 <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-106>

Leonardo Soares de Albuquerque Barros

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Mestrado, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

E-mail: contato@leonardobarros.com.br

Diego Melato

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Superior incompleto, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

E-mail: diegomelato1@gmail.com

Gislaine Francieli da Silva

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde – UNIARP.

Doutorado, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

E-mail: gislainefarmaco@gmail.com

Ariana Centa

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde – UNIARP.

Pós-doutorado, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

E-mail: ariana.aac@hotmail.com

RESUMO

A obesidade é uma epidemia global que representa um fardo para o sistema de saúde pública e está associada ao aumento de doenças cardiometabólicas. Aproximadamente 1,9 bilhão de adultos estão com sobrepeso e 650 milhões estão com obesidade em todo o mundo, segundo a OMS. No Brasil, cerca de 58% da população está com sobrepeso e 22% está com obesidade, e as projeções para 2030 indicam que 30% da população brasileira estará com obesidade. O desequilíbrio energético é o principal fator que leva ao desenvolvimento da obesidade, onde a ingestão excessiva de calorias em relação ao gasto energético resulta em um balanço energético positivo e, eventualmente, um aumento no peso corporal. No entanto, a obesidade não é apenas uma questão de equilíbrio energético. Vários fatores biológicos, como genética, sono e o sistema de recompensa, influenciam no balanço energético e podem levar ao fenótipo da obesidade. É importante compreender esses fatores para combater a obesidade de forma eficaz, e não culpar exclusivamente a dieta e o sedentarismo, o que pode aumentar o estigma social e o preconceito com indivíduos que estão acima do peso ideal.

1 INTRODUÇÃO**1.1 HISTÓRIA DA OBESIDADE**

No período (45.000 - 40.000 a 10.000 a.C) a obesidade era retratada pela escultura famosa da Vênus de Willendorf (25.000 a.C), encontrada na Austrália em 1908 (Woodhouse, 2008). A estatueta fora moldada com contornos arredondados, amplos seios, barriga proeminente e grandes ancas e acreditava-se que estas características eram necessárias para reprodução (Eknoyan, 2006; Woodhouse, 2008). A civilização grega era permeada por uma mentalidade diferente sobre obesidade. Assim, para Hipócrates, o pai da medicina, tratava-se de uma doença (Haslam, 2007) e Platão já aplicava conceitos dietéticos que atualmente estão na dieta mediterrânea, dando prioridade ao consumo de frutas, vegetais, cereais e peixes (Skiadas e Lascaratos, 2001). Portanto, para os gregos a alimentação moderada destinava-se a proporcionar uma vida equilibrada e saudável, como também longe das doenças. Além

disso, no cristianismo primitivo e medieval, a comida era uma distração das rotinas religiosas e o excesso entendido como sinal de gula, sendo considerado pecado, já o jejum era uma forma de se aproximar de Cristo (Coveney, 2006; Christopher e Forth, 2019).

Na arte religiosa, os santos e divindades foram retratados como finos e altos (Woodhouse, 2008). A posteriori, em relação aos reis da idade média e contemporânea, o excesso de gordura poderia ter repercussões boas ou más, de modo a depender das ações realizadas pelos reis e, ainda, a forma como os seus inimigos os encaravam. Nesse sentido, Luís VI da França, apesar da sua adiposidade, obteve sucesso na sua biografia, sendo considerado como: Luís “O Glorioso”, no entanto, seus inimigos o chamavam de Luís “O Gordo”. Nesse sentido, Henrique VIII da Inglaterra era incapaz de se mover pelo seu palácio sem uma cadeira mecânica, mas sua imagem retratada pelas mãos do pintor Hans Holbein deu a aparência de um tirano forte e poderoso (Christopher E.Forth, 2019).

Sob o pano de fundo da literatura, a adiposidade era sinônimo de alegria, como Falstaff de Shakespeare e Sancho Panza de Cervantes, que contrastava com o perfil introvertido e agonizante de Dom Quixote e Hamlet (Eknoyan, 2006). Contudo, só durante o século XX é que a obesidade passou a ser estigmatizada. O Supermodelo Twiggy, com a sua estrutura superfina, influenciou muitos adolescentes nos anos 60 (Eknoyan, 2006).

Ainda hoje, em algumas comunidades do Pacífico, as pessoas consideram um corpo maior como um sinal de beleza e bons cuidados (McCabe et al., 2011). De um ponto de vista histórico, a obesidade tem múltiplas facetas e ao longo dos tempos tem sido considerada um sinal de beleza, saúde, riqueza, poder, abundância, como também de doença.

Figura 1: História da obesidade e como ela foi e é vista no decorrer dos anos.



2 FATORES QUE PODEM ALTERAR O BALANÇO ENERGÉTICO

A obesidade é causada por um balanço energético positivo a longo prazo, em outras palavras, excesso de calorias consumidas e poucas calorias gastas. Mas esta é uma visão simplista apoiada pela 1ª Lei da Termodinâmica, que afirma que a energia não pode ser criada, nem destruída (Smith, 1977).

O equilíbrio energético é influenciado por fatores biológicos, genéticos, sociais, econômicos e ambientais, e isto demonstra a complexidade da patogênese da obesidade.

2.1 FATORES BIOLÓGICOS: FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS

A genética é essencial para muitas características humanas e a adiposidade não é exceção. A obesidade pode ser classificada em duas categorias, a monogênica e a poligênica. A obesidade monogênica é considerada resultante de pequenas ou grandes deleções cromossômicas ou defeitos genéticos únicos (tipicamente rara), sendo considerada grave e de início precoce. Por outro lado, está a obesidade poligênica, que resulta de centenas de polimorfismos genéticos, cada um dos quais tem um efeito modesto na obesidade (Loos e Yeo, 2021). Os estudos sobre gêmeos e adoções sugeriram que a contribuição genética pode influenciar o índice de massa corporal (IMC) em 40-70% (Stunkard et al., 1990; Börjeson, 1976).

Locke e colaboradores (2015), identificaram 97 loci associados ao IMC em quase 340.000 indivíduos, sendo o sistema nervoso central o lugar mais afetado por estas variações genéticas, incluindo o hipotálamo, chave local da regulação do apetite central e do gasto energético. Estas variações genéticas implicam vias relacionadas com a função sináptica, sinalização do glutamato, secreção e ação da insulina, metabolismo energético, biologia lipídica e adipogênese, que podem aumentar a susceptibilidade individual à obesidade (Frayling et al., 2007). No entanto, nem todas as pessoas integradas em ambientes obesogênicos desenvolvem a obesidade, sugerindo que existem fatores genéticos a nível individual que as protegem da adiposidade. Por outro viés, algumas pessoas em ambientes obesogênicos podem facilmente desenvolver a obesidade. Por exemplo, os nigerianos que vivem nos Estados Unidos da América (EUA) têm um IMC 20-25% superior ao dos seus pares que vivem na Nigéria (Kaufman et al., 1995), assim como os índios Pima que vivem no México tem um IMC médio de 26,9 Kg/m², enquanto os seus pares que vivem no Arizona (EUA) têm um IMC médio de 35,2 Kg/m² (Hsueh et al., 2018).

Este conjunto de descobertas sugere que algumas populações que partilham um genoma semelhante, quando colocadas em ambientes obesogênicos, podem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento da obesidade. Além disso, a genética pode influenciar até 40% de variação no gasto total de energia (Bouchard et al. 1993). Recentemente, Jiang e colaboradores (2018) identificaram quase 19.000 indivíduos com polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs), de ascendência europeia, associados ao gasto diário de energia. Em indivíduos com excesso de peso e obesidade, o locus rs111431452, mapeado ao gene ADORA3 (receptores adenosina A3), aumentou o consumo de energia em 145 kcal, enquanto o rs7162556 SNP no cromossoma 15q25, reduziu o gasto de energia em indivíduos com IMC elevado em 72 kcal (Jiang et al., 2018).

Ademais, outra linha de investigação procura compreender a influência da genética no comportamento alimentar. As diferenças individuais nos traços competitivos têm uma base genética envolvida de acordo com estudos de gêmeos (Llewellyn et al., 2010; Carnell S et al., 2008) e alguns SNPs influenciam a obesidade através da diminuição da resposta aos sinais de saciedade e aumento do apetite (Wardle et al., 2008; C. H. Llewellyn et al., 2014). Tendo em conta estes resultados, foi sugerida uma teoria de susceptibilidade comportamental (TSC) que propõe que os indivíduos que herdaram maiores apetites e menor sensibilidade à saciedade são mais propensos a comer mais, devido à grande oferta alimentar que o ambiente proporciona, desenvolvendo assim a obesidade (C. Llewellyn e Wardle, 2015). Estas variações genéticas num ambiente obesogênico contribuem para o aumento da ingestão de energia que, em condições de sedentarismo a longo prazo, resulta em obesidade. Os fatores genéticos influenciam o gasto de energia, o comportamento alimentar, o IMC e a interação de genes e ambiente, podendo predispor à obesidade. Por outras palavras, "a genética pode até transportar a arma, mas é o ambiente que puxa o gatilho" (Münzel et al., 2021).

2.2 SONO

Os seres humanos passam aproximadamente um terço da sua vida adormecidos. No entanto, devido às exigências e oportunidades da vida contemporânea, a saúde do sono tem sido negligenciada (Reutrakul e Van Cauter, 2018). O sono é essencial para muitos processos metabólicos, permitindo que o corpo funcione eficientemente também em vigília (Banks e Dinges, 2007; Lim e Dinges, 2008). Um corpo robusto de provas associou o sono insuficiente à obesidade e isto foi acompanhado de vários problemas de saúde (Reutrakul e Van Cauter, 2018; Chattu et al., 2019; Cappuccio et al., 2008; Xi et al., 2014; Wu, Zhai, e Zhang, 2014).

Os hormônios produzidos pelo corpo, tais como leptina, grelina, colecistoquinina (CCK), peptídeo YY (PYY), peptídeo tipo glucagon-1 (GLP-1) e insulina influenciam no apetite, saciedade e equilíbrio energético através das suas ações no sistema nervoso central, especialmente no hipotálamo (Coll, Farooqi, e O'Rahilly 2007). Os adipócitos produzem e secretam leptina de acordo com a sua proporção de triglicerídeos (Frederich et al., 1995) e a leptina desempenha um efeito anorexígeno modulador da saciedade, uma vez que os ratos ob/ob, animais que exibem uma mutação no gene da leptina, relatam um fenótipo hiperfágico (Zhang et al., 1994)

É importante mencionar que os estudos aqui citados, que avaliaram os níveis de leptina durante a restrição do sono, apresentaram controle dietético e de peso dos voluntários durante as medições da leptina, porque, como mencionado anteriormente, os níveis de leptina refletem as reservas de gordura. Mullington e colaboradores (2003), foram os primeiros a investigar a restrição do sono no ritmo diurno dos níveis de leptina. Utilizaram um cateter do antebraço durante 120 horas para medir os níveis de

leptina em indivíduos que se encontravam 88 horas sem dormir. A amplitude da leptina foi reduzida durante a privação do sono e voltou ao normal após o período de recuperação do sono.

Em outro estudo, o perfil de leptina foi avaliado durante 24 horas em três condições de sono, a primeira com 6 dias de sono de 4 horas, a segunda com 3 dias de sono de 8 horas e a terceira com 7 dias de sono de 12 horas. A taxa de amplitude de leptina reduziu 26%, 19% e 20%, respectivamente, após a restrição do sono quando comparada com a extensão do sono (Spiegel et al., 2004).

A grelina é um peptídeo secretado pelo estômago, nas glândulas oxínticas, e estimula o apetite, atuando em circuitos hipotalâmicos localizados no núcleo arqueado (Kojima e Kangawa, 2005). Spiegel e colaboradores (2004) demonstraram, em condições controladas de ingestão calórica e atividade física, que a restrição do sono (4 horas de sono por noite) aumenta os níveis de grelina em 28% e uma única noite de privação de sono é suficiente para aumentar os níveis de grelina, bem como os sentimentos de fome autorrelatados (Schmid et al. 2008).

Além disso, uma recente revisão sistemática com metanálise, incluindo 2.250 indivíduos, avaliou se a restrição do sono poderia interferir com os níveis de leptina e de grelina. Como resultado, os níveis de grelina foram estatisticamente mais elevados no grupo de sono restrito, e os investigadores não encontraram diferenças significativas nos níveis de leptina quando compararam o grupo de sono restrito com o grupo de sono recomendado (Lin et al. 2020).

Alguns estudos não controlaram a ingestão de energia ou o peso corporal dos sujeitos, e isto pode ter mascarado alguns dos resultados. Devido à privação do sono, o estado de vigília aumenta, e o gasto total de energia deve aumentar, mas nem sempre é esse o caso. Estudos investigaram se a privação de sono provocaria alterações no gasto energético. A tabela 1 demonstra estudos de privação de sono e privação parcial de sono em indivíduos saudáveis a fim de analisar as possíveis mudanças no gasto energético total. Dados estes resultados, parece improvável que a obesidade seja causada por uma redução no gasto total de energia ou na taxa metabólica basal devido à privação de sono. A privação do sono tem pouca ou nenhuma influência no gasto energético, contudo tem uma forte influência na liberação do hormônio grelina (Lin et al. 2020), o que provocaria um aumento da fome nos indivíduos privados de sono, uma vez que a restrição parcial do sono com duração $\leq 5,5$ horas por dia é suficiente para aumentar a ingestão de alimentos (Fenton et al., 2021). Portanto, o cenário hormonal induzido pela privação do sono faz com que o indivíduo consuma mais calorias, e quando o gasto energético é insuficiente para gastar as calorias consumidas, o indivíduo tende a ganhar peso.

Tabela 1: Estudos de privação de sono e privação parcial de sono em indivíduos saudáveis

Participantes	Método utilizado	Condições de sono	Gasto energético	Referência
11 indivíduos saudáveis	Água duplamente marcada	5,5 horas de sono por noite	Sem mudanças no gasto energético total	(Nedeltcheva et al., 2009)
30 indivíduos saudáveis	Água duplamente marcada	4 horas de sono por noite	Sem mudanças no gasto energético total	(St-Onge et al., 2011)
9 indivíduos saudáveis	Calorimetria indireta	3,5 horas sono por noite	Sem mudanças no gasto energético total	(Hibi et al., 2017)
16 indivíduos saudáveis	Calorimetria indireta	5 horas de sono por noite	Aumento de 5% (~111kcal/dia)	(Markwald et al., 2013)
14 indivíduos saudáveis	Calorimetria indireta	24 horas de vigília	Redução de 5% da TMB	(Benedict et al., 2011)
20 indivíduos saudáveis	Calorimetria indireta	5 horas de sono por noite	Sem mudanças na TMB	(Buxton et al., 2010)

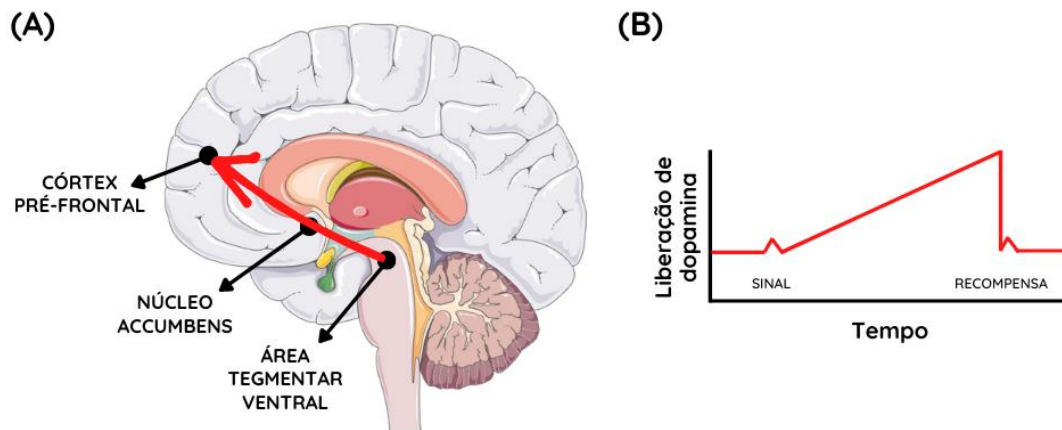
TMB = taxa metabólica basal

3 SISTEMA DE RECOMPENSA NA OBESIDADE

3.1 O QUE É O SISTEMA DE RECOMPENSA?

Uma recompensa é definida como qualquer objeto ou meta que trabalhamos gastando tempo, energia e esforço para alcançá-la (Schultz, 2010). O sistema de recompensa compreende estruturas como área tegmental ventral (ATV), onde estão localizados os corpos dos neurônios dopaminérgicos, núcleo accumbens (NAcc), responsável pela motivação e avaliação da recompensa e o aprendizado, e córtex pré-frontal (CPF), responsável pela tomada de decisão. Ainda, áreas como hipocampo (HPC), hipotálamo (HPT) e amígdala (Am) podem influenciar na regulação das funções fisiológicas e da formação da memória do sistema de recompensa (Kalivas 1993). Esse sistema implica na motivação necessária para realização de tarefas que resultam em sensações recompensadoras como sexo, drogas de abuso, jogos e, nesse cenário, quando consumimos alimentos saborosos (Engel e Jerlhag, 2014). A principal via dentro desse sistema é a via dopaminérgica mesocorticolímbica, que envia projeções de neurônios dopaminérgicos da ATV para o NAcc, CPF e algumas áreas límbicas (Helbing et al., 2016). Nesse sentido, o papel da dopamina na via mesocorticolímbica tem sido associado com o processamento de recompensas em reação a estímulos de alimentação (Berridge, Robinson e Aldridge, 2009). A figura 2 ilustra as principais áreas que constituem a via dopaminérgica mesocorticolímbica dentro do sistema de recompensa.

Figura 2: Principais áreas que constituem a via dopaminérgica mesocorticolímbica dentro do sistema de recompensa.



Legenda: A) A via dopaminérgica mesocorticolímbica envia projeções dopaminérgicas que partem da ATV para o núcleo accumbens e CPF. Ainda, a via dopaminérgica mesolímbica se comunica com áreas como hipocampo responsável pela aprendizagem e memórias, amígdala responsável pelo processamento de conteúdos emocionais e hipotálamo responsável pelas funções neuroendócrinas e comportamentais (não mostrado na imagem). B) Quando o indivíduo reconhece alguma pista com potencial recompensador ocorre a liberação crescente de dopamina na via dopaminérgica mesolímbica até que a recompensa seja alcançada (adaptado de Silverthorn, 2010 e Sapolsky, 2021).

3.2 INFLUÊNCIA DO SISTEMA DE RECOMPENSA E DO SISTEMA HOMEOSTÁTICO NO COMPORTAMENTO ALIMENTAR

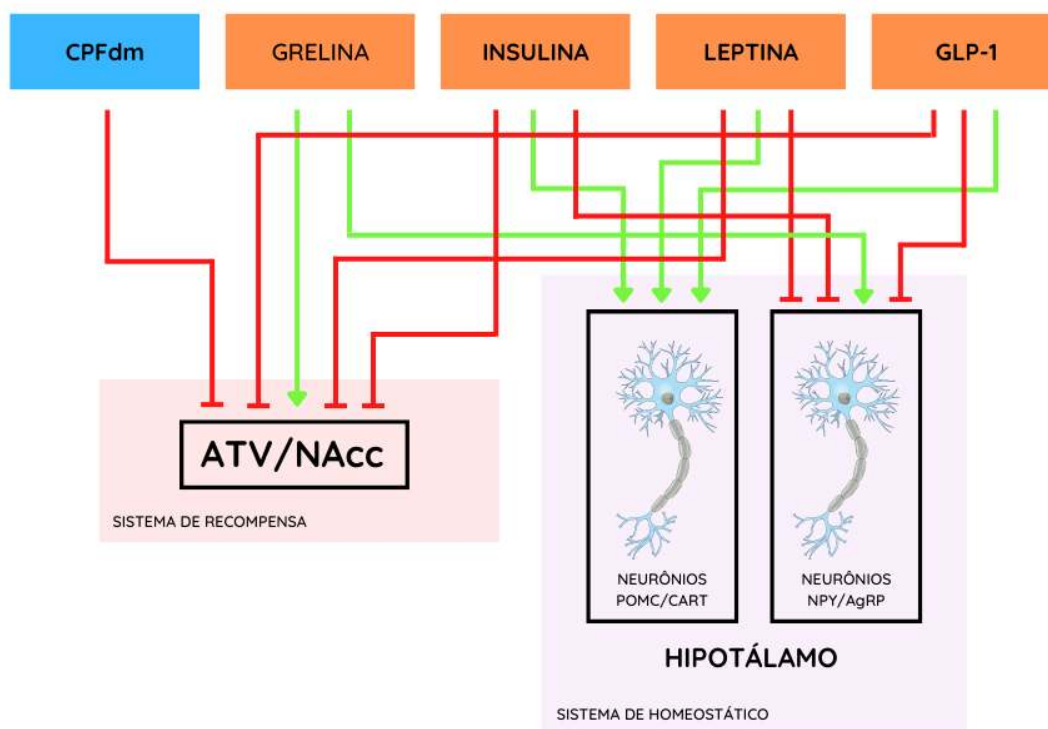
O comportamento alimentar – complexa interação de fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e genéticos que influenciam os horários das refeições, quantidade de alimentos consumidos e preferências alimentares, é regido por dois sistemas, o sistema homeostático e o sistema de recompensa (Ferreira-Pêgo et al., 2020).

O sistema homeostático é composto por hormônios reguladores dos níveis de fome e saciedade, como leptina, grelina, insulina, colecistocinina, orexina, neuropeptídeo YY, bem como nutrientes como ácidos graxos, aminoácidos e glicose, que atuam nos circuitos hipotalâmicos e do tronco cerebral para estimular ou inibir a alimentação, a fim de manter a demanda energética no que se refere às necessidades calóricas e nutricionais (Kenny 2011; Dietrich e Horvath, 2009). Qualquer alteração nos componentes ou vias do sistema homeostático pode resultar em balanço energético positivo e, conseqüentemente, desenvolvimento da obesidade, como é visto em indivíduos com deficiência congênita de leptina (Halaas et al. 1995; Campfield et al. 1995). Por outro lado, o sistema de recompensa influencia o comportamento alimentar por meio da percepção e do prazer. As propriedades sensoriais dos alimentos como aroma, consistência, aparência, textura e sabor influenciam na escolha alimentar (Lenoir et al., 2007) e alimentos com sabor suave não são consumidos em excesso, enquanto os alimentos palatáveis são constantemente consumidos, mesmo quando as necessidades energéticas já forem atendidas (Kenny, 2011). De fato, o efeito prazeroso de consumir comida saborosa é um poderoso motivador que pode anular os sinais homeostáticos em algumas pessoas (Shomaker et al., 2010). O córtex pré-frontal (CPF) está envolvido na função executiva, inibição de comportamentos

compulsivos e regulação de recompensas. A região mais racional do CPF é conhecida como córtex pré-frontal dorso medial (CPFdm) e é responsável pela avaliação de recompensas e controle cognitivo sobre a alimentação (Xu et al. 2017; Fitzpatrick, Gilbert, and Serpell 2013). Nesse sentido, uma metanálise conduzida por Han e colaboradores (2018) demonstrou que quanto maior o IMC menor a ativação do CPFdm, sugerindo que pessoas com obesidade são menos capazes de recrutar o CPFdm a fim de modular as escolhas alimentares (Han et al. 2018).

O sistema homeostático e o sistema de recompensa interagem entre si, afetando o comportamento alimentar, e o grau de ativação desses sistemas pode ser modulado pelos níveis de hormônios circulantes como GLP-1, insulina, leptina e grelina na via mesocorticolímbica (Jerlhag et al., 2012). Por exemplo, a insulina, leptina e o GLP-1 podem reduzir a atividade da via dopaminérgica mesolímbica e, conseqüentemente, a recompensa alimentar predita (Hommel et al., 2006; Figlewicz, 2003; Richard et al., 2015). Em contrapartida, a grelina, como citado anteriormente, pode aumentar a atividade da via dopaminérgica mesolímbica frente a uma possível recompensa alimentar (Skibicka et al. 2012; Malik et al. 2008). A figura 3 ilustra a comunicação entre o sistema homeostático e o sistema de recompensa.

Figura 3: Comunicação entre o sistema homeostático e o sistema de recompensa.



Legenda: Comunicação entre o sistema homeostático e o sistema de recompensa que controlam a ingestão alimentar. Em uma região do hipotálamo, chamada de núcleo arqueado, há duas populações de neurônios que atuam como sensores para ingestão energética a partir de sinais periféricos. No sistema homeostático, os neurônios NPY (neuropeptídeo Y)/AgRP (*agouti-related peptide*) são orexígenos e aumentam a ingestão alimentar quando ativados enquanto os neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) e peptídeo transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART) são anorexígenos e reduzem

a ingestão alimentar quando ativados. Hormônios periféricos como insulina, leptina e GLP-1 ativam os neurônios POMC/CART e inibem os neurônios NPY/AgRP, enquanto a grelina ativa os neurônios NPY/AgRP. No sistema de recompensa (ATV/NAcc), a grelina pode aumentar a atividade da via dopaminérgica mesolímbica gerando motivação suficiente buscar alimentos, enquanto a leptina, insulina e o GLP-1 reduzem a atividade da via dopaminérgica mesolímbica reduzindo motivação necessária para ingestão alimentar. O CPFdm pode reduzir a atividade da via dopaminérgica mesolímbica, resultando em maior regulação alimentar e menor probabilidade de ingestão alimentar excessiva frente a alimentos hiperpalatáveis. Quadrados em laranja: hormônios periféricos. Quadrado em azul: região cognitiva.

Fonte da imagem: Os autores, 2022.

Hall e colaboradores, em 2019, conduziram um importante estudo demonstrando a influência do sistema de recompensa sob o sistema homeostático. Os pesquisadores alocaram em dois grupos indivíduos em condições laboratoriais durante 14 dias, onde um grupo recebia dieta ultra processada com alimentos palatáveis e o outro grupo dieta não processada. As dietas foram preparadas para que seus perfis nutricionais apresentassem a mesma quantidade de proteínas, carboidratos, gorduras e fibras e os indivíduos poderiam realizar 3 refeições ao longo do dia, sendo instruídos a comer até se sentirem saciados. No final das duas semanas, o grupo dieta ultra processada consumiu 508 calorias a mais por dia e isso contribuiu para o aumento de peso, quando comparado com o grupo dieta não processada (Hall et al. 2019). Dessa forma, quando o alimento é altamente palatável, o estímulo de comer é preservado e a ingestão passa a ser mediada pelo sistema de recompensa em vez do sistema homeostático.

3.3 ALTERAÇÕES NO SISTEMA DE RECOMPENSA NA OBESIDADE

A capacidade de resistir ao desejo de comer requer o funcionamento normal dos circuitos neuronais envolvidos no controle alimentar para combater as respostas condicionadas que predizem a recompensa e o desejo de comer. Estudos de imagem tem demonstrado que indivíduos com obesidade podem apresentar alterações nas vias dopaminérgicas que regulam os sistemas neurais envolvidos na recompensa, controle e condicionamento (Volkow, Wang, and Baler 2011).

Franck e colaboradores, em 2019, investigaram a associação entre conexões estruturais do circuito de recompensa e as preferências individuais de consumir alimentos doces em indivíduos com IMC abaixo de 25 e acima de 25. Os indivíduos com IMC maior que 25 apresentaram maior conectividade entre o ATV e NAcc quando alimentos hiperpalatáveis eram apresentados visualmente por meio de imagens quando comparados com indivíduos com IMC abaixo de 25. Esses dados sugerem que a motivação necessária para consumir alimentos hiperpalatáveis são relacionados com à conectividade estrutural das vias mesolímbicas e que essa conectividade difere com o estado do peso corporal atual (Francke et al. 2019).

Outros estudos clínicos também têm demonstrado que indivíduos com obesidade apresentam maior ativação do sistema de recompensa em resposta à alimentos hiperpalatáveis ou estímulos associados à alimentos em comparação com indivíduos com o peso normal (Rotheimund et al. 2007;

Gautier et al. 2000). À medida que o peso corporal aumenta pode surgir déficits na atividade, conectividade e funções dos componentes do sistema de recompensa. Dessa forma, o valor hedônico obtido pelo consumo de alimentos hiperpalátaveis diminui e o indivíduo tende a consumir cada vez mais alimentos hiperpalátaveis para suprir as necessidades hedônicas.

3.4 MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE

Aproximadamente 100 trilhões de microrganismos (a maioria deles bactérias, mas também vírus, fungos e protozoários) existem no trato gastrointestinal (Bull, Plummer 2016). Desta forma, a microbiota intestinal é uma vasta e complexa coleção de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal e afeta profundamente a saúde humana. Estes microrganismos, exercem uma refinada relação mutualística com o hospedeiro, onde ambos se beneficiam (Bull, Plummer 2016).

Uma variedade de funções orgânicas é regulada por essa microbiota, tais como digestão, síntese de nutrientes, absorção de vitaminas e minerais, modulação do sistema imune, proteção contra patógenos, fermentação de fibras que levam à produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), modulação do sistema endócrino, além de estabelecimento de conexões com o sistema nervoso entérico, com repercussão no sistema nervoso central e nas vias neurais de conexão, através do eixo intestino-cérebro (Yong, Pedersen 2020).

Cada indivíduo possui uma microbiota intestinal própria, que pode ser modificada por diversos fatores, como localização geográfica, uso de medicamentos, distúrbios gastrointestinais, estresse e hábitos de vida. Uma dieta obesogênica com altos índices de carboidratos refinados, açúcar simples e gorduras saturadas, também pode afetar drasticamente a dinâmica da microbiota intestinal, causando alterações no padrão de colonização bacteriano alterando a capacidade de armazenamento de energia da dieta (Abenavoli et al. 2019).

Estudos tem mostrado que, camundongos livres de germes que receberam micróbios fecais de humanos obesos, ganharam mais peso do que camundongos que receberam micróbios de humanos com peso saudável, o que corrobora com a hipótese de que a microbiota intestinal parece desempenhar um papel no desenvolvimento e progressão da obesidade (Goodrich et al. 2014).

Embora grande parte da evidência confirmatória desta relação, venha de modelos de camundongos, o ganho de peso a longo prazo em humanos, correlaciona-se com baixa diversidade da microbiota, causada pela baixa ingestão de fibra alimentar, que culmina em “disbiose”, selecionando microrganismos que aumentam o desejo de consumir alimentos de elevada palatabilidade (Goodrich et al. 2014).

Durante o consumo de uma dieta rica em gordura, ocorrem alterações na microbiota, que podem causar um aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a passagem para a circulação de produtos

bacterianos, como o lipopolissacarídeo (LPS). Ademais, um maior aporte em gordura, leva a um aumento das quilomicras no intestino durante a fase pós-prandial, favorecendo a infiltração do LPS na circulação (Gree, Arora e Prakash 2020).

Assim, perturbações na microbiota que levam a um estado instável ou “disbiótico” estão ligadas à fisiopatologia de várias condições metabólicas, incluindo a obesidade. No caso da obesidade e da síndrome metabólica, é importante entender não apenas a contribuição da microbiota para a função metabólica em indivíduos saudáveis, mas como as perturbações neste sistema, podem promover um estado de doença. (Gree, Arora e Prakash 2020).

Por fim, a sinalização mediada por componentes bacterianos altera o estado hormonal do trato gastrointestinal, tornando o microbioma um mediador chave das comunicações intestino-cérebro, modulando mecanismos energéticos e a saciedade e do hospedeiro (Pizarroso et al. 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme as correlações demonstradas, existem múltiplos fatores que contribuem para o processo obesogênico, como: genética, ambiente, condições socioeconômicas, modulação da microbiota intestinal e sono. Sendo assim, a premissa de transformar um cálculo matemático entre ganho e gasto de calorias, no cerne absoluto da questão, torna-se no mínimo incompleto diante das inúmeras facetas que contribuem no processo de “ganho de peso”. Logo, analisar o universo da obesidade exige um olhar multissistêmico e livre de viés ortodoxo.

REFERÊNCIAS

- Abenevoli, ludovico, emidio scarpellini , carmela colica , luigi boccutto , bahare salehi , javad sharifirad , vincenzo aiello , barbara romano , antonino de lorenzo, angelo a izzo , raffaele capasso. 2019. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*. 7;11(11):2690. Doi: 10.3390/nu11112690.
- Banks, siobhan, and david f. Dinges. 2007. “behavioral and physiological consequences of sleep restriction.” *Journal of clinical sleep medicine* 3 (5): 519–28. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26918>.
- Benedict, christian, manfred hallschmid, arne lassen, christin mahnke, bernd schultes, helgi birgirschiöth, jan born, and tanja lange. 2011. “acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men.” *American journal of clinical nutrition* 93 (6): 1229–36. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006460>.
- Berridge, kent c., terry e. Robinson, and j. Wayne aldrige. 2009. “dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning.” *Current opinion in pharmacology* 9 (1): 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2008.12.014>.
- Börjeson, m. 1976. “the aetiology of obesity in children. A study of 101 twin pairs.” *Acta paediatr. Scand.* 65: 279–87. <https://doi.org/10.1002/9781118857991.ch5>.
- Bouchard, claude, louis perusse, olivier deriaz, jean pierre despres, and angelo tremblay. 1993. “genetic influences on energy expenditure in humans.” *Critical reviews in food science and nutrition* 33 (4–5): 345–50. <https://doi.org/10.1080/10408399309527631>.
- Buxton, orfeu m., milena pavlova, emily w. Reid, wei wang, donald c. Simonson, and gail k. Adler. 2010. “sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men.” *Diabetes* 59 (9): 2126–33. <https://doi.org/10.2337/db09-0699>.
- Bull, m.j, plummer, n.t. 2014. The human gut microbiome in health and disease. *Integr med (encinitas)*.13:17-22. Doi: 10.1016/j.crv.2016.04.008.
- Campfield, arthur, fraçoise smith, yves guisez, rene devos, and paul burn. 1995. “recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks.” *Science* 59 (9): 425. www.sciencemag.org.
- Cappuccio, francesco p., frances m. Taggart, ngianga bakwin kandala, andrew currie, ed peile, saverio stranges, and michelle a. Miller. 2008. “meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults.” *Sleep* 31 (5): 619–26. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>.
- Carnell s, haworth c m a, plomin r, wardle j. 2008. “genetic influence on appetite in children.” *International journal of obesity* 32: 1468–73.
- Chattu, vijay kumar, md dilshad manzar, soosanna kumary, deepa burman, david warren spence, and seithikurippu r. Pandi-perumal. 2019. “the global problem of insufficient sleep and its serious public health implications.” *Healthcare (switzerland)* 7 (1): 1–16. <https://doi.org/10.3390/healthcare7010001>.
- Christopher e. Forth. 2019. *Fat: a cultural history of the stuff of life*. First. London.

- Coll, anthony p., i. Sadaf farooqi, and stephen o'rahilly. 2007. "the hormonal control of food intake." *Cell* 129 (2): 251–62. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.04.001>.
- Coveney, john. 2006. *Food, morals and meaning: the pleasures and anxiety*. Edited by routledge. 2nd ed. London.
- Dietrich, marcelo o., and tamas l. Horvath. 2009. "feeding signals and brain circuitry." *European journal of neuroscience* 30 (9): 1688–96. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06963.x>.
- Eknoyan, garabed. 2006. "a history of obesity, or how what was good became ugly and then bad." *Advances in chronic kidney disease* 13 (4): 421–27. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2006.07.002>.
- Engel, jörgen a., and elisabet jerlhag. 2014. *Alcohol: mechanisms along the mesolimbic dopamine system. Progress in brain research*. Vol. 211. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63425-2.00009-x>.
- Fenton, s., t. L. Burrows, j. A. Skinner, and m. J. Duncan. 2021. "the influence of sleep health on dietary intake: a systematic review and meta-analysis of intervention studies." *Journal of human nutrition and dietetics* 34 (2): 273–85. <https://doi.org/10.1111/jhn.12813>.
- Ferreira-pêgo, cíntia, joana rodrigues, adriana costa, and bruno souza. 2020. "eating behavior: the influence of age, nutrition knowledge, and mediterranean diet." *Nutrition and health* 26 (4): 303–9. <https://doi.org/10.1177/0260106020945076>.
- Figlewicz, dianne p. 2003. "adiposity signals and food reward: expanding the cns roles of insulin and leptin." *American journal of physiology - regulatory integrative and comparative physiology* 284 (4 53-4): 882–92. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00602.2002>.
- Fitzpatrick, sian, sam gilbert, and lucy serpell. 2013. "systematic review: are overweight and obese individuals impaired on behavioural tasks of executive functioning?" *Neuropsychology review* 23 (2): 138–56. <https://doi.org/10.1007/s11065-013-9224-7>.
- Francke, paul, lena j. Tiedemann, mareike m. Menz, judith beck, christian büchel, and stefanie brassen. 2019. "mesolimbic white matter connectivity mediates the preference for sweet food." *Scientific reports* 9 (1): 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40935-6>.
- Frayling, timothy m, nicholas j timpson, michael n weedon, rachel m freathy, cecilia m lindgren, john r b perry, s katherine, et al. 2007. "a common variant in the fto gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity." *Science* 316 (5826): 889–94. <https://doi.org/10.1126/science.1141634.a>.
- Frederich, robert c., andreas hamann, stephen anderson, bettina löllmann, bradford b. Lowell, and jeffrey s. Flier. 1995. "leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action." *Nature medicine* 1 (12): 1311–14. <https://doi.org/10.1038/nm1295-1311>.
- Gautier, jean françois, keweï chen, arline d. Salbe, daniel bandy, richard e. Pratley, mark heiman, eric ravussin, eric m. Reiman, and p. Antonio tataranni. 2000. "differential brain responses to satiation in obese and lean men." *Diabetes* 49 (5): 838–46. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.5.838>.
- Gree, miranda, arora, karan, prakash, satya. 2020. Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 21(8), 2890; <https://doi.org/10.3390/ijms21082890>.

Goodrich, julia, k, jillian, l.waters, angela, c. Poole, jessica, l. Sutter , omry koren ran, blekhman, michelle, beaumont , william, van. Treuren, rob, knight, jordana, t. Bell, timothy, d. Spector, andrew, g. Clark , ruth, e. Ley. 2014. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 6;159(4): 789-99.doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.

Halaas, jeffrey l., ketan s. Gajiwala, margherita maffei, and jeffrey m. Friedman. 1995. “weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene.” *Science* 140 (12): 87–96. [Www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org).

Hall, kevin d., alexis ayuketah, robert brychta, hongyi cai, thomas cassimatis, kong y. Chen, stephanie t. Chung, et al. 2019. “ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake.” *Cell metabolism* 30 (1): 67-77.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>.

Han, jung eun, nadia boachie, isabel garcia-garcia, andréanne michaud, and alain dagher. 2018. “neural correlates of dietary self-control in healthy adults: a meta-analysis of functional brain imaging studies.” *Physiology and behavior* 192: 98–108. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.037>.

Haslam, d. 2007. “obesity : a medical history.” *Obesity reviews* 8: 31–36.

Helbing, cornelia, marta brocka, thomas scherf, michael t. Lippert, and frank angenstein. 2016. “the role of the mesolimbic dopamine system in the formation of blood-oxygen-level dependent responses in the medial prefrontal/anterior cingulate cortex during high-frequency stimulation of the rat perforant pathway.” *Journal of cerebral blood flow and metabolism* 36 (12): 2177–93. <https://doi.org/10.1177/0271678x15615535>.

Hibi, masanobu, chie kubota, tomohito mizuno, sayaka aritake, yuki mitsui, mitsuhiro katashima, and sunao uchida. 2017. “effect of shortened sleep on energy expenditure, core body temperature, and appetite: a human randomised crossover trial.” *Scientific reports* 7 (january): 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep39640>.

Hommel, jonathan d., richard trinko, robert m. Sears, dan georgescu, zong wu liu, xiao bing gao, jeremy j. Thurmon, michela marinelli, and ralph j. Dileone. 2006. “leptin receptor signaling in midbrain dopamine neurons regulates feeding.” *Neuron* 51 (6): 801–10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.023>.

Hsueh, wen chi, peter h. Bennett, julian esparza-romero, rene urquidez-romero, mauro e. Valencia, eric ravussin, robert c. Williams, et al. 2018. “analysis of type 2 diabetes and obesity genetic variants in mexican pima indians: marked allelic differentiation among amerindians at hla.” *Annals of human genetics* 82 (5): 287–99. <https://doi.org/10.1111/ahg.12252>.

James neel. 1962. “diabetes mellitus: a ‘thrifty’ genotype rendered detrimental by ‘progress’?” *Am j hum genet* 14 (4): 353–62. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199234707.001.0001>.

Jerlhag, elisabet, anna carin janson, susanna waters, and jörgen a. Engel. 2012. “concomitant release of ventral tegmental acetylcholine and accumbal dopamine by ghrelin in rats.” *Plos one* 7 (11): 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049557>.

Jiang, lai, kathryn l. Penney, edward giovannucci, peter kraft, and kathryn m. Wilson. 2018. “a genome-wide association study of energy intake and expenditure.” *Plos one* 13 (8): 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201555>.

Kalivas, peter w. 1993. “neurotransmitter regulation of dopamine neurons in the ventral tegmental area.” *Brain research reviews* 18 (1): 75–113. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(93\)90008-n](https://doi.org/10.1016/0165-0173(93)90008-n).

Kaufman, j s, r a durazo-arvizu, c n rotimi, d l mcgee, and r s cooper. 1995. “obesity and hypertension prevalence in populations of african origin. The investigators of the international collaborative study on hypertension in blacks (icshib).” *Obesity research* 3 (suppl 2): 95s-105s. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8793366>.

Kenny, paul j. 2011. “reward mechanisms in obesity: new insights and future directions.” *Neuron* 69 (4): 664–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>.

Kojima, masayasu, and kenji kangawa. 2005. “ghrelin: structure and function.” *Physiological reviews* 85 (2): 495–522. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2004>.

Lenoir, magalie, fuschia serre, lauriane cantin, and serge h. Ahmed. 2007. “intense sweetness surpasses cocaine reward.” *Plos one* 2 (8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000698>.

Lim, julian, and david f. Dinges. 2008. “sleep deprivation and vigilant attention.” *Annals of the new york academy of sciences* 1129: 305–22. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.002>.

Lin, jianfei, yanrui jiang, guanghai wang, min meng, qi zhu, hao mei, shijian liu, and fan jiang. 2020. “associations of short sleep duration with appetite-regulating hormones and adipokines: a systematic review and meta-analysis.” *Obesity reviews* 21 (11): 1–15. <https://doi.org/10.1111/obr.13051>.

Llewellyn, clare h., cornelia h.m. van jaarsveld, laura johnson, susan carnell, and jane wardle. 2010. “nature and nurture in infant appetite: analysis of the gemini twin birth cohort.” *American journal of clinical nutrition* 91 (5): 1172–79. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28868>.

Llewellyn, clare h., maciej trzaskowski, cornelia h. Van jaarsveld, robert plomin, and jane wardle. 2014. “satiety mechanisms in genetic risk of obesity.” *Jama pediatrics* 168 (4): 338–44. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4944>.

Llewellyn, clare, and jane wardle. 2015. “behavioral susceptibility to obesity: gene-environment interplay in the development of weight.” *Physiology and behavior* 152: 494–501. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.07.006>.

Locke, a. E., b. Kahali, s. I. Berndt, a. E. Justice, t. H. Pers, f. R. Day, c. Powell, et al. 2015. “genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology.” *Nature* 518 (7538): 197–206. <https://doi.org/10.1038/nature14177>.

Loos, ruth j.f., and giles s.h. yeo. 2021. “the genetics of obesity: from discovery to biology.” *Nature reviews genetics* 0123456789. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>.

Malik, saima, francis mcglone, diane bedrossian, and alain dagher. 2008. “ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior.” *Cell metabolism* 7 (5): 400–409. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.03.007>.

Markwald, rachel r., edward l. Melanson, mark r. Smith, janine higgins, leigh perreault, robert h. Eckel, and kenneth p. Wright. 2013. “impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain.” *Proceedings of the national academy of sciences of the united states of america* 110 (14): 5695–5700. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216951110>.

Mccabe, m. P., h. Mavoa, l. A. Ricciardelli, j. T. Schultz, g. Waqa, and k. F. Fotu. 2011. “socio-cultural agents and their impact on body image and body change strategies among adolescents in fiji, tonga, tongans in new zealand and australia.” *Obesity reviews* 12 (suppl. 2): 61–67. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2011.00922.x>.

Mullington, janet m., j. L. Chan, h. P.a. van dongen, m. P. Szuba, j. Samaras, n. J. Price, h. K. Meierewert, d. F. Dingest, and c. S. Mantzoros. 2003. “sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men.” *Journal of neuroendocrinology* 15 (9): 851–54. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.01069.x>.

Münzel, thomas, mette sørensen, jos lelieveld, omar hahad, sadeer al-kindi, mark nieuwenhuijsen, billie giles-corti, andreas daiber, and sanjay rajagopalan. 2021. “heart healthy cities: genetics loads the gun but the environment pulls the trigger.” *European heart journal* 42 (25): 2422–38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab235>.

Nedeltcheva, arlet v., jennifer m. Kilkus, jacqueline imperial, kristen kasza, dale a. Schoeller, and plamen d. Penev. 2009. “sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks.” *American journal of clinical nutrition* 89 (1): 126–33. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26574>.

Pizarroso, nuria. A, pablo, fuciños, catarina, gonçaves, lorenzo, pastrana, isabel, r. Amado. 2021. A review on the role of food-derived bioactive molecules and the microbiota-gut-brain axis in satiety regulation. *Nutrients*. 16;13(2):632. Doi: 10.3390/nu13020632.

Reutrakul, sirimon, and eve van cauter. 2018. “sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes.” *Metabolism: clinical and experimental* 84: 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>.

Richard, jennifer e., rozita h. Anderberg, andreas göteson, fiona m. Gribble, frank reimann, and karolina p. Skibicka. 2015. “activation of the glp-1 receptors in the nucleus of the solitary tract reduces food reward behavior and targets the mesolimbic system.” *Plos one* 10 (3): 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119034>.

Rothmund, yvonne, claudia preuschhof, georg bohner, hans christian bauknecht, randolf klingebiel, herta flor, and burghard f. Klapp. 2007. “differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals.” *Neuroimage* 37 (2): 410–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.008>.

Schmid, sebastian m., manfred hallschmid, kamila jauch-chara, jan born, and bernd schultes. 2008. “a single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men.” *Journal of sleep research* 17 (3): 331–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00662.x>.

Schultz, wolfram. 2010. “subjective neuronal coding of reward: temporal value discounting and risk.” *European journal of neuroscience* 31 (12): 2124–35. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07282.x>.

Shomaker, lauren b., marian tanofsky-kraff, jaclyn m. Zocca, amber courville, merel kozlosky, kelli m. Columbo, laura e. Wolkoff, et al. 2010. "eating in the absence of hunger in adolescents: intake after a large-array meal compared with that after a standardized meal." *American journal of clinical nutrition* 92 (4): 697–703. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29812>.

Skiadas, p. K., and j. G. Lascaratos. 2001. "dietetics in ancient greek philosophy: plato's concepts of healthy diet." *European journal of clinical nutrition* 55 (7): 532–37. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601179>.

Skibicka, karolina p., caroline hansson, emil egecioglu, and suzanne l. Dickson. 2012. "role of ghrelin in food reward: impact of ghrelin on sucrose self-administration and mesolimbic dopamine and acetylcholine receptor gene expression." *Addiction biology* 17 (1): 95–107. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2010.00294.x>.

Smith, crosbie. 1977. "william thomson and the creation of thermodynamics: 1840-1855." *Archive for history of exact sciences* 16 (3): 231–88.

Speakman, j. R. 2008. "thrifty genes for obesity, an attractive but flawed idea, and an alternative perspective: the 'drifty gene' hypothesis." *International journal of obesity* 32 (11): 1611–17. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.161>.

Spiegel, karine, esra tasali, plamen penev, and eve van cauter. 2004. "brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite." *Annals of internal medicine* 141 (11): 846–50. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>.

Spiegel, karine, rachel leproult, mireille l'hermite-balériaux, georges copinschi, plamen d. Penev, and eve van cauter. 2004. "leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin." *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89 (11): 5762–71. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1003>.

St-onge, marie pierre, amy l. Roberts, jinya chen, michael kelleman, majella o'keeffe, arindam roychoudhury, and peter j.h. jones. 2011. "short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals." *American journal of clinical nutrition* 94 (2): 410–16. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.013904>.

Stunkard, albert j., jennifer r. Harris, nancy l. Pedersen, and gerald e. Mcclearn. 1990. "the body-mass index of twins who have been reared apart." *The new english journal of medicine* 323 (16): 1120–23.

Volkow, nora d., gene jack wang, and ruben d. Baler. 2011. "reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity." *Trends in cognitive sciences* 15 (1): 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>.

Wardle, jane, susan carnell, claire m.a. haworth, i. Sadaf farooqi, stephen o'rahilly, and robert plomin. 2008. "obesity associated genetic variation in fto is associated with diminished satiety." *Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93 (9): 3640–43. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0472>.

Woodhouse, rosalind. 2008. "obesity in art: a brief overview." *Frontiers of hormone research* 36: 271–86. <https://doi.org/10.1159/000115370>.

Wu, yili, long zhai, and dongfeng zhang. 2014. “sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies.” *Sleep medicine* 15 (12): 1456–62. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.07.018>.

Xi, bo, dan he, min zhang, jian xue, and donghao zhou. 2014. “short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: asystematic review and meta-analysis.” *Sleep medicine reviews* 18 (4): 293–97. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2013.06.001>.

Xu, xia, zhang yan deng, qin huang, wei xia zhang, chang zhu qi, and jia ai huang. 2017. “pre frontal cortex-mediated executive function as assessed by stroop task performance associates with weight loss among overweight and obese adolescents and young adults.” *Behavioural brain research* 321: 240–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.12.040>.

Yong, fan , oluf, pedersen. 2020. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat rev microbiol.* 19 (1):55-71. Doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.

Zhang, yiyi, ricardo proenca, margherita maffei, marisa barone, lori leopold, and jeffrey m. Friedman. 1994. “positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.” *Nature*. <https://doi.org/10.1038/372425a0>.