

JUNE CARNIER

**EFEITO DA INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM
ADOLESCENTES OBESOS COM SINTOMAS DE
COMPULSÃO ALIMENTAR E BULIMIA NERVOSA E
SUA INFLUÊNCIA NOS HORMÔNIOS GRELINA E
LEPTINA**

**Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre em Ciências – Área de Nutrição.**

**São Paulo
2008**

JUNE CARNIER

**EFEITO DA INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM
ADOLESCENTES OBESOS COM SINTOMAS DE
COMPULSÃO ALIMENTAR E BULIMIA NERVOSA E
SUA INFLUÊNCIA NOS HORMÔNIOS GRELINA E
LEPTINA**

**Tese apresentada à Universidade Federal de São
Paulo para obtenção do Título de Mestre em Ciências
- Área de Nutrição.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana R. Dâmaso

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia M. O. do Nascimento

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Túlio de Mello

São Paulo

2008

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Coordenadora do Curso de Pós-Graduação: Prof^a. Dr^a. Claudia Maria Oller do Nascimento.

Este trabalho foi realizado no Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (#2006/00684-3).

JUNE CARNIER

**EFEITO DA INTERVENÇÃO MULTIDISCIPLINAR EM
ADOLESCENTES OBESOS COM SINTOMAS DE
COMPULSÃO ALIMENTAR E BULIMIA NERVOSA E SUA
INFLUÊNCIA NOS HORMÔNIOS GRELINA E LEPTINA**

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Lila Missae Oyama

Prof^a. Dr^a. Luciana Pellegrini Pisani

Prof^a. Dr^a. Nadia Cheik

Suplente: Prof^a. Dr^a. Kelse Tibou de Albuquerque

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos os pacientes que se disponibilizaram a fazer parte do tratamento, pois sem sua participação não seria possível a realização do mesmo.

Agradecimentos

Agradeço a minha orientadora, a Prof^a. Dr^a. Ana Dâmaso, pela oportunidade de trabalhar com ela e por sempre incentivar seus alunos a pesquisar e a ser um dos melhores profissionais da área de obesidade nos mostrando a relevância do nosso trabalho para a sociedade. Obrigada por me ensinar não apenas o conceito de obesidade, mas também a como me tornar um profissional de qualidade, afinal você é um exemplo desse profissional.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Claudia Maria Oller do Nascimento pelo apoio e incentivo desde a época da faculdade e pela oportunidade de me tornar uma pesquisadora/ docente na área de nutrição, que é minha paixão. Obrigada por acreditar em meu potencial.

Agradeço aos meus pais e meu irmão pelo carinho e por todo apoio e incentivo pelos meus estudos desde criança até meu ingresso na universidade e na pós-graduação.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Lila Missae Oyama pelo apoio e incentivo. Sua dedicação foi de fundamental importância para a realização desse trabalho.

Agradeço às minhas amigas Patricia e Thaís pelo incentivo em minha carreira profissional, por me apoiar em todas as dificuldades e por comemorar todas as alegrias comigo desde sempre.

Agradeço ao Prof. Dr. Sergio Tufik e ao Prof. Dr. Marco Túlio de Mello pelo apoio e incentivo para a concretização desse trabalho.

Agradeço a todos os meus colegas de trabalho e amigos, Aline, Mara, Wagner, Aniella, Priscila, Cristiane, Danielle, Odair, Lian e Denis pelo aprendizado, pelo apoio em todas as dificuldades, pela companhia nas aulas, no laboratório, nas festas, pelas risadas e pelo prazer de trabalhar com vocês. Obrigada a todos pela oportunidade de me tornar uma pessoa melhor.

Agradeço ao meu tio, Plínio Carnier, que juntamente com a Prof^a. Dr^a. Claudia me incentivou e me apoiou em minha escolha profissional e no seguimento da carreira acadêmica. Obrigada pelo carinho.

Agradeço a todos que trabalham ou trabalharam no 9° andar pelo apoio durante a pesquisa e pela amizade.

Agradeço a todos os pacientes que participaram desse trabalho, pois além de permitirem a possibilidade da realização do mesmo, eles me ensinaram muito em como ter força de vontade para alcançar o que deseja.

Agradeço a todas as pessoas que freqüentam o laboratório, especialmente a Glorinha e a Tia Candinha pelo apoio e companhia durante todo o trabalho.

Agradeço a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização de desse trabalho.

Sumário

Dedicatória.....	v
Agradecimentos.....	vi
Listas.....	ix
Resumo.....	xiii
1. Introdução.....	01
2. Revisão de literatura	04
2.1 Obesidade e Tecido Adiposo.....	04
2.2 Leptina	08
2.3 Grelina	12
2.4 Bulimia Nervosa, grelina e leptina.	16
2.5 Compulsão alimentar periódica, grelina e leptina	19
3. Objetivos	23
3.1 Objetivo Geral.....	23
3.2 Objetivos Específicos	23
4. Materiais e Métodos	24
4.1 Tratamento multidisciplinar.....	26
4.2 Intervenção clínica.....	26
4.3 Intervenção nutricional.....	27
4.4 Intervenção psicológica	28
4.5 Intervenção física.....	29
4.6 Análise estatística.....	30
5. Referências Bibliográficas	32
6. <i>Introduction</i>	47
7. <i>Methods</i>	48
8. <i>Results</i>	52
9. <i>Discussion and Conclusion</i>	53
10. <i>References</i>	58
11. Anexos.....	63

Lista de Figuras

Figura 1. Regulação do balanço energético.....11

Figura 2. Enteropeptídeos e neurotransmissores envolvidos na supressão (peptídeos anorexígenos) e estimulação (peptídeos orexígenos) do apetite resultando respectivamente em caquexia e obesidade.....15

Lista de Quadros e Tabelas

Quadro 1. Citocinas e suas respectivas funções/ efeitos.....	07
Tabela 1. <i>Physical and hormonal characteristics of obese adolescents classified by groups at baseline and post the multidisciplinary therapy.....</i>	56
Tabela 2. <i>Score values of Bulimic Investigatory Test Edinburgh and Binge Eating Scale tests of obese adolescents classified by groups at baseline and post the multidisciplinary therapy.....</i>	57
Tabela 3. <i>Prevalence of Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder symptoms according to severity scale in obese adolescents at baseline and post the multidisciplinary therapy.....</i>	57

Lista de Abreviaturas e Símbolos

AGRP	Peptídeo <i>Agout</i> relacionado
BES	<i>Binge Eating Scale</i>
BITE	<i>Bulimic Investigatory Test Edinburgh</i>
BN	Bulimia Nervosa
CAP	Compulsão Alimentar Periódica
CCK	Colecistoquinina
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DRI	<i>Dietary Reference Intake</i>
EUA	Estados Unidos da América
GEO	Grupo De Estudos Da Obesidade
HOMA-IR	<i>Homeostase Model Assessment Insulin Resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-18	Interleucina 18
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
KCAL	Quilocaloria
Kg	Quilograma
LIP	Lipídeos
LV-I	Limiar Ventilatório 1
MC4R	<i>Melanocortin 4 receptor</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
NRC	<i>National Research Council</i>

OMS	Organização Mundial Da Saúde
PYY	Peptídeo yy
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral - alfa
US	Ultrassonografia
VO₂MÁX	Consumo Máximo De Oxigênio

Resumo

Introdução: A leptina e a grelina são hormônios que estão envolvidos diretamente com o controle da ingestão alimentar. A leptina promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético e a grelina estimula o apetite e a adipogênese. Alterações nesses hormônios, presentes na obesidade, podem estar relacionadas ao comportamento anormal de ingestão alimentar durante a compulsão alimentar, tanto na bulimia nervosa quanto no transtorno da compulsão alimentar periódica. **Objetivo:** Avaliar o efeito do tratamento multidisciplinar de curto prazo sobre as concentrações de grelina, leptina, sintomas de bulimia nervosa e de compulsão alimentar, composição corporal e gordura visceral e subcutânea em adolescentes obesos. **Métodos:** Vinte adolescentes obesos (IMC > percentil 95, $36,93 \pm 4,14$, CDC) foram submetidos a terapia multidisciplinar (nutrição, psicologia, exercício e clínica). As concentrações de leptina e grelina foram mensuradas por radioimunoensaio. Comportamentos bulímicos de compulsão alimentar foram avaliados segundo o *Bulimic Investigatory Test Edinburgh* e o *Binge Eating Scale*, respectivamente. As gorduras subcutânea e visceral foram mensuradas por ultrassonografia e a composição por pletismografia. **Resultados:** Reduções significantes foram observadas na massa corporal ($101,04 \pm 11,18$ para $94,79 \pm 10,94$), IMC ($36,93 \pm 4,14$ para $34,27 \pm 4,78$ Kg/m²), porcentagem de gordura ($41,96 \pm 6,28$ para $39,14 \pm 7,62$ %), gordura visceral ($4,34 \pm 1,53$ para $3,41 \pm 1,12$ cm), concentração de leptina ($20,12 \pm 6,47$ para $16,68 \pm 8,08$ ng/ml), prevalência de BN (100% para 67%) e sintomas de CAP

(40% para 17%). **Conclusão:** A terapia multidisciplinar foi efetiva para melhorar a composição corporal, gordura visceral, leptinemia e transtornos alimentares em adolescentes obesos.

Palavras chaves: Leptina, grelina, compulsão alimentar, bulimia nervosa, composição corporal

Introdução

Sabe-se que as taxas de sobrepeso e obesidade apresentam atualmente altos índices epidemiológicos, o que caracteriza um grave problema de saúde pública. Estima-se que existam 100 milhões de obesos no mundo. Nos Estados Unidos entre 60 e 65% da população apresentam sobrepeso ($IMC > 25,0 \text{ Kg/m}^2$), e 21% é obesa ($IMC > 30,0 \text{ Kg/m}^2$) (Mokdad et al, 2003).

Uma pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período de 2002 e 2003, mostrou que a freqüência de adolescentes com excesso de peso foi de 16,7%, sendo o problema um pouco mais freqüente em meninos (17,9%) do que em meninas (15,4%). Pouco mais de 2% dos adolescentes brasileiros foram diagnosticados como obesos, sendo 1,8% dos meninos obesos e 2,9% das meninas obesas. Em ambos os sexos, a freqüência da obesidade é maior nas Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do que nas Regiões Norte e Nordeste e, dentro de cada região, tende a ser maior no meio urbano do que no meio rural. A maior freqüência de obesidade ocorreu entre meninas do Sudeste urbano (4%) e a menor entre meninos do Nordeste rural (0,2%) (IBGE).

Além disso, em países desenvolvidos, estima-se em 30% o total de mortes decorrentes da obesidade e suas co-morbidades (hipertensão arterial, hipercolesterolemia, inatividade física) (Ezzati et al, 2002).

Durante muito tempo, indivíduos obesos foram considerados como pertencentes a um grupo com uma única característica comum, o excesso de

massa corporal. Ignorava-se desta forma as possíveis diferenças comportamentais que podem, em alguns casos, ter sido as desencadeadoras da obesidade (Friedman & Brownell 1995). Com o avanço da ciência, sabemos hoje que a causa da obesidade não é fácil de ser identificada, uma vez que a mesma é caracterizada como uma doença multifatorial, ou seja, é resultado de uma interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos (Nóbrega, 1998; Bouchard, 2000; Dâmaso, 2003).

A maior parte de doenças crônicas não transmissíveis (doença arterial coronariana, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemias, síndrome metabólica e esteatose hepática não-alcoólica), está relacionada à ação do tecido adiposo como órgão secretor, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, TNF- α , hormônios sexuais, interleucina-6 (IL-6) e leptina, que atuam no metabolismo e controle de diversos sistemas (Bartness & Bamshad, 1998).

A leptina, uma proteína composta por 167 aminoácidos, é produzida principalmente no tecido adiposo e é um dos hormônios responsáveis pelo controle da ingestão alimentar, no hipotálamo. A ação da leptina no sistema nervoso central (hipotálamo), em mamíferos, promove a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras (Friedmann & Hallaas, 1998; Reseland et al, 2001). A função da leptina no balanço energético, tanto pela inibição da ingestão quanto pelo aumento do gasto energético, tem a importante

função de manutenção da massa corporal e prevenção da obesidade (Eckert et al, 1998).

A grelina também está diretamente envolvida na regulação do balanço energético. Ela é antagonista da leptina, já que estimula a ingestão alimentar por modulação do neuropeptídeo Y. Seu principal sítio de produção é o estômago e atua como um sinalizador do intestino para o cérebro, estimulando o apetite e a adipogênese. (Shintani et al, 2001; Lee et al, 2002; Bernardes, Dâmaso & Cheik, 2003). Este efeito é mediado, ao menos em parte, por excitação de neurônios do núcleo arqueado que co-expressam dois peptídeos orexigênicos: NPY e a AGRP. O AGRP antagoniza o MC4R, desta forma inibindo a sinalização anorexígena do sistema da melanocortina, enquanto o NPY estimula fortemente a ingestão alimentar (Hinney et al, 2002; Schwartz et al, 2003).

Estudos têm mostrado uma tendência maior à suscetibilidade para fome em bulímicas obesas, seguidas das não obesas, associando a menor concentração de leptina ou a resistência à mesma, presente em obesos, à fisiopatologia e, ou a manutenção do comportamento alimentar alterado na bulimia (U-Monteleone et al, 2002; Adami et al, 2002).

Episódios de compulsão alimentar apresentam início precoce, geralmente na infância e adolescência, e o comportamento de fazer dietas inicia-se após o aparecimento dos ataques de comer associados à maior preocupação com a forma corporal e história de vários tratamentos anteriores para controle da massa corporal (Spitzer, 1993; Appolinario, 1998).

Estudo recente reforça que apesar de não existirem alterações psiquiátricas específicas associadas à obesidade, sintomas depressivos e ansiedade em graus

variados são freqüentemente observados em indivíduos obesos, assim como transtornos alimentares associados (Antunes et al, 2003).

Tais evidências podem contribuir para a compreensão dos profissionais envolvidos no tratamento desses pacientes a respeito da dificuldade de adesão ao mesmo, tendo não somente a interferência psicológica característica do quadro de distúrbio alimentar, mas também alterações que, provenientes dos próprios distúrbios, dificultam o retorno ao comportamento alimentar normal (Hermsdorff, Vieira & Monteiro, 2006).

Revisão de literatura

Obesidade e Tecido adiposo

Nos últimos 10 anos propriedades distintas ao tecido adiposo foram acrescentadas. Além da função de armazenamento de energia sabemos hoje, que o tecido adiposo possui um papel multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, definindo o tecido adiposo como um importante órgão secretor (Guimarães et al, 2007).

O tecido adiposo expressa e secreta uma variedade de peptídeos bioativos conhecidos como adipocinas, que possuem ação tanto autócrina quanto parácrina além do nível sistêmico (endócrina). Além disso, o tecido adiposo expressa numerosos receptores que permitem responder aos sinais aferentes do sistema

hormonal tradicional assim como do sistema nervoso central. Por meio dessa interação, o tecido adiposo é integralmente envolvido em diversos processos biológicos incluindo o metabolismo energético, função imune e função neuroendócrina. Contudo, o local anatômico do depósito do tecido adiposo interfere na função endócrina. Os hormônios derivados do tecido adiposo visceral são secretados dentro do sistema portal com acesso direto ao fígado, enquanto os hormônios que derivam do tecido adiposo subcutâneo são secretados na circulação sistêmica (Kershaw e Flier, 2004).

As adipocinas influenciam diversos processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão arterial e a coagulação sanguínea. Alterações na secreção de adipocinas, conseqüentes da hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, poderiam constituir situação relacionada à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações (Havel, 2004).

A distribuição e localização da adiposidade são destacadas como fatores importantes, já que a gordura visceral, também chamada de intra-abdominal é considerada mais prejudicial à saúde por estar mais relacionada ao desenvolvimento de doenças crônicas degenerativas (Marchesini et al, 2003). O excesso de gordura corporal, principalmente a visceral, está diretamente relacionado com alterações no perfil lipídico, elevação da pressão arterial e hiperinsulinemia. Observa-se também a elevação dos níveis séricos de leptina e ácido úrico. O conjunto destas alterações é caracterizado como síndrome

metabólica ou síndrome da resistência à insulina (Marchesini et al, 2003; Poordad, 2004).

Sabe-se hoje que a obesidade é caracterizada por uma inflamação crônica por apresentar níveis altos na circulação de diversas citocinas e proteínas de fase aguda associadas à inflamação, como proteína C reativa, haptoglobina, TNF- α , IL-6 e IL-18 (Yudkin et al, 1999; Festa et al, 2001; Engstrom et al, 2003; Bulló et al, 2003).

Entre as citocinas mais estudadas estão aquelas relacionadas ao sistema imune como o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), TGF- β , adiposina; aquelas envolvidas na regulação da pressão arterial (angiotensinogênio); na homeostase vascular (inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1); além de citocinas envolvidas no metabolismo lipídico, na homeostase da glicose (adiponectina) e na angiogênese (Trayhurn, 2005) Porém a citocina que tem recebido maior atenção nos últimos anos é aquela que, junto com a grelina, vamos nos ater mais durante essa dissertação que é a leptina (**Quadro 1**).

Foi sugerido que uma redução da percepção da saciedade representa um importante fator de risco no desenvolvimento da obesidade (Delgado-Aros et al. 2004). Indivíduos obesos parecem apresentar um atraso no aparecimento da saciedade após o consumo de uma refeição, que pode ser explicado por alterações hormonais em resposta à ingestão alimentar (Schwartz & Morton 2002).

Quadro 1. Citocinas e suas respectivas funções/efeitos.

Citocina	Função/ Efeito
Leptina	Sinalização cerebral do estoque de gordura corporal, influência na sensibilização insulínica, regulação do apetite e do gasto energético
Adiponectina	Influência na sensibilização insulínica e propriedades anti-aterogênicas
Resistina	Influência no desenvolvimento da resistência à insulina
Proteína Estimuladora de acilação (ASP)	Influência na síntese de triacilglicerol no tecido adiposo
Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)	Interferência na sinalização insulínica e possível causa de resistência à insulina na obesidade
Interleucina-6 (IL-6)	Mediação do processo inflamatório e influência no metabolismo lipídico
Inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1)	Potente inibidor do sistema de fibrinólise
Angiotensinogênio	Precursor da angiotensina II, regulador da pressão sanguínea e mediador da produção de adipócitos

(Adaptado de Guimarães et al, 2007)

Leptina

A leptina (do grego *leptos* = magro) é uma proteína de 167 aminoácidos, produto do gene *Ob* que foi inicialmente clonado e seqüenciado em camundongos e que se expressa principalmente no tecido adiposo branco (Zhang et al, 1994).

Em 1997, Montague et al, estudaram 2 crianças portadores de obesidade mórbida que apresentavam concentrações séricas reduzidas de leptina e encontraram uma mutação no gene *Ob*, ou seja, esses indivíduos eram congenitamente deficientes em leptina, fornecendo a primeira evidência genética de que essa adipocina seria um importante regulador do balanço energético em humanos.

Em 2002, Farooqi et al verificaram que crianças obesas portadoras de deficiência congênita de leptina quando tratadas com a proteína revertiam o quadro de obesidade. Contudo, em indivíduos obesos não ocorria o mesmo já que esses apresentam altas concentrações de leptina no sangue, indicando uma resistência à ação dessa proteína. A razão pela qual ocorre tal mecanismo tem sido estudada, no entanto, acredita-se que a ocorrência de mutações nos receptores de leptina culmina numa resistência aos efeitos do controle da ingestão de alimentos atribuídos a essa adipocina (Maffei et al, 1995).

Estudos sobre a obesidade sugerem que a resistência à leptina poderia resultar ainda de um defeito no transporte da leptina ao sistema nervoso central

(Caro et al, 1996) ou um defeito pós-receptor, levando a uma falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos reguladores da massa corporal (Kalra, 2001).

Os níveis séricos de leptina são influenciados pela adiposidade, por fatores nutricionais e hormonais (Cnop et al, 2002). A adiposidade tem sido relatada como principal fator determinante da leptinemia, correlacionada com a massa total de gordura e o índice de massa corporal (IMC) (Banks & Lebel, 2002). Na puberdade, o aumento da secreção de leptina é diretamente proporcional ao aumento da gordura corporal, principalmente no sexo feminino (Goumenou et al, 2003).

Em relação à ingestão alimentar, menores concentrações de leptina são obtidas após horas de restrição alimentar ou jejum de 12 horas, enquanto que 1 hora após a ingestão alimentar, as concentrações de leptina estão elevadas (Velkoska et al, 2003). Concomitantemente à ingestão alimentar, as alterações na insulinemia parecem alterar a leptinemia, sendo este hormônio pancreático, um dos reguladores hormonais da secreção de leptina pelo tecido adiposo (Park et al, 2004).

Em relação ao balanço energético, a ação primária da leptina ocorre em 2 tipos de neurônios no núcleo hipotalâmico arqueado (NHA): neurônios que expressam pró-opiomelanocortina (POMC), precursor do hormônio estimulante dos melanócitos (α -MSH) e os neurônios que expressam a cocaína e a anfetamina, pela regulação da enzima transcriptase (CART), substâncias essas consideradas anorexígenas, ou seja, ligadas aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético total, via ativação do sistema nervoso simpático. Ao mesmo tempo, inibe a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e Peptídeo *Agout* relacionado (AgRP), considerados orexigênicos, ou seja,

envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e de ação redutora no gasto energético (Banks & Lebel, 2002; Niswender & Schwartz, 2003) (**Figura 1**).

Outra ação da leptina no balanço energético é sua integração com o peptídeo sinalizador da saciedade em curto prazo, a colecistoquinina (CCK), que é liberada no intestino após a ingestão de uma refeição, estimulando a ativação de neurônios no núcleo hipotalâmico ventromedial e conseqüentemente, reduzindo o tamanho da refeição. Em longo prazo, parece também modular o limiar da fome suprimindo a grelina, peptídeo gástrico com ação orexigênica (Baskin et al, 1999; Blevins, Schwartz & Baskin, 2002; Peters et al, 2004 & Ueno et al, 2004).

Portanto, a função reguladora da leptina no sistema nervoso central possui mecanismo desencadeante (sentido cascata), de modo a estimular ou inibir substâncias capazes de agir direta ou indiretamente nas áreas hipotalâmicas envolvidas no controle do balanço energético que, por sua vez, agem para tal controle (Hermsdorff et al, 2006).

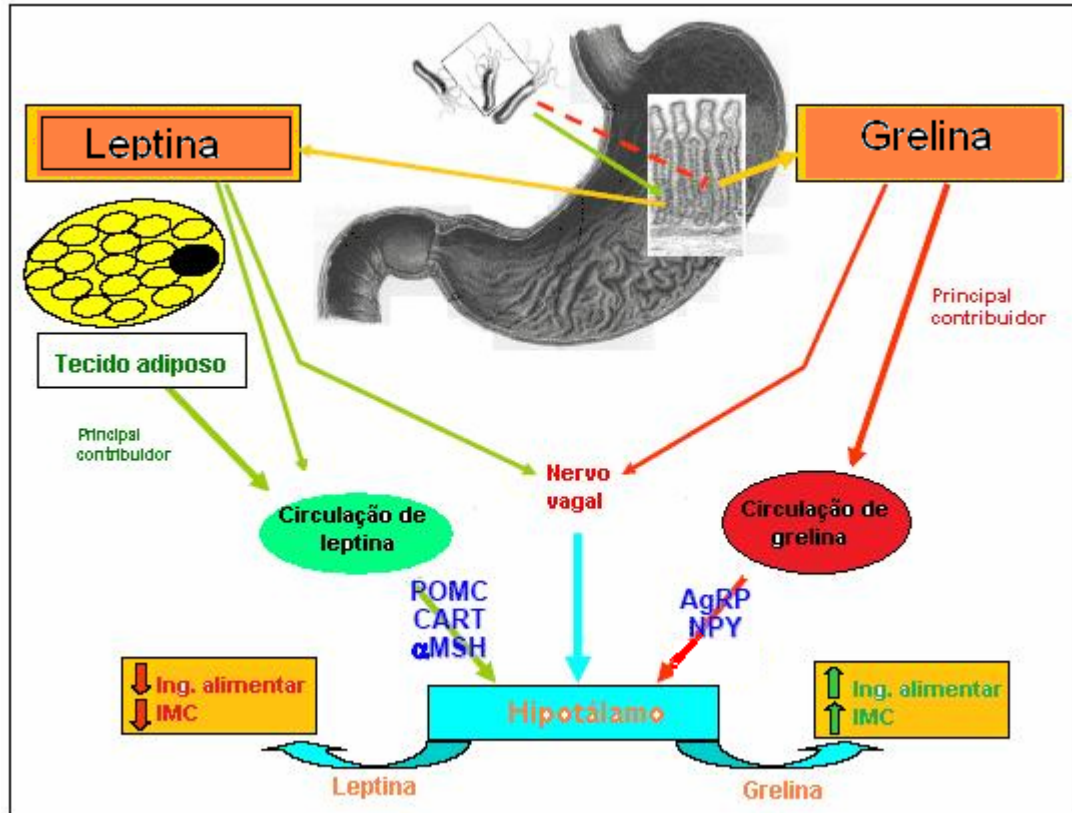


Figura 1. Regulação do balanço energético (Adaptado de Konturek et al. 2005).

Grelina

A grelina foi originalmente descoberta no estômago de ratos e de humanos como um ligante endógeno para o receptor secretagogo de GH. É um peptídeo composto por 28 aminoácidos, produzido predominantemente no estômago, que entre outras funções, estimula o hormônio do crescimento e está envolvido na regulação da homeostase energética. Além disso, ele aumenta a expressão do gene NPY e inibe a ação da leptina, ou seja, há uma interação entre a grelina e a leptina na regulação do balanço energético (Kojima et al, 1999; Zhang, et al, 2004) **(Figura 1)**.

Além do estômago, a grelina também é encontrada, porém em quantidades menores, no pâncreas, rins, intestino, sistema imune, placenta, pulmão e hipotálamo (Kojima et al, 1999; Gualillo et al, 2001; Tanaka et al, 2001; Tena-Sempere et al, 2002; Muccioli, 2002; & Volante et al, 2002).

Segundo Van der Lely et al (2004), Ghigo et al (2005) e Baynes et al (2006), as principais ações da grelina são:

- ação estimulatória da fome e da ingestão alimentar;
- efeito modulador do metabolismo energético e massa corporal;
- liberação do hormônio do crescimento;
- estímulo hipotalâmico à secreção de prolactina (PRL) e hormônio ACTH;
- influência negativa no eixo hipófise-gônadas tanto central quanto periférico;
- influência do sono e comportamento;

- controle da motilidade gástrica;
- modulação das funções endócrinas e exócrinas do pâncreas, se relacionando com os níveis de glicose plasmática;
- efeitos cardiovasculares;
- modulação da proliferação de células neoplásicas;
- modulação do sistema imunológico.

A relação entre a ingestão e o gasto calórico (balanço energético) é um processo dinâmico e constante, visando, entre outras funções, estabilizar os estoques de gordura corporal. A homeostase energética requer um controle primário do sistema nervoso central (SNC) em resposta às mudanças nos estoques de energia periféricos. Tais alterações devem ocorrer nos dois lados da equação do balanço energético (ingestão e gasto) e devem persistir até a chegada ao ponto de equilíbrio (Xu et al, 2005) (**Figura 2**).

Segundo Moran (2006), a secreção de grelina aumenta nos momentos que antecedem a alimentação e reduz em resposta à ingestão alimentar, demonstrando que ela está claramente associada ao estímulo para o início de uma refeição. Outra evidência disso, como ressaltam Van der Lely et al (2004), é que em humanos, os níveis de expressão e secreção de grelina são aumentados pela restrição energética.

De acordo com Cummings e Overduin (2007), a inibição da grelina provavelmente ocorre por meio dos peptídeos liberados pelo trato digestório em presença do alimento, transmitidos para o sistema nervoso central, que por sua vez, responde com a redução da secreção de grelina. O aumento da glicemia e da insulinemia são estímulos mais potentes, fazendo do carboidrato o principal

nutriente supressor de grelina, seguido pela proteína e por último, pelos lipídeos da dieta.

Contrariando as expectativas, a maioria dos obesos apresenta níveis de grelina inferiores aos detectados em indivíduos eutróficos, demonstrando uma associação negativa deste peptídeo com o índice de massa corporal (IMC) (Van der Lely et al, 2004).

Entretanto, apesar de terem níveis baixos, parece que indivíduos obesos normalmente não apresentam queda nos níveis de grelina circulantes após as refeições, explicando talvez, uma possível relação da grelina com a gênese da obesidade (Huda et al, 2006).

A grelina reduz a liberação e ação da leptina e vice-e-versa, a leptina reduz os níveis de grelina (“tango da grelina/leptina”). A literatura tem proposto que a leptina exerce um efeito regulatório negativo sobre a liberação e ação da grelina e que os aumentos dos níveis de grelina induzidos pelo jejum ou pela perda de peso ocorrem por causa do efeito inibitório da leptina. Pode-se sugerir então, que o efeito na leptina causado pela redução de peso são mediados não apenas pela ação central direta no hipotálamo, mas também, pelo efeito inibitório periférico sobre a ação e liberação da grelina (Konturek et al, 2003).

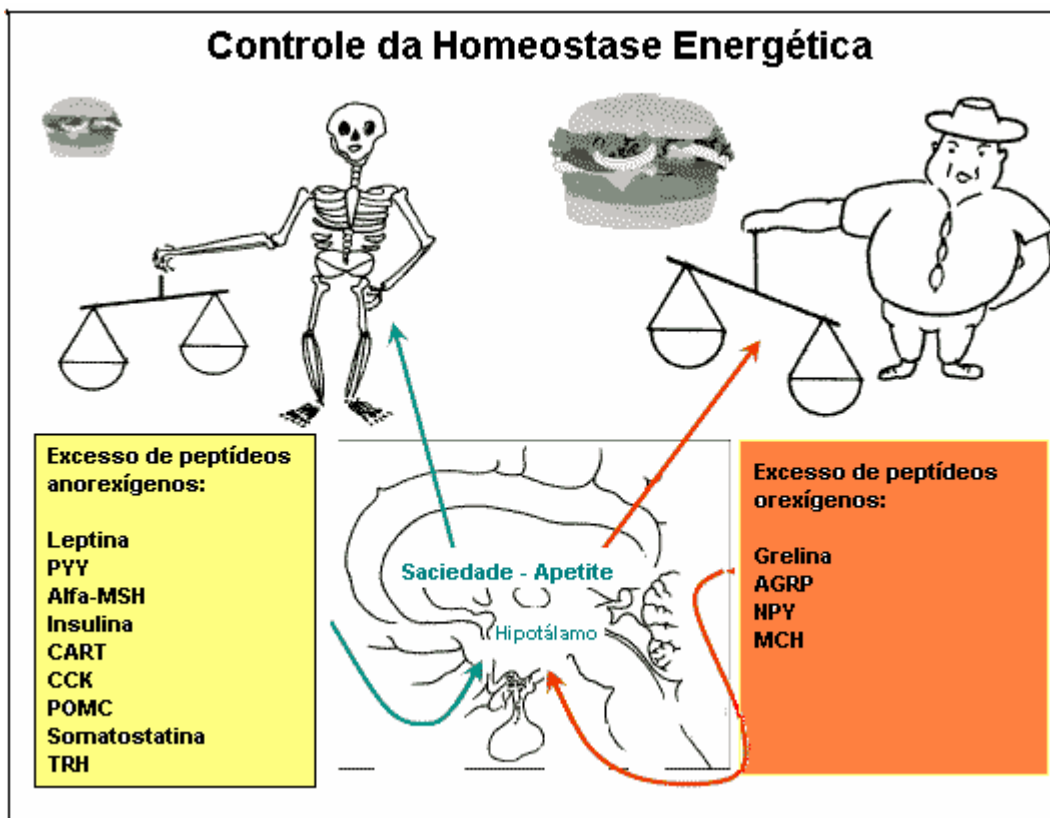


Figura 2. Enteropeptídeos e neurotransmissores envolvidos na supressão (peptídeos anorexígenos) e estimulação (peptídeos orexígenos) do apetite resultando respectivamente em caquexia e obesidade (Adaptado de Konturek et al. 2005).

Bulimia Nervosa, Grelina e leptina

A bulimia nervosa é um transtorno alimentar caracterizada por episódios de compulsão alimentar (ingestão de grandes quantidades de alimentos dentro de um período de 2 horas) e perda de auto-controle. Esse transtorno se divide em 2 subtipos:

- Tipo sem purgação: Este subtipo descreve apresentações nas quais o indivíduo usa outros comportamentos compensatórios inadequados, tais como jejuns ou exercícios excessivos, mas não se envolve regularmente na auto-indução de vômitos ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas durante o episódio atual.
- Tipo Purgativo: Este subtipo descreve apresentações nas quais o indivíduo se envolve regularmente na auto-indução de vômito ou no uso indevido de laxantes, diuréticos ou enemas durante o episódio atual.

Esses indivíduos costumam utilizar os próprios dedos para provocar o vômito ou objetos que estimulem o reflexo de vômito. É comum que esses pacientes escondam seus hábitos alimentares compulsivos e seus métodos purgativos por um sentimento de vergonha (DSM-IV, 1994).

O episódio de compulsão alimentar pode ser planejado ou não e geralmente é desencadeado por alguns sentimentos negativos como a raiva, o estresse e a baixa auto-estima ou após restrições alimentares ou jejuns prolongados (DSM-IV, 1994).

Entre os episódios compulsivos, os indivíduos com o transtorno restringem seu consumo calórico total e selecionam preferencialmente alimentos com baixas calorias evitando alimentos que considerem com um alto teor de calorias ou que provavelmente induzirão a um ataque de hiperfagia (DSM-IV, 1994).

As estimativas de Bulimia Nervosa variam de 1 a 3% das mulheres adolescentes e no início da vida adulta. Em homens a Bulimia é rara, sendo que varia de 4 a 13% da população total de pacientes que apresentaram o transtorno (DSM IV, 1994). Além disso, esse transtorno costuma atingir grupos de indivíduos com maior faixa etária, quando comparado com a anorexia nervosa, e com maior prevalência de sobrepeso e obesidade (Fairburn & Harisson, 2003).

A composição corporal, da dieta e outros fatores endócrinos e metabólicos, envolvidos no balanço energético, interferem na leptinemia em estados de jejum e pós-prandiais. A presença de concentrações alteradas de leptina, em indivíduos em estado de bulimia, está diretamente relacionada às alterações ocorridas nesses fatores (Hermsdorff, Vieira & Monteiro, 2006).

A freqüência de episódios de compulsão alimentar, vômitos e a quantidade de alimento ingerida podem interferir na secreção de leptina (Monteleone et al, 2000 & Adami et al, 2002). Além disso, alterações nos valores de CCK também podem estar envolvidas no comportamento alimentar do indivíduo bulímico. Este encontra-se reduzido na bulimia nervosa sugerindo uma influência no aumento de hiperfagia nos episódios de compulsão alimentar (Inui, 2001).

Em estudo com mulheres eutróficas que apresentavam BN, AN e que não apresentavam nenhum transtorno, foram mensurados níveis de cortisol e leptina. Como resultado, os autores puderam verificar nas pacientes bulímicas, que a

circulação de leptina correlacionou-se inversamente com a duração da doença e frequência dos episódios compulsivos e purgativos sugerindo que essa alteração da leptina pode ser um reflexo do comportamento crônico alimentar e do estado nutricional desses indivíduos (Monteleone et al, 2002). Essa alteração também pode ser explicada pelo comportamento alimentar cronicamente errôneo desses indivíduos que poderia levar a uma falta de nutrientes culminando numa síntese inadequada de leptina, segundo Coleman & Herrmann (1999).

A grelina também possui um importante papel na fisiopatologia dos transtornos alimentares (Bartness & Bamshad, 1998; Reseland et al, 2001 & Friedmann & Hallaas, 1998). Monteleone et al (2005) avaliaram mulheres obesas com compulsão alimentar e com bulimia nervosa e verificaram que ambos os grupos de mulheres apresentaram massa corporal, IMC e massa adiposa aumentados. Entretanto, verificou-se que o grupo de mulheres obesas com compulsão alimentar apresentou valores baixos de grelina, enquanto o grupo de mulheres com bulimia nervosa apresentaram valores de grelina maiores do que o primeiro grupo, sugerindo que esse valor aumentado de grelina pode estar associado com o comportamento alimentar não-usual na bulimia nervosa.

Por outro lado, Kojima et al (2005) avaliaram indivíduos eutróficos com e sem bulimia nervosa e verificaram que os indivíduos com bulimia nervosa apresentavam valores maiores de grelina basal quando comparado com o grupo sem o transtorno alimentar além de uma supressão pós-prandial de grelina mais atenuada. Os resultados de Tanaka et al (2002) corroboram com os resultados de Kojima et al, mostrando também que indivíduos bulímicos apresentam níveis de grelina aumentados. Esses estudos sugerem que os valores aumentados de

grelina nos pacientes com bulimia nervosa mostram alguma especificidade em relação a essa patologia.

Evidências na literatura nos levam a crer que a hiperatividade vagal aferente pode ser um fator importante na fisiopatologia da bulimia nervosa, já que essa hiperatividade pode aumentar a circulação dos níveis de grelina (Faris et al, 2000). O comportamento alimentar anormal habitual em conjunto com episódios de compulsão alimentar e métodos purgativos, podem causar uma disfunção hormonal nos componentes do sistema neuroendócrino como a grelina e a leptina (Tanaka et al, 2002).

Compulsão Alimentar Periódica, Grelina e leptina

O termo compulsão alimentar é caracterizado por episódios alimentares nos quais o indivíduo ingere uma quantidade anormal de alimentos num curto período de tempo. Durante esses episódios o indivíduo refere uma falta de controle em relação ao tipo de alimento e à quantidade ingerida além de uma aflição pelo seu comportamento (DSM-IV, 1994).

O diagnóstico do transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) se aplica aos indivíduos que apresentam episódios recorrentes, incontroláveis e perturbadores de compulsão alimentar, porém, sem os comportamentos compensatórios como aqueles observados na BN. Muito embora não se encontre limitado aos indivíduos obesos, é um diagnóstico freqüentemente observado neste

grupo, especialmente naqueles que procuram tratamento para perder peso. Enquanto a prevalência estimada de TCAP na população geral pode variar de 1,5 a 5%, em amostras clínicas de pacientes obesos encontra-se em torno de 7,5 a 30%. Além do mais, pacientes com TCAP usualmente evidenciam uma elevação maior do que a esperada em relação às prevalências de psicopatologia alimentar (perturbações da imagem corporal) e psicopatologia geral (depressão, ansiedade e impulsividade) (DSM-IV, 1994).

Vários estudos têm demonstrado associação entre excesso de massa corporal ou obesidade e a presença de compulsão alimentar, demonstrando valores que variam de 15 a 63% em mulheres com obesidade que procuraram programas de emagrecimento (Borges et al, 2002; Matos et al, 2002; Matz et al, 2002; Vitolo, Bortolini & Horta, 2006).

Hormônios que influenciam a ingestão alimentar podem ter um importante papel no desenvolvimento da compulsão alimentar periódica. Esses hormônios induzem sinais de saciedade que agem diretamente no cérebro ou indiretamente via nervo vago ou por esvaziamento gástrico lento. Entre os hormônios que influenciam o apetite estão, leptina, grelina, insulina e glucagon (Hellstrom et al, 2003; Kissileff et al, 2003).

Na BN, o esvaziamento gástrico mais lento tem sido relatado, diminuindo liberação de hormônios anorexígenos no duodeno como o peptídeo CCK, o que pode contribuir para a compulsão alimentar. O esvaziamento gástrico após uma refeição na BN e TCAP está associado a uma maior capacidade gástrica, o que resulta em um menor aumento da pressão intragástrica e, portanto, uma redução

da força motriz para o esvaziamento (Devlin et al, 1997; Geliebter & Hashim, 2001).

Em estudo realizado com mulheres que apresentavam compulsão alimentar, bulimia nervosa e anorexia nervosa, avaliou-se a concentração de grelina, cortisol e hormônio tireoidiano assim como o padrão alimentar, e observaram-se que as concentrações de grelina nesses indivíduos apresentaram correlação negativa com o IMC e concentração plasmática de TSH, T3 e T4 livre, e correlação positiva com as concentrações plasmáticas de cortisol. As concentrações de grelina nas mulheres com compulsão alimentar e com comportamento purgativo apresentaram valores significativamente menores quando comparado com as mulheres com anorexia nervosa. Este estudo sugere que as concentrações de grelina em mulheres com transtornos alimentares refletem mais o estado nutricional do que padrões específicos de comportamento nos transtornos alimentares (Troisi et al, 2005).

Em outro estudo realizado por Geliebter, Gluk & Hashim (2005), onde avaliou-se mulheres que apresentavam e não apresentavam compulsão alimentar, observou-se que aquelas com TCAP apresentaram valores basais de grelina menores, antes da refeição, além de um menor declínio desse hormônio após a refeição quando comparadas com aquelas mulheres que não apresentavam TCAP. Esse resultado sugere que os baixos níveis de grelina nos indivíduos com TCAP mostra que a compulsão alimentar pode levar a um *downregulation* da grelina. Além disso, a compulsão alimentar pode ocorrer na ausência da fome (DSM-IV, 1994) em concordância com os níveis baixos de grelina. Esses resultados corroboram os achados de que a grelina é 27% menor em indivíduos

obesos do que em indivíduos magros, segundo Tschop (2001). Além disso, os autores sugerem que o baixo nível de grelina na obesidade pode ser uma resposta secundária para a compulsão alimentar. Este estudo mostra também que os indivíduos com TCAP não apresentaram esvaziamento gástrico mais lento após uma refeição pois os níveis de CCK não apresentaram-se baixos como pode ser observado na BN (Geliebter & Hashim, 2001).

Objetivos

Objetivo Geral

Avaliar o efeito do tratamento multidisciplinar de curto prazo (12 semanas) sobre as concentrações de grelina, leptina, sintomas de bulimia nervosa e de

compulsão alimentar, composição corporal e gordura visceral e subcutânea em adolescentes obesos.

Objetivos Específicos

- ❖ Analisar o efeito do tratamento multidisciplinar em relação às concentrações de grelina e leptina em adolescentes obesos.
- ❖ Averiguar o efeito do tratamento multidisciplinar em relação aos sintomas de BN e TCAP em adolescentes obesos.
- ❖ Analisar o efeito do tratamento multidisciplinar em relação à gordura visceral e subcutânea em adolescentes obesos.
- ❖ Verificar o efeito do tratamento multidisciplinar em relação à composição corporal em adolescentes obesos.

Materiais e Método

Participaram do presente estudo 20 adolescentes obesos, dos quais 8 eram sexo masculino e 12 do sexo feminino. Os voluntários foram recrutados através

de anúncios veiculados na mídia (jornal, revistas, rádio e televisão) da cidade de São Paulo, durante os meses de janeiro e fevereiro de 2006 e realizaram uma entrevista inicial onde eram informados do objetivo do projeto, bem como sobre todos os procedimentos que seriam realizados (avaliações, coletas de sangue, tempo despendido durante a participação do projeto). Todos os participantes ou responsáveis legais assinaram termo livre de consentimento (**ANEXO 1**).

Os critérios de inclusão compreendiam: mostrar-se motivado a participar do estudo; ser pós-púbere, ou seja, se apresentar no estágio 3 ou maior segundo Tanner (Tanner & Whithouse, 1976); apresentar idades entre 15 e 19 anos; apresentar obesidade (IMC > percentil 95 da curva proposta pelo *Centers for Diseases Control- CDC*), além da concordância do adolescente e/ou de seus familiares em participar de um programa de redução de peso, como voluntário.

Ainda como critério de inclusão, os adolescentes realizaram uma avaliação clínica feita pelo médico endocrinologista da equipe multiprofissional, e uma avaliação cardiológica em esteira ergométrica monitorada com eletrocardiograma. Foram incluídos no projeto os adolescentes que não apresentaram nenhuma alteração no eletrocardiograma de esforço como também outra patologia que os impedissem de realizar exercício físico.

A composição corporal foi mensurada utilizando a Pletismografia (*air displacement plethysmography, BOD POD® body composition system; Life Measurement Instruments, Concord, CA*) (Fields, Hunter & Goran, 2000). Para mensurar a estatura foi utilizado um estadiômetro com escala de precisão de 0,1 cm. O IMC foi calculado utilizando a fórmula massa corporal em kg/estatura em

m². A gordura visceral e subcutânea foi mensurada utilizando a ultrassonografia, de acordo com estudos prévios descritos (Ribeiro-Filho et al, 2003; Tock et al, 2006).

Além dos exames citados acima, os voluntários foram avaliados por meio de exames laboratoriais (triglicérides, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, colesterol VLDL, lactato, cortisol, insulina, glicose, TGO, TGP, GGT, TSH tireóide, T4 livre, hepatite C, ferritina sérica e hemoglobina), físicos, consultas clínicas, psicológicas e nutricionais. A resistência à insulina foi analisada pelo *Homeostasis Model Assessment Insulin-Resistance Index (HOMA-IR)*. *HOMA-IR* foi calculado utilizando glicose sanguínea de jejum (FBG) e a insulina imunoreativa (I): $[FBG \text{ (mg/dl)} \times I \text{ (mU/l)}] / 405$ (Matthews et al, 1985). As concentrações de grelina e leptina foram mensuradas utilizando o radioimunoensaio (RIA) (Linco Research, St. Charles, Missouri, United States) (Hosoda et al, 2000).

Os voluntários também realizaram o teste de ergoespirometria, que avalia as respostas respiratórias durante a realização do esforço físico, onde foram determinadas as seguintes variáveis: consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$), limiar ventilatório I (LV-I), frequência cardíaca máxima ($FC_{\text{máx}}$), frequência cardíaca do limiar ventilatório I ($FC_{\text{LV-I}}$) e velocidade na intensidade do Limiar I. As variáveis respiratórias e metabólicas foram obtidas pelo método de mensuração das trocas gasosas respiratórias com um sistema metabólico (SensorMedics-Vmáx 29 Series-METABOLIC MEASUREMENT CART, Yorba Linda, CA, EUA).

Todas as avaliações foram realizadas antes e após 12 semanas de intervenção multidisciplinar.

O presente projeto foi previamente submetido e aprovado pelo Comitê de Ética para estudos em humanos sob o número 0135/04 (**ANEXO 2**).

Tratamento Multidisciplinar

Os adolescentes participantes do programa multidisciplinar de atendimento ao obeso, do grupo GEO/CEPE (Grupo de Estudos em Obesidade/ Centro de Estudo em Psicobiologia do Exercício) da Universidade Federal de São Paulo foram submetidos a um treinamento físico aeróbio de 3 vezes semanais, acompanhamento médico mensal, acompanhamento nutricional e psicológico individualizado e em grupo, semanalmente (Dâmaso et al, 2006).

Intervenção Clínica

Os adolescentes receberam acompanhamento clínico mensal, realizado pelo endocrinologista responsável pelo projeto, totalizando 4 consultas durante as 12 semanas de intervenção. Foi realizada durante as consultas, uma anamnese completa com o objetivo de acompanhar a evolução clínica dos voluntários além de realizar orientações quanto às mudanças no estilo de vida.

A anamnese permitia investigar a queixa e duração da obesidade, história pregressa da moléstia atual, verificar sinais vitais, realizar exame físico, identificar sinais e sintomas, doenças pregressas, antecedentes familiares e hereditários, realizar anamnese comportamental, verificar comportamento alimentar, estilo de vida e atividade física.

Intervenção Nutricional

A intervenção nutricional foi constituída por aulas de educação nutricional em grupo, uma vez por semana (sessões de uma hora de duração), abrangendo temas como pirâmide alimentar, nutrição e atividade física, dietas da moda, rotulagem nutricional, diferentes tipos de gordura, alimentação de *fast food*, alimentação em situações especiais entre outros. No início e no final da intervenção os voluntários preencheram um registro alimentar de 3 dias com o objetivo de avaliar a qualidade e quantidade da alimentação dos mesmos. Os dados foram transferidos para um computador e a composição da dieta foi analisada por um programa desenvolvido na Universidade Federal de São Paulo (software Nutwin, para windows, versão 1.5, 2002). Durante o período de intervenção, as alterações no comportamento e consumo alimentar foram avaliadas com o auxílio do recordatório alimentar de 24 horas.

Consultas nutricionais individuais foram realizadas quando o voluntário não atingia a meta semanal de perda de peso que era de 0,5 a 1,5 kg. Além disso, a nutricionista ficou à disposição dos familiares para informações adicionais sobre possíveis alterações alimentares na residência e dificuldades enfrentadas pelos mesmos.

A estratégia nutricional para a perda de peso dos voluntários foi baseada em reeducação alimentar. Cada voluntário recebeu um exemplo de cardápio diário contendo o alimento e o grupo alimentar pertencente a cada tipo de alimento, de acordo com a pirâmide alimentar. Esse cardápio compreendia um exemplo de dieta hipocalórica segundo a idade dos voluntários. Juntamente a esse exemplo de cardápio, os adolescentes receberam também uma lista de substituição de

alimentos. Essa lista abrangia todos os grupos de alimentos de acordo com a pirâmide alimentar além de uma lista de alimentos pertencentes a cada grupo para que os voluntários pudessem substituir os alimentos contidos no exemplo de cardápio por outros do mesmo grupo alimentar.

O consumo energético seguiu as recomendações das novas diretrizes das *Dietary Reference Intakes (DRIs)* (National Academic Press, 2001) para indivíduos com baixo nível de atividade física para a mesma idade e gênero que recomenda que 55% a 60% do valor energético total (VET) seja ingerido na forma de carboidrato, 10 a 15% na forma de proteína, e de 25 a 30% na forma de lipídeos.

Intervenção psicológica

Os adolescentes participavam de atendimentos psicológicos, conduzidos pela psicóloga da equipe multiprofissional, em grupo uma vez por semana, 1 hora cada sessão. O objetivo da terapia foi trabalhar questões emocionais e comportamentais para mudanças no estilo e na qualidade de vida. Nos atendimentos em grupo foram discutidas questões como: emoções (sentimentos), auto-estima, imagem corporal, preconceito, transtornos alimentares, dificuldades, questões familiares, bem como questões que pudessem surgir no grupo. Além disso, a psicóloga ficava a disposição dos voluntários para apoio e acolhimento, se necessário. Durante os atendimentos psicológicos todos os voluntários completaram diversos questionário para avaliação psicológica, entre eles, a versão em português dos questionários de identificação de sintomas de TCAP (Freitas et al, 2001) e BN (Cordas & Hochgraf, 1993) antes e após a intervenção. Os questionários foram previamente validados para indivíduos obesos, incluindo

adolescentes submetidos a um tratamento para perda de peso (Gormally et al, 1983; Henderson & Freeman, 1987; Cordás & Hochgraf, 1993; Kiziltan et al, 2006; Isnard et al, 2003). É importante ressaltar que ambos os testes foram aplicados apenas para identificar sintomas e severidade desses transtornos alimentares, e não com o objetivo de traçar diagnóstico das doenças.

Intervenção Física

Durante as 12 semanas intervenção os adolescentes obesos foram submetidos a sessões de exercício aeróbio em esteira rolante, com uma frequência semanal de 3 sessões, com duração de 60 minutos por sessão, em intensidade moderada, de acordo com o proposto pelo *American College of Sports Medicine – Position Stand* (2001) (ACSM, 2001). Todas as sessões foram supervisionadas pelos professores de educação física que participaram do estudo. Além disso, os adolescentes foram encorajados a, sempre que possível, praticar atividades físicas, porém tais atividades não foram controladas.

Os adolescentes realizaram sessões de alongamento, pré e pós exercício aeróbio, em membros superiores e inferiores, e 3 séries de 20 abdominais ao final, em todas as sessões.

Os exercícios físicos foram realizados em esteira ergométrica (*LIFE-FITNESS*[®], EUA, modelo HR 9700). Durante todas as sessões de treinamento os voluntários tinham sua frequência cardíaca controlada por frequencímetros da marca Polar[®], e estavam sob a orientação de pelo menos dois educadores físicos do GEO.

O programa de exercício de cada voluntário foi desenvolvido de acordo com o teste inicial de consumo de oxigênio para exercício aeróbio (ciclo-ergômetro de membros inferiores e esteira ergométrica). A intensidade foi determinada de acordo com o limiar anaeróbio I (50-70% do consumo de oxigênio obtido no teste). Todas as sessões de treinamento foram realizadas em intensidade moderada.

Análise Estatística

Para as comparações entre as medidas basais e ao final da intervenção utilizou-se o *teste t de Student* para variáveis dependentes; e para a análise entre os grupos utilizou-se o *teste t de Student* para variáveis independentes. Todos os dados foram analisados pelo programa STATISTICA versão 6 para Windows. O nível de significância adotado foi $p \leq 0.05$. Os dados foram expressos em média \pm desvio-padrão e a prevalência de transtornos alimentares em porcentagem (%).

Referências Bibliográficas

Adami, G.F.; Campostano, A.; Cella, F.; Scopinaro, N. Serum leptin concentration in obese patients with binge eating disorder. **Int. J. Obes.**, v. 26, n.8, 1125-8, 2002.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: **American Psychiatric Association** 1994.

Antunes, H.K.; Stella, S.G.; Santos, R.F.; Mello, M.T. Obesidade e transtornos do humor. cap.10. In: Dâmaso, A. **Obesidade**. São Paulo: Medsi, p. 590, 2003.

Appolinario, J.C. Transtorno do comer compulsivo. In: Nunes MAA, Appolinario JC, Abuchaim ALG, Coutinho W, eds. **Transtornos alimentares e obesidade**. Porto Alegre: Artmed, p. 40-6, 1998.

Banks, W.A.; Lebel, C.R. Strategies for the delivery of leptin to the CNS. **J. Drug. Target.**, v.10, n. 4, p. 297-308, 2002.

Bartness, T.J.; Bamshad, M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. **Am. J. Physiol.**, v. 275, n. 44, p. R1399-R411, 1998.

Bartness, T.J.; Bamshad, M. Innervation of mammalian white adipose tissue: implications for the regulation of total body fat. **Am. J. Physiol.**, v. 275, n. 44, p.R1399-R411, 1998.

Baskin, D.G.; Figlewicz, L.D.; Seeley, R.J.; Woods, S.C.; Porte, D.; Schwartz, M.W. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. **Brain. Res.**, v. 848, n 1-2, p. 114-23, 1999.

Baynes, K.C.R.; Dhillon, W.S.; Bloom, S.R. Regulation of food intake by gastrointestinal hormones. **Current. Opinion in Gastroenterol.**, v.22, p. 626-631.

Bernardes, D; Dâmaso, A; Cheik, N.C. Regulação do metabolismo lipídico no tecido adiposo. Cap. 13. In: Dâmaso, A. **Obesidade**. São Paulo: Medsi, p. 590, 2003.

Blevins, J.E.; Schwartz, M.W.; Baskin, D.G. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 80, n. 5, p. 396-406, 2002.

Borges, M.B.; Jorge, M.R.; Morgan, C.M.; Da Silveira, D.X.; Custódio, O. Binge eating disorder in Brazilian women on a weight-loss program. **Obes. Res.**, v. 10, n. 11, p. 1127-34, 2002.

Bouchard, C. **Atividade física e obesidade**. São Paulo: Manole; 2000.

Bulló, M.; Garcia-Lorda, P.; Megias, I. & Salas-Salvado, J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. **Obes. Res.**, v. 11, p. 525-531, 2003.

Caro, J. F.; Kolaczynski, J. W.; Nyce, M. R.; Ohannesian, J. P.; Opentanova, I.; Goldman, W. H. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lacet.**, v. 348, n. 9021, p.159-61, 1996.

Cnop, M., Landchild, M.J.; Vidal ,J.; Havel, P.J.; Knowels, N.G.; Carr, D.R. et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. **Diabetes**, v. 51, n. 4, p. 1005-15, 2002.

Coleman, R.A.; Herrmann, T.S. Nutritional regulation of leptin in humans. **Diabetologia**, v. 42, p. 639–46, 1999.

Cummings, D.E.; Overduin, J. Gastrointestinal regulation of food intake. **The J. of Clin. Invest.**, v.117, n.1, p.13-23, 2007.

Dâmaso A. **Etiologia da obesidade**. Rio de Janeiro: Medsi; 2003.

Delgado-aros, S.; Locke, G.R.; Camilleri, M.; Talley, N.J.; Fett, S.; Zinsmeisterar; Melton, L.J. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 99, p. 1801-1806, 2004.

Devlin, M. J.; Walsh, B. T.; Guss, J. L.; Kissileff, H. R.; Liddle, R. A. & Petkova, E. Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 65, p. 114-120, 1997.

Eckert, E.; Pomeroy, C.; Raimond, N.; Kohler, P.F.; Thuras, P.; Bowers C.Y. Leptin in anorexia nervosa. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 83, n. 3, p. 791-5, 1998.

Engström, G.; Hedblad, B.; Stravenow, L.; Lind, P.; Janzon, L. & Lindgarde, F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. **Diabetes**, v. 52, p. 2097-2101, 2003.

Ezzatl, M. et al.; Selected major risk factors and global and regional burden of disease. **Lancet.**, v. 360, p. 1347-60, 2002.

Fairburn, C.G.; Harisson, P.J. Eating disorders. **Lancet.**, v. 361, n. 9355, p. 407-16, 2003.

Faris, P.L.; Kim, S.W.; Meller, W.H.; Goodale, R.L.; Oakman, S.A.; Hofbauer, R.D.; Marshall, A.M.; Daughters, R.S.; Banerjee-Stevens, D.; Eckert, E.D. & Hartman, B.K. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomized, double-blind trial. **Lancet.**, v. 355, p. 792–797, 2000.

Farooqi, I. S.; Matarese, G.; Lord, G. M.; Keogh, J. M.; Lawrence, E.; Agwu, C. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **J. Clin. Invest.**, v. 110, n. 8, p. 1093-103, 2002.

Festa, A.; D'Agostino, Jr, R.; Williams, K. et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. **Int. J. Obes.** v. 25, p. 1407-1415, 2001.

Friedman, M.A. & Brownell, K.D. Psychological correlates of obesity: moving to the next research generation. **Psychological Bulletin**, v. 117, p. 3-20, 1995.

Friedmann, J.M.; Hallaas, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 22, p. 763-70, 1998.

Geliebter, A; Gluck, M.E.; Hashim, S.A. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. **J Nutr**, v. 135, n. 5, p. 1326-30, 2005

Geliebter, A. & Hashim, S. A. Gastric capacity in normal, obese, and bulimic women. **Physiol. Behav.**, v. 74, p. 743-746, 2001.

Geliebter, A.; Melton, P. M.; McCray, R. S.; Gallagher, D. R.; Gage, D. & Hashim, S. A. Gastric capacity, gastric emptying, and test-meal intake in normal and bulimic women. **Am. J. Clin. Nutr**, v. 56, p. 656-661, 1992.

Geraciotti Jr, T. D. & Liddle, R. A. Impaired cholecystokinin secretion in bulimia nervosa. **N. Engl. J. Med**, v. 319, p. 683-688, 1988.

Ghigo, E.; Broglio, F.; Arvat, E.; Maccario, M.; Papotti, M.; Muccioli, G. Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. **Clin. Endocrinol.**, v.62, p.1-17, 2005.

Goumenou, A.G.; Metalliotakis, I.M.; Koumantakis, G.E.; Panidis, D.K. The role of leptin in fertility. **Eur. J. Ostetr. Ginecol. Reprod. Biol.**, v. 106, n. 2, p.118-24, 2003.

Gualillo, O.; Caminos, J.; Blanco, M.; Garcia-Caballero, T.; Kojima, M.; Kangawa, K.; Dieguez, C.; Casanueva, F. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. **Endocrinol.**, v. 142, p. 788–794, 2001.

Guimarães, D. E. D.; Sardinha, F. L. de C.; Mizurini, D. M.; Tavares do Carmo, M. das G. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr. Campinas**, v. 20, n. 5, p. 549-559, 2007.

Havel, P. J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. **Diabetes**, v. 53, n. 1, p. S143-51, 2004.

Hellstrom, P.M.; Geliebter, A.; Naslund, E.; Schmidt, P.T.; Yahav, E.; Hashim, S.A.; Yeomans, M.R. Peripheral and central signals in control of eating in normal, obese and binge eating subjects. **Br. J. Nutr.**, v. 92, p. 547-557, 2003.

Hermsdorff, H.H.M.; Vieira, M.A.Q.M.; Monteiro, J.B.R. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. **Rev. Nutr.**, v. 19, n. 3, p. 369-379, 2006.

Hinney, A.; Hoch, A.; Geller, F.; Schafer, H.; Siegfried, W.; Goldschmidt, H.; Remschmidt, H.; Hebebrand, J. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation in extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, n. 6, p. 2716, 2002.

Huda, M.S.B.; Wilding, J.P.H.; Pinkney, J.H. Gut peptides and the regulation of appetite. **Obes Rev.**, v.7, p.163-182, 2006.

IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2002-2003: Antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil.

Inui, A. Eating behavior in anorexia nervosa- an excess of both orexigenic an anorexigenic signaling? **Mol. Psychiatry**, v. 6, n. 6, p. 620-4, 2001.

Kalra, S. P. Circumventing leptin resistance for weight control. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 98, n. 8, p. 4279-81, 2001.

Kershaw, E. E. & Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **The J. of Clin. Endocrinol. & Metabolism.**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.

Kissileff, H.R.; Carretta, J.C.; Geliebter, A.; Pi-Sunyer, F.X. Cholecystokinin and Stomach distension combine to reduce food intake in humans. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.**, v. 285, p. R992-R998, 2003.

Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, p. 656–660, 1999.

Kojima, S.; Nakahara, T.; Nagai, N.; Muranaga, T.; Tanaka, M.; Yasuhara, D.; Masuda, A.; Date, Y.; Ueno, H.; Nakazato, M.; Naruo, T. Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, v. 62, n. 1, p. 74-8, 2005.

Konturek, P.C.; Konturek, J.W.; Czesnikiewicz-Guzik, M.; Brzozowski, T.; Sito, E; Konturek, S.J. Neuro-hormonal control of food intake; Basics mechanisms and clinical implications. **J. of Physiol. and pharmacol.**, v.56, supp 6, p. 5-25, 2005.

Lee, H.M.; Wang, G.; Englander, E.W.; Kojima, M.; Greeley, G.H. Ghrelin: a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine and dietary manipulations. **Endocrinology**, v.143, p.85-90, 2002.

Maffei, M.; Stoffel, M.; Barone, M.; Moon, B.; Dammerman, M.; Ravussin, E. et al. Absence of mutations in the human OB gene in obese/diabetic subjects. **Diabetes**, v. 45, n. 5, p. 679-82, 1996.

Marchesini, G.; Bugianesi, E.; Forlani, G.; Cerelli F.; Lenzi, M.; Manini, R.; Natale, S.; Vanni, E.; Villanova, N.; Melchionda, N.; Rizzetto, M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and metabolic syndrome. **Hepatology**, v. 37, p. 917-923, 2003.

Matos, M.J.R.; Aranha, L.S.; Faria, A.L.; Ferreira, S.R.G.; Bacaltchuck, J.; Zanella, M.T. Binge eating disorder, anxiety, depression and body image in grade III obesity patients. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 24, n. 4, p. 165-9, 2002.

Matz, P.E.; Foster, G.D.; Faith, M.S.; Wadden, T.A. Correlates of body image dissatisfaction among overweight women seeking weight loss. **J. Consult. Clin. Psychol.**, v. 70, n. 4, p. 1040-4, 2002.

Mokdad, A.H.; Ford, E.S.; Bowman, B.A.; Dietz, W.H.; Vinicor, F.; Bales, V.S.; Marks, J.S. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. **JAMA**. v.289, p.76-79, 2003.

Montague, C. T.; Farooqi, I. S.; Whitehead, J. P.; Soos, M. A.; Rau, H.; Wareham, N. J. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 903-8, 1997.

Monteleone, P.; Bortolotti, F.; Frabrazzo, M.; La Rocca, A.; Fuschino, A.; Maj, M. Plasma leptin response to acute fasting and refeeding in untreated women with bulimia nervosa. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, n. 7, p. 2499-503, 2000.

Monteleone, P.; Fabrazzo, M.; Tortorella, A.; Martiadis, V.; Serritella, C.; Maj, M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. **Psychoneuroendocrinology**, v. 30, n. 3, p. 243-50, 2005.

Monteleone, P.; Martiadis, V.; Colurcio, B.; Maj, M. Leptin secretion is related to chronicity and severity of the illness in bulimia nervosa. **Psychosom. Med.**, v. 64, n. 6, p. 874-9, 2002.

Moran, T.H. Gut peptide signaling in the controls of food intake. **Obesity**, v.14, suppl., 2006.

Muccioli, G.; Tschop, M.; Papotti, M.; Deghenghi, R.; Heiman, M.; Ghigo E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 440, p. 235–254, 2002.

Nóbrega, F.J. **Distúrbios da nutrição**. Rio de Janeiro: Revinter; 1998.

Park, K.G.; Park, K.S.; Kim, M.J.; Kim, H.S.; Suh, Y.S.; Ahn, J.D. et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Res. Cli. Prct.**, v. 63, n. 2, p. 135-42, 2004.

Peters, J.H.; Karpiel, A.B.; Ritter, R.C.; Simasko, S.M. Cooperative activation of cultured vagal afferent neurons by leptin and cholecystokinin. **Endocrinology**, v. 145, n. 8, p. 3652-7, 2004.

Poordad, F.F. The Role of Leptin in NAFLD: Contender or Pretender? **J Clin. Gastroenterol.**, v. 38, n. 10, p. 841-843, 2004.

Reseland, J.E.; Anderssen, S.A.; Solvoll, K.; Hjerermann, I.; Urdal, P.; Holme, I. et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, n. 2, p. 240-5, 2001.

Schwartz, M.W.; Morton, G.J. Obesity: keeping hunger at bay. **Nature**, v. 418, p. 595-597, 2002.

Schwartz, M.W.; Woods, S.C.; Seeley, R.J.; Barsh, G.S.; Baskin, D.G; Leibel, R.L. Is the homeostasis system inherently biased toward weight gain? **Diabetes**, v. 52, p. 232-8, 2003.

Shintani, M.; Ogawa, Y; Ebihara, K. et al. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. **Diabetes**, v.50, p227-32, 2001.

Spitzer, R.L.; Devlin, M.; Waish, B.T.; Hasin, D.; Wing, R.; Marcus, M. et al. Binge eating disorder: a multisite field trial of the diagnostic criteria. **Int. J. Eat. Disord.**, v. 11, p. 191-203, 1992.

Spitzer, R.L.; Yanovski, S.;Wadden, T.; Wing, R.; Marcus, M.D.; Stunkard, A. et al. Binge eating disorder: is further validation in a multisite study. **Int. J. Eat. Disord.**, v. 13, n. 2, p. 137-53, 1993.

Tanaka, M.; Hayashida, Y.; Nakao, N.; Nakashima, K. Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1522, n. 62–65, 2001.

Tanaka, M.; Naruo, T.; Muranaga, T.; Yasuhara, D.; Shiiya, T.; Nakazato, M.; Matsukura, S.; Nozoe, S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 146, n. 6, R1-3, 2002.

Tena-Sempere, M.; Barreiro, M.L.; Gonzalez, L.C.; Gaytan, F.; Zhang, F.P.; Caminos, J.E.; Pinilla, L.; Casanueva, F.F.; Dieguez, C.; Aguilar, E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. **Endocrinology**, v. 143, p. 717–725, 2002.

Trayhurn, P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat. **Acta. Physiol. Scand.**, v. 184, p. 285-293, 2005.

Troisi, A.; Lorenzo, G. Di; Lega, I.; Bertoli, M. T. A.; Leo, R.; Iantorno, M.; Pecchioli, C.; Rizza, S.; Turriziani, M.; Lauro, R.; Siracusano, A. Plasma Ghrelin in Anorexia, Bulimia, and Binge-Eating Disorder: Relations with Eating Patterns and Circulating Concentrations of Cortisol and Thyroid Hormones. **Neuroendocrinology**, v.81, n. 4, p.259-266, 2005.

Tschop, M.; Weyer, C.; Tataranni, P. A.; Devanarayan, V.; Ravussin, E. & Heiman, M. L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. **Diabetes**, v. 50, p. 707-709, 2001.

U-Monteleone, P.; Frabrazzo, M.; Tortorella, A.; Fuschino, A.; Maj, M. Opposite modifications in circulating leptin and soluble leptin receptor across the eating disorder spectrum. **Mol. Psychiatry**, v. 7, n. 6, p. 641-6, 2002.

Ueno, N.; Dube, M.G.; Inui, A.; Kalra, P.S.; Kalra, S.P. Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. **Endocrinology**, v. 145, n. 9, p. 4176-84, 2004.

Van der lely, A. J.; Tschop M. P.; Heiman, M. I. & Ghigo, E. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin.

Endocr. Rev., v. 25, n.3, p.426–457, 2004.

Velkoska, E.; Morris, M.J.; Burns, P.; Weisinger, R.S. Leptin reduces food intake but does not alter weight regain following food deprivation in the rat.

Int. J. Obes., v. 139, n. 2, p. 72-9, 2003

Vitolo, M. R.; Bortolini, G. A.; Horta, R. L. Prevalência de compulsão alimentar entre universitárias de diferentes áreas de estudo. **Ver. Psiq. Rio Gd. Sul**, v. 28, n. 1, p. 20-26, 2006.

Volante, M.; Fulcheri, E.; Allia, E.; Cerrato, M.; Pucci, A.; Papotti, M.. Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. **J. Histochem. Cytochem.**, v. 50, p. 1013–1021, 2002.

Cytochem., v. 50, p. 1013–1021, 2002.

Wajchenberg, B.L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr. Rev.**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

Xu, A.W.; Kaelin, C.B.; Takeda, K.; Akira, S.; Schwartz, M.W; barsh, G.S. PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. **J. Clin. Inves**, p. 1-8, 2005.

Yudkin, J. S., Stehouwer, C. D.; Emeis, J. J. & Coppack, S. W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 19, p. 972-978, 1999.

Zhang, W.; Zhao, L.; Lin, T.R.; Chai, B.; Fan, Y.; Gantz, I.; Mulholland, M. W. Inhibition of adipogenesis by ghrelin. **Mol. Biol. of the cell**, v.15, p.2484-2491, 2004.

Zhang, Y. *et al.* Positional cloning of the mouse *obese* gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, p. 425–432, 1994.

Tanner JM, Whithouse RH: Clinical Longitudinal standards for height, weight, weight velocity and stages of puberty. **Arch. Dis. Child.** 1976;51:170-79.

Fields DA, Hunter GR, Goran MI: Validation of the BOD POD with hydrostatic weighing: influence of body clothing. **Int. J. Obes.** 2000;24:200–205.

Ribeiro-Filho FF, Faria NA, Ajzen S, Zanela MT, Ferreira SR: Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. **Obes. Res.** 2003;11:1488-94.

Tock L, Prado WL, Caranti DA, Cristofalo DM, Lederman H, Fisberg M, Siqueira KO, Stella SG, Antunes HK, Cintra IP, Tufik S, de Mello MT, Dâmaso AR: Non-alcoholic fatty liver disease in obese adolescents after multidisciplinary therapy. **Eur. J. Gastroenterol Hepatol** 2006;18:1241-5.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.** 1985;28: 412-419.

Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 2000;279:909-913.

Dâmaso AR, Tock L, Tufik S, et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. **Rev Bras Med Esporte** 2006; 12(5): 1-5.

NRC (National Academic Press). Dietary Reference Intake: Applications in dietary assessment. Washington DC, National Academic Press, 2001.

Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC: Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. **Ver. Brás. Psiquiatr.** 2001;23(4):215-20.

Cordás, TA & Hochgraf, PB: O "BITE". Instrumento para avaliação da Bulimia nervosa: Versão para o português. **J. Bras. Psiquiatr.** 1993;42:141-144.

Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D: The assessment of binge eating severity among obese persons. **Addict. Behav.** 1982;7(1):47-55.

Henderson M, Freeman CPL: A self-rating scale for bulimia. The BITE. **Br. J. Psychiatr.** 1987;50:18-24.

Kiziltan G, Karabudak E, Unver S, Sezgin E, Unal A: Prevalence of bulimic behaviors and trends in eating attitudes among Turkish late adolescents. **Adolescence.** 2006 Winter;41(164):677-89.

Isnard P, Michel G, Frelut ML, Vila G, Falissard B, Naja W, Navarro J, Mouren-Simeoni MC: Binge eating and psychopathology in severely obese adolescents. **Int. J. Eat. Disord.** 2003 Sep;34(2):235-43.

ACSM: Position Stand on the Appropriate Intervention Strategies for Weight Loss and Prevention of Weight Regain for Adults. **Med. Sci. Sports Exerc.** 2001;33(12):2145–2156.

Os resultados e discussões foram apresentados na forma de artigo publicado na revista *Hormone Research* (Anexo 3)

Introduction

Obesity is increasing worldwide, especially in adolescents, affecting more than 15% of Brazilian children and adolescents [1, 2]. Eating disorders are often associated with obesity. Many obese individuals presenting for weight loss treatment report abnormal eating patterns, indeed dieting is associated with the development of eating disorders [3, 4]. With the rising epidemic of obesity the prevalence of binge eating disorder (BED) is also increasing, reinforcing the urgent need to study its pathogenesis [5]. BED is more common in obese subjects than the general population and has been associated with the severity of obesity [6]. This disorder is characterized by eating episodes in which individuals ingest an abnormal large quantity of food in a relatively short period of time and, during these episodes, individuals report that they cannot control what or how much they eat and are also distressed by their behavior [7]. Peripheral hormones that influence food intake such as leptin and ghrelin may play a role in BED development [8]. Bulimia nervosa (BN) is an eating disorder characterized by binge-eating episodes and loss of self-control in eating behavior and, during these episodes, the person regularly engages in self-induced vomiting or the misuse of laxatives, diuretics, enemas or other medications, fasting and excessive physical exercise. The prevalence of this disorder is lower than BED, but it can vary from patients whose

weight is 10% lower than normal up to those with obesity, and the causes and pathogenesis of BN remain unknown [7, 9, 10]. The resistance to leptin present in obese subjects can be related to the illness or the modified eating behavior in bulimia [11]. Ghrelin, which antagonizes leptin action, plays a role in the stimulation of appetite, control of energy balance, and other functions. In addition, ghrelin plays an important role in the physiopathology of eating disorders [11– 14].

Thus, considering the relevance of eating disorders in obesity and the importance of treatment strategies of the involved professionals, the purpose of this study was to evaluate the effects of multidisciplinary short-term therapy on ghrelin and leptin concentrations, BN and BED symptoms, body composition, and visceral and subcutaneous fat in obese adolescents.

Methods

For this study, 20 obese adolescents (8 boys and 12 girls) were enrolled. Their ages ranged from 15 to 19 years. The inclusion criteria were: pubertal stage 3 or higher as assessed by the Tanner criteria [15]; simple obesity (BMI 95th of CDC), and the agreement of the adolescents and their families to voluntarily participate in a weight loss program. During the first visit, subjects were medically screened and their body composition was measured. Standing height and weight were measured and BMI was calculated ($\text{weight}/\text{height}^2$). Body composition was measured by plethysmography in the BOD POD body composition system (version 1.69, Life Measurement Instruments, Concord, Calif., USA) [16]. Visceral and subcutaneous fat were assessed by ultrasonography as previously described [17, 18]. In the following week, blood samples were collected and analyzed. Insulin

resistance was assessed by the homeostasis model assessment insulin-resistance index (HOMA-IR). HOMA-IR was calculated by fasting blood glucose (FBG) and immunoreactive insulin (II): $[FBG (mg/dl) \times II (mU/l)]/405$ [19]. Plasma ghrelin and leptin concentrations were measured by radioimmunoassay (Linco Research, St. Charles, Miss., USA) [20]. The symptoms of BED and BN were assessed using the Binge Eating Scale (BES) [21] and Bulimic Investigation Test Edinburgh (BITE) [22], respectively. Thereafter, obese adolescents started the multidisciplinary weight loss program, as described below, and after 6 months the subjects were submitted to the same evaluation procedures. This study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all subjects and/or their parents.

Clinical Therapy

To accomplish healthy clinical parameters the patients visited the endocrinologist once each month. Medical follow-up included initial medical history, physical examination, and appropriate tests followed by regular clinical surveillance.

Psychotherapy

The adolescents had weekly psychological orientation group sessions in which they discussed body image and eating disorders such as bulimia, anorexia nervosa, binge eating, their signals, symptoms and the consequences for health, as well as other topics. Individual psychotherapy was recommended when behavioral alterations were found. Before, during and after psychotherapy, all

adolescents completed the Portuguese versions of the BES [23] and BITE [24], which had been validated for obese individuals including obese adolescents submitted to weight loss treatment [21, 22, 24–26]. It is relevant to note that the tests were applied only to identify the symptoms and severity of these disorders and not with the purpose of offering a diagnosis, because a clinical interview is necessary for confirmation.

Nutritional Therapy

Energy intake was set at the levels recommended by the dietary reference intake for subjects with low levels of physical activity of the same age and gender [27]. However, no fixed caloric intake was prescribed; the subjects were only encouraged to reduce their food intake and follow a balanced diet. Once a week, the adolescents had nutritional lessons (food pyramid; recorded inquiry; weight loss diets; diet vs. light; fat and cholesterol; nutrition facts). At the beginning and end of therapy, each adolescent made a 3-day dietary record. Portions were measured in terms of familiar volume and size and by reference to an atlas of local food portions. The nutritionist explained how to record food consumption to the adolescents. These dietary data were transferred to a computer and the nutrient composition was analyzed by a PC program developed at the Universidade Federal de São Paulo (Nutwin software, for windows, 1.5 version, 2002).

Physical Therapy

During the 6-month intervention, the adolescents followed a personalized aerobic training program of 60 min/session, three times a week (180 min/week), under the supervision of a sports physiologist. Each program was developed according to the results of an initial oxygen uptake test for aerobic exercises (cycle ergometer and treadmill). The intensity was set at a workload corresponding to ventilatory threshold I (50–70% of oxygen uptake test). At the end of 6 weeks, aerobic tests were performed to assess physical capacities and to adjust physical training intensity individually (data not shown). Heart rate monitoring of the adolescents was performed during the aerobic sessions. The exercise program was based on that of the American College of Sports Medicine [28]. Information about lifestyle changes related to activity was also provided and spontaneous physical activity (walking, stair climbing, etc.) was encouraged, but not measured.

Statistical Analysis

At baseline and after therapy, differences were assessed by a t test for dependent samples to analyze girls and boys at the same time, and independent samples to compare both genders. All data were analyzed by means of Statistica version 6 for Windows, with significance set at $p < 0.05$, and expressed as means \pm SD unless otherwise stated.

Results

The characteristics of each group are shown in table 1. The entire group did not differ significantly in insulin, HOMA-IR, subcutaneous fat and ghrelin, before and after the short-term multidisciplinary therapy. On the other hand, the body weight ($p < 0.01$), fat% ($p < 0.01$), BMI ($p < 0.01$), leptin ($p < 0.05$) and visceral fat ($p < 0.05$) were significantly decreased. In the girls group, the body weight ($p < 0.05$), BMI ($p < 0.05$), fat% ($p < 0.05$) and visceral fat ($p < 0.05$) decreased significantly by the end of the therapy. Indeed, the boys presented a reduction in the same parameters and leptin concentration ($p < 0.05$). Comparing both groups, we verified that the boys presented a fat% and leptin concentration lower than the girls before and after the short-term therapy. Also the HOMA-IR value was higher in boys than girls only before therapy. The score values of the BITE and BES and the prevalence of BN and BED symptoms are represented in table 2, Hormonal Alteration and Eating Disorder and they are also divided into groups. There was a significant reduction in entire group after short-term therapy on BITE score ($p < 0.05$), BITE gravity ($p < 0.05$) and BES score ($p < 0.05$). Upon analyzing only the BITE score ($p < 0.05$ and $p < 0.05$) and BES score ($p < 0.05$ and $p < 0.05$), a significant decrease was found in boys and girls, respectively. Indeed, we observed that all adolescents presented some bulimic symptom, but after therapy this prevalence was significantly reduced to 63 and 70% in boys and girls, respectively. Before multidisciplinary therapy 63% of boys and 25% of girls presented BED symptoms and after therapy these values decreased significantly to 25 and 10%, respectively, and we also observed a decrease in the severity prevalence of symptoms (tables 2, 3). We have demonstrated that after short-term

therapy there was a decrease in the severity prevalence of symptoms in BN and BED according to the scales used (table 3).

Discussion

Body composition during puberty is a marker of metabolic changes and holds key information regarding current and future health; thus pubertal body composition is important not only in the assessment of contemporaneous nutritional status, but also for direct linkage to the possible onset of chronic disease later in life and is useful for disease risk assessment and intervention early in life [29]. In the present study, we observed that after short-term therapy, the body weight, BMI, fat% and visceral fat improved significantly and consequently leptin as well (table 1). Our results are in agreement with previous research showing that weight loss is associated with a reduction in plasma leptinemia [30]. Geliebter et al. [31] evaluated overweight and obese subjects and found a lower ghrelin concentration in BED patients. Moreover, previous research has demonstrated that the fasting plasma ghrelin concentration in humans is negatively correlated with BMI, fat%, fasting leptin and insulin concentration [13, 14]. A similar tendency was verified in the present investigation with a lower ghrelin concentration in contrast to high values of BMI, fat%, visceral fat and leptin concentration (table 1). Previously, research in normal weight subjects demonstrated that basal ghrelin levels in bulimic subjects were significantly higher than those without BN. On the other hand, in the present investigation in obese subjects we found lower ghrelin and high leptin concentrations which are positively correlated with BMI, similar to the findings described in the literature [13, 14, 32]. In fact, most obese individuals have

high leptin levels and consequently lower ghrelin concentrations [33]. According to Pi-Sunyer [34], obesity is a known risk factor for the development of insulin resistance and certainly leptin has been demonstrated to induce insulin resistance. Our results showed in both genders high HOMAIR values before and after treatment; however in boys this parameter was significantly higher at baseline than in girls. While in the present investigation a significant decrease in the leptin value was verified, the short-term therapy was not long enough to significantly reduce the HOMA-IR value. It is relevant to mention that although the visceral fat values were not different between genders, boys had higher values at baseline compared to girls. This partially explains why HOMA-IR was more altered in boys in view of the fact that visceral adiposity plays a key role in the development of insulin resistance (table 1). Similar results confirm our previous research [35]. Our investigation shows a high prevalence of BED symptoms and is in agreement with results observed in North American and European samples of obese subjects seeking weight loss treatment ranging from 10 to 50% [1, 2], and with Decaluwe et al. [36] who found a 36.5% prevalence of BED in obese adolescents. It suggests the importance of early intervention in this population, since previous research demonstrated an association between binge eating and high levels of anxiety and depression, as well as low levels of self- and body-esteem [37].

One of the most important finds of the present investigation is that, according to table 2, short-term therapy was effective in significantly reducing the prevalence of BED and BN symptoms in both genders. Therapy significantly reduced the possibility of adolescents developing BN and BED by encouraging normal eating behaviors.

It is important to point out that these scales for BED and BN correspond only to the presence of one or more symptoms; however, it is possible to classify the severity of symptoms. Thus, in the current study, the obese adolescents presented a decrease in the prevalence and severity of the BN and BED symptoms, according to the scales used (table 3). The results observed in the present investigation enable us to hypothesize that a low ghrelin concentration in association with the increased leptin sensitivity observed after multidisciplinary therapy may contribute to a reduction in BN and BED symptoms and severity. Further research is necessary to confirm the interface observed between eating disorders and hormonal adjustment and to promote control of these risk factors associated with obesity in adolescence. The major findings of this study are that our therapy promoted an important decrease in the prevalence of eating disorders and the severity of symptoms associated with leptin improvement. This amelioration in eating behavior and hormonal control reinforces the importance of multidisciplinary intervention and may support obese adolescents in long-term therapy to change their lifestyle and improve quality of life.

In conclusion, the main findings were that multidisciplinary intervention was essential to improve the body composition (body weight, BMI, fat%, visceral fat), leptinemia and the eating disorder symptoms in obese adolescents. However, this study also suggests that further research on long-term multidisciplinary intervention will contribute to improve all parameters and help the subjects to reach normality.

Table 1: Physical and hormonal characteristics of obese adolescents classified by groups at baseline and after multidisciplinary therapy.

	Entire Group (n = 20)		Girls (n = 12)		Boys (n = 8)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Age , years	16.85 ± 1.96		17.05 ± 1.94		16.55 ± 2.09	
Body mass, Kg	101.04 ± 11.18	94.79 ± 10.94 ^b	100.31 ± 12.92	95.54 ± 12.75 ^b	102.13 ± 8.63	93.66 ± 8.20 ^b
Height, cm	1.65 ± 0.06		1.63 ± 0.06		1.68 ± 0.07	
BMI	36.93 ± 4.14	34.27 ± 4.78 ^b	37.36 ± 3.66	35.60 ± 3.88 ^b	36.28 ± 4.95	32.27 ± 5.56 ^b
fat %	41.96 ± 6.28	39.14 ± 7.62 ^b	44.63 ± 4.54	43.36 ± 5.05 ^b	37.96 ± 6.64*	34.40 ± 7.43 ^{*b}
Subcutaneous fat, cm	3.25 ± 0.91	2.91 ± 0.79	3.55 ± 1.12	3.18 ± 0.92	2.91 ± 0.38	2.59 ± 0.50
Visceral fat, cm	4.34 ± 1.53	3.41 ± 1.12 ^b	3.79 ± 1.38	2.93 ± 1.10 ^b	4.96 ± 1.57	3.95 ± 0.92 ^b
Insulin, uU/ml	17.87 ± 11.63	15.84 ± 11.19	14.80 ± 5.75	15.01 ± 8.30	22.47 ± 16.57	16.78 ± 14.33
HOMA-IR	4.16 ± 3.02	3.90 ± 2.93	3.44 ± 1.38	3.74 ± 2.13	5.28 ± 4.50*	4.08 ± 3.78
Leptin, ng/ml	20.12 ± 6.47	16.68 ± 8.08 ^b	23.14 ± 4.92	22.06 ± 4.63	15.60 ± 6.05*	10.63 ± 6.77 ^{*b}
Ghrelin, ng/ml	6.91 ± 3.73	7.01 ± 3.30	6.65 ± 3.97	6.05 ± 2.82	7.28 ± 3.56	8.09 ± 3.64

* Girls Vs Boys at same time; ^b Before versus After same group. p ≤ 0.05.

BMI = Body Mass Index; HOMA-IR = homeostasis model assessment insulin resistance index;

Reference values: Insulin: < 20 uU/ml; HOMA-IR: cut of < 2; Leptin 0.1 – 19.7 (Girls) and 0.1-6.2

(Boys) ng/ml; Ghrelin 10-14ng/ml.

Table 2: Score values of BITE and BES and prevalence of BN and BED symptoms in obese adolescents classified according to groups at baseline and after multidisciplinary therapy.

	Entire Group		Boys (n = 8)		Girls (n = 12)	
	Before	After	Before	After	Before	After
BITE (Score)	16.36 ± 4.15	12.11 ± 4.61 [#]	16.12 ± 4.85	12.00 ± 5.23 [#]	16.54 ± 3.80	12.20 ± 4.34 [#]
BITE Grav.	3.20 ± 2.21	2.05 ± 1.86 [#]	3.00 ± 1.85	1.50 ± 1.69	3.33 ± 2.49	2.50 ± 1.95
Prevalence (%)	100	67 [#]	100	63 [#]	100	70 [#]
BES (Score)	18.00 ± 6.65	11.61 ± 7.69 [#]	20.25 ± 6.58	12.25 ± 10.70 [#]	16.50 ± 6.54	11.10 ± 4.70 [#]
Prevalence (%)	40	17 [#]	63	25 [#]	25	10 [#]

* Girls Vs Boys at same time; # Before Vs After same group. p< 0.05.

Reference values: BED: ≤ 17 = normal; 18-26 = moderated; ≥ 27 = severe.

BITE (score): < 10 = normal eating behavior; 10-19 = unusual eating behavior; ≥ 20 = presence of binge eating behavior with high chances to diagnostic BN.

BITE (gravity): > 5 = significant clinical value; ≥ 10 = high level of severity.

Table 3: Prevalence of BN and BED symptoms according to severity scale in obese adolescents at baseline and after multidisciplinary therapy.

Scale	BN (%)		BED (%)	
	Before	After	Before	After
0	-	33.31%	59.55%	82.63%*
1	73.68%	48.05%*	30.33%	11.49%
2	26.32%	18.64%	10.12%	5.88%

0= normal; 1= moderate; 2=severe

* Before versus After same group: p< 0.05.

References

1. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M: The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001; 9: 228S–233S.
2. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894:i–xii, 1–253.
3. Gluck ME, Geliebter A, Stov T: Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients. *Obes Res* 2001; 9: 264–267.
4. Favaro A, Ferrara S, Santonastaso P: The spectrum of eating disorder in young women: prevalence study in a general population sample. *Psychosom Med* 2003; 65: 701–708.
5. Bulik CM, Sullivan PF, Kendeler KS: Genetic and environmental contributions to obesity and binge eating. *Int J Eat Disord* 2003; 33: 293–298.
6. Zwaan M: Binge eating disorders and obesity. *Int J Obes* 2001; 25: 51–55.
7. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ed 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994.
8. Hellstrom PM, Geliebter A, Naslund E, Schmidt PT, Yahav E, Hashim SA, Yeomans MR: Peripheral and central signals in control of eating in normal, obese and binge eating subjects. *Br J Nutr* 2003; 92: 547–557.
9. Hsu LK: Epidemiology of eating disorders. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 681–700.
10. Milosevic, A: Eating disorders and the dentist. *Br Dent J* 1999; 186: 109–113.

11. Adami GF, Campostano A, Cella F, Scopinaro N: Serum leptin concentration in obese patients with binge eating disorder. *Int J Obes* 2002; 26: 1125–1128.
12. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin. *Horm Res* 2003; 59: 109–117.
13. Tschop M, Sellar C, Tataranni Ap, Devanarayan V, Ravussin E, Herman ML: Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707–709.
14. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S: Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:R1–R3.
15. Tanner JM, Whitehouse RH: Clinical Longitudinal standards for height, weight, weight velocity and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976; 51: 170–179.
16. Fields DA, Hunter GR, Goran MI: Validation of the BOD POD with hydrostatic weighing: Influence of body clothing. *Int J Obes* 2000; 24: 200–205.
17. Ribeiro-Filho FF, Faria NA, Ajzen S, Zanela MT, Ferreira SR: Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes Res* 2003; 11: 1488–1494.
18. Tock L, Prado WL, Caranti DA, Cristofalo DM, Lederman H, Fisberg M, Siqueira KO, Stella SG, Antunes HK, Cintra IP, Tufik S, de Mello MT, Dâmaso AR: Non-alcoholic fatty liver disease in obese adolescents after multidisciplinary therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1241–1245.
19. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostais model assessment: insulin resistance and β - cell function

from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–419.

20. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K: Ghrelin and des-acyl ghrelin: Two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 909–913.

21. Gormally J, Black S, Daston S, Rardin D: The assessment of binge eating severity among obese persons. *Addict Behav* 1982; 7: 47–55.

22. Henderson M, Freeman CPL: A self-rating scale for bulimia. The BITE. *Br J Psychiatr* 1987; 50: 18–24.

23. Freitas S, Lopes CS, Coutinho W, Appolinario JC: Tradução e adaptação para o português da Escala de Compulsão Alimentar Periódica. *Ver Bras Psiquiatr* 2001; 23: 215– 220.

24. Cordas TA, Hochgraf PB: O 'BITE'. Instrumento para avaliação da Bulimia nervosa: versão para o português. *J Bras Psiquiatr* 1993; 42: 141–144.

25. Kiziltan G, Karabudak E, Unver S, Sezgin E, Unal A: Prevalence of bulimic behaviors and trends in eating attitudes among Turkish late adolescents. *Adolescence* 2006; 41: 677–689.

26. Isnard P, Michel G, Frelut ML, Vila G, Falissard B, Naja W, Navarro J, Mouren-Simeoni MC: Binge eating and psychopathology in severely obese adolescents. *Int J Eat Disord* 2003; 34: 235–243.

27. National Research Council, Food and Nutrition Board: Recommended Dietary Allowances, ed 10. Washington, National Academy Press, 1989.

28. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, Volek J, Volpe SL; American College of Sports Medicine: American College of

Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2145–2156.

29. Siervogel RM, Demerath EW, Schubert C, Remsberg KE, Chumlea WC, Sun S, Czerwinski SA, Towne B: Puberty and body composition. *Horm Res* 2003; 60(suppl 1):36–45.

30. Houmard JA, Cox J, MacLean P, Barakat H: Effect of short-term exercise training on leptin and insulin action. *Metabolism* 2000; 49: 858–861.

31. Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA: Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr* 2005; 135: 1326–1330.

32. Kojima S, Nakahara T, Nagai N, Muranaga T, Tanaka M, Yasuhara D, Masuda A, Date Y, Ueno H, Nakazato M, et al: Altered ghrelin and peptide YY responses to meals in bulimia nervosa. *Clin Endocrinol* 2005; 62: 74–78.

33. Van Dielen F, Van't Veer C, Buurman W, Greve J: Leptin and soluble leptin receptor levels in obese and weight losing individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1708–1716.

34. Pi-Sunyer FX: How effective are lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Nutr Rev* 2007; 65: 101–110.

35. Dâmaso AR, Tufik S, Mello MT, Prado WL, Stella SG, Siqueira K, Fisberg M, Cintra IP, Caranti DA, Comparoni A: Tratamento Multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. *Rev Bras Med Esporte* 2006; 12: 1–5.

36. Decaluwe V, Braet C, Fairburn CG: Binge eating in obese children and adolescents. *Int J Eat Disord* 2003; 33: 78–84.

37. Isnard P, Michel G, Frelut M, Vila G, Falissard B, Naja W, Navarro J, Mouren-Simeoni M: Binge eating and psychopathology in severely obese adolescents. *Int J Eat Disord* 2003; 34: 235–243.

ANEXOS

ANEXO 1

ANEXO 2

ANEXO 3

Abstract

Background: Leptin and ghrelin are involved directly in the food intake control. The leptin promotes the reduction of food intake and increases energy expenditure and ghrelin stimulates the appetite and adipogenesis. Changes in these hormones, in the obesity may be related to abnormal behavior of food intake during the binge eating, as in bulimia nervosa as the binge eating disorder. **Aim:** To evaluate the effects of multidisciplinary short-term therapy on ghrelin and leptin concentrations, bulimia nervosa symptoms, binge eating disorder symptoms, body composition, visceral and subcutaneous fat in obese adolescents. **Methods:** Twenty obese adolescents, with simple obesity, BMI > 95th percentile (CDC), ($36.93 \pm 4.14 \text{ kg/m}^2$) were submitted to multidisciplinary (nutrition, psychology, exercise and clinical) therapy. Plasma ghrelin and leptin concentrations were measured by a radioimmunoassay. Bulimic and binge eating behaviors were measured by Bulimic Investigatory Test Edinburgh and Binge Eating Scale, respectively. Visceral and subcutaneous fat were measured by ultrasonography and body composition by pletismography. **Results:** Significant reductions were observed in body mass (101.04 ± 11.18 to $94.79 \pm 10.94 \text{ Kg}$), BMI (36.93 ± 4.14 to $34.27 \pm 4.78 \text{ Kg/m}^2$), fat % (41.96 ± 6.28 to $39.14 \pm 7.62 \%$), visceral fat (4.34 ± 1.53 to $3.41 \pm 1.12 \text{ cm}$), leptin concentration (20.12 ± 6.47 to $16.68 \pm 8.08 \text{ ng/ml}$), prevalence of BN (100% to 67%) and BED symptoms (40% to 17%). **Conclusion:** Short-term multidisciplinary therapy was effective to improve body composition, visceral fat, leptinemia and eating disorders in obese adolescents.

Key Words: Leptin, ghrelin, binge eating disorder, bulimia nervosa, body composition