

Maria Clara de Oliveira Pereira

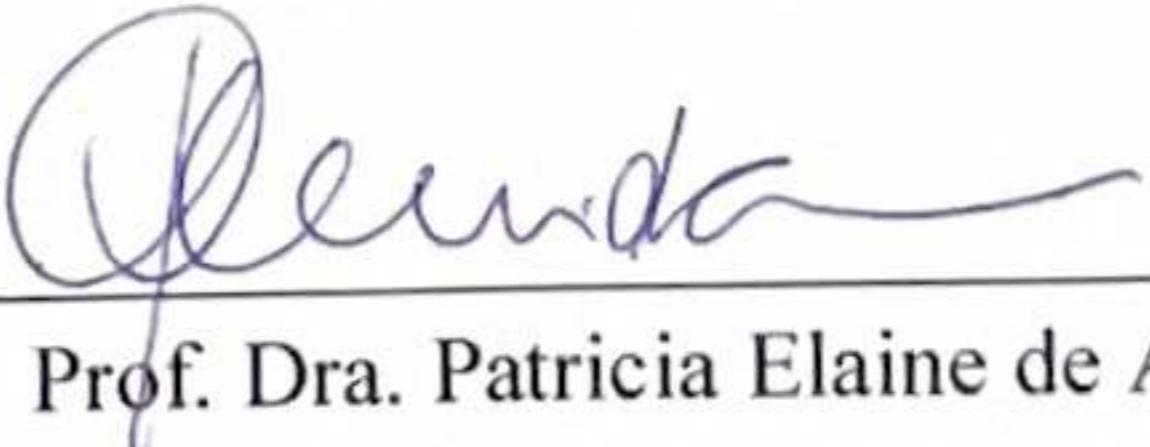
**Os impactos da obesidade na maquinaria mitocondrial hipotalâmica: uma revisão
narrativa**

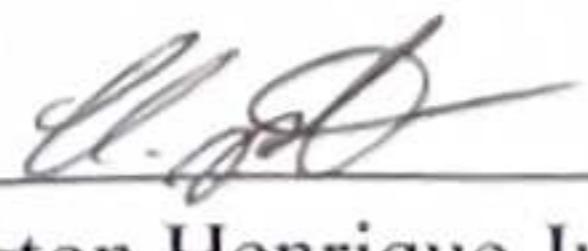
Dissertação apresentada ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas. Área de concentração: Biologia Celular e Molecular.

Aprovada em 05 de Janeiro de 2026.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Claudio Teodoro de Souza - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora


Prof. Dra. Patricia Elaine de Almeida
Universidade Federal de Juiz de Fora


Mestre Wellington Henrique Justo Neto de Matos
Universidade Federal de Juiz de Fora

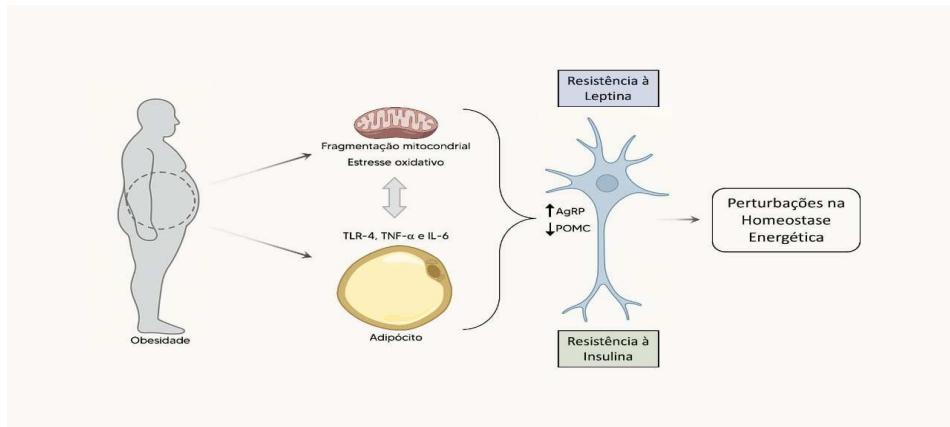
Os impactos da obesidade na maquinaria mitocondrial hipotalâmica: uma revisão narrativa

The impacts of obesity on hypothalamic mitochondrial machinery: a narrative review

Maria Clara de Oliveira Pereira¹

Claudio Teodoro de Souza²

RESUMO GRÁFICO



RESUMO

A obesidade alcançou níveis pandêmicos, afetando mais de um bilhão de pessoas globalmente, e projeta-se um aumento considerável nos próximos anos. Esta doença crônica é um notável disruptor para diversas comorbilidades metabólicas e neurodegenerativas, impondo uma carga substancial aos sistemas de saúde. Fisiologicamente, o tecido adiposo (TA) hipertrofiado, atuando como órgão endócrino, secreta adipocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6), estabelecendo a metainflamação. A sobrecarga de nutrientes e o excesso de ácidos graxos livres (AGLs) levam à disfunção mitocondrial sistêmica. Essa disfunção desregula a dinâmica mitocondrial, resultando na produção excessiva de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e subsequente estresse oxidativo (EO). O hipotálamo, crucialmente dependente de energia para a regulação do metabolismo, é impactado pela obesidade induzida por dieta (OID). A OID provoca disfunção mitocondrial hipotalâmica, caracterizada por EO e alterações na dinâmica, como a atenuação das proteínas de fusão (Mfn1 e Mfn2) e o aumento da proteína de fissão (DRP1). Essa fragmentação mitocondrial, especialmente nos neurônios POMC (anorexígenos), mitiga sua atividade e é um componente importante da resistência à leptina e à insulina. Em suma, a elucidação dessa relação intrínseca entre obesidade, EO, inflamação crônica e desregulação da maquinaria mitocondrial hipotalâmica é fundamental para o desenvolvimento de estratégias eficazes contra as complicações associadas à obesidade.

Palavras-chave: obesidade; disfunção mitocondrial; hipotálamo; metainflamação.

¹ Departamento de Clínica Médica.– Universidade Federal de Juiz de Fora–mariaclara.pereira@estudante.ufjf.br

² Departamento de Clínica Médica.– Universidade Federal de Juiz de Fora– claudio.teodoro@ufjf.br

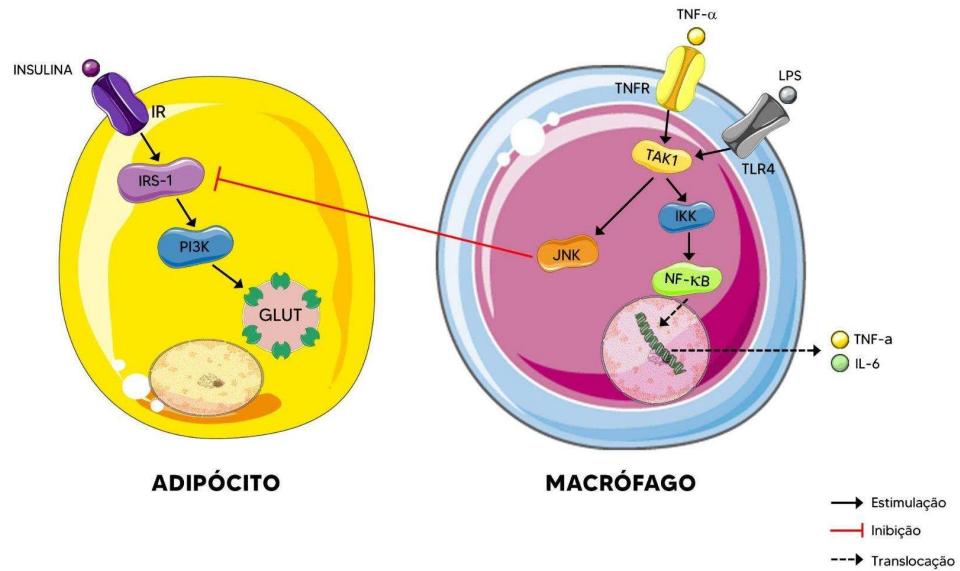
1 INTRODUÇÃO

Levantamento da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2024 revelou que mais de um bilhão de pessoas ao redor do mundo são obesas, representando cerca de 12,5% da população global, ou aproximadamente um em cada oito habitantes do planeta. Nos últimos 50 anos, a prevalência da obesidade aumentou consideravelmente, atingindo níveis pandêmicos (Blüher, 2019). Basicamente todos os países são afetados pelo excesso de peso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$), com alguns países de baixa renda apresentando os maiores aumentos na última década. As projeções para os níveis globais de sobrepeso e da obesidade sugerem que mais de 3 bilhões de adultos poderão ser afetados até 2035, quando comparado com 2,2 bilhões em 2020. Isto reflete um aumento de 42% em 2020 para mais da metade da população mundial daqui a 10 anos. Entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos com excesso de peso, o número aumenta de 22% para mais de 39%, ou seja, 770 milhões até 2035 (Okunogbe et al., 2022). Esse dado é preocupante, pois a obesidade, além de ser uma doença crônica de difícil tratamento, ainda é um disruptor notável para diversas comorbidades metabólicas, cardiovasculares e neurodegenerativas, como dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), alguns tipos de câncer e morte prematura (Freire et al. 2023).

Além dos impactos clínicos, a obesidade impõe uma carga substancial aos sistemas públicos de saúde. No Brasil estima-se que até 2060 o percentual de pessoas obesas chegará a 88,1%, e os custos relacionados à obesidade alcancem cerca de US\$ 218,2, representando cerca de 4,66% do Produto Interno Bruto (PIB) brasileiro (Okunogbe et al., 2022). Conforme relatado no Atlas Mundial da Obesidade de 2023 (World Obesity Federation, 2023), prevenir a obesidade exige um investimento financeiro consideravelmente inferior aos custos de tratamento da doença, especialmente quando essa atinge níveis mais avançados. Com reduções populacionais do IMC, é estimada uma economia de mais de 4 trilhões de dólares aos cofres públicos em 2035, quase 3% do produto interno bruto mundial.

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e apresenta uma patogênese multifatorial, envolvendo fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Este último é especialmente relevante por ser, simultaneamente, o mais determinante para a instalação e agravamento da doença, e o mais facilmente modificável. O tecido adiposo (TA), enquanto órgão endócrino, desempenha um papel central na fisiopatologia da obesidade, sendo responsável pela secreção de adipocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6). Essa produção de citocinas está intimamente relacionada à resistência à insulina (RI), DM2 e outras doenças metabólicas (DE Souza et al., 2021). Um mecanismo que explica como o acúmulo de gordura provoca um estado inflamatório crônico, é a ativação dos receptores Toll-like (TLR), particularmente o TLR4, por lipopolissacarídeos (LPS) de origem bacteriana e dietética (Fonseca, et al. 2023). O LPS se liga ao TLR4 presente na membrana plasmática de células imunológicas (monócitos, macrófagos) e não imunológicas (adipócitos, células endoteliais), e dispara a cascata de diversas vias de sinalização, com destaque para a via do fator de transcrição NF- κ B. A translocação do NF- κ B do citosol para o núcleo promove a ativação de genes que codificam e secretam proteínas envolvidas na resposta inflamatória, tais como o TNF- α e IL-6. Essa secreção desequilibrada de adipocinas contribui para um estado inflamatório crônico, resultado do recrutamento de macrófagos e sua polarização em fenótipo M1, perpetuando a inflamação do TA e o disseminando para outros tecidos, estabelecendo o quadro de metainflamação (Versini, M. et al. 2014).

Figura 1 – Mecanismo de Sinalização Inflamatória em Macrófagos e Inibição da Via de Insulina em Adipócitos



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: O esquema ilustra como a obesidade e o estado inflamatório crônico levam à RI. No adipócito, a insulina ativa a via IRS-1 e PI3K para a translocação de GLUT. No macrófago, estímulos inflamatórios como o LPS (TLR4) e o TNF- α (TNFR) ativam a cascata de sinalização (TAK1, IKK) que resulta na translocação do NF- κ B para o núcleo. O NF- κ B promove a secreção de adipocinas inflamatórias (TNF- α e IL-6). A via inflamatória no macrófago (via JNK) exerce inibição sobre o IRS-1 do adipócito, comprometendo a via da insulina e estabelecendo o quadro de RI.

Além disso, a expansão demasiada do TA provoca alterações estruturais e funcionais, como hipertrofia e hiperplasia, o que leva ao acúmulo de gordura ectópica e ao aumento dos ácidos graxos livres (AGLs) na circulação. Este excesso de AGLs está associado à fragmentação mitocondrial, regulada negativamente pelas proteínas de fusão (MFN1 e MFN2) e positivamente pela proteína de fissão (DRP1). A disfunção nos processos de fusão e fissão resulta em alterações morfológicas mitocondriais, comprometendo a funcionalidade dessa organela. Isso contribui para o acúmulo de substratos lipídicos tanto no meio intra quanto extracelular pelas dificuldades em oxidá-los, cronificando essa condição (Jun et al., 2024). Com a cronificação da inflamação e a disfunção mitocondrial sistêmica, os impactos da obesidade irão se estender para o sistema nervoso central (SNC), que por sua vez é um sistema altamente dependente da energia produzida pelas mitocôndrias para exercer suas funções fisiológicas. (Berdún et al., 2024).

Já é descrito que o SNC, em particular o hipotálamo, é um dos principais reguladores da homeostase da glicose e do metabolismo energético. Diversos núcleos hipotalâmicos vem sendo estudados por sua relevância na regulação do metabolismo energético, em especial o núcleo hipotálamo arqueado (ARC) (Días Castro; Morselli; Claret, 2024). Estudos

demonstram três principais vias envolvidas nas anormalidades encontradas no desenvolvimento da disfunção mitocondrial hipotalâmica induzida por *high fat diet (HFD)*, sendo elas, a inflamação, as anormalidades mitocondriais e o estresse do retículo endoplasmático (RE). Os contatos funcionais das mitocôndrias com outros componentes celulares são muito importantes para a regulação do metabolismo energético. Um exemplo bem conhecido é a associação entre RE e mitocôndrias nas membranas (Cunarro, *et al.*, 2018). Elas são muito importantes para a regulação das funções mitocondriais e celulares, como divisão mitocondrial, apoptose ou gênese de lipídios. Apesar de serem vias muito bem consolidadas, são necessários mais estudos que busquem elucidar quais desses mecanismos são ativados em primeiro momento em resposta ao consumo de uma *HFD*.

2 FUNÇÃO E DINÂMICA MITOCONDRIAL EM CONDIÇÃO FISIOLÓGICA

As mitocôndrias são organelas citoplasmáticas, que, entre outras funções, são responsáveis pela produção de energia (ATP), regulação dos níveis de cálcio intracelular e regulação da apoptose. Sua principal função é gerar energia para o funcionamento correto das células, gerando homeostase em todo o organismo. Ela faz esse processo por meio da fosforilação oxidativa, fazendo uma transferência de elétrons que geram NADH e FADH₂, que posteriormente geram energia na forma de ATP. O conjunto de ajustes na morfologia, quantidade, localização e funcionalidade das mitocôndrias pode ser compreendido como dinâmica mitocondrial. Essa dinâmica é indispensável para o adequado funcionamento das células, o que envolve, por exemplo, produção de energia e outros processos celulares essenciais (Muñoz, *et al.* 2021).

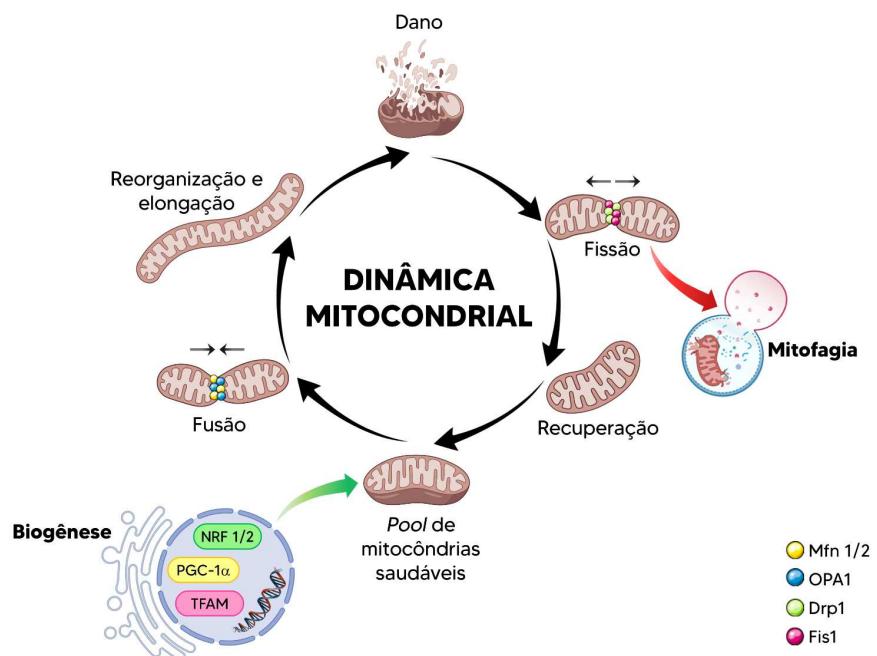
As mitocôndrias contam com quatro regiões: membrana mitocondrial externa (OMM), espaço intermembranas, membrana mitocondrial interna e matriz. Quando ocorre algum sinal de disfunção em alguma região da mitocôndria ela pode sofrer fragmentação em organelas menores, sendo uma eliminação autófágica, que não é seletiva, mas também pode ocorrer de modo seletivo, conhecido como mitofagia, o qual faz parte dos mecanismos de controle de qualidade mitocondrial, sendo importante na preservação da integridade e função dessas organelas (Silva, *et al.* 2024). A mitofagia é iniciada quando alguma mitocôndria sofre algum tipo de dano ou estresse que compromete seu potencial de membrana. Esse processo é mediado principalmente pela via PINK1 (PTEN-induced kinase 1) e Parkin (ubiquitina). Quando a mitocôndria perde seu potencial de membrana, o PINK1 não consegue ser importado para a membrana mitocondrial interna, acumulando-se na membrana mitocondrial externa, esse acúmulo de PINK1 ativa uma cascata de sinalização que recruta a proteína Parkin para a superfície da mitocôndria danificada, esta por sua vez, promove a ubiquitinação de várias proteínas na membrana externa da mitocôndria. Essa ubiquitinação age como um sinal para atrair proteínas adaptadoras da autófagia, como p62 e OPNT (optineurina), que reconhecem as cadeias de ubiquitina na superfície da mitocôndria. Com a ajuda das proteínas adaptadoras, a mitocôndria danificada é envolta por um autófagossomo, que isola a mitocôndria do resto da célula, este autófagossomo se funde a um lisossomo, formando um autolisossomo, no qual as enzimas lisossomais degradam a mitocôndria (Uoselis, *et al.* 2023).

Esse processo de mitofagia de forma apropriada, previne o acúmulo de mitocôndrias danificadas e disfuncionais, mas a mitofagia de forma desregulada pode impactar a quantidade e a função mitocondrial (Ma, *et al.* 2024). Já o processo de fusão mitocondrial, que também é responsável pela dinâmica mitocondrial, funde as mitocôndrias menores em uma organela, e, durante esse processo a membrana mitocondrial externa e a interna se fundem, através de proteínas específicas que garantem uma união segura e controlada das membranas, a fim de evitar danos, o que facilita a troca de conteúdos entre as mitocôndrias. Assim como o processo de mitofagia, o mecanismo de fusão atua de forma a controlar a

qualidade, permitindo que mitocôndrias danificadas ou disfuncionais se misturem com partes saudáveis de outras mitocôndrias, o que diminui o estresse celular e o efeito de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), logo, permite que as mitocôndrias se mantenham dinâmicas e se adaptem a mudanças nas condições da célula (Kim, *et al.* 2018).

O mecanismo de fusão mitocondrial é regulado por um grupo de proteínas GTPases, que são proteínas que hidrolisam o GTP para liberar energia, alguns exemplos dessas proteínas são, Mitofusina 1 e 2 (Mfn1 e Mfn2), localizadas na membrana externa das mitocôndrias, estas por suas vez se ligam em duas mitocôndrias próximas entre si e, utilizando a energia de GTP, promovem a união de suas membranas externas. Já a proteína Opa1 atua na fusão da membrana interna das mitocôndrias, esta também precisa de GTP, para garantir que o conteúdo interno de ambas as mitocôndrias seja compartilhado de forma controlada (Gao, *et al.* 2020).

Figura 2 – Dinâmica Mitocondrial e seu Ciclo de Biogênese, Fusão e Fissão



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: O esquema ilustra o ciclo da Dinâmica Mitocondrial, que envolve a Biogênese, Fusão e Fissão para manter um ciclo de mitocôndrias saudáveis. A Biogênese é o processo de formação de novas mitocôndrias envolvendo fatores como NRF 1/2, PGC-1 α e TFAM. A Fusão é regulada por proteínas GTPases, sendo a Mfn 1/2 responsável pela união da membrana externa e a OPA1 pela fusão da membrana interna, resultando na reorganização e elongação mitocondrial. A Fissão é realizada com a participação da proteína Drp1. Após a Fissão, o ciclo inclui uma fase de Recuperação para retornar ao pool saudável. Mitocôndrias que sofrem danos podem ser direcionadas à Mitofagia para degradação.

A fusão mitocondrial quando ocorre de forma apropriada é extremamente importante devido a vários fatores citados anteriormente como, resistência ao EO, qualidade mitocondrial, entre outras, mas se esse processo estiver desregulado causa vários prejuízos para a célula, podendo estar associado a doenças e ao envelhecimento celular, como disfunção na produção de ATP, o que afeta células que dependem de altas quantidades de energia, por exemplo, neurônios e fibras musculares, acúmulo de mutação, uma vez que células com mutações no mtDNA acumulam-se mais facilmente, pois não conseguem fundir-se com mitocôndrias saudáveis, o que gera aumento do EO e o envelhecimento celular acelerado, fragmentação mitocondrial excessiva, gerando mitocôndrias pequenas e disfuncionais, o que

compromete a funcionalidade celular, aumento da apoptose e vários outros fatores prejudiciais ao organismo (Chen, *et al.* 2023).

Em relação à fissão mitocondrial, é o processo onde uma única mitocôndria se divide em duas ou mais organelas menores, cada uma contendo seu próprio conteúdo e suas próprias membranas, sendo a proteína relacionada à diamina GTPase citosólica 1 (DRP1), o regulador crítico desse processo. A fissão é iniciada quando as mitocôndrias entram em contato com o RE, o qual é crucial para identificar o local de cisão. Nos locais de contato mitocôndria-RE ocorre a fissão, e nestes locais os túbulos do RE envolvem as mitocôndrias, iniciando uma redução do diâmetro mitocondrial (divisão mitocondrial associada ao RE). Posteriormente, o DRP1 é recrutado para os locais de divisão, na OMM, onde se liga aos seus receptores e adaptadores, sendo estes o fator de fissão mitocondrial (Mff), principal receptor que liga a Drp1 à OMM e regula sua atividade, e proteína de fissão (Fis1), que facilita a ancoragem de Drp1 à OMM e promove a formação do complexo de fissão, este complexo é uma estrutura semelhante a um anel que promove a divisão completa das mitocôndrias (Liu, *et al.* 2020).

Essa divisão das mitocôndrias resulta na segregação do conteúdo mitocondrial, logo, esse processo de fissão causa um aumento da diversidade mitocondrial dentro das células, uma vez que promove a redistribuição e reorganização do conteúdo das mitocôndrias, incluindo mtDNA, que durante a fissão, o mtDNA e suas cópias são redistribuídas entre as mitocôndrias resultantes, o que promove uma mistura de conteúdo genético, visto que essas cópias podem variar em termos de mutações e organização, além do mtDNA ocorre reorganização de proteínas, lipídios e outras moléculas, essa diversidade é benéfica pois facilita a adaptação a diferentes demandas de energia celular e resposta a estresse ou danos. Além disso, a fissão quando feita de maneira correta, atua também no controle de qualidade, isolando segmentos mitocondriais danificados ou disfuncionais, que são removidos pela mitofagia (Jun, *et al.* 2024).

3 DISFUNÇÃO E DINÂMICA MITOCONDRIAL NA OBESIDADE

A obesidade é marcada pelo desequilíbrio entre consumo e dispêndio de energia, sendo assim é evidente que a mitocôndria, principal organela envolvida no metabolismo energético, tenha importante participação na fisiopatologia dessa doença. Na obesidade, o funcionamento mitocondrial é comprometido, evidenciado pela redução da biogênese, desarranjos no ciclo mitofagia-autofagia, perda de conteúdo proteico mitocondrial e atenuação da atividade enzimática, resultando no acúmulo de mitocôndrias defeituosas (Silva *et al.* 2024). O principal mecanismo para a disfunção mitocondrial na obesidade parece ser a hiperatividade imposta à organela devido ao excesso de oferta energética. A sobrecarga de nutrientes, característica da obesidade, pode desregular os processos dinâmicos de fusão, fissão, biogênese e mitofagia, resultando em produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ERO), culminando em estresse oxidativo (EO) e comprometimento da função mitocondrial (Casanova *et al.*, 2023, Li *et al.*, 2023, Todosenko *et al.*, 2023).

Como dito anteriormente, o acúmulo excessivo de lipídios nos adipócitos leva ao aumento da oxidação mitocondrial de ácidos graxos. Esse processo, através do ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), resulta no aumento de acetil coenzima A e na produção de NADH e FADH₂. Consequentemente, há mais elétrons liberados para a cadeia de transporte de elétrons (ETC) nas mitocôndrias, dos quais alguns escapam da cadeia, formando EROs. Em abundância, essas EROs superam a capacidade de defesa antioxidante, culminando no EO, que danifica as mitocôndrias e compromete sua função na fosforilação oxidativa (Pankaj Prasun, 2020, Casanova *et al.*, 2023, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024, Xia *et al.*, 2024). Adipócitos hipertrófios, submetidos ao EO e à hipóxia tecidual na obesidade, resultam em inflamação sistêmica crônica. Eles expressam marcadores de estresse

reconhecidos por linfócitos CD8 e células natural killer (NK). Estes, através da produção de interferon- γ , ativam macrófagos M1, que secretam mediadores pró-inflamatórios como IL-6 e TNF- α , iniciando a inflamação.

Todas as células podem ser impactadas por essas perturbações, de forma que a disfunção mitocondrial provoca maior produção de EROS e leva à metainflamação. A RI, frequentemente observada em indivíduos obesos, está intimamente ligada à disfunção mitocondrial. A incapacidade das mitocôndrias em oxidar ácidos graxos e a redução na biogênese mitocondrial contribuem para o acúmulo de lipídios intracelulares, exacerbando a RI e facilitando o desenvolvimento do DM2. Além disso, nos miócitos do músculo esquelético, o excesso de AGLs e a disfunção mitocondrial resultam no acúmulo de lipídios que favorecem o estabelecimento do quadro de RI, como a ceramida. Já nas células B pancreáticas, a apoptose é induzida pelo EO causado pela hiperglicemia crônica, potencializando a progressão da RI para o DM2 (Prasun, 2020; Cojocaru *et al.*, 2023). Foi demonstrada a alteração do processo de mitofagia em pacientes obesos e diabéticos, que se refere à remoção de mitocôndrias disfuncionais. Nesses pacientes, observa-se uma maior autofagia devido ao aumento de mitocôndrias danificadas comparado aos pacientes saudáveis (Namkoong, *et al.*, 2018).

Ademais, em estudos experimentais foi observado aumento da fissão e redução das taxas de fusão mitocondrial como resultado de Drp1 regulado positivamente e Mfn1 regulado negativamente, respectivamente. Uma pesquisa com modelo de obesidade induzida por dieta (OID) observou que animais alimentados com essa dieta apresentavam, no tecido renal, um número maior de mitocôndrias em relação aos animais saudáveis, indicando possíveis desarranjos no ciclo fusão-fissão. Apesar do número maior de organelas, elas eram menores e com capacidade oxidativa reduzida, além de apresentarem outras alterações deletérias como maior geração de EROS e maior permeabilidade de membrana, viabilizando o extravasamento do citocromo c ao citoplasma, onde ativa a via das caspases, causando descontrole na resposta apoptótica. Tanto em células do córtex renal, quanto em mitocôndrias isoladas, a proteína 1 associada à dinâmica (Drp1), mediador crítico da fissão mitocondrial, estava substancialmente aumentada em resposta à HFD, o que foi relacionado à reduções nas taxas de filtração glomerular, lesões e insuficiência renal, e quadros graves de nefropatia (Sun *et al.*, 2020). Os efeitos deletérios apresentados são revertidos com a perda de peso e redução de adiposidade, tanto por intervenções no estilo de vida como exercício e dieta, quanto por intervenção cirúrgica (cirurgia bariátrica) (Breininger *et al.*, 2019).

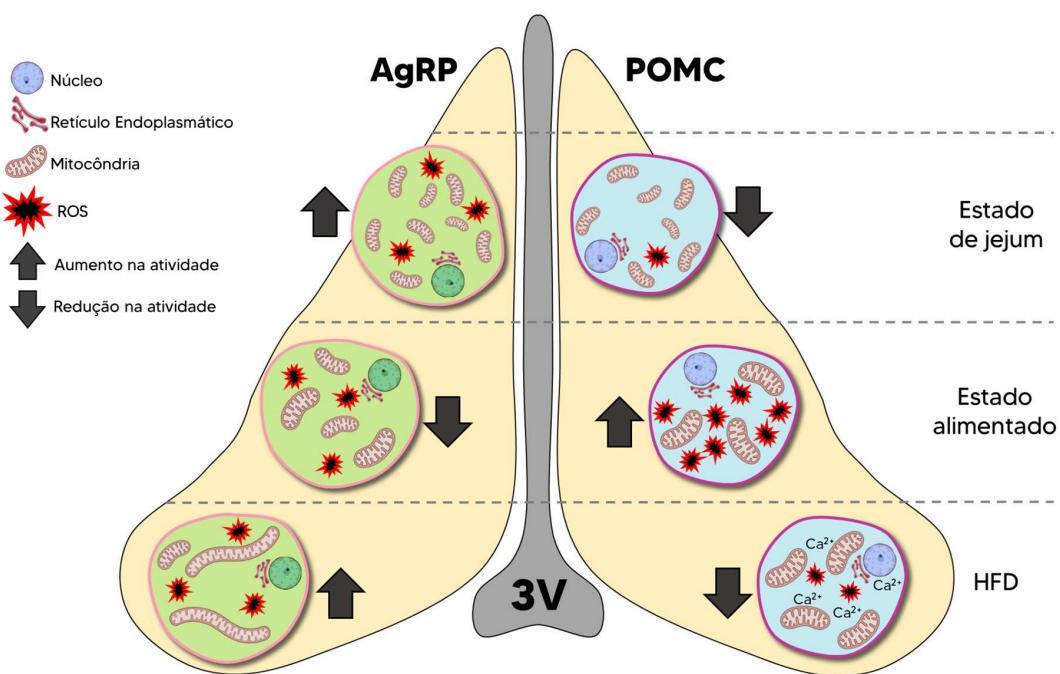
4 DINÂMICA MITOCONDRIAL NO HIPOTÁLAMO: FISIOLÓGICA E PATOLÓGICA

O hipotálamo está posicionado na base do cérebro, próximo a barreira hematoencefálica (BHE), e está perfeitamente preparado para monitorar, processar e transmitir informações ambientais aos órgãos periféricos (Kim, *et al.*, 2019). Diversos núcleos hipotalâmicos são descritos na literatura por seus papéis na regulação do metabolismo, sendo eles o ARC, ventromedial (VMH), paraventricular, dorsomedial e a área hipotalâmica lateral, esses núcleos trabalham coletivamente para que haja uma resposta a sinais metabólicos. O sistema da melanocortina que ocorre dentro do ARC, é fundamental para o metabolismo energético, realizando conexões neuroendócrinas nas quais os hormônios periféricos como leptina e insulina atuam sinalizando quatro populações neuronais especializadas do ARC, sendo elas: neurônios anorexígenos como pró-ópiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), e neurônios orexígenos que expressam a proteína relacionada à Agouti (AgRP) e os neurônios que expressam o neuropeptídeo Y (NPY), possibilitando a conexão entre ingestão alimentar e gasto de energia (Seong J *et al.*, 2019).

Nesse contexto, a captação e o metabolismo da glicose nos neurônios do hipotálamo são cruciais para a regulação da homeostase sistêmica da glicose. A relação entre a dinâmica mitocondrial hipotalâmica e o metabolismo da glicose tem se mostrado mais profunda do que se pensava: neurônios hipotalâmicos especializados possuem uma alta densidade de mitocôndrias, sendo criticamente dependentes da energia produzida pela fosforilação oxidativa mitocondrial para realizar suas funções vitais (Jin & Diano, 2018). Contudo, pesquisas mostram que pacientes com obesidade apresentam uma capacidade prejudicada de gerar energia cerebral após um aumento nos níveis de glicose no sangue, sugerindo que seus cérebros não conseguem produzir energia adequadamente devido a um transporte disfuncional de glicose ou a uma síntese de energia reduzida na respiração mitocondrial (Wardzinski, et al., 2018).

O VMH possui neurônios que expressam o fator esteroidogênico 1 (SF1), uma subpopulação crucial para a detecção da glicose e a resposta contra regulatória à hipoglicemia. Esses neurônios sensíveis à glicose desempenham um papel chave na regulação da liberação de insulina e nas respostas contra regulatórias. Em nível de mecanismo intracelular, a administração de glicose promove a fissão mitocondrial nos neurônios do VMH, um processo dependente da ativação DRP1 e mediado pela proteína desacopladora 2 (UCP2) (Toda et al., 2016). Dessa forma, a fissão mitocondrial regulada pela UCP2 é fundamental para a atividade neuronal e o controle periférico da glicose. Adicionalmente, o VMH pode influenciar indiretamente o efluxo simpático e a regulação da homeostase da glicose, projetando-se em outros neurônios hipotalâmicos, como os neurônios POMC do ARC (Jin & Diano, 2018).

Figura 3 – Regulação do Metabolismo Energético pelos Neurônios AgRP e POMC do Hipotálamo em Diferentes Estados Metabólicos



Fonte: Elaborado pelo autor.

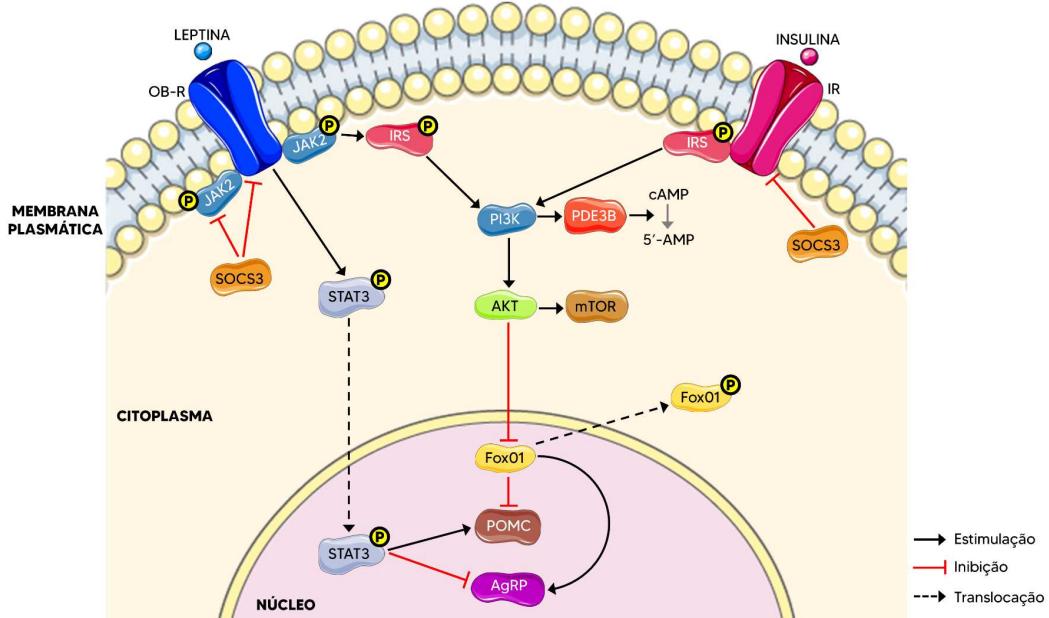
Nota: O esquema ilustra a atividade e as alterações morfológicas nas mitocôndrias e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs/ROS) nos neurônios AgRP (orexígenos) e POMC (anorexígenos) do ARC, em resposta a diferentes estados metabólicos. As mitocôndrias presentes nesses neurônios possuem alta densidade e são críticas para a função neuronal e a regulação da homeostase sistêmica da glicose. No estado de jejum, os neurônios AgRP apresentam aumento na atividade e maior produção de ROS e mitocôndrias alongadas, enquanto os neurônios POMC apresentam redução na atividade, menos ROS e mitocôndrias mais fissadas. No

Estado alimentado, os neurônios AgRP reduzem sua atividade e ROS, e os neurônios POMC demonstram aumento na atividade, com maior fragmentação mitocondrial e aumento de ROS. Já na condição de dieta rica em gordura (HFD), os neurônios AgRP demonstram aumento na atividade, e os neurônios POMC exibem redução na atividade, com acúmulo de Ca^{2+} no RE e pouca presença de mitocôndrias. Estas populações neuronais são cruciais para a conexão entre ingestão alimentar e gasto de energia.

Conforme o estado nutricional do organismo, a leptina e a insulina são secretadas pelo TA e pelo pâncreas, respectivamente. Estes hormônios circulam pela corrente sanguínea e atravessam a BHE e ligam-se aos receptores de leptina e de insulina presentes nos neurônios AgRP/NPY e POMC (Seong, J. et al., 2019). A insulina, ao ligar-se ao receptor de insulina (IR), ativa a via da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) para inibir a proteína forkhead box O1 (FoxO1). A FoxO1 é um fator de transcrição que atua como ativador do promotor AgRP, mas atua como repressor do promotor da POMC (Seong, J. et al., 2019). Do mesmo modo, a ligação da leptina ao receptor da leptina (ObR/LepR) ativa a Janus quinase (JAK) e transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT), levando à ativação do fator de transcrição STAT3 e subsequente expressão do gene POMC. A POMC é posteriormente clivada e liberada na sua forma ativa, α -MSH, que ativa os receptores de melanocortina a jusante (MC3R / MC4R) para suprimir a alimentação e aumentar o gasto de energia.

Em condições de balanço energético negativo, quando os níveis de glicose diminuem e os de grelina aumentam, os neurônios NPY/AgRP são ativados, enquanto os neurônios POMC são inibidos. Isso estimula a sensação de fome e aumenta o metabolismo lipídico nos tecidos periféricos. Durante esse estado, a β -oxidação de ácidos graxos (AG) fornece combustível contínuo para os neurônios NPY/AgRP. A proteína quinase ativada por AMP (AMPK) que sistematicamente está associada a biogênese mitocondrial, no hipotálamo também irá cumprir um papel importante na regulação da alimentação, impulsionando os efeitos da grelina em neurônios NPY/ AgRP, aumentando a atividade da carnitina O-palmitoiltransferase 1, isoforma muscular (CPT1-M) no hipotálamo, que irá induzir a captação mitocondrial de AG (Jin & Diano, 2018). Após a alimentação, os níveis de glicose e leptina aumentam, ativando os neurônios POMC e promovendo a saciedade. A detecção de glicose é fundamental para a ativação desses neurônios (Yang, et al., 2022).

Figura 4 – Vias de Sinalização da Leptina e da Insulina em Neurônios Hipotalâmicos e a Regulação da Ingestão Alimentar



Fonte: Elaborado pelo autor.

Nota: O esquema ilustra as vias intracelulares ativadas pela leptina e pela insulina nos neurônios do hipotálamo, que controlam o metabolismo energético e a ingestão alimentar. A leptina, secretada pelo TA, e a insulina, secretada pelo pâncreas, circulam e se ligam aos seus receptores (OB-R e IR) na membrana plasmática dos neurônios POMC e AgRP. A ligação da insulina a IR ativa a via da PI3K e AKT, que inibe o fator de transcrição Fox01. O Fox01 atua como ativador do promotor AgRP, mas como repressor do promotor POMC. A ligação da leptina ao OB-R ativa a JAK2 e STAT3. A ativação do STAT3 (que transloca para o núcleo) leva à expressão do gene POMC, promovendo a saciedade. Ambas as vias são reguladas pelo SOCS3, que atua como um inibidor negativo, e por outras moléculas como a mTOR e a PDE3B. A ativação dos neurônios POMC e a inibição dos neurônios AgRP (ativados em condições de balanço energético negativo) são cruciais para a supressão da alimentação e o aumento do gasto de energia.

A obesidade induzida por dieta (OID) causa uma perturbação na homeostase mitocondrial. Estudos em ratos demonstram que a OID produz um aumento da produção de EROS e disfunção mitocondrial no hipotálamo. Isso ocorre porque a ingestão excessiva de nutrientes sobrecarrega o processo de oxidação de substratos nas mitocôndrias, culminando na produção exacerbada dos subprodutos do metabolismo aeróbico e superando a capacidade das principais enzimas antioxidantes, contribuindo para a instalação e agravamento do EO. Nesse estado, a atividade dos neurônios POMC e AgRP é suprimida levando um desbalanço no controle da ingestão de alimentos (Cunarro, et al., 2018).

Essa sobrecarga metabólica e o EO causam alterações profundas na dinâmica mitocondrial, incluindo a atenuação da síntese de proteínas mfn1 e mfn2 e o aumento das proteínas DRP1, reforçando o padrão disfuncional das mitocôndrias e fomentando a produção excessiva de EROS (Xu et al., 2025).

Há algum tempo é definido que essa deterioração não se limita à disfunção mitocondrial direta, ela também age como um sinal de alerta para as células. O acúmulo de EROS provoca a ativação de quinases pró-inflamatórias, como a IκB quinase (IKK) e a c-Jun N-terminal quinase (JNK). A ativação dessas vias, por sua vez, leva à resposta dos fatores de transcrição nuclear NF-κB e AP-1. Evidências mostram que a via pró-inflamatória NF-κB desempenha um papel crucial na indução de inflamação cerebral patológica, ativada pelo EO proveniente de distúrbios metabólicos relacionados à supernutrição (De Souza et al., 2005).

A inflamação crônica em decorrência da manutenção da supernutrição, mediada pela via NF-κB, afeta diretamente a função neuronal. O TNF- α , uma citocina produto da ativação de NF-κB, é capaz de estimular a GTPase OPA1, uma importante proteína de fusão mitocondrial nos neurônios POMC de camundongos obesos. Isso gera um aumento inicial no tamanho das organelas e impulsiona a atividade neuronal, inibindo a fome como um mecanismo compensatório. Entretanto, essa é uma alteração aguda. A exposição contínua a altos níveis de TNF- α leva as mitocôndrias a se tornarem disfuncionais, e os neurônios POMC têm sua atividade anorexígena mitigada. Esse processo é um componente importante da resistência à leptina e à insulina (Dionysopoulou, et al., 2021). Hammerschmidt e colaboradores (2023) reforçam essa ideia, demonstrando que camundongos com OID apresentavam uma considerável fragmentação mitocondrial nos neurônios POMC após 8 semanas, o que resultou em resistência local à leptina e insulina e prejuízos no metabolismo sistêmico da glicose.

Essa fragmentação característica da disfunção mitocondrial, se relaciona diretamente com a atividade da Mfn1 que vem ganhando maior notoriedade por, além de ser uma proteína chave da fusão mitocondrial, atuar como um sensor energético nos neurônios POMC e influenciar o metabolismo sistêmico da glicose, desempenhando um papel fundamental no controle central da liberação de insulina. Animais *knockout* para Mfn1 neuronal tiveram prejuízos na detecção central de glicose, perturbações na secreção de insulina estimulada por glicose e alterações no metabolismo glicolítico, indicando a importância da fusão mitocondrial na homeostase da glicose mediada por POMC (Erdogan et al., 2025). A Mfn2, também se encontra diminuída em um cenário de obesidade, e além de contribuir para o aumento de densidade mitocondrial, altera a rede de comunicação mitocôndria-RE, levando ao estresse do RE, e prejudicando o controle de Ca²⁺ intracelular. Em camundongos *knockdown* Mfn2 em neurônios POMC, foi observado um aumento da resistência a leptina, hiperfagia e redução do gasto energético (Haigh et al., 2020).

Outras proteínas importantes para a dinâmica mitocondrial também apresentam alterações em resposta à supernutrição que irão impactar no balanço energético, como a Drp1, que também atua como um mediador para a RI. Estudos mostraram que, ao inibir a DRP1, foi possível reverter a RI causada pela *HFD* e que, ao ativar a DRP1 em ratos saudáveis, foi induzida a RI, imitando o efeito da dieta, além de impactar a resposta dos neurônios POMC à glicose resultando na redução do gasto energético e o aumento do ganho de peso (Haigh et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, esta revisão destaca a relação intrínseca entre obesidade e disfunção mitocondrial hipotalâmica, elucidando mecanismos centrais como o estresse oxidativo, a inflamação crônica de baixo grau (metainflamação) e a desregulação da dinâmica mitocondrial. Ficou evidente que o tecido adiposo, ao atuar como órgão endócrino, secreta adipocinas inflamatórias que, somadas à sobrecarga de nutrientes, culminam em uma disfunção sistêmica que atinge o sistema nervoso central.

Especificamente no hipotálamo, a obesidade induzida por dieta provoca um desequilíbrio crítico na maquinaria mitocondrial, caracterizado pelo aumento da fissão (mediada pela proteína Drp1) e pela redução da fusão (atenuada pelas proteínas Mfn1 e Mfn2). Essas alterações morfológicas e funcionais afetam predominantemente os neurônios POMC, mitigando sua atividade anorexígena e contribuindo para a resistência à insulina e à leptina, o que perpetua o ciclo de ganho de peso e descontrole energético.

Dessa forma, busca-se não apenas consolidar as evidências sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, mas também enfatizar a urgência de intervenções terapêuticas

que visem restaurar a saúde mitocondrial hipotalâmica. Estratégias que modulem a plasticidade mitocondrial e reduzam o estresse oxidativo apresentam-se como caminhos promissores para combater as complicações metabólicas e neurodegenerativas associadas à obesidade. A compreensão aprofundada desses processos moleculares é, portanto, fundamental para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes no manejo dessa pandemia global.

REFERÊNCIAS

ADEBAYO, MARY, et al. “Mitochondrial Fusion and Fission: The Fine-Tune Balance for Cellular Homeostasis.” *The FASEB Journal*, vol. 35, no. 6, 28 May 2021, <https://doi.org/10.1096/fj.202100067r>.

ANTON, S. D. et al. Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesidade (Silver Spring, Md.)*, v. 26, n. 2, p. 254-268, 2018.

ANTON, S. D. et al. The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1500, 30 jun. 2019.

BERDÚN, R. et al. High-Fat Diet-Induced Obesity Increases Brain Mitochondrial Complex I and Lipoxidation-Derived Protein Damage. *Antioxidants*, v. 13, n. 2, p. 161–161, 26 jan. 2024.

BLÜHER, M. Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 15, n. 5, p. 288–298, 27 fev. 2019.

BRISCOE, JAMES, AND OSCAR MARÍN. “Looking at Neurodevelopment through a Big Data Lens.” *Science*, vol. 369, no. 6510, 17 Sept. 2020, <https://doi.org/10.1126/science.aaz8627>.

BROCCHI, A. et al. Effects of Intermittent Fasting on Brain Metabolism. *Nutrients*, v. 14, n. 6, p. 1275, 17 mar. 2022.

CANTÓ, C.; AUWERX, J. Targeting Sirtuin 1 to Improve Metabolism: All You Need Is NAD+? *Pharmacological Reviews*, v. 64, n. 1, p. 166–187, 21 nov. 2011.

CHEN, D. et al. A high-fat diet impairs mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and the respiratory chain complex in rat myocardial tissues. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 119, n. 11, p. 9602–9602, set. 2018.

CHEN, WEN, et al. “Mitochondrial Dynamics in Health and Disease: Mechanisms and Potential Targets.” *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 8, no. 1, 6 Sept. 2023, pp. 1–25, <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01547-9>

CHO, Y. et al. The Effectiveness of Intermittent Fasting to Reduce Body Mass Index and Glucose Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 10, p. 1645, 2019.

CUNARRO JUAN, et al. "Hypothalamic Mitochondrial Dysfunction as a Target in Obesity and Metabolic Disease." *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, 31 May 2018, <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00283>. Accessed 16 Jan. 2021.

DABRAVOLSKI, S. A. et al. The role of mitochondrial DNA mutations in cardiovascular diseases. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 2, p. 952, 2022.

DE MELLO, A. H. et al. Mitochondrial dysfunction in obesity. *Life Sciences*, v. 192, p. 26–32, 1 jan. 2018.

TEPHAVAL, Oms/chadin. Demência pode afetar 78 milhões de pessoas até 2030, diz OMS. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2022/10/1804302>>. Acesso em: 2 dez. 2025.

DEPEINT, F. et al. Mitochondrial function and toxicity: Role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chemico-Biological Interactions*, v. 163, n. 1-2, p. 94–112, out. 2006.

DE SOUZA, Cláudio T. et al. Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology*, v. 146, n. 10, p. 4192–4199, 2005.

DIONYSOPOULOU, S. et al. The Role of Hypothalamic Inflammation in Diet-Induced Obesity and Its Association with Cognitive and Mood Disorders. *Nutrients*, v. 13, n. 2, p. 498, 1 fev. 2021.

DONG, T.A.; SANDRESSA, P.B.; DHINDSA, D.S.; et al. Jejum intermitente: um padrão alimentar saudável para o coração?. *Am J Med.*, v. 133, v. 8, p. 901-907, 2020.

DUAN, W. et al. Reversal of Behavioral and Metabolic Abnormalities, and Insulin Resistance Syndrome, by Dietary Restriction in Mice Deficient in Brain-Derived Neurotrophic Factor. *Endocrinology*, v. 144, n. 6, p. 2446–2453, 1 jun. 2003.

EL-HATTAB, A. W.; SCAGLIA, F. Disorders of carnitine biosynthesis and transport. *Molecular Genetics and Metabolism*, v. 116, n. 3, p. 107–112, nov. 2015.

ERDOGAN, Cihan Suleyman et al. Fam163a knockdown and mitochondrial stress in the arcuate nucleus of hypothalamus reduce AgRP neuron activity and differentially regulate mitochondrial dynamics in mice. *Acta physiologica (Oxford, England)*, v. 241, n. 4, p. e70020, 2025.

FENG, J. et al. Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacological Research*, v. 177, p. 106114, mar. 2022a.

FREIRE, G. P. A. et al. Obesidade e sua relação com fatores de risco para doenças cardiovasculares na população brasileira, uma revisão integrativa. *CONTRIBUCIONES A LAS CIENCIAS SOCIALES*, v. 16, n. 11, p. 27295–27302, 23 nov. 2023.

GAO, SONG, AND JUNJIE HU. "Mitochondrial Fusion: The Machineries in and Out." *Trends in Cell Biology*, vol. 31, no. 1, 1 Jan. 2021, pp. 62–74,

www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0962892420301884,
<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.09.008>.

GENARO, P. DE S.; SARKIS, K. S.; MARTINI, L. A. O efeito da restrição calórica na longevidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 53, n. 5, p. 667–672, jul. 2009.

GIACOMELLO, M. et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 21, n. 4, p. 204–224, 18 fev. 2020.

HAIGH, J. L.; LAURYN E. NEW; FILIPPI, B. M. Mitochondrial dynamics in the brain are associated with feeding, glucose homeostasis, and whole-body metabolism. *Frontiers in endocrinology*, v. 11, 2020.

HAMMERSCHMIDT, P. et al. CerS6-dependent ceramide synthesis in hypothalamic neurons promotes ER/mitochondrial stress and impairs glucose homeostasis in obese mice. *Nature communications*, v. 14, n. 1, p. 1–22, 2023.

HERNÁNDEZ-CAMACHO, J. D. et al. Coenzyme Q10 Supplementation in Aging and Disease. *Frontiers in Physiology*, v. 9, 5 fev. 2018.

HERZIG, S.; SHAW, R. J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 19, n. 2, p. 121–135, 4 out. 2017.

HOU, C.-Y. et al. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 3, p. 535, 28 jan. 2019.

JHA, S. K. et al. Linking mitochondrial dysfunction, metabolic syndrome and stress signaling in Neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1863, n. 5, p. 1132–1146, maio 2017.

JIN, Sungho; DIANO, Sabrina. Mitochondrial dynamics and hypothalamic regulation of metabolism. *Endocrinology*, v. 159, n. 10, p. 3596–3604, 2018.

JUN, L. et al. Mitochondrial adaptation in skeletal muscle: Impact of obesity, caloric restriction, and dietary compounds. *Current nutrition reports*, v. 13, n. 3, p. 500–515, 2024.

KAZAK, L.; COHEN, P. Creatine metabolism: energy homeostasis, immunity and cancer biology. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 16, n. 8, p. 421–436, 1 ago. 2020.

KIM, KEETAE, AND HAN KYOUNG CHOE. “Role of Hypothalamus in Aging and Its Underlying Cellular Mechanisms.” *Mechanisms of Ageing and Development*, vol. 177, 1 Jan. 2019, pp., <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.04.008>.

KYRIAZIS, I. et al. The impact of diet upon mitochondrial physiology (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, v. 50, n. 5, 16 set. 2022.

LEHMANN, J. M. et al. An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ (PPAR γ). *Journal of Biological Chemistry*, v. 270, n. 22, p. 12953–12956, jun. 1995.

LIU, Z. et al. Gut microbiota mediates intermittent-fasting alleviation of diabetes-induced cognitive impairment. *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 855, 18 fev. 2020.

LI, S.; LI, X. Leptin in normal physiology and leptin resistance. *Science Bulletin*, v. 61, n. 19, p. 1480–1488, out. 2016.

MA, LIXIU, et al. “Mechanism and Role of Mitophagy in the Development of Severe Infection.” *Cell Death Discovery*, vol. 10, no. 1, 19 Feb. 2024, <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01844-4>.

MATTSON, M. P. et al. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 19, n. 2, p. 80–80, 11 jan. 2018.

MIRANDA, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 13, n. 363, 7 ago. 2019.

MOCANU, V. et al. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis Require Integrative Understanding and Management. *Biomedicines*, v. 12, n. 6, p. 1262–1262, 6 jun. 2024.

MONTGOMERY, M. K.; TURNER, N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine Connections*, [s. l.], v. 4, n. 1, p. 1–15, 2015

Morgan, M. J., & Liu, Z.-G. (2011). Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Research*, 21(1), 103–115. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.178>

OBRADOVIC, M. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, n. 12, 18 maio 2021.

OKUNOGBE, Adeyemi *et al.* Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ global health*, v. 7, n. 9, p. e009773, 2022.

POITOU, C.; MOSBAH, H.; CLÉMENT, K. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on treatments for patients with genetic obesity. *European Journal of Endocrinology*, v. 183, n. 5, p. R149–R166, 1 nov. 2020.

PROSSNITZ, E. R.; BARTON, M. The G protein-coupled oestrogen receptor GPER in health and disease: an update. *Nature Reviews Endocrinology*, 16 maio 2023.

PULIDO, CAMILA, AND TIMOTHY A. Ryan. “Synaptic Vesicle Pools Are a Major Hidden Resting Metabolic Burden of Nerve Terminals.” *Science Advances*, vol. 7, no. 49, 3 Dec. 2021, <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi9027>.

RAHMOUNI, KAMAL. “Cardiovascular Regulation by the Arcuate Nucleus of the Hypothalamus.” *Hypertension*, vol. 67, no. 6, June 2016, pp. 1064–1071, <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.115.06425>.

RAMÍREZ, S. et al. Mitochondrial dynamics mediated by mitofusin 1 is required for POMC neuron glucose-sensing and insulin release control. *Cell metabolism*, v. 25, n. 6, p. 1390–1399.e6, 2017.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, v. 19, n. 1, p. 85–91, fev. 2006.

SANDRA APARECIDA BENITE-RIBEIRO, et al. “The Link between Hypothalamic Epigenetic Modifications and Long-Term Feeding Control.” *Appetite*, vol. 107, 1 Dec. 2016, pp. 445–453, <https://doi.org/10.1016/j.appet.2016.08.111>. Accessed 8 Aug. 2023.

SILVA, YOLANDA LAGE, et al. “Disfunção Mitocondrial Na Obesidade - Uma Revisão de Literatura.” Brazilian Journal of Health Review, vol. 7, no. 3, 19 June 2024, pp. e70602–e70602, ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/70602, <https://doi.org/10.34119/bjhrv7n3-394>.

SOUSA, ERICA FERNANDA GOMES de, et al. “O Papel Do Adipócito Na Inflamação E Metabolismo Do Obeso.” Research, Society and Development, vol. 10, no. 9, 31 July 2021, p. e45810918191, <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i9.18191>.

TIMPER, KATHARINA, AND JENS C. BRUNING. “Hypothalamic Circuits Regulating Appetite and Energy Homeostasis: Pathways to Obesity.” Disease Models & Mechanisms, vol. 10, no. 6, 1 June 2017, pp. 679–689, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483000/, <https://doi.org/10.1242/dmm.026609>.

TODA, Chitoku *et al.* UCP2 regulates mitochondrial fission and ventromedial nucleus control of glucose responsiveness. *Cell*, v. 164, n. 5, p. 872–883, 2016.

UOSELIS, LOUISE, et al. “Mitochondrial Degradation: Mitophagy and Beyond.” *Molecular Cell*, vol. 83, no. 19, 13 Sept. 2023, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276523006561?via%3Dihub, <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.08.021>.

VERSINI, Mathilde *et al.* Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*, v. 13, n. 9, p. 981–1000, 2014.

WARDZINSKI, E. K. et al. Impaired brain energy gain upon a glucose load in obesity. *Metabolism*, v. 85, p. 90–96, ago. 2018.

YANG, J. et al. Multi-Target Neuroprotection of Thiazolidinediones on Alzheimer’s Disease via Neuroinflammation and Ferroptosis. *Journal of Alzheimer’s Disease*, v. 96, n. 3, p. 927–945, 31 out. 2023.

YANG, M.; LIU, S.; ZHANG, C. The related metabolic diseases and treatments of obesity. *Healthcare* (Basel, Switzerland), v. 10, n. 9, p. 1616, 2022.

YI, C.-X. et al. TNF α drives mitochondrial stress in POMC neurons in obesity. *Nature communications*, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2017.

XU, Xieyang; PANG, Yan; FAN, Xianqun. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal transduction and targeted therapy*, v. 10, n. 1, p. 190, 2025.