



Revisão

Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade



Gabriela Ribeiro^{a,*} e Osvaldo Santos^b

^a Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 9 de abril de 2013

Aceite a 17 de setembro de 2013

On-line a 31 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Obesidade

Hedónico

Recompensa alimentar

R E S U M O

A prevalência da obesidade está a aumentar na maioria dos países industrializados, e um dos principais determinantes desta epidemia relaciona-se com a ingestão alimentar excessiva, promovida pelo aumento da acessibilidade aos alimentos de elevada palatibilidade e elevada densidade energética. Como a capacidade em manter uma ingestão nutricional adequada é crítica para a sobrevivência, os mamíferos desenvolveram circuitos neurais extremamente complexos que modulam vários aspetos do comportamento alimentar. O hipotálamo e o tronco cerebral regulam poderosos mecanismos homeostáticos que tentam manter o peso corporal estável. No entanto, no ambiente obesogénico atual, a ingestão alimentar é amplamente determinada por fatores não homeostáticos, de natureza hedónica, processados principalmente em regiões corticolímbicas. Esta revisão descreve os principais mecanismos responsáveis pelo processamento da recompensa alimentar, a interação entre mecanismos homeostáticos e de recompensa, bem como as suas implicações na hiperfagia e na obesidade.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Food Reward: mechanisms involved and implications for obesity

A B S T R A C T

Obesity is on the rise in many industrialized countries, and a large part of this epidemic phenomenon is attributed to overeating induced by ubiquitous highly palatable and high energy density food cues. The ability to maintain adequate nutrient intake is critical for survival. Due to this, complex interrelated neuronal circuits have been developed in the mammalian brain to regulate many aspects of the feeding behavior. There are certain strong homeostatic mechanisms that are regulated by the hypothalamus and the brainstem, which sustain body weight. However, in the current "obesogenic" environment, food intake is largely determined by non-homeostatic or hedonic factors, primarily processed in corticolimbic and higher cortical brain regions. This paper presents a review that describes the mechanisms responsible for the processing of food reward, the interaction between homeostatic and reward mechanisms, as well as its implications in hyperphagia and obesity.

© 2013 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Obesity

Hedonic

Food reward

Introdução

A obesidade é desde o final do século XX, um dos maiores problemas de saúde pública, cujas consequências ultrapassam em muito as questões estéticas¹, na medida em que constituem fator de risco para várias patologias² e está associada a custos substanciais para os sistemas de saúde³. O padrão alimentar atual, por sua vez, é

caracterizado por uma grande abundância e variedade de alimentos ricos em açúcar e em gordura, com sabor apelativo e elevada densidade energética⁴. A combinação do sedentarismo com a acessibilidade permanente a alimentos de baixo custo e de elevada palatibilidade tem vindo a tornar o ambiente cada vez mais obesogénico, quase de uma forma global^{5,6}.

Para além de fatores ambientais e sociais⁵⁻⁷, o comportamento alimentar humano é também modulado por mecanismos biológicos internos⁸⁻¹⁰. Dentro destes, a maioria dos modelos que explicam a regulação da ingestão alimentar propõem 2 tipos de mecanismos distintos, mas relacionados: mecanismos homeostáticos

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: Gabriela.cr.nutricao@gmail.com (G. Ribeiro).

e mecanismos não homeostáticos ou hedônicos¹⁰⁻¹⁵. O sistema homeostático inclui reguladores hormonais de fome, saciedade e dos níveis de adiposidade, tais como a leptina, grelina e a insulina, que atuam em circuitos cerebrais hipotalâmicos e do tronco cerebral, estimulando ou inibindo o apetite, de forma a manter um balanço energético adequado. Para além do sistema homeostático, o sistema de recompensa cerebral também desempenha um papel importante na ingestão alimentar^{11,13,16}. De uma forma geral, os alimentos pouco saborosos não são consumidos em excesso, enquanto os alimentos de elevada palatibilidade são frequentemente consumidos mesmo após as necessidades energéticas terem sido atingidas¹⁶. Estes alimentos modulam a expressão de sinais metabólicos de fome e de saciedade, no sentido de prolongar a ingestão (devido aos seus teores em açúcar e em gordura)¹⁷⁻²³. Por outro lado, ativam o sistema de recompensa cerebral, aumentando assim a motivação para a procura/obtenção de alimentos^{24,25}. A ingestão crónica de alimentos de elevada palatibilidade pode ainda induzir alterações neuroquímicas em zonas cerebrais envolvidas na ingestão e na recompensa²⁶⁻²⁸.

O ambiente alimentar atual, repleto de estímulos de alimentos de elevada palatibilidade, ao influenciar as escolhas alimentares em termos de frequência de ingestão, quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos²⁹⁻³¹ pode contribuir para uma ingestão energética excessiva a longo termo, sendo por isso considerado um fator risco ambiental para a obesidade³²⁻³⁴. De facto, o prazer obtido através da ingestão de alimentos palatáveis é uma motivação poderosa que em certos indivíduos se pode sobrepor aos sinais homeostáticos^{35,36}. O estado motivacional criado pela exposição e consumo repetido a alimentos de elevada palatibilidade foi denominado como «fome hedónica» por Lowe e Butryn³⁷, que sugerem que o prazer obtido através do consumo de alimentos palatáveis, mais do que as necessidades energéticas *per se*, determina a ingestão alimentar em humanos. É esta capacidade de se sobrepor aos sinais homeostáticos e assim promover o aumento de peso^{37,38} que torna a motivação hedónica tão relevante para a ingestão^{14,15,39}. Comparativamente aos mecanismos homeostáticos que regulam o comportamento alimentar, os mecanismos hedónicos estão bastante menos esclarecidos. Da mesma forma, a influência de fatores biológicos internos ou de alterações induzidas pela dieta nos mecanismos de recompensa cerebral e a medida em que estes fatores contribuem para a obesidade permanecem por esclarecer.

Esta revisão não sistemática tem como principal objetivo apresentar os principais mecanismos responsáveis pelo processamento da recompensa alimentar e as suas implicações na hiperfagia e na obesidade. Serão abordados processos mal adaptativos no processamento da recompensa que podem ser causados pelo excesso ponderal e/ou pela ingestão crónica de alimentos de elevada palatibilidade. Será também focada a interação entre mecanismos homeostáticos e de recompensa, bem como a sua relação com a obesidade.

Palatibilidade

O paladar é mais do que uma experiência sensorial. É um sinal de valor nutricional ou de perigo que evoluiu como um mecanismo de sobrevivência em mamíferos. A forma de experienciar os alimentos não se limita ao seu sabor. O aroma, a visão, a audição e até mesmo o toque pode afetar substancialmente as preferências alimentares. No entanto, existem preferências de sabor inatas. O líquido amniótico contém glicose, frutose, aminoácidos e ácidos gordos, mas os recém-nascidos apresentam uma preferência marcada pelo sabor doce relativamente a outros sabores⁴⁰. Através de uma perspetiva evolutiva, não é difícil perceber porque é que várias espécies, como a humana, têm uma preferência pelo sabor doce. Tendo em conta que no ambiente natural da maioria das espécies

as fontes alimentares ricas em açúcar não se encontram facilmente disponíveis, preferi-las pode ter conferido alguma vantagem de sobrevivência no passado⁴. Os alimentos ricos em gordura e em açúcar são geralmente considerados mais palatáveis do que alimentos com baixos teores destes nutrientes, tanto por indivíduos obesos como por indivíduos normoponderais^{41,42}. A gordura não é considerada um dos 5 sabores estabelecidos (doce, amargo, salgado, azedo e umami), no entanto, existem evidências crescentes de que esta possa constituir um sabor diferenciado. Na língua existem recetores de sabor para 2 dos 3 macronutrientes: o sabor doce corresponde a hidratos de carbono e umami a proteínas, pelo que parece lógico que exista alguma forma de resposta de paladar também para a gordura. Para além do sabor, a composição em gordura dos alimentos parece afetar também o seu aspeto, textura e possivelmente o seu aroma⁴³. Keast et al.⁴⁴ desenvolveram testes para avaliar a capacidade de deteção dos ácidos gordos num alimento rico em gordura quando todos os restantes estímulos, exceto o paladar, são removidos. Verificou-se que os indivíduos com menor sensibilidade aos ácidos gordos tendem a ingerir quantidades de gordura significativamente superiores na dieta e a ter um índice de massa corporal (IMC) mais elevado do que os indivíduos com elevada sensibilidade para os mesmos⁴⁴. Após ser estabelecida esta relação, surgiu a dúvida sobre a sua causalidade. Uma capacidade diminuída para detetar o sabor da gordura promove um consumo excessivo deste nutriente, ou será uma dieta hiperlipídica que diminui a sensibilidade ao sabor gordo⁴³? Provavelmente a resposta encontra-se num meio-termo, sendo influenciada tanto por fatores genéticos como ambientais⁴³. Apesar de o sabor doce, por si só ser suficiente para ativar o sistema de recompensa cerebral, a sua combinação com a gordura é particularmente eficaz a induzir um comportamento motivado para a ingestão^{24,25}. Por esta razão, os vários estudos que tentaram esclarecer a relação entre a palatibilidade e a obesidade deram uma ênfase especial à combinação destes 2 nutrientes. Há escassas evidências de que a perceção e a preferência pelo sabor doce são fatores causais da obesidade^{45,46}. No entanto, verificou-se que existe uma relação entre o IMC e a perceção do sabor doce, quando os alimentos em questão apresentavam também um elevado teor de gordura⁴⁵. Assim, a obesidade tem sido associada a um padrão alimentar caracterizado por um elevado teor tanto em gordura como em açúcar^{45,47} e a resposta hedónica à gordura, mais intensa em indivíduos obesos, é potenciada pelo sabor doce⁴⁵. Admite-se, assim, que a palatibilidade seja um preditor importante da ingestão alimentar, na medida em que está intimamente relacionada com a escolha dos alimentos, podendo desta forma contribuir para um consumo energético excessivo e, conseqüentemente, para o aumento ponderal⁴⁸⁻⁵¹.

Observações da prática clínica, que ganharam suporte científico em estudos realizados tanto em modelos animais como em humanos, sugerem que após cirurgia de *bypass* gástrico Roux-en-Y (BGRY) a motivação para a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade ricos em açúcar e em gordura⁵²⁻⁵⁶ diminui, em comparação com o período pré-operatório e comparativamente a outras intervenções cirúrgicas bariátricas (tais como a bandoplastia gástrica ou a gastroplastia). Relativamente ao sabor doce, foi demonstrado em modelos animais que após o BGRY há uma diminuição do limiar da deteção da sacarose, e assim, um aumento da sensibilidade a concentrações de açúcar mais baixas⁵⁵. Numa amostra de indivíduos obesos (avaliados 2 semanas antes e 8 semanas após a cirurgia), o BGRY resultou numa redução seletiva do valor de recompensa do sabor doce e gordo, mais acentuada nos indivíduos com uma maior redução do IMC após a cirurgia⁵⁶. No entanto, o valor de recompensa dos alimentos não é representado apenas pela sua palatibilidade. Durante a fase de ingestão, uma grande variedade de fatores, como estados emocionais, também contribuem para a experiência de recompensa. Para além disto, durante o período pós-prandial, os nutrientes interagem com sensores do trato gastrointestinal, de

outros órgãos periféricos e do próprio cérebro. Foi recentemente demonstrado que quando todos os mecanismos de processamento do sabor são eliminados por manipulação genética, os ratos continuam a aprender a preferir uma solução de sacarose à água, o que sugere a geração de recompensa alimentar através da utilização de glicose⁵⁷.

Sistema de recompensa mesolímbico

O sistema de recompensa mesolímbico funciona como um centro de recompensa onde vários mensageiros químicos, incluindo a serotonina, encefalina, ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina (DA), a acetilcolina (ACH), entre outros, atuam em conjunto para proporcionar uma libertação de DA no *nucleus accumbens* (NAc). Este circuito está implicado no prazer desencadeado por recompensas naturais, como os alimentos, e constitui a base neural para os fenómenos relacionados com a adição^{10,58}. Apesar de várias zonas cerebrais fazerem parte deste circuito, o NAc, a área tegmental ventral (ATV) e os neurónios dopaminérgicos parecem ser as suas zonas chave⁵⁹⁻⁶³. Outras áreas envolvidas em processos de recompensa incluem o estriado ventral (EV), a substância nigra (SN), o córtex orbitofrontal (COF), o córtex cingulado anterior (CCA) e o *pallidum* ventral (PV). Adicionalmente, a amígdala, o hipocampo e outras estruturas específicas do tronco cerebral constituem componentes importantes do circuito de recompensa cerebral⁶⁴.

Segundo Berridge et al.⁶⁵ «recompensa alimentar» consiste num processo composto por 3 principais componentes: «liking» (componente hedónica), «wanting» (motivação de incentivo) e «learning» (aprendizagem que permite fazer associações e predições), fenómenos que podem ser aplicados tanto a recompensas naturais (p. ex. alimentos) como a reforços artificiais (p. ex. substâncias químicas de adição)⁵¹. O «liking» é uma reação hedónica que se manifesta no comportamento e em sinais neurais que são gerados sobretudo em sistemas cerebrais subcorticais. Reflete-se, por exemplo, na antecipação do prazer obtido através da ingestão de alimentos de elevada palatibilidade⁶⁶. O «wanting» é a componente motivacional, geralmente despoletada por estímulos de recompensa (p. ex. visuais ou olfativos) e que induz a procura de alimentos, traduzindo-se em aumento do apetite, *craving*, e em outros comportamentos associados a uma motivação aumentada para obter alimentos⁶⁶⁻⁶⁸. Os sistemas mesolímbicos cerebrais, especialmente aqueles que envolvem a dopamina, são particularmente importantes para o «wanting». Apesar de o «liking» e o «wanting» estarem intimamente associados, o comportamento motivado pela recompensa pode ocorrer na ausência de prazer, como se verifica em indivíduos com adição a drogas químicas. Verificou-se que indivíduos com excesso de peso têm um aumento do «wanting» e da ingestão energética na ausência de fome, relativamente a indivíduos normoponderais, em situações de stress psicológico⁶⁹. A ingestão induzida pelo stress está relacionada com um aumento do «wanting» pós-prandial e também com uma diminuição do «liking» após as refeições. As pontuações de «liking» pós-prandiais são consistentemente mais baixas em obesos do que em indivíduos normoponderais em situações de stress⁷⁰. O facto de a ingestão pós-prandial em obesos estar relacionada com uma diminuição do «liking» e um aumento do «wanting» sugere uma dificuldade na obtenção de recompensa nestes indivíduos. Esta dificuldade leva a uma procura excessiva pela recompensa, o que pode resultar num aumento ponderal⁷¹.

O papel da dopamina na recompensa alimentar

O papel exato da DA na recompensa alimentar tem sido alvo de grande debate. A hipótese mais consensual é que a DA promove a motivação para a obtenção de recompensa, isto é, o

«wanting»^{65,68,72}. Desta forma, a DA pode não desempenhar um papel central na resposta hedónica, mas sim na motivação para a obtenção da mesma. No entanto, a recompensa envolve uma panóplia de emoções que inclui a antecipação, a expectativa, o prazer e a memória, que são difíceis de isolar a nível experimental⁷³. A ingestão de alimentos de elevada palatibilidade está associada à libertação de DA no núcleo estriado dorsal e o nível de DA libertada relaciona-se com o nível de prazer obtido através da ingestão⁷⁴. Na obesidade parece existir uma menor capacidade de sinalização da DA. Os indivíduos obesos apresentam uma disponibilidade do recetor D₂ de DA (D₂R DA) inferior à de indivíduos normoponderais^{75,76}, bem como uma menor ativação da DA estriada, em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade⁷⁷. Relativamente à baixa disponibilidade do D₂R DA em obesos, é importante salientar que os humanos que possuem o alelo Taq1A próximo do gene do D₂R DA (que leva a uma menor disponibilidade do recetor) têm uma maior predisposição para a adição e maior probabilidade de ganharem peso no futuro⁷⁷. Simultaneamente, os indivíduos obesos apresentam maior ativação dopaminérgica em resposta a imagens de alimentos, comparativamente a controles normoponderais⁷⁸⁻⁸⁰. Estes dados sugerem que na obesidade há uma dificuldade na obtenção da recompensa através da ingestão (diminuição do «liking») e uma maior sensibilidade aos estímulos de alimentos (aumento do «wanting»). Existem também evidências de que a ingestão de alimentos de elevada palatibilidade leva a uma atenuação na sinalização da DA. Em ratos, a ingestão frequente de alimentos ricos em açúcar e em gordura leva a uma diminuição dos D₂R DA pós-sinápticos, bem como a uma diminuição da sua sensibilidade e da sensibilidade à recompensa^{81,82}. Estes resultados foram confirmados em humanos, num estudo de ressonância magnética funcional de imagem (RMFi): as mulheres que tinham aumentado de peso nos últimos 6 meses mostraram uma redução na resposta dopaminérgica, em resposta à ingestão de alimentos de elevada palatibilidade, relativamente a mulheres com um peso estável⁸². Em concordância com estes resultados, Wang et al.⁷⁵ propuseram a teoria da «hipofunção dopaminérgica», que sugere que a hiperfagia resulta de uma adaptação do cérebro dos indivíduos obesos para compensar a diminuição da função dopaminérgica. Se uma atividade e disponibilidade dopaminérgica diminuída promove a ingestão alimentar, então o aumento da DA cerebral deveria produzir o efeito contrário, ou seja, inibir a ingestão. Este efeito anorexigénico da DA foi demonstrado numa pequena amostra de indivíduos obesos do sexo masculino⁸³. Aos participantes deste estudo foi administrado ou um placebo ou uma dose moderada (0,5 mg/kg) ou uma dose elevada (1,0 mg/kg) de metilfenidato (MFD), um inibidor da recaptção da DA (que aumenta a disponibilidade de DA cerebral). Posteriormente foram dadas instruções aos participantes para ingerirem a quantidade de pizza que desejassem. Verificou-se que a ingestão energética diminuiu com o MFD: cerca de 23% com doses moderadas e 34% no caso das doses elevadas. Num estudo randomizado e duplamente cego, em que foram administradas doses moderadas de MFD (0,5 mg/kg) a uma amostra de 14 indivíduos⁸⁴, verificou-se também uma diminuição da ingestão energética e uma diminuição seletiva na ingestão de gordura relativamente ao placebo. No entanto, o efeito anorexigénico do MFD pode ser também atribuído ao aumento extracelular de DA em outras regiões cerebrais, para além das do circuito de recompensa mesolímbico⁸³. Como a cirurgia bariátrica é a intervenção mais eficaz para o tratamento da obesidade e induz uma rápida redução da fome (através de mecanismos não totalmente esclarecidos) foi hipotetizado que a transmissão dopaminérgica seria favorecida após a cirurgia bariátrica e que estas alterações influenciariam o comportamento alimentar, contribuindo de forma positiva para os *outcomes* pós-cirúrgicos⁸⁵. Até à presente data foram publicados 2 estudos que avaliaram a disponibilidade do D₂R DA estriado, antes

e após a cirurgia bariátrica. Ambos utilizaram uma amostra de 5 indivíduos e correram à tomografia por emissão de positrões⁸⁶. No primeiro estudo, que incluiu apenas indivíduos submetidos a BGRY, verificou-se que a disponibilidade do D₂R DA aumentou 6 semanas após a cirurgia. Este aumento foi proporcional à quantidade de peso perdido⁸⁶. Num estudo posterior, em que foram incluídas 5 mulheres obesas, das quais 4 realizaram BGRY e uma *sleeve* gástrico, a disponibilidade do D₂R DA diminuiu⁸⁵. Para além de algumas diferenças metodológicas, os participantes da primeira *cohort* apresentavam *scores* de depressão pré-operatórios consideravelmente mais elevados do que os da segunda. Estes *scores* diminuíram bastante após a cirurgia, o que pode ter funcionado como um confundidor. Desta forma, continua por esclarecer se a baixa disponibilidade de D₂R DA é a causa ou a consequência da ingestão excessiva de alimentos palatáveis e do consequente aumento de peso.

O papel dos opioides na recompensa alimentar

Tem sido demonstrado que os péptidos opioides e os seus recetores desempenham um papel na regulação da ingestão alimentar e que o sistema μ -opioide está particularmente envolvido na mediação da recompensa alimentar^{87–90}. O sistema opioide é constituído por 3 recetores (μ , κ e δ) que são ativados por péptidos opioides endógenos, em resposta a estímulos naturais de recompensa e de drogas de adição⁹⁰. Os péptidos opioides e os seus recetores estão presentes na maioria das regiões do circuito neural que medeiam os processos sensoriais, metabólicos e integrativos do comportamento alimentar⁹¹, nomeadamente no NAc, ATV, pálido ventral e no hipotálamo⁹⁰. Infusões de opioides no NAc resultam num aumento da ingestão de soluções com elevada concentração de sacarose, de soluções de etanol e da preferência por alimentos hiperlipídicos^{92,93}. Por este motivo, considera-se que os opioides aumentam a perceção hedónica de uma recompensa, ou seja, o «liking»⁷². Foi sugerido que a ativação do sistema opioide codifica a resposta afetiva positiva induzida por alimentos de elevada palatibilidade⁹⁴. Verificou-se que no NAc existe um *hotspot* hedónico, no qual a estimulação dos recetores μ aumenta o «liking» da recompensa alimentar, medido pela amplificação de reações oro-faciais à sacarose em ratos^{95,96}. Em humanos, antagonistas reversíveis de opioides reduziram seletivamente a ingestão de alimentos classificados como mais palatáveis (através de uma escala hedónica)⁹⁷. Quando era apresentada uma grande variedade de *snacks*, a ingestão dos alimentos classificados como palatáveis (mas que não possuíam um elevado teor de gordura e de açúcar) era praticamente inalterada. Por outro lado, a ingestão de alimentos palatáveis e ricos nestes 2 nutrientes era marcadamente reduzida⁹⁷. Os antagonistas de opioides, particularmente a naloxona e a naltrexona, têm demonstrado reduzir a ingestão alimentar em indivíduos obesos e normoponderais, em ensaios clínicos de curta duração^{97–102}. No entanto, estes fármacos apresentam efeitos secundários (como por exemplo, náuseas e alterações da função hepática) que impossibilitam a sua utilização generalizada para o tratamento na obesidade¹⁰³. Foi sugerido que um novo agonista inverso dos recetores μ -opioide, o GSK1521498, possa constituir uma melhor opção em termos de riscos/benefícios. Este fármaco apresenta segurança e tolerância favoráveis e a sua administração reduziu as pontuações hedónicas de determinados alimentos com elevado teor de açúcar e de gordura. Reduziu também ingestão de *snacks* e diminuiu a ativação da amígdala induzida por estímulos de alimentos de elevada palatibilidade (avaliada por fMRI)^{104,105}. Adicionalmente, estudos genéticos recentes indicam que variações no gene que codifica o recetor humano μ -opioide (OPRM1) estão associadas com a variabilidade na preferência por alimentos ricos em gordura¹⁰⁶.

Influências metabólicas no circuito de recompensa cerebral

Inicialmente pensava-se que os sinais clássicos de *feedback* nutricional como a leptina, as hormonas gastrointestinais e os próprios nutrientes em circulação atuavam apenas em algumas áreas específicas do hipotálamo e do tronco cerebral. Estudos recentes sugerem que alguns destes sinais metabólicos podem exercer uma influência bastante mais ampla sobre as funções cerebrais³⁵.

Leptina

A leptina, uma hormona produzida e libertada pelo tecido adiposo branco, funciona como um mensageiro que sinaliza a saciedade no hipotálamo^{107,108}, diminuindo assim a ingestão alimentar¹⁰⁹. À parte da sua expressão em regiões hipotalâmicas que regulam o balanço energético, os recetores da leptina são expressos no sistema mesolímbico, nomeadamente na ATV¹¹⁰. A primeira evidência da modulação das vias cerebrais de recompensa pela leptina surgiu com estudos de estimulação intracraniana em ratos¹¹¹, em que se verificou a presença de um recetor da leptina metabolicamente ativo, nos neurónios dopaminérgicos da ATV⁹². Adicionalmente foi demonstrado que a administração de leptina na ATV suprime a atividade elétrica dos neurónios dopaminérgicos nesta área, a libertação de DA do NAc (basal e induzida pela alimentação), bem como a diminuição da ingestão alimentar¹¹². Como a restrição energética resulta numa rápida e acentuada redução dos níveis circulantes de leptina¹¹³, foi sugerido que níveis baixos desta hormona podem estar associados a uma maior sensibilidade à recompensa, enquanto níveis elevados podem diminuir esta sensibilidade. De facto, um estudo de RMFi¹¹⁴, com 2 indivíduos com síndrome da deficiência da leptina (SDL), uma condição rara que causa hiperfagia e obesidade severa, demonstrou que 7 dias de administração periférica de leptina levaram a uma diminuição da ingestão calórica total e à alteração da resposta de recompensa a estímulos visuais de alimentos. Apesar de o sistema dopaminérgico mesolímbico ser o alvo mais provável da leptina ao nível da recompensa, foi encontrada uma ligação entre a leptina e os endocanabinoides, como moduladores recíprocos dos circuitos hipotalâmicos envolvidos na componente motivacional da ingestão alimentar. Como o sistema endocanabinoide modula a via dopaminérgica mesolímbica, foi sugerido que a leptina pode modular os níveis de endocanabinoides de forma a regular os neurónios dopaminérgicos na ATV ou no NAc¹¹⁵.

Grelina

A grelina é um peptídeo produzido principalmente no fundo gástrico e, até à data, é a única hormona orexigénica conhecida¹¹⁶: estimula a ingestão alimentar e aumenta a adipogénese, promovendo assim um balanço energético positivo^{113,117–120}. A sua administração, tanto periférica como central, promove o aumento acentuado da ingestão alimentar^{119,120}. A grelina está envolvida na regulação da homeostasia energética, atuando a nível do núcleo arqueado (Arc), na base do hipotálamo^{121–123}. No entanto, o recetor da grelina GHS-R1A também é expresso em áreas envolvidas na recompensa como a ATV e a área tegmental laterodorsal (ATLd)⁵¹. Recentemente surgiram as primeiras evidências de que a grelina atua num circuito de recompensa denominado «ligação de recompensa colinérgica-dopaminérgica» que inclui uma projeção colinérgica aferente da ATLd para as células dopaminérgicas da ATV⁵¹. A administração central, tanto intra-ATV ou intra-ATLd de grelina, aumentou a libertação de DA. De acordo com estes resultados, verificou-se que o GHS-R1A é colocalizado em células dopaminérgicas na ATV e em células colinérgicas na ATLd⁵¹. Na ATV, a administração de grelina aumentou a ingestão de

alimentos de elevada palatabilidade⁵¹, enquanto a administração periférica de um antagonista do GHS-R1A a diminuiu^{51,124}. Estes resultados descobertos em animais parecem ser relevantes em humanos. A administração sistémica de grelina a indivíduos saudáveis aumentou a resposta neural a imagens visuais de alimentos em regiões cerebrais que estão implicadas na recompensa, como o COF e o estriato¹²⁵.

Peptídeo tirosina tirosina

O peptídeo tirosina tirosina (PYY) é uma hormona intestinal com ação anorexigénica¹²⁶. As suas concentrações diminuem progressivamente no estado de jejum e aumentam após uma refeição, em proporção às calorias ingeridas, sinalizando a ingestão nutricional nos circuitos de regulação do apetite e, conseqüentemente, diminuindo a ingestão alimentar¹²⁷.

Infusões de PYY₃₋₃₆, a forma enzimática do PYY mais ativa, em doses semelhantes às libertadas no período pós-prandial, diminuem a ingestão alimentar a longo termo em humanos normoponderais¹²⁸. Os indivíduos obesos, apesar de não apresentarem resistência aos efeitos anorexigénicos do PYY, tal como acontece com a leptina, apresentam níveis plasmáticos de PYY₃₋₃₆ diminuídos¹²⁹. Apesar desta hormona estar amplamente associada à regulação homeostática da ingestão, um estudo em humanos, no qual foram combinadas infusões de PYY₃₋₃₆ com RMFi, sugeriu um papel do PYY ao nível da recompensa alimentar. As infusões de PYY₃₋₃₆ (em concentrações semelhantes às observadas no período pós-prandial) ativaram tanto regiões cerebrais relevantes para o controlo homeostático (hipotálamo) como áreas associadas à recompensa alimentar (ATV, COF). Verificou-se também uma correlação entre a magnitude de ativação do COF e a redução da ingestão alimentar, sugerindo uma contribuição desta área para o efeito do PYY₃₋₃₆ na ingestão¹²⁷.

Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

O peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é uma hormona segregada no trato gastrointestinal conhecida tanto pelos seus efeitos anorexigénicos como pelo seu efeito incretina (que favorece a ação da insulina)^{130,131}. O análogo do GLP-1, a exendina 4 (EX4), um agonista seletivo do recetor do GLP-1 (GLP-1R)¹³², está a emergir no tratamento da diabetes e também a ser considerado como um potencial alvo terapêutico para o tratamento da obesidade devido aos seus efeitos positivos na redução da ingestão alimentar e do peso corporal. Este interesse do GLP-1 na obesidade foi potenciado pelos dados que demonstram que há um aumento do GLP-1 após a cirurgia de *bypass* gástrico, tanto em humanos¹³³ como em animais¹³⁴. Como até à data, a investigação tem-se focado no impacto do GLP-1 nos circuitos cerebrais homeostáticos, pouco se sabe sobre os mecanismos centrais envolvidos nos efeitos anorexigénicos deste peptídeo. No entanto, existem algumas evidências que sugerem um papel do GLP-1 em processos de recompensa. O GLP-1R é expresso tanto na ATV como no NAc¹³⁵. Verificou-se também que existe uma projeção robusta dos neurónios GLP-1 do núcleo do trato solitário (NTS) para o Nac, tendo sido sugerido que esta projeção pode fazer a ligação entre o processamento de sinais de saciedade com o processamento da recompensa alimentar¹³⁶. Recentemente foi demonstrado em modelos animais que o EX4 intervém no controlo hedónico do comportamento alimentar¹³⁵. A administração periférica do EX4 suprimiu a recompensa alimentar e o comportamento alimentar motivado em ratos¹³⁵. Mais especificamente, o EX4 suprimiu a preferência por um local associado a um alimento de elevado valor hedónico, neste caso o chocolate, e diminuiu também a intensidade com que os animais se esforçavam para obter uma recompensa alimentar (sacarose). Estes efeitos são

provavelmente exercidos a nível central pois verificou-se que a administração direta do EX4 ao nível cerebral induzia uma supressão dose-dependente do comportamento motivado pela sacarose e que a microinjeção do EX4, especificamente na ATV e o NAc, era suficiente para reduzir o comportamento alimentar motivado¹³⁵. Estes dados constituem mais uma evidência da interação entre o metabolismo energético e os sistemas de recompensa.

Conclusões

A relativa ineficácia das intervenções nutricionais e farmacológicas utilizadas atualmente para a prevenção e tratamento da obesidade, demonstra a importância e a urgência em compreender os sistemas complexos que permitem a sobreposição do controlo hedónico da ingestão à homeostasia energética. Tendo em conta as íntimas interações neurais entre os mecanismos de regulação homeostática e não homeostática do apetite, descritas nesta revisão, parece provável que estes mecanismos sejam corregulados. Os sinais metabólicos conseguem modular os sistemas corticolímbicos e estes últimos podem interferir nos mecanismos metabólicos que controlam o balanço energético. Desta forma, ambos parecem ter um propósito comum, ou seja, manter um ambiente interno ótimo em harmonia com o ambiente externo. Outro aspeto relevante tem a ver com os processos mal adaptativos causados pelo excesso ponderal e pela ingestão de alimentos de elevada palatabilidade no processamento da recompensa. Disfunções no sistema de recompensa podem levar a que determinados alimentos desencadeiem um «liking» excessivo. Uma ativação excessiva dos substratos responsáveis pelo «liking» irá acentuar o impacto hedónico dos alimentos, tornando determinados indivíduos mais suscetíveis à hiper ingestão. Outra possibilidade é que alterações no sistema de recompensa cerebral não sejam a causa inicial de alterações na ingestão alimentar, mas que estas ocorram como resposta à exposição/ingestão crónica a alimentos de elevada palatabilidade e ao excesso ponderal. Ambos os casos constituem uma oportunidade de desenvolver intervenções que visem corrigir o comportamento alimentar, pelo menos em parte, através da modulação dos mecanismos de recompensa. Investigação adicional que vise esclarecer a interação entre os mecanismos hedónicos e homeostáticos na regulação do apetite parece ser fundamental. Aprofundar conhecimentos sobre a regulação hedónica da ingestão alimentar, com recurso às tecnologias de neuroimagem modernas, trará certamente grandes avanços na compreensão da regulação da ingestão e da patofisiologia da obesidade. Igualmente importante é compreender a mediação neural das alterações da ingestão alimentar que se verificam após a cirurgia de BGRY e usar estes conhecimentos para desenvolver novas intervenções, cirúrgicas ou não cirúrgicas, para o tratamento da obesidade. Apesar da relevância das evidências apresentadas, é importante ter sempre presente os vários fatores genéticos, fisiológicos, psicológicos e ambientais que influenciam e contribuem para a grande complexidade do comportamento alimentar humano.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. do Carmo I, Santos O, dos Santos CJ, Vieira J. A Obesidade em Portugal e no Mundo. Faculdade de Medicina de Lisboa; 2009.
2. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2583-9.
3. Raebel MA, Malone DC, Conner DA, Xu S, Porter JA, Lantý FA. Health services use and health care costs of obese and nonobese individuals. *Arch Intern Med.* 2004;164(19):2135.
4. Moreira P. Obesidade: muito peso, várias medidas. *Ambar.* 2005.

5. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280(5368):1371–4.
6. Nestle M, Jacobson MF. Halting the obesity epidemic: A public health policy approach. *Public Health Rep*. 2000;115.
7. Levisky DA. The non-regulation of food intake in humans: Hope for reversing the epidemic of obesity. *Physiol Behav*. 2005;86(5):623–32.
8. Coll AP, Farooqi IS, O'Rahilly S. The hormonal control of food intake. *Cell*. 2007;129(2):251–62.
9. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature*. 2006;444(7121):854–9.
10. Morton G, Cummings D, Baskin D, Barsh G, Schwartz M. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006;443(7109):289–95.
11. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr*. 2009;139(3):629–32.
12. Egecioğlu E, Skibicka K, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg P, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):141–51.
13. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002;36(2):199–211.
14. Berthoud HR. Neural control of appetite: Cross-talk between homeostatic and non-homeostatic systems. *Appetite*. 2004;43(3):315–7.
15. Berthoud HR. Homeostatic and non-homeostatic pathways involved in the control of food intake and energy balance. *Obesity*. 2006;14:1975–2005.
16. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: New insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664–79.
17. Lin S, Storlien LH, Huang X-F. Leptin receptor, NPY, POMC mRNA expression in the diet-induced obese mouse brain. *Brain Res*. 2000;875(1–2):89–95.
18. Huang X-F, Han M, South T, Storlien L. Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Res*. 2003;992(1):9–19.
19. Huang XF, Xin X, McLennan P, Storlien L. Role of fat amount and type in ameliorating diet-induced obesity: Insights at the level of hypothalamic arcuate nucleus leptin receptor, neuropeptide Y and pro-opiomelanocortin mRNA expression. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6(1):35–44.
20. Kaga T, Inui A, Okita M, Asakawa A, Ueno N, Kasuga M, et al. Modest overexpression of neuropeptide Y in the brain leads to obesity after high-sucrose feeding. *Diabetes*. 2001;50(5):1206–10.
21. Giraudo SQ, Kotz CM, Grace MK, Levine AS, Billington CJ. Rat hypothalamic NPY mRNA and brown fat uncoupling protein mRNA after high-carbohydrate or high-fat diets. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1994;266(5):R1578–83.
22. Covasa M, Grahm J, Ritter RC. High fat maintenance diet attenuates hindbrain neuronal response to CCK. *Regul Pept*. 2000;86(1–3):83–8.
23. Erlanson-Albertsson C. How palatable food disrupts appetite regulation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97(2):61–73.
24. Sclafani A, Ackroff K. Reinforcement value of sucrose measured by progressive ratio operant licking in the rat. *Physiol Behav*. 2003;79(4):663–70.
25. Sclafani A. Oral and postoral determinants of food reward. *Physiol Behav*. 2004;81(5):773–9.
26. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet J-L, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport*. 2001;12(16):3549–52.
27. Pomonis JD, Jewett DC, Kotz CM, Briggs JE, Billington CJ, Levine AS. Sucrose consumption increases naloxone-induced c-Fos immunoreactivity in limbic forebrain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;278(3):R712–9.
28. Welch CC, Kim E-M, Grace MK, Billington CJ, Levine AS. Palatability-induced hyperphagia increases hypothalamic Dynorphin peptide and mRNA levels. *Brain Res*. 1996;721(1):126–31.
29. Berthoud H-R, Morrison C. The brain, appetite, and obesity. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:55–92.
30. Davis C, Carter JC. Compulsive overeating as an addiction disorder. A review of theory and evidence. *Appetite*. 2009;53(1):1–8.
31. Petrovich GD, Holland PC, Gallagher M. Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J Neurosci*. 2005;25(36):8295–302.
32. Volkow ND, Wise RA. How can drug addiction help us understand obesity? *Nat Neurosci*. 2005;8(5):555–60.
33. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science*. 2003;299(5608):853–5.
34. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(6):1453–6.
35. Zheng H, Lenard NR, Shin AC, Berthoud HR. Appetite control and energy balance regulation in the modern world: Reward-driven brain overrides repletion signals. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(S2):S8–13.
36. Shoumaki LB, Tanofsky-Kraff M, Zucca JM, Couville A, Kozlosky M, Columbo KM, et al. Eating in the absence of hunger in adolescents: Intake after a large-array meal compared with that after a standardized meal. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(4):697–703.
37. Lowe MR, Butryn ML. Hedonic hunger: A new dimension of appetite? *Physiol Behav*. 2007;91(4):432–9.
38. Lowe MR, Levine AS. Eating motives and the controversy over dieting: Eating less than needed versus less than wanted. *Obesity*. 2005;13(5):797–806.
39. Appelhans BM. Neurobehavioral inhibition of reward-driven feeding: Implications for dieting and obesity. *Obesity*. 2009;17(4):640–7.
40. Rosenstein D, Oster H. Differential facial responses to four basic tastes in newborns. *Child Dev*. 1988;1555–68.
41. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity: Carbohydrates versus fats. *Appetite*. 1992;18(3):207–21.
42. Popkin BM. The nutrition transition and obesity in the developing world. *J Nutr*. 2001;131(3):871S–3S.
43. Crow JM. Obesity: Insensitive issue. *Nature*. 2012;486(7403):S12–3.
44. Stewart JA, Newman LP, Keast RSJ. Oral sensitivity to oleic acid is associated with fat intake and body mass index. *Clin Nutr*. 2011;30(6):838–44.
45. Donaldson LF, Bennett L, Baic S, Melichar JK. Taste and weight: Is there a link? *Am J Clin Nutr*. 2009;90(3):800S–3S.
46. van Baak MA, Astrup A. Consumption of sugars and body weight. *Obes Rev*. 2009;10:9–23.
47. Simchen U, Koebnick C, Hoyer S, Issanchou S, Zunft HJ. Odour and taste sensitivity is associated with body weight and extent of misreporting of body weight. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(6):698–705.
48. Jansen A, Vanreyten A, van Balveren T, Roefs A, Nederkoorn C, Havermans R. Negative affect and cue-induced overeating in non-eating disordered obesity. *Appetite*. 2008;51(3):556–62.
49. Mustonen S, Hissa I, Huotilainen A, Miettinen SM, Tuorila H. Hedonic responses as predictors of food choice: Flexibility and self-prediction. *Appetite*. 2007;49(1):159–68.
50. Yeomans MR, Blundell JE, Leshem M. Palatability: Response to nutritional need or need-free stimulation of appetite? *Br J Nutr*. 2004;92(1):3–14.
51. Egecioğlu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Friberg PA, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):141–51.
52. Kruseman M, Leimgruber A, Zumbach F, Golay A. Dietary, weight, and psychological changes among patients with obesity, 8 years after gastric bypass. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(4):527–34.
53. Bavaresco M, Paganini S, Lima TP, Salgado W, Ceneviva R, dos Santos JE, et al. Nutritional course of patients submitted to bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20(6):716–21.
54. Ernst B, Thurnheer M, Wilms B, Schultes B. Differential changes in dietary habits after gastric bypass versus gastric banding operations. *Obes Surg*. 2009;19(3):274–80.
55. Buetter M, Miras A, Chichger H, Fenske W, Ghatei M, Bloom S, et al. Alterations of sucrose preference after Roux-en-Y gastric bypass. *Physiol Behav*. 2011.
56. Miras AD, Jackson RN, Jackson SN, Goldstone AP, Olbers T, Hackenberg T, et al. Gastric bypass surgery for obesity decreases the reward value of a sweet-fat stimulus as assessed in a progressive ratio task. *Am J Clin Nutr*. 2012.
57. de Araujo IE, Oliveira-Maia AJ, Sotnikova TD, Gaimetdinov RR, Caron MG, Nicoletti MA, et al. Food reward in the absence of taste receptor signaling. *Neuron*. 2008;57(6):930–41.
58. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav*. 2007;91(4):449–58.
59. Kelley AE, Berridge KC. The neuroscience of natural rewards: Relevance to addictive drugs. *J Neurosci*. 2002;22(9):3306–11.
60. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997;275(5306):1593–9.
61. Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*. 2002;36(2):241–63.
62. Stefani MR, Moghaddam B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum. *J Neurosci*. 2006;26(34):8810–8.
63. Wise RA. Brain reward circuitry: Insights from unsensed incentives. *Neuron*. 2002;36(2):229–40.
64. Haber SN, Knutson B. The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*. 2009;35(1):4–26.
65. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. 2009;97(5):537–50.
66. Mela DJ. Eating for pleasure or just wanting to eat? Reconsidering sensory hedonic responses as a driver of obesity. *Appetite*. 2006;47(1):10–7.
67. Finlayson G, King N, Blundell JE. Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol Behav*. 2007;90(1):36–42.
68. Berridge KC. Food reward: Brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(1):1–25.
69. Lemmens SG, Rutters F, Born JM, Westerterp-Plantenga MS. Stress augments food 'wanting' and energy intake in visceral overweight subjects in the absence of hunger. *Physiol Behav*. 2011.
70. Bellisle F, Drewnowski A, Anderson GH, Westerterp-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, satiation, and Satiety. *J Nutr*. 2012;142(6):1149S–54S.
71. Born JM, Lemmens SGT, Martens MJI, Formisano E, Goebel R, Westerterp-Plantenga MS. Brain representation of liking and wanting as a function of hunger and satiety. *Appetite*. 2010;54(3):635.
72. Barbano MF, Cador M. Opioids for hedonic experience and dopamine to get ready for it. *Psychopharmacology*. 2007;191(3):497–506.
73. Havermans RC. You say it's liking, say it's wanting on the difficulty of disentangling food reward in man. *Appetite*. 2011;57(1):286–94.
74. Small DM, Jones-Gotman M, Dagher A. Feeding-induced dopamine release in dorsal striatum correlates with meal pleasantness ratings in healthy human volunteers. *Neuroimage*. 2003;19(4):1709–15.
75. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet*. 2001;357(9253):354–7.

76. Volkow ND, Wang GJ, 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;42(4):1537–43.
77. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small D. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*. 2008;322(5900):449–52.
78. Rothmund Y, Preuschhof C, Bohner G, Bauknecht HC, Klingebiel R, Flor H, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *Neuroimage*. 2007;37(2):410–21.
79. Stoeckel LE, Weller RE, Cook III EW, Twieg DB, Knowlton RC, Cox JE. Widespread reward-system activation in obese women in response to pictures of high-calorie foods. *Neuroimage*. 2008;41(2):636–47.
80. Stice E, Yokum S, Bohon C, Marti N, Smolen A. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: Moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage*. 2010;50(4):1618–25.
81. Kelley A, Will M, Steininger T, Zhang M, Haber S. Restricted daily consumption of a highly palatable food (chocolate Ensure®) alters striatal enkephalin gene expression. *Eur J Neurosci*. 2003;18(9):2592–8.
82. Stice E, Yokum S, Blum K, Bohon C. Weight gain is associated with reduced striatal response to palatable food. *J Neurosci*. 2010;30(39):13105–9.
83. Leddy JJ, Epstein LH, Jaroni JL, Roemmich JN, Paluch RA, Goldfield GS, et al. Influence of methylphenidate on eating in obese men. *Obesity*. 2004;12(2):224–32.
84. Goldfield GS, Lorello C, Doucet É. Methylphenidate reduces energy intake and dietary fat intake in adults: A mechanism of reduced reinforcing value of food? *Am J Clin Nutr*. 2007;86(2):308–15.
85. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, et al. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: Preliminary findings. *Brain Res*. 2010;1350(0):123–30.
86. Steele K, Prokopowicz G, Schweitzer M, Magusson T, Lidor A, Kuwabara H, et al. Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2010;20(3):369–74.
87. Bodnar RJ. Endogenous opioids and feeding behavior: A 30-year historical perspective. *Peptides*. 2004;25(4):697–725.
88. Gosnell BA, Levine AS. Stimulation of ingestive behavior by preferential and selective opioid agonists. *Drug receptor subtypes and ingestive behaviour*. 1996:147–66.
89. Gosnell B, Levine A. Reward systems and food intake: Role of opioids. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:S54–8.
90. le Merrer J, Becker AJ, Befort K, Kieffer BL. Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiol Rev*. 2009;89(4):1379–412.
91. Berthoud H-R. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav*. 2007;91(5):486–98.
92. Pandit R, de Jong JW, Vanderschuren LJMJ, Adan RAH. Neurobiology of overeating and obesity: The role of melanocortins and beyond. *Eur J Pharmacol*. 2011.
93. Zhang M, Kelley AE. Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*. 2002.
94. Kelley A, Bakshi V, Haber S, Steininger T, Will M, Zhang M. Opioid modulation of taste hedonics within the ventral striatum. *Eur J Pharmacol*. 2002;76(3):365–77.
95. Peciña S, Berridge KC. Hedonic hot spot in nucleus accumbens shell: Where do μ -opioids cause increased hedonic impact of sweetness? *J Neurosci*. 2005;25(50):11777–86.
96. Peciña S, Berridge KC. Opioid site in nucleus accumbens shell mediates eating and hedonic ‘liking’ for food: Map based on microinjection Fos plumes. *Brain Res*. 2000;863(1–2):71–86.
97. Yeomans MR, Gray RW. Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(6):713–28.
98. Thompson DA, Welle SL, Lilavivat U, Pénicaud L, Campbell RG. Opiate receptor blockade in man reduces 2-deoxy-D-glucose-induced food intake but not hunger, thirst, and hypothermia. *Life Sci*. 1982;31(9):847–52.
99. Trenchard E, Silverstone T. Naloxone reduces the food intake of normal human volunteers. *Appetite*. 1983;4(1):43–50.
100. Drownowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: Evidence for opioid involvement. *Physiol Behav*. 1992;51(2):371–9.
101. Fantino M, Hosotte J, Apfelbaum M. An opioid antagonist, naltrexone, reduces preference for sucrose in humans. *Am J Physiol*. 1986;251(1):R91–6.
102. Bertino M, Beauchamp GK, Engelman K. Naltrexone, an opioid blocker, alters taste perception and nutrient intake in humans. *Am J Physiol*. 1991;261(1):R59–63.
103. Oncken C, van Kirk J, Kranzler HR. Adverse effects of oral naltrexone: Analysis of data from two clinical trials. *Psychopharmacology*. 2001;154(4):397–402.
104. Nathan PJ, O’Neill BV, Bush MA, Koch A, Tao WX, Maltby K, et al. Opioid receptor modulation of hedonic taste preference and food intake: A single-dose safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic investigation with GSK1521498, a novel μ -opioid receptor inverse agonist. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(4):464–74.
105. Rabiner EA, Beaver J, Makwana A, Searle G, Long C, Nathan P, et al. Pharmacological differentiation of opioid receptor antagonists by molecular and functional imaging of target occupancy and food reward-related brain activation in humans. *Mol Psychiatry*. 2011;16(8):826–35.
106. Haghghi A, Melka M, Bernard M, Abrahamowicz M, Leonard G, Richer L, et al. Opioid receptor mu 1 gene, fat intake and obesity in adolescence. *Mol Psychiatry*. 2013.
107. Campfield L, Smith F, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223):546–9.
108. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrunyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996;380(6576):677–777.
109. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(6704):763–70.
110. Davis JF, Choi DL, Benoit SC. Insulin, leptin and reward. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(2):68–74.
111. Fulton S, Woodside B, Shizgal P. Modulation of brain reward circuitry by leptin. *Science*. 2000;287(5450):125–8.
112. Figlewicz DP, Evans SB, Murphy J, Hoen M, Baskin DG. Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*. 2003;964(1):107–15.
113. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr*. 2005;135(5):1320–5.
114. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, Gillard J, O’Rahilly S, Fletcher PC. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science*. 2007;317(5843):1355.
115. Jo Y-H, Chen Y-JJ, Chua Jr SC, Talmage DA, Role LW. Integration of endocannabinoid and leptin signaling in an appetite-related neural circuit. *Neuron*. 2005;48(6):1055–66.
116. Keisuke S, Channa NJ, Stephen RB. The gut hormones in appetite regulation. *J Obes*. 2011:2011.
117. Truett GE, Parks EJ. Ghrelin: Its role in energy balance. *J Nutr*. 2005;135(5):1313–413.
118. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, et al. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1983.
119. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*. 2001;409(6817):194–8.
120. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000;407(6806):908–13.
121. Chen H, Trumbauer M, Chen A, Weingarth D, Adams J, Frazier E, et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*. 2004;145(6):2607–12.
122. Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y- and agouti-related neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*. 2002;325(1):47–51.
123. Goto M, Arima H, Watanabe M, Hayashi M, Banno R, Sato I, et al. Ghrelin increases neuropeptide Y and agouti-related peptide gene expression in the arcuate nucleus in rat hypothalamic organotypic cultures. *Endocrinology*. 2006;147(11):5102–9.
124. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nucleus accumbens. *Peptides*. 2005;26(11):2274–9.
125. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab*. 2008;7(5):400–9.
126. Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y—a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*. 1982.
127. Batterham RL, Ffytche DH, Rosenthal JM, Zelaya FO, Barker GJ, Withers DJ, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007;450(7166):106–9.
128. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*. 2002;418(6898):650–4.
129. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med*. 2003;349(10):941–8.
130. Turton MD, O’Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CMB, Meeran K, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature*. 1996;379(6560):69–72.
131. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiological reviews*. 2007;87(4):1409–39.
132. Thorens B, Porret A, Bühler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9–39) an antagonist of the receptor. *Diabetes*. 1993;42(11):1678–82.
133. Laferrere B. Diabetes remission after bariatric surgery: Is it just the incretins? *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(S3):S22–5.
134. Liu Y, Zhou Y, Wang Y, Geng D, Liu J. Roux-en-Y gastric bypass-induced improvement of glucose tolerance and insulin resistance in type 2 diabetic rats are mediated by glucagon-like peptide-1. *Obes Surg*. 2011:1–8.
135. Dickson SL, Shiuazi RH, Hansson C, Bergquist F, Nisbrandt H, Skibicka KP. The glucagon-like peptide 1 (glp-1) analogue, exendin-4. Decreases the rewarding value of food: A new role for mesolimbic glp-1 receptors. *J Neurosci*. 2012;32(14):4812–20.
136. Dossat AM, Lilly N, Kay K, Williams DL. Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J Neurosci*. 2011;31(41):14453–7.