

Evidências em Obesidade e Síndrome Metabólica

EDIÇÃO
TEMÁTICA

SAÚDE
MENTAL

**O IMPACTO
DA COVID-19
NA SAÚDE MENTAL
DE INDIVÍDUOS
ACIMA DO PESO**

E mais:

Como ficariam os transtornos psiquiátricos no novo normal?



**GORDURA E
NEUROPLASTICIDADE**

Como o sistema nervoso se adapta ao excesso de adiposidade no corpo

**A NECESSIDADE
DE DORMIR BEM**

Há um emaranhado entre sono, demência e obesidade

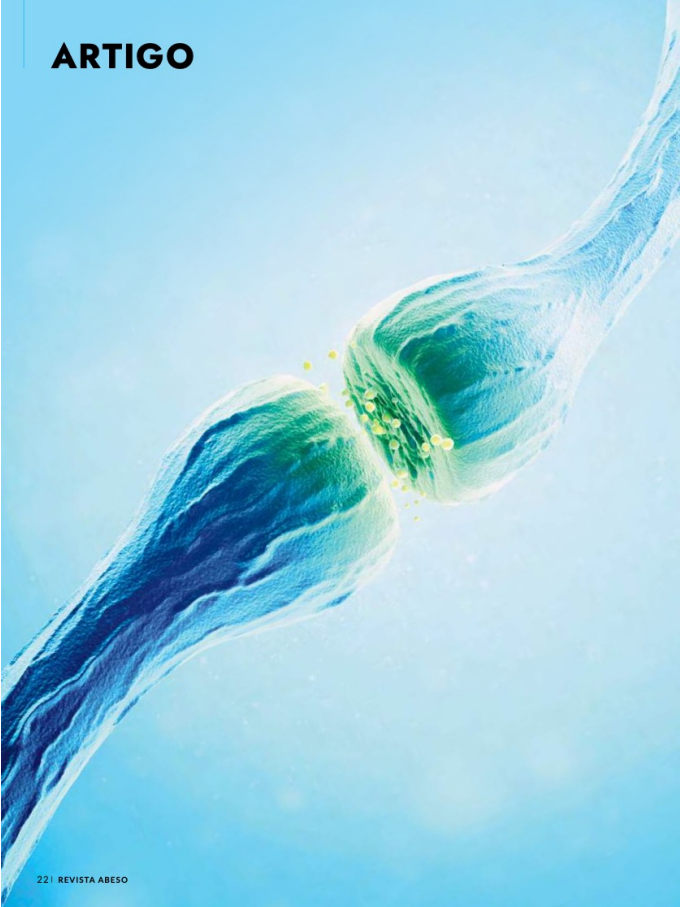
**BULLYING
NA INFÂNCIA**

A importância da avaliação psicossocial na consulta



ESTÁ É UMA
PUBLICAÇÃO
DA ABESO

ARTIGO



OBSIDADE E NEUROPLASTICIDADE

Entenda como o nosso sistema nervoso se adapta ao estado metabólico de excesso de adiposidade, com repercussões na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético

Por Clayton Luiz Dornelles Macedo

A neuroplasticidade, também conhecida como plasticidade neural ou cerebral, é um processo que envolve mudanças estruturais e funcionais adaptativas no cérebro, moldando sua morfologia e sua fisiologia. É a capacidade do sistema nervoso de alterar sua atividade em resposta a estímulos intrínsecos ou extrínsecos, reorganizando sua estrutura, funções ou conexões.

Mecanismos de apoptose, mitofagia, eficácia da transmissão sináptica e reorganização funcional, com adaptações bioquímicas e farmacológicas (vias intracelulares, receptores, proteínas sinápticas), alterações nas redes neuronais (mudanças na conectividade e remodelação dendrítica), bem como a geração de novos neurônios (neurogênese) são responsáveis por essa capacidade. A neuroplasticidade está envolvida na aprendizagem, na memória, no humor, no desenvolvimento e na homeostase do cérebro, no treinamento sensorial e na recuperação de lesões cerebrais.

A obesidade pode ser um exemplo dessas adaptações, com mudanças neuroendócrinas envolvendo diversos mecanismos de neuroplasticidade e sensibilidade hormonal, que se ajustam às alterações do fenótipo metabólico induzido pelo ganho de peso. Essa reprogramação endócrina ajudaria a explicar por que é tão desafiador perder peso, pois significaria ir contra as referências metabólicas endógenas

resultantes de um novo cenário de regulação neuroendócrina.

O ORGANISMO REPROGRAMADO PARA O STATUS DE EXCESSO DE PESO

A fisiologia normal fornece ao organismo a capacidade de armazenar energia como um mecanismo para enfrentar possíveis períodos de fome, frio e doença e se adaptar à falta de aporte energético. No entanto, com o aumento da disponibilidade alimentar, essa capacidade de depósito, inicialmente vital, pode se transformar em uma das principais causas do desenvolvimento da obesidade.

Uma maior capacidade de armazenar energia torna difícil perder peso posteriormente, deslocando o metabolismo a fim de manter ou retornar ao atual ponto de equilíbrio. Essa nova referência central de peso corporal ou de gordura poderia ser explicada por meio de uma neuroplasticidade relacionada aos centros que controlam a ingestão alimentar e o gasto energético, ocorrendo também nos neurônios periféricos e, portanto, impactando nas inervações e na fisiologia dos tecidos. Em consequência, ocorre o acúmulo de estoques excessivos de energia em tecidos mais metabolicamente ativos, em especial o tecido adiposo, os músculos e o fígado.

Por influência genética e de estímulos exógenos, como o aumento da ingestão calórica, o

estilo de vida sedentário ou o uso de medicamentos, esses mecanismos reguladores perdem a capacidade de manter o equilíbrio energético.

Começando pelo sistema nervoso, centros cerebrais hipotalâmicos recebem sinais do sistema digestivo e controlam a ingestão de alimentos. A variação desses sinais agindo centralmente — que incluem grelina, GLP-1, leptina, adiponectina e peptídeo YY — reforçam o caráter neural do metabolismo energético. Mecanismos neurobiológicos de apetite, saciedade e recompensa resultam de uma plasticidade dos neurônios envolvidos em resposta ao status de obesidade.

A abordagem farmacológica hoje eficaz para a obesidade é direcionada ao sistema nervoso, com a utilização de análogos do GLP-1, que apresentam inúmeras ações no SNC, incluindo diminuição do apetite, aumento da saciedade e regulação central do gasto energético.

Pensando no sistema endócrino, tanto a resistência à insulina quanto a resistência à leptina ilustram como o status de excesso de peso reprograma as funções hormonais durante a obesidade, por meio da modificação da interação do controle central do balanço energético com os tecidos-alvo.

Semelhante à neuroplasticidade, as modificações da sensibilidade dos receptores, como os de insulina, indicam uma reprogramação endócrina que faz com que tais receptores

necessitem de estímulos mais intensos. Isso também pode representar a necessidade de maior armazenamento de energia para se adaptar ao estado de obesidade, exigindo mais insulina.

A produção de leptina é aumentada na obesidade. Os receptores de leptina estão disseminados no cérebro (por exemplo, por todo o córtex e hipocampo), sendo que a leptina pode modular os processos de memória, neurogênese, crescimento axonal e sinaptogênese, além das funções hipotalâmicas. Indivíduos com

obesidade geralmente desenvolvem resistência à leptina, o que resulta em um aumento na ingestão de alimentos e na alteração do gasto energético.

A adiponectina também parece ter um efeito neuromodulador protetor e neurogênico, estando reduzida na obesidade. Antes que a obesidade se desenvolva, os sinais de saciedade são fortes o suficiente para limitar a ingestão de alimentos. Mas, uma vez estabelecida a obesidade, a fome se torna "crônica", com sinais de saciedade reduzidos ou ineficientes, levando a um

aumento da ingestão de alimentos e mais armazenamento de energia com menos gasto energético.

Portanto, essa reprogramação é o processo pelo qual os organismos moldam seu fenótipo metabólico como uma adaptação ao novo estado que a obesidade representa em termos de necessidade de aumento da capacidade de ingestão e armazenamento de energia. Essas mudanças no comando neuroendócrino central perpetuam o estado de obesidade, conforme esquematizado na **figura 1**.

FIGURA 1

O estabelecimento da obesidade

Apesar da existência de mecanismos para manter a homeostase energética, esse equilíbrio pode ser quebrado por um estilo de vida não saudável, levando ao aumento de peso. Uma vez estabelecida a obesidade, os mecanismos

de balanço energético são alterados e o cérebro define o aumento do peso corporal como uma nova referência. Isso torna difícil a correção da obesidade, com as vias biológicas resistindo à perda de peso.



OBESIDADE, DIABETES, EXERCÍCIO FÍSICO E NEURODEGENERAÇÃO

As evidências demonstram que a obesidade está associada à redução da função cognitiva, da plasticidade e dos volumes cerebrais e à estrutura cerebral alterada. A resistência à insulina (RI) e à leptina, a redução da adiponectina, o diabetes, o sedentarismo e o envelhecimento são fatores comuns na fisiopatologia da neurodegeneração, conforme esquematizado na **figura 2**.

A alteração da plasticidade cerebral relacionada à obesidade é um problema multifacetado, que pode causar danos permanentes aos indivíduos mesmo em idades precoces, ressaltando a importância de se prevenir e tratar a obesidade desde a infância e a adolescência.

A hiperinsulinemia e a RI induzida pelo ganho excessivo de peso representam uma ligação mecanística potencial entre obesidade, diabetes e doença de

Alzheimer (DA). A inflamação crônica de baixo grau no SNC induzida pela obesidade na meia-idade está associada a um declínio cognitivo progressivo. Isso também interrompe a função mitocondrial, que estimula a produção de espécies reativas de oxigênio.

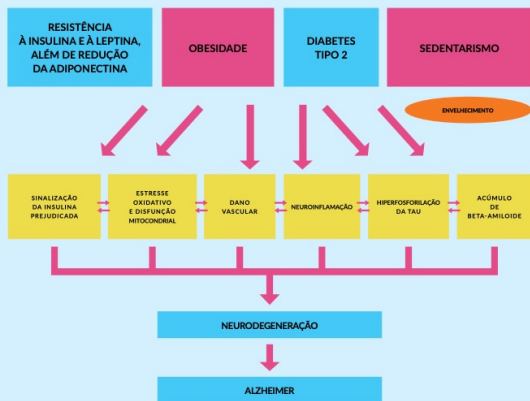
A disfunção mitocondrial do cérebro está ligada ainda a uma condição de obesidade e RI. A mitofagia – autofagia mitocondrial – desempenha um papel significativo na manutenção

FIGURA 2

O impacto das alterações metabólicas no cérebro

Resistência à insulina e à leptina, redução da adiponectina, obesidade, diabetes e sedentarismo contribuem para a neurodegeneração, em combinação com o envelhecimento.

As alterações metabólicas resultantes impactam no cérebro, ocasionando uma disfunção sináptica e promovendo gatilhos impulsioneiros da neurodegeneração.



de um pool mitocondrial saudável e na garantia da função e da sobrevivência neural. A redução da mitofagia, com disfunção mitocondrial, pode gerar o depósito amiloide relacionado à DA.

Como o DM2 compartilha várias características com os distúrbios neurodegenerativos, foi sugerido que diversos medicamentos usados no tratamento desse diabetes teriam benefícios potenciais na DA, incluindo insulina, metformina, sulfoniluréias, glitazonas, inibidores da DPP-4 e, em especial, análogos do GLP-1.

Um estudo clínico com esse último grupo farmacológico, representado pela liraglutida, encontra-se em andamento para avaliação em DA. Em modelos animais, a liraglutida mostrou ser um agente neuroprotetor, com propriedades anti-inflamatórias e capacidade de reduzir apoptose e estresse oxidativo; melhorar a plasticidade sináptica; influenciar as vias celulares de proteção neuronal e função mitocondrial; reduzir a fosforilação de tau; evitar a perda sináptica; diminuir a deposição de amiloide; melhorar a captação cerebral

de glicose e aumentar a proliferação de células progenitoras neuronais, além de prevenir o declínio do metabolismo da glicose no cérebro em pacientes com DA diagnosticada de longa data.

A presença de leptina pode diminuir a produção de amiloide e acelerar a remoção de β -amiloide. Também para a leptina, para a qual se desenvolve resistência durante a obesidade, a sensibilidade dos receptores cerebrais fica reduzida.

A adiponectina tem um efeito benéfico na regulação sináptica e na memória nos casos de DA. Também promove a plasticidade sináptica nessa doença, melhorando a potenciação de longo prazo do hipocampo. A adiponectina aumenta ainda o crescimento de neurônios e a complexidade sináptica, além de melhorar os defeitos de aprendizagem e memória em modelos de DA.

Além de tratar e prevenir a obesidade, o exercício melhora o desempenho físico e cognitivo e a qualidade de vida. No nível neuronal, a atividade física pode aumentar a neurogênese, a neuroadaptação e a

neuroproteção por meio das ações de fatores neurotróficos. Os níveis de irislina e BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), duas das principais miocinas, que são hormônios produzidos pelo músculo, aumentam com a atividade física.

Além disso, começar a se exercitar na juventude é particularmente importante para prevenir a neurodegeneração na velhice.

AS CONCLUSÕES

A obesidade é uma doença crônica complexa, multifatorial, progressiva e que induz importantes alterações na neuroplasticidade, com uma consequente reprogramação de mecanismos neuroendócrinos de regulação do apetite, da saciedade e do gasto energético. Alimentação adequada, exercício físico regular, suporte cognitivo comportamental e medicações que atuem no desequilíbrio endócrino, metabólico e neural secundário ao excesso de peso são o caminho para obtermos melhores resultados no combate à obesidade e suas comorbidades. ↓

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Oliveira BRFV, Neuropsychology J. *J Chem Neuroanat*. 2020;100:101822. doi:10.1016/j.jchemneu.2020.101822.
2. Ferravante CG, Frangou E, Lee SH, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (EAD study). *BMJ Open*. 2020;20(2):e002603. doi:10.1136/bmjopen-2019-025994.
3. Glazner A, Yoshitaka M, St-Amant J. Broken Energy Homeostasis and Obesity Pathogenesis: The Sounding Connections. *J Clin Med*. 2018;7(11):453. doi:10.3390/jcm7110453.
4. Glazner A, Yoshitaka M, St-Amant J. Obesity as a Neuroendocrine Reprogramming. *Metabolism*. 2021;117:1046. doi:10.3390/met11071046.
5. Hargreaves M, Spritt JL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise. *Nat Metab*. 2020;2(9):817-828. doi:10.1038/s42255-020-0251-x.
6. Héting K, Rildler B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(9 Pt 2):243-57. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
7. Izquierdo AG, Cujales AB, Casanueva FF, Carmelo MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? *Nutrients*. 2019;11(11):2704. doi:10.3390/nu11112704.
8. Johansson DE, Knut ND, Hájek Z, Rood JC, Ravussin E, Hill KD. Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2246.
9. Lourenço MY, Frazão RL, de Freitas GB, Zhang H, Kitchavich GC, Ribeiro FC, Gonçalves RA, Clarke JR, Beckman D, Stanislawski A, Herman H, Guerso LA, Firmy-Garcem J, Moller S, Wilcock DM, de Souza JM, Alves-Junior S, Prado VF, Prado MAM, Abumansour JF, Tovar-Mad F, Mattar F, Arancio O, Ferrante ST, De Felice FC. Exercise-linked FNDC5/miR29a encodes synaptic and memory deficits in Alzheimer's models. *Nat Neurosci*. 2019;22(16):175-175. doi:10.1038/s41593-019-0275-4.
10. Kim JY, Banas S, Jeong YJ, Lee JE. Adiponectin: The Potential Regulator and Therapeutic Target of Obesity and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):216419. doi:10.3390/ijms2107216419.
11. Maffei M, Giordano A. Leptin, the brain and energy homeostasis: From an apparently simple to a highly complex neuronal system. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021. doi:10.1007/s11554-021-09636-2.
12. Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Starving Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66. doi:10.3389/fncel.2019.00066.
13. Palanigal L, Ghazalbeh A, Kulk N, et al. Liraglutide Has Anti-Inflammatory and Anti-Amyloid Properties in Streptozotocin-Induced and Safford Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):860. doi:10.3390/ijms22020860.
14. Rizzo MR, Fasano R, Paoletti G. Adiponectin and Cognitive Decline. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2050. doi:10.3390/ijms21062050.
15. Rosenberg MCK, Pedersen BK. *Obesity: Origin and Consequences: The Emerging Role of Myokines* (published correction appears in *Endocr Rev*. 2020;43(4):514-569. doi:10.1093/endo/bwz116).
16. Sa SK, Pisco JA. Obesity and Brain Function: The Brain-Body Crosstalk. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(10):499. doi:10.3390/med56104999.
17. Takazawa S, Mizuta A, Yang L. Exploiting Common Aspects of Obesity and Alzheimer's Disease. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:602360. doi:10.3389/fnhum.2020.002360.
18. Tassinari A, Vitozzi G, Patti M, Ferrito L, Tesei T. Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signaling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):2036. doi:10.3390/ijms17112036.
19. Ursang RM, Klotz JL. The Complex Interactions Between Obesity, Metabolism and the Brain. *Front Neurosci*. 2019;13:513. doi:10.3389/fnfr.2019.00513.
20. Wang C, Chan JF, Ren L, Yan JH. Obesity Reduces Cognitive and Motor Function across the Lifespan. *Neural Plast*. 2016;2016:4172081. doi:10.1155/2016/4172081.
21. Wang M, Hu G, Takamata Y, et al. Importance of adiponectin activity in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2017;148(5):591-600. doi:10.1111/ane.12656.



CLAYTON LUIZ DORNELLES MACEDO
é doutor em Endocrinologia Esportiva e especialista em Medicina do Esporte e do Exercício. É professor de pós-graduação da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), onde também coordena o Núcleo de Endocrinologia, Coordenador do Departamento de Atividade Física da Abeso, é membro do Departamento de Diabetes, Exercício Físico e Esporte da Sociedade Brasileira de Diabetes e presidente da Comissão de Atividades de Ensino em Endocrinologia do Exercício (CTEEE) da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo.