

EFEITOS DE DIETAS HIPERLIPÍDICAS NAS DOENÇAS CRÔNICA-DEGENERATIVAS: REVISÃO DE LITERATURA

Juçara da Cruz Araújo
Yatagan Moreira da Rocha
Larissa Lara de Sousa Avelino
Lailton Oliveira da Silva
Cristhyane Costa Aquino

Centro Universitário Fametro - Unifametro
jucaaraaujo21@gmail.com

Título da Sessão Temática: *Alimento, nutrição e saúde*
Evento: VII Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

RESUMO

Há fortes evidências, que o consumo de dieta hiperlipídica (DH) a longo prazo está associado ao aumento do desenvolvimento de obesidade e diabetes, doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) sistêmicas capazes de afetar o metabolismo cerebral, acarretando em déficits cognitivos. A obesidade e o diabetes mellitus II são reconhecidos como fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, e a condição de resistência à insulina parece ser o elo entre as patologias. O presente trabalho tem como objetivo revisar na literatura os efeitos da dieta hiperlipídica no desenvolvimento de doenças crônicas e neurodegenerativas em diferentes fases da vida. Consiste em uma revisão integrativa, selecionou-se estudos pré-clínicos, na língua inglesa e indexados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO do período de 2015 a 2019. Foram utilizados os descritores “*high fat hippocampus long term*” e “*high fat hippocampus short term*”. Os estudos demonstram que o consumo de dieta hiperlipídica provoca obesidade e resistência à insulina, aumentando o risco de síndrome metabólica. Observa-se que nessas condições, os indivíduos possuem comprometimento cognitivos, como perda de memória e mudanças comportamentais. Fatores como sexo, idade e período de exposição à dieta apresentam mecanismos e alterações distintas, por exemplo, na fase peripuberal há maior risco no desenvolvimento de depressão, enquanto, indivíduos idosos apresentam neurodegeneração acelerada. A multifatorialidade e complexidade do problema indicam que estudos na área são relevantes para identificar a extensão dos efeitos das dietas hiperlipídicas no aumento de doenças crônico-degenerativas.

Palavras-chave: Dieta hiperlipídica, Doença Crônica, Neurodegeneração

INTRODUÇÃO

A combinação de maus hábitos alimentares e diminuição do gasto energético resulta no aumento do ganho de peso e, em consequência, contribui para a obesidade global que é um estado pandêmico, estimado em mais de 2 bilhões de pessoas (PETROV et al., 2015). Há fortes evidências, que o consumo de dieta hiperlipídica (DH) a longo prazo está associado ao aumento do desenvolvimento de obesidade e diabetes, doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) sistêmicas capazes de afetar o metabolismo cerebral, acarretando em déficits cognitivos. Porém, nem todos os indivíduos têm propensões iguais para ganhar peso ou desenvolver complicações secundárias da obesidade. Isto é parcialmente um resultado não só da genética, incluindo o sexo, mas também do tempo no qual um indivíduo é exposto a um ambiente obesogênico (FREIRE-REGATILLO et al., 2019). A obesidade induzida por DH, dieta composta por 45 a 60% de lipídios, têm demonstrado diferentes efeitos relacionados à idade e tempo de duração de exposição à dieta. Durante o período perinatal, a obesidade materna pode predispor distúrbios neurológicos na prole, conduzindo ao envelhecimento patológico do cérebro, principalmente nas estruturas do hipocampo e do córtex pré-frontal (KIM et al., 2018; GLENDINING et al., 2018; WOLFRUM et al., 2018).

O período peripuberal, está associado a prejuízos na aprendizagem dependente do hipocampo e memória. Podendo causar alterações na transmissão sináptica, aumento da captação de glutamato, diminuição da eficácia sináptica e inibição dos mecanismos de plasticidade, tais como N-metil-D-aspartato-mediada. Nesta idade, os animais são mais suscetíveis à depressão, estudos demonstram que tratamentos dietéticos realizados entre o desmame e o início da vida adulta são mais eficientes em termos de danos no hipocampo que os realizados durante o período adulto (SARKER et al., 2018). Em modelos experimentais idosos, a exposição à DH a curto prazo pode causar efeitos deletérios sobre a função cognitiva. Estudos pré-clínicos demonstram que o elevado estado de inflamação sistêmica está associado ao estresse oxidativo, ruptura da barreira hematoencefálica (BHE), ativação microglial e neuroinflamação, conseqüentemente, contribuindo para o surgimento de doenças neurodegenerativas (HAO et al., 2016; VALCARCEL-ARES et al., 2019).

Dentre as doenças neurodegenerativas, a doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio multifatorial relacionado ao envelhecimento. Características marcantes da DA são fosforilação anormal e agregação de proteínas tau, além da resistência à insulina no cérebro

(NUZZO et al., 2015; VAN DER HARG et al., 2015). Sob condições fisiológicas normais, a sinalização da insulina no cérebro medeia a plasticidade e a formação da memória, além disso, o hormônio age na regulação da homeostase da energia periférica (LEBOUCHER et al., 2019). A microvasculatura cerebral desempenha um papel crítico na manutenção da vitalidade e função cerebral, fornecendo nutrientes, oxigênio e hormônios, ao parênquima cerebral, incluindo o hipocampo (FU et al., 2017).

A obesidade e o diabetes mellitus II são reconhecidos como fatores de risco associados ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, e a condição de resistência à insulina parece ser o elo entre as patologias (NUZZO et al., 2015). O presente trabalho tem como objetivo revisar na literatura os efeitos da dieta hiperlipídica no desenvolvimento de doenças crônicas e neurodegenerativas em diferentes fases da vida.

METODOLOGIA

Consiste em uma revisão integrativa, na qual foram selecionados artigos originais de estudos pré-clínicos, na língua inglesa e indexados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO do período de 2015 a 2019. A seleção dos artigos foram realizados no período de julho a agosto de 2019. Primeiramente, foram utilizados os descritores “*high fat hippocampus long term*” (=69) e posteriormente, “*high fat hippocampus short term*” (=28) dividindo-os de acordo com os protocolos de dietas. Foram selecionados pelo título e resumo, utilizando como critérios de inclusão: apenas dietas hiperlipídicas, condições patológicas de obesidade e Alzheimer, a faixa etária e o sexo dos animais. Foram excluídos os estudos com exercício físico e de métodos terapêuticos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Underwood *et al* (2016), expuseram ratos machos e fêmeas jovens a 12 semanas de DH, notaram que ambos os sexos tiveram memória prejudicada e função hipocampal comprometida. Neste estudo, os machos tornaram-se obesos, com glicemia de jejum elevada e tolerância à glicose diminuída, indicativos de síndrome metabólica. Enquanto as fêmeas, por não apresentarem distúrbios sistêmicos, possuem alto risco cognitivo, uma vez que podem permanecer em grande parte assintomáticas em medidas sistêmicas passíveis de serem avaliadas clinicamente.

Krishna *et al* (2016), avaliaram os efeitos da DH em fêmeas jovens. Constataram que a curto prazo (5-6 semanas) a dieta provocou intolerância à glicose e sensibilidade à insulina. O consumo prolongado (33-36 semanas) resultou em um fenótipo obeso caracterizado por aumento da adiposidade visceral, aumento do peso hepático e renal. Devido a obesidade observaram prejuízos na atividade locomotora, neuroquimicamente, houve comprometimento do sistema serotoninérgico, apresentando respostas semelhantes à ansiedade e hiperatividade.

Nos estudos de Freire-Regatillo *et al* (2019), as fêmeas no período peripuberal, expostas à DH a curto prazo (1 semana) não obtiveram aumento significativo de peso corporal. Todavia, aumentaram a ingestão energética, elevando os níveis de mRNA da pró-opiomelanocortina, responsável pelo controle neuroendócrino do peso corporal. Em machos jovens, Vinuesa *et al*, observaram em 1 semana de DH aumento da glicemia e IL1 β plasmática, na qual, foi normalizada no final do experimento, representando uma resposta aguda que é compensada em estágios posteriores. Após 16 semanas, os animais apresentaram dislipidemia, aumento da atividade da fosfolipase A2 associada à lipoproteína (Lp-PLA2), resistência à insulina hepática e inflamação. A neurogênese adulta foi diminuída, apresentando neuroinflamação e resistência à insulina no hipocampo, representado por um fenótipo reativo em células Iba1 + microglia (aumento em número e tamanho) e uma resposta prejudicada à insulina dada pela diminuição dos níveis de Akt fosforilada e aumento dos níveis de fosforilação inibitória do IRS1. As memórias espaciais de curto e médio prazo foram comprometidas e apresentaram comportamento ansioso e depressivo, características relacionadas à doença de Alzheimer.

Kim *et al* (2018), Sarker *et al* (2018) e Glendining *et al* (2018), concordam que a obesidade materna durante o período gestacional provocam predisposição para doenças metabólicas e o riscos de distúrbios neurológicos na prole. Em seus estudos, apontam mudanças significativas na expressão de reguladores epigenéticos no cérebro em desenvolvimento, acarretando em déficits cognitivos, de aprendizagem e de memória na vida adulta, além disso, nota-se comportamento semelhantes à ansiedade. Logo, os filhos expostos à obesidade materna e ao alto consumo de dieta gordurosa durante o desenvolvimento são mais suscetíveis ao desenvolvimento de problemas de saúde mental e comportamentais, como ansiedade, depressão, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e distúrbios do espectro do autismo.

O envelhecimento é caracterizado por intensas mudanças funcionais e anatômicas, na qual perdas de funções ocorrem progressivamente, a exposição a DH pode contribuir negativamente acelerando os processos apoptóticos e a neurodegeneração. Estudos indicam que a administração contínua de DH começando no momento do desmame é suficiente para produzir déficits de memória dependentes de hipocampo (PETROV et al., 2015). Em animais idosos, o consumo a curto prazo, está associado a fosforilação anormal da proteína Tau, aumento da ativação das células da microglia, aumento de sinaptofisina, indicando neurodegeneração por processo inflamatório (LEDREUX et al., 2016; SPENCER et al., 2019; VALCARCEL-ARES et al., 2019). A hiperfosforilação da proteína Tau (p-Tau), juntamente com a agregação de β -amilóide e polimorfismos no gene da apolipoproteína E (apoE) são alterações patológicas relacionadas à via de sinalização de insulina no cérebro, essas condições são marcadores importantes no desenvolvimento da doença de Alzheimer (PETROV et al., 2015; LEBOUCHER et al., 2019; NAKANDAKARI et al., 2019).

Portanto, como apresentado, o consumo de DH ao longo da vida favorece o desenvolvimento de síndrome metabólica que está diretamente relacionado com déficits cognitivos e doenças neurodegenerativas. Os mecanismos diferem-se em relação ao sexo, idade e período de exposição à dieta hiperlipídica. Foi encontrado na literatura um estudo onde a intervenção dietética conseguiu melhorar a tolerância à glicose diminuída, a sinalização de insulina no hipocampo prejudicada e os déficits cognitivos em animais jovens. Sims-Robinson *et al* (2016), conseguiram reverter o fenótipo da obesidade em 8 semanas de intervenção dietética e dentro de 6 semanas recuperaram as deficiências na memória. Em vista disso, a nutrição exerce um papel fundamental na neuromodulação e na neurogênese, antes mesmo do aparecimento de doenças e muito efetivo no tratamento destas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de dietas hiperlipídicas a curto e longo prazo, estão diretamente envolvidas no desenvolvimento de doenças crônicas e neurodegenerativas, os mecanismos costumam variar de acordo com a faixa etária, sexo e período de exposição. A multifatorialidade e complexidade do problema indicam que mais estudos na área são relevantes para identificar a extensão dos efeitos das dietas hiperlipídicas no aumento de doenças crônico-degenerativas.

REFERÊNCIAS

FREIRE-REGATILLO, Alejandra et al. Sex differences in the peripubertal response to short-term high fat diet intake. **Journal of neuroendocrinology**, p. e12756, 2019.

FU, Zhuo et al. Long-term high-fat diet induces hippocampal microvascular insulin resistance and cognitive dysfunction. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 312, n. 2, p. E89-E97, 2016.

GLENDINING, Kelly A.; FISHER, Lorryn C.; JASONI, Christine L. Maternal high fat diet alters offspring epigenetic regulators, amygdala glutamatergic profile and anxiety. **Psychoneuroendocrinology**, v. 96, p. 132-141, 2018.

HAO, Shuai et al. Dietary obesity reversibly induces synaptic stripping by microglia and impairs hippocampal plasticity. **Brain, behavior, and immunity**, v. 51, p. 230-239, 2016.

KIM, Tae-Woon; PARK, Hye-Sang. Physical exercise improves cognitive function by enhancing hippocampal neurogenesis and inhibiting apoptosis in male offspring born to obese mother. **Behavioural brain research**, v. 347, p. 360-367, 2018.

KRISHNA, Saritha et al. Time-dependent behavioral, neurochemical, and metabolic dysregulation in female C57BL/6 mice caused by chronic high-fat diet intake. **Physiology & behavior**, v. 157, p. 196-208, 2016.

LEBOUCHER, Antoine et al. Brain insulin response and peripheral metabolic changes in a Tau transgenic mouse model. **Neurobiology of disease**, v. 125, p. 14-22, 2019.

LEDREUX, Aurélie et al. Detrimental effects of a high fat/high cholesterol diet on memory and hippocampal markers in aged rats. **Behavioural brain research**, v. 312, p. 294-304, 2016.

NAKANDAKARI, Susana Castelo Branco Ramos et al. Short-term high-fat diet modulates several inflammatory, ER stress, and apoptosis markers in the hippocampus of young mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 79, p. 284-293, 2019.

NUZZO, Domenico et al. Insulin resistance as common molecular denominator linking obesity to Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 12, n. 8, p. 723-735, 2015.

PETROV, Dmitry et al. High-fat diet-induced deregulation of hippocampal insulin signaling and mitochondrial homeostasis deficiencies contribute to Alzheimer disease pathology in rodents. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1852, n. 9, p. 1687-1699, 2015.

SARKER, Gitalee; PELEG-RAIBSTEIN, Daria. Maternal overnutrition induces long-term cognitive deficits across several generations. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 7, 2019.

SIMS-ROBINSON, Catrina et al. Dietary reversal ameliorates short-and long-term memory deficits induced by high-fat diet early in life. **PloS one**, v. 11, n. 9, p. e0163883, 2016.

SPENCER, Sarah J. et al. High-fat diet worsens the impact of aging on microglial function and morphology in a region-specific manner. **Neurobiology of aging**, v. 74, p. 121-134, 2019.

UNDERWOOD, Erica L.; THOMPSON, Lucien T. A high-fat diet causes impairment in hippocampal memory and sex-dependent alterations in peripheral metabolism. **Neural plasticity**, v. 2016, 2016.

VALCARCEL-ARES, Marta Noa et al. Obesity in aging exacerbates neuroinflammation, dysregulating synaptic function-related genes and altering eicosanoid synthesis in the mouse Hippocampus: potential role in impaired synaptic plasticity and cognitive decline. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 74, n. 3, p. 290-298, 2018.

VAN DER HARG, Judith M. et al. Neuroinflammation is not a prerequisite for diabetes-induced tau phosphorylation. **Frontiers in neuroscience**, v. 9, p. 432, 2015.

VINUESA, Angeles et al. Juvenile exposure to a high fat diet promotes behavioral and limbic alterations in the absence of obesity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 72, p. 22-33, 2016.

WOLFRUM, Christian; PELEG-RAIBSTEIN, Daria. Maternal overnutrition leads to cognitive and neurochemical abnormalities in C57BL/6 mice. **Nutritional neuroscience**, v. 22, n. 10, p. 688-699, 2019.