

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/02/2025.



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

Núbia Alves Grandini

**Efeitos da suplementação de carnosina sobre a
doença hepática gordurosa associada às
alterações metabólicas induzidas por dieta em
ratos**

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(a): Prof. Dr. Fernando Moreto
Coorientador(a): Profa. Dra. Camila Renata Corrêa

**Botucatu
2023**

Núbia Alves Grandini

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE
CARNOSINA SOBRE A DOENÇA HEPÁTICA
GORDUOSA ASSOCIADA ÀS ALTERAÇÕES
METABÓLICAS INDUZIDAS POR DIETA EM
RATOS

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 (a): Prof.Dr. Fernando Moreto
Coorientador(a): Profa.Dra. Camila Renata Corrêa

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Grandini, Núbia Alves.

Efeitos da suplementação de carnosina sobre a doença hepática gordurosa associada às alterações metabólicas induzidas por dieta em ratos / Núbia Alves Grandini. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernando Moreto

Coorientador: Camila Renata Corrêa

Capes: 40105008

1. Carnosina. 2. Dieta. 3. Hepatopatia gordurosa não alcoólica. 4. Obesidade.

Palavras-chave: Carnosina; Dieta hipercalórica; Doença hepática gordurosa associada às alterações ; Obesidade.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, Beto e Nádia, por sempre me ensinarem o valor da educação, por todo apoio e por serem meu alicerce sempre.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Moreto, pela oportunidade, orientação e paciência comigo durante este período.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Camila Renata Corrêa, por toda paciência, disposição, conselhos, apoio e por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa.

Aos meus colegas do Laboratório Redox e Inflamação, por toda ajuda durante este período, em especial a Cristina Schmitt Gregolin, Gabriela Souza Barbosa e Rebeca Mayara Padilha Rego, que me acolheram desde o início da minha jornada no laboratório.

Ao Prof. Dr. Guilherme Ribeiro Romualdo e toda equipe do Laboratório de Carcinogênese Química e Experimental (LCQE), por todo empenho, paciência e auxílio nos experimentos.

A todos os funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX), por todo suporte e por viabilizarem o desenvolvimento deste trabalho.

Aos membros da banca de qualificação, Profa. Dra. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron e Profa. Dra. Jéssica Leite Garcia, por todas as sugestões e considerações importantes para o enriquecimento deste trabalho.

À coordenadora do Programa de Pós-graduação em Patologia, Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva e à secretária deste programa, Vânia do Amaral Soler, por todo auxílio e disposição nestes anos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Processo 131679/2021-0) pela concessão da bolsa de estudo.

Aos meus amigos e familiares, pela compreensão e apoio durante estes anos.

Resumo

A obesidade é um problema de saúde pública que acomete bilhões de pessoas ao redor do mundo. O alto consumo de dietas ricas em açúcar e gordura está relacionado ao desenvolvimento da doença hepática gordurosa associada às alterações metabólicas (MAFLD). A carnosina (CAR) é um dipeptídeo natural, que possui ação antioxidante e anti-inflamatória, e vem sendo estudada para o tratamento e prevenção de doenças. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi verificar os efeitos da suplementação de CAR sobre a MAFLD induzida por dieta em ratos. Foram utilizados 24 ratos *Wistar* machos distribuídos em 2 grupos alimentados com diferentes dietas para indução da MAFLD: normocalórica (n=12) e hipercalórica rica em lipídeos e carboidratos simples (n=12). Após 17 semanas os animais foram redistribuídos em grupos experimentais para avaliação do tratamento (4 semanas): grupo controle com dieta normocalórica (Co, n=6), grupo controle com dieta normocalórica suplementado com CAR (Co+CAR, n=6), grupo MAFLD com dieta hipercalórica (MAFLD, n=6) e grupo MAFLD com dieta hipercalórica suplementado com CAR (MAFLD+CAR, n=6). Os animais receberam água e ração *ad libitum*, e a CAR foi administrada na dose de 250mg/kg/dia, por via intraperitoneal. Os grupos que receberam a dieta hipercalórica também receberam sacarose na água de beber numa concentração de 25%. O grupo MAFLD apresentou maior índice de adiposidade, pressão arterial sistólica, glicemia, IPGTT (*Intraperitoneal Glucose Tolerance Test*), triglicerídeos e colesterol plasmáticos e hepáticos, insulina, HOMA (*Homeostasis Model Assessment*), bem como esteatose hepática, AOPP (*Advanced Oxidation Protein Products*) plasmática e hepática, e menor expressão de PPAR- α (*Peroxisome Proliferator-activated receptor α*) em comparação ao grupo Co. A CAR atenuou os níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos e hepáticos, IPGTT, esteatose hepática, macrófagos CD68+ e AOPP plasmática e hepática, além de aumentar os níveis de colesterol HDL e PPAR- α em comparação ao grupo MAFLD não tratado. A CAR atuou em importantes processos fisiopatológicos da MAFLD, podendo ser um composto terapêutico para o controle da doença.

Palavras-chave: doença hepática gordurosa associada às alterações metabólicas, carnosina, obesidade, dieta hipercalórica.

ABSTRACT

Obesity is a public health problem affecting billions of people worldwide. High consumption of diets high in sugar and fat is related to the development of Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Carnosine (CAR) is a natural dipeptide with antioxidant and anti-inflammatory action and has been studied for treating and preventing diseases. Thus, this work aimed to verify CAR supplementation's effects on MAFLD induced by diet in rats. Twenty-four male Wistar rats were divided into 2 groups fed different diets for MAFLD induction: normocaloric (n=12) and hypercaloric rich in lipids and simple carbohydrates (n=12). After 17 weeks, the animals were redistributed into experimental groups for evaluation of the treatment (4 weeks): control group with normocaloric diet (Co,n=6), control group with normocaloric diet supplemented with CAR (Co+CAR, n=6), MAFLD group with high-calorie diet (MAFLD, n=6) and MAFLD group with a high-calorie diet supplemented with CAR (MAFLD+CAR, n=6). The animals received food and water ad libitum, and CAR was administered at a dose of 250mg/kg/day intraperitoneally. The groups that received the hypercaloric diet also received sucrose in the drinking water at 25%. The MAFLD group had a higher adiposity index, systolic blood pressure, blood glucose, IPGTT (Intraperitoneal Glucose Tolerance Test), plasma and liver triglycerides and cholesterol, insulin, HOMA (Homeostasis Model Assessment), as well as hepatic steatosis, plasma and hepatic AOPP (Advanced Oxidation Protein Products), and lower expression of PPAR- α (Peroxisome Proliferator-activated receptor α) compared to the Co group. CAR attenuated plasma and hepatic triglyceride and cholesterol levels, IPGTT, hepatic steatosis, CD68+ macrophages, and plasma and hepatic AOPP, in addition to increasing HDL cholesterol and PPAR- α levels compared to the untreated MAFLD group. CAR attenuates important pathophysiological processes of MAFLD and may be a therapeutic compound to control the disease.

Keywords: Metabolic-associated fatty liver disease, carnosine, obesity, hypercaloric diet.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Anatomia do fígado.	15
Figura 2. Lóbulo hepático.	16
Figura 3. Progressão da DHGNA.	18
Figura 4. Representação da formação de espécies reativas e do sistema de defesa antioxidante.	21
Figura 5. Estrutura química da Carnosina e suas variantes naturais.	23
Figura 6. Síntese endógena de Carnosina.	24
Figura 7. Representação esquemática do protocolo experimental.	42
Figura 8. Caracterização Nutricional.....	47
Figura 9. Níveis de Pressão Arterial Sistólica.....	48
Figura 10. Teste de Tolerância à Glicose Intraperitoneal (IPGTT).	51
Figura 11. Determinação de esteatose hepática por parâmetros histológicos.	52
Figura 12. Efeitos da suplementação de CAR na densidade de macrófagos CD68+.	53
Figura 13. Marcador de Estresse Oxidativo - AOPP.	54
Figura 14. Níveis hepáticos de Triglicerídeos e Colesterol.....	55
Figura 15. Expressão gênica do PPAR- α no tecido hepático.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características de Peso e Obesidade.....	48
Tabela 2. Marcadores Bioquímicos e Hormonais.	49
Tabela 3. Marcadores do Metabolismo de Lipídios e Glicose.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

4-HNE	4-hidroxinonenal
AGE	<i>Advanced Glycation End-products</i>
AGL	Ácido Graxo Livre
ALE	<i>Advanced Lipoxidation End-products</i>
ALT	Alanina Aminotransferase
AOPP	<i>Advanced Oxidation Protein Products</i>
ARE	<i>Antioxidant Response Element</i>
AST	Aspartato Aminotransferase
AUC	<i>Area Under the Curve</i>
CAR	Carnosina
CAT	Catalase
cDNA	Ácido dextrorribonucleico complementar
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
ChREBP	<i>Carbohydrate Reponse Element-binding Protein</i>
CN1	Carnosinase-1
CN2	Carnosinase-2
DAB	3'3-diaminobenzidina
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa não Alcolica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	<i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
EHNA	Esteatohepatite não Alcolica
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
GLUT2	<i>Glucose Transporter 2</i>

GPX	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione Reduzida
GSR	Glutathione Redutase
GSSG	Glutathione Oxidada
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de Hidrogênio
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HE	Hematoxilina & Eosina
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HOMA	<i>Homeostasis Model Assessment</i>
HRP	<i>Horseradish Peroxidase</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IPGTT	<i>Intraperitoneal Glucose Tolerance Test</i>
KI	Iodeto de Potássio
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MAFLD	<i>Metabolic-associated Fatty Liver Disease</i>
MDA	Malondialdeído
MIF	<i>Macrophage Migration Inhibitory Factor</i>
NaCl	Cloreto de sódio
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NAFLD	<i>Non-alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAS	<i>NAFLD Activity Score</i>
NASH	<i>Non-alcoholic Steatohepatitis</i>
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>

NO-	Óxido Nítrico
Nrf-2	Fator Nuclear-E2 Relacionado ao Fator 2
O ₂ ⁻	Superóxido
OH•	Radical Hidroxil
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PBS	<i>Phosphate-buffered Saline</i>
PCR	Proteína C reativa
PEPT	<i>Peptide Transporter</i>
PHT	<i>Peptide/histidine Transporter</i>
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-activated Receptor</i>
RI	Resistência à Insulina
RNA	Ácido Ribonucleico
SM	Síndrome Metabólica
SOD	Superóxido Dismutase
SREPB1c	<i>Sterol Regulatory Element-binding Protein 1c</i>
TGF-β	Fator de Crescimento Transformador-β
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-α
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

SUMÁRIO

CAPÍTULO I – Revisão de Literatura

1. Obesidade.....	13
2. O Fígado: morfologia e funções	15
3. Doença Hepática Gordurosa Associada às Alterações Metabólicas ...	18
4. Carnosina	23
5. Justificativa e Hipótese	27
6. Objetivos.....	28
6.1. Objetivo Geral	28
6.2. Objetivos Específicos.....	28
Referências Bibliográficas	28

CAPÍTULO II – Artigo científico

Efeitos da suplementação de carnosina sobre pilares fisiopatológicos da doença hepática gordurosa associada às alterações metabólicas induzida em ratos por dieta	37
Conclusão	76
Anexo 1	78
Anexo 2	79

Referências Bibliográficas

1. Ferreira AP de S, Szwarcwald CL, Damacena GN. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Rev Bras Epidemiol. 2019;22(328):e190024.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2019 - Atenção Primária à Saúde e Informações Antropométricas [Internet]. 2020. 70 p. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>
3. World Health Organization W. Obesity and overweight [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. Mapa da Obesidade - Abeso [Internet]. Available from: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
5. Brasil M da S. Vigitel Brasil 2021 Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico. 1st ed. Brasília/DF; 2022. 131 p.
6. Kant AK, Whitley MI, Graubard BI. Away from home meals: associations with biomarkers of chronic disease and dietary intake in American adults, NHANES 2005–2010. Int J Obes [Internet]. 2015 May 16;39(5):820–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/ijo2014183>
7. Duffey KJ, Gordon-Larsen P, Steffen LM, Jacobs DR, Popkin BM. Regular Consumption from Fast Food Establishments Relative to Other Restaurants Is Differentially Associated with Metabolic Outcomes in Young Adults. J Nutr [Internet]. 2009 Nov 1;139(11):2113–8. Available

from: <https://academic.oup.com/jn/article/139/11/2113/4751054>

8. Francisqueti FV, Nascimento AF do, Correa CR. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire*. 2015;40(1):81–9.
9. Costa dos SC, Machado SP, Nogueira VC, Sampaio HA de C, Farias B de O, Vieira LCO. The dietary inflammatory factor is directly related to anthropometric indicators of obesity in workers of a metallurgical industry. *Nutr Clin y Diet Hosp*. 2019;39(3):22–9.
10. Cristo JVM, Silva FS da, Serique MS, Lobato MYF, Silva FP, Parente F de S, et al. Isolamento social em tempos de pandemia do COVID-19 e sua relação com a obesidade. *Res Soc Dev*. 2021;10(14):e537101422416.
11. Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue. *Gac Med Mex*. 2020;156(2):142–9.
12. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson P-A, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* [Internet]. 2006 Jul 5;20(9):1540–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.05-5678fje>
13. Goossens GH, Blaak EE. Adipose Tissue Dysfunction and Impaired Metabolic Health in Human Obesity: A Matter of Oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2015 Apr 24;6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2015.00055/abstract>
14. Hintze KJ, Benninghoff AD, Cho CE, Ward RE. Modeling the Western Diet for Preclinical Investigations. *Adv Nutr* [Internet]. 2018 May 1;9(3):263–71. Available from: <https://academic.oup.com/advances/article/9/3/263/4964949>
15. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jun 14;36(6):1470–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgh.15363>
16. Eslam M, Sanyal AJ, George J, Sanyal A, Neuschwander-Tetri B, Tiribelli C, et al. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508520301712>
17. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84.
18. Ragavan S, Muraleedharan A, Bage NN, Devi R. A comprehensive study and extensive review of morphological variations of liver with new insights. *Surg Radiol Anat* [Internet]. 2022;44(3):455–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00276-022-02883-1>

19. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 10th ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004. 488 p.
20. Quiñones-rodríguez JI, Amador R, Silvestrini I. A Comprehensive View into a Novel, Accessory Liver Lobe. *Int J Anat Var*. 2021;14(7):111–3.
21. Netter FH. *Atlas de Anatomia Humana*. 2 ed. Porto Alegre: Editora Artmed; 2000.
22. Arias IM, Alter HJ, Boyer JL, Cohen DE, Shafritz DA, Thorgeirsson SS, et al. *The Liver: Biology and Pathobiology*. 6th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2020. 1144 p.
23. Vdovíaková K, Vdovíaková K, Petrovová E, Krešáková L, Maloveská M, Teleky J, et al. Importance Rat Liver Morphology and Vasculature in Surgical Research. *Med Sci Monit [Internet]*. 2016 Dec 2;22:4716–28. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/899129>
24. Covelli V. Guide to the Necropsy of the Mouse [Internet]. ENEA, Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Develo. Available from: http://www.pathbase.net/Necropsy_of_the_Mouse/printable.php
25. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2017;14(7):397–411. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
26. Friedman SL. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol Rev [Internet]*. 2008 Jan;88(1):125–72. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00013.2007>
27. Servier. Servier Medical Art [Internet]. Available from: <https://smart.servier.com/>
28. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New Insights into Functional Aspects of Liver Morphology. *Toxicol Pathol*. 2005;33:27–34.
29. Dooley JS, Lok AS, Garcia-Tsao G, Pinzani M. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. 13th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2018. 832 p.
30. Campbell I. Liver : metabolic functions. *Anaesth INTENSIVE CARE Med*. 2006;7(2):51–4.
31. Devlin TM. *Manual de bioquímica: com correlações clínicas*. 7th ed. São Paulo: Editora Blucher; 2011. 1292 p.
32. Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep [Internet]*. 2016 Dec 1;36(6). Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/36/6/e00416/56473/Liver-glucose-metabolism-in-humans>
33. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Princípios de Bioquímica*. 3rd ed. São

Paulo: Sarvier; 2002. 975 p.

34. Costa MR, Garcia JL, Silva CCV de A, Ferron AJT, Francisqueti-Ferron FV, Hasimoto FK, et al. Lycopene modulates pathophysiological processes of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *Antioxidants*. 2019;8(8):1–17.
35. Yang X, Gonzalez FJ, Huang M, Bi H. Nuclear receptors and non-alcoholic fatty liver disease: An update. *Liver Res* [Internet]. 2020;4(2):88–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.livres.2020.03.001>
36. Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, Tanaka N. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-null mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6).
37. Bilson J, Sethi JK, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A multi-system disease influenced by ageing and sex, and affected by adipose tissue and intestinal function. *Proc Nutr Soc*. 2021;146–61.
38. Zhou XD, Cai J, Targher G, Byrne CD, Shapiro MD, Sung KC, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022;21(1):1–17. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01697-0>
39. Wong VWS, Lazarus J V. Prognosis of MAFLD vs. NAFLD and implications for a nomenclature change. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75(6):1267–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.020>
40. Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology* [Internet]. 1998 Apr;114(4):842–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508598705992>
41. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* [Internet]. 2016 Aug;65(8):1038–48. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049515003832>
42. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19.
43. Rives C, Fougerat A, Ellero-simatos S, Loiseau N, Guillou H, Gamet-Payraastre L, et al. Oxidative Stress in NAFLD : Role of Nutrients and Food Contaminants. *Biomolecules*. 2020;10(12).
44. Chen Z, Tian R, She Z, Cai J, Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2020;152:116–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.025>
45. Gonzalez A, Huerta-salgado C, Orozco-aguilar J, Aguirre F, Tacchi F, Simon F, et al. Role of Oxidative Stress in Hepatic and Extrahepatic

- Dysfunctions during Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020.
46. 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>
 47. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2021 Sep 30;20(9):689–709. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00233-1>
 48. Gabbia D, Cannella L, Martin S De. The Role of Oxidative Stress in NAFLD – NASH – HCC Transition — Focus on NADPH Oxidases. *Biomedicines*. 2021;9(687):1–14.
 49. Bayarsaikhan G, Bayarsaikhan D, Lee J, Lee B. Targeting Scavenger Receptors in Inflammatory Disorders and Oxidative Stress. *Antioxidants*. 2022;11(5):1–21.
 50. Hong T, Chen Y, Li X, Lu Y. The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;
 51. Arroyave-ospina JC, Wu Z, Geng Y, Moshage H. Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease : Implications for Prevention and Therapy. *Antioxidants*. 2021;10(174):1–24.
 52. Pafili K, Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab*. 2021;50(November 2020):1–20.
 53. Brunt EM, Wong VWS, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(December):1–22.
 54. Takaki A, Kawai D, Yamamoto K. Molecular Mechanisms and New Treatment Strategies for Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2014 Apr 29;15(5):7352–79. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/15/5/7352>
 55. Im YR, Hunter H, Gracia Hahn D, Duret A, Cheah Q, Dong J, et al. A Systematic Review of Animal Models of NAFLD Finds High-Fat, High-Fructose Diets Most Closely Resemble Human NAFLD. *Hepatology* [Internet]. 2021 Oct 17;74(4):1884–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.31897>
 56. Asgharpour A, Cazanave SC, Pacana T, Seneshaw M, Vincent R, Banini BA, et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2016 Sep;65(3):579–88. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827816301908>

57. Dowman JK, Hopkins LJ, Reynolds GM, Nikolaou N, Armstrong MJ, Shaw JC, et al. Development of Hepatocellular Carcinoma in a Murine Model of Nonalcoholic Steatohepatitis Induced by Use of a High-Fat/Fructose Diet and Sedentary Lifestyle. *Am J Pathol* [Internet]. 2014 May;184(5):1550–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944014001096>
58. Salvoza N, Giraudi PJ, Tiribelli C, Rosso N. Natural Compounds for Counteracting Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Advantages and Limitations of the Suggested Candidates. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5).
59. Zhang C, Yang M. Current options and future directions for nafld and nash treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14).
60. Nassir F. NAFLD: Mechanisms, Treatments, and Biomarkers. *Biomolecules*. 2022;12(6).
61. Jukić I, Kolobarić N, Stupin A, Matić A, Kozina N, Mihaljević Z, et al. Carnosine, small but mighty—prospect of use as functional ingredient for functional food formulation. *Antioxidants*. 2021;10(7).
62. Boldyrev AA, Aldini G, Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1803–45.
63. Xing L, Chee ME, Zhang H, Zhang W, Mine Y. Carnosine—a natural bioactive dipeptide: bioaccessibility, bioavailability and health benefits. *J Food Bioact*. 2019;5:8–17.
64. Artioli GG, Sale C, Jones RL. Carnosine in health and disease. *Eur J Sport Sci*. 2019;19(1):30–9.
65. Brosnan ME, Brosnan JT. Histidine Metabolism and Function. *J Nutr* [Internet]. 2020 Oct 1;150(Supplement_1):2570S-2575S. Available from: https://academic.oup.com/jn/article/150/Supplement_1/2570S/5913284
66. Caruso G. Unveiling the Hidden Therapeutic Potential of Carnosine, a Molecule with a Multimodal Mechanism of Action: A Position Paper. *Molecules* [Internet]. 2022 May 20;27(10):3303. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/10/3303>
67. Lopachev A V, Abaimov DA, Filimonov IS, Kulichenkova KN, Fedorova TN. An assessment of the transport mechanism and intraneuronal stability of L-carnosine. *Amino Acids* [Internet]. 2022;54(8):1115–22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03094-5>
68. Wang X, Chen Y, Wang Y, Wang B, Zhang J, Jian X. Expression, Regulation, and Role of an Oligopeptide Transporter: PEPT1 in Tumors. *Curr Med Chem*. 2022;29(2):1596–605.
69. Perim P, Marticorena FM, Ribeiro F, Barreto G, Gobbi N, Kerkicks C, et al. Can the Skeletal Muscle Carnosine Response to Beta-Alanine Supplementation Be Optimized? *Front Nutr*. 2019;6:1–10.
70. Saunders B, De Salles Painelli V, De Oliveira LF, Da Eira Silva V, Da Silva RP, Riani L, et al. Twenty-four Weeks of β -Alanine Supplementation on Carnosine Content, Related Genes, and Exercise. *Med Sci Sports*

Exerc. 2017;49(5):896–906.

71. Matthews JJ, Artioli GG, Turner MD, Sale C. The Physiological Roles of Carnosine and β -Alanine in Exercising Human Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(10):2098–108.
72. Wu G. Important roles of dietary taurine , creatine , carnosine , anserine and 4 - hydroxyproline in human nutrition and health [Internet]. Vol. 52, *Amino Acids*. Springer Vienna; 2020. 329–360 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00726-020-02823-6>
73. Solana-manrique C, Sanz FJ, Martínez-Carrión G, Paricio N. Antioxidant and Neuroprotective Effects of Carnosine: Therapeutic Implications in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants.* 2022;11:1–17.
74. Bermúdez M-L, Seroogy KB, Genter MB. Evaluation of Carnosine Intervention in the Thy1-aSyn Mouse Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience* [Internet]. 2019 Jul;411:270–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452219303495>
75. Ihara H, Kakihana Y, Yamakage A, Kai K, Shibata T, Nishida M, et al. 2-Oxo-histidine-containing dipeptides are functional oxidation products. *J Biol Chem* [Internet]. 2019;294(4):1279–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.RA118.006111>
76. Carroll L, Karton A, Radom L, Davies MJ, Pattison DI. Carnosine and Carcinine Derivatives Rapidly React with Hypochlorous Acid to Form Chloramines and Dichloramines. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2019 Mar 18;32(3):513–25. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.8b00363>
77. Aldini G, de Courten B, Regazzoni L, Gilardoni E, Ferrario G, Baron G, et al. Understanding the antioxidant and carbonyl sequestering activity of carnosine: direct and indirect mechanisms. *Free Radic Res* [Internet]. 2021;55(4):321–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1856830>
78. Zhao K, Li Y, Wang Z, Han N, Wang Y. Carnosine Protects Mouse Podocytes from High Glucose Induced Apoptosis through PI3K/AKT and Nrf2 Pathways. *Biomed Res Int* [Internet]. 2019 May 28;2019:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/4348973/>
79. Chmielewska K, Dzierzbicka K, Inkielewicz-Stępnia I, Przybyłowska M. Therapeutic Potential of Carnosine and Its Derivatives in the Treatment of Human Diseases. *Chem Res Toxicol* [Internet]. 2020 Jul 20;33(7):1561–78. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.chemrestox.0c00010>
80. Zhao J, Posa DK, Kumar V, Hoetker D, Kumar A, Ganesan S, et al. Carnosine protects cardiac myocytes against lipid peroxidation products. *Amino Acids* [Internet]. 2019 Jan 17;51(1):123–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00726-018-2676-6>
81. Albrecht T, Schilperoort M, Zhang S, Braun JD, Qiu J, Rodriguez A, et al. Carnosine Attenuates the Development of both Type 2 Diabetes and

- Diabetic Nephropathy in BTBR ob/ob Mice. *Sci Rep* [Internet]. 2017 Apr 10;7(1):44492. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep44492>
82. Al-Sawalha NA, Alshogran OY, Awawdeh MS, Almomani BA. The effects of L-Carnosine on development of metabolic syndrome in rats. *Life Sci*. 2019;237(September).
 83. Mong MC, Chao CY, Yin MC. Histidine and carnosine alleviated hepatic steatosis in mice consumed high saturated fat diet. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2011;653(1–3):82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.12.001>
 84. Schwank-Xu C, Forsberg E, Bentinger M, Zhao A, Ansurudeen I, Dallner G, et al. L-Carnosine Stimulation of Coenzyme Q10 Biosynthesis Promotes Improved Mitochondrial Function and Decreases Hepatic Steatosis in Diabetic Conditions. *Antioxidants* [Internet]. 2021 May 17;10(5):793. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/5/793>

Conclusão

Em resumo, este estudo demonstrou que a dieta rica em açúcar e gordura induziu a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, resistência à insulina, intolerância a glicose, estresse oxidativo, esteatose hepática, bem como apresentou alterações nos níveis de triglicerídeos e colesterol hepáticos, e na expressão de PPAR- α . Em contrapartida, a CAR foi capaz de atenuar os níveis de IPGTT, triglicerídeos plasmáticos e hepáticos, colesterol hepático, como também melhorar os níveis de colesterol HDL, esteatose hepática, macrófagos CD68, estresse oxidativo e expressão de PPAR- α . Dessa forma, podemos concluir que a CAR demonstrou ser uma alternativa terapêutica para as doenças relacionadas a obesidade, como a MAFLD.