

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 23/02/2028.



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

Erika Tiemi Nakandakare-Maia

**ANÁLISE COMPARATIVA DO EFEITO TERAPÊUTICO DO
EXTRATO DAS FOLHAS E DO FRUTO DE BERGAMOTA (*Citrus
bergamia*) EM MODELO EXPERIMENTAL DE
NEUROINFLAMAÇÃO ASSOCIADA À OBESIDADE**

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

Orientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa
Coorientadora: Profa. Dra. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

Erika Tiemi Nakandakare-Maia

ANÁLISE COMPARATIVA DO EFEITO TERAPÊUTICO DO
EXTRATO DAS FOLHAS E DO FRUTO DE BERGAMOTA
(*Citrus bergamia*) EM MODELO EXPERIMENTAL DE
NEUROINFLAMAÇÃO ASSOCIADA À OBESIDADE

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

Orientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa
Coorientadora: Profa. Dra. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

Botucatu
2026

N163a

Nakandakare-Maia, Erika Tiemi

Análise comparativa do efeito terapêutico do extrato das folhas e do fruto de bergamota (*Citrus bergamia*) em modelo experimental de neuroinflamação associada à obesidade / Erika Tiemi Nakandakare-Maia. -- Botucatu, 2026
62 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Camila Renata Corrêa

Coorientadora: Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

1. Neuroinflamação. 2. Estresse oxidativo. 3. Obesidade. 4. Bergamota. 5. Polifenol. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DA PESQUISA

Título da tese: “Análise comparativa do efeito terapêutico do extrato das folhas e do fruto de bergamota (*Citrus bergamia*) em modelo experimental de neuroinflamação associada à obesidade”

Impacto científico esperado: esse estudo propõe a avaliação comparativa entre os efeitos dos extratos de partes distintas da bergamota, um citrus reconhecido por suas propriedades antioxidante e anti-inflamatória, com potencial terapêutico na modulação da neuroinflamação associada ao consumo de dieta obesogênica. O processo neuroinflamatório é amplamente descrito como um dos principais fatores que induz a neurodegeneração, exercendo um importante impacto na patogênese das doenças neurodegenerativas.

Impacto social: essa pesquisa apresenta significativa contribuição para a saúde pública, visto que a prevalência e incidência das doenças neurodegenerativas crescem exponencialmente a cada ano em escala global. Diante do alto consumo das dietas obesogênicas, essa condição patológica deixa de ser restrita à população idosa, tornando-se um fator de risco para diferentes faixas etárias. Assim, a utilização de um extrato natural capaz de atenuar os danos decorrentes da neuroinflamação se apresenta como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de nutracêuticos eficazes e acessíveis.

Impacto econômico: com esse estudo, viabiliza-se a redução dos gastos econômicos investidos em comorbidades associadas à obesidade. No Brasil, esses gastos variam entre R\$ 133,8 milhões a R\$ 6,3 bilhões, abrangendo custos que envolvem desde a assistência à saúde até perdas de produtividade na população afetada. Através desse trabalho, sabe-se que esse cenário também se correlaciona com as doenças neurodegenerativas, sendo que as internações por doença de Alzheimer geram custos milionários para o sistema de saúde.

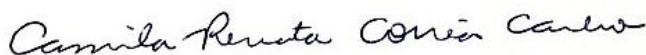
Doutoranda: Erika Tiemi Nakandakare-Maia

Orientadora: Prof. Dra. Camila Renata Corrêa

Coorientadora: Prof. Dra. Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ERIKA TIEMI NAKANDAKARE MAIA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 23 de fevereiro de 2026, às 9h, no(a) sala de bioinformática do bloco V da UNIPEX/FMB-UNESP, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ERIKA TIEMI NAKANDAKARE MAIA, intitulada "ANÁLISE COMPARATIVA DO EFEITO TERAPÊUTICO DO EXTRATO DAS FOLHAS E DO FRUTO DE BERGAMOTA (*Citrus bergamia*) EM MODELO EXPERIMENTAL DE NEUROINFLAMAÇÃO ASSOCIADA À OBESIDADE". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Patologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB, Prof. Dr. LUIZ DOMINGUES DE ALMEIDA JUNIOR (Participação Presencial) do(a) Departamento de Farmácia / Centro Universitário Sudoeste Paulista (Unifesp), Profa. Dra. RENATA CAROLINA PIFFER (Participação Presencial) do(a) Departamento de Farmácia / Centro Universitário Sudoeste Paulista (Unifesp), Após a exposição pela doutoranda 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.



Profa. Dra. CAMILA RENATA CORREA CAMACHO

Dedicatória

Dedico esse trabalho à minha família, o bem mais precioso da vida, a qual sou imensamente grata por todo suporte concedido desde sempre. Hoje, em especial, dedico também à pessoa que ainda se forma e já transforma a minha vida por completo, sendo essa a primeira dedicatória de uma vida repleta de sonhos e planos, a qual terei a honra de guiar com toda a minha alma e coração.

Às minhas orientadoras, Dra. Camila Renata Corrêa e Dra. Fabiane Valentini Francisqueti Ferron, que me acolheram e orientaram com maestria desde o início dessa jornada, sendo admiráveis exemplos que levarei para sempre em minha caminhada profissional.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço à minha orientadora Dra. Camila Renata Corrêa por todos os ensinamentos e sabedoria que vão além da pesquisa. Sua personalidade acolhedora fez dessa jornada profissional mais leve e grandemente enriquecedora. Muito obrigada por toda compreensão, dedicação e carinho desses seis anos de estudo!

À minha coorientadora Dra. Fabiane Valentini Francisqueti Ferron, minha eterna admiração! Seus ensinamentos ilimitáveis foram essenciais para que eu pudesse chegar até aqui, sua força nos inspira a sempre buscar uma solução, mesmo que muitas vezes pareça quase impossível. Obrigada pela amizade construída nesses anos e todo o tempo dedicado a mim!

À minha amiga e companheira desde o mestrado, Juliana Silva Siqueira. Obrigada por sempre estar ao meu lado na vida profissional e pessoal, compartilhamos momentos importantíssimos que levarei para sempre em meu coração. Tens a minha eterna admiração e gratidão!

À equipe maravilhosa do Lab RedOx, obrigada pela rotina vivenciada durante as análises, reuniões, congressos e estudos. Sem dúvidas, o melhor grupo de pesquisa que eu poderia fazer parte! Desejo muito sucesso para cada um de vocês!

À toda equipe da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEx), que viabilizou a execução desse projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

Às coordenadoras do programa de pós-graduação em Patologia, Dra. Márcia Guimarães da Silva e Dra. Luciane Alarcão Dias-Melicio pela dedicação em manter a excelência da pós-graduação em Patologia. E à secretária do programa, Vânia do Amaral Soler, por sua imensa disposição e colaboração a todo instante.

Ao Dr. Luiz Domingues de Almeida Junior e à Dra. Renata Carolina Piffer, membros titulares da banca de defesa, que foram convidados com muito carinho, na certeza de que tornariam essa etapa final ainda mais enriquecedora e inesquecível.

Muito obrigada!

“Por vezes, sentimos que aquilo que
fazemos não é senão uma gota de água no
mar, mas o mar seria menor se lhe faltasse
uma gota”

(Madre Teresa de Calcutá)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Basic structural differences between white, beige and brown adipocytes	17
Figura 2: Neuroinflammation associated with obesity.....	20
Figura 3: Neurodegenerative diseases and their corresponding areas.....	21
Figura 4: Folhas e fruto da Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>)	29
Figura 5: Hipótese do trabalho.....	31
Figura 6: Schematic representation of the experimental protocol.....	39
Figura 7: Indicators of comorbidities associated with obesity.....	46
Figura 8: Evaluation of oxidative stress in brain regions.....	48
Figura 9: Evaluation of inflammatory parameters in brain regions.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Studies involving high-fat diet and neuroinflammation.....	23
Tabela 2: Diet composition.....	38
Tabela 3: Main flavonoids present in the polyphenolic fractions isolated from the leaf and fruit of bergamot.....	41
Tabela 4: Nutritional parameters and indicators of obesity.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Analysis of variance
AT	Adipose tissue
BBB	Blood-brain barrier
BMI	Body Mass Index
BFPF	Polyphenol fraction from bergamot fruit
BLPF	Polyphenol fraction from bergamot leaf
C	Control
CBO	Protein carbonylation
cm	Centimeters
CNS	Central nervous system
dl	Deciliter
DNA	Deoxyribonucleic acid
DNPH	2,4-dinitrofenilhidrazina
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
g	Gram
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HDL	High-density lipoprotein
HPA	hypothalamic-pituitary-adrenal
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-6	Interleukin 6
Kcal	Kilocalories
LDL	Low-density lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharide
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
MDA	Malondialdehyde
mg	Milligram
ml	Milliliter
mmHg	Millimeters of mercury
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
ng	Nanogram

OD	Obesogenic diet
PBS	Phosphate buffered saline
PGC-1 α	PPAR Receptor 1 Transcription Coactivator
PPAR γ	Gamma peroxisome proliferator
ROS	Reactive oxygen species
TLR	Toll-Like Receptors
TNF- α	Tumor necrosis factor α
TyG	Triglycerides-glucose index
UCP-1	Uncoupling protein-1
μ L	Microliters

SUMÁRIO

Capítulo 1 - Revisão de literatura.....	14
Introduction	15
Adipose tissue dysfunction	16
Neuroinflammation associated with obesity	18
Final considerations	24
References.....	24
 Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>): revisão introdutória	28
Justificativa e Hipótese.....	31
Objetivo geral	32
Objetivos Específicos	32
 Capítulo 2 – Artigo científico.....	33
1. Introduction.....	35
2. Materials and Methods	37
3. Results.....	44
4. Discussion	50
5. Conclusion	55
6. References	55
 Anexo I	61

Resumo

A obesidade, desencadeada principalmente pelo balanço energético positivo, apresenta relevância à saúde pública por estar associada a outras comorbidades, incluindo disfunções neurológicas. Isso porque o consumo de dietas ricas em açúcar e gordura contribui para o estresse oxidativo e aumento de citocinas pró-inflamatórias que levam à neuroinflamação, aumentando a suscetibilidade às doenças neurodegenerativas. Recentemente, a bergamota tem sido pesquisada por sua ação antioxidante e anti-inflamatória, com benefícios comprovados em doenças metabólicas, porém são escassos os estudos *in vivo* que abordam seus efeitos sobre a neuroinflamação. Assim, o objetivo do trabalho foi comparar o efeito terapêutico dos polifenóis da folha e do fruto de bergamota em modelo experimental de neuroinflamação associada à obesidade. Ratos Wistar machos (n=40) foram distribuídos em 2 grupos para receberem a dieta controle (C, n=10) e a dieta obesogênica (DO, n=30) por 20 semanas. Ao identificar as alterações metabólicas, o grupo DO foi redistribuído para receberem o tratamento. No grupo controle, os 10 animais receberam apenas água potável como veículo (C, n=10). Já o grupo DO foi redistribuído em 3 grupos, 10 animais receberam o veículo (DO, n=10), outros 10 animais receberam o tratamento com a folha (DO+Fo, n=10) e 10 animais receberam o tratamento com o fruto de bergamota (DO+Fr, n=10) durante 10 semanas. Ao fim do experimento, foram avaliados parâmetros nutricionais, perfil metabólico, parâmetros de inflamação e de estresse oxidativo no córtex pré-frontal, hipotálamo e hipocampo. Foi realizada a análise de variância de uma via ($p < 0,05$) e o teste post-hoc de Tukey para comparação entre os grupos. O grupo DO apresentou a obesidade associada à disfunção metabólica, estresse oxidativo e inflamação. Ambos os tratamentos com bergamota apresentaram efeitos modulatórios nos indicadores de comorbidades, porém o grupo DO+Fo se destacou com melhor efeito sobre o estresse oxidativo e neuroinflamação. Portanto, o tratamento com a folha de bergamota apresenta melhor efeito terapêutico sobre a neuroinflamação associada à obesidade.

Palavras-chave: bergamota; estresse oxidativo; neuroinflamação; obesidade; polifenol

Abstract

Obesity, triggered primarily by positive energy balance, is relevant to public health because it is associated with other comorbidities, including neurological dysfunctions. This is because the consumption of diets rich in sugar and fat contributes to oxidative stress and an increase in pro-inflammatory cytokines that lead to neuroinflammation, increasing susceptibility to neurodegenerative diseases. Recently, bergamot has been researched for its antioxidant and anti-inflammatory action, with proven benefits in metabolic diseases, but in vivo studies addressing its effects on neuroinflammation are scarce. Thus, the objective of this study was to compare the therapeutic effect of polyphenolic fractions isolated from bergamot leaves and fruits in an experimental model of neuroinflammation associated with obesity. Male Wistar rats (n=40) were divided into 2 groups to receive the control diet (C, n=10) and the obesogenic diet (OD, n=30) for 20 weeks. When metabolic changes were identified, the OD group was redistributed to receive treatment. In the control group, the 10 animals received only drinking water as a vehicle (C, n=10). The OD group was redistributed into 3 groups, 10 animals received the vehicle (OD, n=10), another 10 animals received the leaf treatment (OD+Fo, n=10) and 10 animals received the bergamot fruit treatment (OD+Fr, n=10) for 10 weeks. At the end of the experiment, nutritional parameters, metabolic profile, inflammation and oxidative stress parameters in the prefrontal cortex, hypothalamus and hippocampus were evaluated. One-way analysis of variance ($p<0.05$) and Tukey's post-hoc test were performed for comparison between groups. The OD group represented obesity with high rates of metabolic dysfunction, oxidative stress, and inflammation. Both bergamot treatments showed reductions in comorbidity indicators, but the OD+Fo group had a better effect on oxidative stress and neuroinflammation. Therefore, treatment with bergamot leaf has a better therapeutic effect on neuroinflammation associated with obesity.

Keywords: bergamot; oxidative stress; neuroinflammation; obesity; polyphenol

Capítulo 1 - Revisão de literatura

IMPLICATIONS OF OBESITY IN THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

Erika Tiemi Nakandakare-Maia^a, Juliana Silva Siqueira^{a,b}, Fabiane Valentini
Francisqueti-Ferron^c, Camila Renata Corrêa^a

^a São Paulo State University (UNESP), Medical School, 18618687, Botucatu, Brazil

^b Department of Pharmaceutical Sciences, University of Milan, 20133, Milan, Italy

^c Integrated Colleges of Bauru (FIB), 17056-100, Brazil

Abstract

Obesity has become a public health problem due to the metabolic complications associated with this pathological condition. The high consumption of high sugar-fat diets is the main cause of obesity, resulting in the expansion of adipose tissue that characterizes the disease. With adipose tissue dysfunction, pro-inflammatory cytokines are released, and reactive oxygen species increase and affect several organs, including the brain, representing a risk factor for neurodegenerative diseases. The aim of this work was to highlight the impact of obesity on the development of neurodegenerative diseases. Studies report that diseases such as Alzheimer's, or even anxiety and depression have distinct etiologies and pathological manifestations, but neuroinflammation is a common factor. In the long term, inflammatory and neurotoxic mediators resulting from obesity promote neuronal degeneration in brain regions, with the prefrontal cortex, hypothalamus, and hippocampus being the most affected in these cases. Thus, the regulation of inflammation, oxidative stress, and the neuroendocrine function of adipose tissue are of great relevance to reducing the risk of developing neurodegenerative diseases associated with obesity. Therefore, the search for new therapeutic strategies capable of modulating this pathological condition of obesity is necessary to reduce the incidence of neurodegenerative diseases.

Keywords: obesity; neuroinflammation; neurodegeneration

Introduction

Obesity, defined as the excessive accumulation of body fat, has become pandemic in recent decades, becoming a major public health problem, since it is considered a chronic disease that can cause several health problems. According to the World Health Organization, an individual with a Body Mass Index (BMI) greater than or equal to 30 kg/m² is considered obese and, depending on the severity of the disease, can be classified into three progressive stages: grade I with BMI between 30 and 34.9 kg/m², grade II with BMI between 35 and 39.9 kg/m², and grade III (morbid obesity), in which the BMI exceeds 40 kg/m² [1].

Final considerations

This study highlighted the impact of obesity on the development of neurodegenerative diseases. It made it possible to understand the mechanism by which chronic inflammation and oxidative stress resulting from obesity affect the brain. For that reason, as suppressing neuroinflammation can alleviate neurodegeneration and reduce the extent of this condition, it is necessary to search for new therapeutic compounds capable of repairing the neurological damage caused by obesity.

References

1. Sharma I, Liao Y, Zheng X, Kanwar YS. New Pandemic: Obesity and Associated Nephropathy. *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2021. doi:10.3389/fmed.2021.673556
2. Tareke AA, Mohammed A, Ali Y, Muche A. Trends in overweight and obesity among reproductive-age women in sub-Saharan African countries from 1990 to 2030: Progress towards 2030 SDG nutrition targets. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2025 May 1;33. doi:10.1016/j.cegh.2025.102044
3. World failing to address dementia challenge - PAHO/WHO | Pan American Health Organization [Internet]. [cited 2025 Sep 25]. Available from: <https://www.paho.org/en/news/2-9-2021-world-failing-address-dementia-challenge>
4. Arsenault BJ, Carpentier AC, Poirier P, Després JP. Adiposity, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease risk: Use and abuse of the body mass index. *Atherosclerosis*. Elsevier Ireland Ltd; 2024. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2024.117546 PubMed PMID: 38692978.
5. Dulloo AG, Montani JP. Body composition, inflammation and thermogenesis in pathways to obesity and the metabolic syndrome: An overview. *Obesity Reviews*. 2012;13(SUPPL.2):1–5. doi:10.1111/j.1467-789X.2012.01032.x PubMed PMID: 23107254.
6. Amorim RG, Guedes G da S, Vasconcelos SM de L, Santos JC de F. Kidney disease in diabetes mellitus: Cross-linking between hyperglycemia, redox imbalance and inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(5):577–87. doi:10.5935/abc.20190077
7. Guillemot-Legrís O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237–53. doi:10.1016/j.tins.2017.02.005 PubMed PMID: 28318543.
8. Lorena FB, Nascimento BPP do, Camargo ELRA, Bernardi MM, Fukushima AR, Panizza J do N, et al. Long-term obesity is associated with depression and neuroinflammation. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(5):537–48. doi:10.20945/2359-3997000000400 PubMed PMID: 34714995.

9. Mota B, Ramos M, Marques SI, Silva A, Pereira PA, Madeira MD, et al. Effects of High-Fat and High-Fat High-Sugar Diets in the Anxiety, Learning and Memory, and in the Hippocampus Neurogenesis and Neuroinflammation of Aged Rats. *Nutrients* 2023, Vol 15, Page 1370. 2023 Mar 11;15(6):1370. doi:10.3390/NU15061370 PubMed PMID: 36986100.
10. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, Selvakumar GP, Saeed D, Zahoor H, et al. *Neuroinflammation Induces Neurodegeneration.pdf*. 2016.
11. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction. *Circ Res*. 2021 Apr 2;128(7):951–68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318093/FORMAT/EPUB PubMed PMID: 33793327.
12. Ziqubu K, Dlodla P V., Mthembu SXH, Nkambule BB, Mabhida SE, Jack BU, et al. An insight into brown/beige adipose tissue whitening, a metabolic complication of obesity with the multifactorial origin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 16;14:1114767. doi:10.3389/FENDO.2023.1114767/XML
13. Ghesmati Z, Rashid M, Fayezi S, Gieseler F, Alizadeh E, Darabi M. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: Towards therapeutic applications. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2023 25:2. 2023 Dec 5;25(2):279–308. doi:10.1007/S11154-023-09850-0 PubMed PMID: 38051471.
14. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants* 2023, Vol 12, Page 470. 2023 Feb 13;12(2):470. doi:10.3390/ANTIOX12020470
15. Goossens GH, Blaak EE. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: A matter of oxygen? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(APR):1–5. doi:10.3389/fendo.2015.00055
16. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(12):1752–61. doi:10.1172/JCI21625 PubMed PMID: 15599400.
17. de Kloet AD, Pioquinto DJ, Nguyen D, Wang L, Smith JA, Hiller H, et al. Obesity induces neuroinflammation mediated by altered expression of the renin-angiotensin system in mouse forebrain nuclei. *Physiology and Behavior*. 2014. p. 31–8. doi:10.1016/j.physbeh.2014.01.016 PubMed PMID: 24508821.
18. Woo A, Botta A, Shi SSW, Paus T, Pausova Z. Obesity-Related Neuroinflammation: Magnetic Resonance and Microscopy Imaging of the Brain. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 8790. 2022 Aug 8;23(15):8790. doi:10.3390/IJMS23158790 PubMed PMID: 35955925.

19. Li Y, Cheng Y, Zhou Y, Du H, Zhang C, Zhao Z, et al. High fat diet-induced obesity leads to depressive and anxiety-like behaviors in mice via AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Exp Neurol*. 2022 Feb 1;348:113949. doi:10.1016/J.EXPNEUROL.2021.113949 PubMed PMID: 34902357.
20. Woo A, Botta A, Shi SSW, Paus T, Pausova Z. Obesity-Related Neuroinflammation: Magnetic Resonance and Microscopy Imaging of the Brain. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol 23, Page 8790. 2022 Aug 8;23(15):8790. doi:10.3390/IJMS23158790 PubMed PMID: 35955925.
21. Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation.pdf. 2015. p. 124–34.
22. Maldonado-Ruiz R, Fuentes-Mera L, Camacho A. Central Modulation of Neuroinflammation by Neuropeptides and Energy-Sensing Hormones during Obesity. *Biomed Res Int*. 2017;2017. doi:10.1155/2017/7949582 PubMed PMID: 28913358.
23. Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;332(March):16–30. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.03.012 PubMed PMID: 30928868.
24. Wong Zhang DE, Tran V, Vinh A, Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Pathophysiological Links Between Obesity and Dementia. *NeuroMolecular Medicine*. Springer; 2023. p. 451–6. doi:10.1007/s12017-023-08746-1 PubMed PMID: 37086380.
25. Mullins CA, Gannaban RB, Khan MS, Shah H, Siddik MAB, Hegde VK, et al. Neural underpinnings of obesity: The role of oxidative stress and inflammation in the brain. *Antioxidants*. 2020;9(10):1–21. doi:10.3390/antiox9101018
26. Zhao S, Kusminski CM, Elmquist JK, Scherer PE. Leptin: Less is more. *Diabetes*. 2020;69(5):823–9. doi:10.2337/dbi19-0018 PubMed PMID: 32289482.
27. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients*. 2019. doi:10.3390/nu11112704 PubMed PMID: 31717265.
28. Erichsen JM, Fadel JR, Reagan LP. Peripheral versus central insulin and leptin resistance: Role in metabolic disorders, cognition, and neuropsychiatric diseases. *Neuropharmacology*. 2022. doi:10.1016/j.neuropharm.2021.108877 PubMed PMID: 34762922.
29. Wang C, Chan JSY, Ren L, Yan JH. Obesity reduces cognitive and motor functions across the lifespan. *Vol*. 2016. 2016;2016.
30. Bertollo AG, Santos CF, Bagatini MD, Ignácio ZM. Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression. *Front Neurosci*. 2025 Feb 6;19:1541075. doi:10.3389/FNINS.2025.1541075/XML

31. Jiang J, Tang B, Wang L, Huo Q, Tan S, Misrani A, et al. Systemic LPS-induced microglial activation results in increased GABAergic tone: A mechanism of protection against neuroinflammation in the medial prefrontal cortex in mice. *Brain Behav Immun*. 2022 Jan 1;99:53–69. doi:10.1016/J.BBI.2021.09.017 PubMed PMID: 34582995.
32. de Sousa Fernandes MS, Aida FJ, da Silva Pedroza AA, de Andrade Silva SC, Santos GCJ, dos Santos Henrique R, et al. Effects of aerobic exercise training in oxidative metabolism and mitochondrial biogenesis markers on prefrontal cortex in obese mice. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2022 Dec 1;14(1):1–8. doi:10.1186/S13102-022-00607-X/FIGURES/2
33. de Paula GC, Brunetta HS, Engel DF, Gaspar JM, Velloso LA, Engblom D, et al. Hippocampal Function Is Impaired by a Short-Term High-Fat Diet in Mice: Increased Blood–Brain Barrier Permeability and Neuroinflammation as Triggering Events. *Front Neurosci*. 2021 Nov 4;15:734158. doi:10.3389/FNINS.2021.734158/BIBTEX
34. Sanchez C, Colson C, Gautier N, Noser P, Salvi J, Villet M, et al. Dietary fatty acid composition drives neuroinflammation and impaired behavior in obesity. *Brain Behav Immun*. 2024 Mar 1;117:330–46. doi:10.1016/J.BBI.2024.01.216 PubMed PMID: 38309640.
35. Bittencourt A, Brum PO, Ribeiro CT, Gasparotto J, Bortolin RC, de Vargas AR, et al. High fat diet-induced obesity causes a reduction in brain tyrosine hydroxylase levels and non-motor features in rats through metabolic dysfunction, neuroinflammation and oxidative stress. *Nutr Neurosci*. 2022 May 4;25(5):1026–40. doi:10.1080/1028415X.2020.1831261 PubMed PMID: 33078695.
36. Zou L, Tian Y, Wang Y, Chen D, Lu X, Zeng Z, et al. High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *J Affect Disord*. 2023 Apr 14;327:425–38. doi:10.1016/J.JAD.2023.01.122 PubMed PMID: 36738999.
37. Ramos-Molina B, Queipo-Ortuño MI, Lambertos A, Tinahones FJ, Peñafiel R. Dietary and gut microbiota polyamines in obesity- And age-related diseases. *Front Nutr*. 2019;6(March):1–15. doi:10.3389/fnut.2019.00024