

A INFLAMAÇÃO CAUSADA PELA OBESIDADE: CONSEQUÊNCIAS NA DISFUNÇÃO DO HIPOTÁLAMO E SUAS COMPLICAÇÕES NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS

Meire Ellen Pereira¹, Paulo Roberto Worfel²

Resumo

A obesidade é uma doença crônica que traz grande preocupação, principalmente em crianças, e sua prevalência aumenta a cada dia. Devido à inflamação que ocasiona, o indivíduo obeso pode desenvolver doenças cardíacas, metabólicas, neoplásicas e neurológicas. Desta forma, o presente trabalho se trata de revisão bibliográfica que tem por sentido explicar a relação da inflamação à obesidade como causa de danos neurológicos. O controle do balanço energético é realizado pelo sistema nervoso central que através de sinais neuroendócrinos, por hormônios como leptina, insulina e grelina, sinalizam ao hipotálamo a cerca das reservas de energia. Sabe-se que uma dieta hiperlipídica é capaz de gerar um processo inflamatório que pode ser prejudicial a partes do cérebro produzindo consequências como disfunção do hipotálamo levando ao desequilíbrio no funcionamento do organismo devido resistência ou mau funcionamento destes hormônios. Existe a possibilidade de a inflamação ocasionar uma neurodegeneração, sendo que em estudos com pessoas obesas pode ser observado o comprometimento cognitivo e alteração de tamanho da massa encefálica, o que poderia ser uma das razões do déficit de atenção, perda de memória, doença Alzheimer e outras demências. Estudos de neuroimagem, marcadores inflamatórios no líquido cefalorraquidiano, monitoramento eletrofisiológico e questões para avaliar a capacidade cognitiva podem ser feitas para observar as possíveis alterações neurológicas. Tendo em vista os pontos analisados e com base em estudos, a presença de inflamação no centro cerebral de camundongos pode contribuir para os danos neurológicos, mas ainda se fazem necessários mais estudos para ter compreensão se o distúrbio do hipotálamo e as consequências neurológicas seriam a causa ou resultado da obesidade.

Palavras chave: Hipotálamo. Obesidade. Alzheimer. Neuroimagem. Hormônios.

Abstract

Obesity is a chronic disease that causes great concern, especially in children, and its prevalence increases every day. Due to the inflammation that occurs, the obese individual may develop heart, metabolic, neoplastic and neurological diseases. Thus, the present work is a literature review that aims to explain the inflammation linked to obesity as a cause of neurological damage. The control of energy balance is carried out by the central nervous system, that through neuroendocrine signals, hormones such as leptin, insulin and ghrelin, signalize to the hypothalamus about energy reserves. It is known that a high fat diet is able of generating an inflammatory process that can be detrimental to parts of the brain producing consequences such as hypothalamus dysfunction leading to unbalance in body functioning due to resistance or malfunction of these hormones. There is a possibility that inflammation causes neurodegeneration, and in studies with obese people can be observed cognitive impairment and change in brain mass size, which could be one of the reasons for attention deficit, memory loss, Alzheimer's disease and other dementias. Neuroimaging studies, inflammatory markers in cerebrospinal fluid, electrophysiological monitoring and questions to assess cognitive ability can be made to observe possible neurological changes. Considering the points analyzed and based on studies, the presence of inflammation in the brain center of mice which can contribute to neurological damage, but, more studies are needed to understand if hypothalamus disorders and neurological consequences would be the cause or result of obesity.

Keywords: Hypothalamus. Obesity. Alzheimer's. Neuroimaging. Hormones.

¹ Acadêmica do curso de Bacharelado em Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, meire.ellen.pereira@gmail.com

² Profissional de Educação Física, professor Doutor, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR, p.worfel@hotmail.com

Introdução

A obesidade é uma doença crônica não transmissível de causa multifatorial que leva ao acúmulo em excesso de gordura podendo gerar danos a saúde, sendo um dos principais problemas de saúde pública atualmente, onde dados apontam que cerca de 50% da população brasileira está acima do peso e segundo estudos, caso nada seja feito até 2030, cerca de 3,3 bilhões de pessoas terão sobrepeso ou obesidade (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012).

As maiores preocupações são com as crianças e adolescentes, onde se observa que frequentemente crianças com sobrepeso tornam-se adultos obesos e com consequências antecipadas a saúde, como problemas cardiovasculares e metabólicos. O estilo de vida moderno que ocasiona o aumento de alimentação em redes *fast food* também colabora, porém, nem todos se tornam obesos, indicando que cada pessoa se diferencia na sua susceptibilidade a desenvolver a obesidade (CARNELL *et al.*, 2012; ROCHA, 2013; ABESO, 2016).

Em estudos com obesidade induzida foi observado um comprometimento neurológico, que pode ser devido à inflamação causada pela obesidade, o qual leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1 β e CCL2) e adipocinas (leptina adiponectina, resistina e visfatina). Devido essa inflamação, podem suceder alterações no hipotálamo, que coordena a homeostasia corpórea através do sistema nervoso autônomo, ocasionando oscilações entre o sistema simpático e parassimpático (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; CASTOLDI, 2015).

Deste modo, a propensão a distúrbios neurológicos é maior, podendo levar desde um leve comprometimento cognitivo e função do hipocampo a até doença de Alzheimer e outras doenças neurológicas. Para análise diagnóstica dos distúrbios neurológicos podem ser feitos testes de LCR (líquido cefalorraquidiano), monitoramento eletrofisiológico, estudos de neuroimagem como ressonância magnética funcional (RMf) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) para visualizar alterações no sistema nervoso central (SNC) (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; O'BRIEN *et al.*, 2017).

Sabendo disto, o presente trabalho tem por objetivo elucidar a relação da inflamação ligada à obesidade como causa de danos neurológicos.

Metodologia

O presente trabalho é uma revisão de literatura sobre a inflamação causada pela obesidade e quais os danos neurológicos ligados a ela, como a disfunção do hipotálamo, onde as bases de dados consultadas foram *Scielo*, *PubMed*, e para selecionar os artigos e textos foram utilizados os seguintes descritores: "obesidade", "*obesity*", "disfunção hipotálamo", "Doenças neurológicas e obesidade", "inflamação na obesidade", "inflamação do hipotálamo", "*hypothalamus inflammation*", "*Neurological diseases and obesity*". O período da pesquisa bibliográfica foi realizado entre julho de 2019 a novembro de 2019, e a revisão contou com trabalhos dos últimos oito anos.

Discussão

Etiologia da obesidade

A obesidade é caracterizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma doença crônica não transmissível de natureza multifatorial, que gera acúmulo em excesso de gordura corporal trazendo repercussões a saúde. Sua causa pode ser devido a diversos fatores, sendo uma delas a desarmonia entre calorias ingeridas e as gastas, levando ao aumento do tecido adiposo. A causa pode sofrer interferência de questões culturais, emocionais, socioeconômicas, doenças e estilo de vida (ROCHA, 2013; RIBEIRO e SANTOS, 2013; SCHRAIBER, 2016).

A obesidade pode ser classificada de acordo com o índice de massa corporal (IMC), um cálculo entre peso (kg) dividido pela altura², e segundo referência proposta pela OMS, o IMC entre 25-29,9 indica sobrepeso/ pré-obeso, 30- 34,9 obesidade grau I, 35- 39,9 obesidade grau II e >40 obesidade grave. Porém o IMC não diferencia massa gordurosa de magra e não reflete a distribuição da gordura, sendo a gordura visceral um fator de risco para doenças. Sendo necessário avaliar também a medida da espessura de pregas cutâneas, diagnóstico por imagem, bioimpedância e relação circunferências abdominal/quadril (ABESO, 2016; SCHRAIBER, 2016).

Epidemiologia da obesidade

A obesidade é considerada a segunda principal causa de morte mundial, pois diminui a expectativa de vida em média entre 6 a 10 anos. Segundo a OMS cerca de um bilhão de adultos estão com sobrepeso e 300 milhões são obesos, e caso não houver intervenção os números só tendem a crescer. No Brasil, em pesquisa feita pelo IBGE no período de 2008 a 2009, 50% dos homens apresentavam sobrepeso e 12,5% obesidade, e 48% das mulheres demonstravam sobrepeso e 16,9% obesidade. Foi analisado o que contribui para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, viram que apenas 15% fazem atividade física/lazer, 34% ingerem alimentos com alto teor de gordura e 28% consomem refrigerantes 5 ou mais dias por semana (FROÉS, 2012; LUO e DUN, 2012; ROCHA, 2013; BRASIL, 2017).

A tendência na crescente no número de pessoas com peso elevado é devido à grande variedade de alimentos ricos em gordura e açúcar, combinados a vida corrida, sedentarismo e redes de *fast food*. As fases da vida também influenciam como o aumento de peso entre os 5-7 anos de idade e a juventude, ganho de peso excessivo durante gestação e menopausa. Pode ainda ocorrer sintomas de estresse, ansiedade, depressão, isolamento social, nervosismo, que geram compulsão alimentar podendo agravar ainda mais o caso (ABESO, 2016).

Fisiopatologia da Obesidade

A obesidade está correlacionada ao aumento de doenças como: diabetes do tipo 2, doenças cardiovasculares, esteatose hepática, alguns cânceres, síndrome metabólica, doenças de vias

aéreas e neurodegeneração. Isso se deve ao aumento da inflamação pelo tecido adiposo, podendo ocasionar em metabolismo anormal, a resistência a insulina, modificação da sinalização hormonal e aumento da inflamação, que em conjunto promovem a neuropatologia (FROÉS, 2012; LEE e MATTSON, 2014).

Estudos têm considerado a inflamação causada pela obesidade como um fator de risco a doenças neurológicas, como a doença de Alzheimer e outras comorbidades neurológicas, como depressão, ansiedade, déficits de memória e aprendizado, que tem levado a hipótese de que o cérebro poderia ser a disfunção inicial que acarreta na obesidade ou ainda uma consequência da obesidade (PEGUEROLES, *et al.*, 2018; NICCOLAI *et al.*, 2019).

A obesidade é descrita como um baixo grau de inflamação crônica moderada que leva a apoptose de adipócitos, pois devido ao consumo exagerado de nutriente e baixo gasto energético ocorre o aumento do tecido adiposo, levando à produção de proteínas de quimiotaxia de macrófagos (MPC-1) gerando a infiltração destes para o tecido adiposo e produção de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) que leva a apoptose dos adipócitos e aumento de ácido graxo livre (AGL) na circulação (CASTOLDI, 2015; NICCOLAI *et al.*, 2019).

Com o aumento de AGL é gerado um estresse oxidativo e inflamação tecidual, fazendo com que as células do tecido adiposo secretem mediadores químicos, como citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e TNF- α), proteína C reativa

(PCR) e adipocinas (leptina, resistina, visfatina, apelina) que estimulam a produção de citocinas. É importante ressaltar que algumas adipocinas, como omentina e adiponectina, têm relação negativa a síndrome metabólica e resistência a insulina e possuem ação anti-inflamatória (DAMIANI e DAMIANI, 2011; CASTOLDI, 2015; SCHRAIBER, 2016; WANG *et al.*, 2016).

As consequências neurológicas estão possivelmente associadas ao aumento de AGL na circulação sistêmica, que ocorre devido ação lipotóxica de AGL em tecidos periféricos e nervosos. Visto também que alguns mediadores inflamatórios secretados pelo tecido adiposo podem causar neurodegeneração, podendo ser observado à redução do hipocampo, atrofia das regiões subcortical, frontal e temporal (NICCOLAI *et al.*, 2019).

Em um estudo com camundongos com obesidade induzida observou-se febre acentuada e prolongada, aumento de estresse oxidativo, produção elevada de TNF- α , prejuízo aos circuitos neurais responsáveis pela cognição e memória de curto e longo prazo devido à citocinas (IL-1 β e IL-6). A inflamação central foi vista, principalmente no hipotálamo, após ingestão de alimentos com alto teor de gordura. E foi acometido por síndrome metabólica onde a obesidade surge como resultado da insensibilidade ao receptor de leptina, IL-1 β , TNF- α e IL-6 (NGUYEN, KILLCROSS e JENKINS, 2014; WANG *et al.*, 2016; MONDA *et al.*, 2017).

Controle do hipotálamo na regulação do apetite

A ingestão e gasto alimentar são controlados pelos sistemas neurais, que recebem sinais que passam pelo sistema digestório, tecido adiposo até o cérebro, sendo que, no hipotálamo, por

ação de hormônios e sinais neurais, é notificado a cerca do estoque de energia. E então por via eferente, com resposta autonômica e endócrina é regulado o gasto de energia e se necessário mais ingestão de nutrientes (DAMIANI e DAMIANI, 2011).

O hipotálamo regula a homeostase por processos metabólicos, fatores neurogênicos e hormonais. É dividido em duas regiões: hipotálamo lateral (HL) que inicializa a alimentação e hipotálamo ventromedial (VHM) que controla a saciedade. A regulação do balanço energético é realizada pelas regiões: dorsomedial, núcleo ventromedial, núcleo paraventricular e núcleo arqueado, onde neste último os hormônios orexígenos (grelina) e neuropéptido Y (NPY) atuam no estímulo a alimentação, e anorexígenos, que inibem o apetite (FONTES, 2012).

Os hormônios envolvidos neste mecanismo são a leptina, insulina e grelina. O tecido adiposo secreta a leptina, cuja função é reduzir o apetite sinalizando o hipotálamo e hipófise sobre as reservas de energia, bloqueia NPY, aumenta cortisol, tem ação neuroprotetora e termogênica. Níveis baixos aumentam a sensibilidade e níveis altos caracterizam resistência. No SNC ativa os neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo que expressam a POMC, um pró-hormônio que dá origem a peptídeos como corticotrofina, melanocortinas e a β -endorfina (FONTES, 2012; SANDELEE e VELLOSO, 2012; ROSA *et al.*, 2013; HILLER e ISHI, 2018).

Nesta relação, sabe-se que a insulina tem efeito anabólico, atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), aumenta captação de glicose, estimula síntese de triglicerídeos, é neuromodulador da função cerebral, diminui toxicidade de β -amilóide, agrava o apetite, no SNC modela a neurotransmissão glutamínérgica e GABA, estimula neuropeptídeos anorexígenos a inibir o apetite, aumenta o gasto energético e modula a ação da leptina. Já a grelina, um dos hormônios orexígenos, estimula a ingestão de alimentos levando a adipogênese, sendo observado que a ingestão de alimentos de alta palatibilidade se deve ao seu aumento (RIBEIRO e SANTOS, 2013; BRAZ, 2015).

Disfunção hipotalâmica

A inflamação leva a falha na detecção do balanço energético gerando mudanças no comportamento alimentar e gasto energético, e que por estímulos persistentes no hipotálamo podem levar a obesidade. Estudos mostram que em indivíduos obesos ocorre deficiência neuro-energética crônica e falta de percepção da saciedade. Foi observado em camundongos que a resistência à insulina está ligada a uma dieta rica em gordura devido acometer a perfusão microvascular no hipocampo, e que desta forma pode limitar a função cognitiva (FROÉS, 2012; NICCOLAI *et al.*, 2019).

A dopamina (DA) atua na recompensa e na motivação a alimentação, onde por via mesolímbica a DA regula a recompensa por resposta ao estresse e ativa o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) levando a secreção de cortisol. Devido ao consumo excessivo de alimentos palatáveis e com alto teor calórico, aumentam os receptores de dopamina e ocorre hipossensibilidade de

recompensa, semelhante a uso de drogas, pois libera mais DA ocasionando um ciclo vicioso e a qualquer diminuição da concentração de DA leva a ingestão de mais alimento, acarretando no consumo excessivo, resistência a leptina e estimulação de NPY (CARNELL *et al.*, 2012; NICCOLAI *et al.*, 2019).

Nota-se que a obesidade tem relação com alterações endócrinas e metabólicas, sendo que o aumento de gordura corporal eleva a formação de leptina. A resistência à leptina em obesos, leva à maior ingestão de alimentos e alteração no gasto energético. Observou-se em camundongos obesos que a falha na sinalização de leptina levava a perda de memória e aumento da inflamação basal do hipocampo, devido a ligação da leptina à neurogênese, funções hipotalâmicas, crescimento axonal e sinaptogênese (HORIE, 2014; WANG *et al.*, 2016).

Já a insulina tem efeito na plasticidade sináptica (sinapse forte ou fraca) do hipocampo e pode contribuir na formação da memória declarativa (fatos e eventos), sendo que seu bloqueio no hipocampo acomete o desempenho cognitivo. O nível de insulina esta relacionada à sua sensibilidade e quantidade de gordura visceral. Devido o consumo de gordura aumentado, ocorre a inflamação e o aumento de citocinas, que pode ser um dos motivos da resistência insulínica prejudicando na metabolização de glicose e acarretando em síndromes metabólicas. A resistência pode ser também devido aumento de β -amilóide, uma proteína que quando aumentada é capaz de bloquear os sinais entre células sinápticas e tem efeito neurotóxico (BRAZ, 2015; WANG *et al.*, 2016; HILLER e ISHI, 2018).

Algumas neurotrofinas tem ação em obesos no comportamento e cognição, o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) se liga à receptores de insulina ou IGF-1 e estimula crescimento, proliferação celular e liberação de β -amilóide no cérebro, a resistência ao IGF-1 leva a deposição de β -amilóide e exacerba a ativação de microglia com aumento de TNF- α levando a neurodegeneração. O BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) contribui no aprendizado e memória, estimula plasticidade cerebral, neurogênese e sinaptogênese, porém a dieta gordurosa diminui BDNF, ocasionando doenças cardiometabólicas e dificuldade de aprendizado (BOMFIM, 2014; WANG *et al.*, 2016).

O SNC é protegido pela BHE, que é composta de uma camada endotelial densa, neurônios, astrócitos e microglia. Notou-se que a glândula pineal, hipófise posterior e partes do hipotálamo não apresentam esta barreira. E devido reatividade da BHE, com sinalização pró-inflamatória, os ácidos graxos livres e adipocinas acometem essas regiões levando a neurodegeneração devido apoptose dos neurônios, relacionando esses achados a doença de Alzheimer e outras demências (NICCOLAI *et al.*, 2019).

Danos neurológicos

Evidências mostram que uma dieta rica em gordura é um fator de risco para desenvolver neuropatia e polineuropatia autonômica, podendo ser devido à disfunção crônica secundária à

obesidade e à inflamação devido ao acúmulo de macrófagos e aumento de citocinas pró-inflamatórias nos nervos periféricos, podendo ser visto uma redução do volume do hipocampo e a atrofia das regiões frontal, temporal e subcortical (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; NICCOLAI *et al.*, 2019).

O menor volume nas áreas ligadas à recompensa pode ser por deficiência de ativação funcional nessas áreas, podendo explicar o excesso de alimentação. Exames de RMf em obesos mostraram relação entre maior IMC ao menor volume e espessura cerebral na massa cinzenta, lesão neuronal e densidade de massa cinzenta no hipocampo e cerebelo, podendo haver perda cognitiva e motora. Analisou em idosos intelectualmente normais e obesos, com sobrepeso e magros, onde os obesos tinham menor volume do tálamo, hipocampo, agenesia do corpo caloso e córtex frontal (CARNELL *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2016).

É notado que o aumento de gordura visceral está inversamente relacionado à memória e atenção verbal, ocasionando ao hipocampo menor e a um maior volume ventricular. O menor volume do hipocampo pode explicar as altas taxas de demência e declínio cognitivo em pessoas obesas. A obesidade infantil está ligada à diminuição da rotação mental, função executiva, atenção, raciocínio lógico e desempenho na leitura (WANG *et al.*, 2016).

A resistência hormonal pode ocorrer devido ao aumento a longo prazo da insulina ou leptina que ocasionam à dessensibilização do receptor e conferem resistência a estes hormônios, aumentando os níveis plasmáticos de glicose e o acúmulo de gordura, acarretando em obesidade e diabetes. Outro mecanismo sugerido é devido aumento de triglicerídeos, que dificulta a passagem da leptina pela BHE bloqueando sua ação em estado de fome prolongado. Ao se ingerir muita gordura aumenta-se o triglicerídeo sérico, o que confunde o sistema ocasionando obesidade. Em recém-nascido, o triglicerídeo do leite inibe o transporte de leptina para o SNC, devido a necessidade no ganho do peso passageiro. Assim também, pode ocorrer falha do receptor de leptina que sinaliza para os neurônios produtores de NPY e POMC (Pró-Ópio-Melanocortina) (DAMIANI e DAMIANI, 2011; LIZARBE *et al.*, 2013).

Diagnóstico

Em estudos com obeso grau III, níveis no LCR de TNF- α estava elevado, já IL-6 e IL-10 estavam baixos em relação aos magros, porém alta na perda de peso induzida por cirurgia

bariátrica; na circulação periférica IL-6 em obesos esta aumentada, podendo ser dosada pelo método de ELISA. A IL-6 tem ação pró e anti-inflamatórias, dependendo da quantidade e tecido-alvo, com expressão aumentada em células de pessoas resistentes à insulina. A IL-10 é anti-inflamatória e pode inibir a degeneração neuronal através da inibição da apoptose (SEWAYBRICKER, 2016; SCHRAIBER, 2016).

O excesso de tecido adiposo está ligado a níveis aumentados do marcador pró-inflamatório PCR no sangue e seu indutor IL-6, que são intermediadores da diabetes tipo 2. A perda de peso leva a diminuição nos níveis de proteínas pró-inflamatórias, incluindo PCR e IL-6. Uma meta-análise

identificou que o aumento de demência tem possível relação ao aumento dos níveis plasmáticos aumentados de PCR e IL-6, sendo relevante sua dosagem em soro (OUCHI *et al.*, 2011; NGUYEN, KILLCROSS e JENKINS, 2014).

Em estudo por imagem ponderada por difusão (DWI), que detalha o comportamento de difusão das moléculas de água nos tecidos biológicos, foi demonstrado em camundongos que o consumo de dieta rica em gordura ativa respostas pró-inflamatórias no hipotálamo, a capacidade desta dieta induzir a obesidade depende da expressão neuronal do mediador da sinalização inflamatória MyD88, isso em camundongos, não sabendo se o mesmo ocorre em humanos (LIZARBE *et al.*, 2013).

É necessário avaliar o índice de triglicerídeos e a dosagem de hormônios da saciedade. Em obesos, o valor de ácidos graxos em soro mostrou uma relação com o volume da massa branca nos lobos temporal e occipital esquerdo, sugerindo que o excesso de ácido graxo pode ter uma ação negativa no metabolismo dos lipídios no cérebro, podendo afetar a massa branca. Em humanos, os baixos níveis de leptina no organismo são relacionados à menor cognição em idosos e ao menor volume de massa cinzenta do hipocampo (LIANG *et al.* 2014; HILLER e ISHI, 2018).

Estudos com RMf e PET mostraram uma atrofia nos lobos frontais, giro cingulado anterior, hipocampo e tálamo em obesos idosos, e também uma alteração na atividade do hipotálamo em resposta à ingestão alimentar entre pessoas magras e obesas. A RMf capta mudanças no sinal BOLD (*blood oxygenation level dependent*), que demarca a concentração de desoxi-hemoglobina no sangue circulante, quanto maior atividade neuronal local maior o fluxo sanguíneo daquela região, se diminui o oxigênio pode gerar demência (MARQUES, 2012; SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; SEWAYBRICKER, 2016; WANG *et al.* 2016; LLEÓ e FORTEA, 2018).

Na RMf foi visto a reversão da alteração após perda de peso por cirurgia bariátrica, principalmente no hipotálamo, córtex somatossensorial e orbitofrontal, e que essa variação é relativamente revertida após redução de peso. Não se sabe se mais perda poderia restaurar completamente a disfunção, mas se a apoptose neuronal descrita em roedores também acontecer em humanos pode não ocorrer à restauração completa (SEWAYBRICKER, 2016).

Aplicando RM com metodologia T2 (T1 e T2 são tempos de sequências do contraste que medem as diferenças, onde T2 é tempo que os prótons se realinham, demarca alterações em tecido) encontraram evidências de aumento de gliose (alterações na matéria branca devido à proliferação de células inflamatórias) no hipotálamo mediobasal de humanos obesos, assemelhando-se ao que ocorre em animais, onde a obesidade está relacionada à lesão neuronal no hipotálamo (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; SEWAYBRICKER, 2016).

Técnicas de eletroencefalografia e magnetoencefalografia também são importantes para investigar diretamente as possíveis alterações na função cerebral. Poderia avaliar o comprometimento cognitivo com a avaliação *Montreal Cognitive Assessment* (que avalia memória, habilidade visuo-espacial, atenção, linguagem) e avaliar as queixas de memória (HORIE, 2014; JAIS e BRÜNING, 2017).

Tratamentos

Durante o exercício pode ser liberada pelo músculo esquelético a IL-6, que devido ação anti-inflamatória pode melhorar a sensibilidade à leptina e à insulina, induzida pela atividade física, e no hipotálamo de ratos é dependente da ação central da IL-6, que envolve também o estímulo de IL-10, para tentar diminuir a inflamação. A presença de leptina pode diminuir a produção de amilóide e acelerar a remoção de β -amilóide (peptídeo responsável pelo Alzheimer) (SANDE-LEE e VELLOSO, 2012; WANG *et al.*, 2016).

Em estudos, observou-se em idosos, com Alzheimer e saudáveis, que o exercício e dieta saudável podem beneficiar o desempenho físico e cognitivo, devido maior ativação pré-frontal e parietal, podendo aumentar o volume do hipocampo, redução de hiperintensidade da matéria branca, ação anti-inflamatória, neuroproteção, neuroadaptação através do aumento de BDNF no plasma podendo incitar ao reparo do DNA para proteger os neurônios corticais do estresse oxidativo (WANG *et al.*, 2016).

Relatos em estudos com administração intranasal, central ou sistêmica de insulina em pacientes obesos com Alzheimer, demência ou leve amnésia, houve melhoras na memória verbal (ouvir, falar e escrever) e atenção seletiva. A insulina inalada atinge o cérebro através de neurônios olfatórios e nervo trigêmeo (BRAZ, 2015; WANG *et al.*, 2016).

Foi visto também o uso benéfico do ômega-3, sendo que em um estudo com pacientes portadores de Alzheimer a diminuição de estresse oxidativo, produção de proteínas pró-inflamatórias e expressão de substâncias anti-inflamatórias e melhora da cognição, por ação do Eicosapentaenóico (EPA) e Docosahexaenóico (DHA). Porém, depende de alguns fatores como: dose e via de administração, qualidade do óleo, duração da intervenção e em qual estágio da doença se iniciou a suplementação (OLIVEIRA, *et al.*, 2018).

Conclusão

Em vista dos argumentos apresentados nesta revisão, foi possível observar que o consumo de alimentos com alto teor de gordura leva ao aumento de mediadores inflamatórios acarretando em uma inflamação periférica e central, podendo ocasionar em síndromes metabólicas, devido a resistência hormonal e desregular o hipotálamo a cerca do controle de saciedade, levando a um ciclo vicioso.

É possível sugerir que estas alterações podem contribuir para danos neurológicos, onde se observou alterações de tamanho da estrutura cerebral e acúmulo de β -amilóide que podem ter sido provocadas pelo aumento de mediadores inflamatórios e resistência hormonal acarretando em déficit de memória, maior prevalência de Alzheimer, demências e falta de concentração.

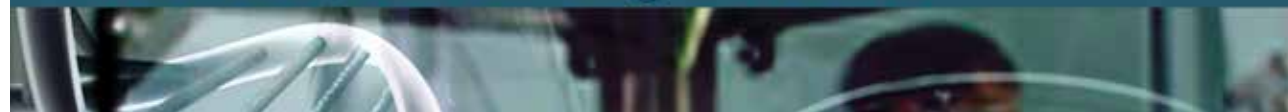
Porém, se fazem necessários mais estudos para compreender se a inflamação seria a causa inicial da obesidade ou uma consequência das complicações neurológicas, visto que muitas das

análises foram feitas em animais, o que não comprova que em humanos se alcançariam as mesmas respostas. Sendo que não se tem plena certeza também se este processo de neurodegeneração pode ser revertido, visto que em um dos estudos com camundongos não houve reversão.

Deste modo, o profissional biomédico tem por função não somente a busca pelo diagnóstico de causa da obesidade, mas também a ânsia pela pesquisa de um tratamento para a obesidade, para que deste modo possa tentar reduzir a inflamação causada e quem sabe assim diminuir as consequências e danos neurológicos. Nesta linha de raciocínio, um possível mediador a ser estudado seria o ômega-3, devido sua ação anti-inflamatória e melhora cognitiva.

Referências

- ABESO. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. *Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica* (ABESO), 4ªed., 188 págs., São Paulo. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Brasília: Ministério da Saúde, 160 págs. 2017.
- BRAZ, N. I. A Insulina e o Cérebro: da função à disfunção. 2015. 46 f. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina – Endocrinologia). Universidade de Coimbra, Portugal, 2015.
- BOMFIM, T. R. J. S. Disfunção da sinalização por insulina hipocampal na Doença de Alzheimer. 2014. 212 f. Tese (Doutor em Ciências – Química Biológica). Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.
- CARNELL, S.; GIBSON, C.; BENSON, L.; OCHER, C.N.; GELIBTER A. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 13, p. 43–56. 2012.
- CASTOLDI, A. MyD88: um modulador do perfil inflamatório e metabólico na obesidade experimental. 2015. 37 f. Tese (Doutorado em Imunologia). Universidade de São Paulo, São Paulo. 2015.
- DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev. Bras. Clin. Med.*, São Paulo, p. 138-145. 2011.
- FONTES, R. F. Ação central da ocitocina no controle da ingestão alimentar: influência do ciclo estral. 2012. 101 f. Dissertação (Mestre em Ciências da Saúde), Universidade Federal de Sergipe, Aracaju. 2012.
- FROÉS, F. C. T. S. Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central. 2012. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Nutrição). Universidade Federal do Rio grande do Sul, Porto Alegre. 2012.
- HILLER, A. J.; ISHI, M. Disorders of Body Weight, Sleep and Circadian Rhythm as Manifestations of Hypothalamic Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v.12, p. 1-9. 2018.
- HORIE, N. C. Mudança cognitiva em obesos com comprometimento cognitivo leve submetidos à perda intencional de peso. 2014. 138 f. Tese de Doutorado (Doutorado em Ciências). Faculdade de Medicina da USP, São Paulo. 2014.
- J AIS, A.; BRÜNING, J. C. Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, v. 127, p. 24–32. 2017.
- LEE, E. B.; MATTSON, M. P. The neuropathology of obesity: insights from human disease. *Acta Neuropathology*. v. 127, p. 3-28. 2014.
- LIANG, J.; MATHESON, B. E.; KAYE, W. H.; BOUTELLE, K. N. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *International journal of obesity*, v. 38, p.494–506. 2014.



- LIZARBE, B.; BENITEZ, A.; BRIOSO, G. A. P.; SÁNCHEZ-MONTAÑÉS, M.; LÓPEZ-LARRUBIA, P.; BALLESTEROS, P.; CERDÁN, S. Hypothalamic metabolic compartmentation during appetite regulation as revealed by magnetic resonance imaging and spectroscopy methods. *Neuroenergetics*, v.5, p. 1-14, 2013.
- LLEÓ, A.; FORTEA, J. Obesity and Alzheimer's disease, does the obesity paradox really exist? A magnetic resonance imaging study. *Oncotarget*, v. 9, nº78, p. 34691-34698. 2018.
- LUO, J. J.; DUN, N. J. New Research Advances in Obesity: Relevant to Neurologic Disorders. *Brain Disord & Therapy*, v. 1, p. 1-2. 2012.
- MARQUES, E. L. Mal de Alzheimer – Complicação da obesidade?. *ABESO*, v. 57, p. 5-6. 2012.
- MONDA, V.; LA MARRA, M.; PERRELLA, R.; CAVIGLIA, G.; IAVARONE, A.; CHIEFFI, S.; MESSINA, G.; CAROTENUTO, M.; MONDA, M.; MESSINA, A. Obesity and brain illness: from cognitive and psychological evidences to obesity paradox. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v.10, p. 473–479. 2017.
- NGUYEN, J. C., KILLCROSS, A. S., JENKINS, T. A. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Frontiers in neuroscience*, v. 8, p. 1-9. 2014.
- NICCOLAI, E.; BOEM, F.; RUSSO, E.; AMEDEO, A. The Gut-Brain Axis in the Neuropsychological Disease Model of Obesity: A Classical Movie Revised by the Emerging Director "Microbiome". *Nutrients*, v. 11, p. 156- 181. 2019.
- O'BRIEN, P. D.; HINDER, L. M.; CALLAGHAN, B. C.; FELDMAN, E. L. Neurological consequences of obesity. *The Lancet Neurology*, v. 16, p. 465–477. 2017.
- OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature rev. Immunology*, v. 11, p. 85–97. 2011.
- OLIVEIRA, J.P.; CAMARGO, S. B.; MANZOLI, G. N.; NAVARRO, F.; SOUSA, R. A. L. Efeitos do ômega-3 em indivíduos com a doença de Alzheimer. *Ver. Bras. de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, v.12, nº76, p.1078-1086. 2018.
- PEGUEROLES, J; JIMÉNEZ, A.; VILAPLANA, E.; MONTAL, V.; CARMONA-IRAGUI, M.; PANÉ, A.; ALCOLEA, D.; VIDELA L.; CASAJOANA, A.; CLARIMÓN, J.; ORTEGA, E.; VIDAL, J.; BLESAR.;
- RIBEIRO, G.; SANTOS, O. Recompensa alimentar: mecanismos envolvidos e implicações para a obesidade. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, v.8, p. 82-88. 2013.
- ROCHA, L. M. OBESIDADE INFANTIL: uma revisão bibliográfica. 2013. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2013.
- ROSA, G.; MELLO, D. B.; FORTES, M. S. R.; DANTAS E. H. M. Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, v. 6, p. 78-84. 2013.
- SANDE-LEE, S. V. e VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab*, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 341-350. 2012.
- SCHRAIBER, R. B. Efeito Da Obesidade Sobre Parâmetros Inflamatórios E Bioquímicos No Hipotálamo De Camundongos. 2016. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade do Sul de SC. Tubarão. 2016.
- SEWAYBRICKER, L. E. Avaliação da disfunção hipotalâmica em crianças e adolescentes com obesidade. 2016. 87 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente). Universidade Estadual de Campinas. Campinas. 2016.
- WANG, C.; CHAN, J. S.; REN, L.; YAN, J. H. Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. *Neural plasticity*, v. 2016, p. 1-13. 2016.