

OBESIDADE, ASPECTOS METABÓLICOS E CONDUTA NUTRICIONAL NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

OBESITY, METABOLIC ASPECTS AND NUTRITIONAL MANAGEMENT IN PRADER-WILLI SYNDROME

Rosana Farah Simony
Daniela Maria Alves Chaud
Mônica Glória Neumann Spinelli
Alisson Diego Machado
Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Rosana Farah Simony
Daniela Maria Alves Chaud
Mônica Glória Neumann Spinelli
Docentes do curso de Nutrição da
Universidade Presbiteriana
Mackenzie
Email: rosanafarah@gmail.com

Alisson Diego Machado
Acadêmico do curso de Nutrição da
Universidade Presbiteriana
Mackenzie

RESUMO

O presente estudo teve por objetivo estabelecer a patogênese da obesidade, os aspectos metabólicos e a conduta nutricional na síndrome de Prader-Willi. Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados SciELO e PubMed, com utilização de artigos científicos publicados a partir de 2007. Uma das causas para o desenvolvimento da obesidade na síndrome de Prader-Willi é a hiperfagia, decorrente do atraso na ativação do centro de saciedade. Alterações metabólicas também estão relacionadas com a mesma, como deficiência de hormônio do crescimento, fator de crescimento insulina-símile I e neccin e aumento de grelina. O tratamento com hormônio de crescimento está associado com a melhora da composição corporal de indivíduos com o distúrbio. A intervenção nutricional deve promover controle do peso, sendo mais efetiva a distribuição de macronutrientes na dieta do que a restrição calórica. O acompanhamento multidisciplinar deve ser iniciado precocemente para minimizar os impactos causados pela síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de Prader-Willi; obesidade; hiperfagia; hormônio do crescimento; revisão.

ABSTRACT

The present study established the pathogenesis of obesity, the metabolic aspects and the nutritional management in Prader-Willi syndrome. Literature review was performed in the databases SciELO and PubMed, using scientific articles published since 2007. One of the causes for the development of obesity in Prader-Willi syndrome is hyperphagia, due to the delay in activating the satiety center. Metabolic changes are also relate to the same, as deficiency of growth hormone, insulin-like growth factor-I and neccin and increased ghrelin. Treatment with growth hormone is associate with improve body composition of individuals with the disorder. Nutritional intervention should promote weight control, and more effective distribution of macronutrients in the diet than calorie restriction. The multidisciplinary approach should be initiated early to minimize the impacts caused by the syndrome.

Keywords: Prader-Willi syndrome; obesity; hyperphagia; growth hormone; review.

1-INTRODUÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é um distúrbio resultante da falha da expressão de genes paternos na região do cromossomo 15, acometendo 1 a cada 15.000-30.000 nascidos vivos (CASSIDY; DRISCOLL, 2009).

Alterações comportamentais são comuns em pessoas com diagnóstico da síndrome, como isolamento, ciúmes, dificuldade de relacionamento social, comportamento autolesivo, desobediência, impulsividade e hiperfagia (MESQUITA et al., 2010). Esta última, por sua vez, se inicia na infância e permanece na vida adulta, aumentando o risco para o desenvolvimento de obesidade e suas comorbidades, como doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, apneia e dificuldade respiratória. Outras disfunções de ordem física, como hipotonia, atraso no desenvolvimento motor, padrões anormais de crescimento e escoliose são prevalentes em indivíduos com SPW (LIONTI; REID; ROWELL, 2012).

A obesidade também prejudica a prática de atividade física, contribuindo para a hipotonia (SINNEMA et al., 2011). O excesso de tecido adiposo é causado, além da hiperfagia, pela disfunção do eixo hipotalâmico-hipofisário, com consequente deficiência de hormônio do crescimento (GH), o que faz com que estudos sejam desenvolvidos com esse hormônio para verificar os seus efeitos sobre a composição corporal nas pessoas com SPW (JIN, 2012), sendo também de fundamental importância a intervenção nutricional nesses indivíduos (BUTLER et al., 2011).

Considerando-se que a obesidade é prevalente em pessoas que apresentam o distúrbio, o presente estudo teve por objetivo estabelecer a patogênese da obesidade, os aspectos metabólicos e a conduta nutricional na SPW.

2-MÉTODO

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados SciELO e PubMed, sendo que as palavras utilizadas na busca foram *Prader-Willi syndrome* e suas associações com os termos *obesity, hormone, growth hormone, insulin-like growth factor-I, ghrelin, neclin, diet e nutrition*.

Foram considerados os artigos publicados em periódicos científicos a partir de 2007. Dentre os mesmos, foram utilizados os que se relacionaram com os objetivos da pesquisa, totalizando 34 artigos.

3-RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obesidade

Nos primeiros meses de vida, a alimentação de crianças com SPW é dificultada e a porcentagem de tecido adiposo é extremamente variável. Posteriormente há aumento de peso, contudo sem mudanças no apetite e na ingestão alimentar. As fases seguintes são caracterizadas pelo aumento do apetite e diminuição da saciedade, com consequente ganho de tecido adiposo, que atinge cerca de 45% da massa corporal (MILLER et al., 2011).

A redução da saciedade durante o consumo alimentar faz com que a ingestão seja prolongada em comparação a pessoas que não apresentam o distúrbio, levando à hiperfagia. Uma possível causa desse efeito deve-se ao atraso na ativação do centro da saciedade dos indivíduos com SPW, além da redução no volume e na contagem celular do núcleo paraventricular hipotalâmico e dos neurônios que expressam a ocitocina, hormônio considerado anorexigênico (DIMITROPOULOS; SCHULTZ, 2008). Holsen et al. (2012) demonstraram que após as refeições pessoas com o distúrbio apresentam hiperativação das regiões subcorticais

associadas com a fome e hipoativação das regiões responsáveis pela saciedade, contribuindo para a compulsão alimentar.

A hiperfagia constitui-se em uma das principais causas para o desenvolvimento da obesidade. Dentre os comportamentos decorrentes da compulsão alimentar estão o consumo escondido dos responsáveis e o furto de alimentos. Geralmente a tentativa para a obtenção dos mesmos inicia-se de maneira afetuosa, mas muda para formas mais agressivas em caso de recusa (MESQUITA et al., 2010).

Dentre outros aspectos que contribuem para o consumo excessivo de alimentos estão a ingestão alimentar em horários diferentes do restante da família, o padrão alimentar noturno e o acesso livre à comida, fazendo com que o consumo seja em função da preferência alimentar e contribuindo para a resistência comportamental em relação à ingestão calórica, quando necessário (GARZUZI et al., 2009). A discussão com os responsáveis sobre o controle da hiperfagia é essencial para a prevenção da obesidade, pois permite um maior controle do ambiente alimentar (GOLDSTONE et al., 2008).

Consequentemente, as comorbidades relacionadas à obesidade, como baixos níveis de HDL-colesterol, hipertrigliceridemia, hipertensão e diabetes mellitus são prevalentes mesmo em crianças e adolescentes (BRAMBILLA et al., 2011).

Hormônio do crescimento

A patogênese da obesidade em indivíduos com SPW parece estar relacionada também com a deficiência de GH (CARVALHO et al., 2007). Dentre as ações metabólicas desse hormônio estão o aumento de massa magra e a redução de tecido adiposo, assim como de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, fazendo com que o mesmo seja utilizado no tratamento da SPW, geralmente a partir do segundo ano de vida (DAMIANI, 2008).

Sode-Carlsen et al. (2010) constataram melhora na composição corporal, com aumento da massa

muscular e redução de tecido adiposo em adultos com SPW, após um ano de administração de GH. Ao realizarem um estudo prospectivo com crianças e adolescentes com SPW, Quaio et al. (2012) verificaram que o hormônio proporcionou maior controle do ganho de peso, contudo esse efeito foi observado apenas no sexo feminino. Van Wijngaarden et al. (2009) concluíram que o tratamento com GH foi responsável por reduzir significativamente a porcentagem de gordura corporal e normalizar a altura em crianças que apresentavam o distúrbio. O uso do hormônio em adultos, durante dois anos, contribuiu para a melhora da composição corporal e da função muscular, com aumento significativo dos níveis séricos do fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I), conforme demonstrado por Sode-Carlsen et al. (2011). Em estudo conduzido por Sode-Carlsen et al. (2012) verificou-se que a utilização de GH melhorou a composição corporal de adultos com SPW e aumentou os níveis circulantes de IGF-I. Contudo, o tratamento hormonal induziu a resistência à insulina, predispondo o desenvolvimento de diabetes mellitus. Sanchez-Ortiga, Klibanski e Tritos (2012) constataram que o tratamento com GH aumentou a massa magra e diminuiu a adiposidade cutânea e visceral de adultos com SPW, sem alterações na homeostase glicêmica.

Fator de crescimento insulina-símile I

A obesidade nos indivíduos com SPW também apresenta aspectos metabólicos referentes aos adipócitos, diferente das pessoas sem o distúrbio e com obesidade exógena, uma vez que na SPW, apesar da abundância do tecido adiposo, não há estímulo adequado para a produção de IGF-I, fazendo com que os seus níveis sejam menores (PURTELL et al., 2011).

O aumento dos níveis séricos desse fator em pessoas com SPW está relacionado com o ganho de altura (FEIGERLOVÁ et al., 2010) e com a melhora do desempenho cognitivo (VAN NIEUWPOORT et al., 2011).

Grelina

Dentre as alterações metabólicas que as pessoas com diagnóstico de SPW apresentam está o aumento da grelina, um peptídeo considerado orexigênico (LIM; KOLA; KORBONITS, 2011). Os níveis séricos desse peptídeo são maiores em relação às pessoas sem o distúrbio (GIMÉNEZ-PALOP et al., 2007; BUTLER; BITTEL, 2007; FEIGERLOVÁ et al., 2008; BIZZARRI et al., 2010), o que pode contribuir para a compulsão alimentar, que é uma característica da SPW, devido à estimulação do apetite. Esse peptídeo também está relacionado com o aumento da tolerância à glicose, independentemente do grau de obesidade, o que sugere que a grelina possua efeito diabetogênico (PRODAM et al., 2009).

Embora as causas do aumento desse peptídeo ainda não sejam conhecidas, seus níveis tendem a diminuir com o avanço da idade (FEIGERLOVÁ et al., 2008; HAQQ et al., 2008; PRODAM et al., 2009).

Necdin

O necdin é uma proteína de sinalização que desempenha papel na diferenciação neuronal terminal e é deficiente em pessoas com SPW (INGRAHAM; WERTALIK; SCHOR, 2011). O mesmo está relacionado com a inibição da expressão da adipogênese, logo, sua deficiência associa-se com a maior quantidade de tecido adiposo, comum nessa população (BUSH; WEVRICK, 2012).

Conduta nutricional

O controle do ganho excessivo de peso é um dos aspectos mais importantes do tratamento, tendo em vista que a obesidade nesses indivíduos é reconhecida como progressiva (KUO et al., 2007).

Carvalho et al. (2007), ao tratarem sobre a abordagem terapêutica, ressaltam que as medidas dietéticas que objetivam diminuir as calorias ingeridas pelos pacientes são ineficientes na redução e na manutenção do

peso perdido quando são realizadas isoladamente, uma vez que estes pacientes têm sua adesão prejudicada em virtude dos mecanismos fisiopatológicos da doença. Citam como uma opção válida de controle do peso a cirurgia bariátrica, sendo extremamente importante a vigilância em relação às complicações do tratamento cirúrgico, que podem em longo prazo ocasionar desnutrição energético-proteica, acompanhada ou não de deficiências de vitaminas e minerais.

Por sua vez, Bonfig, Dokoupil e Schmidt (2009) verificaram que uma dieta proporcionalmente adequada, com distribuição de 25% de proteínas, 20% de lipídios e 55% de carboidratos, com diminuição do consumo de açúcares simples, promoveu redução significativa no índice de massa corporal de adolescentes com SPW.

Atualmente o tratamento multidisciplinar tem se mostrado um dos mais adequados para doenças de difícil tratamento, com componente nutricional importante, uma vez que o comportamento alimentar é movido por fatores biológicos, psicológicos e sociais.

Estratégias que envolvam o consumo adequado de nutrientes para proporcionar melhor qualidade de vida e prevenir complicações justificam-se perante as importantes alterações nutricionais que os portadores de SPW apresentam. A nutrição adequada é crucial no primeiro ano de vida, período no qual ocorre o primeiro estirão do crescimento, sendo especialmente importante nessa fase a prevenção de sequelas da má-nutrição, as quais poderão acompanhar o indivíduo por toda a vida.

Alterações na consistência da dieta e na avaliação sistemática do estado nutricional podem trazer grandes benefícios para contribuir com o crescimento e desenvolvimento da criança e a formação de hábitos alimentares mais saudáveis. A orientação nutricional não somente para as pessoas com o distúrbio, mas para todos os familiares e educadores que estão envolvidos, é de fundamental importância.

4- CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento da obesidade em indivíduos com diagnóstico de SPW está relacionado com a hiperfagia e com as alterações metabólicas que são decorrentes do distúrbio, como a deficiência de GH, IGF-I e neccin e o aumento da grelina. Uma das medidas mais adotadas no tratamento da síndrome é a utilização de GH, que promove aumento da massa magra e redução da adiposidade. A conduta nutricional na SPW baseia-se principalmente no controle da obesidade, sendo mais eficaz a distribuição adequada de macronutrientes na dieta do que apenas a restrição calórica.

5- REFERÊNCIAS

- BIZZARRI, C. et al. Children with Prader-Willi syndrome exhibit more evident meal-induced responses in plasma ghrelin and peptide YY levels than obese and lean children. **Eur J Endocrinol**, v.162, n.3, p.499-505, 2010.
- BONFIG, W.; DOKOUPIL, K.; SCHMIDT, H. A special, strict, fat-reduced, and carbohydrate-modified diet leads to marked weight reduction even in overweight adolescents with Prader-Willi syndrome (PWS). **Sci World J**, v.9, p.934-939, 2009.
- BRAMBILLA, P. et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: the effect of obesity. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v.21, n.4, p.269-276, 2010.
- BUSH, J. R.; WEVRICK, R. Loss of the Prader-Willi obesity syndrome protein neccin promotes adipogenesis. **Gene**, v.497, n.1, p.45-51, 2012.
- BUTLER, M. G. et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. **Pediatrics**, v.127, n.4, p.687-695, 2011.
- BUTLER, M. G.; BITTEL, D. C. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with Prader-Willi syndrome. **Am J Med Genet A**, v.143A, n.5, p.415-421, 2007.
- CARVALHO, D. F. et al. Abordagem terapêutica da obesidade na síndrome de Prader-Willi. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.51, n.6, p.913-919, 2007.
- CASSIDY, S. B.; DRISCOLL, D. J. Prader-Willi syndrome. **Eur J Hum Genet**, v.17, n.1, p.3-13, 2009.
- DAMIANI, D. Uso de hormônio de crescimento na síndrome de Prader-Willi. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.5, p.833-838, 2008.
- DIMITROPOULOS, A.; SCHULTZ, R. T. Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high- versus low-calorie foods. **J Autism Dev Disord**, v.38, n.9, p.1642-1653, 2008.
- FEIGERLOVÁ, E. et al. Elevated insulin-like growth factor-I values in children with Prader-Willi syndrome compared with growth hormone (GH) deficiency children over two years of GH treatment. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.10, p.4600-4608, 2010.
- FEIGERLOVÁ, E. et al. Hyperghrelinemia precedes obesity in Prader-Willi syndrome. **Endocr Res**, v.33, n.7, p.2800-2805, 2008.
- GARZUZI, Y. et al. Perfil comportamental de crianças e adolescentes com síndrome de Prader-Willi e obesidade exógena. **Psicol, Teor Prát**, v.11, n.1, p.167-178, 2009.
- GIMÉNEZ-PALOP, O. et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. **Clin Endocrinol**, v.66, n.2, p.198-204, 2007.
- GOLDSTONE, A. P. et al. Recommendations for the diagnosis and management of Prader-Willi syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, n.11, p.4183-4197, 2008.
- HAQQ, A. M. et al. Ghrelin concentrations in Prader-Willi syndrome (PWS) infants and children: changes during development. **Clin Endocrinol**, v.69, n.6, p.911-920, 2008.
- HOLSEN, L. M. et al. Importance of reward and prefrontal circuitry in hunger and satiety:

- Prader-Willi syndrome vs. simple obesity. **Int J Obes**, v.36, n.5, p.638-647, 2012.
- INGRAHAM, C. A.; WERTALIK, L.; SCHOR, N. F. Necdin and neurotrophin receptors: interactors of relevance neuronal resistance to oxidant stress. **Pediatr Res**, v.69, n.4, p.279-284, 2011.
- JIN, D. K. Endocrine problems in children with Prader-Willi syndrome: special review on associated genetic aspects and early growth hormone treatment. **Korean J Pediatr**, v.55, n.7, p.224-231, 2012.
- KUO, J. Y. et al. Síndrome de Prader-Willi: aspectos metabólicos associados ao tratamento com hormônio do crescimento. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.51, n.1, p.92-98, 2007.
- LIM, C. T.; KOLA, B.; KORBONITS, M. The ghrelin/GOAT/GHS-R system and energy metabolism. **Rev Endocr Metab Disord**, v.12, n.3, p.173-186, 2011.
- LIONTI, T.; REID, S. M.; ROWELL, M. M. Prader-Willi syndrome in Victoria: mortality and causes of death. **J Paediatr Child Health**, v.48, n.6, p.506-511, 2012.
- MESQUITA, M. L. G. et al. Fenótipo comportamental de crianças e adolescentes com síndrome de Prader-Willi. **Rev Paul Pediatr**, v.28, n.1, p.63-69, 2010.
- MILLER, J. L. et al. Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. **Am J Med Genet A**, v.155A, n.5, p.1040-1049, 2011.
- PRODAM, F. et al. Influence of age, gender, and glucose tolerance on fasting and fed acylated ghrelin in Prader-Willi syndrome. **Clin Nutr**, v.28, n.1, p.94-99, 2009.
- PURTELL, L. et al. In adults with Prader-Willi syndrome, elevated ghrelin levels and more consistent hyperphagia than high PYY and GLP-1 levels. **Neuropeptides**, v.45, n.4, p.301-307, 2011.
- QUAIO, C. R. D. C. et al. A clinical follow-up of 35 brazilian patients with Prader-Willi syndrome. **Clinics**, v.67, n.8, p.917-921, 2012.
- SANCHEZ-ORTIGA, R.; KLIBANSKI, A.; TRITOS, N. A. Effects of recombinant human growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis. **Clin Endocrinol**, v.77, n.1, p.86-93, 2012.
- SINNEMA, M. et al. Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. **Am J Med Genet A**, v.155A, n.9, p.2112-2124, 2011.
- SODE-CARLSEN, R. et al. Growth hormone treatment for two years is safe and effective in adults with Prader-Willi syndrome. **Growth Horm IGF Res**, v.21, n.4, p.185-190, 2011.
- SODE-CARLSEN, R. et al. Growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome: the scandinavian study. **Endocrine**, v.41, n.2, p.191-199, 2012.
- SODE-CARLSEN, R. et al. One year of growth hormone treatment in adults with Prader-Willi syndrome improves body composition: results from a randomized, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v.95, n.11, p.4943-4950, 2010.
- VAN NIEUWPOORT, I. C. et al. The relationship between IGF-I concentration, cognitive function and quality of life in adults with Prader-Willi syndrome. **Horm Behav**, v.59, n.4, p.444-450, 2011.
- VAN WIJNGAARDEN, R. F. A. L. et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, n.11, p.4205-4215, 2009.