

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 24/02/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Jordanna Cruzeiro

Efeito do extrato da folha de Bergamota (*Citrus bergamia*)
sobre o desequilíbrio metabólico, lipídico e oxidativo no
fígado de ratos obesos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestra em
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Moreto.
Coorientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa.

Botucatu
2025

Jordanna Cruzeiro

Efeito do extrato da folha de Bergamota (*Citrus bergamia*) sobre o desequilíbrio metabólico, lipídico e oxidativo no fígado de ratos obesos

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Mestre(a) em
Patologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Moreto
Coorientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa

Botucatu
2025

C957e Cruzeiro, Jordanna

Efeito do extrato da folha de Bergamota (*Citrus bergamia*) sobre o
desequilíbrio metabólico, lipídico e oxidativo no fígado de ratos
obesos / Jordanna Cruzeiro. -- Botucatu, 2025

97 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Fernando Moreto

Coorientadora: Camila Renata Corrêa Camacho

1. Obesidade. 2. Antioxidantes. 3. Inflamação. 4. Metabolismo
Hepático. 5. Bioativos. I. Título.

Impacto potencial da pesquisa

Título da dissertação: “Efeito do extrato das folhas de Bergamota (*Citrus bergamia*) sobre os distúrbios metabólicos, lipídicos e oxidativos no fígado de roedores obesos”

Impacto científico esperado: O estudo propõe a aplicação de um extrato natural, derivado das folhas de uma espécie de *Citros* rica em compostos bioativos, como estratégia terapêutica no manejo das disfunções hepáticas associadas à obesidade. Esta condição representa atualmente uma preocupação global, afetando aproximadamente um terço da população mundial.

Impacto social: A pesquisa visa contribuir para a melhoria da saúde pública, promovendo o tratamento e a prevenção de doenças hepáticas causadas pelo acúmulo de lipídios no fígado. A utilização de um extrato vegetal de um fruto tradicionalmente consumido pode representar uma alternativa acessível e eficaz, com benefícios diretos para o bem-estar populacional.

Impacto econômico: O estudo propõe a redução dos custos econômicos relacionados ao tratamento de comorbidades associadas à obesidade, uma vez que no Brasil os gastos anuais com o tratamento da obesidade oscilam entre US\$ 133,8 milhões e US\$ 6,3 bilhões. Estes custos abrangem tanto as despesas diretas com cuidados médicos quanto os custos indiretos, decorrentes da diminuição da produtividade e do impacto no bem-estar da população afetada.

Mestranda: Jordanna Cruzeiro.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Moreto

Coorientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE JORDANNA CRUZEIRO, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 24 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 9h, no(a) Sala de Informática (Bloco V) - Unipex - FM/Botucatu - Unesp, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JORDANNA CRUZEIRO, intitulada **Efeito do extrato da folha de Bergamota (Citrus bergamia) sobre o desequilíbrio metabólico, lipídico e oxidativo no fígado de ratos obesos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. FERNANDO MORETO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Unidade de Pesquisa Experimental / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MARIANE RÓVERO COSTA (Participação Presencial) do(a) Centro Universitário Sagrado Coração (Unisagrado) / Bauru/SP, Profa. Dra. ANA PAULA CERINO COUTINHO (Participação Presencial) do(a) Centro Universitário Sagrado Coração (Unisagrado) / Bauru/SP. Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. FERNANDO MORETO



Dedicatória

Dedico este trabalho à minha família: Juliano Cruzeiro, Geisilaine Pereira, Maria Alice Martins, Maria Valdete Canduzin, Isadora Cruzeiro Moreira e Helena de Oliveira Paes. O amor incondicional e os sacrifícios de cada um tornaram possível cada passo da minha jornada acadêmica.

Ao meu pai, pela perseverança, confiança e pelo apoio constante nos momentos difíceis. À minha mãe, por seus conselhos, risadas e entusiasmo, que sempre iluminaram meu caminho. À minha avó Alice, cuja sabedoria e palavras de carinho me impulsionam rumo ao meu tão sonhado destino. À minha avó Valdete (*in memoriam*), por todo o amor e fé que sempre me transmitiu. Às minhas irmãs, por simplesmente existirem; vocês são minha maior fonte de paz e alegria.

Todos vocês são exemplos de força, determinação e gentileza. Minha gratidão é eterna, e meu amor por vocês é profundo.

Agradecimentos

Inicialmente gostaria de agradecer e homenagear todas as mulheres extraordinárias que fizeram seu nome na ciência, a elas que nos abriram caminho em laboratórios, campos de pesquisa e universos teóricos, enfrentando barreiras e preconceitos, abrindo novas possibilidades para que as gerações seguintes pudessem ver o mundo de maneira mais justa.

Elisa Frota Pessoa, Jaqueline Goes, Ester Sabido, Maria José Deane, Márcia Barbosa, Nadia Ayad, Simone Maia Evaristo, Sonia Guimarães e demais cientistas, obrigado por nos ensinar que persistir é parte indispensável da jornada científica, que desafios são a matéria-prima das descobertas, e que a cooperação é fundamental para o avanço da humanidade.

Ao meu estimado orientador, Fernando Moreto, cuja sua sabedoria acadêmica foi fundamental para orientação de meu estudo.

À minha coorientadora, Camila Renata Corrêa, que me recebeu tão bem no laboratório e desde o início, me influenciou e me ajudou com os estudos, análises e a me desenvolver socialmente em eventos, palestras e com todos no laboratório. Seu profissionalismo e resiliência, não apenas enriqueceram este trabalho, mas também contribuíram significativamente para o meu crescimento acadêmico e profissional. Agradeço profundamente por sua orientação constante, paciência e princípios ao longo deste percurso. Este trabalho também é dedicado a você, com profundo respeito.

Agradeço a doutoranda do programa de pós-graduação em Patologia da FMB, Juliana Silva Siqueira pelo apoio, correções e ensinamentos, sou muito grata em aprender e me desenvolver perto de uma excelente profissional que você está se tornando, sei que não somente para mim, mas para todos no laboratório.

Agradeço a cada um do Laboratório RedOx e Inflamação por me ensinarem e trabalharem sempre comigo.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que me auxiliou financeiramente tornando meu sonho em trabalhar na

área da pesquisa possível!

Agradeço a secretária do Programa de Pós-graduação em Patologia da FMB-UNESP, Vania Soler, por toda dedicação e cordialidade em atender os alunos.

Agradeço a Coordenadora do Programa de Pós-graduação, Prof. Dra Márcia Guimarães Silva, pelo apoio dispensado em todos os momentos do mestrado.

Agradeço a Unidade de pesquisa experimental (UNIPEX) da FMB-UNESP Botucatu, pelo suporte na realização do experimento.

Minha sincera gratidão ao Prof. Dr. Guilherme Romualdo, pelo inestimável auxílio na confecção e interpretação das lâminas do tecido hepático, assim como pelas valiosas contribuições durante o exame geral de qualificação. Sua dedicação e o tratamento tão humano com seus alunos e colegas são admiráveis, tenho muita admiração pelo senhor.

Agradeço também à Profa. Dra. Mariane Róvero Costas pelas excelentes sugestões, que enriqueceram tanto a dissertação quanto a apresentação no exame geral de qualificação. Suas orientações foram fundamentais para o aprimoramento do meu trabalho.

Expresso minha mais sincera gratidão à Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), com especial reconhecimento à Pós doutoranda Aline Nunes e ao Prof. Dr. Marcelo Maraschin (ou, carinhosamente, M2), por todo o apoio, pela partilha de conhecimentos, e pelas lições acadêmicas e humanas que tanto enriqueceram minha trajetória.

Dirijo meu mais profundo agradecimento aos amores que dão sentido à minha vida e que, com o coração, fazem da ciência uma arte repleta de paixão. Obrigada, pai, por sua força e apoio inabaláveis; mãe, pelos conselhos sábios e pelas conversas acolhedoras; avós Alice e Valdete, por todo o amor e cuidado que me aquecem a alma; e irmãs Helena e Isadora, por tornarem meus dias mais leves e repletos de felicidade.

Minha eterna gratidão também às minhas fiéis companheiras, Nina e Peppa, que trouxeram alegria e ternura à minha vida. Nina, que encheu minha infância de

imaginação e brincadeiras, e Peppa, que trouxe serenidade e plenitude à minha maioridade. Todo o meu amor a cada um de vocês, que são parte essencial do meu caminho.

Por fim, gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos os amigos que têm sido parte essencial da minha jornada, aqueles que cresceram ao meu lado, estudaram comigo, trabalharam comigo e que continuam presentes na caminhada da vida. A vocês, Luis Eduardo Sormani, Isabela Fabbron, Camila Conquista, Heloisa Vidal, Luiz Henrique Dias Pollo, Alexandre Carvalho, Cristina Gregolin e Gabriela Barbosa, meu mais sincero agradecimento por todo o amor e apoio que sempre me dedicaram. Vocês são o meu porto seguro e me ensinam, diariamente, a encarar a vida com mais leveza e alegria.

Em especial, dedico estas palavras ao “careca”, doutorando da universidade do estado de North Dakota, Matheus Antônio Filiol Belin, que, ao longo desses dois anos, foi meu maior abrigo, mentor, aliado e companheiro de lutas. Nunca, em toda a minha existência, conheci alguém com tamanha bondade, lealdade e generosidade. Matheus, lembre-se sempre da grandeza que habita em você, pois todos que o cercam sabem da imensidão do seu coração e da força incansável que o guia.

Epígrafe

“Não venci todas as lutas que lutei,
mas perdi todas que deixei de lutar”
– Cecília Meireles

Resumo

Introdução: A obesidade é uma crise global de saúde pública, cuja fisiopatologia está amplamente relacionada ao desenvolvimento do estresse oxidativo, inflamação, dislipidemia, e alterações metabólicas no fígado. Esses fatores estão diretamente relacionados com o surgimento de comorbidades como disfunção metabólica e doenças hepáticas relacionadas à esteatose metabólica (MASLD). Modificações no estilo de vida são a primeira linha de tratamento, mas os desafios persistem. Estudos apontam que produtos naturais, como o extrato de folhas de *Citrus bergamia* (BLE), ricos em compostos antioxidantes, apresentam potencial terapêutico na redução de alterações oxidativas e metabólicas em obesos. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do extrato de folhas de *Citrus bergamia* (BLE) sobre o estresse oxidativo, perfil de ácidos graxos e metabólitos no fígado de ratos obesos. **Métodos:** Ratos Wistar foram distribuídos, em dois grupos, para indução da obesidade por 20 semanas. Vinte animais, receberam dieta controle (C) e os outros vinte, uma dieta rica em açúcar e gordura (HSF) mais 25% de sacarose na água de beber. Após esse período, os animais foram redistribuídos para receberem o tratamento com BLE na concentração de 50 mg/Kg por gavagem durante 10 semanas perfazendo os seguintes grupos: C, C+BLE, Obese e Obese+BLE (n=10), (CEUA:1337/2020). Foram avaliados perfil nutricional, análises bioquímicas no plasma e no fígado, análises histológicas do tecido hepático, estresse oxidativo (carbonilação proteica, produtos de proteína de oxidação avançada), enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase), perfil de metabólitos por ressonância magnética nuclear, e perfil de ácidos graxos por cromatografia gasosa no tecido hepático. Os dados foram apresentados como médias $\pm$ desvio padrão ou medianas com intervalo interquartil. Os resultados foram comparados por ANOVA bidirecional com teste *post-hoc* de Tukey ou Kruskal-Wallis com teste *post-hoc* de Dunn a um nível de significância de 5%. **Resultados:** O grupo HSF apresentou obesidade, maior ingestão hídrica e calórica, aumento de peso, índice de adiposidade elevado, níveis elevados triglicerídeos plasmáticos e hepáticos e de colesterol plasmático e hepático, além de estresse oxidativo acentuado. O tratamento com BLE em ratos obesos reduziu o peso, índice de adiposidade e os níveis de colesterol hepático, além de aumentar os níveis de HDL plasmáticos. Além disso, observou-se melhora em todos os marcadores de estresse oxidativo e na atividade de enzimas antioxidantes quando comparados ao grupo HSF. A metabolômica revelou que o BLE normalizou alguns metabólitos associados à disfunção hepática. No perfil de ácidos graxos, foram observadas alterações sugestivas de uma melhora no perfil inflamatório e oxidativo no metabolismo lipídico. **Conclusão:** O extrato da folha de *Citrus bergamia* demonstrou potencial terapêutico ao mitigar danos hepáticos associados à obesidade, melhorando o estresse oxidativo e modulando o metabolismo de lipídios e ácidos graxos. Esses achados sugerem seu uso como uma abordagem complementar no tratamento de disfunções hepáticas relacionadas à obesidade.

Palavras-chave: Obesidade, Antioxidantes, Inflamação, Ácidos graxos, Compostos bioativos.

Abstract

Introduction: Obesity represents a global public health crisis, with its pathophysiology being closely linked to the development of oxidative stress, inflammation, dyslipidemia, and metabolic alterations in the liver. These factors are directly associated with the onset of comorbidities such as metabolic dysfunction and liver diseases related to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Lifestyle modifications are the first-line treatment; however, challenges persist. Studies indicate that natural products, such as the extract of *Citrus bergamia* (BLE) leaves, rich in antioxidant compounds, may have therapeutic potential in reducing oxidative and metabolic alterations in obese individuals. **Objective:** To evaluate the effects of *Citrus bergamia* leaf extract (BLE) on oxidative stress, fatty acid profile, and metabolites in the liver of obese rats. **Methods:** Wistar rats were divided into two groups for obesity induction over 20 weeks. Twenty animals received a control diet (C), while the other twenty were given a high-sugar and high-fat diet (HSF) supplemented with 25% sucrose in drinking water. After this period, the animals were redistributed to receive treatment with BLE at a concentration of 50 mg/Kg via gavage for 10 weeks, resulting in the following groups: C, C+BLE, Obese, and Obese+BLE (n=10) (CEUA:1337/2020). Nutritional profile, biochemical analyses in plasma and liver, histological examination of liver tissue, oxidative stress (protein carbonylation, advanced protein oxidation products), antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase), metabolite profile by nuclear magnetic resonance, and fatty acid profile by gas chromatography in liver tissue were assessed. Data were presented as means $\pm$ standard deviation or medians with interquartile range. Results were compared using two-way ANOVA with Tukey's post-hoc test or Kruskal-Wallis with Dunn's post-hoc test at a significance level of 5%. **Results:** The HSF group showed obesity, increased water and calorie intake, weight gain, elevated adiposity index, increased plasma and hepatic triglyceride and cholesterol levels, and pronounced oxidative stress. Treatment with BLE in obese rats reduced body weight, adiposity index, and hepatic cholesterol levels, while increasing plasma HDL levels. Moreover, improvements were observed in all markers of oxidative stress and antioxidant enzyme activity compared to the HSF group. Metabolomics revealed that BLE normalized several metabolites associated with liver dysfunction. The fatty acid profile showed changes suggestive of improvements in the inflammatory and oxidative profile in lipid metabolism. **Conclusion:** *Citrus bergamia* leaf extract demonstrated therapeutic potential by mitigating liver damage associated with obesity, improving oxidative stress, and modulating lipid and fatty acid metabolism. These findings suggest its potential use as a complementary approach in the treatment of liver dysfunctions related to obesity.

Keywords: Obesity, Antioxidants, Inflammation, Fatty acids, Bioactives compounds.

Resumo Para Sociedade

Introdução: A obesidade acontece quando nosso corpo acumula mais gordura do que deveria. É como se guardássemos mais energia do que precisamos, o que pode parecer bom no início, mas, na verdade, pode prejudicar nossa saúde com o tempo. Isso acontece porque nosso corpo foi feito para usar a energia da comida de maneira equilibrada, mas, hoje em dia, comemos mais do que gastamos e consumimos ainda mais com alimentos cheios de açúcar e gordura. A obesidade não afeta apenas a aparência, mas também o funcionamento dos nossos órgãos, como o fígado, aumentando moléculas inflamatórias e o estresse oxidativo. Esses danos podem evoluir para doenças graves, como a esteatose metabólica (um acúmulo perigoso de gordura no fígado), que pode progredir para cirrose ou câncer. Como resolver isso? Uma alternativa promissora é o uso de plantas e frutas ricas em compostos antioxidantes, como a bergamota. Suas folhas contêm substâncias que podem proteger o fígado de danos causados pela obesidade. **Como foi feito:** Para analisarmos o potencial do extrato da folha de bergamota, fizemos um experimento com 40 ratos. Primeiro, alimentamos metade desses animais com uma dieta rica em açúcar e gordura para induzir a obesidade. Depois, dividimos os animais em quatro grupos: 20 dos animais que receberam uma dieta normal que agora foram divididos em 2 grupos, um grupo recebeu tratamento com veículo e o outro com o extrato da folha de *Citrus Bergamia*, a bergamota. O mesmo foi feito com os animais que receberam a dieta para induzir a obesidade. Esse tratamento diário durou 10 semanas. Lembrando que todo o experimento foi aprovado por um comitê de ética, garantindo o bem-estar dos animais. Após esse experimento, analisamos o fígado dos animais para medir marcadores de estresse oxidativo, inflamação e metabolismo de gorduras e moléculas. **Resultados:** Os ratos que consumiram a dieta rica em açúcar e gordura ficaram obesos e apresentaram sinais de danos no fígado, como acúmulo de gordura, aumento do estresse oxidativo e inflamação. Porém, quando esses mesmos animais receberam o extrato das folhas de bergamota, eles continuaram obesos, mas tiveram uma melhora no funcionamento do fígado. O extrato reduziu o acúmulo de gordura e as moléculas inflamatórias, além de aumentar as defesas antioxidantes do organismo. **Conclusão:** As folhas de bergamota mostraram-se promissoras na proteção do fígado contra os danos causados pela obesidade. Embora não tenha revertido a obesidade, o extrato ajudou a reduzir os efeitos prejudiciais no fígado. Essa descoberta abre caminho para o uso de produtos naturais no tratamento de problemas hepáticos associados ao excesso de peso, ajudando a melhorar a qualidade de vida das pessoas no futuro.

LISTA DE ABREVIATURAS

4-HNE - Peroxidação lipídica 4-hidroxinonenal

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ADP - Difosfato de adenosina

AGL – Ácidos graxos livres

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

AMPK - Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato

ATP - Adenosina trifosfato

CAT - Catalase

COX-2 - Ciclooxygenase-2

DAMPs - Padrões moleculares associados a danos

ESPEN - Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo

AGL - Ácidos graxos livres

GPx - Glutathione peroxidase

GSSG - GPx e oxidada

H₂O₂ - Peróxido de hidrogênio

HSL - Lipase sensível a hormônios

IL-6 - Interleucina-6

IL-8 - Interleucina-8

IL-10 - Interleucina-10

IMC - Índice de massa corporal

LOX - Lipoxigenase

LPL - Enzima lipoproteína lipase

MDA - Malondialdeído

MASLD - Doença hepática esteatótica associada a síndrome metabólica

MCP-1 - *Monocyte chemoattractant protein-1*

NE - Norepinefrina

NF- κ B - *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NLRP3 - Proteína térmica do receptor semelhante a NOD

NRF2 - Fator nuclear eritróide 2

O₂⁻ - Ânion superóxido

OH• - Radical hidroxila

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAI-1 - Inibidor do ativador do plasminogênio-1

PC - Carbonilação de proteínas

PKA - Proteína quinase A

PPAR γ - *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*

RBP4 - *retinol-binding protein*

ROS –Espécies Reativas de Oxigênio

SMS1 - Esfingomielina

SOD - Superóxido dismutase

SPARC - *Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine*

TG - Triglicerídeos

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

VLDL - *Very Low-Density Lipoprotein*

Sumário

Capítulo 1	15
Revisão de literatura.....	15
1. Obesidade.....	16
1.1. Obesidade: Definição e epidemiologia.....	16
1.2. Impactos na Saúde e Custos Econômicos	18
2. Fisiopatologia.....	19
2.1. Obesidade.....	19
2.2. Comprometimento Hepático na Obesidade.....	25
3. Estratégias Terapêuticas.....	29
3.1. Compostos Naturais	29
4. <i>Citrus bergamia</i>	30
4.1. Compostos Bioativos e mecanismos de ação	30
REFERÊNCIAS	35
Objetivo.....	56
Capítulo 2 – Artigo.....	57
Effect of Bergamot Leaf Extract (<i>Citrus bergamia</i>) on Metabolic, Lipid, and Oxidative Imbalance in the Liver of Obese Rats	58
REFERÊNCIAS	82

Capítulo 1
Revisão de literatura

1. Obesidade

1.1. Obesidade: Definição e epidemiologia

A obesidade, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, o que acarreta um risco substancial à saúde (1). Este quadro, está associado a mais de 2,8 milhões de mortes anuais devido às comorbidades associadas, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, dislipidemia, hipertensão, e a doença hepática esteatótica associada a síndrome metabólica (MASLD, do inglês *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) (2–8), as quais, podem comprometer severamente tanto a expectativa de vida quanto a qualidade de vida dos pacientes (9).

Conforme a Pesquisa Nacional de Saúde Brasileira, a porcentagem de adultos obesos mais que dobrou em 17 anos, passando de 12,2% entre 2002 e 2003 para 26,8% em 2019 (10,11). Nesse mesmo período, a proporção de adultos com excesso de peso subiu de 43,3% para 61,7%, abrangendo quase dois terços da população (10). Em 2016, a OMS estimou que cerca de 1,9 bilhões de adultos, com 18 anos ou mais, estavam acima do peso, dos quais mais de 650 milhões eram obesos (12,13). A prevalência da obesidade tem aumentado drasticamente nas últimas décadas e, se essa tendência continuar, espera-se que até 2030, 51% da população adulta mundial esteja acima do peso ou obesa (13,14), representando um dos maiores desafios globais à saúde pública (15).

A principal causa do aumento dos índices de sobrepeso e obesidade na população brasileira foi marcado pelo aumento da ingestão calórica (16–18) e da redução do gasto energético (8,19). Alterações no estilo de vida e nos hábitos alimentares desempenham um papel fundamental na prevenção do sobrepeso e da obesidade (20,21). A alimentação ocidental é um padrão alimentar moderno caracterizado por altas ingestões de alimentos pré-embalados ricos em cereais refinados (22), carnes vermelhas e processadas, doces, manteiga, laticínios ricos em gordura, gorduras hidrogenadas, sobremesas, batatas fritas e grãos refinados,

positivamente relacionados a marcadores inflamatórios (23–26). Em um estudo realizado com 55.970 brasileiros em 2008-2009, mostrou que esses produtos representam de 15,5% (quartil inferior) a 39,4% (quartil superior) da ingestão total de energia da dieta (18). A maior disponibilidade domiciliar desses alimentos foi positivamente associada a um aumento nos casos de sobrepeso e obesidade, independentemente da idade (27,28). De acordo com a Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo (ESPEN, do inglês *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), uma alimentação equilibrada desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e na prevenção de doenças cardiometabólicas, como hipertensão e diabetes, além de contribuir para a redução do risco de alguns tipos de câncer (29–31). Essa proteção ocorre porque uma dieta rica e variada em nutrientes auxilia o organismo na manutenção de suas funções essenciais, reduzindo o impacto de fatores de risco associados a doenças crônicas (32).

Nesse contexto, a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) destaca a importância de resgatar o verdadeiro significado da palavra "dieta", promovendo a adoção de padrões alimentares saudáveis (33). Essa abordagem busca desmistificar a ideia de que seguir uma dieta seja algo exclusivamente difícil ou restritivo, incentivando, em contrapartida, mudanças de hábitos mais naturais e sustentáveis. Esse resgate conceitual favorece a adesão a práticas alimentares que respeitam os hábitos culturais, estilos de vida, preferências e possibilidades individuais, essenciais para a perda e manutenção do peso, além de contribuírem significativamente para o sucesso em tratamentos de saúde (34–36).

A ingestão de alimentos ricos em nutrientes, fibras, vitaminas e minerais é reconhecidamente um fator relevante associado à obesidade que deve ser implementado nos hábitos alimentares. Um estudo norte-americano realizado com 120.877 indivíduos acompanhados durante 4 anos, demonstra uma associação inversa entre ganho de peso e consumo de frutas, vegetais, grãos integrais e castanhas (37).

Diversos estudos realizados com homens e mulheres de 43 a 69 anos mostram que padrões alimentares saudáveis com maior ingestão de frutas, vegetais, chá, legumes, peixe, aves e grãos integrais (38,39), representam um plano alimentar rico em antioxidantes e nutrientes, como potássio, cálcio, magnésio, proteína e fibra, ao mesmo tempo que limitam a ingestão de gordura saturada, sódio e açúcar (40), contribuindo assim na redução das síndromes metabólicas, resistência à insulina, índice de massa corporal (IMC) e triglicerídeos (TG) (41–43).

1.2. Impactos na Saúde e Custos Econômicos

A obesidade representa um fardo econômico crescente para os sistemas de saúde pública e privados, gerando custos diretos e indiretos elevados (44). Atualmente, o aumento dos custos de saúde no Brasil, decorrente da crescente prevalência da obesidade, tem se configurado como um dos principais desafios enfrentados pelo sistema de saúde (10,45). No Brasil, os custos diretos com tratamentos médicos relacionados ao sobrepeso e à obesidade atingem aproximadamente US\$ 654 milhões anualmente, abrangendo hospitalizações, procedimentos ambulatoriais e medicamentos (46), os custos totais com o tratamento da obesidade variam entre US\$ 133,8 milhões e US\$ 6,3 bilhões por ano, considerando tanto os custos diretos de assistência médica quanto os custos indiretos associados à menor produtividade e ao comprometimento do bem-estar (47). Projeções de gastos futuros, baseadas em modelos de microsimulação, indicam um aumento significativo, chegando a US\$ 10,1 bilhões até 2050 nos custos com saúde (48,49).

Os custos com o tratamento da obesidade são altos e crescentes, mas podem ser revertidos em investimentos para uma alimentação mais saudável (50). O melhor tratamento para o controle de peso e a promoção da saúde em indivíduos com obesidade, vai além de estratégias de curto prazo, envolvendo uma transformação sustentada no estilo de vida (51). Isso inclui, mudanças de hábitos, prática regular de atividade física e adoção de um padrão alimentar saudável que promova déficit

REFERÊNCIAS

1. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 14;23(20):12305. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/20/12305>
2. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Cesaro A, Rinaldi L, Salvatore T, et al. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* [Internet]. 2021;22(3):755. Available from: <https://imrpess.com/journal/RCM/22/3/10.31083/j.rcm2203082>
3. Caturano A, Acierio C, Nevola R, Pafundi PC, Galiero R, Rinaldi L, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Clinical Impact. *Processes* [Internet]. 2021 Jan 11;9(1):135. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9717/9/1/135>

4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 May 27;15(5):288–98. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0176-8>
5. De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. Why primary obesity is a disease? *J Transl Med* [Internet]. 2019 Dec 22;17(1):169. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1919-y>
6. Passos CM dos, Maia EG, Levy RB, Martins APB, Claro RM. Association between the price of ultra-processed foods and obesity in Brazil. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 Apr;30(4):589–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475319304600>
7. Won KB, Hur SH, Nam CW, Ann SH, Park GM, Lee SG, et al. Evaluation of the impact of statin therapy on the obesity paradox in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Sep;96(35):e7180. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201709010-00001>
8. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [Internet]. 2019 Mar;92:71–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049518302440>
9. Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the Obesity Epidemic: After the Sudden Rise, Is the Upward Trajectory Beginning to Flatten? *Curr Obes Rep* [Internet]. 2023 Oct 2;12(4):514–27. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s13679-023-00527-y>
10. Watanabe LM, Navarro AM, Seale LA. Intersection between Obesity, Dietary Selenium, and Statin Therapy in Brazil. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jun 12;13(6):2027. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/6/2027>
11. Nilson EAF, Gianicchi B, Ferrari G, Rezende LFM. The projected burden of non-communicable diseases attributable to overweight in Brazil from 2021 to 2030. *Sci Rep* [Internet]. 2022 Dec 28;12(1):22483. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-26739-1>
12. Lim HJ, Xue H, Wang Y. Global Trends in Obesity. In: *Handbook of Eating and Drinking* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1217–35. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-14504-0_157
13. Haththotuwa RN, Wijeyaratne CN, Senarath U. Worldwide epidemic of obesity. In: *Obesity and Obstetrics* [Internet]. Elsevier; 2020. p. 3–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128179215000011>
14. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, et al. Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030. *Am J Prev Med* [Internet]. 2012 Jun;42(6):563–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379712001468>

15. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2022 Dec 7;29(17):2218–37. Available from: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/17/2218/6675714>
16. Escoda M do SQ. Para a crítica da transição nutricional. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2002;7(2):219–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232002000200002&lng=pt&tlng=pt
17. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IRR de, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2010 Nov;26(11):2039–49. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2010001100005&lng=en&tlng=en
18. Canella DS, Levy RB, Martins APB, Claro RM, Moubarac JC, Baraldi LG, et al. Ultra-Processed Food Products and Obesity in Brazilian Households (2008–2009). *Votruba SB*, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Mar 25;9(3):e92752. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0092752>
19. San-Cristobal R, Navas-Carretero S, Martínez-González MÁ, Ordovas JM, Martínez JA. Contribution of macronutrients to obesity: implications for precision nutrition. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Jun;16(6):305–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-0346-8>
20. Fruh SM. Obesity. *J Am Assoc Nurse Pract* [Internet]. 2017 Oct;29(S1):S3–14. Available from: <https://journals.lww.com/01741002-201709001-00002>
21. Elmaleh-Sachs A, Schwartz JL, Bramante CT, Nicklas JM, Gudzone KA, Jay M. Obesity Management in Adults. *JAMA* [Internet]. 2023 Nov 28;330(20):2000. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2812316>
22. Clemente-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jun 14;15(12):2749. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/12/2749>
23. Mahumud RA, Sahle BW, Owusu-Addo E, Chen W, Morton RL, Renzaho AMN. Association of dietary intake, physical activity, and sedentary behaviours with overweight and obesity among 282,213 adolescents in 89 low and middle income to high-income countries. *Int J Obes* [Internet]. 2021 Nov 17;45(11):2404–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-021-00908-0>
24. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of

- inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Oct;80(4):1029–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916522036425>
25. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary Patterns and Markers of Systemic Inflammation among Iranian Women. *J Nutr* [Internet]. 2007 Apr;137(4):992–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022316622091696>
 26. Nanri A, Yoshida D, Yamaji T, Mizoue T, Takayanagi R, Kono S. Dietary patterns and C-reactive protein in Japanese men and women. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 May;87(5):1488–96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002916523236473>
 27. Casey PH, Simpson PM, Gossett JM, Bogle ML, Champagne CM, Connell C, et al. The Association of Child and Household Food Insecurity With Childhood Overweight Status. *Pediatrics* [Internet]. 2006 Nov 1;118(5):e1406–13. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/118/5/e1406/69857/The-Association-of-Child-and-Household-Food>
 28. Fulkerson JA, Larson N, Horning M, Neumark-Sztainer D. A Review of Associations Between Family or Shared Meal Frequency and Dietary and Weight Status Outcomes Across the Lifespan. *J Nutr Educ Behav* [Internet]. 2014 Jan;46(1):2–19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499404613005794>
 29. Volkert D, Delzenne N, Demirkan K, Schneider S, Abbasoglu O, Bahat G, et al. Nutrition for the older adult – Current concepts. Report from an ESPEN symposium. *Clin Nutr* [Internet]. 2024 Aug;43(8):1815–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561424002127>
 30. Muscogiuri G, Barrea L, Bettini S, El Ghoch M, Katsiki N, Tolvanen L, et al. European Association for the Study of Obesity (EASO) Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Individuals with Overweight or Obesity and Cancer. *Obes Facts* [Internet]. 2024 Oct 30;1–20. Available from: <https://karger.com/doi/10.1159/000542155>
 31. Banaszak M, Dobrzyńska M, Kawka A, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, et al. Role of Omega-3 fatty acids eicosapentaenoic (EPA) and docosahexaenoic (DHA) as modulatory and anti-inflammatory agents in noncommunicable diet-related diseases – Reports from the last 10 years. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2024 Oct;63:240–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405457724001992>
 32. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* [Internet]. 2021 May;40(5):2898–913. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561421000790>
 33. Araújo CS de, Rocha ERP, Castro GP, Barbosa KOR, Flores N de S, Masquío DL. Behavioral nutrition applied to the treatment of obesity. In:

- PATHWAYS TO KNOWLEDGE: EXPLORING THE HORIZONS OF EDUCATION [Internet]. Seven Editora; 2023. Available from: <https://sevenpublicacoes.com.br/index.php/editora/article/view/2307>
34. Asbjørnsen RA, Hjelmæsæth J, Smedsrød ML, Wentzel J, Ollivier M, Clark MM, et al. Combining Persuasive System Design Principles and Behavior Change Techniques in Digital Interventions Supporting Long-term Weight Loss Maintenance: Design and Development of eCHANGE. *JMIR Hum Factors* [Internet]. 2022 May 27;9(2):e37372. Available from: <https://humanfactors.jmir.org/2022/2/e37372>
 35. Miranda-Peñarroya G, Zerón-Rugiero MF, Vallejo-Gracia M, Sorio-Fuentes R, Saenger-Ruiz F, Izquierdo-Pulido M. Adherence to Healthy Lifestyle Habits Is a Determinant of the Effectiveness of Weight Loss among Patients Undergoing Endoscopic Bariatric Therapies. *Nutrients* [Internet]. 2022 May 28;14(11):2261. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/11/2261>
 36. Jovanovski N, Jaeger T. Demystifying ‘diet culture’: Exploring the meaning of diet culture in online ‘anti-diet’ feminist, fat activist, and health professional communities. *Womens Stud Int Forum* [Internet]. 2022 Jan;90:102558. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0277539521001217>
 37. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jun 23;364(25):2392–404. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1014296>
 38. Markussen MS, Veierød MB, Kristiansen AL, Ursin G, Andersen LF. Dietary patterns of women aged 50–69 years and associations with nutrient intake, sociodemographic factors and key risk factors for non-communicable diseases. *Public Health Nutr* [Internet]. 2016 Aug 19;19(11):2024–32. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1368980015003547/type/journal_article
 39. Choi JY, Park SJ, Lee HJ. Healthy and Unhealthy Dietary Patterns of Depressive Symptoms in Middle-Aged Women. *Nutrients* [Internet]. 2024 Mar 8;16(6):776. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/6/776>
 40. Courtney AU, O’Brien EC, Crowley RK, Geraghty AA, Brady MB, Kilbane MT, et al. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dietary pattern and maternal blood pressure in pregnancy. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2020 Oct 20;33(5):686–97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jhn.12744>
 41. Ghorabi S, Salari-Moghaddam A, Daneshzad E, Sadeghi O, Azadbakht L, Djafarian K. Association between the DASH diet and metabolic syndrome components in Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2019 May;13(3):1699–704. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402119301547>
42. Soltani S, Shirani F, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet on weight and body composition in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Obes Rev* [Internet]. 2016 May 15;17(5):442–54. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12391>
 43. Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nutr* [Internet]. 2018 Apr;37(2):542–50. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561417300687>
 44. Nagi MA, Ahmed H, Rezaq MAA, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Almalki Z, et al. Economic costs of obesity: a systematic review. *Int J Obes* [Internet]. 2024 Jan 26;48(1):33–43. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41366-023-01398-y>
 45. Bahia L, Coutinho ESF, Barufaldi LA, de Azevedo Abreu G, Malhão TA, Ribeiro de Souza CP, et al. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2012 Dec 18;12(1):440. Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-440>
 46. de Oliveira ML, Santos LMP, da Silva EN. Direct Healthcare Cost of Obesity in Brazil: An Application of the Cost-of-Illness Method from the Perspective of the Public Health System in 2011. Griffiths UK, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Apr 1;10(4):e0121160. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0121160>
 47. Braga BC, Ricardo C, Carvalho V, Duran AC. Direct and Indirect Costs of Obesity in Brazil: A Systematic Review. *Curr Dev Nutr* [Internet]. 2020 Jun;4:nzaa063_021. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2475299123096415>
 48. Tremmel M, Gerdtham UG, Nilsson P, Saha S. Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2017 Apr 19;14(4):435. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/14/4/435>
 49. Rtveldadze K, Marsh T, Webber L, Kilpi F, Levy D, Conde W, et al. Health and Economic Burden of Obesity in Brazil. Caramelli B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2013 Jul 11;8(7):e68785. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0068785>
 50. Ferraz M de A. O papel do Estado na prevenção da obesidade infantil : enfoque em medidas para desestimular o consumo de alimentos não saudáveis [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2020. Available from: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2/2134/tde-22032021-230904/>
 51. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for

- the treatment of obesity in adults. *Am Psychol* [Internet]. 2020 Feb;75(2):235–51. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/amp0000517>
52. Fruh S, Williams S, Hayes K, Hauff C, Hudson GM, Sittig S, et al. A practical approach to obesity prevention: Healthy home habits. *J Am Assoc Nurse Pract* [Internet]. 2021 Nov;33(11):1055–65. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/JXX.0000000000000556>
 53. Gardner B, Richards R, Lally P, Rebar A, Thwaite T, Beeken RJ. Breaking habits or breaking habitual behaviours? Old habits as a neglected factor in weight loss maintenance. *Appetite* [Internet]. 2021 Jul;162:105183. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S019566632100091X>
 54. Volpp KG, Berkowitz SA, Sharma S V., Anderson CAM, Brewer LC, Elkind MSV, et al. Food Is Medicine: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2023 Oct 31;148(18):1417–39. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001182>
 55. van Niekerk A. Inclusive Economic Sustainability: SDGs and Global Inequality. *Sustainability* [Internet]. 2020 Jul 6;12(13):5427. Available from: <https://www.mdpi.com/2071-1050/12/13/5427>
 56. Guria S, Hoory A, Das S, Chattopadhyay D, Mukherjee S. Adipose tissue macrophages and their role in obesity-associated insulin resistance: an overview of the complex dynamics at play. *Biosci Rep* [Internet]. 2023 Mar 31;43(3). Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/43/3/BSR20220200/232519/Adipose-tissue-macrophages-and-their-role-in>
 57. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Sep 6;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.706978/full>
 58. Liu L, Shi Z, Ji X, Zhang W, Luan J, Zahr T, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2022 May 3;79(5):272. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00018-022-04286-2>
 59. Kirichenko T V., Markina Y V., Bogatyreva AI, Tolstik T V., Varaeva YR, Starodubova A V. The Role of Adipokines in Inflammatory Mechanisms of Obesity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Nov 29;23(23):14982. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/23/14982>
 60. Trayhurn P, Bing C. Appetite and energy balance signals from adipocytes. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2006 Jul 29;361(1471):1237–49. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2006.1859>
 61. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2013 Feb;417:80–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898112005773>
 62. AL-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link

- between endocrine metabolic disorders and immunity. *Eur J Med Res* [Internet]. 2013 Dec 1;18(1):12. Available from: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2047-783X-18-12>
63. Vilariño-García T, Polonio-González M, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Feb 16;25(4):2338. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/4/2338>
 64. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *ImmunoTargets Ther* [Internet]. 2016 May;47. Available from: <https://www.dovepress.com/the-role-of-adipokines-in-chronic-inflammation-peer-reviewed-article-ITT>
 65. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022 Jul 14;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.873699/full>
 66. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Dec 2;29(24):2959–71. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehn387>
 67. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The Role of Adipokines in Health and Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Apr 27;11(5):1290. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1290>
 68. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 Apr 21;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1161521/full>
 69. Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases. *Biomedicines* [Internet]. 2024 Sep 19;12(9):2129. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/12/9/2129>
 70. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In 2017. p. 1–17. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-48382-5_1
 71. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res* [Internet]. 2020 Dec;Volume 13:1057–73. Available from: <https://www.dovepress.com/reactive-oxygen-species-drivers-of-physiological-and-pathological-proc-peer-reviewed-article-JIR>

72. Tirichen H, Yaigoub H, Xu W, Wu C, Li R, Li Y. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress. *Front Physiol* [Internet]. 2021 Apr 23;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.627837/full>
73. Zhou Y, Li H, Xia N. The Interplay Between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Oxidative Stress in Obesity. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2021 Mar 4;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.650214/full>
74. Bakker SJ., IJzerman RG, Teerlink T, Westerhoff H V, Gans RO., Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and β -cell failure? *Atherosclerosis* [Internet]. 2000 Jan;148(1):17–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915099003299>
75. Do Lago AFV, Valle C de AC, Rolim HD dos SL, Do Lago LC, Firmo W da CA, Silva M de A, et al. Atividade biológica das naftoquinonas e quinonas da espécie de bignoniaceae *Handroanthus serratifolius*. *Obs LA Econ Latinoam* [Internet]. 2024 Jan 18;22(1):1529–39. Available from: <https://ojs.observatoriolatinoamericano.com/ojs/index.php/olel/article/view/2007>
76. Cave MC, Clair HB, Hardesty JE, Falkner KC, Feng W, Clark BJ, et al. Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta - Gene Regul Mech* [Internet]. 2016 Sep;1859(9):1083–99. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1874939916300414>
77. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism*. *Endocr Rev* [Internet]. 1999 Oct 1;20(5):649–88. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/20/5/649/2530847>
78. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Juan CA, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Chemistry of Hydrogen Peroxide Formation and Elimination in Mammalian Cells, and Its Role in Various Pathologies. *Stresses* [Internet]. 2022 Jul 25;2(3):256–74. Available from: <https://www.mdpi.com/2673-7140/2/3/19>
79. Sadiq IZ. Free Radicals and Oxidative Stress: Signaling Mechanisms, Redox Basis for Human Diseases, and Cell Cycle Regulation. *Curr Mol Med* [Internet]. 2023 Jan;23(1):13–35. Available from: <https://www.eurekaselect.com/199295/article>
80. Shlapakova TI, Kostin RK, Tyagunova EE. Reactive Oxygen Species: Participation in Cellular Processes and Progression of Pathology. *Russ J Bioorganic Chem* [Internet]. 2020 Sep 23;46(5):657–74. Available from: <https://link.springer.com/10.1134/S1068162020050222>
81. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced

- Pathologies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 28;22(9):4642. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4642>
82. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, de Souza Júnior JF, Gonçalves TAF, Dantas SH, et al. ROS: Basic Concepts, Sources, Cellular Signaling, and its Implications in Aging Pathways. Giustarini D, editor. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2022 Oct 19;2022:1–23. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2022/1225578/>
 83. Demirci-Çekiç S, Özkan G, Avan AN, Uzunboy S, Çapanoğlu E, Apak R. Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2022 Feb;209:114477. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708521005884>
 84. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, Yeskaliyeva B, Abdull Razis AF, Modu B, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem* [Internet]. 2023 May 10;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2023.1158198/full>
 85. Pisoschi AM, Pop A, Iordache F, Stanca L, Predoi G, Serban AI. Oxidative stress mitigation by antioxidants - An overview on their chemistry and influences on health status. *Eur J Med Chem* [Internet]. 2021 Jan;209:112891. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0223523420308631>
 86. Marwicka J, Zięba A. Antioxidants as a defence against reactive oxygen species. *Aesthetic Cosmetol Med* [Internet]. 2021 Dec;10(6):271–6. Available from: <https://aestheticcosmetology.com/antioxidants-as-a-defence-against-reactive-oxygen-species/>
 87. Dong C, Fang W, Yi Q, Zhang J. A comprehensive review on reactive oxygen species (ROS) in advanced oxidation processes (AOPs). *Chemosphere* [Internet]. 2022 Dec;308:136205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653522026984>
 88. Barbosa ML, de Meneses AAPM, de Aguiar RPS, de Castro e Sousa JM, de Carvalho Melo Cavalcante AA, Maluf SW. Oxidative stress, antioxidant defense and depressive disorders: A systematic review of biochemical and molecular markers. *Neurol Psychiatry Brain Res* [Internet]. 2020 Jun;36:65–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0941950018302641>
 89. Brzóska MM, Kozłowska M, Rogalska J, Gałążyn-Sidorczuk M, Roszczenko A, Smereczński NM. Enhanced Zinc Intake Protects against Oxidative Stress and Its Consequences in the Brain: A Study in an In Vivo Rat Model of Cadmium Exposure. *Nutrients* [Internet]. 2021 Jan 31;13(2):478. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/2/478>
 90. Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chien HH, editor.

- Int J Dent [Internet]. 2023 May 30;2023:1–16. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/ijd/2023/6014706/>
91. Altomare A, Baron G, Gianazza E, Banfi C, Carini M, Aldini G. Lipid peroxidation derived reactive carbonyl species in free and conjugated forms as an index of lipid peroxidation: limits and perspectives. Redox Biol [Internet]. 2021 Jun;42:101899. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213231721000471>
 92. Shabalala SC, Johnson R, Basson AK, Ziqubu K, Hlengwa N, Mthembu SXH, et al. Detrimental Effects of Lipid Peroxidation in Type 2 Diabetes: Exploring the Neutralizing Influence of Antioxidants. Antioxidants [Internet]. 2022 Oct 20;11(10):2071. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/10/2071>
 93. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. J Cell Mol Med. 2006 Apr;10(2):389–406.
 94. Smith R, Jouhet J, Gandini C, Nekrasov V, Marechal E, Napier JA, et al. Plastidial acyl carrier protein $\Delta 9$ -desaturase modulates eicosapentaenoic acid biosynthesis and triacylglycerol accumulation in *Phaeodactylum tricornutum*. Plant J [Internet]. 2021 Jun 5;106(5):1247–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tpj.15231>
 95. Wu WT, Jung WT, Lee HL. Lipid peroxidation metabolites associated with biomarkers of inflammation and oxidation stress in workers handling carbon nanotubes and metal oxide nanoparticles. Nanotoxicology [Internet]. 2021 May 28;15(5):577–87. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17435390.2021.1879303>
 96. Ponnampalam EN, Kiani A, Santhiravel S, Holman BWB, Lauridsen C, Dunshea FR. The Importance of Dietary Antioxidants on Oxidative Stress, Meat and Milk Production, and Their Preservative Aspects in Farm Animals: Antioxidant Action, Animal Health, and Product Quality—Invited Review. Animals [Internet]. 2022 Nov 24;12(23):3279. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2615/12/23/3279>
 97. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová L. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2020 Jan 28;2020:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/5478708/>
 98. Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A Brief Overview of Oxidative Stress in Adipose Tissue with a Therapeutic Approach to Taking Antioxidant Supplements. Antioxidants [Internet]. 2021 Apr 13;10(4):594. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/4/594>
 99. Szukiewicz D. Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Jun 6;24(12):9818. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/9818>

100. García-Sánchez A, Gámez-Nava JI, Díaz-de la Cruz EN, Cardona-Muñoz EG, Becerra-Alvarado IN, Aceves-Aceves JA, et al. The Effect of Visceral Abdominal Fat Volume on Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Subjects with Normal Weight, Overweight and Obesity. Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther [Internet]. 2020 Apr;Volume 13:1077–87. Available from: <https://www.dovepress.com/the-effect-of-visceral-abdominal-fat-volume-on-oxidative-stress-and-pr-peer-reviewed-article-DMSO>
101. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Invest [Internet]. 2004 Dec 15;114(12):1752–61. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/21625>
102. Chattopadhyay M, Khemka VK, Chatterjee G, Ganguly A, Mukhopadhyay S, Chakrabarti S. Enhanced ROS production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects. Mol Cell Biochem [Internet]. 2015 Jan 14;399(1–2):95–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-014-2236-7>
103. Boyer F, Diotel N, Girard D, Rondeau P, Essop MF, Bourdon E. Enhanced oxidative stress in adipose tissue from diabetic mice, possible contribution of glycated albumin. Biochem Biophys Res Commun [Internet]. 2016 Apr;473(1):154–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X16303801>
104. Byrne NJ, Rajasekaran NS, Abel ED, Bugger H. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. Free Radic Biol Med [Internet]. 2021 Jun;169:317–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584921002240>
105. Shin SK, Cho HW, Song SE, Im SS, Bae JH, Song DK. Oxidative stress resulting from the removal of endogenous catalase induces obesity by promoting hyperplasia and hypertrophy of white adipocytes. Redox Biol [Internet]. 2020 Oct;37:101749. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221323172030954X>
106. Chrysohooou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas I, Papademetriou L, Economou M, et al. The implication of obesity on total antioxidant capacity in apparently healthy men and women: The ATTICA study. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2007 Oct;17(8):590–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093947530600127X>
107. Prince MRU, Zihad SMNK, Ghosh P, Sifat N, Rouf R, Al Shajib GM, et al. *Amaranthus spinosus* Attenuated Obesity-Induced Metabolic Disorders in High-Carbohydrate-High-Fat Diet-Fed Obese Rats. Front Nutr [Internet]. 2021 May 10;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.653918/full>
108. Noeman SA, Hamooda HE, Baalash AA. Biochemical Study of Oxidative Stress Markers in the Liver, Kidney and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats. Diabetol Metab Syndr [Internet]. 2011 Dec 3;3(1):17.

Available from:

- <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-5996-3-17>
109. Skrzep-Poloczek B, Poloczek J, Chelmecka E, Dulska A, Romuk E, Idzik M, et al. The Oxidative Stress Markers in the Erythrocytes and Heart Muscle of Obese Rats: Relate to a High-Fat Diet but Not to DJOS Bariatric Surgery. *Antioxidants* [Internet]. 2020 Feb 22;9(2):183. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/2/183>
 110. Maingrette F, Renier G. Leptin Increases Lipoprotein Lipase Secretion by Macrophages: Involvement of Oxidative Stress and Protein Kinase C. *Diabetes* [Internet]. 2003 Aug 1;52(8):2121–8. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/52/8/2121/13890/Leptin-Increases-Lipoprotein-Lipase-Secretion-by>
 111. Peng J, Lv YC, He PP, Tang YY, Xie W, Liu XY, et al. RETRACTED: Betulinic acid downregulates expression of oxidative stress-induced lipoprotein lipase via the PKC/ERK/c-Fos pathway in RAW264.7 macrophages. *Biochimie* [Internet]. 2015 Dec;119:192–203. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908415003405>
 112. Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab* [Internet]. 2021 Aug;50:101238. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212877821000831>
 113. Pérez-Torres I, Gutiérrez-Alvarez Y, Guarner-Lans V, Díaz-Díaz E, Manzano Pech L, Caballero-Chacón S del C. Intra-Abdominal Fat Adipocyte Hypertrophy through a Progressive Alteration of Lipolysis and Lipogenesis in Metabolic Syndrome Rats. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 5;11(7):1529. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/7/1529>
 114. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, et al. FAT SIGNALS - Lipases and Lipolysis in Lipid Metabolism and Signaling. *Cell Metab* [Internet]. 2012 Mar;15(3):279–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413112000186>
 115. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep* [Internet]. 2001 Apr;2(4):282–6. Available from: <https://www.embopress.org/doi/10.1093/embo-reports/kve071>
 116. Jarc E, Petan T. A twist of FATE: Lipid droplets and inflammatory lipid mediators. *Biochimie* [Internet]. 2020 Feb;169:69–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300908419303396>
 117. Althaher AR. An Overview of Hormone-Sensitive Lipase (HSL). Cheng JT, editor. *Sci World J* [Internet]. 2022 Dec 8;2022:1–9. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2022/1964684/>
 118. Li T, Guo W, Zhou Z. Adipose Triglyceride Lipase in Hepatic Physiology and Pathophysiology. *Biomolecules* [Internet]. 2021 Dec 31;12(1):57. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/12/1/57>
 119. Boone-Villa D, Ventura-Sobrevilla J, Aguilera-Méndez A, Jiménez-Villarreal J. The effect of adenosine monophosphate-activated protein kinase on lipolysis in adipose tissue: an historical and comprehensive

- review. Arch Physiol Biochem [Internet]. 2022 Jan 2;128(1):7–23. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13813455.2019.1661495>
120. London E, Stratakis CA. The regulation of PKA signaling in obesity and in the maintenance of metabolic health. Pharmacol Ther [Internet]. 2022 Sep;237:108113. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725822000079>
 121. Li J, Li L, Guo D, Li S, Zeng Y, Liu C, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. Clin Chim Acta [Internet]. 2020 Apr;503:19–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898119321989>
 122. Panic A, Stanimirovic J, Sudar-Milovanovic E, Isenovic ER. Oxidative stress in obesity and insulin resistance. Explor Med [Internet]. 2022 Feb 23;58–70. Available from: <https://www.explorationpub.com/Journals/em/Article/100174>
 123. Lupu A, Fotea S, Jechel E, Starcea IM, Ioniuc I, Knieling A, et al. Is oxidative stress - antioxidants imbalance the physiopathogenic core in pediatric obesity? Front Immunol [Internet]. 2024 Aug 8;15. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1394869/full>
 124. Fuentes E, Venegas B, Muñoz-Arenas G, Moran C, Vazquez-Roque RA, Flores G, et al. High-carbohydrate and fat diet consumption causes metabolic deterioration, neuronal damage, and loss of recognition memory in rats. J Chem Neuroanat [Internet]. 2023 Apr;129:102237. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891061823000078>
 125. Patel C, Ghanim H, Ravishankar S, Sia CL, Viswanathan P, Mohanty P, et al. Prolonged Reactive Oxygen Species Generation and Nuclear Factor- κ B Activation after a High-Fat, High-Carbohydrate Meal in the Obese. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2007 Nov 1;92(11):4476–9. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/11/4476/2598944>
 126. Kaidar-Person O, Person B, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional Deficiencies in Morbidly Obese Patients: A New Form of Malnutrition? Obes Surg [Internet]. 2008 Jul 4;18(7):870–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11695-007-9349-y>
 127. Guan R, Van Le Q, Yang H, Zhang D, Gu H, Yang Y, et al. A review of dietary phytochemicals and their relation to oxidative stress and human diseases. Chemosphere [Internet]. 2021 May;271:129499. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0045653520336973>
 128. Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, Morone MV, Silvestri C, et al. Mechanisms of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in the Metabolic Syndrome. A Narrative Review. Antioxidants [Internet]. 2021 Feb 10;10(2):270. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/270>
 129. Ziolkowska S, Binienda A, Jabłkowski M, Szemraj J, Czarny P. The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base

- Excision Repair and Metabolic Syndrome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Oct 15;22(20):11128. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/20/11128>
130. Sandireddy R, Sakthivel S, Gupta P, Behari J, Tripathi M, Singh BK. Systemic impacts of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) on heart, muscle, and kidney related diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Jul;12.
 131. Syed-Abdul MM. Lipid Metabolism in Metabolic-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Metabolites* [Internet]. 2023 Dec 23;14(1):12. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-1989/14/1/12>
 132. Geng Y, Faber KN, de Meijer VE, Blokzijl H, Moshage H. How does hepatic lipid accumulation lead to lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease? *Hepatol Int* [Internet]. 2021 Feb 6;15(1):21–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12072-020-10121-2>
 133. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep;32(3):197–213.
 134. Ramos-Tovar E, Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants* [Internet]. 2020 Dec 15;9(12):1279. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/12/1279>
 135. Bourebaba N, Marycz K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development – A molecular overview. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021 Aug;170:105739. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661821003236>
 136. Elshaer A, Chascsa DMH, Lizaola-Mayo BC. Exploring Varied Treatment Strategies for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Life*. 2024 Jul;14(7):844.
 137. Wang Y, Fleishman JS, Li T, Li Y, Ren Z, Chen J, et al. Pharmacological therapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-driven hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*. 2024 Jan;14.
 138. Vidal-Cevallos P, Sorroza-Martínez AP, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Montalvo-Javé EE, Nuño-Lámbardi N. The Relationship between Pathogenesis and Possible Treatments for the MASLD-Cirrhosis Spectrum. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Apr 16;25(8):4397. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4397>
 139. Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356521012805>
 140. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr* [Internet]. 2022 Mar 30;31(1):17–27. Available from:

- <http://www.jomes.org/journal/view.html?doi=10.7570/jomes22021>
141. Nouredin M, Charlton MR, Harrison SA, Bansal MB, Alkhouri N, Loomba R, et al. Expert Panel Recommendations: Practical Clinical Applications for Initiating and Monitoring Resmetirom in Patients with MASH/NASH and Moderate to Noncirrhotic Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Jul; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356524006670>
 142. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Jan;8(1):20–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S246812532200317X>
 143. Chung KW. Advances in Understanding of the Role of Lipid Metabolism in Aging. *Cells* [Internet]. 2021 Apr 13;10(4):880. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/4/880>
 144. Rao G, Peng X, Li X, An K, He H, Fu X, et al. Unmasking the enigma of lipid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanism to the clinic. *Front Med* [Internet]. 2023 Nov 27;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1294267/full>
 145. Çolak E, Pap D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J Med Biochem* [Internet]. 2021;40(1):1–9. Available from: <https://scindeks.ceon.rs/Article.aspx?artid=1452-82582101001Q>
 146. Al-Ibraheem AMT, Hameed AAZ, Marsool MDM, Jain H, Prajjwal P, Khazmi I, et al. Exercise-Induced cytokines, diet, and inflammation and their role in adipose tissue metabolism. *Heal Sci Reports* [Internet]. 2024 Sep;7(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hsr2.70034>
 147. van de Graaf SFJ, Paulusma CC, In het Panhuis W. Getting in the zone: Metabolite transport across liver zones. *Acta Physiol* [Internet]. 2024 Nov 4;240(11). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apha.14239>
 148. Schwärzler J, Grabherr F, Grander C, Adolph TE, Tilg H. The pathophysiology of MASLD: an immunometabolic perspective. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2024 Apr 2;20(4):375–86. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2023.2294046>
 149. Karaskova E, Velganova-Veghova M, Geryk M, Foltenova H, Kucerova V, Karasek D. Role of Adipose Tissue in Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Apr 19;22(8):4226. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4226>
 150. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis

- and Insulin Resistance. *Inflammation* [Internet]. 2022 Feb 18;45(1):31–44. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10753-021-01559-z>
151. Xu GX, Wei S, Yu C, Zhao SQ, Yang WJ, Feng YH, et al. Activation of Kupffer cells in NAFLD and NASH: mechanisms and therapeutic interventions. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2023 May 16;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1199519/full>
 152. Radosavljevic T, Brankovic M, Samardzic J, Djuretić J, Vukicevic D, Vucevic D, et al. Altered Mitochondrial Function in MASLD: Key Features and Promising Therapeutic Approaches. *Antioxidants* [Internet]. 2024 Jul 26;13(8):906. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/8/906>
 153. Seko Y, Yamaguchi K, Shima T, Iwaki M, Takahashi H, Kawanaka M, et al. Differential Effects of Genetic Polymorphism on Comorbid Disease in Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Jul;22(7):1436-1443.e4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356524003112>
 154. Seko Y, Yamaguchi K, Shima T, Iwaki M, Takahashi H, Kawanaka M, et al. Clinical Utility of Genetic Variants in PNPLA3 and TM6SF2 to Predict Liver-Related Events in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Liver Int* [Internet]. 2024 Oct 7; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.16124>
 155. Silva Júnior WS, Valério CM, Araujo-Neto JM de, Godoy-Matos AF, Bertoluci M. Manejo da Doença Hepática Esteatótica Metabólica (DHEM) no Diabetes Tipo 2 e Pré Diabetes. In: Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. Conectando Pessoas; 2024. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-esteatotica-metabolica-dhem/>
 156. Pixner T, Stummer N, Schneider AM, Lukas A, Gramlinger K, Julian V, et al. The relationship between glucose and the liver-alpha cell axis – A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 5;13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1061682/full>
 157. Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Jul 21;22(15):7797. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/15/7797>
 158. Jia Z, Lu S, Chen S, Liu J. Unveiling the potential of natural compounds in the fight against obesity. *Metab Open* [Internet]. 2024 Jun;22:100271. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589936824000033>
 159. Zhao X, Wang J, Neely GG, Shi Y, Wang Q. Natural compounds as obesity pharmacotherapies. *Phyther Res* [Internet]. 2024 Feb 11;38(2):797–838. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.8083>
 160. Khutami C, Sumiwi SA, Khairul Ikram NK, Muchtaridi M. The Effects of Antioxidants from Natural Products on Obesity, Dyslipidemia, Diabetes

- and Their Molecular Signaling Mechanism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Feb 12;23(4):2056. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2056>
161. Oliveira CBC de, Brito LA, Freitas MA, Souza MPA de, Rêgo JM da C, Machado RJ de A. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. *J Heal Biol Sci* [Internet]. 2020 Jan 3;8(1):1–5. Available from: <https://periodicos.unichristus.edu.br/jhbs/article/view/2785>
 162. Yadav P, Quadri K, Kadian R, Waziri A, Agrawal P, Alam MS. New approaches to the treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver with natural products. *iLIVER* [Internet]. 2024 Dec;3(4):100131. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2772947824000562>
 163. Logesh R, Palaniswamy DS, Mohankumar SK. Grapefruit (*Citrus paradisi* Mcfad.) and its phytochemical inhibits pancreatic lipase enzyme and modulates the saturated fat-induced obesity model. *South African J Bot* [Internet]. 2024 Mar;166:27–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629924000279>
 164. Wu Y, Lin Y, Xu S, Su D, Yang H, Tang L. Explore of potential targets and mechanisms of hesperetin in treating metabolic dysfunction-associated steatosis liver disease via network pharmacology and in vitro experiments [Internet]. 2024. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-5036368/v1>
 165. Gonçalves T dos SA, Vieira EM, Favetta PM, Betineli LMS, Costa LS de O, Pinzan D, et al. Effect of commercial extract of citrus aurantium in obese rats induced by cafeteria diet. *Brazilian J Dev* [Internet]. 2019;5(10):18966–87. Available from: <http://www.brjd.com.br/index.php/BRJD/article/view/3749/3618>
 166. Toma L, Deleanu M, Sanda GM, Barbălată T, Niculescu LŞ, Sima AV, et al. Bioactive Compounds Formulated in Phytosomes Administered as Complementary Therapy for Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024 Apr 9;25(8):4162. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4162>
 167. Di Donna L, De Luca G, Mazzotti F, Napoli A, Salerno R, Taverna D, et al. Statin-like Principles of Bergamot Fruit (*Citrus bergamia*): Isolation of 3-Hydroxymethylglutaryl Flavonoid Glycosides. *J Nat Prod* [Internet]. 2009 Jul 24;72(7):1352–4. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np900096w>
 168. Stanzione R, Forte M, Cotugno M, Oppedisano F, Carresi C, Marchitti S, et al. Beneficial Effects of Citrus Bergamia Polyphenolic Fraction on Saline Load-Induced Injury in Primary Cerebral Endothelial Cells from the Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat Model. *Nutrients* [Internet]. 2023 Mar 9;15(6):1334. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/6/1334>
 169. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-

- Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Feb 11;22(4):1786. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1786>
170. Kumar V, Kaur R, Aggarwal P, Singh G. Underutilized citrus species: An insight of their nutraceutical potential and importance for the development of functional food. *Sci Hortic (Amsterdam)* [Internet]. 2022 Apr;296:110909. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304423822000358>
 171. Samanta S, Banerjee J, Ahmed R, Dash SK. Potential Benefits of Bioactive Functional Components of Citrus Fruits for Health Promotion and Disease Prevention. In: *Recent Advances in Citrus Fruits* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 451–99. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-37534-7_15
 172. Balsano C, Alisi A. Antioxidant Effects of Natural Bioactive Compounds. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2009 Sep 1;15(26):3063–73. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=15&issue=26&spage=3063>
 173. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Victor VM, editor. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 Jan 27;2017(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/8416763>
 174. Naeini F, Namkhah Z, Ostadrahimi A, Tutunchi H, Hosseinzadeh-Attar MJ. A Comprehensive Systematic Review of the Effects of Naringenin, a Citrus-Derived Flavonoid, on Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Nutr* [Internet]. 2021 Mar;12(2):413–28. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2161831322001703>
 175. Yao L, Liu W, Bashir M, Nisar MF, Wan C (Craig). Eriocitrin: A review of pharmacological effects. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 Oct;154:113563. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332222009520>
 176. Xu J, Ma L, Fu P. Eriocitrin attenuates ischemia reperfusion-induced oxidative stress and inflammation in rats with acute kidney injury by regulating the dual-specificity phosphatase 14 (DUSP14)-mediated Nrf2 and nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathways. *Ann Transl Med* [Internet]. 2021 Feb;9(4):350–350. Available from: <https://atm.amegroups.com/article/view/63590/html>
 177. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 Nov 2;16(11):26087–124. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/16/11/25942>
 178. Siqueira JS, Nakandakare-Maia ET, Vieira TA, Palacio TLN, Grandini NA, Belin MAF, et al. Effect of Bergamot Leaves (*Citrus bergamia*) in the Crosstalk between Adipose Tissue and Liver of Diet-Induced Obese Rats. *Livers* [Internet]. 2023 May 11;3(2):258–70. Available from:

- <https://www.mdpi.com/2673-4389/3/2/17>
179. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2017;44(2):532–53. Available from: <https://karger.com/CPB/article/doi/10.1159/000485089>
 180. Siqueira JS, Nakandakare-Maia ET, Vieira TA, Palacio TLN, Belin MAF, Baron G, et al. Overview of bergamot leaves extract (*Citrus bergamia*) effect on the RedOx/Inflammatory scenario in obesity target organs in an animal model of metabolic syndrome. *J Funct Foods* [Internet]. 2024 Feb;113:106042. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464624000446>
 181. Vignais P V. The superoxide-generating NADPH oxidase: structural aspects and activation mechanism. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2002 Oct 1;59(9):1428–59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-002-8520-9>
 182. Gliozzi M, Walker R, Muscoli S, Vitale C, Gratteri S, Carresi C, et al. Bergamot polyphenolic fraction enhances rosuvastatin-induced effect on LDL-cholesterol, LOX-1 expression and protein kinase B phosphorylation in patients with hyperlipidemia. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013 Dec;170(2):140–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527313017087>
 183. C. Nauman M, J. Johnson J. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food, Nutr Metab* [Internet]. 2019;6(2). Available from: <https://www.oatext.com/clinical-application-of-bergamot-citrus-bergamia-for-reducing-high-cholesterol-and-cardiovascular-disease-markers.php>
 184. Ross Walker VM. Bergamot Polyphenols: Pleiotropic Players in the Treatment of Metabolic Syndrome. *J Metab Syndr* [Internet]. 2014;03(02). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/bergamot-polyphenols-pleiotropic-players-in-the-treatment-2167-0943.1000143.php?aid=26911>
 185. Pérez-Martínez P, Ros E, Pedro-Botet J, Civeira F, Pascual V, Garcés C, et al. Functional foods and nutraceuticals in the treatment of hypercholesterolemia: Statement of the Spanish Society of Arteriosclerosis 2023. *Clínica e Investig en Arterioscler* (English Ed [Internet]. 2023 Sep;35(5):248–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S252991232300058X>
 186. Pierdomenico M, Cicero AFG, Veronesi M, Fogacci F, Riccioni C, Benassi B. Effect of *Citrus bergamia* extract on lipid profile: A combined in vitro and human study. *Phyther Res*. 2023 Sep;37(9):4185–95.
 187. Carresi C, Gliozzi M, Musolino V, Scicchitano M, Scarano F, Bosco F, et al. The Effect of Natural Antioxidants in the Development of Metabolic Syndrome: Focus on Bergamot Polyphenolic Fraction. *Nutrients* [Internet]. 2020 May 21;12(5):1504. Available from: <https://www.mdpi.com/2072->

6643/12/5/1504

188. Lamiquiz-Moneo I, Giné-González J, Alisente S, Bea AM, Pérez-Calahorra S, Marco-Benedí V, et al. Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020 Oct 10;60(18):3133–43. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2019.1677554>
189. Mazzola G, Rondanelli M, Baron G, Zupo R, Castellana F, Clodoveo ML, et al. Bergamot (*Citrus bergamia*), a (Poly)Phenol-Rich Source for Improving Osteosarcopenic Obesity: A Systematic Review. *Foods* [Internet]. 2024 Oct 27;13(21):3422. Available from: <https://www.mdpi.com/2304-8158/13/21/3422>
190. Olatunde A, Tijjani H, Ishola AA, Egbuna C, Hassan S, Akram M. Carotenoids as Functional Bioactive Compounds. In: *Functional Foods and Nutraceuticals* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 415–44. Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-42319-3_20
191. ALPER M, ÖZAY C. Antioxidant Activity and Phenolic Composition of Ethanol Extracts of *Momordica charantia* and *Datura stramonium*. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Derg.* 2022 Feb;25(1):1–9.
192. Ferlemi AV, Lamari F. Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value. *Antioxidants*. 2016 Jun;5(2):17.
193. Baron G, Altomare A, Mol M, Garcia JL, Correa C, Raucci A, et al. Analytical Profile and Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Enriched Polyphenol Fractions Isolated from Bergamot Fruit and Leave. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Jan 20;10(2):141. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/2/141>

Objetivo

Avaliar os efeitos do extrato da folha de *Citrus bergamia* no estresse oxidativo, perfil de ácidos graxos e metabólitos em ratos obesos.

Capítulo 2 – Artigo