RESSALVA

Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
07/07/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA (FMVA) – CÂMPUS DE ARAÇATUBA

MURILO CATELANI FERRAZ

INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO NA ETIOPATOGENIA DA DOENÇA HEPÁTICA E RESISTÊNCIA À INSULINA EM RATOS WISTAR OBESOS

Araçatuba
2026

MURILO CATELANI FERRAZ

INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO NA ETIOPATOGENIA DA DOENÇA HEPÁTICA E RESISTÊNCIA À INSULINA EM RATOS WISTAR OBESOS

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Área de concentração: Fisiopatologia Médica e Cirúrgica.

Orientador**:** Prof. Dr. Paulo César Ciarlini

Araçatuba

2026

F381i

Ferraz, Murilo Catelani
Inflamação e estresse oxidativo na etiopatogenia da doença hepática e resistência à insulina em ratos Wistar obesos / Murilo Catelani Ferraz. -- Araçatuba, 2026
58 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba
Orientador: Paulo César Ciarlini

1. Citocinas. 2. Peroxidação de lipídeos. 3. Erva-mate. 4. Metabolismo energético. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araçatuba

ATA Nº 137

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MURILO CATELANI FERRAZ, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 07 de julho de 2026, às 8h30min, no(a) Sala n.º 02 da Central de Salas de Aula da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba - UNESP, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MURILO CATELANI FERRAZ, intitulada "Inflamação e estresse oxidativo na etiopatogenia da doença hepática e resistência à insulina em ratos Wistar obesos". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO CÉSAR CIARLINI (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / UNESP / Câmpus de Araçatuba - FMVA, Prof. Dr. ANTONIO HERNANDES CHAVES NETO (Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Básicas / UNESP / Câmpus de Araçatuba - FOA, Dra. RAFAELA BEATRIZ PINTOR TORRECILHA (Participação Presencial) do(a) Doutora em Medicina Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias - Câmpus de Jaboticabal/UNESP, Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO CÉSAR CIARLINI

CONFERE COM O ORIGINAL
Seção Técnica de Pós-Graduação
07 JUL. 2026
LUCILA MAKO KAVANO
Supervisora Técnico de Seção

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2019/22881-5.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, na pessoa do diretor da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba Prof. Dr. Cecílio Viega Soares Filho, por todo auxílio prestado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo César Ciarlini, por toda dedicação, paciência, amizade e ensinamentos.

Aos professores e doutores Antônio Hernandes Chaves Neto e Rafaela Beatriz Pintor Torrecilha pela presença na banca examinadora, ensinamentos e contribuições para este trabalho.

À Profª Drª Alda Izabel de Souza e À Profª. Drª. Suely Regina Mogami Bomfim por serem parte importante da minha formação como profissional e ser humano.

Á minha família, pelas lições e suporte até aqui.

Ao meu irmão e amigos, por todo o apoio incondicional, palavras de incentivo e anseios que compartilhamos sobre o futuro.

Ao grupo de pesquisa do Laboratório Clínico Veterinário - FMVA/UNESP pelos longos dias de trabalho, dedicação e amizade.

A todos meu sincero e profundo obrigado!

RESUMO

A obesidade é um distúrbio nutricional de importância crescente para a saúde mundial, consistindo em um fator predisponente para diversas comorbidades. Este estudo experimental, randomizado e cego, teve como objetivo investigar a contribuição da inflamação e estresse oxidativo na etiopatogenia da lesão hepática e resistência à insulina em ratos Wistar obesos. Também avaliamos se estes mecanismos poderiam ser atenuados pelo consumo de chá mate *in natura* ou descafeinado. Noventa animais foram distribuídos em seis grupos e acompanhados por 120 dias. A ingestão de refrigerante promoveu obesidade, evidenciada pelo aumento do peso e índices de Lee e massa corporal. Os animais obesos apresentaram elevação significativa das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-α, IL-1 e haptoglobina, sem incremento proporcional da citocina anti-inflamatória IL-10, caracterizando desregulação da resposta imune. Concomitantemente, observou-se aumento da peroxidação lipídica, indicando intensificação do dano oxidativo sistêmico. A interação entre inflamação, estresse oxidativo e lesão hepática foi evidenciada pela correlação positiva entre ALT, TNF-α e TBARs. Apesar dessas alterações, os marcadores de função do órgão permaneceram dentro da normalidade, sugerindo comprometimento estrutural inicial sem prejuízo funcional significativo. No âmbito metabólico, os animais obesos apresentaram hiperinsulinemia, hiperleptinemia e dislipidemia, indicando redução da sensibilidade à insulina com manutenção compensatória da glicemia. Adicionalmente, identificamos correlação positiva entre TBARs e leptina e negativa entre este marcador de peroxidação lipídica e IL-1. Concluímos que a obesidade induz um estado crônico de inflamação sistêmica e desequilíbrio oxidativo que desempenham papel central na etiopatogenia das complicações hepáticas e metabólicas associadas à adiposidade. O consumo de chá mate *in natura* ou descafeinado foi capaz de reduzir as concentrações de TNF-α, leptina e atividade de ALT no plasma de ratos obesos. Adicionalmente, sua formulação com cafeína demonstrou maior efeito anti-inflamatório ao não reduzir os níveis plasmáticos de IL-1 e IL-6 na mesma população.

Palavras-chave: citocinas; peroxidação de lipídeos; erva-mate; metabolismo energético.

ABSTRACT

Obesity is a nutritional disorder of increasing importance to global health and constitutes a predisposing factor for several comorbidities. This randomized, blinded experimental study aimed to investigate the contribution of inflammation and oxidative stress to the etiopathogenesis of liver injury and insulin resistance in obese Wistar rats. We also evaluated whether these mechanisms could be attenuated by the consumption of in natura or decaffeinated yerba mate tea. Ninety animals were distributed into six groups and monitored for 120 days. Soft drink intake promoted obesity, as evidenced by increased body weight and Lee index and body mass values. Obese animals showed a significant increase in plasma concentrations of pro-inflammatory cytokines, such as TNF-α, IL-1, and haptoglobin, without a proportional rise in the anti-inflammatory cytokine IL-10, indicating dysregulation of the immune response. Concomitantly, an increase in lipid peroxidation was observed, indicating intensified systemic oxidative damage. The interaction among inflammation, oxidative stress, and liver injury was demonstrated by the positive correlation between ALT, TNF-α, and TBARs. Despite these alterations, organ function markers remained within normal ranges, suggesting early structural impairment without significant functional loss. Metabolically, obese animals exhibited hyperinsulinemia, hyperleptinemia, and dyslipidemia, indicating reduced insulin sensitivity with compensatory maintenance of glycemia. Additionally, we identified a positive correlation between TBARs and leptin and a negative correlation between this lipid peroxidation marker and IL-1. We conclude that obesity induces a chronic state of systemic inflammation and oxidative imbalance that plays a central role in the etiopathogenesis of hepatic and metabolic complications associated with adiposity. The consumption of yerba mate tea, either natural or decaffeinated, was able to reduce plasma concentrations of TNF-α, leptin, and ALT activity in obese rats. Additionally, its caffeinated formulation demonstrated a greater anti-inflammatory effect by not reducing plasma levels of IL-1 and IL-6 in the same population.

Keywords: cytokines; lipid peroxidation; yerba mate; energy metabolism.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CD	Chá mate descafeinado
CI	Chá mate *in natura*
CRP	Proteína C reativa
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama-glutamiltransferase
GLUT4	Transportador de glicose 4
GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa reduzida
HOMA-IR	Modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina
IL	Índice de Lee
IL-1, 3, 4, 6, 7 ou 10	Interleucinas 1, 3, 4, 6, 7 ou 10
IMC	Índice de massa corporal
Ms 1 e 2	Macrófagos tipo 1 e 2
MDA	Malondialdeído
MAPK	Proteína quinase ativada por mitogênio
NFk- β	Fator nuclear kappa beta
Nrf2	Fator 2 relacionado ao eritrócito
PKC	Proteína quinase C
SOD	Superóxido dismutase
TAS	Capacidade antioxidante total
TBARs	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
TLR4	Receptor toll-like 4
TNF-α	Fator de necrose tumoral
TOS	Concentração total de oxidantes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11
2 REVISÃO SISTEMÁTICA 13
2.1 INTRODUÇÃO 13
2.2 MATERIAL E MÉTODOS 14
2.2.1 Seleção das bases de dados 14
2.2.2 Estratégia de busca 15
2.2.3 Critérios de inclusão 16
2.2.4 Avaliação qualitativa 17
2.2.5 Extração de dados 18
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO 19
2.3.1 O estresse oxidativo decorrente da obesidade contribui para doença hepática e distúrbios do metabolismo energético em ratos? 19
2.3.2 A inflamação decorrente da obesidade contribui para doença hepática e distúrbios do metabolismo energético em ratos? 25
2.4 CONCLUSÃO 27
3 METODOLOGIA 28
3.1 SELEÇÃO E MANUTENÇÃO DOS ANIMAIS 28
3.2 DELINEAMENTO 28
3.3 DIMENSIONAMENTO AMOSTRAL, RANDOMIZAÇÃO, MASCARAMENTO E CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 29
3.4 OBTENÇÃO, CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E PREPARO DO CHÁ MATE 29
3.5 ÍNDICES DE LEE (IL) E MASSA CORPORAL (IMC) 30
3.6 COLHEITA E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS 30
3.7 ANÁLISES LABORATORIAIS 30
3.7.1 Perfil hematológico 30
3.7.2 Perfil bioquímico plasmático e avaliação hepatobiliar 30
3.7.3 Avaliação da resposta inflamatória 31
3.7.4 Avaliação do metabolismo energético e lipídico 31
3.7.5 Avaliação do estresse oxidativo sistêmico 31
3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA 32
4 RESULTADOS 33

4.1 OBESIDADE POR CONSUMO DE REFRIGERANTE....33
4.2 AUMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EM RATOS WISTAR COM OBESIDADE....33
4.3 LESÃO E FUNÇÃO HEPÁTICA EM RATOS WISTAR COM OBESIDADE....35
4.4 CORRELAÇÃO ENTRE LESÃO HEPÁTICA, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO SISTÊMICO EM RATOS OBESOS....36
4.5 AVALIAÇÃO DO METABOLISMO ENERGÉTICO E LIPÍDICO EM RATOS WISTAR COM OBESIDADE....38
5 DISCUSSÃO....41
REFERÊNCIAS....45
ANEXO A – CERTIFICADO DO COMITÊ DE ÉTICA....58

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um distúrbio nutricional de importância mundial para a saúde de diferentes espécies e está associada ao estabelecimento de inúmeras comorbidades (1, 2). O desbalanço energético causado pelo sedentarismo e a crescente inclusão de alimentos hipercalóricos na dieta constitui a principal causa para o aumento de sua incidência (3, 4).

O refrigerante representa um importante componente na dieta de cafeteria humana e contribui significativamente para o ganho de peso, inclusive em modelos animais (5). Para auxiliar no controle da obesidade, cresce o interesse por alternativas fitoterápicas, consideradas mais seguras que termogênicos sintéticos (6). Entre elas, destaca-se o chá mate, tradicional na América do Sul e rico em compostos bioativos com efeitos antioxidantes e moduladores do metabolismo lipídico (7).

No âmbito experimental, a obesidade induzida em ratos é considerada adequada para o estudo do comportamento nutricional humano devido às semelhanças entre os hábitos alimentares que as duas espécies apresentam (8). Nosso grupo de pesquisa já comprovou correlação positiva entre os aumentos do índice de massa corporal, de oxidantes plasmáticos e da peroxidação lipídica em ratos obesos que consumiram refrigerante (9). Como consequência da oxidação excessiva de ácidos graxos da dieta, existe uma maior liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) que pode resultar em dano celular e estímulo para liberação de mediadores inflamatórios em diferentes tecidos (10). Desse modo, a obesidade é caracterizada como uma doença inflamatória crônica e pró-oxidativa (11).

Existem relatos em humanos e roedores de que, em condições de balanço energético positivo, o tecido adiposo branco contribui para o criação de um ambiente inflamatório de baixo grau, com aumento da resposta imune e infiltração de neutrófilos, macrófagos e células T (12, 13). Os adipócitos, além de sua participação no metabolismo energético, apresentam função endócrina a partir da produção de moléculas bioativas chamadas de adipocinas que favorecem o desenvolvimento de hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias (14, 15). Dentre os principais exemplos de adipocinas estão a interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral (TNF-α), a leptina e a adiponectina (16). Nesse mesmo contexto, é crescente o número de evidências que sugerem um papel importante da desregulação do sistema imunológico na resistência à insulina mediada pelo acúmulo de gordura (17).

A obesidade é um fator predisponente para a progressão da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) em humanos (18). A prevalência desta hepatopatia é de 30% nos países desenvolvidos e quase 10% nos em desenvolvimento, tornando a DHGNA um dos distúrbios metabólicos mais comuns globalmente (19). No estado atual da arte, é teorizado que o acúmulo de ácidos graxos nos hepatócitos é um fator predisponente para a ocorrência de esteatose hepática e hiperinsulinemia (20, 21). Resultados referentes a seus efeitos na função e morfologia dos hepatócitos, no entanto, se apresentam conflitantes e inconclusivos. Ademais, o mecanismo fundamental pelo qual a obesidade provoca enfermidades secundárias ainda não é bem compreendido.

Neste cenário, realizamos uma revisão sistemática e estudo experimental, randomizado e cego com o objetivo de investigar a hipótese de que os aumentos da resposta inflamatória e estresse oxidativo sistêmico resultantes do acúmulo de gordura contribuem para o desenvolvimento de doença hepática e distúrbios no metabolismo energético e lipídico em ratos Wistar. Tendo em vista que nosso grupo de pesquisa já comprovou efeito termogênico e antioxidante do chá mate *in natura* (CI) e descafeínado (CD) (7), também buscamos avaliar o potencial anti-inflamatório e hepatoprotetor das duas apresentações desta erva em ratos obesos.

Acreditamos que este trabalho contribuirá para melhor elucidação da etiopatogenia de importantes doenças metabólicas decorrentes da obesidade e orientará futuras pesquisas sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1 BLAND, I. M.; GUTHRIE-JONES, A.; TAYLOR, R. D.; HILL, J. Dog obesity: owner attitudes and behaviour. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 92, n. 4, p. 333-340, 2009. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2009.08.016.

2 TRUNOVA, V. A.; SIDORINA, A.; ZVEREVA, V.; CHURIN, B.; STARKOVA, E.; SOROKOLETOV, D. S. Content of bioelements in the lungs and liver in rats with alimentary obesity. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Stuttgart, v. 33, p. 95-99, 2016. DOI: 10.1016/j.jtemb.2015.08.005.

3 NIELSEN, S. J.; POPKIN, B. M. Changes in beverage intake between 1977 and 2001. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 27, n. 3, p. 205-210, 2004. DOI: 10.1016/j.amepre.2004.05.005.

4 SWINBURN, B. A.; CATERSON, I.; SEIDELL, J. C.; JAMES, W. P. T. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 7, n. 1A, p. 123-146, 2004. DOI: 10.1079/phn2003585.

5 SAMPEY, B. P.; VANHOOSE, A. M.; WINFIELD, H. M.; FREEMERMAN, A. J.; MUEHLBAUER, M. J.; FUEGER, P. T.; NEWGARD, C. B.; MAKOWSKI, L. Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity**, Silver Spring, v. 19, n. 6, p. 1109-1117, 2011. DOI: 10.1038/oby.2011.18.

6 BERNARDI, M. M.; SPINOSA, H. S.; RICCI, E. L.; REIS-SILVA, T. M. Pre-clinical study of an antiobesity herbal medicine, Pholia Negra, in male and female rats fed with high-fat diet: comparison with sibutramine. **Journal of Health and Science Institute = Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 406-410, 2012.

7 GAMBERO, A.; RIBEIRO, M. L. The positive effects of yerba mate (*Ilex paraguariensis*) in obesity. **Nutrients**, Basel, v. 7, n. 2, p. 730-750, 2015. DOI: 10.3390/nu7020730.

8 GRUBBEN, M. J.; BOERS, G. H.; BLOM, H. J.; BROEKHUIZEN, R.; JONG, R.; VAN RIJT, L.; RUIJTER, E.; SWINKELS, D. W.; NAGENGAST, F. M.; KATAN, M. B. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 71, n. 2, p. 480-484, 2000. DOI: 10.1093/ajcn/71.2.480.

9 PEREIRA, A. A. F. **Uso do chá mate (*Ilex paraguariensis*) descafeinado na prevenção do dano oxidativo e das alterações ósseas em ratos Wistar obesos**. 2021. 96 f. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, 2021.

10 HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disordes. **Nature**, London, v. 444, p. 860-870, 2006. DOI: 10.1038/nature05485.

11 LÓPEZ-DORMENÉCH, S.; BAÑULS, C.; DÍAZ-MORALES, N.; ESCRIBANO-LÓPEZ, I.; MORILLAS, C.; VESES, S.; ORDEN, S.; ÁLVAREZ, A.; VICTOR, V. M.; HERNÁNDEZ-MIJARES, A.; ROCHA, M. Obesity impairs leukocyte-endothelium cell interactions and oxidative stress in humans. **European Journal of Clinical Investigation**, Oxford, v. 48, n. 8, art. e12985, p. 1-10, 2019. DOI: 10.1111/eci.12985.

12 CZECH, M. P. Macrophages dispose of catecholamines in adipose tissue. **Nature Medicine**, New York, v. 23, n. 11, p. 1255-1257, 2017. DOI: 10.1038/nm.4440.

13 CZECH, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature Medicine**, New York, v. 23, n. 1, p. 1255-1257, 2017. DOI: 10.1038/nm.4350.

14 KELLY, A. S.; METZIG, A. M.; SCHWARZENBERG, S. J.; NORRIS, A. L.; FOX, C. K.; STEINBERGER, J. Hyperleptinemia and hypoadiponectinemia in extreme pediatric obesity. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, Larchmont, v. 10, n. 2, p. 123-127, 2012. DOI: 10.1089/met.2011.0086.

15 NORRIS, A. L.; STEINBERGER, J.; STEFFEN, L. M.; METZIG, A. M.; SCHWARZENBERG, S. J.; KELLY, A. S. Circulating oxidized LDL and inflammation in extreme pediatric obesity. **Obesity**, Silver Spring, v. 19, n. 7, p. 1415-1419. DOI: 10.1038/oby.2011.21.

16 HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P. C.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-α in human obesity and insulin resistance. **Journal of Clinic Investigation**, Ann Haven, v. 95, n. 5, p. 2409-2415, 2003. DOI: 10.1172/JCI117936.

17 BURHANS, M. S.; HAGMAN, D. K.; KUZMA, J. N.; SCHMIDT, K. A.; KRATZ, M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. **Comprehensive Physiology**, Bethesda, v. 9, n. 1, p. 1-58, 2018. DOI: 10.1002/cphy.c170040.

18 ALBERTI, K. G.; ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. I.; DONATO, K. A.; FRUCHART, J.-C.; JAMES, W. P. T.; LORIA, C. M.; SMITH JR, S. C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention. **Circulation**, Hagerstown, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

19 MINOKOSHI, Y.; KAHN, C. R.; KAHN, B. B. Tissue-specific ablation of the GLUT4 lucose transporter or the insulin receptor challenges assumptions about insulin action and glucose homeostasis. **Journal of Biological Chemistry**, New York, v. 278, n. 36, p. 33609-33612, 2003. DOI: 10.1074/jbc.R300019200.

20 LUIS, A. J.; ATTIE, A. D.; REUE, K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. **Nature Reviews Genetics**, London, v. 9, n. 11, p. 819-30, 2008. DOI: 10.1038/nrg2468.

21 GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, Palo Alto, v. 29, p. 415-445, 2011. DOI: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

22 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva, 2024. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight. Acesso em: 20 nov. 2025.

23 MALIK, V. S.; WILLET, W. C.; HU, F. B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology,** London, v. 9, n. 1, p. 13-27, 2013. DOI: 10.1038/nrendo.2012.199.

24 FURUKAWA, S.; FUJITA, T.; SHIMABUKURO, M.; IWAKI, M.; YAMADA, Y.; NAKAJIMA, Y.; NAKAYAMA, O.; MAKISHIMA, M.; MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, 2004. DOI: 10.1172/JCI21625.

25 ROLO, A. P.; TEODORO, J. S.; PALMEIRA, C. M**.** Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, v. 52, n. 1, p. 59-69, 2012. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003.

26 BUZZETTI, E.; PINZANI, M.; TSOCHATZIS, E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **Metabolism**, New York, v. 65, n. 8, p. 1038-1048, 2016. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.

27 BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity**, Silver Spring, v. 15, n. 4, p. 798-808, 2007. DOI: 10.1038/oby.2007.608.

28 SPEAKMAN, J. R.; HAMBLY, C.; MITCHELL, S. E.; KRÓL, E**.** Animal models of obesity. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 8, p. 55-61, 2007. Suplemento 1. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00319.x.

29 OUZZANI, M.; HAMMADY, H.; FEDOROWICZ, Z.; ELMAGARMID, A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, London, v. 5, n. 1, art. 210, p. 1-10, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.

30 MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN; D. G.; PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **International Journal of Surgery**, London, v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007.

31 PHILIPS, B.; BALL, C.; SACKETT, D.; BADENOCH, D.; STRAUS, S.; HAYNES, B. **Evidence-based medicine levels of evidence**. Oxford: Centre for Evidence-Based Medicine, 2001. Disponível em: http://cebm.jr2.ox.ac.uk. Acesso em: 20 nov. 2025.

32 JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, New York, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.

33 DEAN, A. G.; SULLIVAN, K. M.; SOE, M. M. **OpenEpi:** open-source epidemiologic statistics for public health. Version 3.1. [*S. l.*], 2006. Disponível em: https://www.openepi.com. Acesso em: 20 nov. 2025.

34 ALAMRI, S. M.; AL-HARBI, L. N.; ALSHAMMARI, G. M.; ALBADR, N. A.; SALEH, A.; YAHYA, M. A. Aloesin activates Nrf2 signaling to attenuate obesity-associated oxidative stress and hepatic steatosis in high-fat diet-fed rats. **Scientific Reports**, London, v. 15, n. 1, art. 34888, p. 1-16, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-18477-x.

35 SARKAR, S.; GHOSH, S.; BISWAS, M. Naringin ameliorates high-fat diet-induced hepatotoxicity and dyslipidemia in experimental rat model via modulation of anti-oxidant enzymes, AMPK and SERBP-1c signaling pathways. **Toxicology Reports**, Amsterdam, v. 14, art. 102062, p. 1-30, 2025. DOI: 10.1016/j.toxrep.2025.102062.

36 YASMIN, T.; MENON, S. N.; PANDEY, A.; SIDDIQUA, S.; KUDDUS, A. S.; RAHMAN, M. M.; KHAN, F.; HOQUE, N.; RANA, M. S.; SUBHAN, N.; HABIBI, E.; RAMEZANI, F.; SARKER, S. D.; NAHAR, L.; ALAM, M. A.; HASAN, R. Resveratrol attenuates hepatic oxidative stress and preserves gut mucosal integrity in high-fat dietfed rats by modulating antioxidant and anti-inflammatory pathways. **Scientific Reports**, London, v. 15, n. 1, art. 25162, p. 1-20, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-08450-z.

37 JAHAN, I.; SHUVO, A. U. H.; ALIMULLAH, M.; RAHMAN, N.; SIDDIQUA, S.; RAFIA, S.; KHAN, F.; AHMED, K. S.; HOSSAIN, H.; AKRAMUDDAULA, K.; ALAM, M. A.; SUBHAN, N. Purple potato extract modulates fat metabolizing genes expression, prevents oxidative stress, hepatic steatosis, and attenuates high-fat diet-induced obesity in male rats. **Plos One**, San Francisco, v. 20, n. 4, art. e0318162, p. 1-30, 2025. DOI: 10.1371/journal.pone.0318162.

38 ZHAI, X.; LI, SUYANG.; WANG, T.; BAI, J.; XU, F.; ZHOU, W. Dark tea wine protects against metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in vivo through activating the Nrf2/HO-1 antioxidant signaling pathway. **Journal of Medicinal Food**, Larchmont, v. 27, n. 10, p. 912-921, 2024. DOI: 10.1089/jmf.2024.k.0064.

39 SAHIN, K. L.; SAHIN, E.; ORHAN, C.; ER, B.; AKOGLAN, B.; OZERCAN, I. H.; SAHIN, N.; KOMOROWSKI, J. R. The impact of magnesium biotinate and arginine silicate complexes on metabolic dysfunctions, antioxidant activity, inflammation, and neuromodulation in high-fat diet-fed rats. **Clinical and Experimental Medicine**, Milano, v. 24, n. 1, art. 176, p. 1-16, 2024. DOI: 10.1007/s10238-024-01434-9.

40 ARRARI, F.; JABRI, M.-A.; AYARI, A.; DAKHLI, N.; FAYALA, C. B.; BOUBAKER, S.; SEBAI, H. Chromatographic analyses of spirulina (Arthrospira platensis) and mechanism of its protective effects against experimental obesity and hepatic steatosis in rats. **Medicina**, Kaunas, v. 59, n. 10, art. 1823, p. 1-15, 2023. DOI: 10.3390/medicina59101823.

41 FINK, B. D.; YU, L.; COPPEY, L.; OBROSOV, A.; SHEVALYE, H.; KERNS, R. J.; YOREK, M. A.; SIVITZ, W. I. Effect of mitoquinone on liver metabolism and steatosis in obese and diabetic rats. **Pharmacology Research and Perspectives**, Hoboken, v. 9, n. 1, art. e00701, p. 1-9, 2020. DOI: 10.1002/prp2.701.

42 YU, Y.; YE, S.-M.; LIU, D.-Y.; YANG, L.-Q. AP39 ameliorates high fat diet-induced liver injury in young rats via alleviation of oxidative stress and mitochondrial impairment. **Experimental Animals**, Tokyo, v. 70, n. 4, p. 553-562, 2021. DOI: 10.1538/expanim.21-0056.

43 NAYAN, S. I.; CHOWDHURY, F. I.; AKTER, N.; RAHMAN, M. M.; SELIM, S.; SAFFOON, N.; KHAN, F.; SUBHAN, N.; HOSSAIN, M.; AHMED, K. S.; HOSSAIN, H.; HAQUEL, M. A.; ALAM, M. A. Leaf powder supplementation of Senna alexandrina ameliorates oxidative stress, inflammation, and hepatic steatosis in highfat diet-fed obese rats. **Plos One**, San Francisco, v. 16, n. 4, art, e0250261, 1-25, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0250261.

44 MIAH, P.; MOHONA, S. B. S.; RAHMAN, M. M.; SUBHAN, N.; KHAN, F.; HOSSAIN, H.; SHARKER, S. M.; ALAM, M. A. Supplementation of cumin seed powder prevents oxidative stress, hyperlipidemia and non-alcoholic fatty liver in high fat diet fed rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 141, art. 111908, p. 1-15, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111908.

45 ZAKARIA, Z.; OTHMAN, Z. A.; SULEIMAN, J. B.; JALIL, N. A. C.; GHAZALI, W. S. W.; MOHAMED, M. Protective and therapeutic effects of orlistat on metabolic syndrome and oxidative stress in high-fat diet-induced Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in rats: role on Nrf2 activation. **Veterinary Sciences**, Basel, v. 8, n. 11, art. 274, p. 1-21, 2021. DOI: 10.3390/vetsci8110274.

46 RAAB, E. L.; VUGUIN, P. M.; STOFFERS, D. A.; SIMMONS, R. A. Neonatal exendin-4 treatment reduces oxidative stress and prevents hepatic insulin resistance in intrauterine growth-retarded rats. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, Bethesda, v. 297, n. 6, p. R1785-R1794, 2009. DOI: 10.1152/ajpregu.00519.2009.

47 BHATTI, J. S.; BHATTI, G. K.; REDDY, P. H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - a step towards mitochondria based therapeutic strategies. **Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, Amsterdam, v. 1863, n. 5, p. 1066-1077, 2017. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010.

48 TAKAKI, A.; KAWAI, D.; YAMAMOTO, K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 14, n. 10, p. 20704-20728, 2013. DOI: 10.3390/ijms141020704.

49 BUKKE, V. N.; MOOLA, A.; SERVIDDIO, G.; VENDEMIALE, G.; BELLANTI, F. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2-mediated signaling and metabolic associated fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, v. 28, n. 48, art. 6909, p. 1-14, 2022. DOI: 10.3748/wjg.v28.i48.6909.

50 NITURE, S. K.; JAISWAL, A. K. Nrf2 protein up-regulates antiapoptotic protein Bcl-2 and prevents cellular apoptosis. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 287, n. 13, p. 9873-9886, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M111.312694.

51 SVEGLIATI-BARONI, G.; PIERANTONELLI, I.; TORQUATO, P.; MARINELLI, R.; FERRERI, C.; CHATGILIALOGLU, C.; BARTOLINI, D.; GALLI, F. Lipidomic biomarkers and mechanisms of lipotoxicity in non-alcoholic fatty liver disease. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, v. 144, p. 293-309, 2019. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.029.

52 DEWIDAR, B.; KAHL, S.; PAFILI, K.; RODEN, M. Metabolic liver disease in diabetes - from mechanisms to clinical trials. **Metabolism**, New York, v. 111S, art. 154299, p. 1-15, 2020. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154299.

53 JANI, S.; EIRA, D.; HADDAY, I.; BIKOPOULOS, G.; MOHASSES, A.; PINHO, R. A.; CEDDIA, R. B. Distinct mechanisms involving diacylglycerol, ceramides, and inflammation underlie insulin resistance in oxidative and glycolytic muscles from high fat-fed rats. **Scientific Reports**, London, v. 11, n. 1, art. 19160, p. 1-12, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-98819-7.

54 TOREZANI-SALES, A. P. L.; DAMIANI, P. L.; MADUREIRA, A. R.; CORDEIRO, J. P.; TAUFNER, G. H.; NOGUEIRA, B. V.; DIAS, M. C.; SUGIZAKI, M. M.; LEOPOLDO, A. S.; LIMA-LEOPOLDO, A. P. Strength training promotes attenuation of fatty liver while improving insulin resistance and inflammatory biomarkers in obese rats induced by high-fat diet S. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas**, São Paulo, v. 58, art. e14505, p. 1-13, 2025. DOI: 10.1590/1414-431X2025e14505.

55 EL-WAKF, A.; EL-SAWI, M.; OBAID, T.; ELMOUGY, R. Dill extract attenuates liver fibrosis and steatohepatitis in obese rats via modulating TGF-β1 signaling and collagen accumulation. **Research in Pharmaceutical Sciences**, Isfahan, v. 20, n. 6, p. 836-852, 2025. DOI: 10.4103/RPS.RPS_187_24.

56 GONZÁLEZ-GARIBAY, A. S.; SANDOVAL, G.; TORRES-GONZÁLEZ, O. R.; BASTIDAS-RAMIREZ, B. E.; SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, I. M.; PADILLA-CAMBEROS, E. Agave-Laurate-Bioconjugated fructans decrease hyperinsulinemia and insulin resistance, whilst increasing IL-10 in rats with metabolic syndrome induced by a high-fat diet. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 17, n. 8, art. 1036, p. 1-18, 2024. DOI: 10.3390/ph17081036.

57 IBARS-SERRA, M.; PASCUAL-SERRANO, A.; ARDID-RUIZ, A.; DOLADÉ, N.; AGUILAR-GONZÁLEZ, S.; CIRASINO, J.; MUGUERZA, B.; SUÁREZ, M.; KEIJER, J.; AROLA-ARNAL, A.; ARAGONÈS, G. Resveratrol prevents weight gain, counteracts visceral adipose tissue dysfunction, and improves hypothalamic leptin sensitivity in diet-induced obese. **Molecular Nutrition & Food Research**, Weinheim, v. 69, n. 15, art. e70075, p. 1-15, 2025. DOI: 10.1002/mnfr.70075.

58 FOTSCHKI, B.; OGNIK, K.; FOTSCHKI, J.; NAPIÓRKOWSKA, D.; CHOLEWINSKA, E.; KRAUZE, M.; JUSKIEWICZ, J. Chromium nanoparticles together with a switch away from high-fat/low-fiber dietary habits enhances the pro-healthy regulation of liver lipid metabolism and inflammation in obese rats. **International Journal of Molecular Science**, Basel, v. 24, n. 3, art. 2940, p. 1-15, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032940.

59 SHAMARDI, H. A. M.; IBRAHIM, N. A.; MERZEBAN, D. H.; ELAMIR, A. Z.; GOLAM, R. M.; ELSAYED, A. M. Resveratrol and Dulaglutide ameliorate adiposity and liver dysfunction in rats with diet-induced metabolic syndrome: role of SIRT-1 / adipokines / PPARγ and IGF-1. **Daru: Journal of Pharmaceutical Sciences**, Tehran, v. 31, n. 1, p. 13-27, 2023. DOI: 10.1007/s40199-023-00458-y.

60 YUN, H.; DUMBELL, R.; HANNA, K.; BOWEN, J.; MCLEAN, S. L.; KANTAMNENI, S.; PORS, K.; WU, Q.-F.; HELFER, G. The Chemerin-CMKLR1 axis is functionally important for central regulation of energy homeostasis. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 13, art. 897105, p. 1-12, 2022. DOI: 10.3389/fphys.2022.897105.

61 SETYANINGSIH, W. A.; SARI, D. C. R.; ROMI, M. M.; ARFIAN, M. N. Liver fibrosis associated with adipose tissue and liver inflammation in an obesity model. **The Medical Journal of Malaysia**, Kuala Lumpur, v. 76, n. 3, p. 304-310, 2021.

62 ALBRAHIM, T.; ALONAZI, M. A. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, antifibrotic pathways. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Paris, v. 141, art. 111831, p. 1-9, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111831.

63 MOKWENA, M. A. M.; ENGWA, G. A.; NKEH-CHUNGAG, B. N.; SEWANI-RUSIKE, C. R. Athrixia phylicoides tea infusion (bushman tea) improves adipokine balance, glucose homeostasis and lipid parameters in a dietinduced metabolic syndrome rat modeL. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, London, v. 21, n. 1, art. 292, p. 1-11, 2021. DOI: 10.1186/s12906-021-03459-z.

64 OBAYEMI, M. J.; AKINTAYO, C. O.; ONIYIDE, A. A.; ATURAMU, A.; BADEJOGBIN, O. C.; ATUMA, C. L.; SAIDI, A. O.; MAHMUD, H.; OLANIYI, K. S. Protective role of melatonin against adiposehepatic metabolic comorbidities in experimentally induced obese rat model. **Plos One**, San Francisco, v. 16, n. 12, art. e0260546, p. 1-15, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0260546.

65 WANG, Z.; ZHU, M.; WANG, M.; GAO, Y.; ZHANG, C.; LIU, S.; QU, S.; LIU, Z.; ZHANG, C. Integrated multiomic analysis reveals the high-fat diet induced activation of the MAPK signaling and inflammation associated metabolic cascades via histone modification in adipose tissues. **Frontiers in Genetics**, Lausanne, v. 12, art. 650863, p. 1-11, 2021. DOI: 10.3389/fgene.2021.650863.

66 GU, P.; WANG, W.; YAO, Y.; XU, Y.; WANG, L.; ZANG, P.; MA, J.; YANG, C.; LIANG, J.; LU, B.; SHAO, J. increased circulating chemerin in relation to chronic microvascular complications in patients with type 2 diabetes. **International Journal of Endocrinology**, Cairo, v. 2019, art. 8693516, p. 1-11, 2019. DOI: 10.1155/2019/8693516.

67 LÉNIZ, A.; GONZÁLEZ, M.; BESNÉ, I.; CARR-UGARTE, H.; GÓMEZ- GARCÍA, I.; PORTILLO, M. P. Role of chemerin in the control of glucose homeostasis. **Molecular and Cellular Endocrinology**, Amsterdam, v. 541, art. 111504, p. 1-13, 2022. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111504.

68 FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F.; MINATEL, I. O.; DIAS, M. C.; LUZIVOTTO, R. A. M.; BERCHIERI-RONCHI, C.; FERREIRA, A. L. A.; CORREA, C. R. Metabolic syndrome and inflammation in adipose tissue occur at different times in animals submitted to a high-sugar/fat diet. **Journal of Nutritional Science (JNS)**, Cambridge, v. 6, art. e41, p. 1-8, 2017. DOI: 10.1017/jns.2017.42.

69 ZAHEDI, A. S.; DANESHPOUR, M. S.; AKBARZADEH, M.; HEDAYATI, M.; AZIZI, F.; ZARKESH, M. Association of baseline and changes in adiponectin, homocysteine, high-sensitivity C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Interleukin-10 levels and metabolic syndrome incidence: tehran lipid and glucose study. **Heliyon**, London, v. 9, n. 9, art. e19911, p. 1-13, 2023. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19911.

70 SIRBU, A.; GOLOGAN, S.; ARBANAS, T.; COPAESCU, C.; MARTIN, S.; ALBU, A.; BARBU, C.; PIRVULESCU, I.; FICA, S. Adiponectin, body mass index and hepatic steatosis are independently associated with IGF-I status in obese non-diabetic women. **Growth Hormone and IGF Research**, London, v. 23, n. 1-2, p. 2-7, 2013. DOI: 10.1016/j.ghir.2012.10.001.

71 ZATTERALE, F.; LONGO, M.; NADERI, J.; RACITI, G. A.; DESIDERIO, A.; MIELE, C.; BEGUINOT, F. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Frontiers in Physiology**, Lausanne, v. 10, art. 1607, p. 1-20, 2020. DOI: 10.3389/fphys.2019.01607.

72 GANZ, M.; SZABO, G. Immune and inflammatory pathways in NASH. **Hepatology International**, New York, v. 7, p. S771-S781, 2013. Suplemento 2. DOI: 10.1007/s12072-013-9468-6.

73 MATSUMOTO, R. L. T.; BASTOS, D. H. M.; MENDONÇA, S.; NUNES, V. S.; BARTCHEWSKY, W.; RIBEIRO, M. L.; CARVALHO, P. O. Effects of mate tea (*Ilex paraguariensis*) ingestion on mRNA expression of antioxidant enzymes, lipid peroxidation, and total antioxidant status in healthy young women. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, DC, v. 57, n. 5, p. 1775-1780, 2009. DOI: 10.1021/jf803096g.

74 LIMA, N. S.; FRANCO, J. G.; PEIXOTO-SILVA, N.; MAIA, L. A.; KAEZER, A.; FELZENSZWALB, I.; OLIVEIRA, E.; MOURA, E. G.; LISBOA, P. C. Ilex paraguariensis (yerba mate) improves endocrine and metabolic disorders in obese rats primed by early weaning. **European Journal of Nutrition**, Darmstadt, v. 53, n. 1, p. 73-82, 2014. DOI: 10.1007/s00394-013-0500-3.

75 NOVELLI, E. L. B.; DINIZ, Y. S.; GALHARDI, C. M.; EBAID, G. M. X.; RODRIGUES, H. G.; MANI, F.; FERNANDES, A. A. H.; CICOGNA, A. C.; NOVELLI FILHO, J. L. V. B. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Laboratory Animals**, London, v. 41, n. 1, p. 111-119, 2007. DOI: 10.1258/002367707779399518.

76 CASSEL, E.; VARGAS, R. M. F.; BRUN, G. W.; ALMEIDA, D. E.; COGOI, L.; FERRARO, G.; FILIP, R. Supercritical fluid extraction of alkaloids from *Ilex paraguariensis* St. Hil. **Journal of Food Enginnering**, London, v. 100, n. 4, p. 656-661, 2010. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2010.05.015.

77 TAGA, S. M.; MILLER, E.; PRATT, D. Chia seeds as a source of natural lipid antioxidants. **Journal of the American Oil Chemists' Society (JAOCS)**, Champaign, v. 61, n. 5, p. 928-931, 1984. DOI: 10.1007/BF02542169.

78 BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. **Analytical Biochemistry**, Orlando, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996. DOI: 10.1006/abio.1996.0292.

79 GAO, N.; ZHANG, Y.; LEI, L.; LI, L.; CAO, P.; ZHAO, X.; LIN, L.; XU, R. Low doses of folic acid can reduce hyperhomocysteinemia-induced glomerular injury in spontaneously hypertensive rats. **Hypertension Research**, London, v. 43, n. 11, p. 1182-1191, 2020. DOI: 10.1038/s41440-020-0471-8.

80 PEREIRA, A. A. F.; TIRAPELI, K. G.; CHAVES-NETO, A. H.; BRASILINO, M. S.; ROCHA, C. Q.; BELLÓ-KLEIN, A.; LLESUY, S. F.; DORNELLES, R. C. M.; NAKAMUNE, A. C. M. S. Ilex paraguariensis supplementation may be an effective nutritional approach to modulate oxidative stress during perimenopause. **Experimental Gerontology**, Oxford, v. 90, p. 14-18, 2017. DOI: 10.1016/j.exger.2017.01.011.

81 BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **The Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 40, n. 4, p. 527-528, 1968. DOI: 10.1677/joe.0.0400527.

82 STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentos de patologia clínica veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 748 p.

83 TVARIJONAVICIUTE, A.; MARTÍNEZ-SUBIELA, S.; CERON, J. J. Validation of 2commercially available enzyme-linked immunosorbent assays for adiponectin determination in canine serum samples. **Canadian Journal of Veterinary Research**, Ottawa, v. 74, n. 4, p. 279-85, 2010.

84 ISHIOKA, K.; SOLIMAN, M. M.; SAGAWA, M.; NAKADOMO, F.; SHIBATA, H.; HONJOH, T.; HASHIMOTO, A.; KITAMURA, H.; KIMURA, K.; SAITO, M. Experimental and clinical studies on plasma leptina in obese dogs. **Journal of Veterinary Medicinal Science**, Tokyo, v. 64, n. 4, p. 349-53, 2002. DOI: 10.1292/jvms.64.349.

85 OBERG, J.; FALL, T.; LILLIEHOOK, I. Validation of a species-optimized enzyme-linked immunosorbent assay for determination of serum concentrations of insulin in dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, Baton Rouge, v. 40, n. 1, p. 66-73, 2011. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2011.00283.x.

86 EREL, O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**, Toronto, v. 37, n. 4, p. 277-285, 2004. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2003.11.015.

87 EREL, O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry**, Philadelphia, v. 38, n. 12, p. 1103-1111, 2005. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.08.008.

88 ELGAZAR-CARMON, V.; RUDICH, A.; HADAD, N.; LEVY, R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. **Journal of Lipid Research**, New York, v. 49, n. 9, p. 1894-1903, 2008. DOI: 10.1194/jlr.M800132-JLR200.

89 TALUKDAR, S.; OH, D. Y.; BANDYOPADHYAY, G.; LI, D.; XU, J.; MCNELIS, J.; LU, M.; LI, P.; Y., Q.; ZHU, Y.; OFRECIO, J.; LIN, M.; BRENNER, M. B.; OLEFSKY, J. M. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. **Nature Medicine**, New York, v. 18, n. 9, p. 1407-1412, 2012. DOI: 10.1038/nm.2885.

90 HAMILTON, T. A. Molecular basis of macrophage activation: from gene expression to phenotypic diversity. *In*: BOURKE, B.; LEWIS, C. (ed.). **The macrophage**. 2nd. ed. Oxford: Oxford University Press, 2002. p. 73-102.

91 GORDON, S. Alternative activation of macrophages. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 3, n. 1, p. 23-35, 2003. DOI: 10.1038/nri978.

92 ALVARO, C.; TERUEL, T.; HERNANDEZ, R.; LORENZO, M. Tumor necrosis factor-α produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor B kinase in a p38 MAPK-dependent manner. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 279, n. 17, p. 17070-17078, 2004. DOI: 10.1074/jbc.M312021200.

93 LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation**, Ann Arbor, v. 117, n. 1, p. 175-184, 2007. DOI: 10.1172/JCI29881.

94 FUJISAKA, S.; USUI, I.; BUKHARI, A.; IKUTANI, M.; OYA, T.; KANATANI, Y.; TSUNEYAMA, K.; NAGAI, Y.; TAKATSU, K.; URAKAZE, M.; KOBAYASHI, M.; TOBE, K. Regulatory mechanisms for adipose tissue M1 and M2 macrophages in diet-induced obese mice. **Diabetes**, New Yok, v. 58, n. 11, p. 2574-2582, 2008. DOI: 10.2337/db08-1475.

95 MODOLELL, M.; CORRALIZA, I. M.; LINK, F.; SOLER, G.; EICHMANN, K. Reciprocal regulation of the nitric oxide synthase/arginase balance in mouse bone marrow-derived macrophages by TH1 and TH2 cytokines. **European Journal of Immunology**, Weinheim, v. 25, n. 4, p. 1101-1104, 1995. DOI: 10.1002/eji.1830250436.

96 HONG, E.-G.; KO, H. J.; CHO, Y.-R.; KIM, H.-J.; MA, Z.; YU, T. Y.; FRIEDLINE, R. H.; KURT-JONES, E.; FINBERG, R.; FISCHER, M. A.; GRANGER, E. L.; NORBURY, C. C.; HAUSCHKA, S. D.; PHILBRICK, W. M.; LEE, C.-G.; ELIAS, J. A.; KIM, J. K. Interleukin-10 prevents diet-induced insulin resistance by attenuating macrophage and cytokine response in skeletal muscle. **Diabetes**, New York, v. 58, n. 11, p. 2525-2535, 2009. DOI: 10.2337/db08-1261.

97 NGUYEN, M. T. A.; SATOH, H.; FAVELYUKIS, S.; BABENDURE, J. L.; IMAMURA, T.; SBODIO, J. I.; ZALEVSKY, J.; DAHIYAT, B. I.; CHI, N. W.; OLEFSKY, J. M. JNK and tumor necrosis factor-α mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 280, n. 42, p. 35361-35371, 2005. DOI: 10.1074/jbc.M504611200.

98 KOMORI, T.; MINORU, T.; SENBA, E.; MIYAJIMA, A.; MORIKAWA, Y. Lack of oncostain M receptor leads to adipose tissue inflammation and insulin resistance by switching macrophage phenotype. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 288, n. 30, p. 21861-21875, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M113.461905.

99 VEJA-GALAVIZ, D.; DEL VECCHYO-TENORIO, G.; ALCANTARA-SUAREZ, R.; MENDEZ-GARCIA, L. A.; SANCHEZ-DEL REAL, A. L.; VILLALOBOS-MOLINAS, R.; FRAGOSO, J. M.; LEÓN-CABRERA, S.; OSTOA-SALOMA, P.; PEREZ-TAMAYO, R.; ESCOBEDO, G. M2 macrophage immunotherapy abolishes glucose intolerance by increasing IL-10 expression and AKT activation. **Immunotherapy**, London, v. 12, n. 1, p. 9-24, 2020. DOI: 10.2217/imt-2019-0080.

100 MOHAMED-ALI, V.; GOODRICK, S.; RAWESH, A.; KATZ, D. R.; MILES, J. M.; YUDKIN, J. S.; KLEIN, S.; COPPACK, S. W. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Springfield, v. 82, n. 12, p. 4196-4200, 1997. DOI: 10.1210/jcem.82.12.4450.

101 VGONTZAS, A. N.; PAPANICOLAOU, D. A.; BIXLER, E. O.; KALES, A.; TYSON, K.; CHROUSOS, G. P. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 82, n. 5, p. 1313-1316, 1997. DOI: 10.1210/jcem.82.5.3950.

102 JANSSON, J.-O.; WALLENIUS, K.; WERNSTEDT, I.; OHLSSON, C.; DICKSON, S. L.; WALLENIUS, V. On the site and mechanism of action of the anti-obesity effects of interleukin-6. **Growth Hormone & IGF Research**, Edinburgh, v. 13, supl. A, p. S28-S32, 2003. DOI: 10.1016/s1096-6374(03)00051-0.

103 WALLENIUS, K.; WALLENIUS, V. W.; SUNTER, D.; DICKSON, S. L.; JANSSON, J. O. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, San Diego, v. 293, n. 1, p. 560-565, 2002. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00230-9.

104 LI, G.; KLEIN, R. L.; MATHENY, M.; KING, M. A.; MEYER, E. M.; SCARPACE, P. J. Induction of uncoupling protein 1 by central interleukin-6 gene delivery is dependent on sympathetic innervation of brown adipose tissue and underlies one mechanism of body weight reduction in rats. **Neuroscience**, Oxford, v. 115, n. 3, p. 879-889, 2002. DOI: 10.1016/s0306-4522(02)00447-5.

105 XING, Z.; GAULDIE, J.; COX, G.; BAUMANN, H.; JORDANA, M.; LEI, X. F.; ACHONG, M. K. IL-6 is an antiinflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 101, n. 2, p. 311-320, 1998. DOI: 10.1172/JCI1368.

106 GRISHAM, M. B. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. **The Lancet**, London, v. 344, n. 8926, p. 859-861, 1994. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92831-2.

107 BALASUBRAMANIYAN, V.; KALAIVANI, J. S.; NALINI, N. Role of leptin on alcohol-induced oxidative stress in Swiss mice. **Pharmacological Research**, London, v. 47, n. 3, p. 211-216, 2003. DOI: 10.1016/s1043-6618(02)00317-1.

108 FRAIA PINTO, L.; COMPRI, C. M.; FORNARI, J. V.; BARTCHEWSKY, W.; CINTRA, D. E.; TREVISAN, M.; CARVALHO, P. O.; RIBEIRO, M. L.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J.; PEDRAZZOLI JR, J.; GAMBERO, A. The immunosuppressant drug, thalidomide, improves hepatic alterations induced by a high-fat diet in mice. **Liver International**, Oxford, v. 30, n. 4, p. 603-610, 2010. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02200.x.

109 STOCKHAM, S. L.; SCOTT, M. A. **Fundamentals of veterinary clinical pathology**. 3rd. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1296 p.

110 TOFFANIN, S.; FRIEDMAN, S. L.; LLOVET, J. M. Obesity, inflammatory signaling, and hepatocellular carcinoma-an enlarging link. **Cancer Cell**, Cambridge, v. 17, n. 2, p. 115-117, 2010. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.018.

111 SHEKA, A. C.; ADEYI, O.; THOMPSON, J.; HAMEED, B.; CRAWFORD, P. A.; KRAMUDDIN, S. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. **Journal of the American Medical Association (JAMA)**, Chicago, v. 323, n. 12, p. 1175-1183, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2298.

112 YASUKAWA K. Linoleic acid blocks the inhibitory effects of caffeine on tumour promotion by 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. **Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences**, Brampton, v. 5, p. 194-198, 2015. DOI: 10.6000/1927-5951.2015.05.03.4.

113 ZHANG, X.; CAO, R.; LI, C.; ZHAO, H.; ZHANG, R.; CHE, J.; XIE, J.; TANG, N.; WANG, Y.; LIU, X.; ZHENG, Q. Caffeine ameliorates age-related hearing loss by downregulating the inflammatory pathway in mice. **Otology & Neurotology**, Hagerstown, v. 45, n. 3, p. 227-237, 2024. DOI: 10.1097/MAO.0000000000004098.