



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Instituto de Nutrição**

**Matheus Melo Fabiano**

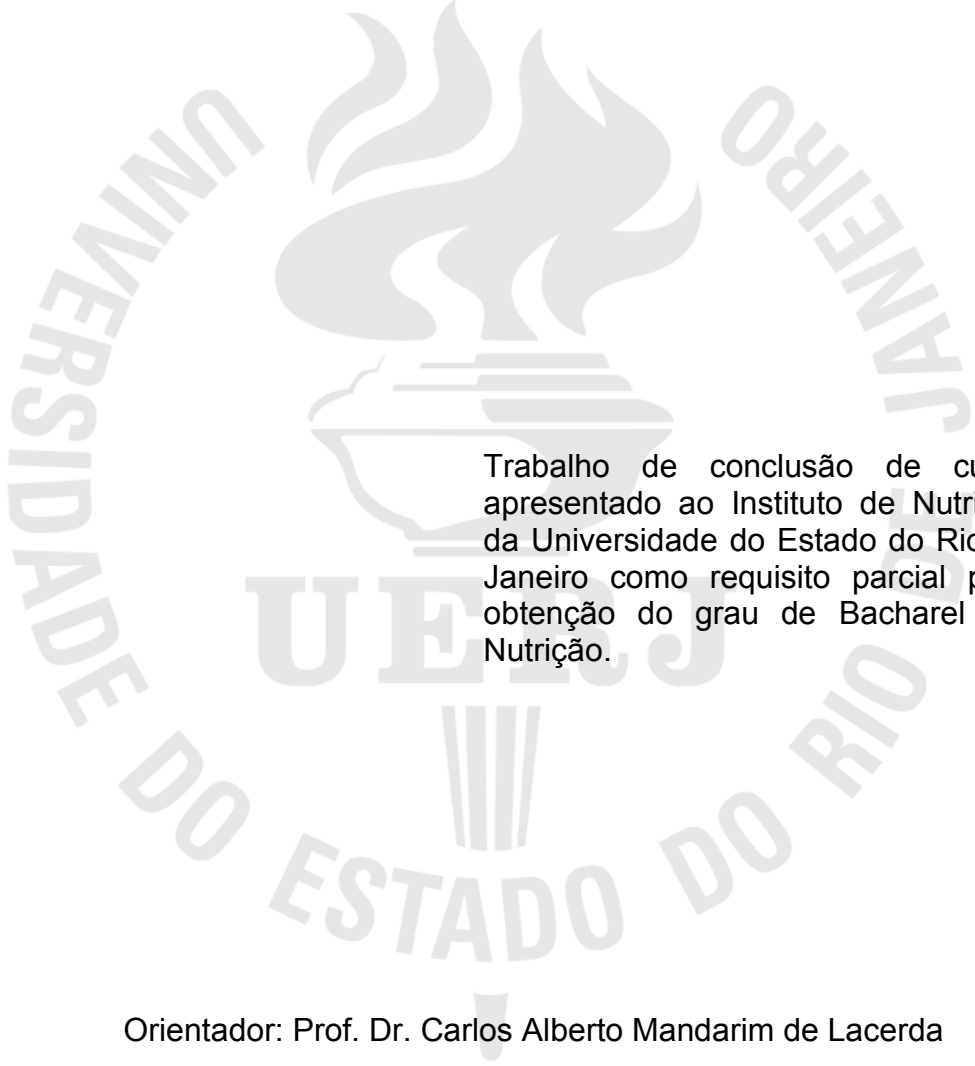
**Hipotálamo, hipocampo, fome, saciedade e peptídeo tipo 1  
semelhante ao glucagon (GLP-1)**

Rio de Janeiro

2024

Matheus Melo Fabiano

**Hipotálamo, hipocampo, fome, saciedade e peptídeo tipo 1  
semelhante ao glucagon (GLP-1)**



Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Instituto de Nutrição  
da Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mandarim de Lacerda

Rio de Janeiro

2024

Ficha elaborada pelo autor através do  
Sistema para Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede Sirius - UERJ

F118      Fabiano, Matheus Melo.  
            Hipotálamo, hipocampo, fome, saciedade e peptídeo  
            tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) / Matheus Melo  
            Fabiano. - 2025.  
            44 f.

            Orientador: Carlos Alberto Mandarin de Lacerda.  
            Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
            Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto  
            de Nutrição, para obtenção do grau de bacharel em  
            Nutrição.

            1. Metabolismo energético - Monografias. 2.  
            Hipotálamo - Monografias. 3. Agonistas do receptor  
            GLP-1 - Monografias. I. Lacerda, Carlos Alberto  
            Mandarin de. II. Universidade do Estado do Rio de  
            Janeiro. Instituto de Nutrição. III. Título.

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial  
desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Matheus Melo Fabiano

**Hipotálamo, hipocampo, fome, saciedade e peptídeo tipo 1  
semelhante ao glucagon (GLP-1)**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado ao Instituto de Nutrição  
da Universidade do Estado do Rio de  
Janeiro como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em  
Nutrição.

Aprovado em 12 de dezembro de 2024.

Banca Examinadora:

---

Carlos Alberto Mandarim de Lacerda  
(orientador)

Laboratório de Morfometria, Metabolismo e Doença Cardiovascular / IBRAG / UERJ

---

Pedro Henrique Reis Barbosa

Laboratório de Morfometria, Metabolismo e Doença Cardiovascular / IBRAG / UERJ

---

Renata Spezani de Souza

Laboratório de Morfometria, Metabolismo e Doença Cardiovascular / IBRAG / UERJ

Rio de Janeiro

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer profundamente a todos que me apoiaram na realização deste trabalho.

Agradeço primeiramente ao meu orientador Carlos Mandarim e à professora Márcia Águila, pelo incentivo na busca do conhecimento, orientação e pela inspiração durante minha graduação.

Agradeço aos meus colegas de laboratório, em especial à Julie Bittencourt, Thatiany Marinho e Renata Spezani, pelo companheirismo, acolhimento e paciência.

Por fim agradeço minha mãe por sempre apoiar minhas escolhas e fazer todo o possível para me ajudar a alcançar meus objetivos.

## RESUMO

FABIANO, M.M. *Efeitos do GLP-1 na homeostase energética e no tratamento de doenças neurodegenerativas: uma revisão da literatura*. 2024. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O GLP-1 é uma incretina secretada por células intestinais e neurônios presentes no tronco encefálico. Ele desempenha importante papel no controle glicêmico e na ingestão alimentar. Os agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA) são fármacos utilizados para o tratamento do *diabetes mellitus tipo 2* (DM2) e obesidade. Os GLP-1RA apresentam efeitos promissores para o tratamento dessas comorbidades. Porém, as vias pelas quais tais fármacos atuam precisam ser mais bem descritas. O objetivo do estudo foi identificar na literatura estudos que descrevam as vias pelas quais o GLP-1 atua no controle do apetite por meio de neurônios que expressam a proopiomelanocortina (POMC) e o neuropeptídeo Y (NPY) no hipotálamo. Foi realizada uma busca na base de dados PubMed e foram encontrados 2.248 artigos, dos quais apenas 27 respondiam à pergunta de pesquisa estabelecida. A obesidade e o DM2 são fatores determinantes para o controle da fome e saciedade. Nesse contexto, há um maior estímulo das vias orexígenas e inibição das vias anorexígenas, resultando em maior ingestão alimentar e menor gasto energético. A neuroinflamação presente nessas desordens cria um ambiente propício para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer. Devido à alta complexidade dos circuitos neurais envolvidos na sinalização de fome e saciedade, bem como à múltipla atuação dos GLP-1RA, mais pesquisas devem ser realizadas com objetivo de elucidar esses mecanismos.

**Palavras-chave:** Hipotálamo, GLP-1, fome, saciedade.

## ABSTRACT

FABIANO, M.M. *Effects of GLP-1 on energy homeostasis and treatment of neurodegenerative diseases: a literature review*. 2024. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição - Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

GLP-1 is an incretin secreted by intestinal cells and neurons in the brainstem. It plays a vital role in glycemic control and food intake. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs) are drugs used to treat type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity. GLP-1RA show promising effects for the treatment of these comorbidities. However, the pathways through which these drugs act need to be better described. The study aimed to identify studies in the literature that describe the paths through which GLP-1 acts in appetite control via neurons expressing proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) in the hypothalamus. A search was conducted in the PubMed database, and 2,248 articles were found, of which only 27 addressed the established research question. Obesity and T2DM are determining factors in the control of hunger and satiety. In this context, there is greater stimulation of orexigenic pathways and inhibition of anorexigenic pathways, resulting in increased food intake and reduced energy expenditure. The neuroinflammation present in these disorders creates a favorable environment for the development of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease. Due to the high complexity of the neural circuits involved in hunger and satiety signaling and the multiple actions of GLP-1RAs, more research should be performed to elucidate these mechanisms.

**Keywords:** Hypothalamus, GLP-1, hunger, satiety

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

|             |   |    |
|-------------|---|----|
| Figura 1 -  | Balanço energético.....   | 13 |
| Figura 2 -  | Busca na base de dados e avaliação dos artigos.....   | 14 |
| Figura 3 -  | Disposição dos núcleos hipotalâmicos em camundongos e humanos.....                                      | 16 |
| Figura 4 -  | Imunomarcção de neurônios POMC e NPY no núcleo arqueado.....  | 17 |
| Figura 5 -  | Vias de sinalização e neurônios relacionados ao anabolismo e catabolismo no hipotálamo (circulado)..... | 18 |
| Figura 6 -  | Clivagem de POMC e seus substratos.....   | 20 |
| Figura 7 -  | Via de clivagem de POMC e mecanismo de liberação de $\alpha$ -MSH....                                   | 23 |
| Figura 8 -  | Desenho esquemático do hipocampo.....   | 26 |
| Figura 9 -  | Atuação sistêmica do GLP-1.....   | 29 |
| Figura 10 - | Sinalização central e periférica do GLP-1.....  | 30 |



## LISTA DE TABELAS

|            |  |    |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Cenário atual dos agonistas GLP-1..... | 34 |
|------------|--|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|       |  |
|-------|--|
| ACTH  | Hormônio adrenocorticotrófico                      |
| AgRP  | Proteína relacionada ao agouti                     |
| AMPc  | Adenosina monofosfato cíclico                      |
| AMPK  | Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato |
| α-MSH | Hormônio estimulante de alfa melanócitos           |
| ARC   | Núcleo arqueado                                    |
| BA    | Placa beta amiloide                                |
| Bax   | Proteína X associada à Bcl2                        |
| Bcl2  | Linfoma de células B 2                             |
| BHE   | Barreira hematoencefálica                          |
| CA    | <i>Cornu Ammonis</i>                               |
| CART  | Transcrito regulado por cocaína e anfetamina       |
| CD68  | <i>Cluster</i> de diferenciação 68                 |
| CLIP  | Peptídeo intermediário semelhante à corticotropina |
| DA    | Doença de <i>Alzheimer</i>                         |
| DCV   | Doenças cardiovasculares                           |
| DHGM  | Doença hepática gordurosa metabólica               |
| DM2   | <i>Diabetes mellitus</i> tipo 2                    |
| DPP-4 | Dipeptil peptidase 4                               |
| Ex-4  | Exendina-4   |
| GABA  | Ácido gama-aminobutírico                           |
| GABAA | Receptor de GABA                                   |
| GD    | Giro denteado                                      |
| GFAP  | Proteína ácida fibrilar glial                      |
| GIP   | Peptídeo insulínico dependente de glicose          |

|               |   |
|---------------|---|
| GLP-1         | Peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon                      |
| GLP-1RA       | Agonista do receptor GLP-1                                  |
| IBA1          | Molécula adaptadora ligante de cálcio ionizado-1            |
| IL-1B         | Interleucina 1 beta   |
| IL-18         | Interleucina 18   |
| KATP          | Canal de potássio dependente de ATP                         |
| LepR          | Receptor de leptina   |
| MCP-1         | Proteína quimiotática de monócitos-1                        |
| MCR           | Receptor de melanocortina                                   |
| NLRP3         | Proteína da família NLR, contendo domínio pirina 3          |
| NPY           | Neuropeptídeo Y   |
| NTS           | Núcleo do trato solitário                                   |
| PC            | Proteína convertase   |
| POMC          | Proopiomelanocortina  |
| PVN           | Núcleo paraventricular                                      |
| SCM           | Sistema central da melanocortina                            |
| SNC           | Sistema nervoso central                                     |
| TGI           | Trato gastrointestinal                                      |
| TLR-4         | Receptor do tipo toll-4                                     |
| TNF- $\alpha$ | Fator de necrose tumoral alfa                               |
| TrpC5         | Receptor de potencial transitório, da subfamília canônica 5 |
| ULK1          | Quinase 1 de ativação de autofagia semelhante a Unc-51      |
| VMH           | Núcleo ventromedial   |
| Y1R           | Receptor hipotalâmico y1                                    |

## SUMÁRIO

|      |  |    |
|------|--|----|
| 1.   | Introdução.....                                      | 12 |
| 2.   | Hipotálamo.....                                      | 15 |
| 2.1. | Anatomia e função.....                               | 15 |
| 2.2. | Proopiomelanocortina.....                            | 18 |
| 2.3. | Neuropeptídeo y e proteína relacionada a agouti..... | 21 |
| 2.4. | Fome e saciedade: mecanismos fisiológicos.....       | 22 |
| 2.5  | Hipotálamo no humano e no camundongo.....            | 24 |
| 3.   | Hipocampo e memória.....                             | 24 |
| 3.1. | Giro dentado .....                                   | 24 |
| 3.2. | Cornu Ammonis.....                                   | 25 |
| 3.3. | Subiculum.....                                       | 25 |
| 3.4. | Córtex entorrinal.....                               | 25 |
| 4.   | Doenças neurodegenerativas.....                      | 26 |
| 5.   | Peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1).....  | 28 |
| 5.1. | Controle glicêmico e efeitos neuroprotetores.....    | 28 |
| 5.2. | Atuação central do GLP-1.....                        | 29 |
| 5.3  | Agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA).....           | 31 |
| 6.   | Considerações finais.....                            | 36 |
| 7.   | Referências.....                                     | 37 |

## 1. Introdução

O peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) foi descrito pela primeira vez em 1983 pelo pesquisador Graham Bell como produto da clivagem do preproglucagon (Knudsen *et al.*, 2016). Esse peptídeo é produzido por células intestinais e alguns neurônios presentes no tronco encefálico (Singh *et al.*, 2022b) e possui ação hipoglicêmica, estimulando a liberação de insulina, diminuindo a secreção de glucagon e retardando o esvaziamento gástrico (Nauck *et al.*, 2021). A partir disso, foram desenvolvidos fármacos, denominados agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA), para o tratamento de doenças como o *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) e a obesidade, devido ao seu efeito no controle da glicemia e diminuição da ingestão alimentar, com consequente perda de peso corporal (He *et al.*, 2019).

A adoção de hábitos de vida saudáveis como a prática de atividade física e uma dieta equilibrada, baseada no consumo de frutas, legumes, vegetais e cereais integrais, são os principais fatores que atuam na prevenção e no manejo destas comorbidades, sendo imprescindível mesmo durante o tratamento com o uso de medicamentos (Forouhi, 2023). Dessa forma, o uso dos GLP-1RA apresentam boa eficácia para o tratamento dessas desordens apenas quando associado à tais práticas saudáveis (Chao *et al.*, 2023).

A obesidade assumiu caráter pandêmico nos últimos anos e se tornou um grande desafio na saúde pública, com difícil manejo e alta mortalidade, principalmente quando associada à outras comorbidades, como o DM2 e doenças cardiovasculares (Boutari *et al.*, 2023). Sua etiologia é multifatorial, porém, uma dieta rica em gorduras e açúcares, com alto consumo de alimentos ultraprocessados e bebidas açucaradas contribui diretamente para seu desenvolvimento (Spezani *et al.*, 2020). Origina-se a partir do desequilíbrio da ingestão e do gasto energético, levando ao acúmulo de energia em forma de gordura no tecido adiposo branco subcutâneo e, posteriormente, visceral, sendo este de caráter altamente inflamatório (Boutari *et al.*, 2023) (Figura 1).

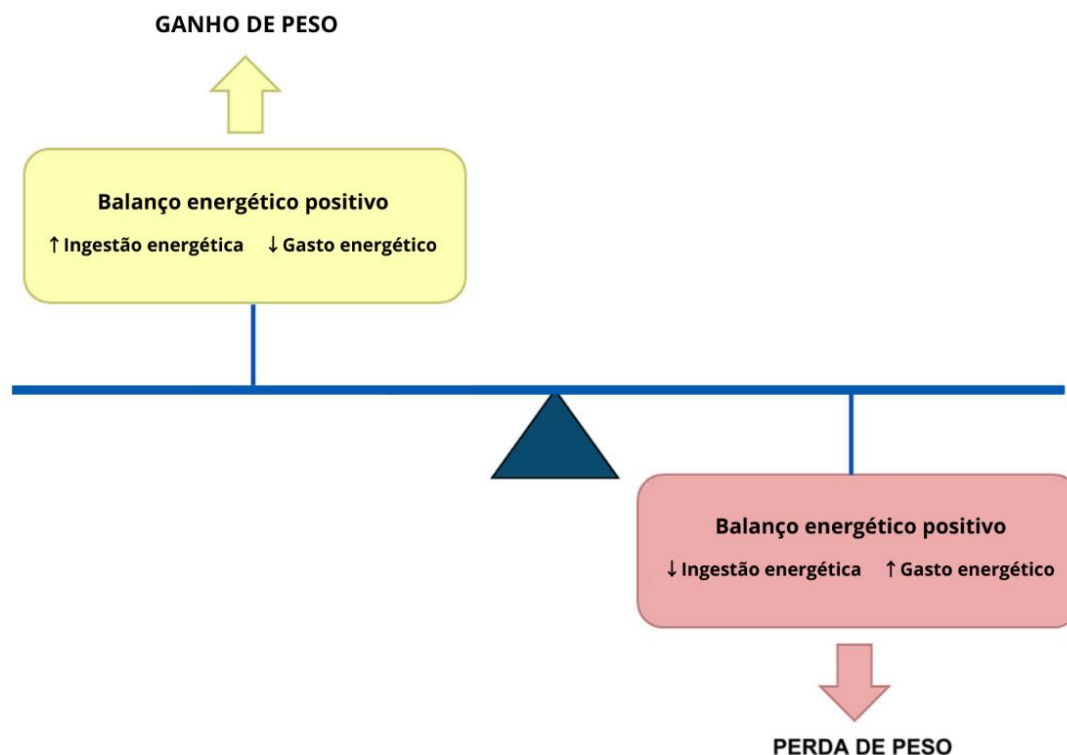


Figura 1. **Balanço energético.** Prática regular de atividade física leva ao aumento do gasto energético e aliado à redução na ingestão calórica resulta em um balanço energético negativo, levando à perda de peso; caso contrário, há o ganho de peso. Fonte: o autor (2024).

O acúmulo de gordura visceral possui forte correlação com maior incidência de doenças cardiovasculares (DCV) e doença hepática gordurosa metabólica (DHGM) (Boutari *et al.*, 2023). Nesse contexto, esse tecido apresenta aumento expressivo da produção de fatores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 beta (IL-1B), contribuindo para o agravamento da resistência à insulina (Rohm *et al.*, 2022). Igualmente, o sistema nervoso central (SNC) é alvo destas citocinas, resultando em neuroinflamação, disfunção hipotalâmica e maiores riscos para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Lopez-Gamero *et al.*, 2021).

A atuação dos GLP-1RA em neurônios que participam do controle do comportamento alimentar já é bem descrita na literatura (Abtahi *et al.*, 2019), porém os mecanismos celulares que levam à supressão do apetite e aumento do gasto energético devem ser mais bem detalhados. Uma busca na base de dados PubMed (Figura 2) (20 de novembro de 2023) utilizando os termos "(GLP1 OR GLP-1 OR

Glucagon-like peptide-1) AND hypothalamus AND (POMC OR Proopiomelanocortin) AND (NPY OR Neuropeptide Y)" resultou em 2.248 artigos publicados em inglês, entre os anos de 2019 e 2023, dos quais apenas 27 se tratava de pesquisas experimentais que tiveram como objetivo elucidar os temas abordados no presente estudo, evidenciando a necessidade de pesquisas deste caráter.

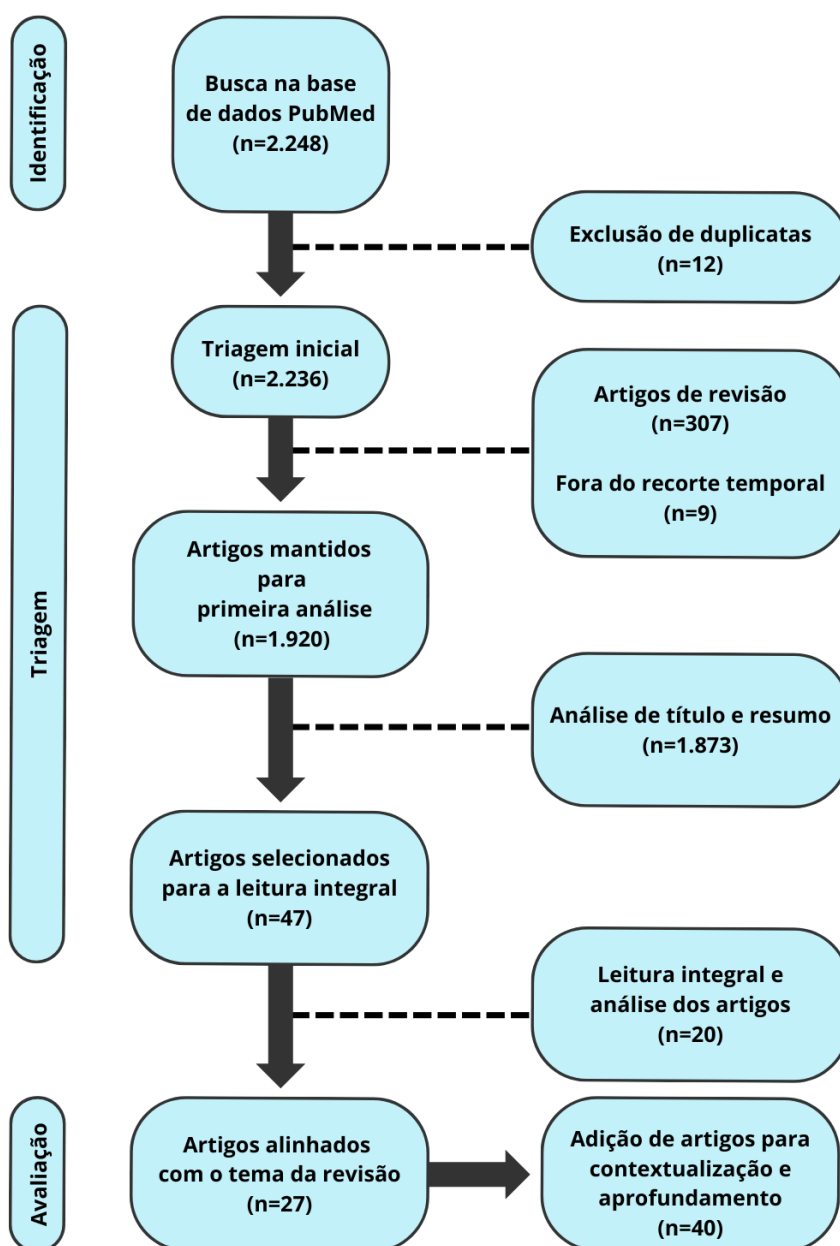


Figura 2. **Busca na base de dados e avaliação dos artigos.** Os artigos encontrados na base de dados foram avaliados com os critérios: ano de publicação, idioma, tipo de artigo, alinhamento do título e resumo com o tema estudado. Na última etapa da triagem, 47 artigos foram lidos, sendo 27 retidos nessa revisão, acrescidos de mais 40 artigos para contextualização e aprofundamento do tema. Fonte: o autor (2024).

Portanto, o objetivo deste trabalho é identificar na literatura estudos que descrevam as vias pelas quais o GLP-1 atua no controle do apetite por meio de POMC e NPY no hipotálamo.

## 2. Hipotálamo

### 2.1. Anatomia e função

O hipotálamo é localizado no diencefalo, abaixo do tálamo, e possui um papel importante na manutenção da homeostase, por meio da regulação das funções fisiológicas, como apetite, sede e controle da temperatura (Abtahi *et al.*, 2019).

É dividido em áreas (hipotálamo periventricular, lateral e medial) e regiões (localizadas no hipotálamo medial), em que estão situados os núcleos hipotalâmicos (Swaab *et al.*, 1993). Em um sentido ântero-posterior, identifica-se primeiramente a região pré-óptica, seguida pela região supraóptica, região tuberal e região mamilar (Swaab *et al.*, 1993) (Figura 3). Os núcleos localizados na região tuberal e supraóptica, como o arqueado (ARC) e paraventricular (PVN), respectivamente, participam diretamente da regulação do apetite e ingestão alimentar (He *et al.*, 2019; Peterfi *et al.*, 2021). Porém, também há a participação do núcleo ventromedial (VMH) nessa função, considerado um dos centros da saciedade (Peterfi *et al.*, 2021).

O balanço entre fome e apetite é controlado por sistemas complexos no organismo, tanto de forma central, com as sinalizações de neuropeptídeos, quanto de forma periférica, com a liberação de hormônios e citocinas (como o GLP-1) que atuam como sinalizadores de ingestão alimentar e de estoque de energia em forma de



gordura (Shan *et al.*, 2019). Os sinais periféricos chegam ao núcleo do trato solitário (NTS) através do nervo vago e são encaminhados ao hipotálamo, onde ocorre a regulação da síntese de neuropeptídeos (Shan *et al.*, 2019).

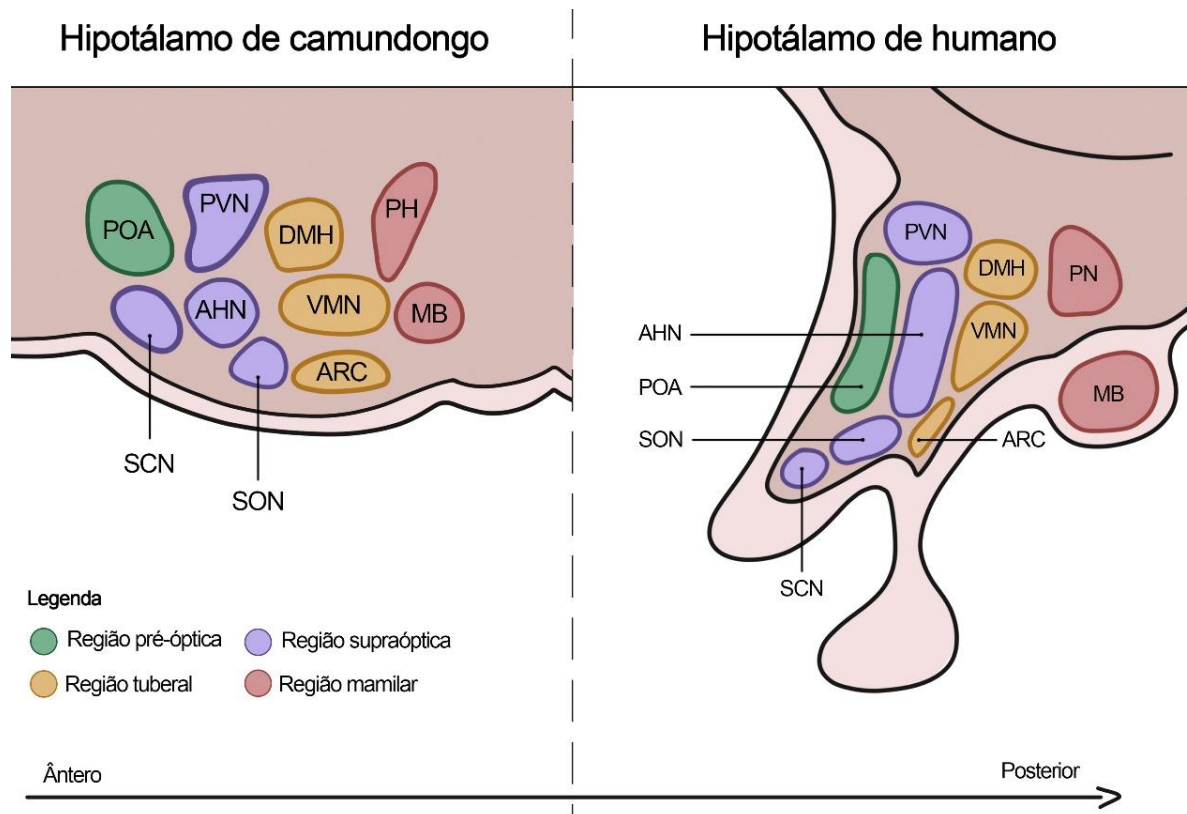


Figura 3. **Disposição dos núcleos hipotalâmicos em camundongos e humanos.** Nos mamíferos, o hipotálamo possui papel essencial na manutenção de funções vitais como temperatura, fome e saciedade. É dividido em áreas (pré-óptica, supra-óptica, tuberal e mamilar) e núcleos, compostos por neurônios que exercem funções específicas. Embora o hipotálamo murino seja bem menor que o humano, os núcleos hipotalâmicos desempenham funções semelhantes, tornando-o viável para estudos translacionais. AHN: núcleo hipotalâmico anterior; ARC: núcleo arqueado; DMH: núcleo dorsomedial; MB: corpos mamilares; PH: núcleo hipotalâmico posterior; POA: área pré-óptica; PVN: núcleo paraventricular; SCN: núcleo supraquiasmático; SON: núcleo supra-óptico; VMN: núcleo ventromedial. Fonte: o autor (2024).

No ARC estão localizadas as subpopulações de neurônios anorexígenos que expressam os neuropeptídeos proopiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART), assim como os neurônios orexígenos que

expressam neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo relacionado ao agouti (AgRP) (Figura 4).

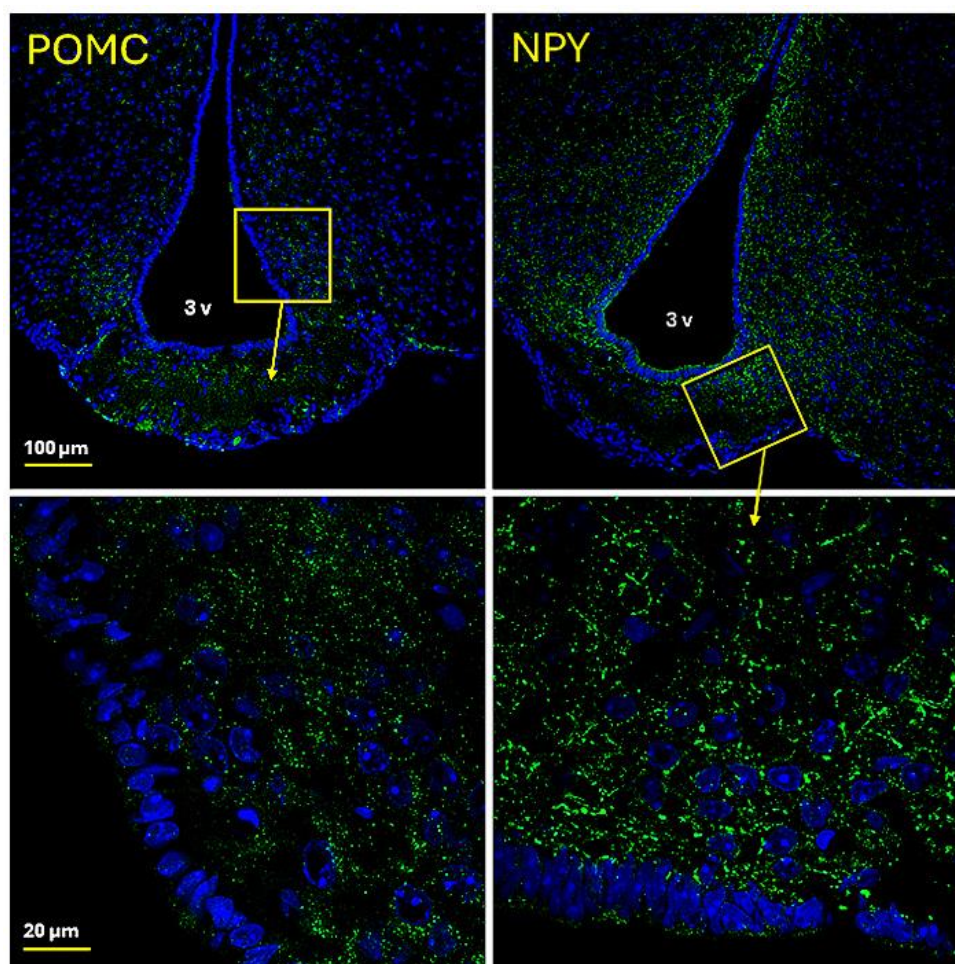


Figura 4. **Imunomarcacão de neurônios POMC e NPY no núcleo arqueado.** Imagens representativas com baixa e alta ampliação. A ativação dos neurônios que expressam os neuropeptídeos POMC e NPY foi observada através de imunofluorescência e microscopia confocal de varredura a laser (imagens fornecidas por Spezani & Mandarin-de-Lacerda). NPY: neuropeptídeo Y; POMC: proopiomelanocortina; 3v: terceiro ventrículo.

Esses neuropeptídeos são produzidos em resposta à estímulos específicos de moléculas como a leptina, a grelina, a insulina e o GLP-1 (Abtahi *et al.*, 2019; Singh *et al.*, 2022b). Este último atua inibindo a sinalização de NPY/AgRP, suprimindo a fome, e estimulando POMC/CART, promovendo saciedade (Abtahi *et al.*, 2019; Singh

*et al.*, 2022b) (Figura 5). Dessa forma, regulação do comportamento alimentar ocorre simultaneamente pelo SNC e pelo trato gastrointestinal (TGI), através do eixo intestino-cérebro, com a participação de neuropeptídeos, hormônios e citocinas (Shobatake *et al.*, 2019).

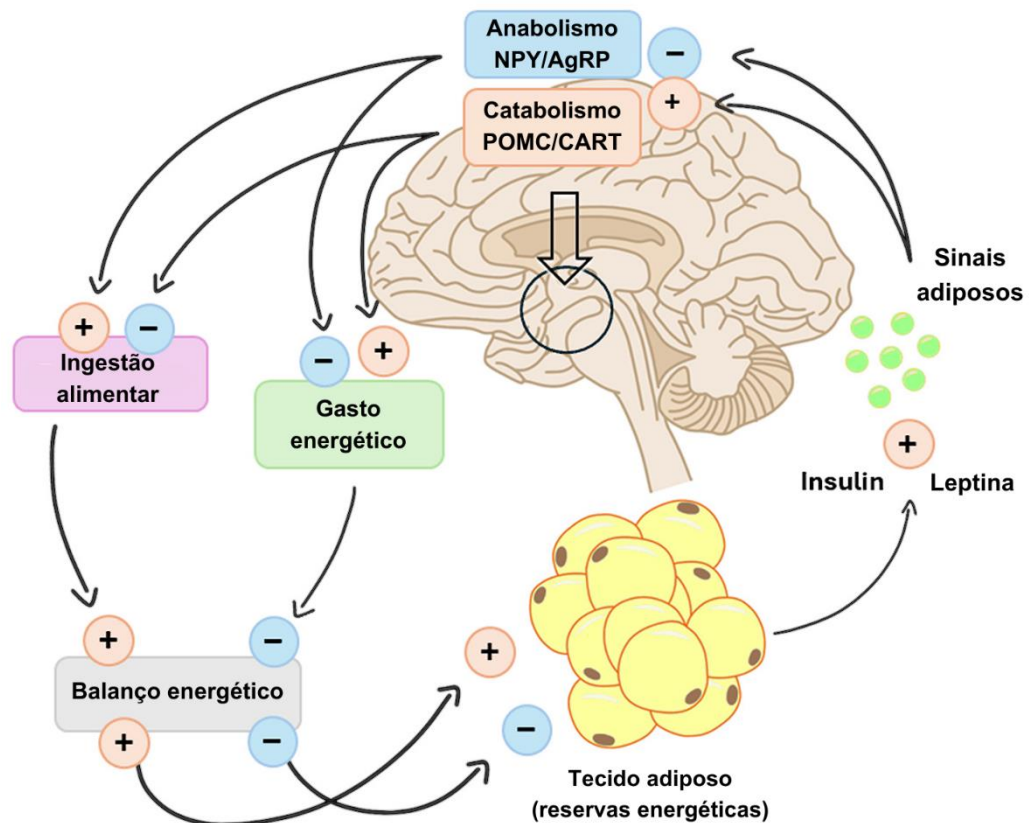


Figura 5. **Vias de sinalização e neurônios relacionados ao anabolismo e catabolismo no hipotálamo (circulado).** Peptídeos, como a leptina e a insulina, atuam como reguladores do metabolismo energético, sinalizando ao hipotálamo sobre os estoques de energia e estimulando vias anorexígenas. A ativação de neurônios POMC/CART leva a vias catabólicas, resultando em menor ingestão energética e maior gasto energético. Por outro lado, a ativação de neurônios NPY/AgRP resulta na ativação de vias anabólicas e no aumento das reservas energéticas (tecido adiposo). AgRP: proteína relacionada ao agouti; CART: transcrito regulado por cocaína e anfetamina; POMC: proopiomelanocortina; NPY: neuropeptídeo Y. Fonte: o autor (2024).

## 2.2. Proopiomelanocortina

A POMC é uma proteína que participa de diversos processos fisiológicos, tais como inflamação e resposta ao estresse. Em cada tecido específico, ela sofre a ação de proteases convertases (PC), tais como a PC1/3, gerando três diferentes produtos. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é um dos resultados dessa clivagem proteolítica e, posteriormente, sofre a ação da PC2, resultando na alfa-melanotropina ( $\alpha$ -MSH) e no peptídeo intermediário semelhante a corticotropina (CLIP) (Low *et al.*, 2020) (Figura 6).

As melanocortinas ( $\alpha$ -, B- e  $\gamma$ -MSH) contêm a sequência de aminoácidos HFRW, que permite uma maior especificidade na ligação com os receptores de melanocortina (MCR). No hipotálamo e no tronco encefálico, há neurônios que coexpressam PC1/3 e PC2 e utilizam as melanocortinas como neuromoduladores da ingestão alimentar e do metabolismo energético, por meio da ligação com MC3R e MC4R (Low *et al.*, 2020). Seu papel anorexígeno é evidente, visto que a falta de POMC ou MC4R em neurônios, leva ao aumento de peso (Peterfi *et al.*, 2021).

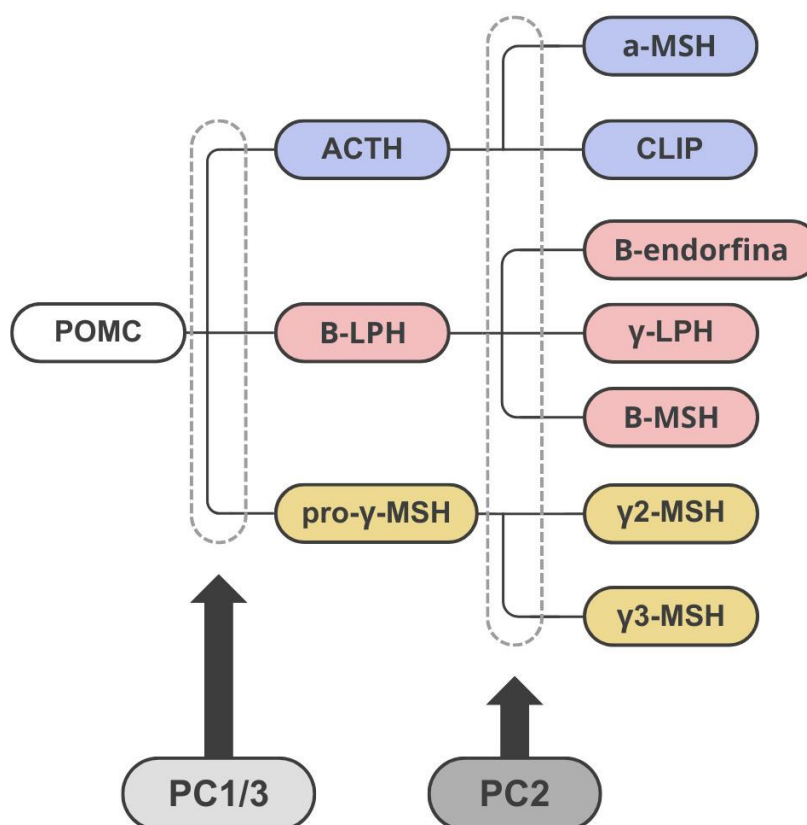


Figura 6. **Clivagem de POMC e seus substratos.** A partir da clivagem de POMC, originam-se diversos peptídeos biologicamente ativos, como o ACTH e a-MSH. O subproduto da clivagem de POMC depende diretamente das proproteínas convertases (PC) específica de cada tecido. As PC1/3 atuam gerando ACTH, B-LPH e pro-y-MSH. As PC2 originam a-MSH e CLIP, de ACTH, B-endorfina, γ-LPH e B-MSH, de B-LPH, e γ2-MSH e γ3-MSH, de pro-y-MSH. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; CLIP: peptídeo intermediário semelhante à corticotropina; POMC: proopiomelanocortina; Pro-y-MSH: pro-gama-melanotropina; a-MSH: alfa-melanotropina; B-endorfina: beta-endorfina; B-LPH: beta-lipotropina; B-MSH: beta-melanotropina; γ-LPH: gama-lipotropina; γ2-MSH: gama-2-melanotropina; γ3-MSH: gama-3-melanotropina.

Evidências sugerem a possível existência de subpopulações de neurônios POMC, visto que alguns destes neurônios expressam marcadores GABAérgicos enquanto outros expressam marcadores glutamatérgicos. Além disso, certos neurônios POMC têm sua atividade estimulada por GLP-1, enquanto outros por leptina, devido à existência de subtipos de POMC que expressam receptores de leptina (LepR) e outros que expressam receptores de GLP-1 (GLP-1R) (Biglari *et al.*,

2021; Lee *et al.*, 2023). Ainda, é investigado que dentre as subpopulações de POMC, há uma divergência quanto a distribuição anatômica no ARC e aos impactos na sinalização anorexígena entre os dois subtipos (Biglari *et al.*, 2021).

Alguns neurônios POMC também são encontrados no NTS, possuindo também papel na homeostase energética, visto que o NTS é um centro receptor de diversos sinais aferentes (Georgescu *et al.*, 2020). Apesar de exercer um papel no metabolismo, essa população é menos estudada devido à menor quantidade e maior dificuldade de visualizar com técnicas histoquímicas (Georgescu *et al.*, 2020). Georgescu *et al.* (Georgescu *et al.*, 2020) demonstrou que esses neurônios POMC, assim como os localizados no ARC, são responsivos à leptina, já que a administração de leptina periférica aumentou a imunomarcação de proteína FOS, um fator de transcrição utilizado como marcador de ativação celular.

### **2.3. Neuropeptídeo Y e proteína relacionada a agouti**

Outro neuropeptídeo expresso por neurônios do ARC é o NPY, que possui função orexígena, atuando no metabolismo energético promovendo maior ingestão alimentar e menor gasto energético, através da ligação de sua forma ativa com os receptores hipotalâmicos Y1 (Y1R) (Hansen *et al.*, 2021). Além disso, estimula a síntese de ácidos graxos e o depósito de gordura como reserva energética, levando ao acúmulo de gordura corporal e aumento de peso (Georgescu *et al.*, 2020).

O AgRP é outro peptídeo orexígeno, este por sua vez é co-secretado com NPY e atua principalmente aumentando a ingestão alimentar e diminuindo o gasto energético (Georgescu *et al.*, 2020). Os principais sinais para a ativação dos neurônios NPY/AgRP é a baixa glicemia e a ação da grelina (Rakhat *et al.*, 2022). Já a inibição da expressão de NPY/AgRP ocorre pela ação da insulina e da leptina (Rakhat *et al.*, 2022). A deleção de NPY em camundongos leva a inibição da ingestão alimentar (Rakhat *et al.*, 2022).

Assim como POMC, há estudos que demonstram a existência de subpopulações de NPY que expressam, ou não, receptores de leptina. Além disso, apesar de muitos autores considerarem que neurônios NPY também expressam AgRP, foi demonstrado que em torno de 20% de neurônios NPY não expressam AgRP (Lee *et al.*, 2023).

## **2.4. Fome e saciedade: mecanismos fisiológicos**

Um dos mais importantes sistemas neurais envolvidos no controle da ingestão alimentar e da manutenção do peso corporal é o sistema central da melanocortina (SCM) (Yang *et al.*, 2020). Tal sistema exerce papel chave na regulação da homeostase, contando com a participação de neurônios que expressam ligantes de melanocortina e neurônios que expressam receptores de melanocortina (MCR) (Yang *et al.*, 2020). Há uma ampla diversidade de receptores de melanocortina, dos quais os receptores MC3R e MC4R são expressos predominantemente no encéfalo, sendo o MC4R o mais relevante para o controle da homeostase energética (Yang *et al.*, 2020).

Essa sinalização inicia-se a partir da liberação de  $\alpha$ -MSH, derivado da clivagem de POMC em neurônios no núcleo arqueado (neurônios de primeira ordem), e da ativação dos receptores de melanocortina-4 (MC4R), localizados nos neurônios do núcleo paraventricular (neurônios de segunda ordem) (Biglari *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021). A ativação de MC4R por  $\alpha$ -MSH promove uma inibição do apetite, enquanto a AgRP, liberada por neurônios AgRP, estimula a ingestão alimentar via ativação de MC4R, atuando como um agonista inverso (Figura 7) (Biglari *et al.*, 2021).

Um importante agente responsável pela modulação do comportamento alimentar é a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), que regula diretamente POMC, NPY e AgRP (Cao *et al.*, 2020). Da mesma forma, a ativação dos GLP-1R hipotalâmicos leva à menor ingestão alimentar através da inibição da atividade da AMPK (Kewan *et al.*, 2022). Cao, et al. (Cao *et al.*, 2020) demonstrou que



a desnutrição proteico-energética pode reduzir a atividade da AMPK hipotalâmica em POMC, inibindo a fosforilação da Quinase 1 de Ativação de Autofagia Semelhante a Unc-51 (ULK1), o que leva à inibição da autofagia de POMC, levando ao hipercatabolismo.

O ganho de peso, decorrente principalmente de uma dieta rica em gorduras e açúcares, leva ao acúmulo de tecido adiposo branco e ao aumento da resistência à insulina e inflamação hipotalâmica, decorrente do aumento da expressão de citocinas inflamatórias como IL-1B e TNF- $\alpha$  (Lopez-Gamero *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022). Tais fatores inflamatórios alteram a microbiota intestinal e aumentam significativamente as populações de bactérias que produzem endotoxinas, resultando no aumento da permeabilidade intestinal e no transporte dessas toxinas do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, o que pode estimular inflamação no SNC (Cesar *et al.*, 2022).

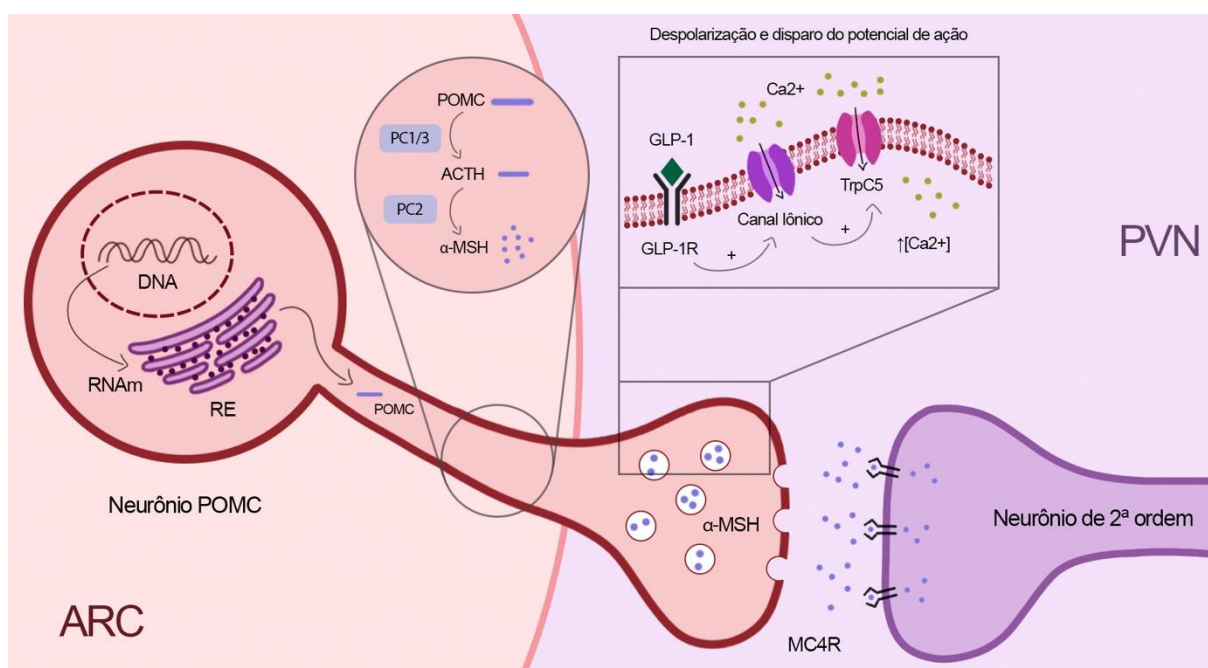


Figura 7. **Via de clivagem de POMC e mecanismo de liberação de α-MSH.** A clivagem de POMC em α-MSH é realizada por PC1/3 e PC2 e sua liberação ocorre através do estímulo de moléculas como GLP-1 e leptina, que promovem o aumento intracelular de cálcio e o disparo do potencial de ação do neurônio. Os prolongamentos axonais dos neurônios POMC liberam então o α-MSH em neurônios de segunda ordem localizados no núcleo paraventricular, que se liga aos receptores de melanocortina 4, promovendo a inibição do apetite e aumento do gasto energético. ACTH: hormônio adrenocorticotrófico; ARC: núcleo arqueado; GLP-1: peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon; GLP-1R: receptor de GLP-1;



MC4R: receptor de melanocortina 4; RE: retículo endoplasmático; TrpC5: receptor de potencial transitório, da subfamília canônica 5;  $\alpha$ -MSH: alfa-melanotropina. Fonte: O autor (2024).

## **2.5. Hipotálamo no humano e no camundongo**

Nesse contexto, modelos experimentais, especialmente camundongos, são essenciais para o estudo da morfologia e fisiologia do SNC, uma vez que há dados que não podem ser obtidos de humanos (Beauchamp *et al.*, 2022). Entretanto, o encéfalo de camundongos é significativamente diferente, possuindo menor tamanho e menor complexidade de área corticais (Beauchamp *et al.*, 2022). Além de certos tipos celulares e sistemas neurais que surgiram recentemente na evolução humana, criando uma lacuna ainda maior entre as espécies (Pembroke *et al.*, 2021). Por outro lado, o hipotálamo é uma região que possui sua anatomia e função bem preservada entre as espécies, atuando na manutenção de processos fundamentais da homeostase dos organismos (Makrygianni *et al.*, 2023). Dessa forma, o hipotálamo no camundongo e no humano apresentam uma organização similar de regiões, que compreendem núcleos associados às importantes funções fisiológicas (Makrygianni *et al.*, 2023) (Figura 3).

## **3. Hipocampo e memória**

O hipocampo é uma estrutura do sistema nervoso central, localizada no lobo temporal, que atua na formação da memória, no processamento das informações espaciais e no aprendizado. Seus principais componentes são (Figura 8):

### **3.1. Giro denteado (GD)**

Estrutura envolvida na formação de novas memórias e no processamento da informação espacial, recebendo informações do córtex entorrinal e se projetando para a região CA3 do hipocampo (Coelho *et al.*, 2024; Huang *et al.*, 2024)

### **3.2. Cornu ammonis (CA)**

O hipocampo é dividido em estruturas conhecidas como *cornu ammonis*, sendo elas CA1, CA2, CA3 e CA4. CA1 é responsável por consolidar e recuperar memórias. Ele recebe informações processadas de CA3 e é uma região de saída significativa do hipocampo. CA2 é a região menos compreendida, porém acredita-se que atue na memória social (Oliva *et al.*, 2016). CA3 é importante para a conclusão de padrões e a recuperação de memórias armazenadas. Ele recebe informações do GD e possui uma rede de conexões recorrentes, tornando-o essencial para a formação de memórias associativas. CA4 é conhecido como o hilo, próximo ao GD. Está envolvido na transferência de informações dentro do circuito hipocampal (Mercer *et al.*, 2017).

### **3.3. Subiculum**

É a principal região de saída do hipocampo. Ele se conecta a outras estruturas do encéfalo, incluindo o córtex e o hipotálamo (Viellard *et al.*, 2024). Está relacionado à navegação espacial, processamento das memórias e resposta ao estresse (Baset *et al.*, 2024).

### **3.4. Córtex entorrinal**

O córtex entorrinal não participa anatomicamente do hipocampo propriamente dito, porém, é crucial para a função do mesmo (Nguyen *et al.*, 2024). É um local significativo para entrada e saída, enviando informações sensoriais para o hipocampo e recebendo informações processadas em retorno. O córtex entorrinal é uma região cerebral especialmente afetada nas fases iniciais da doença de Alzheimer (DA), com

alguns dos processos patológicos da doença se originando nessa área, tornando-o uma das regiões do encéfalo mais decisivas na DA (Karimani *et al.*, 2024).

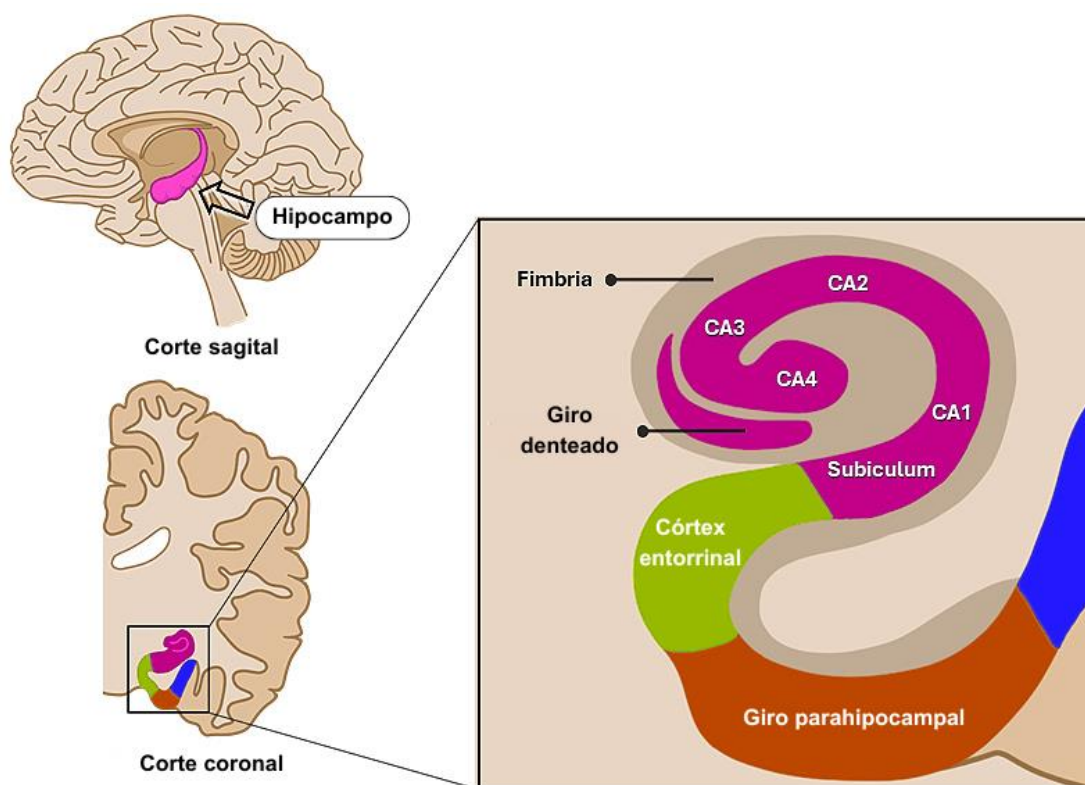


Figura 8. **Desenho esquemático do hipocampo.** O hipocampo está localizado na porção medial do lobo temporal e pode ser dividido em *cornu ammonis* (hipocampo propriamente dito) CA1, CA2, CA3, CA4, subiculum e giro denteado. Outras estruturas como o córtex entorrinal também atuam ativamente nas funções hipocampus. O hipocampo é especializado na formação de memórias, no aprendizado e no processamento das informações espaciais. Fonte: o autor (2024).

#### 4. Doenças neurodegenerativas

O aumento dos processos inflamatórios, assim como a resistência à insulina no SNC decorrente de distúrbios metabólicos, como a obesidade e o diabetes, já é correlacionado com doenças neurodegenerativas, como DA e a doença de Parkinson (Lopez-Gamero *et al.*, 2021; Lopez-Gamero *et al.*, 2022). Há uma forte associação

entre a DM2 e a DA, que atualmente é considerada como diabetes do tipo 3 (Bharadwaj *et al.*, 2017; Arnold *et al.*, 2018; Amidfar *et al.*, 2024). Nesses casos, observa-se o aumento da fosforilação da proteína Tau (uma proteína associada a microtúbulos expressa predominantemente nos neurônios), evento característico da DA (Lopez-Gambero *et al.*, 2021; Lopez-Gambero *et al.*, 2022).

Micróglia são células da glia especializadas em realizar fagocitose nas áreas do cérebro que sofrem injúria ou inflamação (Barreto-Vianna *et al.*, 2017; Thakkar *et al.*, 2018; Hall *et al.*, 2022). São ativadas em resposta a fatores pró-inflamatórios, que são estimulados devido a uma dieta hiperlipídica e em consequência da redução do funcionamento do hipotálamo (Dalvi *et al.*, 2017).

As lesões não dopaminérgicas nos circuitos motores provavelmente contribuem para a patogênese da doença de Parkinson (Halliday *et al.*, 2005). Os mecanismos moleculares subjacentes aos efeitos neuroprotetores dos GLP-1RA em laboratório e seu potencial terapêutico têm relevância particular para a doença de Parkinson e a demência da doença de Parkinson (Athauda *et al.*, 2016). Em paralelo, há estudos em modelo experimental de DA que demonstram perda de função de neurônios NPY/AgRP e diminuição da responsividade aos hormônios relacionados à fome e apetite, como leptina, insulina e grelina (Lopez-Gambero *et al.*, 2022). Apesar disso, ainda carece na literatura estudos que evidenciem a suposta correlação entre a maior incidência de DA e concentrações plasmáticas desses hormônios (Lopez-Gambero *et al.*, 2022).

A deposição de placas beta amiloides (BA) também é característico na DA, porém o hipotálamo parece não ser tão afetado, sendo o hipocampo um local mais propício para deposição dessas placas, levando à ativação de micróglia e astrócitos e consequente inflamação hipocampal (Lopez-Gambero *et al.*, 2021; Lopez-Gambero *et al.*, 2022). Lopez *et al.* (Lopez-Gambero *et al.*, 2021) sugere que a ativação de astrócitos no hipocampo interfere diretamente na atividade de neurônios hipotalâmicos, visto que foi observada uma correlação negativa entre a expressão de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), uma proteína indicativa de ativação de astrócitos, e a expressão de neuropeptídeos hipotalâmicos.

## 5. Peptídeo Tipo 1 Semelhante ao Glucagon (GLP-1)

### 5.1. Controle glicêmico e efeitos neuroprotetores

O GLP-1 (peptídeo tipo glucagon 1) é um peptídeo derivado da clivagem do proglucagon e secretada pelas células intestinais L, em resposta ao estímulo de nutrientes após a refeição (Cao *et al.*, 2020; Chivite *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2021), principalmente após o consumo de alimentos ricos em carboidratos e gorduras (Singh *et al.*, 2022b), e por uma subpopulação de neurônios do núcleo do trato solitário (NTS), localizado no tronco encefálico, onde atua como um neurotransmissor (Peterfi *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2022b). O processo proteolítico do proglucagon é realizado por uma família específica de enzimas pró-convertases, que são expressas em tecidos específicos (Smith *et al.*, 2019). Dessa forma, os produtos da clivagem do proglucagon são específicos para cada tecido (Smith *et al.*, 2019).

Esse peptídeo possui importante papel na regulação do apetite e no controle glicêmico, retardando o esvaziamento gástrico, otimizando a secreção de insulina e diminuindo a secreção de glucagon (Chivite *et al.*, 2021; Peterfi *et al.*, 2021) (Figura 9). Sua atuação no controle glicêmico se dá através do chamado "efeito incretina", em que as células intestinais L e K secretam, respectivamente, GLP-1 e peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP), em resposta à presença de alimento no tubo digestivo. Essas incretinas atuam nas células beta pancreáticas estimulando a secreção de insulina a fim de manejar a glicemia pós prandial (Chivite *et al.*, 2021).

A atuação desse peptídeo se dá por meio da ligação com receptores acoplados à proteína G, os receptores de GLP-1 (GLP-1R), amplamente distribuídos por diferentes tipos celulares, como células beta pancreáticas, cardiomiócitos, neurônios e no nervo vago (Abtahi *et al.*, 2019; Chivite *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2022b). Após sua liberação, o GLP-1 é rapidamente inativado pela ação da enzima dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV), resultado em uma meia vida de aproximadamente 1 a 2 minutos (Chivite *et al.*, 2021; Hansen *et al.*, 2021). Por isso, acredita-se que o GLP-1

endógeno atue principalmente de forma parácrina nos GLP-1R presentes nos ramos celíaco e gástrico do nervo vagal que inerva o intestino (Shan *et al.*, 2019). Essa ativação de GLP-1R reduz a ingestão alimentar através da sinalização glutamatérgica via vagal-NTS, estimulando vias anorexígenas (Shan *et al.*, 2019).

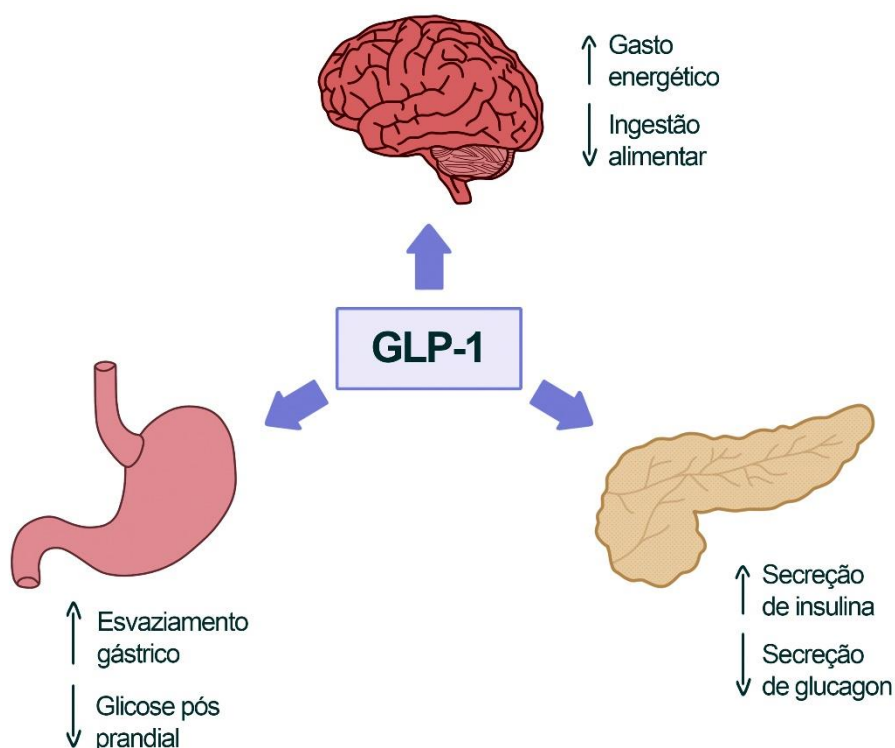


Figura 9. **Atuação sistêmica do GLP-1.** O GLP-1 atua de forma sistêmica, regulando o metabolismo e o apetite. No pâncreas, otimiza a liberação de insulina e inibe a liberação de glucagon, controlando a glicemia. No hipotálamo, atua nos neurônios do núcleo arqueado, inibindo o apetite e estimulando o gasto energético. No estômago, retarda o esvaziamento gástrico, contribuindo para a sensação prolongada de saciedade. GLP-1: peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon. Fonte: o autor (2024).

## 5.2. Atuação central do GLP-1

Singh et al. (Singh *et al.*, 2022b) demonstrou, em camundongos, que o hipotálamo é a região do encéfalo com a maior densidade de GLP-1R, especialmente PVN e ARC, envolvidos nas vias de sinalização de fome e saciedade, que também recebem projeções axonais de neurônios produtores de GLP-1 localizados no NTS (Figura 10).

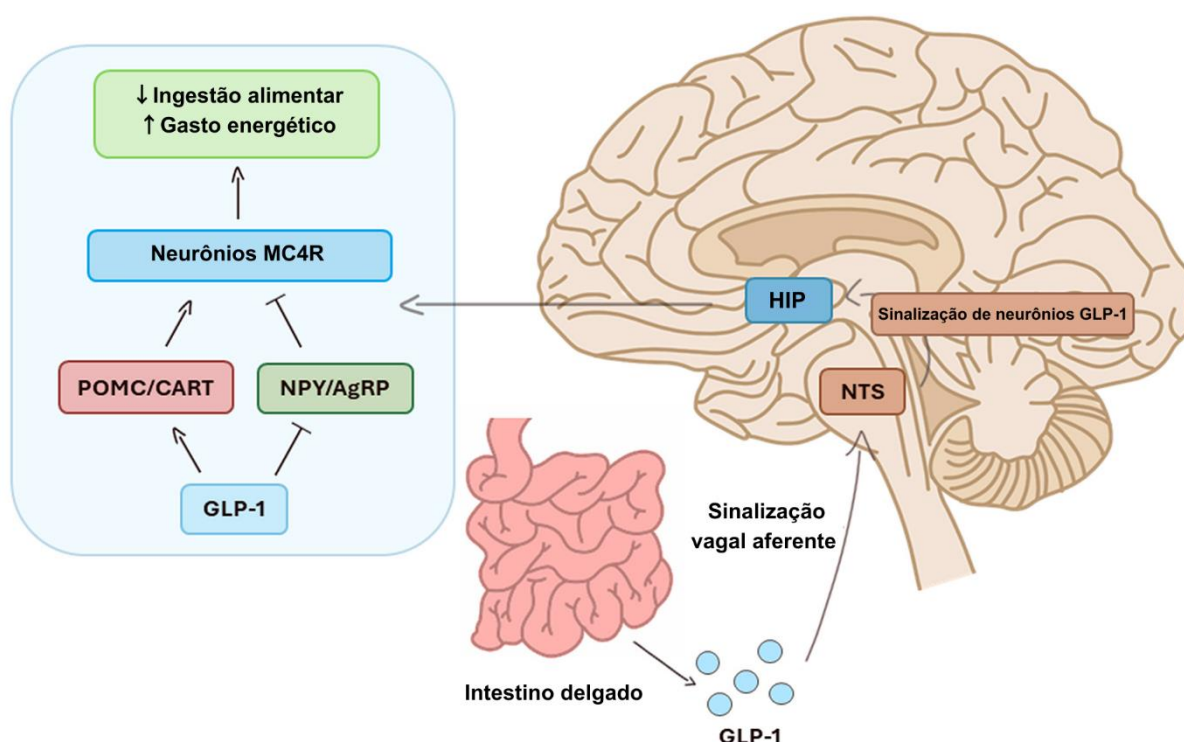


Figura 10. **Sinalização central e periférica do GLP-1.** O GLP-1 secretado periféricamente atua diretamente no NTS e indiretamente ativa neurônios hipotalâmicos, modulando circuitos que regulam o balanço energético. Ao mesmo tempo, o GLP-1 se difunde pela BHE e diretamente ativa neurônios hipotalâmicos. Alcançando o ARC, o GLP-1 estimula neurônios POMC e inibe neurônios NPY/AgRP. No PVN, o produto da clivagem de POMC,  $\alpha$ -MSH, se liga a MC4R. A ativação desses receptores resulta em menor ingestão alimentar e maior gasto energético. AgRP: proteína relacionada ao agouti; CART: Transcrito regulado por cocaína e anfetamina; GLP-1: peptídeo tipo 1 semelhante ao glucagon; HIP: hipotálamo; MC4R: receptor de melanocortina 4; NPY: neuropeptídeo Y; NTS: núcleo do trato solitário. Fonte: o autor (2024).

O GLP-1 atua diretamente na atividade dos neurônios POMC. Em modelo experimental, a administração intracerebroventricular de GLP-1 aumentou a concentração de cálcio intracelular em neurônios POMC no ARC, levando a ativação das vias anorexígenas (Yermek *et al.*, 2022).

Tanto o GLP-1 endógeno como seus agonistas são capazes de se difundir através da barreira hematoencefálica (BHE) por serem moléculas pequenas (Shan *et al.*, 2019), tendo a capacidade de atuar diretamente no SNC através de sua ligação com os GLP-1R. A composição da BHE se dá por células gliais como astrócitos e micróglia e alguns neurônios (Shan *et al.*, 2019). Portanto, ativação desses gliócitos na inflamação afeta a integridade dessa barreira (Shan *et al.*, 2019). Por outro lado, o GLP-1 atua reduzindo a ativação microglial e contribuindo para a integridade dessa barreira, reduzindo a neuroinflamação e mantendo a homeostase tecidual (Shan *et al.*, 2019).

Marinho *et al.* (Marinho TS *et al.*, 2024) mostrou que, em modelo animal, a semaglutida, um GLP-1RA, foi capaz de mitigar a expressão de genes relacionados à neuroinflamação e à ativação microglial, como a proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), o receptor do tipo toll-4 (TLR-4), a molécula adaptadora ligante de cálcio ionizado-1 (IBA1) e a cluster de diferenciação 68 (CD68). Além disso, no mesmo estudo, os animais tratados com semaglutida também apresentaram menor expressão de genes relacionados a marcadores da ativação do complexo inflamassoma (responsável pela ativação de processos inflamatórios), como a proteína da família NLR, contendo domínio pirina 3 (NLRP3), a caspase-1, a IL-1B e a interleucina 18 (IL-18), levando à redução da inflamação (Marinho TS *et al.*, 2024).

### **5.3. Agonistas do receptor GLP-1 (GLP-1RA)**

Tendo isso em vista, para um uso terapêutico eficaz, foram desenvolvidos os agonistas do receptor de GLP-1 (GLP-1RA) (Tabela 1), como a semaglutida e liraglutida, que apresentam uma resistência à ação da enzima DPP-4, resultando em um maior tempo de atuação no metabolismo (Abtahi *et al.*, 2019; He *et al.*, 2019; Sun



*et al.*, 2021). Atualmente, devido aos seus benefícios, os GLP-1RA, juntamente com mudanças alimentares e prática de exercício físico, têm sido amplamente utilizados para o tratamento da *diabetes mellitus* do tipo 2 (DM2) e mais recentemente da obesidade (Dong *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2022b). A principal vantagem dos GLP-1RA é a resistência à ação da enzima DPP-IV (Hansen *et al.*, 2021).

A exenatida foi o primeiro GLP-1RA desenvolvido a partir do estudo do potencial insulínico da exedina-4, um peptídeo presente na composição do veneno do monstro-de-gila (*Heloderma suspectum*), uma espécie de lagarto peçonhento (Furman, 2012). Em 1992, demonstrou-se que a exedina-4 aumenta os níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) em ácinos pancreáticos de porquinhos-da-índia (Eng *et al.*, 1992). Posteriormente, estudo utilizando GLP-1R clonados de ilhotas pancreáticas humanas revelou que a exedina-4 possui alta afinidade por tais receptores, com aproximadamente 53% de similaridade com a molécula de GLP-1 (Thorens *et al.*, 1993). Sua ligação com os GLP-1R eleva os níveis intracelulares de AMPc e estimula a secreção de insulina (Thorens *et al.*, 1993). Dessa forma, foi desenvolvida a exenatida, uma molécula de exedina-4 sintética que foi aprovada para o tratamento do DM2 em 2005, com administração via subcutânea duas vezes ao dia (Kolterman *et al.*, 2005; Furman, 2012).

Nos anos subsequentes foram desenvolvidos outros GLP-1RA, como a liraglutida que, assim como a exenatida, deve ser administrada diariamente via subcutânea, porém apenas uma dose diária (Ladenheim, 2015). Em comparação com a exenatida, a liraglutida apresenta 97% de similaridade com o GLP-1 endógeno e efeitos superiores, com maior redução na hemoglobina glicada, glicemia de jejum, triglicerídeos e ácidos graxos livres (Ladenheim, 2015).

A liraglutida aumentou a sensibilidade à leptina e diminuiu a microgliose com uma redução na relação entre a proteína X associada à Bcl2 (Bax) e a proteína linfoma de células B 2 (Bcl2). Além disso, a liraglutida ativa as vias anorexígenas centrais, diminuindo assim a ingestão energética em camundongos obesos e melhorando os parâmetros metabólicos relacionados à obesidade.

A liraglutida é um agente neuroprotetor relevante que pode reduzir a microgliose e estimular a via antiapoptótica, tratando a obesidade e suas

comorbidades. Alguns benefícios da liraglutida são independentes da perda de peso, que geralmente acompanha a administração do medicamento (Barreto-Vianna *et al.*, 2016). Além disso, a infusão de palmitato por via cerebroventricular resultou em uma resposta inflamatória pronunciada no hipocampo, microgliose reativa e astrogliose, com micróglia imunorreativa a molécula 1 adaptadora de ligação ao cálcio ionizado (IBA1), que é um marcador bem estabelecido para micróglia/macrófagos, aumentando a densidade microglial com forma ameboide, diminuindo o número de ramificações e junções e aumentando a expressão do complexo maior de histocompatibilidade II (Norden *et al.*, 2016). Além disso, foi observado elevação na concentração das citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6 no hipocampo de camundongos infundidos com palmitato por via cerebroventricular. A liraglutida induziu o fenótipo microglial neuroprotetor, caracterizado por uma maior complexidade da micróglia (diâmetro de Feret aumentado, uma medida do tamanho de um objeto ao longo de uma direção específica – em geral, pode ser definido como a distância entre os dois planos paralelos que restringem o objeto perpendicularmente a essa direção).

A liraglutida também melhorou o número de junções celulares e processos, além de diminuir a circularidade, acompanhada por uma redução significativa nas expressões de TNF- $\alpha$  e IL-6. O estudo sugeriu que a liraglutida é um tratamento adequado contra a neuroinflamação induzida por palmitato, que é caracterizada por microglioses reativas e astroglioses, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias, descritas como uma das causas primárias de várias patologias do SNC (Barreto-Vianna *et al.*, 2017).

Outro GLP-1RA é a dulaglutida, que possui 90% de similaridade com GLP-1 endógeno, com efeitos superiores à exenatida e similares à liraglutida (Thompson *et al.*, 2016). Além disso, a dulaglutida, assim como a albiglutida, um GLP-1RA aprovado para o tratamento do DM2 em 2014, é administrada apenas 1 vez na semana, apresentando uma vantagem sobre os agonistas anteriores (Davis *et al.*, 2015; Thompson *et al.*, 2016). Cerca de seis anos após a aprovação do primeiro GLP-1RA para tratamento da obesidade, em 2021, a semaglutida se tornou o segundo agonista aprovado para manutenção do peso corporal (Singh *et al.*, 2022a). Apesar disso, as vias pelas quais esses fármacos promovem tais benefícios precisam ser mais bem descritas (Singh *et al.*, 2022a).

Tabela 1. Cenário atual dos agonistas GLP-1.

| <b>Fármaco</b>     | <b>Classe</b>              | <b>Receptores alvo</b> | <b>Status</b>   | <b>Referência</b>  |
|--------------------|----------------------------|------------------------|---|--|
| <i>Exenatida</i>   | Agonista do receptor GLP-1 | GLP-1                  | Aprovado para o tratamento de DM2 (2005)                    | (Kolterman <i>et al.</i> , 2005)                               |
| <i>Liraglutida</i> | Agonista do receptor GLP-1 | GLP-1                  | Aprovado para o tratamento de DM2 (2009) e obesidade (2014) | (Damholt <i>et al.</i> , 2006; Pi-Sunyer <i>et al.</i> , 2015) |
| <i>Albiglutida</i> | Agonista do receptor GLP-1 | GLP-1                  | Aprovado para o tratamento de DM2 (2014)                    | (Davis <i>et al.</i> , 2015)                                   |
| <i>Dulaglutida</i> | Agonista do receptor GLP-1 | GLP-1                  | Aprovado para o tratamento de DM2 (2014)                    | (Thompson <i>et al.</i> , 2016)                                |
| <i>Semaglutida</i> | Agonista do receptor GLP-1 | GLP-1                  | Aprovado para o tratamento de DM2 (2017) e obesidade (2021) | (Singh <i>et al.</i> , 2022a)                                  |
| <i>Cotadutida</i>  | Agonista duplo             | GLP-1 e Glucagon       | Descontinuado (2023)  | (Spezani <i>et al.</i> , 2024)                                 |
| <i>Tirzepatida</i> | Agonista duplo             | GLP-1 e GIP            | Aprovado para o tratamento de DM2 (2023) e obesidade (2023) | (Dissanayake <i>et al.</i> , 2024)                             |
| <i>Retatrutida</i> | Agonista triplo            | GLP-1, GIP e Glucagon  | Em desenvolvimento (ensaios clínicos)                       | (Dissanayake <i>et al.</i> , 2024)                             |

Com o objetivo de otimizar o manejo destas comorbidades, foram desenvolvidas combinações da molécula do GLP-1 com outros hormônios, como o glucagon, resultando na cotadutida, e o GIP, originando a tirzepatida (Spezani *et al.*, 2022). Enquanto a tirzepatida foi aprovada em 2023 tanto para o tratamento de DM2

quanto de obesidade, a cotadutida foi descontinuada pela Astrazeneca, sendo substituída por um agonista GLP-1/Glucagon de aplicação semanal única, o AZD9550 (Spezani *et al.*, 2024). Atualmente têm sido desenvolvidos agonistas triplos (GLP-1/GIP/Glucagon), sendo a retratutida o primeiro deles a alcançar os ensaios clínicos (Dissanayake *et al.*, 2024).

Na obesidade, a diminuição dos GLP-1R nos neurônios POMC é determinante para a diminuição dos sinais de saciedade e para o ganho de peso (Martins *et al.*, 2023), por consequência da diminuição da frequência do potencial de ação dessa subpopulação de neurônios (Dong *et al.*, 2021). Os GLP-1RA, como a liraglutida, atuam diretamente nos neurônios POMC e NPY/AgRP e altera as frequências de potencial de ação, dessa forma, inibe ou estimula a expressão desses neuropeptídeos. A incubação de neurônios POMC com liraglutida parece estimular sinapses excitatórias, enquanto a incubação de NPY estimula sinapses inibitórias (Dong *et al.*, 2021).

Um agente indispensável para a atuação desses agonistas é o receptor de potencial transitório, da subfamília canônica 5 (TrpC5), responsável pelo aumento intracelular de cálcio e, consequentemente, pela liberação de neurotransmissores (He *et al.*, 2019). Estudo de eletrofisiologia demonstrou que POMC com LepR que não expressaram TrpC5 falha em alterar o potencial de repouso da membrana em resposta à liraglutida, resultando na ausência da despolarização (Smith *et al.*, 2019) (Figura 7).

Tanto os neurônios POMC quanto os NPY parecem depender dos TrpC5 para sofrerem a influência dos GLP-1RA, porém NPY ainda depende dos canais de potássio dependentes de ATP (canal KATP), que transportam íons de potássio (Dong *et al.*, 2021) (Figura 7).

É reconhecido também que a inibição de receptores GABAA impede a atuação dos GLP-1RA em NPY/AgRP, sugerindo que tais agonistas diminuem a expressão de NPY/AgRP de forma indireta, através da excitação de neurônios GABAérgicos pré-sinápticos (Biglari *et al.*, 2021). Já em POMC, os GLP-1RA parecem atuar tanto de forma direta quanto indireta, pois tanto a inibição da sinalização GABAérgica quanto a sinalização glutamatérgica não impediu a ação desses agonistas (Chivite *et al.*,

2021). Além disso, o aumento na expressão da proteína c-Fos também é um importante marcador da ativação da atividade neural. A administração intracerebroventricular de exendina-4 (Ex-4), um GLP-1RA, em camundongos aumenta a expressão de c-fos em neurônios no ARC e PVN (Abtahi *et al.*, 2019).

## **6. Considerações finais**

Os estudos analisados evidenciaram a participação essencial do GLP-1 na regulação do comportamento alimentar, atuando diretamente nos GLP-1R presentes no hipotálamo, principalmente em ARC e PVN. Dessa forma, ocorre a modulação das vias anorexígenas e orexígenas, via POMC e NPY/AgRP, respectivamente. Além disso, os GLP-1RA, como a semaglutida e a liraglutida, mostram uma atuação acentuada nessas vias, reforçando seu potencial terapêutico.

Há uma alta complexidade nos circuitos neurais envolvidos na regulação do apetite, destacando a interação entre sinais periféricos e centrais mediados por neuropeptídeos e hormônios. A interação entre o GLP-1 e outros peptídeos, como a grelina e a leptina, evidencia a complexidade no controle do comportamento alimentar.

Embora outros hormônios também influenciem na homeostase energética, como a insulina, os estudos analisados não investigaram o mecanismo de atuação destes no SNC, evidenciando a necessidade de mais estudos sobre o tema.

A relação entre disfunções metabólicas e doenças neurodegenerativas, assim como o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas visando o controle da ingestão alimentar, indicam a importância da compreensão mais aprofundada acerca destes mecanismos.

Em conclusão, novas pesquisas são necessárias para elucidar completamente os efeitos do GLP-1 nos diferentes subtipos de neurônios POMC e NPY, bem como pesquisas com o objetivo de investigar a atuação deste peptídeo em outros sistemas neurais envolvidos no controle do comportamento alimentar. Assim, não apenas haverá o avanço das terapias existentes, mas também o desenvolvimento de

abordagens no tratamento de doenças metabólicas relacionadas à disfunção hipotalâmica.

## 7. Referências

- Abtahi S, Howell E, Salvucci JT, Bastacky JMR, Dunn DP, Currie PJ. Exendin-4 antagonizes the metabolic action of acylated ghrelinergic signaling in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Gen Comp Endocrinol* 2019; 270: 75-81 (doi: 10.1016/j.ygcen.2018.10.008)
- Amidfah M, Askari G, Kim YK. Association of metabolic dysfunction with cognitive decline and Alzheimer's disease: A review of metabolomic evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2024; 128: 110848 (doi: 10.1016/j.pnpbp.2023.110848)
- Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, Koenig AM, Wang HY, Ahima RS et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol* 2018; 14: 168-181 (doi: 10.1038/nrneuro.2017.185)
- Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 2016; 21: 802-818 (doi: 10.1016/j.drudis.2016.01.013)
- Barreto-Vianna AR, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Effects of liraglutide in hypothalamic arcuate nucleus of obese mice. *Obesity (Silver Spring)* 2016; 24: 626-633 (doi: 10.1002/oby.21387)
- Barreto-Vianna ARC, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Beneficial effects of liraglutide (GLP1 analog) in the hippocampal inflammation. *Metab Brain Dis* 2017; 32: 1735-1745 (doi: 10.1007/s11011-017-0059-4)
- Baset A, Huang F. Shedding light on subiculum's role in human brain disorders. *Brain Res Bull* 2024; 214: 110993 (doi: 10.1016/j.brainresbull.2024.110993)
- Beauchamp A, Yee Y, Darwin BC, Raznahan A, Mars RB, Lerch JP. Whole-brain comparison of rodent and human brains using spatial transcriptomics. *Elife* 2022; 11: (doi: 10.7554/eLife.79418)

- Bharadwaj P, Wijesekara N, Liyanapathirana M, Newsholme P, Ittner L, Fraser P et al. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid-beta, Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimers Dis* 2017; 59: 421-432 (doi: 10.3233/JAD-161192)
- Biglari N, Gaziano I, Schumacher J, Radermacher J, Paeger L, Klemm P et al. Functionally distinct POMC-expressing neuron subpopulations in hypothalamus revealed by intersectional targeting. *Nat Neurosci* 2021; 24: 913-929 (doi: 10.1038/s41593-021-00854-0)
- Boutari C, DeMarsilis A, Mantzoros CS. Obesity and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2023; 202: 110773 (doi: 10.1016/j.diabres.2023.110773)
- Cao C, Li X, Yang X, Xi F, Gao T, Xing C et al. A Comparison of Gastric and Jejunal Feeding in Hypercatabolism Associated With Hypothalamic AMPK-Autophagy-POMC in Endotoxemic Rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 481-490 (doi: 10.1002/jpen.1613)
- Cesar H, Nascimento Sertorio M, Santamarina A, Alves de Souza E, Valles Mennitti L, Jamar G et al. The influence of parental high-fat high-sugar diet on the gut-brain axis in male offspring. *Food Res Int* 2022; 160: 111706 (doi: 10.1016/j.foodres.2022.111706)
- Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med* 2023; 33: 159-166 (doi: 10.1016/j.tcm.2021.12.008)
- Chivite M, Naderi F, Conde-Sieira M, Soengas JL, Lopez-Patino MA, Miguez JM. Central serotonin participates in the anorexigenic effect of GLP-1 in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Gen Comp Endocrinol* 2021; 304: 113716 (doi: 10.1016/j.ygcen.2021.113716)
- Coelho CAO, Mocle AJ, Jacob AD, Ramsaran AI, Rashid AJ, Kohler S et al. Dentate gyrus ensembles gate context-dependent neural states and memory retrieval. *Sci Adv* 2024; 10: eadn9815 (doi: 10.1126/sciadv.adn9815)
- Dalvi PS, Chalmers JA, Luo V, Han DY, Wellhauser L, Liu Y et al. High fat induces acute and chronic inflammation in the hypothalamus: effect of high-fat diet, palmitate and TNF-alpha on appetite-regulating NPY neurons. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41: 149-158 (doi: 10.1038/ijo.2016.183)
- Davis PN, Ndefo UA, Oliver A, Payton E. Albiglutide: A once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist for type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2015; 72: 1097-1103 (doi: 10.2146/ajhp140260)

- Dissanayake HA, Somasundaram NP. Polyagonists in Type 2 Diabetes Management. *Curr Diab Rep* 2024; 24: 1-12 (doi: 10.1007/s11892-023-01530-2)
- Dong Y, Carty J, Goldstein N, He Z, Hwang E, Chau D et al. Time and metabolic state-dependent effects of GLP-1R agonists on NPY/AgRP and POMC neuronal activity in vivo. *Mol Metab* 2021; 54: 101352 (doi: 10.1016/j.molmet.2021.101352)
- Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP. Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. *J Biol Chem* 1992; 267: 7402-7405 (doi: 10.1074/jbc.267.12.7402)
- Forouhi NG. Embracing complexity: making sense of diet, nutrition, obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023; 66: 786-799 (doi: 10.1007/s00125-023-05873-z)
- Furman BL. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent. *Toxicon* 2012; 59: 464-471 (doi: 10.1016/j.toxicon.2010.12.016)
- Georgescu T, Lyons D, Doslikova B, Garcia AP, Marston O, Burke LK et al. Neurochemical Characterization of Brainstem Pro-Opiomelanocortin Cells. *Endocrinology* 2020; 161: 1013-1024 (doi: 10.1210/endocr/bqaa032)
- Hall MB, Habash NM, Haas NA, Schwarz JM. A method for the selective depletion of microglia in the dorsal hippocampus in the juvenile rat brain. *J Neurosci Methods* 2022; 374: 109567 (doi: 10.1016/j.jneumeth.2022.109567)
- Halliday GM, Macdonald V, Henderson JM. A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 2005; 128: 2272-2280 (doi: 10.1093/brain/awh596)
- Hansen HH, Gronlund RV, Baader-Pagler T, Haebel P, Tammen H, Larsen LK et al. Characterization of combined linagliptin and Y2R agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep* 2021; 11: 8060 (doi: 10.1038/s41598-021-87539-7)
- He Z, Gao Y, Lieu L, Afrin S, Cao J, Michael NJ et al. Direct and indirect effects of liraglutide on hypothalamic POMC and NPY/AgRP neurons - Implications for energy balance and glucose control. *Mol Metab* 2019; 28: 120-134 (doi: 10.1016/j.molmet.2019.07.008)



- Huang X, Hu SS, Zhang QL, Han XM, Chen ZG, Nie RZ et al. A circuit from lateral hypothalamic to dorsal hippocampal dentate gyrus modulates behavioral despair in mice. *Cereb Cortex* 2024; 34: (doi: 10.1093/cercor/bhae399)
- Karimani F, Asgari Taei A, Abolghasemi-Dehaghani MR, Safari MS, Dargahi L. Impairment of entorhinal cortex network activity in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1402573 (doi: 10.3389/fnagi.2024.1402573)
- Kewan A, Shimatani T, Saneyasu T, Kamisoyama H, Honda K. Comparison of the effects of intracerebroventricular administration of glucagon-like peptides 1 and 2 on hypothalamic appetite regulating factors and sleep-like behavior in chicks. *Neurosci Lett* 2022; 768: 136362 (doi: 10.1016/j.neulet.2021.136362)
- Knudsen LB, Secher A, Hecksher-Sorensen J, Pyke C. Long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists have direct access to and effects on pro-opiomelanocortin/cocaine- and amphetamine-stimulated transcript neurons in the mouse hypothalamus. *J Diabetes Investig* 2016; 7 Suppl 1: 56-63 (doi: 10.1111/jdi.12463)
- Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 173-181 (doi: 10.1093/ajhp/62.2.173)
- Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1867-1875 (doi: 10.2147/DDDT.S58459)
- Lee NJ, Orah J, Qi Y, Enriquez RF, Tasan R, Herzog H. Altered function of arcuate leptin receptor expressing neuropeptide Y neurons depending on energy balance. *Mol Metab* 2023; 76: 101790 (doi: 10.1016/j.molmet.2023.101790)
- Lopez-Gambero AJ, Pacheco-Sanchez B, Rosell-Valle C, Medina-Vera D, Navarro JA, Fernandez-Arjona MDM et al. Dietary administration of D-chiro-inositol attenuates sex-specific metabolic imbalances in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 112994 (doi: 10.1016/j.biopha.2022.112994)
- Lopez-Gambero AJ, Rosell-Valle C, Medina-Vera D, Navarro JA, Vargas A, Rivera P et al. A Negative Energy Balance Is Associated with Metabolic Dysfunctions in the Hypothalamus of a Humanized Preclinical Model of Alzheimer's Disease, the 5XFAD Mouse. *Int J Mol Sci* 2021; 22: (doi: 10.3390/ijms22105365)

- Low K, Roulin A, Kunz S. A proopiomelanocortin-derived peptide sequence enhances plasma stability of peptide drugs. *FEBS Lett* 2020; 594: 2840-2866 (doi: 10.1002/1873-3468.13855)
- Makrygianni EA, Chrousos GP. Neural Progenitor Cells and the Hypothalamus. *Cells* 2023; 12: (doi: 10.3390/cells12141822)
- Marinho TS, Fabiano MM, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Principal components analysis on genes related to inflammasome complex and microglial activation in the hypothalamus of obese mice treated with semaglutide (GLP-1 analog). *Brain Res* 2025; 1846: 149225 (doi: 10.1016/j.brainres.2024.149225)
- Martins FF, Santos-Reis T, Marinho TS, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Hypothalamic anorexigenic signaling pathways (leptin, amylin, and proopiomelanocortin) are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life Sci* 2023; 313: 121268 (doi: 10.1016/j.lfs.2022.121268)
- Mercer A, Thomson AM. Cornu Ammonis Regions-Antecedents of Cortical Layers? *Front Neuroanat* 2017; 11: 83 (doi: 10.3389/fnana.2017.00083)
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021; 46: 101102 (doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102)
- Nguyen D, Wang G, Wafa T, Fitzgerald T, Gu Y. The medial entorhinal cortex encodes multisensory spatial information. *Cell Rep* 2024; 43: 114813 (doi: 10.1016/j.celrep.2024.114813)
- Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba-1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. *Glia* 2016; 64: 300-316 (doi: 10.1002/glia.22930)
- Oliva A, Fernandez-Ruiz A, Buzsaki G, Berenyi A. Spatial coding and physiological properties of hippocampal neurons in the Cornu Ammonis subregions. *Hippocampus* 2016; 26: 1593-1607 (doi: 10.1002/hipo.22659)
- Pembroke WG, Hartl CL, Geschwind DH. Evolutionary conservation and divergence of the human brain transcriptome. *Genome Biol* 2021; 22: 52 (doi: 10.1186/s13059-020-02257-z)

- Peterfi Z, Szilvasy-Szabo A, Farkas E, Ruska Y, Pyke C, Knudsen LB et al. Glucagon-Like Peptide-1 Regulates the Proopiomelanocortin Neurons of the Arcuate Nucleus both Directly and Indirectly via Presynaptic Action. *Neuroendocrinology* 2021; 111: 986-997 (doi: 10.1159/000512806)
- Rakhat Y, Kaneko K, Wang L, Han W, Seino Y, Yabe D et al. d-Allulose Inhibits Ghrelin-Responsive, Glucose-Sensitive and Neuropeptide Y Neurons in the Arcuate Nucleus and Central Injection Suppresses Appetite-Associated Food Intake in Mice. *Nutrients* 2022; 14: (doi: 10.3390/nu14153117)
- Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity* 2022; 55: 31-55 (doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013)
- Shan Y, Tan S, Lin Y, Liao S, Zhang B, Chen X et al. The glucagon-like peptide-1 receptor agonist reduces inflammation and blood-brain barrier breakdown in an astrocyte-dependent manner in experimental stroke. *J Neuroinflammation* 2019; 16: 242 (doi: 10.1186/s12974-019-1638-6)
- Shobatake R, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, Makino M, Sakuramoto-Tsuchida S, Uchiyama T et al. Intermittent Hypoxia Up-Regulates Gene Expressions of Peptide YY (PYY), Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), and Neurotensin (NTS) in Enteroendocrine Cells. *Int J Mol Sci* 2019; 20: (doi: 10.3390/ijms20081849)
- Singh G, Krauthamer M, Bjälme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *J Investig Med* 2022a; 70: 5-13 (doi: 10.1136/jim-2021-001952)
- Singh I, Wang L, Xia B, Liu J, Tahiri A, El Ouaamari A et al. Activation of arcuate nucleus glucagon-like peptide-1 receptor-expressing neurons suppresses food intake. *Cell Biosci* 2022b; 12: 178 (doi: 10.1186/s13578-022-00914-3)
- Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int* 2019; 128: 94-105 (doi: 10.1016/j.neuint.2019.04.010)
- Spezani R, Marinho TS, Santos-Reis T, Aguilá MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Cotadutide (GLP-1/Glucagon dual receptor agonist) modulates hypothalamic orexigenic and anorexigenic neuropeptides in obese mice. *Peptides* 2024; 137: 171138 (doi: 10.1016/j.peptides.2023.171138)

- Spezani R, da Silva RR, Martins FF, de Souza Marinho T, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Intermittent fasting, adipokines, insulin sensitivity, and hypothalamic neuropeptides in a dietary overload with high-fat or high-fructose diet in mice. *J Nutr Biochem* 2020; 83: 108419 (doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108419)
- Spezani R, Mandarin-de-Lacerda CA. The current significance and prospects for the use of dual receptor agonism GLP-1/Glucagon. *Life Sci* 2022; 288: 120188 (doi: 10.1016/j.lfs.2021.120188)
- Sun EW, Iepsen EW, Pezos N, Lumsden AL, Martin AM, Schober G et al. A Gut-Intrinsic Melanocortin Signaling Complex Augments L-Cell Secretion in Humans. *Gastroenterology* 2021; 161: 536-547 e532 (doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.014)
- Swaab DF, Hofman MA, Lucassen PJ, Purba JS, Raadsheer FC, Van de Nes JA. Functional neuroanatomy and neuropathology of the human hypothalamus. *Anat Embryol (Berl)* 1993; 187: 317-330 (doi: 10.1007/BF00185889)
- Thakkar R, Wang R, Wang J, Vadlamudi RK, Brann DW. 17beta-Estradiol Regulates Microglia Activation and Polarization in the Hippocampus Following Global Cerebral Ischemia. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 4248526 (doi: 10.1155/2018/4248526)
- Thompson AM, Trujillo JM. Advances in the treatment of type 2 diabetes: impact of dulaglutide. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 125-136 (doi: 10.2147/DMSO.S75452)
- Thorens B, Porret A, Buhler L, Deng SP, Morel P, Widmann C. Cloning and functional expression of the human islet GLP-1 receptor. Demonstration that exendin-4 is an agonist and exendin-(9-39) an antagonist of the receptor. *Diabetes* 1993; 42: 1678-1682 (doi: 10.2337/diab.42.11.1678)
- Viellard JMA, Melleu FF, Tamais AM, de Almeida AP, Zerbini C, Ikebara JM et al. A subiculum-hypothalamic pathway functions in dynamic threat detection and memory updating. *Curr Biol* 2024; 34: 2657-2671 e2657 (doi: 10.1016/j.cub.2024.05.006)
- Wang X, Liu F, Cui Y, Yin Y, Li S, Li X. Apple Polyphenols Extracts Ameliorate High Carbohydrate Diet-Induced Body Weight Gain by Regulating the Gut Microbiota and Appetite. *J Agric Food Chem* 2022; 70: 196-210 (doi: 10.1021/acs.jafc.1c07258)
- Yang Y, Xu Y. The central melanocortin system and human obesity. *J Mol Cell Biol* 2020; 12: 785-797 (doi: 10.1093/jmcb/mjaa048)

Yermek R, Wang L, Kaneko K, Han W, Seino Y, Yabe D et al. D-Allulose cooperates with glucagon-like peptide-1 and activates proopiomelanocortin neurons in the arcuate nucleus and central injection inhibits feeding in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2022; 613: 159-165 (doi: 10.1016/j.bbrc.2022.04.027)