

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 28/04/2024.



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

Mariane Róvero Costa

**EFEITOS DA OLEORRESINA DE TOMATE SOBRE O
METABOLOMA HEPÁTICO DE RATOS PORTADORES
DE SÍNDROME METABÓLICA**

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

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

**Botucatu
2023**

Mariane Róvero Costa

EFEITOS DA OLEORRESINA DE TOMATE
SOBRE O METABOLOMA HEPÁTICO DE
RATOS PORTADORES DE SÍNDROME
METABÓLICA

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

Orientador: Prof. Dr. Fernando Moreto
Coorientadora: 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: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Costa, Mariane Róvero.

Efeitos da oleorresina de tomate sobre o metaboloma hepático de ratos portadores de síndrome metabólica / Mariane Róvero Costa. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Fernando Moreto
Coorientador: Camila Renata Corrêa
Capes: 40500004

1. Fígado - Doenças. 2. Metabolômica. 3. Licopeno. 4. Tomate. 5. Hepatopatia gordurosa não alcoólica.

Palavras-chave: Metabolômica; Licopeno; NAFLD; Oleorresina de tomate.

Dedicatória

Dedico este trabalho ao Cristiano, meu marido, que sempre se mostrou extremamente compreensivo e afetuoso em meus piores momentos. E, com certeza a pessoa que mais me incentivou a trilhar esse caminho. Obrigada por estar sempre ao meu lado.

Dedico aos meus pais José Carlos e, principalmente, à minha mãe Lucélia, meu exemplo de determinação e superação, e à minha amada irmã Ana Paula.

Obrigada por terem acreditado e investido em mim, sem o apoio de vocês jamais alcançaria meus objetivos. A presença de vocês me deu a força para seguir, pois sabia não estar sozinha. Não há meios de colocar em palavras o amor que sinto por vocês.

Dedico ainda aos amigos do laboratório, sempre dispostos a ajudar.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Moreto, pela oportunidade, orientação, disposição e paciência para comigo. Expresso minha admiração e gratidão pela oportunidade em tê-lo como orientador durante o Mestrado, e agora no Doutorado.

Agradeço a minha coorientadora, Profa. Dra. Camila Renata Corrêa. Pessoa maravilhosa que me acolheu em seu grupo e me inspirou em muitos momentos.

À Prof^ª. Dr^ª Ana Lúcia dos Anjos Ferreira.

*Aos parceiros de pesquisa:
Cristina Gregolin, aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia,*

Carol Cristina Vágula, aluna de doutorado do Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia em Clínica Médica,

Dra. Jéssica Leite Garcia,

Dra. Fabiane Valentini Francisqueti,

Dr. Artur Junio Togneri Ferron,

Aos alunos de Iniciação Científica que sempre estiveram dispostos a ajudar.

A todos, obrigada pelo apoio, ensinamentos e, principalmente, pela amizade.

*A coordenadora do Programa de Pós-graduação em Patologia Prof^ª.
Dr^ª. Márcia Guimarães da Silva.*

Aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Patologia, especialmente à secretária Vânia do Amaral Soler, sempre gentil e prestativa.

A todos os funcionários da Unidade de Pesquisa Experimental.

Por fim, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ) pelo suporte concedido.

Epígrafe

“Você não pode esperar construir um mundo melhor sem melhorar os indivíduos. Para esse fim, cada um de nós deve trabalhar para o seu próprio aperfeiçoamento e, ao mesmo tempo, compartilhar uma responsabilidade geral por toda a humanidade.”

— Marie Curie

Resumo

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é uma condição caracterizada pela presença de um grupo de fatores de risco que englobam a obesidade abdominal, hiperglicemia, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão. A interação dos mecanismos fisiopatológicos da SM desencadeia o desenvolvimento da doença hepática gordurosa não alcoólica. No contexto das doenças metabólicas, a busca por alternativas terapêuticas como a suplementação com compostos que apresentam efeitos protetores tem sido muito explorada. O licopeno é um carotenoide que possui potente atividade antioxidante e anti-inflamatória, cujos efeitos sobre a SM e suas consequências no fígado tem sido investigados.

Objetivo: Verificar o efeito da suplementação com o licopeno sobre o metaboloma hepático de ratos portadores de SM. *Métodos:* Ratos *Wistar* (oito semanas de idade) foram distribuídos em dois grupos e alimentados com diferentes dietas: dieta controle (n=12) e dieta rica em gordura e açúcar (n=12). Após vinte semanas foram encontradas mudanças no peso corporal, glicemia de jejum e triglicerídeos plasmáticos. Para o tratamento com suplementação de oleorresina de tomate, os animais foram redistribuídos em quatro grupos: controle (Co, n=6), controle suplementado com oleorresina de tomate (Co+Lyc, n=6), síndrome metabólica (MetS, do inglês *metabolic syndrome*, n=6) e MetS suplementado com oleorresina de tomate (MetS+Lyc, n=6). O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética. *Resultados:* A suplementação com licopeno diminuiu os níveis plasmáticos de triglicérides, e aumentou os níveis de lipoproteína de alta densidade. Além disso, atenuou os níveis de triglicérides no tecido hepático. A análise de metabolômica revelou alteração do perfil de metabólitos induzidos pela MetS e efeito do licopeno sobre esse perfil, incluindo os metabólitos ácido úrico, biliar e cólico, glicolato, calcitriol, farnesil difosfato, all-trans hexaprenil difosfato, xantosina, xantina, s-adenosyl-L-metionina, L-homocisteína, esfingosina-1-fosfato, L-leucina, D-leucina e L-isoleucina. *Conclusão:* O composto apresentou efeito protetor em relação à parâmetros característicos da SM, assim como para indicador de esteatose hepática. A suplementação com licopeno restaurou níveis dos aminoácidos de cadeia ramificada, L-leucina, D-leucina e L-isoleucina, depletados nos animais portadores de SM.

Abstract

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MetS) is a condition characterized by the presence of a group of risk factors that include abdominal obesity, hyperglycemia, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. The interaction of the pathophysiological mechanisms of MetS triggers the development of non-alcoholic fatty liver disease. In the context of metabolic diseases, the search for therapeutic alternatives such as the use of supplementation with compounds that presents beneficial effects has been explored. Lycopene is a carotenoid with potent antioxidant and anti-inflammatory activity, whose effects on MetS and consequences on the liver have been investigated. *Aim:* To verify the effect of lycopene supplementation on the hepatic metabolome of rats with MetS. *Methods:* Eight weeks old male Wistar rats were randomly distributed in two groups and fed with different diets for induction of metabolic changes seen in the metabolic syndrome: control diet (n=12) and high sugar fat diet (HSFD) (n=12). After twenty weeks of the induction protocol, significant changes in body weight, fast blood glucose, and plasma triglycerides were found. Thus, for the study of the treatment with tomato oleoresin supplementation, the animals were redistributed into four groups: control (Co, n=6), control supplemented with tomato oleoresin (Co+Lyc, n=6), metabolic syndrome (MetS, n=6) and metabolic syndrome supplemented with tomato oleoresin (MetS+Lyc, n=6). The experimental protocol was approved by the Ethical Committee. *Results:* Supplementation with lycopene promoted a decrease in plasma levels of triglycerides and an increase in high-density lipoprotein levels. In addition, the compound attenuated hepatic content of triglyceride. The metabolomics analysis revealed alteration in the profile of metabolites induced by MetS and also the effect of lycopene supplementation on this profile, including the metabolites uric acid, glycolate, bile acid, cholic acid, calcitriol, farnesyl diphosphate, all-trans sexaprenyl diphosphate, xanthosine, xanthine, s-adenosyl-L-methionine, L-homocysteine, sphingosine-1-phosphate, L-leucine and L-isoleucine. *Conclusion:* The compound showed a protective effect on MetS features, as well as an indicator of hepatic steatosis. Lycopene supplementation restored levels of branched-chain amino acids, L-leucine and L-isoleucine, depleted in animals with MetS.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Anatomia hepática.....	30
Figura 2 – Visão tridimensional do lóbulo hepático.....	31
Figura 3 – Divisão do lóbulo hepático em zonas	32
Figura 4 – Interação entre o metabolismo da glicose e da frutose.....	35
Figura 5 – Progressão da NAFLD.....	38
Figura 6 – Representação esquemática da formação de espécies reativas e do sistema de defesa antioxidante.....	41
Figura 7 – Inflamação e produção de espécies reativas do oxigênio.....	44
Figura 8 – Fórmula estrutural e molecular do licopeno.....	50
Figura 9 – Absorção, transporte e metabolismo do licopeno.....	53
Figura 10 – Hipótese do trabalho.....	56

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios para o diagnóstico clínico da síndrome metabólica.....27

Tabela 2 – Quantidade de licopeno presente em suas principais fontes.....51

Tabela 3 – Conteúdo de licopeno em produtos à base de tomate.....51

*Lista de Abreviaturas e
Siglas*

4-HNE	4-hidroxinonenal
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
Acetil-CoA	Acetil coenzima A
ACR	Acroleína
AGEs	Produtos da glicação avançada, do inglês <i>advanced glycation end-products</i>
ANOVA	Análise de variância
ALEs	Produtos da lipoxidação avançada, do inglês <i>advanced lipoxidation end-products</i>
ATP	Adenosina trifosfato
ATP III	Adult Treatment Panel III
BCAA	Aminoácidos de cadeia ramificada, do inglês <i>branched chain amino acids</i>
BCAT	Transaminase de aminoácidos de cadeia ramificada, do inglês <i>branched chain amino acids transaminase</i>
BCKA	α -cetoácido de cadeia ramificada, do inglês <i>branched chain α-keto acids</i>
BCKD	Desidrogenase de α -cetoácido de cadeia ramificada, do inglês <i>branched chain α-keto acid dehydrogenase</i>
BCO1	β -carotene 15,15'-oxygenase
BCO2	β -carotene-9',10'-oxygenase
CAT	Catalase
CD36	Receptor grupamento de diferenciação, do inglês <i>cluster of differentiation</i>
ChREBP	Proteína de ligação ao elemento de resposta à carboidratos, do inglês <i>carbohydrate response element-binding protein</i>
CK	Círculo de Krebs
Co	Controle, do inglês <i>control</i>
CYPs	Citocromo P450
DAMPS	Padrões moleculares associados à danos, do inglês

	<i>damage-associated molecular patterns</i>
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGIR	European Group for Study of Insulin Resistance
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FBG	Glicemia de jejum, do inglês <i>fasting blood glucose</i>
FIE-HRMS	Espectrometria de massas com ionização por
FID	<i>eletrospray</i> , do inglês <i>flow infusion electrospray ionization high-resolution mass spectrometry (FIE-HRMS)</i>
	Federação Internacional de Diabetes
GLUT2	Transportador de glicose 2, do inglês <i>glucose transporter</i>
GO	Glioxal
GPx	Glutationa peroxidase
GSH	Glutationa reduzida
GSR	Glutationa redutase
GSSG	Glutationa oxidada
H ₂ O	Água
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HDL	Lipoproteína de alta densidade, do inglês <i>high density lipoprotein</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance, do inglês <i>high-performance liquid chromatography</i>
HSFD	Dieta rica em açúcar e gordura, do inglês <i>high sugar-fat diet</i>
IL	Interleucina
LDL	Lipoproteína de baixa densidade, do inglês <i>low density lipoprotein</i>)
LPL	Lipase lipoproteica
LPS	Lipopolissacarídeo

Lyc	Licopeno
MDA	Malondialdeído
MetS	Metabolic Syndrome
MEV	Mudança de Estilo de Vida
MGO	Metilglioxal
MPO	Mieloperoxidase
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
NAFLD	Doença hepática gordurosa não alcoólica, do inglês <i>non-alcoholic fatty liver disease</i>
NAPDH oxidase	Adenina dinucleótido fosfato oxidase
NASH	Esteatohepatite não alcoólica, do inglês non-alcoholic steatohepatitis
NCEP	National Cholesterol Education Program
NF-kB	fator nuclear kappa B, do inglês nuclear factor kappa b
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻	Superóxido
OH•	Radical hidroxil
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMPs	Padrões moleculares associados à patógenos, do inglês <i>pathogen-associated molecular pattern</i>
PLS-DA	Análises discriminantes de mínimos quadrados parciais, do inglês <i>partial least squares-discrimant analyses</i>
RAGE	Receptor para produtos da glicação avançada
RE	Retículo endoplasmático
ROS	Espécies reativas do oxigênio, do inglês <i>reactive oxygen species</i>
SBP	Pressão arterial sistólica, do inglês <i>systolic blood pressure</i>
SD	Desvio padrão, do inglês <i>standard deviation (SD)</i>
SGLT	Transportador de glicose dependente de sódio, do inglês sodium-dependent glucose co-transporter

SM	Síndrome Metabólica
SOD	Superóxido dismutase
SphK 1	Esfingosina quinase 1, do inglês <i>sphingosine kinase 1</i>
SphK 2	Esfingosina quinase 2, do inglês <i>sphingosine kinase 2</i>
SR-BI	Receptor <i>scavenger</i> classe B tipo I, do inglês <i>scavenger receptor class B type I</i>
SREPB1c	Proteína de ligação ao elemento regulatório de esterol 1c, do inglês <i>sterol regulatory element-binding protein 1c</i>
S1P	Sphinganine 1-phosphate
TA	Tecido adiposo
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Necrose tumoral-alfa
TRLs	Receptores do tipo Toll, do inglês <i>toll-like receptors</i>
UPR	Resposta à proteína mal envelopada, do inglês <i>unfolded protein response</i>
VIP	Variáveis de importância em projeção, do inglês <i>variable importance in projection</i>
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade, do inglês <i>very low density lipoprotein</i>

Sumário

SUMÁRIO

Capítulo I – Revisão de Literatura

1 Introdução.....	24
2 Síndrome Metabólica.....	26
3 O fígado.....	28
3.1 Morfofisiologia Hepática.....	29
3.2 Funções do Fígado.....	33
3.2.1 Metabolismo de Carboidratos.....	33
3.2.2 Metabolismo de Lipídeos.....	35
4 Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica.....	36
4.1 Fatores Dietéticos.....	39
4.2 Estresse Oxidativo.....	40
4.3 Estresse do Reticulo Endoplasmático.....	42
4.4 Inflamação.....	43
4.5 Disbiose	45
4.6 Disfunção do Tecido Adiposo.....	46
5 Intervenção.....	48
6 O Licopeno.....	49
6.1 Fontes de Licopeno.....	50
6.2 Absorção, Transporte e Metabolismo.....	51
6.3 Biodisponibilidade.....	53
6.4 Distribuição nos Tecidos.....	54
6.5 Oleorresina de Tomate	55
7 Justificativa.....	55
8 Objetivos.....	57
8.1 Objetivo Geral.....	57
8.2 Objetivos Específicos.....	57
Referências Bibliográficas.....	57

Capítulo II – Artigo Científico

Metabolomic analysis reveals novel functions of tomato oleoresin

supplementation in the liver of rats with diet-induced metabolic syndrome.....68

Capítulo III – Conclusão

Conclusão.....96

ANEXO.....99

Capítulo 1
Revisão de Literatura

1 Introdução

As mudanças sociais, econômicas e tecnológicas que ocorreram em todo o mundo décadas atrás, resultaram em intensas transformações nos hábitos alimentares e níveis de atividade física vivenciados pela população (1). Esse evento é denominado transição nutricional, termo que caracteriza modificações significantes do padrão alimentar concomitantes a modificações no cenário epidemiológico. Isto é, houve uma diminuição de doenças infectocontagiosas e aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) em diferentes faixas etárias e em todas as classes socioeconômicas, entretanto, ainda é observado a coexistência de extremos, a presença de desnutrição e o aumento de sobrepeso e obesidade (2).

Na década de 70, há cerca de 50 anos, iniciou-se principalmente nos países desenvolvidos, o aumento da disponibilidade e consumo de produtos ultraprocessados¹ ricos em açúcares, sódio e gorduras, alimentos de origem animal, óleos e bebidas açucaradas, como os refrigerantes (3, 4). Decorrente do aumento do consumo desses alimentos, houve uma diminuição da ingestão de alimentos *in natura* e minimamente processados², como frutas, legumes, verduras e grãos. Padrão alimentar que se tornou conhecido como Dieta Ocidental (do inglês, *Western diet*) (5). O nível de atividade física por sua vez, sofreu redução devido a mudanças nas formas de locomoção, transporte, lazer e trabalho, culminando em aumento do sedentarismo (3).

Essa transição foi intensificada no início da década de 90, sendo então de fato reconhecida quando as consequências para a saúde começaram a ser notadas, e permanece até os dias atuais (3). O consumo excessivo desses alimentos representa maior ingestão calórica devido à alta densidade energética que possuem, provocando um desequilíbrio entre o consumo e o

¹ Ultra-processados: alimentos que passam por processos industriais que alteram suas características, modificações químicas, adição de ingredientes sintéticos. Exemplo: adição de flavorizantes e emulsificantes, aumentando tempo de prateleira, palatabilidade, aroma e condições de empacotamento (7);

² Minimamente-processados: alimentos que passam por algum processo, porém não sofre acréscimo de aditivos. Exemplos: limpeza, moagem e pasteurização (8).

gasto calórico, gerando um estado de balanço energético positivo, condição que resulta em ganho de peso e adiposidade. Além disso, o consumo desses alimentos conduz à hiperglicemia e hiperlipidemia e, conseqüentemente, a efeitos metabólicos deletérios. Fatores que são considerados riscos metabólicos para surgimento de DCNT (6).

As DCNT são responsáveis atualmente por 41 milhões de mortes por ano, compreendendo 74% das mortes globais, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) do ano de 2022, e os números continuam em ascensão (6). Dentre as DCNT, destacam-se as doenças crônicas metabólicas, como a obesidade e o diabetes. A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, pode ser entendida como uma doença base para o desenvolvimento de outras doenças crônicas, e acometia, em 2016, 650 milhões de adultos. Em 2020, dados mais recentes da OMS mostravam que 39 milhões de crianças abaixo de 5 anos já apresentavam obesidade ou sobrepeso (9). No Brasil, pesquisa divulgada pelo Ministério da Saúde em 2019 apontou que a prevalência de obesidade aumentou de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019 o que representa um aumento de 72% em 13 anos (10). Projeções para 2030 estimam que 38% da população mundial adulta apresentará sobrepeso e 20% obesidade (9).

Os danos da obesidade, entretanto, não estão associados apenas ao total de gordura corporal, mas também ao padrão de deposição desta gordura. O excesso de gordura visceral, conhecido como obesidade central, reflete em maior circunferência da cintura e tem uma forte associação com doenças cardiovasculares e está especialmente associada à resistência à insulina e diabetes tipo 2 (DM2) (11).

Fundamentada neste contexto, encontra-se a Síndrome Metabólica (SM), Síndrome da Resistência à Insulina ou Síndrome-X, termos que designam um grupo de alterações metabólicas que compartilham seus mecanismos fisiopatológicos e estão associadas ao desenvolvimento do DM2, doenças cardiovasculares e doença hepática (11, 12, 13).

gordura. Figura criada com ilustrações disponíveis em <https://biorender.com/> (acesso em 04 de abril de 2023)

Referências Bibliográficas

1. Popkin BM. Nutrition Transition and the Global Diabetes Epidemic. *Curr Diab Rep.* 2015;15(9):64.
2. Popkin BM, Corvalan C, Grummer-Strawn LM. Dynamics of the double burden of malnutrition and the changing nutrition reality. *Lancet.* 2020;395(10217):65–74.
3. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Now and then: the global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21.
4. Baker P, Machado P, Santos T, Sievert K, Backholer K, Hadjikakou M, et al. Ultra-processed foods and the nutrition transition: Global, regional and national trends, food systems transformations and political economy drivers. *Obes Rev.* 2020;21(12):e13126.
5. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J.* 2014;13(1):61.

6. World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado em 14 de setembro de 2022]. (Fact sheet; 355). 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>
7. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada ML, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. *Public Health Nutr.* 2019;22(5):936–41.
8. Gibney MJ, Forde CG, Mullally D, Gibney ER. Ultra-processed foods in human health: a critical appraisal. *Am J Clin Nutr.* 106(3):717-24.
9. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado em 14 de setembro de 2022]. (Fact sheet; 311). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2016 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2019 [citado em 22 de março de 2023]. Available from: https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2021/07/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco-1-2.pdf
11. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
12. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502.
13. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism.* 2021;119:154770.
14. Oliveira LVA, Santos BNS, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Cien Saude Colet.* 2020;25(11):4269–80.
15. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF; 2006.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
17. Merchán-Hamann E, Tauil PL, Costa MP. Terminologia das medidas e indicadores em epidemiologia: subsídios para uma possível padronização da nomenclatura. *Inf Epidemiol Sus.* 2000;9(4):276-84.

18. Benchoula K, Khatib A, Jaffar A, Ahmed QU, Sulaiman WMAW, Wahab RA, et al. The promise of zebrafish as a model of metabolic syndrome. *Exp Anim.* 2019;68(4):407–16.
19. Aleixandre de Artiñano A, Miguel Castro M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. *Br J Nutr.* 2009;102(9):1246–53.
20. Bulboacă A, D Bolboacă S, Suci S. Protective effect of curcumin in fructose-induced metabolic syndrome and in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2016;19(6):585–93.
21. Ermolenko E, Simanenkova A, Voropaeva L, Lavrenova N, Kotyleva M, Minasian S, et al. Metformin influence on the intestinal microbiota and organism of rats with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6837.
22. Moreno-Fernández S, Garcés-Rimón M, Vera G, Astier J, Landrier J, Miguel M. High fat/high glucose diet induces metabolic syndrome in an experimental rat model. *Nutrients.* 2018;10(10):1502.
23. Buyco DG, Martin J, Jeon S, Hooks R, Lin C, Carr R. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(1):1–18.
24. Zhou X, Li Z, Qi M, Zhao P, Duan Y, Yang G, et al. Brown adipose tissue-derived exosomes mitigate the metabolic syndrome in high fat diet mice. *Theranostics.* 2020;10(18):8197–210.
25. Albrahim T, Alonazi MA. Lycopene corrects metabolic syndrome and liver injury induced by high-fat diet in obese rats through antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic pathways. *Biomed Pharmacother.* 2021; 141: 111831.
26. Siqueira JS, Vieira TA, Nakandakare-Maia ET, Palacio TLN, Sarzi F, Garcia JL, et al. Bergamot leaf extract treats cardiorenal metabolic syndrome and associated pathophysiological factors in rats fed with a high sugar fat diet. *Mol Cell Endocrinol.* 2022; 556: 111721.
27. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14–20.
28. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881–7.
29. Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity.* 2006;14 Suppl 1:20S-4.
30. Buyco DG, Martin J, Jeon S, Hooks R, Lin C, Carr R. Experimental models of metabolic and alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*

2021;27(1):1–18.

31. Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat.* 2014;27(5):764–9.
32. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* 13a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
33. Dângelo JG, Fattini CA. *Anatomia humana sistêmica e segmentar.* 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2011.
34. Junqueira LCCJ. *Histologia básica.* 11a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
35. Gebhardt R. Liver zonation: novel aspects of its regulation and its impact on homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8491.
36. Corless JK. Normal liver function. A basis for understanding hepatic disease. *Arch Intern Med.* 1983;143(12):2291–4.
37. Chen L, Tuo B, Dong H. Regulation of intestinal glucose absorption by ion channels and transporters. *Nutrients.* 2016;8(1):43.
38. Adeva-Andany MM, Pérez-Felpete N, Fernández-Fernández C, Donapetry-García C, Pazos-García C. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep.* 2016;36(6):e00416.
39. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, Divanovic S, Lanaspá MA, Johnson RJ, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(5):308–22.
40. DeBosch BJ, Chen Z, Saben JL, Finck BN, Moley KH. Glucose Transporter 8 (GLUT8) mediates fructose-induced de novo lipogenesis and macrosteatosis. *J Biol Chem.* 2014;289(16):10989–98.
41. Legeza B, Marcolongo P, Gamberucci A, Varga V, Bánhegyi G, Benedetti A, et al. Fructose, glucocorticoids and adipose tissue: implications for the metabolic syndrome. *Nutrients.* 2017;9(5):426.
42. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2017;8(1):1-8.
43. Zanoni P, Velagapudi S, Yalcinkaya M, Rohrer L, von Eckardstein A. Endocytosis of lipoproteins. *Atherosclerosis.* 2018; 275: 273–95.
44. Jackson AA. Nutrition and liver health. *Dig Dis.* 2017;35(4):411–7.
45. Moschen AR, Tilg H. Nutrition in pathophysiology and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*

2008;11(5):620–5.

46. Raza S. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2021;26(2):206-37.
47. 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.
48. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–76.
49. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47–64.
50. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20.
51. Lazarus JV, Colombo M, Cortez-Pinto H, Huang TTK, Miller V, Ninburg M, et al. NAFLD — sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(7):377–9.
52. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063–75.
53. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1343–51.
54. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–48.
55. Mirmiran P, Amirhamidi Z, Ejtahed HS, Bahadoran Z, Azizi F. Relationship between diet and non-alcoholic fatty liver disease: a review article. *Iran J Public Health*. 2017;46(8):1007–17.
56. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–57.
57. Serlie M. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981.
58. Simões ICM, Fontes A, Pinton P, Zischka H, Wieckowski MR. Mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018; 95:93–9.

59. Dunning S, ur Rehman A, Tiebosch MH, Hannivoort RA, Haijer FW, Woudenberg J, et al. Glutathione and antioxidant enzymes serve complementary roles in protecting activated hepatic stellate cells against hydrogen peroxide-induced cell death. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2027-34.
60. Ježek J, Cooper KF, Strich R. reactive oxygen species and mitochondrial dynamics: the yin and yang of mitochondrial dysfunction and cancer progression. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(1):13.
61. Long Q, Yang K, Yang Q. Regulation of mitochondrial ATP synthase in cardiac pathophysiology. *Am J Cardiovasc Dis*. 2015;5(1):19–32.
62. Semchyshyn HM. Reactive carbonyl species in vivo: generation and dual biological effects. *Sci World J*. 2014:417842.
63. Aldini G, Dalle-Donne I, Colombo R, Facino RM, Milzani A, Carini M. Lipoxidation-derived reactive carbonyl species as potential drug targets in preventing protein carbonylation and related cellular dysfunction. *Chem Med Chem*. 2006;1(10):1045–58.
64. Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab*. 2015;21(5):739–46.
65. Eirin A, Lerman A, Lerman LO. Enhancing mitochondrial health to treat hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(10):89.
66. Li J, Romestaing C, Han X, Li Y, Hao X, Wu Y, et al. Cardiolipin remodeling by ALCAT1 links oxidative stress and mitochondrial dysfunction to obesity. *Cell Metab*. 2010;12(2):154–65.
67. Masarone M, Rosato V, Dallio M, Gravina AG, Aglitti A, Loguercio C, et al. Role of oxidative stress in pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 9547613.
68. Patterson RE, Kalavalapalli S, Williams CM, Nautiyal M, Mathew JT, Martinez J, et al. Lipotoxicity in steatohepatitis occurs despite an increase in tricarboxylic acid cycle activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(7): E484-94.
69. Petersen MC, Shulman GI. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(7):649–65.
70. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res*. 2013;52(1):165–74.

71. Grootjans J, Kaser A, Kaufman RJ, Blumberg RS. The unfolded protein response in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(8):469–84.
72. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428–35.
73. Lugrin J, Rosenblatt-Velin N, Parapanov R, Liaudet L. The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biol Chem*. 2014;395(2):203–30.
74. Paiva CN, Bozza MT. Are reactive oxygen species always detrimental to pathogens? *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(6):1000–37.
75. Kosaka T, Fukui R, Matsui M, Kurosaka Y, Nishimura H, Tanabe M. RAGE, receptor of advanced glycation end-products negatively regulates chondrocytes differentiation. *PLoS One*. 2014;9(9): e108819.
76. Wang PX, Deng XR, Zhang CH, Yuan HJ. Gut microbiota and metabolic syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(7):808–16.
77. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*. 2016;92(1087):286–300.
78. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020;113(12):2019–40.
79. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci* 2017;74(16):2959–77.
80. Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(1):40–54.
81. Brenner DA, Paik YH, Schnabl B. Role of gut microbiota in liver disease. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49 Suppl 1: S25–7.
82. Huang S, Rutkowsky JM, Snodgrass RG, Ono-Moore KD, Schneider DA, Newman JW, et al. Saturated fatty acids activate TLR-mediated proinflammatory signaling pathways. *J Lipid Res*. 2012;53(9):2002–13.
83. Choi CHJ, Cohen P. Adipose crosstalk with other cell types in health and disease. *Exp Cell Res*. 2017;360(1):6–11.
84. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):216–29.
85. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2094–101.

86. Jernås M, Palming J, Sjöholm K, Jennische E, Svensson PA, Gabrielsson BG, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J*. 2006;20(9):1540-2.
87. Kelesidis T. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):93-100.
88. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):101–9.
89. Parker R. The role of adipose tissue in fatty liver diseases. *Liver Res*. 2018;2(1):35–42.
90. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*. 2007;117(1):175–84.
91. Wilson CG, Tran JL, Erion DM, Vera NB, Febbraio M, Weiss EJ. Hepatocyte-specific disruption of CD36 attenuates fatty liver and improves insulin sensitivity in HFD-Fed mice. *Endocrinology*. 2016;157(2):570–85.
92. Schaeffler A, Gross P, Buettner R, Bollheimer C, Buechler C, Neumeier M, et al. Fatty acid-induced induction of Toll-like receptor-4/nuclear factor- κ B pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology*. 2009;126(2):233–45.
93. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017; 37:35–40.
94. World Health Organization. Fact sheets: cardiovascular disease. Geneva: WHO; 2021 [citado em 01 de novembro de 2022]. (Fact sheet; Cardiovascular diseases CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
95. Giugliano D, Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19(1):63–8.
96. Lanuza F, Zamora-Ros R, Hidalgo-Liberona N, Andrés-Lacueva C, Meroño T. Wholegrain consumption and risk factors for cardiorenal metabolic diseases in Chile: a cross-sectional analysis of 2016–2017 Health National Survey. *Nutrients*. 2020;12(9):2815.
97. Finicelli M, Squillaro T, di Cristo F, di Salle A, Melone MAB, Galderisi U, et al. Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: evidence and perspectives. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):5807–26.
98. Smolle E, Kessler SM, Golob N, Haybaeck J. Nonalcoholic fatty liver disease. In: *Metabolic syndrome*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 641–57.

99. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016;65(8):1096–108.
100. ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017;9(9):981.
101. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Diabetologia*. 2012; 55(4):885–904.
102. Adams LA. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Postgrad Med J*. 2006;82(967):315–22.
103. Ferramosca A, di Giacomo M, Zara V. Antioxidant dietary approach in treatment of fatty liver: new insights and updates. *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4146.
104. Saini RK, Prasad P, Lokesh V, Shang X, Shin J, Keum YS, et al. Carotenoids: dietary sources, extraction, encapsulation, bioavailability, and health benefits—A review of recent advancements. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(4):795.
105. Langi P, Kiokias S, Varzakas T, Proestos C. Carotenoids: from plants to food and feed industries. *Methods Mol Biol*. 2018; 1852:57-71.
106. van het Hof KH, West CE, Weststrate JA, Hautvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr*. 2000;130(3):503–6.
107. Sies H, Stahl W. Lycopene: antioxidant and biological effects and its bioavailability in the human. *Exp Biol Med*. 1998;218(2):121–4.
108. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med*. 2003;24(6):345–51.
109. Agarwal S, Rao AV. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *CMAJ*. 2000;163(6):739–44.
110. Bramley PM. Is lycopene beneficial to human health? *Phytochemistry*. 2000;54(3):233–6.
111. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res*. 1999;19(2):305–23.
112. Moritz B, Tramonte VLC. Biodisponibilidade do licopeno. *Rev Nutr*. 2006;19(2):265–73.
113. Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris GK. An update on the health

- effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010;1(1):189–210.
114. During A, Harrison EH. Intestinal absorption and metabolism of carotenoids: insights from cell culture. *Arch Biochem Biophys*. 2004;430(1):77–88.
115. Parker RS. Absorption, metabolism, and transport of carotenoids. *FASEB J*. 1996;10(5):542–51.
116. Wang XD. Lycopene metabolism and its biological significance. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1214S-22S.
117. Ford NA, Erdman JW. Are lycopene metabolites metabolically active? *Acta Biochim Pol*. 2012;59(1):1–4.
118. Brown MJ, Ferruzzi MG, Nguyen ML, Cooper DA, Eldridge AL, Schwartz SJ, et al. Carotenoid bioavailability is higher from salads ingested with full-fat than with fat-reduced salad dressings as measured with electrochemical detection. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):396–403.
119. Gärtner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr*. 1997;66(1):116–22.
120. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, Hager C, Lambelet P, Baur M, et al. A food-based formulation provides lycopene with the same bioavailability to humans as that from tomato paste. *J Nutr*. 2002;132(3):404–8.
121. Moran NE, Mohn ES, Hason N, Erdman JW, Johnson EJ. Intrinsic and extrinsic factors impacting absorption, metabolism, and health effects of dietary carotenoids. *Adv Nutr*. 2018;9(4):465–92.
122. Shami NJIE, Moreira EAM. Licopeno como agente antioxidante. *Rev Nutr*. 2004;17(2):227–36.
123. Moran NE, Erdman JW, Clinton SK. Complex interactions between dietary and genetic factors impact lycopene metabolism and distribution. *Arch Biochem Biophys*. 2013;539(2):171–80.
124. Jiang W, Guo MH, Hai X. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene on non-alcoholic fatty liver disease in rat. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46):10180.
125. Wang W, Yang W, Shen Z, Wen S, Hu M. The Dose–Response Effect of Lycopene on Cerebral Vessel and Neuron Impairment Induced by Hyperlipidemia. *J Agric Food Chem*. 2018 Dec 19;66(50):13173–82.
126. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of Carotene and Lycopene on the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2015 Sep 15;10(9):e0137427.

127. Lycored. Lycomato®. Disponível em: <https://www.lycored.com/lycomato/>. Acesso em: 26 de março de 2023.
128. Mariane R, Garcia L, Cristina C, Silva DA, Junio A, Ferron T, et al. Lycopene modulates pathophysiological processes of non-alcoholic fatty liver disease in obese rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(8):276.
129. Ferron AJT, Francisqueti-Ferron FV, Silva CCVA, Bazan SGZ, Campos DHS, Garcia JL, et al. Tomato-Oleoresin Anti-Inflammatory Effect Recovers Obesity-Induced Cardiac Dysfunction by Modulating Myocardial Calcium Handling. *Cell Physiol Biochem*. 2020 Oct 7;54(5):1013-1025.

Capítulo 3
Conclusão

A suplementação com licopeno promoveu a diminuição dos níveis plasmáticos de triglicérides e aumento dos níveis de HDL colesterol. Além disso, atenuou os níveis de triglicérides no tecido hepático. Dessa forma, o composto apresentou efeito protetor em relação à parâmetros característicos da síndrome metabólica, assim como para indicador de esteatose hepática. A análise metabólica revelou que a suplementação com licopeno restaurou níveis dos aminoácidos de cadeia ramificada, L-leucina, D-leucina e L-iso-leucina, depletados nos animais portadores de síndrome metabólica.

Em conclusão, esses resultados fornecem *insights* para futuras pesquisas que busquem investigar mecanismos fisiopatológicos da esteatose hepática envolvidos no contexto da síndrome metabólica e evidencia os efeitos da suplementação com licopeno ressaltando seu potencial como alternativa terapêutica.