

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LUÍSA DE OLIVEIRA SCHMITT

DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E NEUROTOXICIDADE NA OBESIDADE

Florianópolis

2022

LUÍSA DE OLIVEIRA SCHMITT

DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL E NEUROTOXICIDADE NA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Alexandra Susana Latini
Coorientadora: Prof. Dra. Joana Margarida Gaspar

Florianópolis

2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à universidade pública e a todos meus professores por me inspirar, pois sem eles não estaria finalizando a graduação.

Aos meus pais, Lucia e Vicente por me incentivarem e sempre estarem dispostos a me ajudar quando eu precisasse.

A todos meus colegas da graduação, em especial Fernanda, Heloísa, Gabriela, Iara, Lucas e Tainee por todo o companheirismo e parceria neste período de cinco anos juntos na universidade.

E às minhas professoras orientadoras Alexandra e Joana por toda a aprendizagem e crescimento acadêmico que tive dentro do Laboratório de Bioenergética e Estresse Oxidativo (LABOX) como estudante de iniciação científica.

RESUMO

A obesidade é uma doença epidêmica mundial definida pelo acúmulo anormal e excessivo de gordura, sendo o maior fator de risco para o desenvolvimento de alterações metabólicas e de outras doenças de curso crônico. A obesidade é caracterizada pela presença de inflamação crônica sistêmica de baixo grau, causando um desequilíbrio na homeostasia energética, desencadeando disfunção mitocondrial e, conseqüentemente, estresse celular em diversos tecidos. A inflamação crônica forma parte da fisiopatologia de déficits cognitivos associados às doenças neurodegenerativas. Nesse trabalho, foram analisadas evidências de que a obesidade predispõe ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas por provocar disfunção mitocondrial a qual culmina com neurotoxicidade. Para isso foi realizado uma pesquisa bibliográfica que permitiu coletar e analisar informações sobre o tema.

Palavras-chave: déficit cognitivo, citotoxicidade, neuroinflamação, mitocôndria.

ABSTRACT

Obesity is a worldwide epidemic disease defined by excessive and abnormal fat mass accumulation. Obesity is the major risk factor for the development of metabolic dysfunction and other chronic diseases. Obesity is characterized by the presence of chronic low-grade inflammation, eliciting energy homeostasis imbalance, which triggers mitochondrial dysfunction and cellular stress in various tissues. Furthermore, chronic inflammation has been widely described as part of the pathophysiology of cognitive deficits, usually associated with neurodegenerative diseases. Here, we analyzed evidence that obesity predisposes to the development of neurodegenerative diseases, for generating mitochondrial dysfunction and cellular dysfunction. For this, we performed literature research that allowed to collect and analyze information about the topic.

Keywords: cognitive deficit, cytotoxicity, neuroinflammation, mitochondria.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de percentil infantil para meninos (A) e meninas (B) para diagnóstico de obesidade	14
Figura 2 – Controle do metabolismo energético envolvendo o núcleo arqueado do hipotálamo.....	16
Figura 3 – Cadeira respiratória e fosforilação oxidativa.....	19
Figura 4 – Dinâmica mitocondrial.....	21
Figura 5 – Seleção do estudo.....	26
Figura 6 – A obesidade induz disfunção mitocondrial no sistema nervoso promovendo o declínio cognitivo.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de índice de massa corporal (IMC) e estado nutricional.....	13
Tabela 2 – Tabela dos indexadores da pesquisa, banco de dados e critérios de elegibilidade dos estudos	25
Tabela 3 – Tabela de tabulação de dados	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3- NT	3-Nitrotirosina
AgRP	Peptídeo relacionado à proteína Agouti
Alfa-MSH	Hormônio estimulante de alfa-melanócitos
APAF1	Fator de ativação 1 da protease apoptótica
ATP	Trifosfato de Adenosina
BAX	Proteína X associada a Bcl-2
Bcl-2	do inglês <i>B-cell lymphoma 2</i>
Ca ₂ ⁺	Cálcio
CART	Fator de transcrição regulador da cocaína e da anfetamina
Drp1	do inglês <i>dynamin-related protein 1</i>
EROs	Espécies reativas do oxigênio
FADH ₂	Dinucleotídeo de flavina-adenina
H ₂ O	Água
HFD	do inglês <i>High Fat Diet</i>
HNE	4-hidroxinonenal
HOMA	Modelo de avaliação da homeostase
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Interleucina
IL-1-β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de massa corporal
Kcal	Quilocaloria
M1	Macrófagos M1
MC3R	Receptor 3 da melanocortina
MC4R	Receptor 4 da melanocortina
MDA	Malondilaldeído
Mff	Fator de fissão mitocondrial
Mnf1	Mitofusina 1
Mnf2	Mitofusina 2
MWM	do inglês <i>Morris Water Maze</i>
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo

NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NO	Óxido nítrico
NYP	Neuropeptídeo Y
O ₂	Oxigênio molecular
OFT	do inglês <i>Open field Test</i>
OPA1	Proteína atrófica óptica 1
OMS	Organização Mundial da Saúde
PINK1	Quinase 1 induzida por PTEN
PGC-1 α	Co-ativador-1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma
POMC	Pró-opiomelanocortina
QH2	Coenzima Q reduzida
Sirt1	Desacetilase sirtuína 1
Sirt3	Desacetilase sirtuína 3
TLR4	Receptor do tipo <i>Toll-like 4</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TST	do inglês <i>Tail Suspension Test</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Obesidade	12
1.2	Controle da ingesta alimentar no hipotálamo	15
1.3	Tecido Adiposo.....	17
1.4	Mitocôndria	18
1.4.1	Fosforilação Oxidativa	18
1.4.2	Dinâmica mitocondrial	20
1.4.3	Apoptose.....	21
1.5	Cérebro, disfunção mitocondrial e obesidade.....	22
2	JUSTIFICATIVA	23
3	HIPÓTESE.....	24
4	OBJETIVOS	24
4.1	Objetivo geral	24
4.2	Objetivos específicos	24
5	METODOLOGIA.....	24
5.1	Delineamento da pesquisa	24
5.2	Seleção dos estudos	25
6	RESULTADOS.....	26
6.1	Avaliações mitocondriais em tecido cerebral de roedores expostos a HFD... 30	
6.2	Efeitos da HFD na função mitocondrial no hipocampo de roedores..... 32	
6.3	Efeitos da HFD na função mitocondrial no hipotálamo de roedores 33	
6.4	Efeitos da HFD na função mitocondrial no córtex cerebral de roedores..... 34	
6.5	Avaliações cognitivas em roedores expostos a HFD..... 35	
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
8	REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

A obesidade é definida como um acúmulo anormal e excessivo de gordura, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças não transmissíveis de curso crônico. A obesidade é o resultado de um desequilíbrio energético entre as calorias ingeridas e gastas, devido ao maior consumo de alimentos densos em energia (ricos em gorduras e açúcar) e comportamentos de tipo sedentários (WHO, 2021a).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos no mundo se encontravam acima do peso e destes, 650 milhões se estavam afetados por obesidade (WHO, 2021a). De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a prevalência de excesso de peso (sobrepeso) em adultos Brasileiros em 2019 foi de 60,3 % e de obesidade foi de 25,9 %. Assim, os indivíduos com obesidade no país representaram mais de um terço do total da população composta por indivíduos com sobrepesos (IBGE, 2020).

O sobrepeso e a obesidade em adultos são estimados principalmente pelo índice de massa corporal (IMC), definido como a razão entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado de altura em metros (kg/m^2) (KEYS et al., 1972). Com isso, um IMC maior ou igual a 25 é classificado como sobrepeso, maior ou igual a 30 é classificado como indivíduo com obesidade (Tabela 1), sendo um IMC de 30 à 34,9 classificado como obesidade grau I; de 35 à 39,9 obesidade grau II; e acima de 40 obesidade grau III. O IMC é considerado normal quando a razão se encontra entre 18,5 a 24,9, e quando este índice se encontra elevado representa um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas. Alguns exemplos estão representados pelas doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* do tipo 2, distúrbios musculoesqueléticos, déficit cognitivo, doenças neurodegenerativas e alguns tipos de câncer. Dessa forma, um índice de IMC elevado impacta negativamente na qualidade de vida e morbidade do indivíduo (WHO, 2021a).

Tabela 1. Tabela de índice de massa corporal (IMC) e estado nutricional

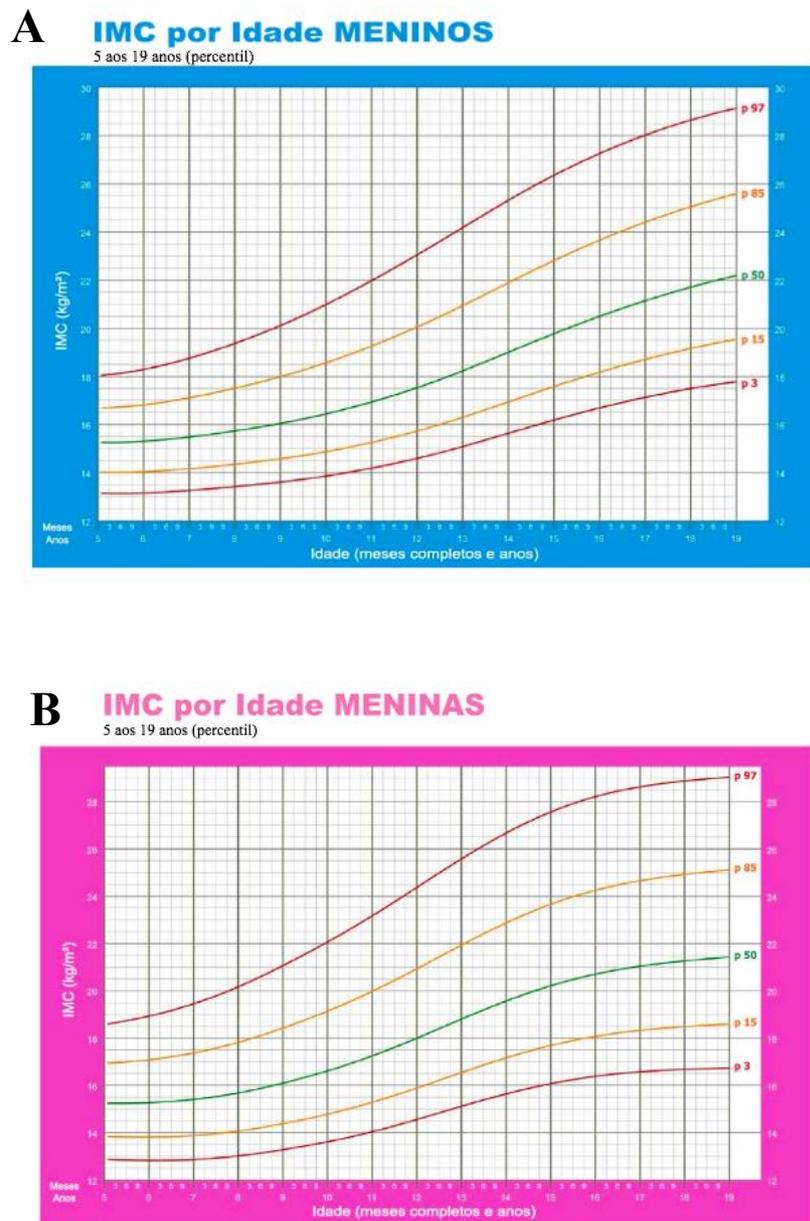
IMC	CLASSIFICAÇÃO
Menor que 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,5 e 24,9	Normal
Entre 25,0 e 29,9	Sobrepeso
Entre 30,0 e 34,9	Obesidade grau I
Entre 35,0 e 39,9	Obesidade grau II
Acima de 40,0	Obesidade grau III

Fonte: Adaptado de (WHO/EUROPE, 2021).

Diferencialmente, o diagnóstico de obesidade em crianças é avaliado através das curvas desenvolvidas pela OMS em 2007, as quais levam em consideração peso, estatura e idade da criança/adolescente. O sobrepeso para crianças é definido como um desvio padrão acima da mediana de referência de crescimento para a idade e a obesidade é definida como dois desvios padrões acima da mediana de referência, significando que um percentil entre 85 e 97 classifica o indivíduo com sobrepeso, e um percentil maior ou igual a 97 o classifica como afetado por obesidade (WHO, 2021a) (Figuras 1A e 1B). Sabe-se que crianças e adolescentes com acúmulo excessivo de tecido adiposo (maior percentual de gordura corporal) possuem um maior risco de morbidade e mortalidade a longo prazo. Desta maneira, prevenir a obesidade na infância reduz o risco de obesidade adulta e suas comorbidades (MUST et al., 1992).

A obesidade está associada a mudanças metabólicas sistêmicas que afetam negativamente o funcionamento de numerosos órgãos, incluindo alterações nos sistemas nervosos central e periférico. Por exemplo, tem sido descrito que a obesidade induz alterações estruturais no cérebro caracterizadas por redução do tamanho do hipocampo e atrofia da substância cinzenta (BENEDICT et al., 2012; JAGUST et al., 2005). A redução do volume das estruturas cerebrais envolvidas com a geração de memória sugere que exista perda neuronal, podendo ser a causa do déficit cognitivo que geralmente se apresenta em indivíduos com obesidade (KARLSSON et al., 2013)

Figura 1 – Classificação de percentil infantil para meninos (A) e meninas (B) para diagnóstico de obesidade



Fonte: Traduzido de (WHO, 2021b)

Legenda: Curvas de percentil para meninos (1A) e meninas (1B) entre 5 a 19 anos. As curvas de percentil definem pontos de corte para indicar o índice de massa corporal (IMC) do indivíduo levando em consideração o peso de acordo com a idade. A linha vermelha mostra que um percentil menor que 3 é indicativa de baixo peso para a idade; a linha amarela mostra que um percentil de 15 é indicativo de risco nutricional; a linha verde mostra que um percentil de 50 é indicativo de peso adequado para a idade; a linha amarela mostra que um percentil de 85 é indicativo de sobrepeso; e a linha vermelha mostra que um percentil de 97 é indicativo de obesidade.

1.2 Controle da ingestão alimentar no hipotálamo

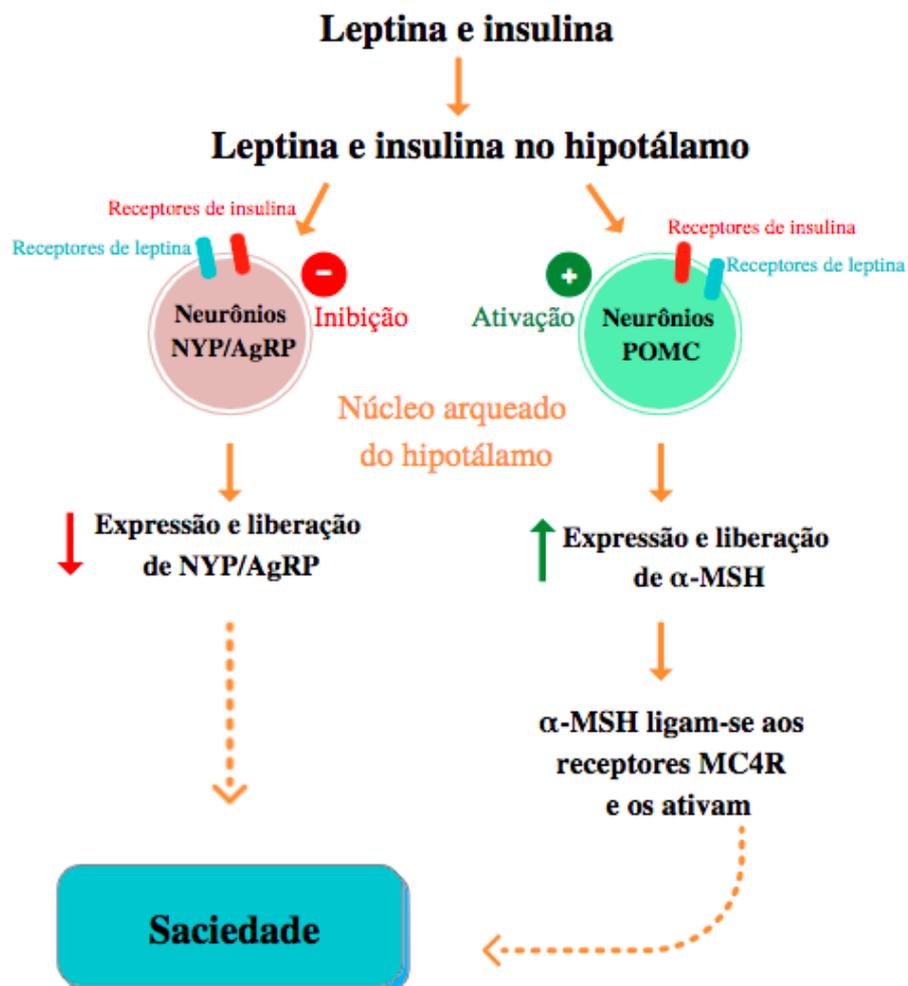
O hipotálamo é uma região cerebral com função reguladora do controle da fome, respondendo aos sinais periféricos anorexigênicos (que inibem o apetite) e orexigênicos (que estimulam o apetite), tendo efeitos potentes na homeostase energética (VARELA; HORVATH, 2012). No núcleo arqueado do hipotálamo são encontrados os neurônios de primeira ordem anorexigênicos POMC/CART os quais são responsáveis pela liberação de neuropeptídeo POMC (pró-opiomelanocortina) e CART (fator de transcrição regulador da cocaína e da anfetamina) provocando a supressão do apetite (VARELA; HORVATH, 2012). No núcleo arqueado, também são encontradas populações de neurônios de primeira ordem orexigênicos denominados neurônios AgRP/NPY (peptídeo relacionado à proteína Agouti/ neuropeptídeo Y) que liberam os peptídeos AgRP e NPY respectivamente, induzindo a uma maior ingestão alimentar (CHEN et al., 2004). Tanto os neurônios POMC quanto os neurônios AgRP/NPY possuem projeções dendríticas capazes de detectar níveis circulantes de insulina, leptina e glicose (COWLEY et al., 2001; HORVATH, 2005).

Os hormônios insulina e leptina produzidos pelo pâncreas e tecido adiposo respectivamente e são liberados no sangue para circular e atingir o núcleo arqueado do hipotálamo onde exercem um efeito anorexígeno (VARELA; HORVATH, 2012). A insulina interage com receptores de insulina expressos em neurônios POMC e em neurônios AgRP/NPY, promovendo a despolarização e disparo do potencial de ação nos neurônios POMC e hiperpolarização e inibição de neurônios AgRP/NPY. (QIU et al., 2018). Similar a insulina, o hormônio leptina interage com receptores para leptina, causando despolarização de neurônios POMC através da ativação de uma corrente catiônica não seletiva e promovendo hiperpolarização de neurônios AgRP/NPY (COWLEY et al., 2001). Tem sido descrito que a excitação neuronal induzida pela insulina e leptina em neurônios POMC ocorre através da ativação mediada por receptores fosfatidilinositol-3-cinase e abertura de canais 5 de potencial receptor transitório curto (QIU et al., 2018).

Os efeitos eletrofisiológicos nos neurônios POMC rapidamente causam a liberação do hormônio estimulador de melanócitos (α -MSH) (COWLEY et al., 2001), que através do receptor 4 da melanocortina (MC4R) em neurônios de segunda ordem, desencadeia a supressão do apetite (FAN et al., 1997). A hiperpolarização em neurônios AgRP/NPY resulta na redução da liberação de peptídeos orexigênicos AgRP/NPY, que

simultaneamente contribui para a supressão do apetite (QIU et al., 2018). Em contrapartida, a redução nas concentrações de insulina ativam os neurônios AgRP ocasionando o efeito antagonista em receptores MC4R de neurônios de segunda ordem que conseqüentemente reflete em diminuição do gasto energético e estimulação da ingesta alimentar (Figura 2) (CHEN et al., 2004; WU et al., 2014). Neste contexto tem sido demonstrado que deficiências bioenergéticas nos neurônios POMC poderiam interromper a transmissão neuronal e causar um desequilíbrio promovendo o apetite e ganho de peso (MULLINS et al., 2020).

Figura 2 - Controle da ingesta alimentar envolvendo o núcleo arqueado do hipotálamo.



Fonte: Da autora (2022).

Legenda: Neurônios que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) e neurônios que co-expressam neuropeptídeos Y e proteína relacionada à agouti (NPY e AgRP, respectivamente) do núcleo arqueado do hipotálamo detectam os hormônios insulina e leptina. Insulina e leptina interagem com receptores nos neurônios POMC e nos neurônios NYP/AgRP, estimulando a liberação do hormônio estimulante de alfa-melanócitos (α -MSH) pelos neurônios POMC e inibindo a liberação de neuropeptídeos AgRP. Os neuropeptídeos α -MSH ligam-se aos receptores da melanocortina 4 (MC4R) causando a supressão do apetite.

1.3 Tecido Adiposo

O aumento excessivo de gordura resulta em hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo (IZAOLA et al., 2015). O tecido adiposo é um órgão com função de reserva energética, e também um órgão endócrino complexo e metabolicamente ativo (SETHI; VIDAL-PUIG, 2007). O tecido adiposo é responsável por diversas funções, entre elas a manutenção da homeostase energética, termorregulação, metabolismo de lipídeos e da glicose, modulação da função hormonal e reprodutiva, regulação da pressão arterial e regulação da coagulação sanguínea (IZAOLA et al., 2015). Tem sido extensamente descrito que o acúmulo anormal de tecido adiposo promove um estado de pró-inflamatório crônico e de baixo grau. Esse estado é caracterizado pelo aumento dos níveis dos mediadores pró-inflamatórios interleucina (IL) 1- β e IL-6, e decréscimo da citocina anti-inflamatória IL-10 no plasma de indivíduos afetados por obesidade (BLÜHER et al., 2005). Estas condições estimulam um aumento do infiltrado imune no tecido adiposo representado principalmente por macrófagos polarizados pró-inflamatórios denominados de M1 (LUMENG; BODZIN; SALTIEL, 2007). O estado pró-inflamatório no tecido adiposo contribui para a progressão da inflamação sistêmica que resulta em resistência à insulina, diabetes *mellitus* do tipo 2, aterosclerose e/ou dislipidemia (OUCHI et al., 2011).

As principais citocinas envolvidas na modulação hormonal do tecido adiposo são denominadas de adipocitocinas, incluindo a leptina, adiponectina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-6 (OUCHI et al., 2011). Os macrófagos que infiltram o tecido adiposo produzem TNF- α (MAURY; BRICHARD, 2010) causando um aumento da lipólise de triacilgliceróis e favorecendo o desenvolvimento de lipotoxicidade (LAURENCIKIENE et al., 2007). Neste contexto, sabe-se que os ácidos graxo interagem com receptores do tipo TLR4 (do inglês *Toll-like receptor 4*) presentes em macrófagos e adipócitos, ativando vias de transdução de sinal intracelular que culminam com a ativação do fator de transcrição chave que promove inflamação, o NF- κ B (fator nuclear kappa B) (SUGANAMI et al., 2007). Esta ativação gera um aumento na produção de adipocinas

pró-inflamatórias, como o TNF- α e a IL-6, potencializando o estado de inflamação crônica (MCARDLE et al., 2013).

1.4 Mitocôndria

A mitocôndria é uma organela de membrana dupla responsável pela homeostase energética, principalmente por meio da produção de ATP através da fosforilação oxidativa (HATEFI, 1985). No entanto, também é responsável pela regulação dos níveis de cálcio intracelular, regulação do sistema imune inato, morte celular programada e regulação da homeostase de células pluripotentes (BRAS; QUEENAN; SUSIN, 2005; DELUCA; ENGSTROM, 1961; LV et al., 2022; WEST; SHADEL; GHOSH, 2011).

Sabe-se que a mitocôndria se torna disfuncional em condições inflamatórias, o que leva à maior produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) mitocondriais (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013; SIES; CADENAS, 1985). Neste estado a mitocôndria gera quantidades insuficientes de ATP para a célula manter os diferentes processos celulares, o que resulta em oxidação de biomoléculas, incluindo aquelas envolvidas no sistema antioxidante (SIES; CADENAS, 1985). Esse estado disfuncional da organela é suficiente para predispor à morte de numerosos tipos celulares e consequentemente, manter o estado pró-inflamatório.

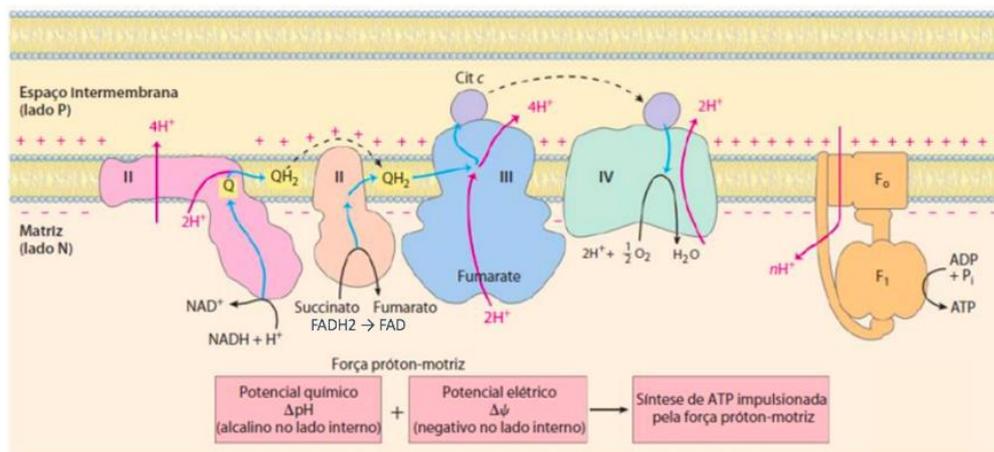
1.4.1 Fosforilação Oxidativa

A mitocôndria é uma organela responsável por gerar mais de 90 % da energia para a célula por meio da fosforilação oxidativa (MITCHELL, 1961). A fosforilação oxidativa inicia com a entrada de elétrons derivados da oxidação de macronutrientes por meio de transportadores localizados nas membranas externas e interna mitocondriais. Os elétrons são posteriormente atraídos por centros redox localizados em complexos proteicos denominados de complexos I e II. A transferência de elétrons continua através de outros centros redox presentes em outras proteínas, os complexos III, citocromo *c* e complexo IV. A passagem dos elétrons através dos complexos I/II a IV até o aceptor final, que é o oxigênio molecular, é acompanhado por uma transferência de prótons através da membrana interna mitocondrial que resulta na formação de gradiente químico (ΔpH) e em um gradiente elétrico ($\Delta\psi$) (Figura 3) (NELSON; COX, 2019). A presença da

segunda membrana mitocondrial, assegura a formação deste gradiente químico, ou energia potencial. Pela membrana interna mitocondrial ser impermeável, os prótons só conseguem retornar para a matriz mitocondrial por meio de canais específicos denominados canais F_0 (o: sensível a oligomicina). Ao passarem por esses canais, os prótons impulsionam a síntese de energia pela proteína F_1 , conforme fluem passivamente de volta à matriz mitocondrial. A ATP-sintase, também conhecida como complexo V, está constituída pelo canal F_0 e pela porção F_1 do complexo responsável pela síntese de ATP (NELSON; COX, 2019).

A completa redução do oxigênio molecular em água metabólica é essencial para uma correta síntese de ATP. A redução incompleta, gerada por exemplo por disfunção de alguns dos complexos da cadeia respiratória, provoca a formação de espécies reativas, as que em excesso causam um desbalanço entre oxidantes/antioxidantes conhecido como estresse oxidativo (SIES; CADENAS, 1985). Em contrapartida, o estresse oxidativo também pode provocar disfunção mitocondrial mantendo um estado crônico de déficit energético.

Figura 3 – Cadeira respiratória e fosforilação oxidativa



Fonte: (NELSON; COX, 2019)

Legenda: Fluxo de elétrons e prótons pelos complexos da cadeia respiratória na fosforilação oxidativa. Os elétrons que provem da oxidação de substratos energéticos são conduzidos por moléculas carreadoras de elétrons, a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e a flavina adenina dinucleotídeo (FAD). Após aceitar os elétrons NAD e FAD são reduzidas em NADH e FADH2 e a seguir os elétrons são atraídos por outros centros redox presentes nos complexos I e II da cadeia respiratória. Os elétrons convergirão no carreador de elétrons lipofílico coenzima Q, provocando a redução da molécula (QH2). Esses elétrons agora serão transportados de forma linear para o complexo III, citocromo *c* e complexo IV, até o receptor final, o oxigênio molecular, para este ser reduzido completamente em água metabólica. Simultaneamente, os complexos I, II e IV funcionam como bomba de prótons e impulsionam prótons da matriz mitocondrial para o espaço intermembrana, gerando um diferencial elétrico que resulta em energia química disponível para a síntese de ATP. A dissipação dessa energia química permite que o complexo V forme e libere moléculas de ATP (NELSON; COX, 2019)

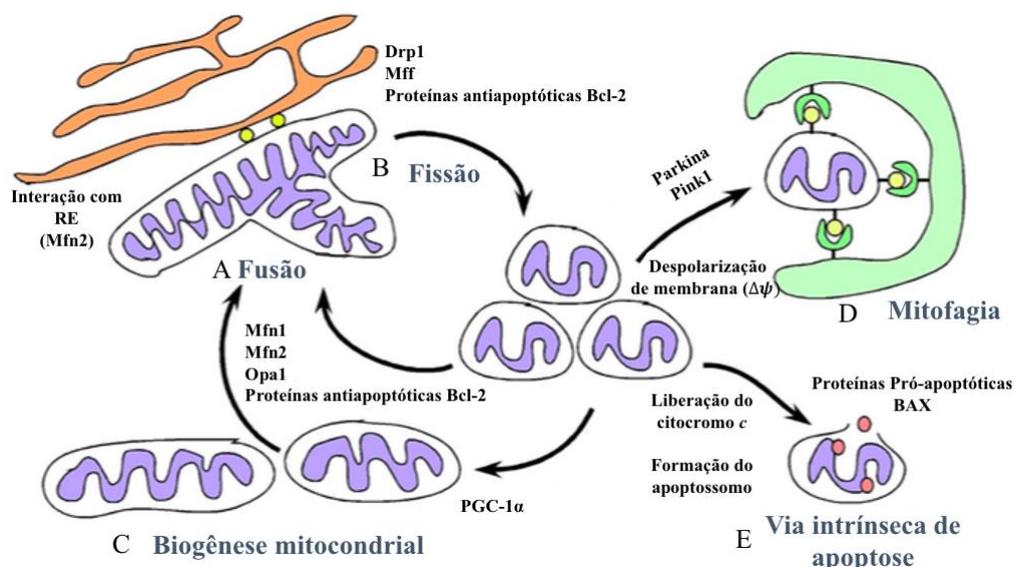
1.4.2 Dinâmica mitocondrial

As mitocôndrias passam por um ciclo contínuo de fusão e fissão, denominado dinâmica mitocondrial (KARBOWSKI; YOULE, 2003). A fissão ou divisão é iniciada pela contração do retículo endoplasmático em que receptores da membrana externa mitocondrial, como o fator de fissão mitocondrial (Mff), recrutando a proteína citosólica Drp1 (do inglês *dynamin-related protein 1*) (FRIEDMAN et al., 2011). Drp1 é um mediador da fissão que ao interagir com os receptores Mff na superfície da mitocôndria formam oligômeros que dividem a organela em duas mitocôndrias diferentes (STRACK; CRIBBS, 2012). Inibidores da interação Mff-Drp1 provocam disfunção na dinâmica mitocondrial o que promove estresse e morte celular (KORNFELD et al., 2018).

A fusão mitocondrial é mediada pelas proteínas mitofusina 1 e mitofusina 2 (Mnf1 e Mnf2, respectivamente) (CHEN et al., 2003). Essas proteínas medeiam interações de fusão das membranas mitocondriais externas das duas mitocôndrias, acarretando na união de duas mitocôndrias (OKAMOTO; SHAW, 2005). De forma similar à fissão, alterações no processo de fusão pode promover um estado citotóxico comprometendo a homeostasia celular, com conseqüente morte celular. De fato, estes processos permitem a manutenção de uma rede interconectada de mitocôndrias íntegras e funcionais por meio de compartilhamento de proteínas, substratos e DNA mitocondrial, e também da segregação de regiões mitocondriais danificadas e disfuncionais (YOULE; VAN DER BLIEK, 2012).

A mitofagia é uma forma de macroautofagia que desempenha um papel fundamental no controle de qualidade mitocondrial, envolvida na degradação da organela com reciclagem de aminoácidos, nucleotídeos e lipídeos (NELSON; COX, 2019; ZHANG et al., 2007). A mitofagia é um processo fisiológico que assegura que as mitocondriais disfuncionais sejam eliminadas sem comprometer outras funções celulares. No entanto, alterações no processo mitofágico promoverá o acúmulo de mitocôndrias disfuncionais promovendo estresse oxidativo e inflamação, perpetuando a disfunção mitocondrial (WU et al., 2011). Os processos envolvidos na dinâmica mitocondrial estão representados na figura 4.

Figura 4 – Dinâmica mitocondrial



Fonte: Traduzido de (BOLAND; CHOURASIA; MACLEOD, 2013)

Legenda: A fusão mitocondrial requer a ação da proteína atrófica óptica 1 (Opa1) na membrana mitocondrial interna e mitofusina 1 e mitofusina 2 (Mfn 1 e Mfn 2) na membrana mitocondrial externa promovendo fusão de membranas mitocondriais justapostas (A). A fissão mitocondrial é promovida pela atividade GTPase da proteína relacionada à dinamina (Drp1) que é recrutada desde o citosol para as mitocôndrias em resposta a estresses, como hipóxia, onde Drp1 interage com fator de fissão mitocondrial (Mff1) para fragmentar as mitocôndrias em unidades menores (B). A biogênese é induzida pela privação de nutrientes em resposta ao estresse oxidativo, sendo necessária para o crescimento celular (C). A mitofagia é uma forma especializada de macroautofagia na qual as mitocôndrias são degradadas pela formação de um autofagolisossomo (D). A apoptose é um evento terminal promovido pela atividade de membros da superfamília Bcl-2 (do inglês *B-cell lymphoma 2*), reguladores da morte celular (E) (BOLAND; CHOURASIA; MACLEOD, 2013).

Retículo endoplasmático (RE), proteína pró-apoptótica X associada a Bcl-2 (BAX), co-ativador-1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α), quinase 1 induzida por PTEN (PINK1).

1.4.3 Apoptose

A apoptose é a forma mais conhecida de morte celular programada, podendo ser ocasionada por duas vias distintas denominadas via extrínseca e via intrínseca (IGNEY; KRAMMER, 2002; KERR; WYLLIE; CURRIE, 1972). A via intrínseca de apoptose é a via mediada através da mitocôndria, a qual é regulada por uma família de proteínas denominadas Bcl-2 (do inglês *B-cell lymphoma 2*) que são uma coleção de proteínas anti-apoptóticas ou pró-apoptóticas (OLTVAL; MILLIMAN; KORSMEYER, 1993). A proteína X associada a Bcl-2 (BAX) é uma proteína pró-apoptótica ativada em resposta a uma série de fatores celulares que promovem a morte celular fazendo com que a célula sofra mudanças conformacionais, inserções de membrana e ocorra a formação de canais na membrana externa mitocondrial (OLTVAL; MILLIMAN; KORSMEYER, 1993). O

aumento da permeabilização da membrana externa mitocondrial provoca o efluxo de proteínas para o citosol, incluindo o citocromo *c*, que posteriormente será responsável pela formação do complexo proteico denominado apoptossomo após interagir com o fator de ativação 1 da protease apoptótica (APAF1) e com a proteína caspase-9 (JÜRGENSMEIER et al., 1998; LI et al., 1997; YOSHIDA et al., 1998).

1.5 Cérebro, disfunção mitocondrial e obesidade

Em condições de obesidade, os ácidos graxos saturados livres circulantes no sangue atingem o sistema nervoso central devido à capacidade destes de atravessar a barreira hematoencefálica (OUELLET et al., 2009). O aumento da oferta de glicose e de ácidos graxos no sistema nervoso central provoca duas situações conhecidas como glicotoxicidade e lipotoxicidade (POITOUT; ROBERTSON, 2002). Tem sido descrito em modelos experimentais de roedores que quando as mitocôndrias do tecido cerebral se encontram neste cenário se tornam disfuncionais e representam um fator chave para o desenvolvimento de resistência à insulina em tecidos cerebrais, podendo levar a morte celular e ao desenvolvimento de declínio cognitivo (PRATCHAYASAKUL et al., 2015).

A função cognitiva é definida como um processo intelectual ou mental pelo qual um organismo obtém conhecimento, sendo os principais domínios cognitivos a memória, aprendizagem, atenção, processamento de informações, função psicomotora e linguagem (SIMON, 1967). O declínio nas habilidades cognitivas pode ser consequência de um processo neurodegenerativo subjacente (WHO GUIDELINES, 2019).

As doenças neurodegenerativas vêm aumentando sua prevalência ao longo dos anos. A condição mais prevalente é a demência, que em 2010 foi estimada afetar 35,6 milhões de indivíduos no mundo, sendo esperado que em 2030 aumente para 65,7 milhões (WHO, 2012). Em casos de demência e de outras doenças neurodegenerativas, tem sido descrito que a ativação da micróglia provoca a secreção de fatores pró-inflamatórios, causando neuroinflamação. A consequência da ativação dessas células nervosas está associada com diminuição no número de neurônios, arborização neuronal, espinhas dendríticas e volume cortical, todos processos que tem sido envolvidos na fisiopatologia do declínio cognitivo (YANKNER; LU; LOERCH, 2008).

Devido a inflamação sistêmica e central associadas à obesidade, as citocinas pró-inflamatórias provindas do tecido adiposo comprometem a função neuronal no cérebro, prejudicando a plasticidade sináptica e a função cognitiva (ERION et al., 2014).

Também, o aumento de ácidos graxos saturados livres circulantes e da inflamação conseguem tornar a mitocôndria disfuncional, também comprometendo a plasticidade sináptica e a função cognitiva (CAVALIERE et al., 2019). Em virtude desse estado disfuncional das mitocôndrias, existe uma excessiva produção de EROs o que leva a perda de algumas funções das vias antioxidantes biológicas, resultando em um desequilíbrio redox mitocondrial, que como mencionado anteriormente, pode levar a morte celular (SIES; CADENAS, 1985). Todos estes mecanismos envolvidos contribuem no desenvolvimento de déficit cognitivo e neurotoxicidade em condições de obesidade, causando um desequilíbrio na homeostase energética mitocondrial, podendo favorecer o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

2 JUSTIFICATIVA

Tanto a obesidade quanto as doenças neurodegenerativas são doenças consideradas pela OMS como problemas de saúde pública globais, as quais afetam negativamente não somente a qualidade de vida da população, mas também, a economia.

A obesidade é uma doença sem cura que leva a uma inflamação crônica de baixo-grau, a qual pode desencadear outras doenças crônicas, como o diabetes *mellitus* do tipo 2, dislipidemias, doenças cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, entre outras. Essas doenças de curso crônico, geram um gasto excessivo ao paciente e ao Estado. Em 2018 o Sistema Único de Saúde gastou cerca de R\$ 3,45 bilhões devido às hospitalizações, aos procedimentos ambulatoriais e aos medicamentos para hipertensão arterial, diabetes e obesidade no Brasil (NILSON et al., 2020).

As doenças neurodegenerativas também não possuem cura, apenas tratamento paliativo propiciando a estabilização do comprometimento cognitivo (WHO, 2012). Logo, também tornam-se um problema de saúde pública e um custo excessivo ao paciente e ao Estado. Portanto, entender os mecanismos celulares e moleculares das doenças em questão, as quais estão cada vez mais prevalentes na população e não possuem cura, pode futuramente ajudar a diminuir o número de casos das mesmas, impactando numa melhor qualidade de vida da população, proporcionando uma melhor intervenção terapêutica para o tratamento e, ainda, diminuindo as despesas excessivas da saúde pública e privada com essas doenças crônicas.

3 HIPÓTESE

A obesidade aumenta o risco do desenvolvimento de déficit cognitivo por induzir disfunção mitocondrial devido ao estado pró-inflamatório e pró-oxidativo gerado pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste projeto foi de realizar uma pesquisa bibliográfica que permita fornecer evidências da correlação entre disfunção mitocondrial e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas com déficit cognitivo em condições de obesidade.

4.2 Objetivos específicos

- Utilizar a base de dados PubMed, para identificar artigos científicos condizentes com o tema mediante a utilização de indexadores específicos.
- Leitura detalhada de todos os trabalhos selecionados.
- Desenvolver uma conclusão dos trabalhos selecionados, identificando as condições de toxicidade geradas pela obesidade que possam promover o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas que cursam com déficit cognitivo.

5 METODOLOGIA

5.1 Delineamento da pesquisa

A pesquisa consistiu em uma pesquisa bibliográfica descritiva a partir de análises por meio de coleta de dados, com o intuito de compreender melhor e condensar informações sobre a relação entre a disfunção mitocondrial no sistema nervoso central como promotora de doenças neurodegenerativas em situações de obesidade. Essa

pesquisa foi de caráter teórico, utilizando como fontes de informação de artigos científicos para realizar uma interpretação e análise crítica do assunto.

A pesquisa bibliográfica abordou os temas de regulação da homeostase energética mitocondrial e sua correlação na inflamação mediada pelas condições de obesidade, as quais podem desencadear déficit cognitivo e neurotoxicidade.

Os artigos envolvidos foram encontrados na base de dados PubMed, utilizando os indexadores de busca *obesity, mitochondrial dysfunction* e *brain*, em inglês.

Como critério de inclusão dos artigos, foram escolhidos aqueles publicados em inglês, sob condição de que após a leitura do resumo do mesmo, foram selecionados os artigos que abordaram sobre a temática do trabalho. Como critério de exclusão, foram excluídos artigos inacessíveis, artigos sem o texto completo, artigos que abordaram relato de caso, e artigos de revisão (Tabela 2).

Tabela 2. Tabela dos indexadores da pesquisa, banco de dados e critérios de elegibilidade dos estudos.

INDEXADORES	BASE DE DADOS	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
<i>Obesity, mitochondrial dysfunction and brain</i>	PubMed	Artigos originais que abordaram sobre o tema e publicados em Inglês	Artigos de revisão, relato de caso, artigos inacessíveis, artigos incompletos, artigos que não estejam em inglês

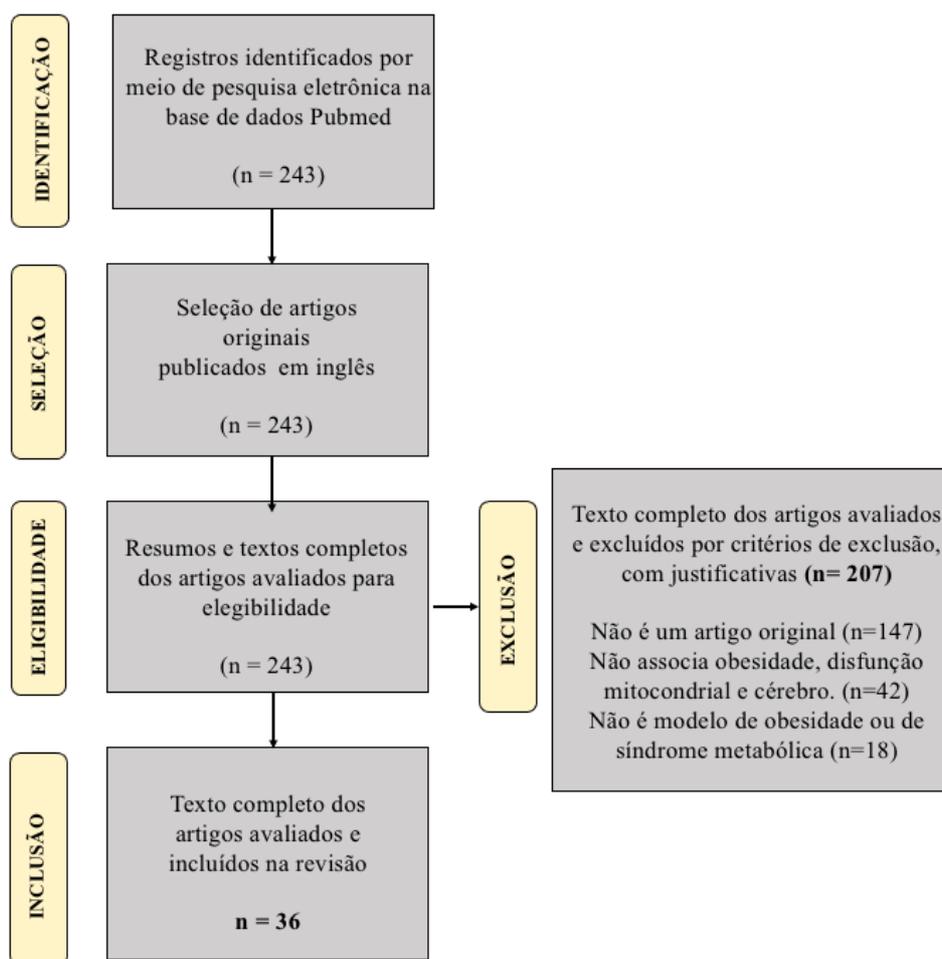
Fonte: Da autora (2022).

5.2 Seleção dos estudos

Para serem incluídos neste trabalho de revisão, os estudos tinham que ser de caráter experimental em modelos animais de obesidade ou de síndrome metabólica que culmina com obesidade, os quais examinaram a relação entre obesidade, disfunção mitocondrial e tecido cerebral ou; estudo realizado em indivíduos com obesidade que envolveram disfunção mitocondrial e cérebro.

De cada estudo, as seguintes informações foram extraídas: Primeiro autor, ano de publicação, desenho do estudo, modelo de animal utilizado, parâmetros mitocondriais avaliados e se houve avaliação comportamental relacionado a indícios de declínio cognitivo. O diagrama de fluxo da seleção do estudo é apresentado na Figura 4.

Figura 4 – Seleção do estudo



Fonte: Da autora (2022)

Legenda: Fluxograma para seleção dos estudos incluídos. Trinta e seis estudos foram incluídos no trabalho.

6 RESULTADOS

A análise sistemática produziu 243 artigos iniciais dos quais 96 não eram revisões sistemáticas. Estes 96 estudos foram avaliados por meio da leitura do seu resumo e do texto integral para conferência dos critérios de inclusão. Apenas 36 artigos atenderam o critério de elegibilidade, conforme descrito no fluxograma apresentado na Figura 3.

Durante a etapa de extração de dados de cada artigo, foi realizado a tabulação dos dados para observar, quantificar e analisar aspectos em comum entre os estudos selecionados (Tabela 3). Dos 36 estudos selecionados, 35 estudos envolviam a utilização de modelos experimentais animais e 1 estudo envolvia indivíduos afetados por obesidade.

Dos estudos que contemplavam os modelos animais, 30 estudos utilizaram modelos animais de camundongos ou ratos que tiveram livre acesso à *high fat diet* (dieta hiperlipídica) para a indução de obesidade, contendo aproximadamente 60 % de calorias provindas de gordura, o qual é um modelo padrão mais comumente utilizado para indução de obesidade, relativamente barato e não invasivo para esses animais.

Das principais avaliações mitocondriais realizadas nos estudos, a maioria envolveu avaliações na morfologia e função mitocondrial, avaliação da cadeia respiratória, avaliação da dinâmica mitocondrial e avaliação da homeostasia mitocondrial.

Quando disponível também foram extraídas as informações das regiões do cérebro estudadas (estudos envolvendo hipocampo, hipotálamo, córtex e medula espinhal). Porém, quando não especificado no texto, foi considerado apenas cérebro. Destes estudos, 14 envolviam cérebro inteiro, 10 focaram-se no hipocampo, 6 focaram-se no hipotálamo, 5 estudaram córtex e 1 estudou a medula espinhal (este último juntamente com cérebro).

As avaliações cognitivas dos animais foram averiguadas em 20 estudos por meio de testes comportamentais, incluindo labirinto aquático de Morris (MWM), teste de campo aberto (OFT), teste do labirinto em Y, teste de suspensão pela cauda (TST), teste de reconhecimento de objeto, teste de esquiva da plataforma (*step-down*), avaliação do comportamento ansiolítico e teste do labirinto de Barnes.

A tabulação de dados da pesquisa é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3 – Tabela de tabulação de dados**(continua)**

Referência	Sistema experimental	Tratamento com dieta hiperlipídica (HFD)	Tecido avaliado	Principais achados bioquímicos	Avaliações comportamentais
SA-NGUANMOO et al., 2017	Ratos Wistar	16 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial e aumento de MDA	OFT e MWM ↓ cognição
WOHUA; WEIMING, 2019	Camundongos C57BL/6J	16 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial e aumento de MDA	MWM e teste do labirinto Y ↓ cognição
PINTANA et al., 2013	Ratos Wistar	12 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	OFT e MWM ↓ cognição
YANG et al., 2021	Camundongos C57BL/6J	12 semanas	Hipocampo	Diminuição do conteúdo proteico de Mfn1, Mfn2 e PGC-1 α ; diminuição de ATP	MWM e TST ↓ cognição
WANG et al., 2015	Camundongos C57BL/6J	20 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, diminuição de $\Delta\psi_m$ e diminuição de ATP	MWM e teste de reconhecimento de objeto ↓ cognição
PARK; CHO; KIM, 2018	Camundongos C57BL/6J	20 semanas	Hipocampo	Diminuição da respiração mitocondrial, diminuição do conteúdo proteico de BCL-2 e aumento de BAX, citocromo C e caspase-3	Teste de esquila da plataforma ↓ cognição
SA-NGUANMOO et al., 2016	Ratos Wistar	12 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento de $\Delta\psi_m$, inchaço mitocondrial, diminuição do conteúdo proteico de BCL-2 e PGC-1 α ; aumento de BAX	OFT e MWM ↓ cognição
PRATCHAYASAKUL et al., 2020	Ratos Wistar	25 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial, aumento de MDA e aumento capase-3	MWM ↓ cognição
DE PAULA et al., 2021	Ratos suíços	4 semanas	Hipocampo	Diminuição da respiração mitocondrial	Teste de reconhecimento de objeto e TST ↓ cognição
CHUNCHAI et al., 2018	Ratos Wistar	12 semanas	Hipocampo	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial, diminuição do conteúdo proteico de BCL-2 e aumento de BAX	OFT e MWM ↓ cognição
TERRIEN et al., 2019	Camundongos C57BL/6J	8 semanas	Hipotálamo	Diminuição no tamanho das mitocôndrias	Não avaliado
BRAZ et al., 2020	Ratos Wistar recém-nascidos com superalimentação	Não se aplica	Hipotálamo	Aumento de EROs, aumento de MDA e diminuição da respiração mitocondrial	Não avaliado
JAYASHANKAR et al., 2021	Camundongos C57BL/6J	26 semanas	Hipotálamo	Mudanças na morfologia das mitocôndrias	Não avaliado
CARRARO et al., 2018	Ratos suíços	16 semanas	Hipotálamo	Diminuição do conteúdo proteico de Mfn2	Não avaliado
DIAZ et al., 2015	Camundongos C57BL/6J	13 semanas	Hipotálamo	Diminuição do conteúdo proteico de Mfn2	Não avaliado

Tabela 3 – Tabela de tabulação de dados

(continuação)

Referência	Sistema experimental	Tratamento com dieta hiperlipídica (HFD)	Tecido avaliado	Principais achados bioquímicos	Avaliações comportamentais
COLOMBANI et al., 2009	Ratos Zucker diabetic fatty (ZDF, FA/FA)	Não se aplica	Hipotálamo	Aumento de EROs e aumento da atividade do complexo IV	Não avaliado
TYAGI et al., 2018	Camundongos Sirt3 ^{-/-} com dieta rica em calorias	Não se aplica	Córtex	Diminuição da respiração mitocondrial e diminuição do conteúdo proteico de mfn1 e mfn2	Não avaliado
MARQUES NETO et al., 2020	Ratos Wistar	18 semanas	Córtex	Inchaço mitocondrial	Não avaliado
CAVALIERE et al., 2019	Camundongos C57BL6/J	18 semanas	Córtex	Diminuição da respiração mitocondrial e aumento de MDA	Não avaliado
ZHOU et al., 2018	Camundongos SAMP8	8 semanas	Córtex	Aumento de MDA e aumento da expressão gênica da caspase-3 e caspase-9	MWM e labirinto Barnes ↓ cognição
COREM et al., 2019	Camundongos Lepr db/db	Não se aplica	Córtex	Mudanças na morfologia das mitocôndrias	Não avaliado
LANGLEY et al., 2020	Camundongos C57BL6/J	12 semanas	Medula espinhal e cérebro	Diminuição do conteúdo proteico de BCL-2 e aumento de BAX e caspase-3	Comportamento ansiolítico
MA et al., 2014	Ratos Sprague-Dawley	10 semanas	Cérebro	Aumento de EROs e aumento da despolarização mitocondrial	Não avaliado
PINTANA et al., 2014	Ratos Wistar	16 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	MWM ↓ cognição
PRATCHAYASAKUL et al., 2015	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	MWM ↓ cognição
RAZA; JOHN; HOWARTH, 2015	Ratos Zucker diabetic fatty (ZDF, FA/FA)	Não se aplica	Cérebro	Aumento de EROs, Aumento de NO e diminuição de ATP	Não avaliado
SALAMEH et al., 2019	Ratos CD-1	20 semanas	Cérebro	Aumentou HNE e 3-NT	Não avaliado
SRIPETCHWANDEE et al., 2019	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	MWM ↓ cognição
SA-NGUANMOO et al., 2018	Ratos Wistar	16 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	OFT e MWM ↓ cognição
NUZZO et al., 2020	Camundongos C57BL6/J	16 semanas	Cérebro	Aumento de EROs e inchaço mitocondrial	Não avaliado

Tabela 3 – Tabela de tabulação de dados

(conclusão)

Referência	Sistema experimental	Tratamento com dieta hiperlipídica (HFD)	Tecido avaliado	Principais achados bioquímicos	Avaliações comportamentais
WARDZINSKI et al., 2018	Pacientes com obesidade	Não se aplica	Atividade cerebral por meio de ressonância magnética	Avaliação por ressonância magnética mostrou diminuição do ATP cerebral	Não avaliado
PINTANA et al., 2016a	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	OFT e MWM ↓ cognição
CHUNCHAI et al., 2016	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	MWM ↓ cognição
PINTANA et al., 2015	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	OFT e MWM ↓ cognição
SIINO et al., 2021	Camundongos C57BL6/J	12 semanas	Cérebro	Diminuição da expressão gênica do complexo IV	Não avaliado
PINTANA et al., 2016b	Ratos Wistar	12 semanas	Cérebro	Aumento de EROs, aumento da despolarização mitocondrial, inchaço mitocondrial	OFT e MWM ↓ cognição

Fonte: Da autora (2022)

Legenda: *High fat diet* (HFD), malondialdeído (MDA), espécies reativas de oxigênio (EROs), mitofusina 1 (Mfn1), mitofusina 2 (Mfn2), Co-ativador-1 α do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α), proteína anti-apoptótica *B-cell lymphoma 2* (BCL-2), proteína pró-apoptótica X associada a Bcl-2 (BAX), potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$), óxido nítrico (NO), adenosina trifosfato (ATP), 3-nitrotirosina (3-NT), 4-hidroxinonenal (HNE), labirinto aquático de Morris (MWM), teste de campo aberto (OFT), teste de suspensão pela cauda (TST).

No encéfalo e nas regiões cerebrais hipotálamo, hipocampo e córtex cerebral foram observados marcadores de disfunção mitocondrial nos animais com obesidade. Essa disfunção mitocondrial foi observada devido ao aumento de EROs, diminuição da síntese ATP, diminuição do potencial de membrana mitocondrial (indicativo de uma despolarização mitocondrial), diminuição da respiração mitocondrial, inchaço mitocondrial, diminuição do conteúdo de proteínas envolvidas na dinâmica mitocondrial e na cadeia respiratória, aumento de marcadores da via intrínseca de apoptose e aumento de marcadores de peroxidação lipídica. A seguir, serão descritos os principais resultados encontrados:

6.1 Avaliações mitocondriais em tecido cerebral de roedores expostos a HFD

As alterações na função mitocondrial e estresse oxidativo no cérebro foram demonstradas por numerosas das publicações incluídas no estudo. Em HFD contendo 59,3 % de gordura, ou dietas contendo 60 % de calorias provindas de gordura, quando aplicadas a ratos Wistar por até 16 semanas provocaram um aumento na produção de EROs, aumento da despolarização mitocondrial e inchaço mitocondrial no cérebro (CHUNCHAI et al., 2016; PINTANA et al., 2014, 2015, 2016a, 2016b; PRATCHAYASAKUL et al., 2015; SA-NGUANMOO et al., 2018).

De forma similar, outros trabalhos demonstraram as mesmas alterações bioquímicas no cérebro de outras linhagens de roedores empregadas no desenvolvimento de obesidade. Ma e colaboradores demonstraram aumento de EROs e da despolarização mitocondrial no cérebro de ratos Sprague-Dawley que receberam HFD com um valor energético de 436 kcal/100 gramas (dieta normal dos controles possuía 345 kcal/100 gramas) por 10 semanas (MA et al., 2014). Ainda Nuzzo et al., mostraram aumento de EROs e inchaço mitocondrial no tecido cerebral de camundongos C57BL6/J tratados com HFD contendo 60 % de gordura por 16 semanas (NUZZO et al., 2020). Além destas alterações Sinno et al. também mostraram diminuição da expressão gênica da enzima citocromo *c* oxidase (complexo IV) no cérebro de camundongos C57BL6/J tratados com HFD por 12 semanas (SIINO et al., 2021).

Além das alterações acima descritas, a exposição a HFD por 12 semanas também promoveu a diminuição do conteúdo proteico de BCL-2 e aumento de BAX e caspase-3 no cérebro de camundongos C57BL6/J, indicando que a via intrínseca mitocondrial da apoptose estava ativada (LANGLEY et al., 2020). No mesmo estudo, os autores realizaram uma cultura celular de oligodendrócitos (células responsáveis por dar suporte aos neurônios) da medula espinhal dos camundongos tratados com dieta hiperlipídica, e observaram uma diminuição nos progenitores dessas células e uma diminuição da síntese de bainha de mielina, sugerindo desmielinização neuronal, processo tóxico que afeta a sobrevivência e funcionamento neuronal (LANGLEY et al., 2020).

Quando os parâmetros de fisiologia mitocondrial foram analisados no cérebro dos modelos genéticos de diabetes *mellitus* tipo 2 caracterizado por progressiva síndrome metabólica - ratos *Zucker diabetic fatty* (FA/FA) -, e de deficiência em células imunes citotóxicas do tipo *natural killer* - camundongos CD-1 -, as mesmas alterações foram observadas. Os animais FA/FA mostraram aumento na produção de EROs e de óxido nítrico acarretando numa diminuição da síntese de ATP (RAZA; JOHN; HOWARTH, 2015), e os animais CD-1 tratados com dieta hiperlipídica durante 20 semanas, mostraram

um aumento do marcador de peroxidação lipídica, o 4-hidroxinonal, e um aumento do marcador de oxidação proteica, a 3-nitrotirosina, significando um aumento de estresse oxidativo no cérebro desses animais (SALAMEH et al., 2019).

6.2 Efeitos da HFD na função mitocondrial no hipocampo de roedores

O hipocampo é a principal região cerebral ligada à função cognitiva e memória, sendo que alterações degenerativas nessa região do sistema nervoso central estão frequentemente associadas ao comprometimento cognitivo (FOTUHI; DO; JACK, 2012).

Os trabalhos incluídos na presente pesquisa demonstraram que a HFD administrada por um período entre 4 e 25 semanas provocou nas linhagens de roedores estudadas alterações na funcionalidade da mitocôndria no hipocampo. Os sistemas experimentais empregados incluíram ratos Wistar, camundongos C57BL6/J e camundongos suíços expostos a alimentação rica em calorias provindas principalmente de gordura (entre 59,3 % e 61,6 % de gordura em sua composição; grupos controles dieta alimentícia composta entre 10 % e 19,8 % de calorias oriundas de gordura).

O tratamento de camundongos C57BL/6J com HFD de 12 a 25 semanas provocou uma redução do potencial de membrana mitocondrial com massiva produção de EROs (PINTANA et al., 2013; PRATCHAYASAKUL et al., 2020; SA-NGUANMOO et al., 2016, 2017; WANG et al., 2015; WOHUA; WEIMING, 2019; YANG et al., 2021). Wang et al. demonstraram que o tratamento por 20 semanas provocou queda na síntese de ATP (WANG et al., 2015). Ainda, Sa-nguanmoo et al., Pintana et al., e Pratchaysakul et al. avaliaram o inchaço mitocondrial demonstrando um aumento significativo do inchaço da mitocôndria, indicando mudanças na morfologia da organela no hipocampo (PINTANA et al., 2013; PRATCHAYASAKUL et al., 2020; SA-NGUANMOO et al., 2016, 2017).

O malondialdeído (MDA), um biomarcador oxidação de lipídeos, também foi utilizado por alguns autores para quantificar o estado oxidativo celular. Pintana et al. observaram que ratos Wistar tratados com HFD por 12 semanas tiveram aumento das concentrações de MDA tanto no hipocampo quanto no plasma ao serem comparados aos ratos que receberam dieta padrão (PINTANA et al., 2013). Resultados similares foram obtidos quando ratos Wistar foram tratados por 25 semanas com HFD (PRATCHAYASAKUL et al., 2020). Esses indícios são sugestivos de que o estresse oxidativo causado por uma alta ingestão de gorduras na dieta provoca peroxidação lipídica.

Com intuito de investigar a apoptose mediada pela mitocôndria no hipocampo, vários autores mensuraram os níveis proteicos de BAX e de Bcl-2 em roedores submetidos a HFD - ratos Wistar submetidos a 12-16 semanas de HFD (CHUNCHAI et al., 2018; SA-NGUANMOO et al., 2016), e camundongos C57BL/6J submetidos a 20 semanas de HFD (PARK; CHO; KIM, 2018). Os autores observaram diminuição no nível proteico de Bcl-2 e aumento do nível proteico de BAX, sendo a relação entre elas favoráveis à indução de apoptose. Adicionalmente, Pratchaysakul et al. demonstraram um aumento da forma clivada da proteína pró-apoptótica caspase-3 em ratos Wistar tratados por 25 semanas com dieta hiperlipídica (maior razão entre caspase-3 clivada/pró-caspase-3; (PRATCHAYASAKUL et al., 2020). Desta forma, esse aumento de marcadores pró-apoptóticos e diminuição de marcadores anti-apoptóticos são sugestivos de que a obesidade induzida por HFD ativar a cascata de apoptose no hipocampo e consequentemente, podendo ser responsável pela morte celular.

Outro parâmetro utilizado para avaliar a função mitocondrial foi a respiração mitocondrial. De acordo com De Paula et al., camundongos suíços que receberam HFD durante 4 semanas mostraram um consumo de oxigênio no hipocampo significativamente menor quando comparados aos camundongos controle (DE PAULA et al., 2021). Park, Cho e Kim tiveram resultados similares em seus experimentos, demonstrando que os camundongos com HFD também diminuiram o consumo de oxigênio no hipocampo quando comparados aos controles (PARK; CHO; KIM, 2018). Esses resultados foram sugestivos de que a HFD teve um impacto negativo no metabolismo mitocondrial, podendo prejudicar a síntese de ATP.

Como a mitocôndria é a organela responsável pela homeostase do cálcio, Park, Cho e Kim também avaliaram a capacidade de retenção de cálcio em seus experimentos. Foi demonstrado que os camundongos com HFD tiveram uma diminuição da capacidade de retenção de cálcio ao serem comparados com os controles (PARK; CHO; KIM, 2018).

6.3 Efeitos da HFD na função mitocondrial no hipotálamo de roedores

Estudos que analisam o efeito da obesidade na atividade mitocondrial no hipotálamo evidenciaram uma diminuição no consumo de oxigênio mitocondrial (de até 33 %) e uma maior produção de EROs (de até 93 %) em camundongos com sobrepeso induzido por maior disponibilidade de leite materno após o nascimento (BRAZ et al., 2020). Resultados similares foram descritos por Colombani et al. que em ratos Zucker

diabetic fatty (FA/FA) (modelo genético de diabetes *mellitus* do tipo 2) ocorreu aumento na produção de EROs em animais homocigotos (COLOMBANI et al., 2009).

A exposição a HFD por 8 semanas também provocou uma diminuição da área mitocondrial no hipotálamo em comparação aos camundongos que receberam dieta controle (TERRIEN et al., 2019). Concomitantemente, Carraro et al. observaram que camundongos suíços após 16 semanas de HFD apresentaram diminuição no conteúdo proteico de Mfn2, mostrando uma desregulação na dinâmica mitocondrial hipotalâmica (CARRARO et al., 2018). Estes resultados estão de acordo com Jayashankar e colegas que demonstraram que mitocôndrias hipotalâmicas de camundongos C57BL/6J tratados com dieta hiperlipídica por 26 semanas apresentaram mudanças morfológicas se tornando mais arredondadas e menos tubulares, mostrando um predomínio de fissão sobre fusão (JAYASHANKAR et al., 2021). A redução de Mfn2 foi também demonstrada em cultura de células hipotalâmicas tratadas com ácido palmítico (principal ácido graxo saturado em termos quantitativos) durante 12 h (DIAZ et al., 2015).

6.4 Efeitos da HFD na função mitocondrial no córtex cerebral de roedores

O córtex também é uma região cerebral responsável pelas funções cognitivas. Marques Neto e colaboradores demonstraram aumento do inchaço mitocondrial no córtex de ratos Wistar tratados com HFD (MARQUES NETO et al., 2020). Em relação à dinâmica mitocondrial, Cavaliere e colegas observaram que camundongos C57BL/6J tratados com HFD por 18 semanas tiveram diminuição da respiração mitocondrial quando comparadas aos controles. Simultaneamente, ocorreu um aumento de 220 % na concentração de MDA no córtex dos animais submetidos a HFD (CAVALIERE et al., 2019). De forma similar, Zhou e colegas também avaliaram a concentração de MDA no córtex, sendo demonstrado que em camundongos tratados com HFD tiveram um aumento desse marcador de peroxidação lipídica. O aumento da expressão gênica dos marcadores de apoptose caspase-3 e caspase-9, também foi demonstrada nesses animais (ZHOU et al., 2018).

Por outro lado, Tyagi e colegas demonstraram que animais nocautes para a proteína sirtuína 3, essencial para a transferência de elétrons na mitocôndria, quando expostos a dieta ocidental rica em calorias, apresentaram uma redução do conteúdo proteico das proteínas de fusão Mfn1 e Mfn2 (redução de 38 % e 68 %, respectivamente),

quando comparados com camundongos que receberam dieta normal (TYAGI et al., 2018).

Alterações na arquitetura mitocondrial também foram demonstradas no córtex de ratos *Lepr db/db*, um modelo transgênico que promove a indução a diabetes *mellitus* tipo 2. Os autores demonstraram que houve perda da integridade das cristas mitocondriais, e aparecimento de estruturas mitocondriais com quatro camadas de membranas (COREM et al., 2019). Esses achados sugerem a instalação de um processo degenerativo que provavelmente envolvia um aumento desregulado da mitofagia (COREM et al., 2019).

6.5 Avaliações cognitivas em roedores expostos a HFD

Dos 36 trabalhos incluídos na pesquisa, 20 estudos fizeram testes comportamentais, e destes, 17 estudos utilizaram o teste labirinto aquático de Morris (MWM). O MWM é uma tarefa comportamental para testar o aprendizado e a memória espacial dependente do hipocampo (MORRIS et al., 1982). Nessa metodologia, os animais são treinados a encontrar uma plataforma submersa (invisível) e fixa numa piscina, a qual se encontra dividida em quatro quadrantes que apresentam pistas visuais para facilitar a localização da plataforma. Dessa forma o animal aprende a triangular as distâncias entre as dicas visuais do ambiente e a posição da plataforma de uma forma flexível, criando em um mapa cognitivo que depende da atividade hipocampal. Tem sido amplamente demonstrado, que animais com lesão do hipocampo apresentam tempos prolongados para encontrar a plataforma quando comparado com controles (MORRIS et al., 1982).

O declínio cognitivo avaliado pelo MWM nos animais submetidos a HFD foi caracterizado por um maior tempo gasto para encontrar a plataforma, e por um tempo médio menor gasto no quadrante alvo, quando comparados com animais que receberam dieta padrão. Essas alterações não envolveram compromisso na atividade locomotora, visto que não foram descritas diferenças no teste do campo aberto que avalia a locomoção espontânea do animal (OFT) (CHUNCHAI et al., 2016; PINTANA et al., 2013, 2014, 2016b, 2016a; PRATCHAYASAKUL et al., 2015, 2020; SA-NGUANMOO et al., 2016, 2017, 2018; SRIPETCHWANDEE et al., 2019; WANG et al., 2015; YANG et al., 2021; ZHOU et al., 2018). Por outro lado, o comprometimento na memória pôde ser avaliado nos animais expostos a HFD pelo tipo do traçado do caminho (mapa cognitivo) para encontrar a plataforma no MWM. Os animais do grupo controle circulavam no quadrante

alvo onde a plataforma se encontrava submersa, enquanto os animais submetidos a HFD circulavam de forma similar entre todos os quadrantes (WOHUA; WEIMING, 2019).

O teste de labirinto de Barnes consiste em uma metodologia para avaliação de memória espacial utilizando uma plataforma circular que possui buracos, avaliando-se a latência do animal para entrar no túnel pré-determinado (buraco com a caixa alvo) (BARNES, 1979). Na avaliação de memória espacial utilizando o labirinto de Barnes, Zhou e colegas observaram que os animais tratados com HFD apresentaram uma diminuição significativa na latência para escapar, desenvolvendo sérios distúrbios de aprendizado e memória comparados aos animais tratados com dieta padrão (ZHOU et al., 2018).

Outra metodologia empregada para a avaliação da função cognitiva, foi teste de reconhecimento de objeto. Nesta tarefa comportamental, se avalia a habilidade de roedores em reconhecer um novo objeto no ambiente. O procedimento experimental consiste numa primeira exposição ao objeto onde se avalia o comportamento exploratório em relação ao objeto novo. Numa segunda exposição, se o objeto for reconhecido, não sendo mais novo, o tempo de exploração pelo animal será menor. Neste cenário, foi demonstrado que animais expostos a HFD apresentaram tempos similares de exploração frente à primeira e segunda exposição ao objeto, sugerindo comprometimento na memória de reconhecimento (DE PAULA et al., 2021; WANG et al., 2015).

O teste do labirinto em Y é utilizado para avaliar o comportamento exploratório dos animais, consistindo em um aparato que possui 3 braços (em formato de Y) em que os animais são colocados em um braço inicial e por conseguinte, autorizados a explorar um braço novo (DEMBER; FOWLER, 1958). Em condições normais, os animais mostram uma tendência em evitar o caminho já explorado anteriormente (DEMBER; FOWLER, 1958). Wohua e Weiming observaram que animais HFD avaliados pelo teste de labirinto em Y tiveram comportamento exploratório nos braços iniciais, indicando uma indução da disfunção cognitiva (WOHUA; WEIMING, 2019).

Com intuito de avaliar a memória à curto prazo, Park, Cho e Kim utilizaram o teste de esqui da plataforma (*step-down*). Este teste fundamenta-se na utilização de uma gaiola cujo o piso contém barras metálicas elevadas que possuem eletrodos capazes de aplicar um leve choque no animal, avaliando a memória de curto prazo (GLICKMAN, 1958). Os animais HFD obtiveram um menor tempo de latência do teste (intervalo de tempo decorrido entre os camundongos descerem da plataforma e colocarem as quatro

patas na grade) em comparação com os animais tratados com dieta padrão, sugerindo que os animais HFD tiveram prejuízo da memória de curto prazo (PARK; CHO; KIM, 2018).

O teste de suspensão pela cauda é um teste experimental utilizado na avaliação de medicamentos antidepressivos ou potenciais medicamentos antidepressivos (STERU et al., 1985). O método baseia-se na observação de um rato suspenso pela cauda, o qual apresenta períodos alternados de agitação e imobilidade. O comportamento tipo depressivo é avaliado por um aumento da imobilidade e diminuição da agitação do animal (STERU et al., 1985). De Paula et al. observaram que o tempo de imobilidade foi maior em ratos suíços alimentados com HFD, em comparação aos animais alimentados com dieta padrão (DE PAULA et al., 2021). Esses achados indicam que esses animais apresentaram comportamento tipo depressivo após HFD. Ainda, Yang e colegas avaliaram que camundongos C57BL/6J tratados com HFD também apresentaram características de comportamento tipo depressivo (YANG et al., 2021). Ainda, Langley et al. demonstraram que camundongos C57BL/6J tratados com HFD apresentaram comportamento ansiolítico, com diminuição do movimento vertical e aumento do movimento horizontal após o período experimental da dieta (LANGLEY et al., 2020).

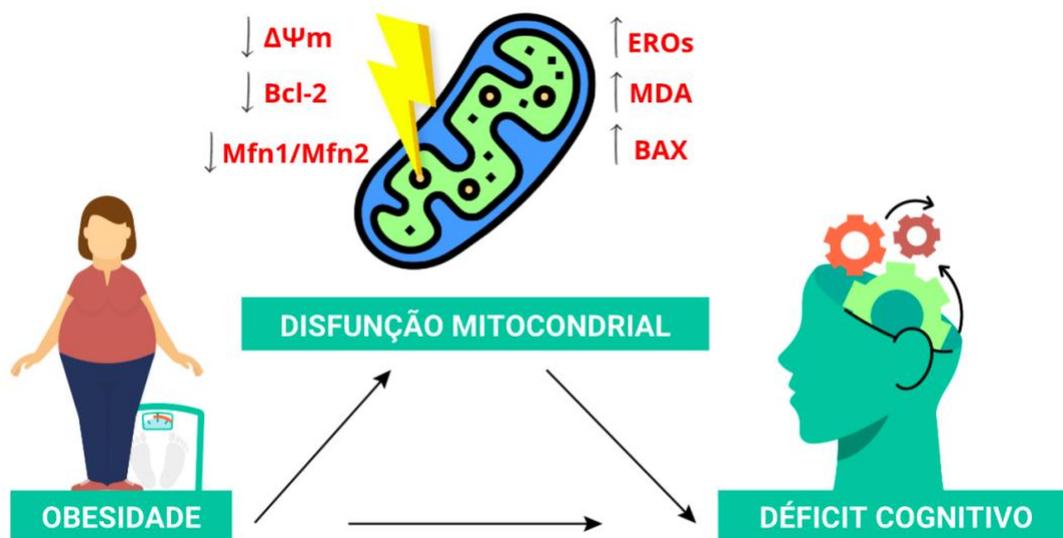
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, os estudos que avaliaram a função cognitiva dos animais submetidos a HFD por meio de testes comportamentais, confirmaram que concomitantemente ao comprometimento da função cognitiva houve disfunção mitocondrial. A disfunção por sua vez, gerou um desequilíbrio metabólico que refletiu não só no estado funcional da cadeia respiratória, mas também, em processos da dinâmica mitocondrial, que podem levar à morte celular. Desta forma, o aumento do estado pró-inflamatório e pró-oxidativo causado em condições de obesidade podem contribuir para um declínio cognitivo, de modo que pode causar morte celular em regiões cerebrais, afetando as funções cognitivas como aprendizado e memória, podendo acarretar no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas.

Em conclusão, com base na revisão na literatura, em modelos de obesidade ocorreram alterações comportamentais associados a diminuição da cognição, também associado a disfunções mitocondriais, nomeadamente na cadeia respiratória, dinâmica mitocondrial e apoptose mitocondrial. Deste modo, a nossa hipótese foi verificada em vista que a obesidade aumentou o risco de desenvolver declínio cognitivo ao induzir

desequilíbrio na homeostasia mitocondrial gerado pelo acúmulo excessivo do tecido adiposo (figura 5).

Figura 5 – A obesidade induz disfunção mitocondrial no sistema nervoso promovendo o declínio cognitivo



Fonte: Da autora (2022)

Legenda: A obesidade aumenta o risco de desenvolver declínio cognitivo como consequência de um desequilíbrio na homeostasia mitocondrial. Uma vasta evidência tem demonstrado que animais expostos a dieta rica em gordura apresentam numerosas alterações na funcionalidade mitocondrial, que incluem diminuição do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$); diminuição da proteína anti-apoptótica *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2); diminuição de proteínas envolvidas na fusão mitocondrial, mitofusina 1 e mitofusina 2 (mfn1 e mfn2, respectivamente); aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs); aumento de malondilaldeído (MDA) e aumento da proteína pró-apoptótica X associada a Bcl-2 (BAX). Se os mesmos mecanismos citotóxicos são induzidos em humanos, é possível que a disfunção mitocondrial seja o fator determinante para aumentar o risco de desenvolvimento de declínio cognitivo.

8 REFERÊNCIAS

BARNES, C. A. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. **Journal of Comparative and Physiological Psychology**, v. 93, n. 1, p. 74–104, 1979.

BENEDICT, C. et al. Impaired insulin sensitivity as indexed by the HOMA score is associated with deficits in verbal fluency and temporal lobe gray matter volume in the elderly. **Diabetes Care**, v. 35, n. 3, p. 488–494, 2012.

BLÜHER, M. et al. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations with measures of obesity, insulin sensitivity and

- glucose metabolism. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 113, n. 9, p. 534–537, 2005.
- BOLAND, M. L.; CHOURASIA, A. H.; MACLEOD, K. F. Mitochondrial dysfunction in cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 3 DEC, n. December, p. 1–28, 2013.
- BRAS, M.; QUEENAN, B.; SUSIN, S. A. Programmed cell death via mitochondria: Different modes of dying. **Biokhimiya**, v. 70, n. 2, p. 284–293, 2005.
- BRAZ, G. R. F. et al. Fluoxetine administration in juvenile overfed rats improves hypothalamic mitochondrial respiration and REDOX status and induces mitochondrial biogenesis transcriptional expression. **European Journal of Pharmacology**, v. 881, n. January, p. 173200, 2020.
- CARRARO, R. S. et al. Hypothalamic mitochondrial abnormalities occur downstream of inflammation in diet-induced obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 460, p. 238–245, 2018.
- CAVALIERE, G. et al. High-Fat Diet Induces Neuroinflammation and Mitochondrial Impairment in Mice Cerebral Cortex and Synaptic Fraction. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 13, n. November, p. 1–13, 2019.
- CHEN, H. et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. **Journal of Cell Biology**, v. 160, n. 2, p. 189–200, 2003.
- CHEN, H. Y. et al. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. **Endocrinology**, v. 145, n. 6, p. 2607–2612, 2004.
- CHUNCHAI, T. et al. Vagus Nerve Stimulation Exerts the Neuroprotective Effects in Obese-Insulin Resistant Rats, Leading to the Improvement of Cognitive Function. **Scientific Reports**, v. 6, n. January, p. 1–11, 2016.
- CHUNCHAI, T. et al. Decreased Microglial Activation Through Gut-brain Axis by Prebiotics, Probiotics, or Synbiotics Effectively Restored Cognitive Function in Obese-insulin Resistant Rats. **Journal of Neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 1–15, 2018.
- COLOMBANI, A. L. et al. Enhanced hypothalamic glucose sensing in obesity: Alteration of redox signaling. **Diabetes**, v. 58, n. 10, p. 2189–2197, 2009.
- COREM, N. et al. Leptin receptor deficiency induces early, transient and hyperglycaemia-independent blood-brain barrier dysfunction. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–11, 2019.
- COWLEY, M. A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, v. 411, n. 6836, p. 480–484, 2001.

- DE PAULA, G. C. et al. Hippocampal Function Is Impaired by a Short-Term High-Fat Diet in Mice: Increased Blood–Brain Barrier Permeability and Neuroinflammation as Triggering Events. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, n. November, p. 1–12, 2021.
- DELUCA, H. F.; ENGSTROM, G. W. Calcium uptake by rat kidney mitochondria. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 47, p. 1744–1750, 1961.
- DEMBER, W. N.; FOWLER, H. Spontaneous alternation behavior. **Current Psychology**, v. 6, n. 4, p. 331–336, 1958.
- DIAZ, B. et al. Saturated lipids decrease mitofusin 2 leading to endoplasmic reticulum stress activation and insulin resistance in hypothalamic cells. **Brain Research**, v. 1627, p. 80–89, 2015.
- ERION, J. R. et al. Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 7, p. 2618–2631, 2014.
- FAN, W. et al. Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. **Nature**, v. 385, n. 6612, p. 165–168, 1997.
- FOTUHI, M.; DO, D.; JACK, C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. **Nature Reviews Neurology**, v. 8, n. 4, p. 189–202, 2012.
- FRIEDMAN, J. R. et al. ER tubules mark sites of mitochondrial division. **Science**, v. 334, n. 6054, p. 358–362, 2011.
- GLICKMAN, S. E. Deficits in avoidance learning produced by stimulation of the ascending. **Canadian Journal of Experimental Psychology**, v. 12, n. 2, p. 97–102, 1958.
- HATEFI, Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. **Annual Review of Biochemistry**, v. VOL. 54, p. 1015–1069, 1985.
- HORVATH, T. L. The hardship of obesity: A soft-wired hypothalamus. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 561–565, 2005.
- IBGE. **Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção primária foi bem avaliada.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>>.
- IGNEY, F. H.; KRAMMER, P. H. Death and anti-death: Tumour resistance to apoptosis. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 4, p. 277–288, 2002.
- IZAOLA, O. et al. Inflamación y obesidad (Lipoinflamación). **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 6, p. 2352–2358, 2015.
- JAGUST, W. et al. Central obesity and the aging brain. **Archives of Neurology**, v. 62, n.

10, p. 1545–1548, 2005.

JAYASHANKAR, V. et al. Drug-like sphingolipid SH-BC-893 opposes ceramide-induced mitochondrial fission and corrects diet-induced obesity. **EMBO Molecular Medicine**, v. 13, n. 8, p. 1–23, 2021.

JÜRGENSMEIER, J. M. et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 9, p. 4997–5002, 1998.

KARBOWSKI, M.; YOULE, R. J. Dynamics of mitochondrial morphology in healthy cells and during apoptosis. **Cell Death and Differentiation**, v. 10, n. 8, p. 870–880, 2003.

KARLSSON, H. K. et al. Obesity is associated with white matter atrophy: A combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. **Obesity**, v. 21, n. 12, p. 2530–2537, 2013.

KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. **British Journal of cancer**, v. 26, n. 4, p. 239–257, 1972.

KEYS, A. et al. Indices of relative weight and obesity. **International Journal of Epidemiology**, v. 25, n. 3, p. 329–343, 1972.

KORNFELD, O. S. et al. Interaction of mitochondrial fission factor with dynamin related protein 1 governs physiological mitochondrial function in vivo. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.

LANGLEY, M. R. et al. High fat diet consumption results in mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and oligodendrocyte loss in the central nervous system. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 3, p. 165630, 2020.

LAURENCIKIENE, J. et al. NF- κ B is important for TNF- α -induced lipolysis in human adipocytes. **Journal of Lipid Research**, v. 48, n. 5, p. 1069–1077, 2007.

LI, P. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. **Cell**, v. 91, n. 4, p. 479–489, 1997.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 1, p. 175–184, 2007.

LV, J. et al. Mitochondrial homeostasis regulates definitive endoderm differentiation of human pluripotent stem cells. **Cell Death Discovery**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2022.

MA, W. et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the brain of diet-induced obese rats but not in diet-resistant rats. **Life Sciences**, v. 110, n. 2, p. 53–60,

2014.

MARQUES NETO, S. R. et al. Effects of high intensity interval training on neuro-cardiovascular dynamic changes and mitochondrial dysfunction induced by high-fat diet in rats. **PLoS ONE**, v. 15, n. 10 October, p. 1–17, 2020.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 7, n. 5, p. 1–12, 2013.

MAURY, E.; BRICHARD, S. M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 314, n. 1, p. 1–16, 2010.

MCARDLE, M. A. et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: Insights into the emerging role of nutritional strategies. **Frontiers in Endocrinology**, v. 4, n. MAY, p. 1–23, 2013.

MITCHELL, P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. **Nature**, 1961.

MORRIS, R. G. M. et al. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. **Nature**, v. 297, n. 5868, p. 681–683, 1982.

MULLINS, C. A. et al. Neural underpinnings of obesity: The role of oxidative stress and inflammation in the brain. **Antioxidants**, v. 9, n. 10, p. 1–21, 2020.

MUST, A. et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. **The new england journal of medicine**, v. 326, p. 1350–1355, 1992.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Sétima ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

NILSON, E. A. F. et al. Costs attributable to obesity, hypertension, and diabetes in the Unified Health System, Brazil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, v. 44, p. 1–7, 2020.

NUZZO, D. et al. Regular intake of pistachio mitigates the deleterious effects of a high fat-diet in the brain of obese mice. **Antioxidants**, v. 9, n. 4, p. 1–16, 2020.

OKAMOTO, K.; SHAW, J. M. Mitochondrial morphology and dynamics in yeast and multicellular eukaryotes. **Annual Review of Genetics**, v. 39, p. 503–536, 2005.

OLTVAL, Z.; MILLIMAN, C.; KORSMEYER, S. Bcl-2 Heterodimerizes In Vivo with a Conserved Homolog, Bax, That Accelerates Programed Cell Death Zoltan. **Cell**, v. 74, n. 4, p. 609–619, 1993.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature Reviews**

Immunology, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2011.

OUELLET, M. et al. Diffusion of docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids through the blood-brain barrier: An in situ cerebral perfusion study. **Neurochemistry International**, v. 55, n. 7, p. 476–482, 2009.

PARK, H. S.; CHO, H. S.; KIM, T. W. Physical exercise promotes memory capability by enhancing hippocampal mitochondrial functions and inhibiting apoptosis in obesity-induced insulin resistance by high fat diet. **Metabolic Brain Disease**, v. 33, n. 1, p. 283–292, 2018.

PINTANA, H. et al. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. **Journal of Endocrinology**, v. 218, n. 1, p. 1–11, 2013.

PINTANA, H. et al. Garlic extract attenuates brain mitochondrial dysfunction and cognitive deficit in obese-insulin resistant rats. **Applied Physiology, Nutrition and Metabolism**, v. 39, n. 12, p. 1373–1379, 2014.

PINTANA, H. et al. DPP-4 inhibitor improves brain insulin sensitivity, but fails to prevent cognitive impairment in ORX obese rats. **Journal of Endocrinology**, 2015.

PINTANA, H. et al. Testosterone deprivation has neither additive nor synergistic effects with obesity on the cognitive impairment in orchietomized and/or obese male rats. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 65, n. 2, p. 54–67, 2016a.

PINTANA, H. et al. Energy restriction combined with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor exerts neuroprotection in obese male rats. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 10, p. 1700–1708, 2016b.

POITOUT, V.; ROBERTSON, R. P. Minireview: Secondary β -cell failure in type 2 diabetes - A convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. **Endocrinology**, v. 143, n. 2, p. 339–342, 2002.

PRATCHAYASAKUL, W. et al. Obesity accelerates cognitive decline by aggravating mitochondrial dysfunction, insulin resistance and synaptic dysfunction under estrogen-deprived conditions. **Hormones and Behavior**, v. 72, p. 68–77, 2015.

PRATCHAYASAKUL, W. et al. Not only metformin, but also D-allulose, alleviates metabolic disturbance and cognitive decline in prediabetic rats. **Nutritional Neuroscience**, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2020.

QIU, J. et al. Insulin and leptin excite anorexigenic pro-opiomelanocortin neurones via activation of TRPC5 channels. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 30, n. 1, p. 1–12, 2018.

RAZA, H.; JOHN, A.; HOWARTH, F. C. Increased oxidative stress and mitochondrial

dysfunction in Zucker diabetic rat liver and brain. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 35, n. 3, p. 1241–1251, 2015.

SA-NGUANMOO, P. et al. FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity, dendritic spine density, brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats. **Hormones and Behavior**, v. 85, p. 86–95, 2016.

SA-NGUANMOO, P. et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 333, n. April, p. 43–50, 2017.

SA-NGUANMOO, P. et al. FGF21 and DPP-4 inhibitor equally prevents cognitive decline in obese rats. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 97, n. December 2017, p. 1663–1672, 2018.

SALAMEH, T. S. et al. Disruption of the hippocampal and hypothalamic blood-brain barrier in a diet-induced obese model of type II diabetes: Prevention and treatment by the mitochondrial carbonic anhydrase inhibitor, topiramate. **Fluids and Barriers of the CNS**, v. 16, n. 1, p. 1–17, 2019.

SETHI, J. K.; VIDAL-PUIG, A. J. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. **Journal of Lipid Research**, v. 48, n. 6, p. 1253–1262, 2007.

SIES, H.; CADENAS, E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 311, n. 1152, p. 617–631, 1985.

SIINO, V. et al. Obesogenic Diets Cause Alterations on Proteins and Theirs Post-Translational Modifications in Mouse Brains. **Nutrition and Metabolic Insights**, v. 14, p. 117863882110124, 2021.

SIMON, H. A. Motivational and Emotional Controls of Cognition. **Psychological Review**, v. 74, n. 1, p. 29–39, 1967.

SRIPETCHWANDEE, J. et al. Comparative effects of sex hormone deprivation on the brain of insulin-resistant rats. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 1, p. 1–15, 2019.

STERU, L. et al. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367–370, 1985.

STRACK, S.; CRIBBS, J. T. Allosteric modulation of Drp1 mechanoenzyme assembly and mitochondrial fission by the variable domain. **Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 14, p. 10990–11001, 2012.

SUGANAMI, T. et al. Role of the Toll-like receptor 4/NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 27, n. 1, p. 84–91, 2007.

TERRIEN, J. et al. Reduced central and peripheral inflammatory responses and increased mitochondrial activity contribute to diet-induced obesity resistance in WSB/EiJ mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–19, 2019.

TYAGI, A. et al. SIRT3 deficiency-induced mitochondrial dysfunction and inflammasome formation in the brain. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–16, 2018.

VARELA, L.; HORVATH, T. L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. **EMBO Reports**, v. 13, n. 12, p. 1079–1086, 2012.

WANG, D. et al. Naringin Improves Neuronal Insulin Signaling, Brain Mitochondrial Function, and Cognitive Function in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 35, n. 7, p. 1061–1071, 2015.

WEST, A. P.; SHADEL, G. S.; GHOSH, S. Mitochondria in innate immune responses. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 6, p. 389–402, 2011.

WHO/EUROPE. **Body mass index - BMI**. Disponível em: <<https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>>.

WHO. **DEMENTIA: A public health priority**. 2012.

WHO. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

WHO. **BMI for age (5-19 years)**. Disponível em: <<https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>>.

WHO GUIDELINES. **Risk Reduction Of Cognitive Decline And Dementia**. [s.l.: s.n.].

WOHUA, Z.; WEIMING, X. Glutaredoxin 2 (GRX2) deficiency exacerbates high fat diet (HFD)-induced insulin resistance, inflammation and mitochondrial dysfunction in brain injury: A mechanism involving GSK-3 β . **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 118, n. April, p. 108940, 2019.

WU, Q. et al. The temporal pattern of cfos activation in hypothalamic, cortical, and brainstem nuclei in response to fasting and refeeding in male mice. **Endocrinology**, v. 155, n. 3, p. 840–853, 2014.

WU, S. et al. Mitochondrial oxidative stress causes mitochondrial fragmentation via

- differential modulation of mitochondrial fission-fusion proteins. **FEBS Journal**, v. 278, n. 6, p. 941–954, 2011.
- YANG, C. et al. Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice. **Physiology and Behavior**, v. 229, p. 113236, 2021.
- YANKNER, B. A.; LU, T.; LOERCH, P. The aging brain. **Annual review of pathology**, v. 3, p. 41–66, 2008.
- YOSHIDA, H. et al. Apaf1 Is Required for Mitochondrial Pathways of Apoptosis and Brain Development in these situations prevents autoimmune disease and the inappropriate accumulation of lymphocytes. Core components of the cell death machinery are con. **Cell**, v. 94, p. 739–750, 1998.
- YOULE, R. J.; VAN DER BLIEK, A. M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. **Science**, v. 337, n. 6098, p. 1062–1065, 2012.
- ZHAN, C. Chapter 2 POMC Neurons : Feeding , Energy Metabolism , and Beyond. **Advances in experimental medicine and biology**, n. 1090, p. 17–29, 2018.
- ZHANG, TY. et al. The Role of Autophagy in Mitochondria Maintenance. **Landes bioscience**, v. 3, n. 4, p. 337–346, 2007.
- ZHOU, M. MIAO et al. Mechanisms of DHA-enriched phospholipids in improving cognitive deficits in aged SAMP8 mice with high-fat diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 59, p. 64–75, 2018.