de pequenas cadeias promovam um efeito de maior ingestão e os carboidratos complexos promovam efeito de restrição de ingestão.

Os locais exatos e a proporção da síntese de ácido graxo em humanos não foram totalmente determinados (Schutz, 2004a). Segundo Aarsland (1997), o tecido adiposo tem maior influência na conversão do carboidrato em gordura que o fígado. O aumento da expressão do RNAm das enzimas lipogênicas após superalimentação de carboidrato e o aumento da atividade da via pentose são evidências que a lipogênese ocorre no tecido adiposo (Schutz, 2004a; Minehira et al., 2004). Outros autores contradizem a predominância da lipogênese neste tecido (Diraison et al., 2003; Letexier et al., 2003; Lammert et al., 2000), sendo que neste último estudo a lipogênese extra-hepática foi considerada um terço da total (Lammert et al., 2000). Ainda não se sabe exatamente qual a proporção de participação destes diferentes tecidos na produção de gordura a partir de carboidrato e há uma possibilidade da síntese de lipídios também ocorrer no tecido muscular (Schutz, 2004b).

As pesquisas também nos indicam que as diferenças individuais (McDevitt e colaboradores, 2001; Schwarz e colaboradores, 2003; Lammert e colaboradores, 2000; Hudgins e colaboradores, 1998), dentre elas a carga genética (Schutz, 2004a), a composição corporal e a resistência a insulina (Schwarz e colaboradores, 2003), podem ser fatores explicativos de resultados diferentes entre indivíduos pesquisados (Schutz, 2004a e Hudgins e colaboradores, 1998). Isso pode ser observado claramente quando a resposta do SFL foi diversificada entre a amostra, sendo apenas positiva em 60% dos indivíduos (Lammert e colaboradores, 2000).

É importante ressaltar a variedade dos protocolos de dietas, dificultando uma comparação precisa, e as diferentes respostas do metabolismo em relação ao tipo de

carboidrato (simples, complexo e com diferentes índices glicêmicos). De qualquer forma, as dietas pobres em gordura e ricas em carboidrato, recomendadas para redução de gordura corporal, talvez não sejam as melhores opções caso elas induzam a lipogênese, resistência a insulina (Schwarz e colaboradores, 2003 e Schwarz e colaboradores, 1995) e hipertrigliceridemia (Schwarz e colaboradores, 2003; Minehira e colaboradores, 2004; Hudgins e colaboradores, 2000; Lopes e colaboradores, 2001). Entretanto, há quem defenda que o consumo de alimentos ricos em gordura tem uma probabilidade muito maior de causar balanço positivo de gordura comparada com a de dieta de carboidrato (Acheson e colaboradores, 1987). Pesquisas suplementares em humanos, principalmente a longo prazo, devem ser feitas a fim de determinar os reais efeitos que uma dieta rica em carboidrato pode ter na composição corporal e, por fim, determinar a importância da lipogênese em nosso metabolismo.

Outro tema interessante e pouco estudado é a influência do exercício na lipogênese. Fochi e colaboradores, (2003) constataram que o exercício reduz o efeito que o excesso de ingestão de carboidrato causa na oxidação da gordura. A atividade física poderia, então, anular essa consequência das refeições com muito carboidrato.

CONCLUSÃO

Concluimos que a lipogênese não é uma via metabólica importante para o aumento da gordura corporal, pelo menos a curto e médio prazo, em dietas usuais. Em dietas massivamente hipercalóricas, a capacidade de estocar glicogênio é saturada, aumentando-se a síntese de ácido graxo significativamente. Mas em dietas usuais, a relação do carboidrato com a obesidade está restrita ao seu efeito poupador de gordura sendo, por isso, uma relação indireta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Aarsland, A.; Chinkes, D.; Wolfe, R.R. Hepatic and whole-body fat synthesis in humans during carbohydrate overfeeding. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1774-82.

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpfe.com.br / www.rbpfe.com.br

- 2- Acheson, K.; Schutz, Y.; Bessard, T.; Flatt, J.P.; Jequier, E. Carbohydrate metabolism and de novo lipogenesis in human obesity. *Am J Clin Nutr* 1987;45:78-85.
- 3- Acheson, K.J.; Flatt, J.P.; Jéquier, E. Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man. *Metabolism* 1982;31(12):1234-1240.
- 4- Acheson, K.J.; Flatt, J.P. Minor importance of de novo lipogenesis on energy expenditure in human. *Brit J Nutr* 2002;87:189.
- 5- Acheson, K.J.; Schutz, Y.; Bessard, T.; Anantharaman, K.; Flatt, J.P.; Jéquier, E. Glycogen storage capacity and de novo lipogenesis during massive carbohydrate overfeeding in man. *Am J Clin Nutr* 1988;48:240-247.
- 6- Bjorntorp, P.; Sjostrom, L. Carbohydrate storage in man: speculations and some quantitative considerations. *Metabolism* 1978;27:1853-1865.
- 7- Chwalibog, A.; Thorbek, G. Energy expenditure by de novo lipogenesis. *Brit J Nutr* 2001; 86:309.
- 8- Coyle, E.F. Fat metabolism during exercise. *Sports Science Exchange* 1995;8:6.
- 9- Dentin, R.; Girard, J.; Postic, C. Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver. *Biochimie* 2005;87:81-86.
- 10- Diraison, F.; Dusserre, E.; Vidal, H.; Sothier, M.; Beylot, M. Increased hepatic lipogenesis but decreased expression of lipogenic gene in adipose tissue in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:46-51.
- 11- Diraison, F.; Yankah, V.; Letexier, D.; Dusserre, E.; Jones, P.; Beylot, M. Differences in the regulation of adipose tissue and liver lipogenesis by carbohydrates in humans. *J Lipid Res* 2003;40:843-53.
- 12- Ferre, P.; Foretz, M.; Azzout-Marniche, D.; Becard, D.; Foufelle, F. Sterol regulatory element binding protein-1c mediates insulin action on hepatic gene expression. *Biochem Soc Trans* 2001;29:547-552.
- 13- Folch, N.; Peronnet, F.; Massicotte, D.; Charpentier, S.; Lavoie, C. Metabolic response to a large starch meal after rest and exercise: comparison between men and women. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1107-15.
- 14- Granner, D.; Pilakis, S. The genes of hepatic glucose metabolism. *J Biol Chem* 1990;265 (18):10173-10176.
- 15- Griffin, M.J.; Sul, H.S. Insulin Regulation of Fatty Acid Synthase Gene Transcription: Roles of USF and SREBP-1c. *Life* 2004;56(10):595-600.
- 16- Hellerstein, M.K.; e colaboradores. Measurement of de novo hepatic lipogenesis in humans using stable isotopes. *J Clin Invest* 1991;87:1841-1852.
- 17- Hellerstein, M.K. No common energy currency: de novo lipogenesis as the road less traveled. *Am J Clin Nutr* 2001;74:707-8.
- 18- Hill, J.O.; Prentice, A.M. Sugar and body weight regulation. *Am J Clin Nutr* 1995;62:264-74.
- 19- Hudgins, L.C.; Hellerstein, M.; Seidman, C.; Neese, R.; Diakun, J. Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *Am Soc Clin Invest* 1996;97:2081-2091.
- 20- Hudgins, L.C.; Hellerstein, M.K.; Seidman, C.E.; Neese, R.A.; Tremaroli, J.D.; Hirsch, J. Relationship between carbohydrate-induced hypertriglyceridemia and fatty acid synthesis in lean and obese subjects. *J Lipid Res* 2000;41:595;-604.
- 21- Hudgins, L.C.; Seidman, C.E.; Diakun, J.; Hirsch, J. Human fatty acid synthesis is reduced after the substitution of dietary starch for sugar. *Am J Clin Nutr* 1998;67:631-9.
- 22- Jéquier, E. Carbohydrates as a source of energy. *Am J Clin Nutr* 1994;59:682-685.
- 23- Kolehmainen, M.; Vidal, H.; Alhava, E.; Uusitupa, M.I.J. Sterol regulatory element

Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício

ISSN 1981-9900 *versão eletrônica*

Periódico do Instituto Brasileiro de Pesquisa e Ensino em Fisiologia do Exercício

www.ibpfe.com.br / www.rbpfe.com.br

binding protein 1c (SREBP-1c) expression in human obesity. *Obes Res* 2001;9:706-712.

24- Koo, S.H.; Dutcher, A.K.; Towle, H.C. Glucose and Insulin Function through Two Distinct Transcription Factors to Stimulate Expression of Lipogenic Enzyme Genes in Liver. *J Biol Chem* 2001;276:9437-46.

25- Lammert, O.; e colaboradores Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. *Brit J Nutri* 2000;84:233-245.

26- Letexier, D.; Pinteur, C.; Large, V.; Fréring, V.; Beylot, M. Comparison of the expression and activity of the lipogenic pathway in human and rat adipose tissue. *J Lipid Res* 2003;44:2127-34.

27- Lopes, M.I.; Ansorena, D.; Astiasaran, I.; Forga, L.; Martínez, J.A. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2):253-61.

28- McArdle, W.D.; e colaboradores. *Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1998.

29- McDevitt, R.M.; Bott, S.J.; Harding, M.; Coward, W.A.; Bluck, L.J.; Prentice, A.M. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:737-46.

30- McDevitt, R.M.; Poppitt, S.D.; Murgatroyd, P.R.; Prentice, A.M. Macronutrient disposal during controlled overfeeding with glucose, fructose, sucrose, or fat in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:369-77.

31- Minehira, K.; e colaboradores. Effect of Carbohydrate Overfeeding on Whole Body and Adipose Tissue Metabolism in Humans. *Obes Res* 2003;11:1096-1103.

32- Minehira, K.; Vega, N.; Vidal, H.; Acheson, K.; Tappy, L. Effect of carbohydrate overfeeding on whole body macronutrient metabolism and expression of lipogenic enzymes in adipose tissue of lean and overweight humans. *Inter J Obes* 2004;28:

1291-8.

33- Parks, E.J. Changes in fat synthesis influenced by dietary macronutrient content. *Proc Nutri Soc* 2002;61:1-6.

34- Pasquet, P.; e colaboradores. Massive overfeeding and energy balance in men: the Guru Walla Model. *Am J Clin Nutr* 1992;52:483-90.

35- Schutz, Y. Concept of fat balance in human obesity revisited with particular reference to de novo lipogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004a;28:3-11.

36- Schutz, Y. Dietary fat, lipogenesis and energy balance. *Physiol Behav* 2004b;83:557-64.

37- Schwarz, J.M.; Linfoot, P.; Dare, D.; Aghajanian, K. Hepatic de novo lipogenesis in normoinsulinemic and hyperinsulinemic subjects consuming high-fat, low-carbohydrate and low-fat, high-carbohydrate isoenergetic diets. *Am J Clin Nutr* 2003;77:43-50.

38- Schwarz, J.M.; Neese, R.A.; Tumer, S.; Dare, D.; Hellerstein, M.K. Short-Term Alterations in Carbohydrate Energy Intake in Humans. Striking effects on hepatic glucose production, de novo lipogenesis, lipolysis, and whole-body fuel selection. *J Clin Invest* 1995;96:2735-2743.

39- Stubbs, R.J.; Mazlan, N.; Whybrow, S. Carbohydrates, Appetite and Feeding Behavior in Humans. *J Nutr* 2001;131(10):2775-2781.

40- Tappy, L. Metabolic consequences of overfeeding in humans. *Curr Opin Clin Nutri Metab Care* 2004, 7:623-8.

41- Timlin, M.T.; Parks, E.J. Temporal pattern of de novo lipogenesis in the postprandial state in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2005;81:35-42.

42- Uyeda, K.; Yamashita, H.; Kawaguchi, T. Carbohydrate Responsive Element Binding Protein (ChREBP): a key regulator of glucose metabolism and fat storage. *Biochem Pharmacol* 2002;63:2075-80.

43- Westertep, K.R. Food quotient, respiratory quotient, and energy balance. *Am J Clin Nutr* 1993;57:759-764.