

Nutrição Brasil 2017;16(1):57-62

REVISÃO

Influência da obesidade na bainha de mielina do sistema nervoso central *Influence of obesity on myelin of the central nervous system*

Cristina Camillio*, Ana Carolina Inhasz Kiss**, Débora Cristina Damasceno*

*Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp, Botucatu/SP, **Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências de Botucatu, Unesp, Botucatu/SP

Recebido 28 de outubro de 2016; aceito 15 de dezembro de 2016

Endereço para correspondência: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno, Lab. Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Botucatu_Unesp, Distrito de Rubião Júnior s/n 18618-97 Botucatu SP, E-mail: damascenofmb@gmail.com; Cristina Camillio: criscamillio@yahoo.com.br; Ana Carolina Inhasz Kiss: na.inhasz@gmail.com

Resumo

Obesidade é definida como o acúmulo de gordura anormal ou excessiva que apresenta riscos à saúde. O entendimento e o estudo da obesidade são de grande importância uma vez que essa doença atinge de forma global muitos indivíduos. O controle do balanço entre o consumo de alimentos e o gasto de energia é controlado por áreas do sistema nervoso central (SNC). Por isso, a integridade cerebral é fundamental para que haja um controle eficaz da ingestão de nutrientes. Alterações causadas pela obesidade que levem a alterações no SNC podem causar danos a esse controle. Presente nos neurônios do Sistema Nervoso Central, a mielina é uma substância rica em lipídios e proteínas. A membrana plasmática das células que formam a bainha de mielina é constituída por 70% de lipídios e 30% de proteínas, enquanto as outras membranas possuem 35% de lipídios e 65% de proteínas. Frente à necessidade de investigação sobre os efeitos da obesidade na bainha de mielina nos neurônios do sistema nervoso central, foi realizada uma revisão de literatura.

Palavras-chave: obesidade, bainha de mielina, sistema nervoso central.

Abstract

Obesity is defined as the accumulation of abnormal or excessive fat that presents health risks. The understanding and study of obesity are of great importance since this disease affects many individuals globally. Balance control between food intake and energy expenditure is controlled by areas of the Central Nervous System (CNS). Therefore, brain integrity is critical to effective control of nutrient intakes. Changes caused by obesity leading to changes in the CNS can cause damage to this control. Present in the neurons of the CNS, myelin is a substance rich in lipids and proteins. The plasmatic membrane of cells that form myelin consists of 70% lipids and 30% proteins, while the other membranes have 35% lipids and 65% proteins. Faced with the need for research on the effects of obesity on the myelin sheath in neurons of the central nervous system, we performed a literature review.

Key-words: obesity, myelin, central nervous system.

Introdução

Obesidade é definida como o acúmulo de gordura anormal ou excessiva que apresenta riscos à saúde. É classificada e diagnosticada segundo o Índice de Massa Corporal (IMC). Esse índice é dado por peso em quilogramas dividido por altura em metros ao quadrado. Os resultados obtidos a partir desse cálculo indicam a classificação da pessoa. Índices de IMC abaixo de 18,5 são classificados como “baixo peso”. Indivíduos que tenham IMC com valores entre 18,5 e 24,9 são considerados “normais”. Todos aqueles com valores maiores que 25 tem “sobrepeso”. “Pré-obesos” são os pacientes que estão na faixa de 25-29,9. Aqueles que apresentam índices de 30 a 34,9 são classificados como “Obeso 1”. “Obeso 2” são indivíduos com índices de 35-39,9. Todos que apresentem IMC maior que 40 são considerados “Obesos 3”. O valor considerado ideal está na faixa de 20 a 25 kg/m². O índice IMC é usado somente em adultos [1]. Para crianças, é utilizada a curva de crescimento, instrumento que permite avaliar o crescimento desde o nascimento até os 19 anos. Na avaliação e no monitoramento do

estado nutricional de crianças brasileiras, são utilizados os parâmetros da OMS segundo determinado pelo Ministério da Saúde Nacional [2].

Quatro fatores são apontados como as principais causas da obesidade: a ingestão excessiva de gordura, baixo gasto calórico, acúmulo fácil de gordura ou a dificuldade em queimá-las [1]. Na década de 90, com a identificação do gene expressor de leptina, a influência da genética na obesidade foi comprovada [3]. A leptina é responsável pelo controle da ingestão alimentar. Ela atua em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central promovendo 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. O tamanho da massa de tecido adiposo presente no indivíduo está relacionada à concentração plasmática de leptina. No entanto, indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina. Essa aparente contradição ainda não foi desvendada pois ainda não se tem total entendimento sobre os mecanismos que controlam a ação da leptina [4]. Estima-se que crianças com pais obesos têm cerca de 80% de chance de também se tornar obesos. Esse número cai para 10% entre indivíduos que não possuem nenhum dos pais obesos [5].

O entendimento e o estudo da obesidade são de grande importância uma vez que essa doença atinge de forma global todos os indivíduos. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) sugerem que a incidência da obesidade por todo o mundo mais que dobrou desde 1980. Em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso. Desses, mais de 600 milhões são obesos. No Brasil, o excesso de peso foi diagnosticado em um terço dos adolescentes. Esse número excede em oito vezes a frequência de déficit de peso [6]. Dados do Ministério da Saúde brasileiro apontam a região Sul como a mais crítica. Estima-se que 20% das crianças sejam obesas. Nos Estados Unidos, estima-se que, dos cidadãos entre 20 e 64 anos, 34% dos homens e 55% das mulheres sejam obesas. Estudos mostram que tanto países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos apresentam alta e crescente prevalência de excesso de peso. A incidência da obesidade é maior em áreas urbanas e é influenciada pelo poder aquisitivo da família [1].

A obesidade é uma condição que altera todo o funcionamento do metabolismo. Desse modo, leva a diversas consequências em vários sistemas do corpo. No sistema respiratório, o Índice de Massa Corporal é um fator importante na determinação do volume dos pulmões, na oxigenação e nas mecânicas respiratórias. É sabido também que não apenas pacientes com obesidade severa apresentam essas alterações, indivíduos com obesidade moderada já sofrem dessas consequências [7]. Foi verificado que a capacidade residual funcional e o volume expiratório de reserva dos pulmões diminuem conforme aumenta o peso corpóreo [8]. Além do volume pulmonar, a obesidade causa ainda elevação na resistência da parede torácica, obstruções nas vias aéreas decorrentes da deposição de gordura e perda do tônus da musculatura faríngea [9].

O fígado é outro órgão que sofre diretamente com os efeitos da obesidade. Ele é o órgão central na regulação do metabolismo por meio da ação da insulina. A resistência do fígado à insulina, induzida pela obesidade, é resultado da resistência periférica a esse hormônio. Isso ocorre em função da hiperglicemia e subseqüentes níveis de insulina no sangue [10]. A obesidade tem ainda uma relação diretamente proporcional com a prevalência de esteatose hepática (Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica), que é evidente em pacientes obesos mórbidos [11].

Ligada à resistência à insulina em obesos, o quadro de hipertensão arterial (HA) também é reconhecido e bem documentado. Há indicadores de que a obesidade é um fator de risco independente e importante para a hipertensão. HA em associação à obesidade indica um maior potencial para doenças cardiovasculares que qualquer outro fator de risco isolado [12]. A prevalência da hipertensão chega a dobrar em adultos jovens obesos e é pelo menos 50% maior em adultos entre 40 e 64 anos [13]. Estudos indicam ainda que a obesidade do tipo visceral é a que tem maior associação com a incidência de HA. Esse tipo de obesidade é mais frequente em indivíduos do sexo masculino e por isso eles tem maior chances de desenvolver HA. Além da hipertensão, o quadro de obesidade pode também levar a alterações na coagulação, fibrinólise e aterosclerose [10]. A obesidade também pode causar diversas alterações no sistema reprodutor masculino e feminino [14,15].

Existe relação entre obesidade e o funcionamento do sistema nervoso central. O alimento é uma recompensa natural e por isso há ligação direta entre os sistemas de recompensa do SNC e a ingestão de alimentos. Um indivíduo que se alimenta repetidamente em busca de prazer pode alterar mecanismos de controle de saciedade e de fome [16]. É sabido que alimentos altamente palatáveis ativam as mesmas regiões cerebrais de

recompensa e prazer que são ativadas durante o consumo de drogas [17]. Esse panorama está relacionado ao fato de que, sob certas circunstâncias psicológicas, somos mais propensos a comer certos tipos de alimento do que em outras [18,19].

Psicologicamente, a obesidade também traz consequências para o indivíduo. Estudos mostram que crianças e adolescentes obesos sofrem mais com *bullying* nas escolas e apresentam dificuldades em manter relacionamentos durante toda a vida. A prevalência de depressão entre aqueles que sofrem com a doença é maior do que entre os que não a possuem. Adolescentes obesos têm maiores chances de se tornarem fumantes regulares. Trabalhos menos conclusivos mostram ainda que há relação entre a prevalência da obesidade e o abuso de outras substâncias ilícitas [20].

O controle do balanço entre o consumo de alimentos e o gasto de energia é altamente controlado por áreas do sistema nervoso central (SNC). O tronco encefálico, o hipotálamo e o córtex são os principais componentes responsáveis pelo controle e interpretação dos sinais que chegam do sistema gastrointestinal. No trato gastrointestinal temos importantes quimiorreceptores e mecanorreceptores responsáveis por verificar e informar o encéfalo a respeito da quantidade de nutrientes sendo processadas nele. O estiramento vagal e sensores da mucosa realizam essa função no estômago. No intestino, a colecistoquinina é a principal responsável por essa sinalização. Sinais advindos do fígado, pâncreas e músculos também são enviados ao cérebro informando sobre a disponibilidade de nutrientes. O tecido adiposo também informa o SNC sobre a necessidade de ingerir mais nutrientes ou de diminuir essa ingestão através de diversos sinalizadores. Entre eles, podemos citar a leptina, a interleucina 6, a adiponectina, o fator de necrose tumoral (TNF), entre outros [21].

O sistema nervoso central se forma durante o desenvolvimento embrionário a partir de três vesículas encefálicas primárias e de uma porção do tubo caudal. Esse sistema é composto por encéfalo e medula espinal. Ele tem como função receber e transmitir impulsos, coordenando a relação entre os órgãos e tecidos e a relação corpo – ambiente (gustação, audição, equilíbrio e visão). O encéfalo é dividido entre cérebro, tronco encefálico e cerebelo. Ele é composto por neurônios e células da glia (auxiliadoras). Neurônios recebem e transmitem impulsos nervosos, sendo assim capazes de receber estímulos do meio em que estão inseridos. Esses impulsos se dão por meio de sinapses que ocorrem nos prolongamentos citoplasmáticos presentes nessas células. Por meio do recebimento e da liberação de neurotransmissores, o neurônio consegue se comunicar com o meio. Quando um impulso nervoso atinge a membrana plasmática do receptor, ocorre uma pequena alteração do potencial de membrana. Assim, os canais de cálcio são abertos e esses íons entram na célula, provocando um aumento na sua concentração. Esses eventos caracterizam as sinapses e permitem a troca de informação entre as células. Para facilitar e tornar mais ágil a propagação desses sinais os prolongamentos são mielinizados. Mielina é uma substância rica em lipídios e proteínas. Ela atua como isolante, tornando a transmissão de impulsos mais rápida. A membrana plasmática das células que formam bainha de mielina é constituída por 70% de lipídios e 30% de proteínas, enquanto as outras membranas possuem 35% de lipídios e 65% de proteínas [22].

Muitos estudos demonstram a relação dos efeitos da obesidade no SNC ou das alterações neurológicas levando à obesidade. Entretanto não há evidências dos efeitos da obesidade na bainha de mielina nas células do sistema nervoso central, sendo assim há necessidade da realização de uma revisão de literatura para esclarecimento dessa relação.

Metodologia

Foi realizada uma busca no site da base de dados do *National Center of Biotechnology Information* (NCBI – PUBMED) e, para isso, foram utilizadas as palavras-chave: "Myelin sheath" e "obesity". Não foi estipulado nenhum período de tempo.

Desenvolvimento

Foram obtidos 15 títulos. O mais antigo foi publicado em 1973 e o mais recente é de setembro de 2014. Desses, 3 títulos foram considerados apropriados ao objetivo da busca. Deles, 2 foram considerados bons para a pesquisa e o outro foi desconsiderado para a pesquisa, era intitulado *Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneural microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome* publicado em 2012 [23]. Este artigo não relacionava bainha de mielina com células

do sistema nervoso central. Ele tem como objetivo analisar as diferenças bioquímicas e morfológicas entre os nervos ciáticos de ratos normais e ratos obesos (2 grupos: por deficiência de leptina e por deficiência nos receptores de leptina). Apesar desse artigo nos apresentar resultados interessantes para a diferença entre a espessura da bainha de mielina das fibras do nervo ciático desses 3 tipos de ratos, o autor não investiga quais as alterações nas células do Sistema Nervoso Central.

Os artigos considerados adequados eram intitulados *Diet-induced obesity and low testosterone increase neuroinflammation and impair neural function* [24] e *Brain myelin of genetically obese mice* [25].

O primeiro artigo [24] descreve as interações entre a obesidade e os baixos níveis de testosterona nos índices metabólicos e na saúde neural tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Jayaraman e colaboradores iniciam seu trabalho mostrando um panorama das relações existentes entre obesidade, níveis de testosterona e sistema nervoso central. A testosterona e a obesidade são fatores interativos que regulam uma série de mecanismos no corpo. Por isso, entender que os níveis baixos de testosterona podem ser correlacionados ao aumento de neuropatias é fundamental. Ainda na introdução, os autores nos trazem informações de que a prevalência de obesidade está associada a resultados negativos na saúde neural. Foram realizados estudos *in vivo* e das culturas gliais primárias de ratos do tipo C57BL6 que tinham acesso irrestrito à alimentação. Foram utilizados diversos grupos experimentais. Os animais castrados que receberam testosterona, que foi implantada como cápsula, apresentaram níveis aumentados de testosterona na vida adulta. Os tratamentos dietéticos foram iniciados uma semana após a implantação das cápsulas e depois da realização de exames iniciais de níveis de glicose no sangue e de peso corpóreo. Ao fim dos quatro meses, os ratos foram eutanasiados e tiveram seus cérebros removidos e hemiseccionados. Dentre os resultados, foi verificado que o baixo nível de testosterona e dietas altamente calóricas aumentaram citocinas pró-inflamatórias no cortex e em culturas gliais primárias. Foi investigado também que a sobrevivência dos neurônios, que cresceram em meio as células da glia advindas dos meios com dietas de alta taxa calórica, diminuiu. Além disso, exames mostram que dietas altamente calóricas alteram o crescimento de projeções celulares em número e comprimento. Neurônios que cresceram na glia derivada das dietas altamente calóricas obtiveram menor número de projeções. Os autores concluem que a combinação de testosterona baixa e obesidade pioram vários índices metabólicos e inflamatórios, que podem ser facilmente restaurados com tratamentos à base de testosterona. O estudo falha ao não apresentar dados que nos possibilitassem concluir sobre os efeitos da obesidade isolada no sistema nervoso central [24].

O artigo de Sena *et al.* [25] busca comparar a quantidade de mielina no cérebro de ratos geneticamente obesos em relação aos ratos que não possuem genes para obesidade da mesma espécie. Ratos obesos possuem corpos celulares de neurônios menores em diversas áreas do cérebro e apresentam alterações desde seu 18o dia de vida. Quando comparados com os ratos normais, eles também possuem mais tecido adiposo e defeitos que prejudicam mecanismos que mediam respostas de membranas a hormônios e neurotransmissores. Como o desenvolvimento cerebral, o metabolismo e o controle hormonal são perturbados no início da vida, a produção de mielina pode ser afetada em ratos obesos. Buscando investigar isso, os autores estudaram a mielina. Para tanto, tecido cerebral fresco foi pesado e homogeneizado e a mielina foi purificada e o conteúdo proteico do cérebro e das suspensões de mielina foi determinado. Foi verificado que ratos geneticamente obesos possuíam massa cerebral significativamente menor que aqueles considerados normais. Já a concentração proteica aumentou em ratos obesos. Para a mielina, quando os resultados foram expressos em valores absolutos houve uma diferença significativa entre os conteúdos dos ratos obesos e normais para peso seco (-35%), proteína (-40%) e lipídio (-31%). Os autores afirmaram que o peso reduzido do cérebro dos ratos obesos é consequência da diminuição dos lipídeos. Os valores encontrados nesse estudo para mielina foram similares a outros estudos. Foram sugeridos dois mecanismos como responsáveis pela redução do conteúdo de mielina nos ratos obesos: hipomielinização ou desmielinização. De forma geral, os autores concluíram a obesidade alterou a morfofisiologia das células que formam a bainha de mielina de modo a diminuir a presença do lipídeo [25].

Conclusão

Desta forma, levando em considerando a busca por artigos para esta revisão, houve grande dificuldade em encontrar artigos que mostrasse uma relação de consequência da obesidade sobre o Sistema Nervoso Central, pois muitos artigos descreviam sobre alterações do Sistema Nervoso Central que levam à obesidade. Somente um artigo investigou as consequências da obesidade para a mielina na base de dados estudada. Portanto, fica clara a necessidade de se realizar mais pesquisas para investigar se há relação entre o nível de mielinização das células do sistema nervoso central e o quadro de obesidade, qual a relação existente e os mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Referências

1. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO). Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 3.ed. Itapevi/SP: AC Farmacêutica; 2009.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
3. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Rev Physiol* 2000;62:413-37.
4. Romero CEM, Zanesco A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev Nutr* 2006;19(1):85-91.
5. Marques-Lopes I. Aspectos genéticos da obesidade. *Rev Nutr* 2004;17(3):327-38.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares, 2010 [citado 2016 Oct 24]. Disponível em URL: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/pesquisas/pesquisa_resultados.php?id_pesquisa=25
7. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, Tredici S, Pedoto A, Lissoni A, Gattinoni L. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg* 1998;87(3):654-60.
8. Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2003;130(3):827-33.
9. Zerah F., Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993;103(5):1470-6.
10. Choi S, Snider AJ. Sphingolipids in high fat diet and obesity-related diseases. *Mediators Inflamm* 2015;520618. doi: 10.1155/2015/520618.
11. Feijó SG, Lima JMC, Oliveira MAA, Patrocínio RMV, Moura-Junior LG, Campos AB, Lima JWO, Braga LLBC. The spectrum of non alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients. Prevalence and associate risk factors. *Acta Cir Bras* 2013;28(11):788-93.
12. Kelly RK, Magnussen CG, Sabin MA, Cheung M, Juonala M. Development of hypertension in overweight adolescents a review. *Adolesc Health Med Ther* 2015;6:171-87.
13. Suplicy H. Obesidade visceral, resistência à insulina e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2000;7(2):136-41.
14. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26(6):455-60.
15. Alves MG, Jesus TT, Sousa M, Goldberg E, Silva BM, Oliveira PF. Male fertility and obesity: are ghrelin, leptin and glucagon-like peptide-1 pharmacologically relevant? *Curr Pharm* 2016;22(7):783-91
16. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol*. 2014;5:925.
17. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Baler R. Food and drug reward: overlapping circuits in human obesity and addiction. *Curr Top Behav Neurosci* 2012;11:1-24.
18. Rangel A. Regulation of dietary choice by the decision-making circuitry. *Nat Neurosci* 2013;16(12):1717-24.

19. Weltens N, Zhao D, Van Oudenhove L. Where is the comfort in comfort foods? Mechanisms linking fat signaling, reward, and emotion. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26(3):303-15.
20. Lanza H, Grell C, Chung P. Adolescent obesity and future substance use: Incorporating the psychosocial context. *J Adolesc* 2015;45:20-30.
21. Damiani D, Damiani D. Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med* 2011;9(2):138-45.
22. Marques MJ. Células de Schwann. In: Carvalho HF, Collares-Buzato CB. *Células: uma abordagem multidisciplinar*. Barueri: Manole; 2005. p.250-1.
23. Nowicki M, Kosacka J, Serke H, Blüher M, Spaniel-Borowski K. Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneural microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome. *J Neurosci Res* 2012;90(1):122-31.
24. Jayaraman A, Lent-Schochet D, Pike CJ. Diet-induced obesity and low testosterone increase neuroinflammation and impair neural function. *J Neuroinflammation* 2014;11:162.
25. Sena A, Sarliève LL, Rebel G. Brain myelin of genetically obese mice. *J Neurol Sci* 1985;68(2-3):233-43.