

## Disfunção mitocondrial na obesidade - uma revisão de literatura

### Mitochondrial dysfunction in obesity - a literature review

## Disfunción mitocondrial en obesidad - una revisión de la literatura

DOI:10.34119/bjhrv7n3-394

Submitted: May 14<sup>th</sup>, 2024

Approved: Jun 04<sup>th</sup>, 2024

#### **Yolanda Lage Silva**

Graduada em Medicina

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas)

Endereço: Betim, Minas Gerais, Brasil

E-mail: lageyolanda@gmail.com

#### **Danielle Félix Maciel**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Uberaba, Minas Gerais, Brasil

E-mail: daniellefelixm22@gmail.com

#### **Larissa Ribeiro Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Uberaba, Minas Gerais, Brasil

E-mail: larissarg2000@gmail.com

#### **Natália Trovo Garcia**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Uberaba, Minas Gerais, Brasil

E-mail: nattgpagani@gmail.com

#### **Renzo Santos Abrahão**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba (UNIUBE)

Endereço: Uberaba, Minas Gerais, Brasil

E-mail: abrahao.r15@gmail.com

### **RESUMO**

A disfunção mitocondrial desempenha um papel central na obesidade e nas complicações metabólicas associadas, como resistência à insulina e diabetes tipo 2. As mitocôndrias, responsáveis pela produção de energia celular, têm seu funcionamento comprometido na obesidade, reduzindo a capacidade de oxidar ácidos graxos e glicose. Isso contribui para o acúmulo de lipídios e desenvolvimento da resistência à insulina. A regulação da função mitocondrial envolve a biogênese mitocondrial, controlada por fatores como PGC-1 $\alpha$ , e a manutenção da qualidade mitocondrial por meio de fissão, fusão e mitofagia. Na obesidade, essas vias são frequentemente disfuncionais, levando ao acúmulo de mitocôndrias defeituosas

e ao estresse oxidativo. A resistência à insulina, característica central do diabetes tipo 2, está intimamente ligada à disfunção mitocondrial. A insuficiência mitocondrial na oxidação de ácidos graxos resulta em lipotoxicidade, interferindo na sinalização da insulina e agravando o quadro diabético. Estratégias farmacológicas para tratar disfunções mitocondriais incluem agentes que melhoram a biogênese mitocondrial e a capacidade de oxidação de ácidos graxos. A metformina, utilizada no tratamento do diabetes tipo 2, tem efeitos benéficos na função mitocondrial. Novas moléculas direcionadas aos processos de fissão e fusão mitocondrial também estão sendo exploradas. Intervenções no estilo de vida, como exercícios físicos regulares e dietas balanceadas, são fundamentais para melhorar a função mitocondrial. O exercício físico aumenta a biogênese mitocondrial e a capacidade oxidativa das células musculares. Dietas ricas em nutrientes antioxidantes e a restrição calórica reduzem o estresse oxidativo e melhoram a função mitocondrial. Por fim, a disfunção mitocondrial é crucial na obesidade e suas complicações metabólicas. Compreender as vias regulatórias da função mitocondrial e implementar estratégias farmacológicas e intervenções no estilo de vida são essenciais para manejar essas condições. Pesquisas contínuas são necessárias para desenvolver terapias mais específicas e eficazes para mitigar os impactos da disfunção mitocondrial na saúde metabólica.

**Palavras-chave:** disfunção mitocondrial, obesidade, mitocôndria, etiologia, tratamento.

#### **ABSTRACT**

Mitochondrial dysfunction plays a central role in obesity and associated metabolic complications, such as insulin resistance and type 2 diabetes. Mitochondria, responsible for cellular energy production, have their functioning compromised in obesity, reducing the ability to oxidize fatty acids and glucose. This contributes to the accumulation of lipids and the development of insulin resistance. The regulation of mitochondrial function involves mitochondrial biogenesis, controlled by factors such as PGC-1 $\alpha$ , and the maintenance of mitochondrial quality through fission, fusion and mitophagy. In obesity, these pathways are often dysfunctional, leading to the accumulation of defective mitochondria and oxidative stress. Insulin resistance, a central feature of type 2 diabetes, is closely linked to mitochondrial dysfunction. Mitochondrial insufficiency in the oxidation of fatty acids results in lipotoxicity, interfering with insulin signaling and worsening the diabetic condition. Pharmacological strategies to treat mitochondrial dysfunction include agents that improve mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation capacity. Metformin, used to treat type 2 diabetes, has beneficial effects on mitochondrial function. New molecules targeting mitochondrial fission and fusion processes are also being explored. Lifestyle interventions, such as regular exercise and balanced diets, are key to improving mitochondrial function. Physical exercise increases mitochondrial biogenesis and the oxidative capacity of muscle cells. Diets rich in antioxidant nutrients and calorie restriction reduce oxidative stress and improve mitochondrial function. Finally, mitochondrial dysfunction is crucial in obesity and its metabolic complications. Understanding the regulatory pathways of mitochondrial function and implementing pharmacological strategies and lifestyle interventions are essential to managing these conditions. Continued research is needed to develop more specific and effective therapies to mitigate the impacts of mitochondrial dysfunction on metabolic health.

**Keywords:** mitochondrial dysfunction, obesity, mitochondria, etiology, treatment.

#### **RESUMEN**

La disfunción mitocondrial juega un papel central en la obesidad y las complicaciones metabólicas asociadas, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Las mitocondrias,

responsables de la producción de energía celular, tienen su funcionamiento deteriorado en la obesidad, reduciendo la capacidad de oxidación de ácidos grasos y glucosa. Esto contribuye a la acumulación de lípidos y al desarrollo de resistencia a la insulina. La regulación de la función mitocondrial implica la biogénesis mitocondrial, controlada por factores como la PGC-1 $\alpha$ , y el mantenimiento de la calidad mitocondrial a través de la fisión, fusión y mitofagia. En la obesidad, estas vías a menudo son disfuncionales, lo que lleva a la acumulación de mitocondrias defectuosas y estrés oxidativo. La resistencia a la insulina, una característica central de la diabetes tipo 2, está estrechamente relacionada con la disfunción mitocondrial. La insuficiencia mitocondrial en la oxidación de los ácidos grasos produce lipotoxicidad, interfiere con la señalización de la insulina y empeora el estado diabético. Las estrategias farmacológicas para tratar las disfunciones mitocondriales incluyen agentes que mejoran la biogénesis mitocondrial y la capacidad de oxidación de los ácidos grasos. La metformina, utilizada para tratar la diabetes tipo 2, tiene efectos beneficiosos sobre la función mitocondrial. También se están explorando nuevas moléculas dirigidas a los procesos de fisión y fusión mitocondrial. Las intervenciones en el estilo de vida, como el ejercicio físico regular y las dietas equilibradas, son fundamentales para mejorar la función mitocondrial. El ejercicio aumenta la biogénesis mitocondrial y la capacidad oxidativa de las células musculares. Las dietas ricas en nutrientes antioxidantes y restricción calórica reducen el estrés oxidativo y mejoran la función mitocondrial. Finalmente, la disfunción mitocondrial es crucial en la obesidad y sus complicaciones metabólicas. El conocimiento de las vías de regulación de la función mitocondrial y la implementación de estrategias farmacológicas e intervenciones en el estilo de vida son esenciales para el manejo de estas condiciones. Se necesita investigación en curso para desarrollar terapias más específicas y eficaces para mitigar los impactos de la disfunción mitocondrial en la salud metabólica.

**Palabras clave:** disfunción mitocondrial, obesidad, mitocondrias, etiología, tratamiento.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é hoje um problema de saúde pública global, uma vez que afeta todas as faixas etárias e gera impactos significativos para os serviços de saúde. Estudos apontam que até 2035, um em cada quatro indivíduos, pelo mundo, apresentará obesidade, o que numericamente se aproxima de 2 bilhões de pessoas convivendo com esta doença. Diante do exposto, nota-se a importância de desenvolver mais estudos que permitam identificar não somente causas extrínsecas como também, fatores intrínsecos para este problema, além de visar gerar dados os quais possibilitem conectar tais eventos com suas resoluções, seja a níveis hormonais, estruturais ou genéticos (Pankaj Prasun, 2020, Sekhar, 2021, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024).

Além do desequilíbrios das funções hormonais e metabólicas, a obesidade relaciona-se com distúrbios na expressão gênica e disfunção das mitocôndrias. Diante disso, sabe-se que como o tecido adiposo atua como órgão secretor tanto de hormônios benéficos quanto em

excesso e desregulado, de toxinas nocivas. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo discutir a associação entre disfunção mitocondrial e obesidade, uma vez que esta doença ocasiona aumento de radicais livres capazes de piorar o estresse oxidativo dessas organelas. Fato este que já fora previamente conectado a demais problemas de saúde pública, tais como envelhecimento precoce e aumento das doenças crônicas, como Hipertensão e Diabetes (Mouton *et al.*, 2020, Pankaj Prasun, 2020, Todosenko *et al.*, 2023).

A regulação da função mitocondrial desempenha um papel crucial na manutenção da saúde celular e metabólica. No contexto da obesidade e suas complicações associadas, como a resistência à insulina e o diabetes tipo 2, a disfunção mitocondrial emerge como um componente central. O processo de biogênese mitocondrial, coordenado entre o DNA nuclear e o DNA mitocondrial, juntamente com a dinâmica mitocondrial, desempenha papéis fundamentais nessa regulação. No entanto, a sobrecarga de nutrientes, característica da obesidade, pode desregular esses processos, levando ao estresse oxidativo, à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e ao comprometimento da função mitocondrial (Casanova *et al.*, 2023, Li *et al.*, 2023, Todosenko *et al.*, 2023).

A resistência à insulina, 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 a acumulação de lipídios intracelulares, exacerbando a resistência à insulina e facilitando o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Esse ciclo vicioso entre disfunção mitocondrial e resistência à insulina destaca a necessidade urgente de intervenções que possam restaurar ou melhorar a função mitocondrial (Pankaj Prasun, 2020, Li *et al.*, 2023).

Estratégias farmacológicas têm surgido como promissoras no tratamento dessas disfunções mitocondriais. Compostos que estimulam a biogênese mitocondrial, aumentam a eficiência da cadeia de transporte de elétrons ou reduzem o estresse oxidativo e têm mostrado potencial em estudos pré-clínicos e clínicos. Paralelamente, intervenções no estilo de vida, como dieta balanceada e exercício físico regular, têm se destacado na melhoria da função mitocondrial e no controle metabólico (Pankaj Prasun, 2020, Li *et al.*, 2023).

A compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes à disfunção mitocondrial na obesidade é essencial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas eficazes e sustentáveis. Estratégias que visem melhorar a função mitocondrial, combinadas com intervenções no estilo de vida, oferecem uma promissora perspectiva para o manejo da obesidade e suas comorbidades metabólicas. Assim, a busca por terapias que visem restaurar a

função mitocondrial emerge como um campo de pesquisa vital para enfrentar os desafios associados à obesidade e suas complicações metabólicas (Li *et al.*, 2023, Todosenko *et al.*, 2023, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024).

## 2 OBJETIVO

O objetivo deste artigo é reunir informações, mediante análise de estudos recentes, acerca dos aspectos inerentes à disfunção mitocondrial na obesidade, sobretudo a regulação da função mitocondrial, resistência à insulina, diabetes, disfunções mitocondriais, obesidade e disfunções mitocondriais, estratégias farmacológicas e intervenções no estilo de vida.

## 3 METODOLOGIA

Realizou-se pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed entre os anos de 2018 e 2023. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: *mitochondrial dysfunction, obesity, mitochondria, etiology, treatment*. Foram encontrados 446 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos, gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação em período superior aos últimos 5 anos foram excluídos da análise, selecionando-se 14 artigos pertinentes à discussão.

## 4 REGULAÇÃO DA FUNÇÃO MITOCONDRIAL

A biogênese mitocondrial consiste na complexa coordenação entre o DNA nuclear e o DNA mitocondrial com o objetivo de aumentar a massa mitocondrial das células, permitindo, assim, a produção de novas mitocôndrias. Este processo é regulado por diversos fatores, como PGC-1 $\alpha$  e NRF2. Além disso, há a dinâmica mitocondrial, exemplificada pelos processos de fusão e fissão. A fusão ocorre quando duas mitocôndrias distintas têm alguns de seus segmentos fundidos, sendo responsável pela reposição do DNA mitocondrial danificado. Para garantir que esse evento de fusão ocorra, é necessária a ação de proteínas específicas, como Mfn1, Mfn2 e OPA1 no IMM, bem como de componentes lipídicos. Por outro lado, a fissão caracteriza-se pela divisão das mitocôndrias no RE, determinando a regulação do tamanho, da forma e da distribuição mitocondrial dentro da célula. As proteínas DRP1, DNM1, DNM2 e FIS1

desempenham papéis cruciais nesse processo. Um detalhe importante é que o envelhecimento das mitocôndrias, que se tornam fragmentadas, sugere uma diminuição na fusão e um aumento na fissão, ou seja, o desequilíbrio entre esses dois eventos pode gerar alterações morfológicas significativas (Casanova *et al.*, 2023, Cojocarú *et al.*, 2023).

Mitocôndrias fragmentadas passam pelo processo de autofagia mitocondrial, onde são removidas do corpo celular através do transporte para os lisossomos, que realizam sua destruição. Esse evento depende de diversos fatores, mas duas vias são particularmente importantes: a mediada por ubiquitina e a mediada por receptor, ambas essenciais para manter a aptidão celular. Na via mediada por ubiquitina, as principais proteínas envolvidas são PINK1 e PARKIN. Já na via mediada por receptor, proteínas-chave como BNIP3L, BNIP3 e FUNDC1 interagem com LIR para promover a autofagia das mitocôndrias danificadas. Em resumo, todo esse processo de mitofagia está relacionado a problemas cardiovasculares e à resistência à insulina. Uma autofagia mitocondrial eficiente oferece suporte aos cardiomiócitos durante um infarto agudo do miocárdio e previne o surgimento da resistência à insulina (Mouton *et al.*, 2020, Cojocarú *et al.*, 2023).

O excesso de nutrientes, típico na obesidade, pode afetar negativamente esses processos regulatórios. Distúrbios metabólicos, como obesidade e hipertensão arterial, levam a disfunções mitocondriais. A ausência de equilíbrio entre a ação dos oxidantes e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) é caracterizada como estresse oxidativo, que tem um efeito catastrófico. Na regulação a nível celular, metais essenciais como manganês, cobre, ferro e zinco também participam. O manganês previne o estresse oxidativo, desintoxicando radicais livres. O cobre promove a transferência de elétrons para viabilizar a produção de oxigênio e ERO. O ferro atua como um co-fator para as enzimas presentes na mitocôndria. Por fim, o zinco, quando em níveis elevados, suprime a absorção de cobre e ferro, acarretando na produção aumentada de ERO na mitocôndria e ativando processos apoptóticos. Portanto, a ausência de harmonia entre esses metais causa desordens estruturais e funcionais nas enzimas, transportadores e receptores (Mouton *et al.*, 2020, Cojocarú *et al.*, 2023).

## **5 RESISTÊNCIA À INSULINA, DIABETES E DISFUNÇÕES MITOCONDRIAIS**

A disfunção mitocondrial tem sido associada a patologias metabólicas como diabetes (Das; Saucedá; Webster, 2020,; Cojocarú *et al.*, 2023, Li *et al.*, 2023). Devido ao papel central das mitocôndrias na produção de energia, é fundamental compreender os mecanismos



moleculares subjacentes à desregulação mitocondrial e suas implicações potenciais na resistência à insulina e no diabetes (Das; Saucedá; Webster, 2020, Cojocarú *et al.*, 2023). A resistência à insulina (RI) é definida pela redução da capacidade da insulina em promover o armazenamento de nutrientes no músculo esquelético e no tecido adiposo, ao mesmo tempo que inibe a lipólise e a produção hepática de glicose (Das; Saucedá; Webster, 2020).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma preocupante questão de saúde em escala mundial, impactando mais de 380 milhões de pessoas globalmente, e a disfunção mitocondrial foi observada tanto em pacientes com DM2 quanto em indivíduos não diabéticos com resistência à insulina (Das; Saucedá; Webster, 2020). A desregulação mitocondrial relacionada ao desequilíbrio na homeostase celular está associada a condições metabólicas como o diabetes, levando a uma redução na produção de ATP e aumento de radicais livres, contribuindo para o desenvolvimento da resistência à insulina (Das; Saucedá; Webster, 2020, Li *et al.*, 2023). A disfunção mitocondrial pode ser tanto uma causa quanto uma consequência da resistência à insulina, provocando um aumento nos níveis de Diacilglicerol (DAG), que inibem a sinalização de insulina nos tecidos musculares e hepáticos (Das; Saucedá; Webster, 2020).

As proteínas desacopladoras (UCPs), presentes na membrana interna mitocondrial, desempenham um papel crucial no metabolismo energético ao dissipar o gradiente de prótons (H<sup>+</sup>). A UCP1, localizada principalmente no tecido adiposo marrom, melhora a sensibilidade à insulina ao promover a lipólise e reduzir o acúmulo de lipídios em tecidos como músculos e fígado, ajudando a prevenir a resistência à insulina e o diabetes tipo 2. Já a UCP2, presente em diversos tecidos, está associada à resistência à insulina e ao diabetes tipo 2, especialmente em casos de obesidade (Cojocarú *et al.*, 2023, Fromenty; Roden, 2023). Enquanto a UCP2 pode reduzir o estresse oxidativo em células  $\beta$  pancreáticas ao limitar a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), uma atividade aumentada de UCP2 pode diminuir a produção de ATP, comprometendo a secreção de insulina e exacerbando a hiperglicemia característica do diabetes tipo 2 (Das; Saucedá; Webster, 2020). As UCPs representam um bom alvo farmacológico para o tratamento da obesidade e do diabetes (Cojocarú *et al.*, 2023, Li *et al.*, 2023).

Diversos estudos clínicos em humanos sugeriram a existência de disfunção mitocondrial em indivíduos obesos e resistentes à insulina, bem como em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Das; Saucedá; Webster, 2020). Nos pacientes diabéticos, foram identificadas mitocôndrias esféricas e hiperpolarizadas, indicando aumento da formação de radicais livres (COJOCARU *et al.*, 2023). Esses indivíduos apresentam atividades enzimáticas oxidativas

reduzidas e diminuição do metabolismo dos lipídeos no músculo, em comparação com pessoas sem doença crônica. Estudos clínicos documentaram a disfunção mitocondrial em mulheres com diabetes gestacional (DMG), indicando que esse grupo apresenta maior probabilidade de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 após a gestação. Especificamente, os pacientes com DMG apresentam conteúdo mitocondrial placentário reduzido, o que pode afetar o desenvolvimento fetal (Das; Saucedá; Webster, 2020, Li *et al.*, 2023).

## 6 OBESIDADE E DISFUNÇÕES MITOCONDRIAIS

A obesidade é caracterizada pela deposição excessiva de gordura, sendo definida a partir do índice de massa corporal (IMC) superior a 30. Esta condição patológica indica que 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 FADH<sub>2</sub>. Conseqüentemente, há um maior número de elétrons liberados para a cadeia de transporte de elétrons (ETC) nas mitocôndrias, dos quais alguns escapam da cadeia, formando espécies reativas de oxigênio (EROs). Em grandes quantidades, essas EROs causam um desequilíbrio na defesa antioxidante, culminando no estresse oxidativo, que danifica as mitocôndrias e compromete sua função na fosforilação oxidativa. Além disso, o excesso de ácidos graxos livres e glicose nos adipócitos ativa a enzima NADPH oxidase, gerando ainda mais EROs (Pankaj Prasun, 2020, Casanova *et al.*, 2023, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024, Xia *et al.*, 2024).

Adipócitos hipertrofiados, submetidos ao estresse oxidativo mitocondrial e à hipóxia tecidual na obesidade, resultam em inflamação sistêmica crônica. Eles expressam marcadores de estresse que são reconhecidos por linfócitos CD8 e células natural killer (NK). Estes, através da produção de interferon- $\gamma$ , ativam macrófagos M1, que secretam mediadores pró-inflamatórios como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), iniciando a inflamação. A hipóxia tecidual ativa o fator-1 $\alpha$  induzido por hipóxia (HIF-1 $\alpha$ ), que altera o metabolismo celular de fosforilação oxidativa (OXPHOS) para glicólise anaeróbica e promove a transcrição do gene M1 nos macrófagos, recrutando monócitos. Ademais, adipócitos brancos liberam adipocinas pró-inflamatórias, como a leptina, agravando ainda mais a inflamação (Pankaj Prasun, 2020, Xu *et al.*, 2022, Casanova *et al.*, 2023, Xia *et al.*, 2024).

A disfunção mitocondrial, caracterizada pela beta-oxidação defeituosa e pelo estresse oxidativo decorrente do excesso de nutrientes, provoca a apoptose dos adipócitos, perpetuando



a inflamação local e sistêmica e aumentando a resistência à insulina. Nos miócitos do músculo esquelético, o excesso de ácidos graxos livres (AGL) e a disfunção mitocondrial resultam no acúmulo de lipídios tóxicos, como a ceramida, além da resistência à insulina. Nas células beta pancreáticas, a apoptose é induzida pelo estresse oxidativo causado pela hiperglicemia crônica, potencializando a evolução da resistência à insulina para o diabetes tipo 2 (DM2). De maneira geral, o excesso de EROs inibe a enzima aconitase do TCA, resultando no acúmulo de citrato e subsequente síntese de gordura, além de inibir a oxidação da gordura beta, aumentando o armazenamento de gordura e a resistência à insulina (Pankaj Prasun, 2020, Xu *et al.*, 2022, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024, Xia *et al.*, 2024).

Um estudo demonstrou 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. A origem dessa disfunção mitocondrial é a ativação do alvo mecanístico do complexo de rapamicina 1 (mTORC1) pelo excesso de nutrientes, que aumenta a adiponectina e inibe a mitofagia, resultando em um aumento de mitocôndrias danificadas. Além disso, o acúmulo de lipídios como ceramida e palmitato na obesidade ativa o inflamassoma NLRP3, que também inibe a mitofagia de mitocôndrias disfuncionais, agravando seus danos. Portanto, o resultado final desses mecanismos é o acúmulo de mitocôndrias disfuncionais e citocinas pró-inflamatórias em pacientes obesos (Wang; Hu; Zhou, 2021, Xu *et al.*, 2022, Hartsoe; Holguin; Hong Wei Chu, 2024).

## **7 ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS E INTERVENÇÕES NO ESTILO DE VIDA NAS DISFUNÇÕES MITOCONDRIAIS**

Diversas intervenções nutricionais têm demonstrado potencial na melhoria da função mitocondrial. Por exemplo, a restrição calórica é conhecida por aumentar a biogênese mitocondrial e a eficiência metabólica, promovendo a longevidade e a saúde celular. Adicionalmente, a dieta mediterrânea, rica em ácidos graxos monoinsaturados, antioxidantes e polifenóis, também oferece efeitos benéficos sobre a função mitocondrial, reduzindo o estresse oxidativo e a inflamação. Além disso, suplementos antioxidantes como a Coenzima Q10 (CoQ10) e o resveratrol desempenham papéis cruciais na proteção contra danos oxidativos e na melhoria da eficiência da cadeia de transporte de elétrons. A CoQ10 é um componente essencial da cadeia de transporte de elétrons, enquanto o resveratrol ativa as sirtuínas, que estão

envolvidas na regulação da biogênese mitocondrial e na resposta ao estresse oxidativo (Sekhar, 2021, Spyridon Hadjisyrou *et al.*, 2023).

O exercício físico regular é uma das intervenções mais eficazes para melhorar a função mitocondrial. A atividade física estimula a biogênese mitocondrial, aumentando o número e a eficiência das mitocôndrias. Esse processo é mediado pela ativação de PGC-1 $\alpha$ , um regulador chave da biogênese mitocondrial. Além disso, o exercício melhora a eficiência da cadeia de transporte de elétrons, reduzindo a produção de espécies reativas de oxigênio e melhorando a capacidade antioxidante celular. Diferentes tipos de exercícios, como treinamento aeróbico e de resistência, podem ter efeitos benéficos complementares na saúde mitocondrial, destacando-se como estratégias valiosas para a promoção da saúde celular (Sekhar, 2021, Spyridon Hadjisyrou *et al.*, 2023)

Em paralelo, existem diversos medicamentos em desenvolvimento ou já disponíveis que visam melhorar a função mitocondrial. Agonistas de PGC-1 $\alpha$ , por exemplo, promovem a biogênese mitocondrial e melhoram a capacidade oxidativa das células. Ativadores de SIRT1, como o resveratrol, aumentam a atividade das sirtuínas, essenciais para a regulação energética e a resposta ao estresse. Além disso, miméticos de EROs (espécies reativas de oxigênio) representam uma classe de terapias farmacológicas que imitam a ação das EROs, ajudando a regular os processos celulares de maneira controlada e reduzindo o dano oxidativo. Essas terapias farmacológicas apresentam-se como opções promissoras no combate às disfunções mitocondriais (Sekhar, 2021, Spyridon Hadjisyrou *et al.*, 2023)

Novas abordagens e tecnologias estão sendo exploradas para mitigar a disfunção mitocondrial, especialmente em condições como a obesidade. Pesquisas investigam o uso de terapias genéticas para corrigir mutações no DNA mitocondrial, bem como a utilização de nanotecnologia para entregar antioxidantes diretamente às mitocôndrias. Além disso, há um interesse crescente em estudar compostos naturais e sintéticos que possam modular diretamente a função mitocondrial, oferecendo novas possibilidades terapêuticas. Estas inovações mostram um caminho promissor para futuras intervenções que podem revolucionar o tratamento de disfunções mitocondriais (Sekhar, 2021, Wang; Hu; Zhou, 2021).

## 8 CONCLUSÃO

A disfunção mitocondrial desempenha um papel central na obesidade e suas complicações associadas, incluindo resistência à insulina e diabetes tipo 2. A regulação da

função mitocondrial é crucial para a manutenção do metabolismo energético adequado e, conseqüentemente, para a saúde metabólica global. Na obesidade, a sobrecarga de nutrientes e a disfunção dos adipócitos levam a uma sobrecarga mitocondrial, resultando em estresse oxidativo, produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) e comprometimento da função mitocondrial. Ademais, a resistência à insulina, frequentemente observada em indivíduos obesos, está intimamente ligada à disfunção mitocondrial. A capacidade reduzida das mitocôndrias de oxidar ácidos graxos e a diminuição na biogênese mitocondrial contribuem para a acumulação de lipídios intramiocelulares, exacerbando a resistência à insulina e facilitando o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Esse ciclo vicioso entre disfunção mitocondrial e resistência à insulina ressalta a importância de intervenções que possam melhorar a função mitocondrial. Além disso, estratégias farmacológicas que visam melhorar a função mitocondrial têm mostrado promessas em estudos pré-clínicos e clínicos. Compostos que estimulam a biogênese mitocondrial, aumentam a eficiência da cadeia de transporte de elétrons ou reduzem o estresse oxidativo mitocondrial podem oferecer benefícios terapêuticos significativos para indivíduos com obesidade e diabetes tipo 2. Entretanto, a aplicação clínica dessas estratégias ainda necessita de mais pesquisas para garantir eficácia e segurança a longo prazo. Paralelamente, intervenções no estilo de vida, como dieta e exercício físico, têm demonstrado ser eficazes na melhoria da função mitocondrial. O exercício físico regular, em particular, promove a biogênese mitocondrial, melhora a capacidade oxidativa muscular e reduz a resistência à insulina, contribuindo para um melhor controle glicêmico e perda de peso. A adoção de uma dieta balanceada, rica em nutrientes essenciais e antioxidantes, também pode mitigar os efeitos negativos da obesidade na função mitocondrial. Por fim, a disfunção mitocondrial está profundamente enraizada na fisiopatologia da obesidade e suas complicações metabólicas. Estratégias terapêuticas que visem melhorar a função mitocondrial, combinadas com intervenções no estilo de vida, oferecem uma abordagem promissora para o manejo da obesidade e suas comorbidades. A compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes à disfunção mitocondrial na obesidade continuará a ser essencial para o desenvolvimento de tratamentos eficazes e sustentáveis.

## REFERÊNCIAS

- CASANOVA, A. *et al.* **Mitochondria: It is all about energy.** *Frontiers in physiology*, v. 14, 25 abr. 2023.
- COJOCARU, K.-A. *et al.* **Mitochondrial Dysfunction, Oxidative Stress, and Therapeutic Strategies in Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Disease.** *Antioxidants*, v. 12, n. 3, p. 658–658, 7 mar. 2023.
- DAS, M.; SAUCEDA, C.; WEBSTER, N. J. G. **Mitochondrial Dysfunction in Obesity and Reproduction.** *Endocrinology*, v. 162, n. 1, 18 set. 2020.
- FROMENTY, B.; RODEN, M. **Mitochondrial alterations in fatty liver diseases.** *Journal of hepatology*, v. 78, n. 2, p. 415–429, 1 fev. 2023.
- HARTSOE, P.; HOLGUIN, F.; HONG WEI CHU. **Mitochondrial Dysfunction and Metabolic Reprogramming in Obesity and Asthma.** *International journal of molecular sciences*, v. 25, n. 5, p. 2944–2944, 3 mar. 2024.
- LI, H. *et al.* **Oxidative stress: The nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes.** *Frontiers in endocrinology*, v. 14, 3 abr. 2023.
- MOUTON, A. J. *et al.* **Obesity, Hypertension, and Cardiac Dysfunction.** *Circulation research*, v. 126, n. 6, p. 789–806, 13 mar. 2020.
- PANKAJ PRASUN. **Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome.** *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, v. 1866, n. 10, p. 165838–165838, 1 out. 2020.
- SEKHAR, R. V. **GlyNAC Supplementation Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Aging Hallmarks, Metabolic Defects, Muscle Strength, Cognitive Decline, and Body Composition: Implications for Healthy Aging.** *The journal of nutrition/The Journal of nutrition*, v. 151, n. 12, p. 3606–3616, 1 dez. 2021.
- SPYRIDON HADJISPYROU *et al.* **Mitochondrial Dysfunction and Sarcopenic Obesity: The Role of Exercise.** *Journal of clinical medicine*, v. 12, n. 17, p. 5628–5628, 29 ago. 2023.
- TODOSENKO, N. *et al.* **Mitochondrial Dysfunction Associated with mtDNA in Metabolic Syndrome and Obesity.** *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 15, p. 12012–12012, 27 jul. 2023.
- WANG, L.; HU, J.; ZHOU, H. **Macrophage and Adipocyte Mitochondrial Dysfunction in Obesity-Induced Metabolic Diseases.** *The world journal of men's health*, v. 39, n. 4, p. 606–606, 1 jan. 2021.
- XIA, W. *et al.* **Obesity causes mitochondrial fragmentation and dysfunction in white adipocytes due to RalA activation.** *Nature metabolism*, 29 jan. 2024.
- XU, L. *et al.* **Macrophage Polarization Mediated by Mitochondrial Dysfunction Induces Adipose Tissue Inflammation in Obesity.** *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 16, p. 9252–9252, 17 ago. 2022.