

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/05/2027.



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

Marina de Paula Salomé dos Santos

**Efeito da bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos
fisiopatológicos envolvidos na doença renal
desencadeada pela obesidade**

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

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Camila Renata Corrêa
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

Botucatu
2025

Marina de Paula Salomé dos Santos

Efeito da bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos
fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada
pela obesidade

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

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Camila Renata Corrêa

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

Botucatu

2025

Ficha Catalográfica

S237e	Santos, Marina de Paula Salomé dos Efeito da bergamota (<i>Citrus bergamia</i>) sobre processos fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada pela obesidade / Marina de Paula Salomé dos Santos. -- , 2025 71 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu, Orientadora: Camila Renata Corrêa Camacho Coorientadora: Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron 1. Adiposidade. 2. Citrus. 3. Antioxidantes. 4. Rim. I. Título.
-------	---

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARINA DE PAULA SALOMÉ DOS SANTOS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 28 dias do mês de maio do ano de 2025, às 9h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARINA DE PAULA SALOMÉ DOS SANTOS, intitulada **Efeito da bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada pela obesidade**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. ÉDER ANDERSON RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. GISELE ALBORGHETTI NAI (Participação Virtual) do(a) Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) / Presidente Prudente. 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.

Camila Renata Correa Camacho

Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO

Impacto potencial da pesquisa

Título da dissertação: Efeito da bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada pela obesidade

Impacto científico esperado: O estudo estabelece a investigação de um subproduto derivado de uma espécie de citros, rico em compostos bioativos, como protetor na manifestação de condições fisiopatológicas que desencadeiam a disfunção renal. O aumento do consumo de dieta ocidental tem promovido essas alterações, como aumento da pressão arterial, dislipidemia e obesidade, e isso tem representado um problema de saúde global, visto que boa parte dos indivíduos são acometidos por essa doença.

Impacto social: Essa pesquisa é um estudo pré-clínico que poderá, no futuro, oferecer melhorias para a saúde pública na condição de coadjuvante no tratamento e prevenção de complicações decorrentes do consumo de dieta ocidental, as quais podem ser gatilhos para o desenvolvimento de doenças renais.

Impacto econômico: O estudo propõe a utilização de um subproduto como alternativa terapêutica de prevenção, com o objetivo de oferecer uma solução mais viável economicamente, considerando os altos custos associados ao tratamento das comorbidades relacionadas à obesidade.

Mestranda: Marina de Paula Salomé dos Santos

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Camila Renata Corrêa

Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

Dedicatória

À minha mãe, Eva, que nunca deixou de acreditar no meu potencial e, pedrinha por pedrinha, construiu comigo a estrada que me trouxe até aqui. Sua presença constante, serena e inabalável foi o alicerce do meu caminhar.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus, pois foi graças a Ele que tive forças para superar cada dia que me conduziu até aqui.

À Nossa Senhora Aparecida, minha mãezinha que nunca me desampara e sempre passa na frente para que tudo fique bem.

À minha mãe, minha pequena Eva, que foi meu alicerce desde sempre e nunca soltou a minha mão para que eu pudesse seguir meus sonhos a caminho do meu sucesso. Mãe, sempre serei grata por tudo que você fez e faz por mim. Se um dia eu for 1% do que você é, me considerarei vitoriosa. Sua força, resiliência e garra são o que me inspiram a seguir em frente cada vez mais. Obrigada por tudo.

Ao meu pai, Antônio, que, mesmo partindo deste plano de maneira repentina, nunca deixou de acreditar em mim e sempre reforçava que eu iria longe. Pai, espero que você esteja orgulhoso de mim aí de cima.

À minha cachorrinha, Lola Maria, que nunca saiu do meu lado durante as minhas longas horas na frente do computador, sempre me fazendo companhia.

Aos meus avós, Sebastião e Gercina, que, sob as longas horas debaixo do sol, trabalhando em terras mineiras, decidiram migrar para São José dos Campos para que pudessem ter uma vida melhor. Ainda que não estejam mais aqui em presença material, levo-os como inspiração de vida para compreender que podemos sempre ir atrás daquilo que pode nos proporcionar o melhor.

À minha família, que mesmo de longe sempre teve orgulho de mim e me incentivou a nunca desistir.

À minha professora, Camila Corrêa, por me acolher desde o primeiro momento e sempre me incentivar a busca pelo meu conhecimento. Prof., sua companhia, auxílio, conselhos e sugestões são o que me ajudam a trilhar o meu caminho.

À minha coorientadora, Fabiane Francisqueti-Ferron, por sempre me auxiliar e orientar quando preciso.

Às minhas amigas de Botucatu, que, carregadas de grandes risadas e muito apoio e companheirismo, tornaram o processo mais leve.

À minha psicóloga, que foi essencial durante esses anos para que eu me mantivesse firme e mentalmente estável para os desafios que estavam a surgir.

Às amigas que fiz durante essa etapa. Erika Nakandakare-Maia, Luís Sormani e Thiago Novaga, agradeço a vocês imensamente por cada momento compartilhado, seja durante a longa rotina de Western Blot até um almoço cercado de boas gargalhadas. O processo se tornou mais leve e prazeroso com vocês.

À Juliana Siqueira, doutoranda do programa de pós-graduação em patologia da FMB – UNESP, amizade que tive o privilégio de construir graças ao laboratório e que foi mais do que essencial nesse processo. Ju, obrigada por toda a ajuda, pelos ensinamentos, conselhos e por sempre ouvir minhas reclamações ou me acalmar nos meus momentos de desespero. Com certeza, parte do meu processo de amadurecimento durante o mestrado se deu graças a você.

Ao Laboratório RedOx, por sempre me apoiarem e me auxiliarem em toda a jornada do mestrado. Segundo Corrie ten Boom, “*O apoio dos outros é como o vento sob as asas — invisível, mas essencial para o voo*”. Vocês com certeza me auxiliaram nesse voo. Muito obrigada.

Às professoras Gisele Alborgueti Nai e Damiana Tortolero Pierine, por aceitarem participar da banca do Exame Geral de Qualificação, trazendo sugestões e opiniões para que deixasse o meu trabalho melhor.

Ao professor Éder Anderson Rodrigues, por aceitar participar como banca da defesa de dissertação do mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Patologia, pela oportunidade da realização do mestrado. Em especial à secretária Vânia Soler, por sempre auxiliar em tudo que eu precisasse, e à Prof.^a Márcia Guimarães, por, de maneira cordial, sempre buscar o melhor para o Programa a fim de que ele se mantivesse íntegro e

respeitável.

À UNIPEX, por oferecer a infraestrutura e toda a assistência técnica para que a realização desse estudo fosse possível.

À CAPES, pelo financiamento (88882.461712/2019-01) que permitiu o acontecimento desse estudo e por buscar, cada vez mais, o avanço na ciência brasileira.

Epígrafe

*"A mente que se abre a uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original."*

— Albert Einstein

Resumo

Introdução: A modernização da sociedade promoveu, nos últimos tempos, mudanças nos padrões alimentares, priorizando o consumo de alimentos ricos em açúcares e gorduras. Esse hábito alimentar tem ocasionado, principalmente na população do ocidente, um desequilíbrio energético, levando ao desenvolvimento de obesidade. A obesidade é definida como um acúmulo de gordura que acarreta diversas complicações metabólicas, hemodinâmicas e desequilíbrio redox (estresse oxidativo) que podem afetar outros órgãos, como os rins. A bergamota (*Citrus bergamia*) é um citros natural da região sul da Itália, muito investigado pela comunidade científica por ser rico em flavonoides e apresentar capacidade antioxidante, hipoglicemiante e anti-hipertensiva. **Objetivo:** O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da Bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada pela obesidade. **Métodos:** Vinte e oito animais foram distribuídos em quatro grupos (n=7) para receber: dieta controle; dieta controle + PBJ; dieta ocidental (WD); e WD + PBJ por um período de 20 semanas. Os grupos WD também receberam 25% de sacarose na água de beber. O PBJ foi oferecido diariamente por gavagem (250 mg/kg de peso corporal). No fim do experimento, foram avaliados os parâmetros nutricionais, metabólicos, hormonais, a taxa de filtração glomerular e os níveis de proteína/creatinina. No tecido renal, foram aferidos os produtos do estresse oxidativo como malondialdeído (MDA), carbonilação de proteínas (CBO), produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP), 4-hidroxinonenal (4-HNE), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT). Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão e a comparação entre os dados foi realizada por ANOVA de duas vias, seguida do teste post-hoc de Tukey com $p < 0,05$. O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa animal da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP (CEUA: 1337/2019). **Resultados:** Os resultados mostraram que o grupo WD, quando comparado ao grupo C, apresentou maiores níveis de ingestão calórica

total, ganho de peso, peso corporal, índice de adiposidade, glicose e triglicerídeos. A dieta ocidental também aumentou a excreção de proteínas e reduziu a taxa de filtração glomerular. Em relação aos marcadores de estresse oxidativo nos rins, a WD foi capaz de induzir níveis elevados significativos de ingestão calórica total, ganho de peso, peso corporal final, índice de adiposidade, glicose, triglicerídeos, pressão arterial sistólica, HOMA-IR e TyG, bem como proteína/creatinina, 4-HNE, CBO e AOPP. Por outro lado, a suplementação com PBJ atenuou o aumento do índice de adiposidade, triglicerídeos e pressão arterial, diminuiu os níveis de proteína/creatinina, 4-HNE, AOPP, CBO e aumentou os níveis de TFG e CAT, o que pode ter influenciado na prevenção da excreção de albumina e diminuição da taxa de filtração glomerular. **Conclusão:** O efeito do extrato da bergamota foi capaz de modular processos fisiopatológicos importantes da doença renal, sendo um potencial preventivo para o controle da doença.

Palavras-chave: Adiposidade, Citrus, antioxidantes, rim

Abstract

Introduction: The modernization of society has recently led to changes in eating patterns, prioritizing the consumption of foods rich in sugars and fats. This eating habit has caused, especially in the Western population, an energy imbalance, leading to the development of obesity. Obesity is defined as an accumulation of fat that leads to several metabolic and hemodynamic complications, as well as redox imbalance (oxidative stress) that can affect other organs, such as the kidneys. Bergamot (*Citrus bergamia*) is a citrus fruit native to southern Italy, widely investigated by the scientific community for being rich in flavonoids and having antioxidant, hypoglycemic and antihypertensive properties. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the effect of Bergamot (*Citrus bergamia*) on the pathophysiological processes involved in kidney disease triggered by obesity. **Methods:** Twenty-eight animals were distributed into four groups (n=7) to receive: control diet; control diet + PBJ; Western diet (WD); and WD + PBJ for a period of 20 weeks. The WD groups also received 25% sucrose in drinking water. PBJ was offered daily by gavage (250 mg/kg of body weight). At the end of the experiment, nutritional, metabolic, hormonal parameters, glomerular filtration rate and protein/creatinine levels were evaluated. Oxidative stress products such as malondialdehyde (MDA), protein carbonylation (CBO), advanced oxidation protein products (AOPP), 4-hydroxynonenal (4-HNE), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were measured in the renal tissue. Data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, and comparison between data was performed by two-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test, with $p < 0.05$. The protocol was approved by the animal research ethics committee of the Botucatu School of Medicine - UNESP (CEUA: 1337/2019). **Results:** The results showed that the WD group, when compared to the C group, presented higher levels of total caloric intake, weight gain, body weight, adiposity index, glucose, and triglycerides. The Western diet also increased protein excretion and reduced the glomerular filtration rate.

Regarding markers of oxidative stress in the kidneys, WD was able to induce significant elevated levels of total caloric intake, weight gain, final body weight, adiposity index, glucose, triglycerides, systolic blood pressure, HOMA-IR, and TyG, as well as protein/creatinine, 4-HNE, CBO, and AOPP. On the other hand, PBJ supplementation attenuated the increase in adiposity index, triglycerides and blood pressure, decreased protein/creatinine, 4-HNE, AOPP, and CBO levels; and increased GFR and CAT levels, which may have influenced the prevention of albumin excretion and the decrease in glomerular filtration rate. **Conclusion:** The effect of bergamot extract was able to modulate important pathophysiological processes of kidney disease, being a potential preventive for the control of the disease.

Keywords: Adiposity, Citrus, antioxidants, kidney

Resumo Para Sociedade

Introdução: O consumo contínuo e exagerado de alimentos ricos em açúcares e gorduras, como refrigerantes, sucos de caixinhas, salgadinhos e dentre outros, tem aumentado o quadro de obesidade. A obesidade é uma doença que prejudica vários órgãos, como os rins, os quais são importantes para a filtração do sangue e eliminação das impurezas do corpo pela urina. Dessa forma, diversas estratégias têm sido pensadas para combater as complicações que a obesidade traz. Algumas pesquisas mostram que compostos naturais podem funcionar como agentes protetores dos organismos em condições de obesidade. Esses compostos são ricos em substâncias como vitaminas, que protegem o corpo contra os danos que a obesidade causa. A partir disso, houve a ideia de investigar os efeitos da bergamota (*Citrus bergamia*), uma fruta originada do sul da Itália, sobre as complicações que a obesidade causa. Esse estudo foi feito com ratos, uma vez que esses animais possuem o organismo parecido com o do ser humano e alguns mecanismos que foram realizados, como as dosagens diretamente nos rins, não poderiam ser feitos em humanos. **O que aconteceu:** Os resultados mostraram que os animais que comeram a dieta rica em gordura e açúcar tiveram ganho de peso, aumento da glicose, da pressão arterial e danos nos rins. Por outro lado, os que comeram dieta rica em açúcar e gordura + bergamota apresentaram melhora em vários desses pontos: menos gordura corporal, pressão mais controlada, melhor funcionamento dos rins e menos sinais de inflamação. Podemos concluir com esse estudo que a bergamota ajudou a proteger os rins e pode ser uma alternativa natural no combate aos efeitos da obesidade, mostrando-se um aliado importante na prevenção de doenças renais.

LISTA DE ABREVIATURAS – Revisão de Literatura

4-HNE — 4-hidroxinonenal

ACR — Acroleína

AGE — Produtos Finais de Glicação Avançada (*Advanced Glycation End-products*)

AOPP — Produtos de Oxidação Avançada de Proteínas

CAT — Catalase

CBO — Carbonylation of proteins

DRC — Doença Renal Crônica

CEUA — Comitê de Ética no Uso de Animais

GO — Glioxal

IA — Índice de Adiposidade

HDL — Lipoproteína de Alta Densidade (*High-Density Lipoprotein*)

HOMA-IR — Modelo de Avaliação da Homeostase – Resistência à Insulina

LDL — Lipoproteína de Baixa Densidade (*Low-Density Lipoprotein*)

MAPK — Proteína Quinase Ativada por Mitógenos (*Mitogen-Activated Protein Kinase*)

MDA — Malondialdehyde

MGO — Metilglioxal (MGO)

NADPH — Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate

NF-KB — Fator Nuclear Kappa B (*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)

OMS — Organização Mundial da Saúde

ORG — Glomerulopatia Associada à Obesidade

EO — Estresse Oxidativo

PBJ — Suco da Bergamota em Pó (*Powder Bergamot Juice*)

RI — Resistência à Insulina

RL — Radicais Livres

ROS — Espécies Reativas de Oxigênio

SBP — Systolic Blood Pressure

SOD — Superóxido Dismutase

SRAA — Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona

TFG — Taxa de Filtração Glomerular

TG — Triglicérides

WD — Dieta Ocidental (*Western Diet*)

WOF — Federação Internacional da Obesidade (*World Obesity Federation*)

LISTA DE ABREVIATURAS – Artigo Científico

4-HNE — *4-hydroxynonenal*

8-OHdG — *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine*

AOPP — *Advanced Oxidation Products of Proteins*

CAT — *Catalase*

CBO — *Protein Carbonilation*

CKD — *Chronic Kidney Disease*

DNPH — *2,4-dinitrophenylhydrazine*

GFR — *Glomerular Filtration Rate*

HOMA-IR — *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*

IA — *Adiposity Index*

LDL — *Low-Density Lipoprotein*

MDA — *Malondialdehyde*

OS — *Oxidative Stress*

PBJ — *Powder Bergamot Juice*

SBP — *Systolic Blood Pressure*

SOD — *Superoxid dismutase*

TBA — *Thiobarbituric Acid*

TyG — *Triglyceride-Glucose*

ROS — *Reactive Oxygen Species*

WD — *Western Diet*

SUMÁRIO

Capítulo 1: Revisão de Literatura	20
1. Introdução	21
1.1 Obesidade e Doença Renal.....	23
1.2 Prevenção de Complicações Renais: O Papel do <i>Citrus bergamia</i>	26
2. Referências.....	28
Objetivo	43
Capítulo 2: Artigo Científico	45
<i>Preventive effect of Powder Bergamot Juice on the physiopathological processes involved in renal disease in Western diet model</i>	46
Conclusão	70

Capítulo 1

Revisão de literatura

1. Introdução

A obesidade, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é caracterizada pelo acúmulo anormal e excessivo de gordura corporal capaz de prejudicar a saúde. A condição é multifatorial e pode estar relacionada ao sedentarismo, alterações genéticas, uso de corticoides, irregularidades do sono, ansiedade e problemas hormonais (1). Nas últimas décadas, o desenvolvimento da obesidade tem atingido principalmente a população do ocidente, pois comungam de um hábito alimentar baseado em açúcar simples e gordura saturada, o qual tem sido chamado de dieta ocidental (2,3). Dados estatísticos estimam que, até 2044, 27% dos brasileiros adultos estarão na categoria de sobrepeso e 48% serão considerados obesos (4). Esse fato é visto como um problema médico emergente não apenas no Brasil, mas também em escala global, uma vez que órgãos e sistemas são afetados com o excesso de peso, acarretando no desenvolvimento de doenças (5,6).

Em relação à população americana, nota-se um aumento alarmante da prevalência de obesidade nas últimas décadas; entre 1998 e 2018, essa condição entre homens aumentou de 27,5% para 43% e, entre mulheres, de 33,4% para 41,9%. No total, houve aumento de prevalência de 6,2% para 11,5% (7,8). Em âmbito mundial, estimativas da World Obesity Federation (WOF) indicam que, até 2035, cerca de 3,3 bilhões de adultos poderão ser classificados como obesos, em comparação com os 2,2 bilhões relatados em 2020, representando aumento de 42% da população em 2020 para 54% no ano de 2035. Nesse mesmo intervalo, para indivíduos jovens, dentre 5 e 19 anos, é estimado um crescimento na prevalência de adiposidade de 22% para 39%, 430 milhões e 770 milhões, respectivamente (9).

A expansão do tecido adiposo define a condição de obesidade, sendo o adipócito o responsável por armazenar o excesso de energia na forma de triglicerídeos (10). Segundo a “Hipótese da Expansibilidade do Tecido Adiposo”, a capacidade de armazenamento desse tecido é limitada e, uma vez atingida, favorece a infiltração de células imunológicas neste tecido (11–13) e a secreção exacerbada de citocinas inflamatórias por adipócitos e macrófagos, como TNF- α e IL-6. Essa

desregulação está intimamente associada à inflamação sistêmica de baixo grau que amplifica a geração do estresse oxidativo (14), sendo uma condição na qual a produção de radicais livres (RL) ultrapassa a capacidade antioxidante, aumentando o risco de alterações metabólicas (15). As espécies reativas, embora essenciais em baixas concentrações para a sinalização celular e defesa imunológica, tornam-se lesivas em excesso, promovendo danos a lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos (15–17).

As lesões induzidas por RL ocorrem principalmente em lipídeos, açúcares e proteínas (18). A oxidação de lipídeos gera produtos como: malondialdeído (MDA), glioxal (GO), acroleína (ACR), 4-hidroxi-nonenal (HNE) e as originadas da oxidação de açúcares geram: glioxal (GO) e metilglioxal (MGO) (Figura 1). Os produtos originados tanto da lipoxidação quanto da glicoxidação se ligam principalmente a proteínas e ácidos nucleicos, modificando-os pela formação irreversível de adutos (19).

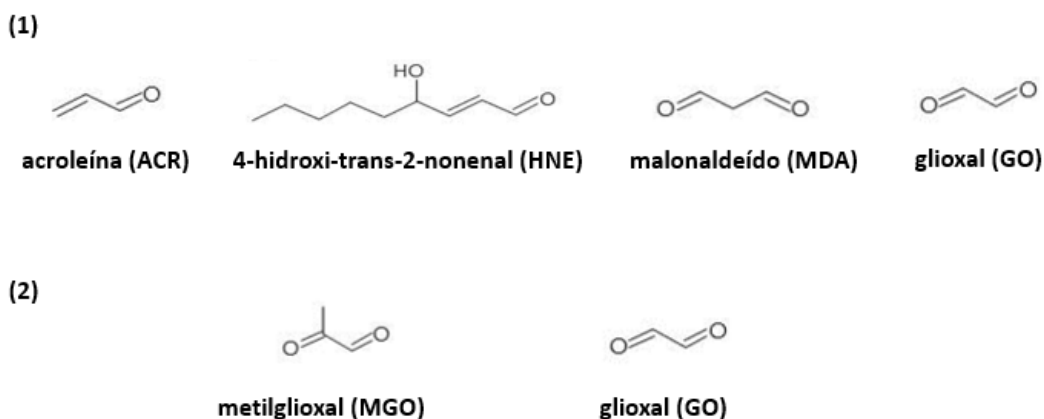


Figura 1. Representação das Espécies Carbonilas Reativas (ERC). As ERC formadas da oxidação de lipídeos (lipoxidação) (1) geram produtos como o malonaldeído (MDA), glioxal (GO), acroleína (ACR), 4-hidroxi-nonenal (HNE) e as originadas da oxidação de açúcares (glicoxidação) (2) geram glioxal (GO) e metilglioxal (MGO).

Diante desse cenário, dieta ocidental x obesidade x estresse oxidativo, diversos órgãos e sistemas são acometidos e podem desenvolver uma série de alterações, acarretando complicações e doenças como hipertensão arterial sistêmica,

dislipidemia e alteração do perfil glicêmico, os quais são fatores fisiopatológicos para o desenvolvimento da doença renal (2,11).

1.1. Obesidade e Doença Renal

A obesidade é reconhecida como um fator de risco importante para disfunção renal, promovendo alterações fisiopatológicas que comprometem progressivamente a estrutura e função dos rins (20). Esses órgãos, localizados na região retroperitoneal, desempenham funções fundamentais na homeostase corporal, incluindo regulação da pressão arterial, balanço hidroeletrólítico, excreção de metabólitos e a ativação da vitamina D (21,22).

O excesso de gordura corporal compromete diretamente a função renal, por causar compressão mecânica dos néfrons, aumentar a reabsorção tubular de sódio e ativar as vias inflamatórias locais (23). Especificamente, a gordura visceral perirrenal e a gordura do seio renal podem comprimir estruturas como a vasa recta e a parte fina da alça de Henle, reduzindo o fluxo tubular e intensificando ainda mais a reabsorção de sódio, piorando o quadro de hiperfiltração e injúria renal (24).

Além dos efeitos locais, a obesidade induz alterações metabólicas sistêmicas, como dislipidemia, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo sistêmico, que contribuem para hiperfiltração glomerular, disfunção endotelial e remodelamento vascular, acelerando a perda da função dos rins e favorecendo a progressão para doença renal crônica (25).

Dentre essas alterações, o acúmulo de triglicerídeos, característico da obesidade, é associado à progressão da doença renal, embora os mecanismos exatos ainda não estejam completamente elucidados (26,27). A hipertrigliceridemia, presente tanto como causa quanto consequência da doença renal crônica (DRC), contribui para disfunções glomerulares e tubulares (25). Além disso, a dislipidemia observada na DRC, geralmente marcada por níveis elevados de triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), além de redução de lipoproteínas de alta densidade (HDL), pode ser agravada por microalbuminúria, que estimula a síntese hepática de

lipoproteínas (28,29). Esse processo estabelece um ciclo de retroalimentação no qual a disfunção renal intensifica a dislipidemia, que por sua vez contribui para o agravamento da lesão renal e do risco cardiovascular (30–32).

Nesse contexto, é importante destacar que a elevação dos triglicerídeos não apenas resulta da disfunção metabólica, mas também contribui diretamente para o agravamento da resistência à insulina (RI) (33). A RI e a hiperinsulinemia exercem papel fisiopatológico relevante na disfunção renal, atuando de forma complementar à dislipidemia e intensificando mecanismos como a hiperfiltração glomerular, albuminúria, disfunção endotelial, estresse oxidativo e entre outros (34,35).

Paralelamente, um dos principais quadros clínicos associados à obesidade é a glomerulopatia relacionada à obesidade (ORG), caracterizada histopatologicamente por glomerulomegalia, hipertrofia mesangial e disfunção dos podócitos, incluindo alterações nos processos de pedicelos (36,37). Essa condição é observada com maior frequência em indivíduos com índice de massa corporal elevado, nos quais se identificam hiperfiltração glomerular e hipertensão intraglomerular, contribuindo para a instalação e progressão da lesão renal (38,39). A elevação da taxa de filtração glomerular (TFG) e da pressão capilar intraglomerular compõe uma cascata hemodinâmica deletéria que culmina no estresse podocitário e em lesões estruturais irreversíveis, levando a maior excreção de proteínas. Dentre essas alterações hemodinâmicas, destaca-se a ativação exacerbada do sistema nervoso simpático e do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), que aumenta a reabsorção tubular de sódio, reduz a natriurese pressórica e promove hipertensão arterial (40,41). O tecido adiposo visceral, além de ser um reservatório de angiotensinogênio, também secreta adipocinas como a leptina, que pode estimular diretamente a secreção de aldosterona, independentemente da ação da angiotensina II (42–48). Em modelos animais, a obesidade leva ao aumento da expressão do receptor AT1, responsável pela vasoconstrição da arteríola eferente, intensificando a hipertensão intraglomerular (43). Além disso, o uso de ramipril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina, demonstrou reduzir o risco de progressão da

doença renal em estágio terminal em indivíduos obesos (49). Adicionalmente, indivíduos com obesidade apresentam alterações hemodinâmicas renais, como vasodilatação da arteríola aferente e vasoconstrição da arteríola eferente, o que eleva a TFG e a fração de filtração, contribuindo com a hipertensão intraglomerular (50). Essas alterações, somadas à hipertensão sistêmica comum na obesidade, destacam a importância da modulação do SRAA no tratamento da hipertensão associada à obesidade.

Além dos mecanismos hormonais e hemodinâmicos, a obesidade também está associada a um estado inflamatório crônico de baixo grau e a um aumento significativo do estresse oxidativo, fatores que exercem impacto direto na função renal (51).

Na obesidade, as alterações metabólicas discutidas anteriormente, como dislipidemia e alteração do perfil glicêmico, afetam diretamente o sistema imune, promovendo a ativação de vias imunometabólicas que favorecem a liberação de citocinas inflamatórias (52). Embora essas respostas sejam importantes para a homeostase, sua ativação persistente e desregulada leva a um estado inflamatório crônico de baixo grau, exacerbado pela hipóxia e lipotoxicidade no tecido adiposo, que estimulam o recrutamento de macrófagos com perfil pró-inflamatório (53,54). Nesse contexto, citocinas como TNF- α e IL-6, elevadas na obesidade, exercem efeitos lesivos diretos sobre o tecido renal, favorecendo o desenvolvimento da DRC (55,56). Estudos demonstram que os macrófagos infiltrados no interstício renal também contribuem para esse processo, ao liberar fatores pró-fibróticos que promovem o acúmulo de matriz extracelular, como o colágeno tipo I, levando a alterações estruturais associadas à perda da contratilidade vascular e da capacidade de filtração glomerular (57,58).

Além da inflamação, o estresse oxidativo representa outro importante elo entre a obesidade e a lesão renal. O excesso de substratos energéticos e a disfunção mitocondrial favorecem a produção exacerbada de RL, que contribuem para danos celulares, inflamação e progressão da doença renal (59). Na obesidade, o acúmulo

de ácidos graxos livres e triglicerídeos nos rins leva à lipotoxicidade, intensificando a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS - do inglês, *Reactive Oxygen Species*), especialmente pelas NADPH oxidases (NOX1, NOX2 e NOX4), altamente expressas no tecido renal (41). As principais fontes de ROS em células renais e vasculares incluem as NADPH oxidases e as mitocôndrias, afetando células musculares lisas vasculares, podócitos, células mesangiais e epiteliais tubulares (60). Esses radicais livres promovem peroxidação lipídica, resultando na formação de aldeídos reativos que modificam proteínas, lipídeos e DNA, comprometendo a função celular e desencadeando inflamação, apoptose e fibrose, eventos centrais na progressão da DRC (61–63). Além disso, o estresse oxidativo exacerba a ativação do SRAA, criando um ciclo vicioso de dano oxidativo, inflamação e remodelamento vascular, agravado pela supressão de vias antioxidantes como fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 / elemento de resposta antioxidante (Nrf2/ARE) (60). Esse processo compromete a função endotelial e a excreção de sódio, contribuindo para a hipertensão, lesões e perda de função renal (64–69).

Considerando a complexidade dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento e progressão da lesão renal associada à obesidade, torna-se essencial a busca por estratégias terapêuticas que atuem de forma ampla sobre os processos fisiopatológicos da doença. Nesse contexto, compostos bioativos encontrados em frutas, com elevado potencial antioxidante e efeitos anti-lipidêmicos, têm se destacado por sua capacidade de modular vias metabólicas, preservando a função e integridade tecidual (59,70,71).

1.2. Prevenção de Complicações Renais: O Papel do *Citrus bergamia*

Diversos compostos bioativos presentes em frutas têm se mostrado eficazes na modulação de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na lesão renal associada à obesidade, incluindo alterações metabólicas, inflamatórias e vasculares (72–74). Nesse sentido, alimentos ricos em compostos fenólicos e flavonoides, como frutas

cítricas, vêm ganhando destaque por sua capacidade de atuar de forma multifatorial na proteção renal (75).

Entre os compostos bioativos de maior relevância na prevenção e controle de doenças metabólicas estão os polifenóis, especialmente os flavonoides presentes em alimentos de origem vegetal. Mais de 10.000 flavonoides já foram identificados em plantas, e diversos deles com efeitos protetivos e terapêuticos já foram publicados (76–78). Além de atuarem como antioxidantes naturais, capazes de neutralizar diretamente espécies reativas, os flavonoides também modulam vias endógenas de defesa antioxidante, como a Nrf2/ARE, discutida anteriormente, com efeitos protetores observados em tecidos, como o renal (79). Ainda, esses compostos podem interferir na digestão e absorção de gorduras e carboidratos, contribuindo para a redução da ingestão calórica e o controle do peso corporal (80,81).

No contexto da nefropatia diabética, o ácido ferúlico, um composto fenólico, demonstrou ação anti-inflamatória, antioxidante e citoprotetora através da modulação das vias dos produtos finais de glicação avançada (AGE – do inglês, *Advanced Glycation End-products*), proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK – do inglês, *Mitogen-Activated Protein Kinase*) e fator nuclear kappa B (NF-κB – do inglês *Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), além de inibir a produção excessiva de ROS, estimular a autofagia e reduzir a apoptose em células renais cultivadas sob alta concentração de glicose (82).

Dentre as fontes alimentares ricas em compostos fenólicos, destaca-se o *Citrus bergamia*, conhecido popularmente como bergamota. Esse fruto cítrico é cultivado na região da Calábria, na Itália, e possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, bem como altas concentrações de compostos bioativos (83–85). Seu alto conteúdo de polifenóis constitui ácidos fenólicos, flavononas, flavonas, flavonas polimetoxiladas e limonoides (86,87).

Estudos relatam que o *Citrus bergamia* possui grandes características hipoglicêmicas, hipolipêmicas, anti-inflamatórias, antioxidantes e demonstra eficácia em tratamentos de síndrome metabólica (88). Tal efeito é atribuído à fração

polifenólica do suco do fruto da bergamota, o qual é constituído por flavonoides, como a naringina, neo-peridina, neoeriocitrina, brutieridina, melitidina e alto teor de ácidos graxos (89–93). La Russa e colaboradores (2012) relataram melhora na capacidade antioxidante sistêmica e melhoras nos indicadores de apoptose nos rins após utilização da fração polifenólica do citrus (94).

Esses achados reforçam o papel da bergamota como uma fonte relevante de compostos bioativos com potencial terapêutico em distúrbios metabólicos. Nesse contexto, destaca-se o suco de bergamota em pó (PBJ - do inglês *Powder Bergamot Juice*), um extrato obtido por meio de um processo industrial a partir de subprodutos da fruta, como o suco e a polpa, sem etapas de purificação química, permitindo a preservação da integridade e da combinação dos compostos bioativos presentes da bergamota (95).

Estudos recentes demonstram que o PBJ exerce efeitos benéficos na melhora de parâmetros metabólicos em modelos animais submetidos a dietas hipercalóricas (95,96), tornando-se uma alternativa promissora para o estudo dos efeitos metabólicos e renais no contexto da fisiopatologia da DRC. No entanto, até o momento, os efeitos do PBJ sobre a função renal e os mecanismos fisiopatológicos associados à lesão renal induzida pela obesidade ainda não foram investigados, evidenciando a relevância de estudos que explorem esse potencial terapêutico.

2. *Referências

1. Lam BCC, Lim AYL, Chan SL, Yum MPS, Koh NSY, Finkelstein EA. The impact of obesity: a narrative review. Singapore Med J [Internet]. 2023 Mar;64(3):163–71. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/singaporemedj.SMJ-2022-232>
2. 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>

3. Palacio TLN, Siqueira JS, de Paula BH, Rego RMP, Vieira TA, Baron G, et al. Bergamot (Citrus bergamia) leaf extract improves metabolic, antioxidant and anti-inflammatory activity in skeletal muscles in a metabolic syndrome experimental model. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2023 Jan 2;74(1):64–71. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09637486.2022.2154328>
4. International Congress on Obesity. Almost half of Brazilian adults will be living with obesity within 20 years. 2024.
5. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul;377(1):13–27.
6. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016 Aug;388(10046):776–86.
7. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, Freedman DS, Carroll MD, Gu Q, et al. Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin—1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* [Internet]. 2020 Sep 22;324(12):1208. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770158>
8. Lee JH, Duster M, Roberts T, Devinsky O. United States Dietary Trends Since 1800: Lack of Association Between Saturated Fatty Acid Consumption and Non-communicable Diseases. *Front Nutr* [Internet]. 2022 Jan 13;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.748847/full>
9. Lobstein T, Powis J, Jackson-Leach R. World Obesity Atlas 2024. 2024;(March). Available from: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>
10. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res* [Internet]. 2016 May 27;118(11):1786–807. Available from:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306885>

11. Escasany E, Izquierdo-Lahuerta A, Medina-Gomez G. Underlying Mechanisms of Renal Lipotoxicity in Obesity. *Nephron* [Internet]. 2019;143(1):28–32. Available from: <https://karger.com/NEF/article/doi/10.1159/000494694>
12. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. Wiley; 2018. p. 1–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c170040>
13. Chawla A, Nguyen KD, Goh YPS. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2011 Nov 10;11(11):738–49. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri3071>
14. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol* [Internet]. 2020 Jan 29;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.01607/full>
15. Malenica M, Meseldžić N. Oxidative stress and obesity. *Arh Farm (Belgr)*. 2022;72(2):166–83.
16. Alfadda AA, Sallam RM. Reactive Oxygen Species in Health and Disease. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012;2012:1–14. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/936486/>
17. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* [Internet]. 2000 Jun;108(8):652–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934300004125>
18. Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J Cell Mol Med*. 2006;10:389–406.
19. Semchyshyn HM. Reactive carbonyl species in vivo: Generation and dual biological effects. *Sci World J*. 2014;2014:27–31.

20. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346–59.
21. Como funcionam os seus rins | National Kidney Foundation [Internet]. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.kidney.org/kidney-topics/kidney-function>
22. Silverthorn DU. Fisiologia Humana - Uma abordagem integrada. In: 7^a Edição. Artmed; 2017.
23. Pinto-Sietsma SJ, Navis G, Janssen WM., de Zeeuw D, Gans RO., de Jong PE. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Apr;41(4):733–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638603000209>
24. Hall J, Juncos L, Wang Z, Hall M, do Carmo J, da Silva A. Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2014 Feb;75. Available from: <http://www.dovepress.com/obesity-hypertension-and-chronic-kidney-disease-peer-reviewed-article-IJNRD>
25. Nawaz S, Chinnadurai R, Al-Chalabi S, Evans P, Kalra PA, Syed AA, et al. Obesity and chronic kidney disease: A current review. *Obes Sci Pract* [Internet]. 2023 Apr 19;9(2):61–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/osp4.629>
26. Tramontano D, D’Erasmus L, Larouche M, Brisson D, Lauzière A, Di Costanzo A, et al. The vicious circle of chronic kidney disease and hypertriglyceridemia: What is first, the hen or the egg? *Atherosclerosis* [Internet]. 2025 Apr;403:119146. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021915025000437>
27. Yau K, Kuah R, Cherney DZI, Lam TKT. Obesity and the kidney: mechanistic links and therapeutic advances. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2024 Jun 13;20(6):321–35. Available from:

<https://www.nature.com/articles/s41574-024-00951-7>

28. Pavanello C, Ossoli A. HDL and chronic kidney disease. *Atheroscler Plus* [Internet]. 2023 Jun;52:9–17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667089523000056>
29. Barbagallo CM, Cefalù AB, Giammanco A, Noto D, Caldarella R, Ciaccio M, et al. Lipoprotein Abnormalities in Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Life* [Internet]. 2021 Apr 5;11(4):315. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/4/315>
30. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 3;380(1):11–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812792>
31. Majithia A, Bhatt DL, Friedman AN, Miller M, Steg PG, Brinton EA, et al. Benefits of Icosapent Ethyl Across the Range of Kidney Function in Patients With Established Cardiovascular Disease or Diabetes: REDUCE-IT RENAL. *Circulation* [Internet]. 2021 Nov 30;144(22):1750–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055560>
32. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, Alansary D, Hahm E, Triem S, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol* [Internet]. 2020 Jan 1;21(1):30–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-019-0548-1>
33. Ma M, Liu H, Yu J, He S, Li P, Ma C, et al. Triglyceride is independently correlated with insulin resistance and islet beta cell function: a study in population with different glucose and lipid metabolism states. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2020 Dec 2;19(1):121. Available from: <https://lipidworld.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12944-020-01303-w>
34. Chou HH, Chiou YY, Hung PH, Chiang PC, Wang ST. Omega–3 Fatty Acids

- Ameliorate Proteinuria but Not Renal Function in IgA Nephropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2012 Oct 19;121(1–2):c30–5. Available from: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000341929>
35. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Dec 4;371(23):2200–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1400284>
 36. Snyder S, Turner GA, Turner A. Obesity-related Kidney Disease. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. 2014 Dec;41(4):875–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095454314000943>
 37. Alicic RZ, Patakoti R, Tuttle KR. Direct and Indirect Effects of Obesity on the Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2013 Mar;20(2):121–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1548559512002261>
 38. Xu T, Sheng Z, Yao L. Obesity-related glomerulopathy: pathogenesis, pathologic, clinical characteristics and treatment. *Front Med* [Internet]. 2017 Sep 8;11(3):340–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11684-017-0570-3>
 39. Chen HM, Liu ZH, Zeng CH, Li SJ, Wang QW, Li LS. Podocyte Lesions in Patients With Obesity-Related Glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Nov;48(5):772–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638606012315>
 40. Francisqueti FV, Chiaverini LCT, Dos Santos KC, Minatel IO, Ronchi CB, Ferron AJT, et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jun 3];63(1):85–91. Available from: <http://www.scielo.br/j/ramb/a/7btwd8L5RmHJ3jGkK84SrZP/?lang=en>
 41. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease.

- Transl Res [Internet]. 2017 May;183:14–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524416304248>
42. Schorr U, Blaschke K, Turan S, Distler A, Sharma AM. Relationship between angiotensinogen, leptin and blood pressure levels in young normotensive men. *J Hypertens* [Internet]. 1998 Oct;16(10):1475–80. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-199816100-00011>
 43. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity, kidney dysfunction and hypertension: mechanistic links. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2019 Jun 23;15(6):367–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41581-019-0145-4>
 44. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-Keto Derivative of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion. *Hypertension* [Internet]. 2004 Feb;43(2):358–63. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000113294.06704.64>
 45. Lee H, Sung J, Kim Y, Jeong HS, Lee J. Inhibitory effect of diosmetin on inflammation and lipolysis in coculture of adipocytes and macrophages. *J Food Biochem*. 2020 Jul;44(7).
 46. Jeon JH, Kim K, Kim JH, Baek A, Cho H, Lee YH, et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *FASEB J* [Internet]. 2008 May 2;22(5):1502–11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.07-9412com>
 47. Fang H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. Wiley; 2018. p. 1031–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c170046>
 48. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 May 18;12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.585887/full>
 49. Mallamaci F, Ruggenenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et

- al. ACE Inhibition Is Renoprotective among Obese Patients with Proteinuria. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Jun;22(6):1122–8. Available from: <https://journals.lww.com/00001751-201106000-00019>
50. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2008 Apr;294(4):F685–96. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajprenal.00324.2007>
51. The role of oxidative stress in renal injury related to obesity. *Inflamm Cell Signal* [Internet]. 2015 May 2; Available from: <http://www.smartscitech.com/index.php/ICS/article/view/648>
52. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2021 Jul 7;117(8):1859–76. Available from: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/117/8/1859/6015228>
53. Avgoustou E, Tzivaki I, Diamantopoulou G, Zachariadou T, Avramidou D, Dalopoulos V, et al. Obesity-Related Chronic Kidney Disease: From Diagnosis to Treatment. *Diagnostics* [Internet]. 2025 Jan 14;15(2):169. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/15/2/169>
54. van der Heijden RA, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK, Kleemann R, Nguyen TQ, et al. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Nov 13;5(1):16474. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep16474>
55. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Apr 21;8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00405/full>
56. Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, Teran FJ, Chen CS, Liu Y, et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease. *BMC Nephrol* [Internet]. 2015 Dec 30;16(1):77.

- Available from:
<https://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-015-0068-7>
57. Liu Y. Renal fibrosis: New insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Jan;69(2):213–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815514695>
 58. Wahba IM, Mak RH. Obesity and Obesity-Initiated Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 May;2(3):550–62. Available from: <https://journals.lww.com/01277230-200705000-00022>
 59. Xu W, Zhu Y, Wang S, Liu J, Li H. From Adipose to Ailing Kidneys: The Role of Lipid Metabolism in Obesity-Related Chronic Kidney Disease. *Antioxidants* [Internet]. 2024 Dec 16;13(12):1540. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1540>
 60. Arendshorst WJ, Vendrov AE, Kumar N, Ganesh SK, Madamanchi NR. Oxidative Stress in Kidney Injury and Hypertension. *Antioxidants* [Internet]. 2024 Nov 27;13(12):1454. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1454>
 61. Yuan Q, Tang B, Zhang C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2022 Jun 9;7(1):182. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-01036-5>
 62. O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde Sources, Metabolism, Molecular Toxicity Mechanisms, and Possible Effects on Human Health. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2005 Jan 10;35(7):609–62. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408440591002183>
 63. Sung CC, Hsu YC, Chen CC, Lin YF, Wu CC. Oxidative Stress and Nucleic Acid Oxidation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2013;2013:1–15. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2013/301982/>
 64. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial*

- Transplant [Internet]. 2001 May 1;16(suppl_1):50–2. Available from: http://academic.oup.com/ndt/article/16/suppl_1/50/1843254
65. Touyz RM, Rios FJ, Alves-Lopes R, Neves KB, Camargo LL, Montezano AC. Oxidative Stress: A Unifying Paradigm in Hypertension. *Can J Cardiol* [Internet]. 2020 May;36(5):659–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X20301860>
 66. Vaziri ND, Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat Clin Pract Nephrol* [Internet]. 2006 Oct;2(10):582–93. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncpneph0283>
 67. Montezano AC, Touyz RM. Oxidative stress, Noxs, and hypertension: Experimental evidence and clinical controversies. *Ann Med* [Internet]. 2012 Jun 19;44(sup1):S2–16. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/07853890.2011.653393>
 68. Segura JAA, Campo C, Gil P, Rolda[Combining Acute Accent]n C, Vigil L, Rodicio JAAL, et al. Development Of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Prognosis in Essential Hypertensive Patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Jun;15(6):1616–22. Available from: <https://journals.lww.com/00001751-200406000-00026>
 69. Mulè G, Castiglia A, Cusumano C, Scaduto E, Geraci G, Altieri D, et al. Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria. In 2016. p. 279–306. Available from: http://link.springer.com/10.1007/5584_2016_85
 70. Kamiya A, Hara T, Tsuda M, Tsuru E, Kuroda Y, Ota U, et al. 5-Aminolevulinic acid with ferrous iron improves early renal damage and hepatic steatosis in high fat diet-induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr* [Internet]. 2019;64(1):59–65. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbtn/64/1/64_18-35/_article

71. Siqueira JS, Vieira TA, Nakandakare-Maia ET, Palacio TLN, Sarzi F, Garcia JL, et al. Bergamot leaf extract treats cardiorenal metabolic syndrome and associated pathophysiological factors in rats fed with a high sugar fat diet. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2022 Oct;556:111721. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720722001691>
72. Khan MF, Mathur A, Pandey VK, Kakkar P. Naringenin alleviates hyperglycemia-induced renal toxicity by regulating activating transcription factor 4-C/EBP homologous protein mediated apoptosis. *J Cell Commun Signal* [Internet]. 2022 Jun;16(2):271–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34613591>
73. Williamson G, Kay CD, Crozier A. The Bioavailability, Transport, and Bioactivity of Dietary Flavonoids: A Review from a Historical Perspective. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2018 Sep 10;17(5):1054–112. Available from: <https://ift.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1541-4337.12351>
74. Taylor LP, Grotewold E. Flavonoids as developmental regulators. *Curr Opin Plant Biol* [Internet]. 2005 Jun;8(3):317–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1369526605000373>
75. Natesan V, Kim SJ. Natural Compounds in Kidney Disease: Therapeutic Potential and Drug Development. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2025 Jan 1;33(1):39–53. Available from: <http://www.biomolther.org/journal/view.html?doi=10.4062/biomolther.2024.142>
76. Tian C, Liu X, Chang Y, Wang R, Lv T, Cui C, et al. Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. *South African J Bot* [Internet]. 2021 Mar;137:257–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0254629920311339>
77. Xiao JB, Huo JL, Yang F, Chen XQ. Noncovalent Interaction of Dietary

- Polyphenols with Bovine Hemoglobin in Vitro: Molecular Structure/Property–Affinity Relationship Aspects. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2011 Aug 10;59(15):8484–90. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf201536v>
78. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Hiramatsu N, Mori M, Nishimura K. Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2010 Jul;54(7):909–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mnfr.200900316>
 79. Palsamy P, Subramanian S. Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2–Keap1 signaling. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2011 Jul;1812(7):719–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443911000639>
 80. Marrelli M, Loizzo MR, Nicoletti M, Menichini F, Conforti F. In vitro investigation of the potential health benefits of wild Mediterranean dietary plants as anti-obesity agents with α -amylase and pancreatic lipase inhibitory activities. *J Sci Food Agric* [Internet]. 2014 Aug;94(11):2217–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.6544>
 81. Oteiza PI, Fraga CG, Mills DA, Taft DH. Flavonoids and the gastrointestinal tract: Local and systemic effects. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2018 Jun;61:41–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299717301590>
 82. Chowdhury S, Ghosh S, Das AK, Sil PC. Ferulic Acid Protects Hyperglycemia-Induced Kidney Damage by Regulating Oxidative Insult, Inflammation and Autophagy. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Feb 5;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2019.00027/full>

83. Adorisio S, Muscari I, Fierabracci A, Thi Thuy T, Marchetti MC, Ayroldi E, et al. Biological effects of bergamot and its potential therapeutic use as an anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer agent. *Pharm Biol* [Internet]. 2023 Dec 31;61(1):639–46. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13880209.2023.2197010>
84. Sadeghi-dehsahraei H, Esmacili Gouvarchin Ghaleh H, Mirnejad R, Parastouei K. The effect of bergamot (*KoksalGarry*) supplementation on lipid profiles: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phyther Res* [Internet]. 2022 Dec 17;36(12):4409–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.7647>
85. Formisano C, Rigano D, Lopatriello A, Sirignano C, Ramaschi G, Arnoldi L, et al. Detailed Phytochemical Characterization of Bergamot Polyphenolic Fraction (BPF) by UPLC-DAD-MS and LC-NMR. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2019 Mar 20;67(11):3159–67. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jafc.8b06591>
86. Mandalari G, Bennett RN, Bisignano G, Saija A, Dugo G, Lo Curto RB, et al. Characterization of Flavonoids and Pectins from Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) Peel, a Major Byproduct of Essential Oil Extraction. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2006 Jan 1;54(1):197–203. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf051847n>
87. Russo M, Arigò A, Calabrò ML, Farnetti S, Mondello L, Dugo P. Bergamot (*Citrus bergamia* Risso) as a source of nutraceuticals: Limonoids and flavonoids. *J Funct Foods* [Internet]. 2016 Jan;20:10–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1756464615005022>
88. Ling Y, Shi Z, Yang X, Cai Z, Wang L, Wu X, et al. Hypolipidemic effect of pure total flavonoids from peel of Citrus (PTFC) on hamsters of hyperlipidemia and its potential mechanism. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020 Feb;130:110786. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556519304486>
89. Visalli G, Ferlazzo N, Cirmi S, Campiglia P, Gangemi S, Pietro A, et al. Bergamot Juice Extract Inhibits Proliferation by Inducing Apoptosis in Human Colon Cancer Cells. *Anticancer Agents Med Chem* [Internet]. 2014 Nov 11;14(10):1402–13. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1871-5206&volume=14&issue=10&spage=1402>
 90. Sommella E, Pepe G, Pagano F, Tenore GC, Dugo P, Manfra M, et al. Ultra high performance liquid chromatography with ion-trap <scp>TOF</scp> - <scp>MS</scp> for the fast characterization of flavonoids in <scp>C</scp> *itrus bergamia* juice. *J Sep Sci* [Internet]. 2013 Oct 28;36(20):3351–5. Available from: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jssc.201300591>
 91. Mollace V, Sacco I, Janda E, Malara C, Ventrice D, Colica C, et al. Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: From animal models to human studies. *Fitoterapia* [Internet]. 2011 Apr;82(3):309–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X10002777>
 92. Rondanelli M, Giacosa A, Morazzoni P, Guido D, Grassi M, Morandi G, et al. MediterrAsian Diet Products That Could Raise HDL-Cholesterol: A Systematic Review. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:1–15. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2025687/>
 93. Moufida S, Marzouk B. Biochemical characterization of blood orange, sweet orange, lemon, bergamot and bitter orange. *Phytochemistry* [Internet]. 2003 Apr;62(8):1283–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942202006313>
 94. La Russa D, Giordano F, Marrone A, Parafati M, Janda E, Pellegrino D. Oxidative Imbalance and Kidney Damage in Cafeteria Diet-Induced Rat

- Model of Metabolic Syndrome: Effect of Bergamot Polyphenolic Fraction. *Antioxidants* [Internet]. 2019 Mar 16;8(3):66. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/8/3/66>
95. Della Vedova L, Gado F, Vieira TA, Grandini NA, Palácio TLN, Siqueira JS, et al. Chemical, Nutritional and Biological Evaluation of a Sustainable and Scalable Complex of Phytochemicals from Bergamot By-Products. *Molecules* [Internet]. 2023 Mar 26;28(7):2964. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/7/2964>
96. Belin MAF, Siqueira JS, Vieira TA, Grandini NA, Palacio TLN, Nakandakare-Maia ET, et al. Bergamot by-product, a source of biogenic amines, reduces hypertension induced by high sugar-fat diet. *Pharmacol Res - Nat Prod* [Internet]. 2024 Mar;2:100022. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2950199724000107>

*Referências segundo Vancouver.

Objetivo

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da Bergamota (*Citrus bergamia*) sobre processos fisiopatológicos envolvidos na doença renal desencadeada pela obesidade.