

unesp  **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**
CÂMPUS DE ARARAQUARA

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO

**INFLUÊNCIA DOS FLAVONOIDES CÍTRICOS NA INFLAMAÇÃO E CONTROLE
DA OBESIDADE**

Aluno: Robson Valentim Pereira

Araraquara, 2015

Robson Valentim Pereira

**INFLUÊNCIA DOS FLAVONOIDES CÍTRICOS NA INFLAMAÇÃO E CONTROLE
DA OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica da
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara, da Universidade Estadual Paulista para
obtenção do grau de Farmacêutico-Bioquímico.

Orientadora

Profa. Dra. Thaís Borges César

Co-orientadora

Paula Souza Ferreira

Araraquara

2015

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista - UNESP por ter proporcionado um ensino de qualidade.

Aos professores desta instituição pelo comprometimento com o ensino.

A Profa. Dra. Thaís Borges César pela orientação e a Paula pela co-orientação e importantes sugestões.

A minha esposa Kênia pela compreensão e apoio.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vias de sinalização dos fatores de transcrição NF- κ B e proteína ativadora 1 (BASTOS et al., 2009).....	12
Figura 2	Infiltração de leucócitos no tecido adiposo contribuindo para a obesidade. Adaptado de FUENTES et al., 2013.....	13
Figura 3	Estruturas químicas de duas classes de flavonoides.....	14
Figura 4	Estrutura química dos flavonoides cítricos relacionados à inflamação e ao controle de obesidade.....	15
Figura 5	Principais efeitos do suco de laranja relacionados à saúde. Adaptado de COELHO et al., 2013.....	16
Figura 6	Inibição das vias ERK e NF κ B pela hesperidina e naringenina, resultando na diminuição de ácidos graxos livres e consequentemente levando a uma melhora da resistência a insulina. Adaptado de YOSHIDA et al. 2010.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACAT	Acil-CoA colesterol acetiltransferase
ACC	Acetil-CoA carboxilase
ACO	Acil-CoA oxidase
AGS	Ácido graxo saturado
AKT	Serina/treonina quinase
ALT	Alanina aminotransferase
AP-1	Proteína ativadora 1
aP2	Proteína de ligação ácido graxo 2
AST	Aspartato aminotransferase
CCK	Colecistocinina
CPT1	Carnitina palmitoil transferase 1
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
ERK	Quinase regulada por sinal externo
FAS	Ácido graxo sintase
HSL	Hormônio sensível a lipase
IL	Interleucinas
IMC	Índice de massa corporal
JNK	Jun N-terminal quinase
Kg	Kilogramas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de lipoproteína de baixa densidade

LPS	Lipopolissacarídeos
m	Metros
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos 1
mg	miligramas
mM	milimolar
NF- κ B	Fator de transcrição nuclear B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC-R	Proteína C Reativa
PDE	Fosfodiesterase
PPAR α	Receptor de ativação para proliferação de peroxissomos α
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
TLR-4	Receptor do tipo <i>toll</i> 4
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UCP2	Proteína desacopladora 2
μ g	microgramas
μ M	micromolar
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
2. Metodologia.....	10
3. Obesidade.....	11
4. Flavonoides cítricos.....	14
5. Influência dos flavonoides cítricos na inflamação e controle da obesidade.....	17
5.1. Estudos com suco de laranja ou extratos cítricos.....	17
5.2. Estudos com flavonoides cítricos isolados.....	21
5.2.1. Flavonoides na forma glicosídica ou aglicona.....	21
5.2.2. Flavonoides polimetoxilados.....	25
6. Conclusões.....	27
7. Referências Bibliográficas.....	28

RESUMO

Nas últimas décadas, o mundo tem vivenciado um grande aumento da prevalência de obesidade. Entre os fatores que levam a esta condição, estão o sedentarismo e o consumo de alimentos altamente calóricos. A obesidade é considerada uma condição de inflamação crônica de baixo grau, que leva ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão arterial. O consumo de compostos biologicamente ativos, dentre eles os flavonoides cítricos, tem mostrado ter papel importante no controle da inflamação, e de alterações no metabolismo decorrentes do excesso de peso e gordura corporal. Neste trabalho foram revisados trabalhos sobre flavonoides cítricos e seu papel na inflamação relacionada à obesidade, assim como nas alterações decorrentes desse processo. Os artigos foram divididos em dois grupos: suplementação com extratos de flavonoides e com flavonoides isolados. Nos dois grupos os trabalhos demonstraram o papel benéfico dos flavonoides cítricos no metabolismo lipídico, e diminuindo marcadores biológicos de inflamação, como proteínas e enzimas, tanto nos modelos experimentais quanto em linhagens celulares de adipócitos e hepatócitos. A redução de massa corpórea também foi observada em ratos e camundongos suplementados com os flavonoides cítricos. Entretanto, no que concerne à obesidade e diminuição da massa corpórea em humanos, os trabalhos são inconclusivos até o momento.

Palavras-chave: obesidade, flavonoides cítricos, inflamação.

1. Introdução

A obesidade representa atualmente um sério problema de saúde pública, sendo que a prevalência de pessoas acima do peso praticamente dobrou no período entre 1980 e 2008. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 35% dos adultos em todo o mundo estavam acima do peso no ano de 2008. E entre estes, 10% dos homens e 14% das mulheres foram considerados obesos (OMS, 2008). Devido ao alto custo de equipamentos para mensurar a quantidade de gordura corporal, a OMS utiliza o Índice de Massa Corporal (IMC), definido como a razão entre a massa corporal em kilogramas (kg) pela altura em metros (m) elevada ao quadrado, como ferramenta antropométrica para definir o estado de sobrepeso e obesidade. Baseado neste parâmetro, o sobrepeso é definido quando o IMC é maior ou igual a 25 kg/m^2 e menor que 30 kg/m^2 , enquanto na obesidade o IMC é igual ou maior 30 kg/m^2 (OMS, 2008).

Desde o início da década de 1990 a obesidade tem sido reconhecida como um estado de inflamação crônica de baixo grau (HOTAMISLIGIL et al., 1993), levando ao desenvolvimento de várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a resistência à insulina, o diabetes *mellitus* tipo 2, a síndrome metabólica, e como consequência, o aumento do risco para doenças cardiovasculares (VAN GAAL et al., 2006; HANSONGYI et al., 2013), câncer, osteoartrite, doenças do sistema renal, síndrome do ovário policístico, apnéia obstrutiva do sono, entre outras (SEGULA, 2014; FORMIGUERA; CANTO'N, 2004; CHEN et al., 2014).

Uma dieta rica em compostos biologicamente ativos contribui para reduzir o risco de DCNT, pois estas substâncias parecem reduzir os processos patogênicos que levam ao seu desenvolvimento (HAVSTEEN, 2002; RICE-EVANS et al., 1997; KAWAGUCHI et al., 2011). A modulação da expressão de genes que codificam proteínas envolvidas nas DCNT corresponde a um dos mecanismos de ação dos compostos bioativos, sendo estes importantes

à manutenção da saúde (BASTOS et al., 2009). Evidências clínicas mostram que a combinação da ingestão de frutas e vegetais, que são ricos em compostos bioativos, juntamente a restrição calórica, corresponde uma estratégia importante para a manutenção da massa corporal (TOHILL et al., 2004).

Entre os compostos bioativos, os flavonoides, em especial os cítricos, têm surgido como promissores agentes terapêuticos para a regulação de processos inflamatórios e do metabolismo lipídico em obesos (ASSINI et al., 2013). Muitos trabalhos demonstram que a suplementação de naringina, um dos principais flavonoides da laranja, é benéfica para o tratamento da obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e síndrome metabólica (ALAM et al., 2014). Entretanto, os mecanismos que levam ao controle da obesidade são ainda controversos e limitados na literatura. Portanto, esta revisão busca um melhor entendimento dos mecanismos que levam ao controle da obesidade e inflamação observada nesta condição, pelos flavonoides cítricos, tendo em vista que a obesidade é crescente no Brasil e no mundo, e as frutas cítricas, em especial a laranja, é muito consumida pelos brasileiros.

2- Metodologia

Este trabalho consiste em uma revisão da literatura sobre a influência de flavonoides cítricos na inflamação e controle da obesidade. Para isto, utilizaram-se as principais bases de dados na área de saúde: PubMed, SciELO, Web Of Science, Medline. Para a pesquisa foram utilizadas as palavras-chave: “obesity” e “citrus flavonoids” para os tópicos obesidade e flavonoides cítricos, respectivamente, sem restringir espaço temporal. Para o levantamento bibliográfico da influência dos flavonoides cítricos na inflamação e controle da obesidade as palavras-chave foram pesquisadas juntas e não separadamente, também sem restringir faixa temporal.

3- Obesidade

Estudo recente mostrou que a população mundial de adultos com excesso de peso aumentou de 29 para 37% entre os homens, e de 30 para 38% entre as mulheres, no período de 1980 a 2013, totalizando 2,1 bilhões de pessoas e provocando a morte de 3,4 milhões em 2010. O número de crianças e adolescentes com obesidade tem aumentado substancialmente, tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento. No Brasil, 52,5% dos adultos apresentam sobrepeso atualmente e 11,7% obesidade; atingindo 58,4% dos homens e 20,6% das mulheres (MARIE et al., 2014). Sendo que, os gastos públicos com obesidade aplicados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil representaram em 2011 cerca de 500 milhões de reais (DE OLIVEIRA, 2013).

Assim, o IMC elevado contribui para a diminuição da expectativa de vida. Entretanto, sabe-se que além do IMC e do percentual de gordura corporal, a distribuição da gordura nos diferentes tecidos e compartimentos do corpo é outro fator que pode influenciar uma maior ou menor taxa de mortalidade de pessoas com excesso de peso. Por exemplo, o excesso de gordura visceral tem correlação mais forte com doenças cardiovasculares, quando comparada com o excesso de gordura subcutânea (SEGULA, 2014).

A obesidade possui uma etiologia multifatorial, envolvendo aspectos genéticos, hormonais, baixo nível de atividade física, sedentarismo e consumo de alimentos altamente calóricos (BABOOTA et al., 2013). A maioria dos casos de obesidade tem uma relação muito estreita com a dieta, e neste contexto, os flavonoides cítricos têm emergido como promissores agentes terapêuticos para o tratamento de várias DCNT, dislipidemias, aterosclerose e obesidade (ASSINI et al., 2013).

A expansão dos adipócitos para armazenar o excesso de triglicerídeos, oriundos de uma alimentação com excesso calórico, estimula a diferenciação de pré-adipócitos localizados no tecido adiposo para tornarem-se maduros e contribuir para o armazenamento de energia.

Por esse motivo, durante muito tempo o tecido adiposo foi considerado simplesmente como armazenador de energia (BASTIEN et al., 2014). Atualmente sabe-se que este participa da regulação de processos fisiológicos e patológicos, incluindo processos imunes e inflamatórios (HANSONGYI et al., 2013). O aumento de tecido adiposo em pessoas obesas tem como consequência a produção anormal de citocinas, chamadas adipocinas, e a ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, resultando na indução de vários hormônios e marcadores de inflamação, como leptina, adiponectina, proteína C-reativa (PC-R), interleucinas (IL-1 e IL-6), e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (HANSONGYI et al., 2013; FUENTES et al., 2013). O principal mecanismo molecular responsável pela produção destes mediadores inflamatórios é a via de sinalização do fator de transcrição nuclear *kappa* B (NF- κ B), o qual aumenta a expressão de diversos genes que codificam proteínas envolvidas na resposta inflamatória (Figura 1).

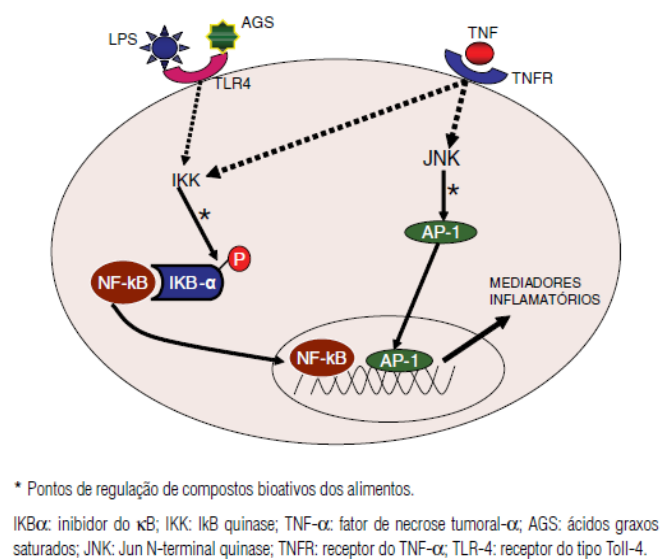


Figura 1. Vias de sinalização do fator de transcrição NF- κ B e proteína ativadora-1 (AP-1). A presença de lipopolissacarídeos (LPS) e de ácidos graxos saturados (AGS) estimula a via de sinalização do NF- κ B, enquanto a presença de TNF- α estimula tanto a via de sinalização do NF- κ B quanto da AP-1. A ativação dessas vias resulta no aumento da expressão de genes que codificam para proteínas envolvidas na produção de citocinas e resposta inflamatória (BASTOS et al., 2009).

A presença de mediadores inflamatórios foi observada em um estudo envolvendo dieta com gordura saturada (6%, 12% e 24%) em ratos por um período de dezesseis semanas (ENOS et al., 2014). As dietas com ácidos graxos saturados induziram o estresse oxidativo no tecido adiposo, sendo que mesmo o menor percentual de gordura saturada produziu esteatose hepática. Ainda, os ácidos graxos saturados levaram a ativação de proteínas Jun N-terminal quinase (JNK) e marcadores inflamatórios como receptores do tipo *Toll like receptor-4* (TLR-4) e NF- κ B.

A infiltração de macrófagos e linfócitos no tecido adiposo também contribui para a fisiopatologia da obesidade e produção de marcadores inflamatórios (Figura 2) (FUENTES et al., 2013). Muitas biomoléculas produzidas pelo tecido adiposo regulam a homeostase do organismo, influenciando processos fisiológicos, como a ingestão de alimentos, balanço energético, ação da insulina, metabolismo de lipídios e glicose, remodelamento vascular, pressão sanguínea e coagulação (HANSONGYI et al., 2013).

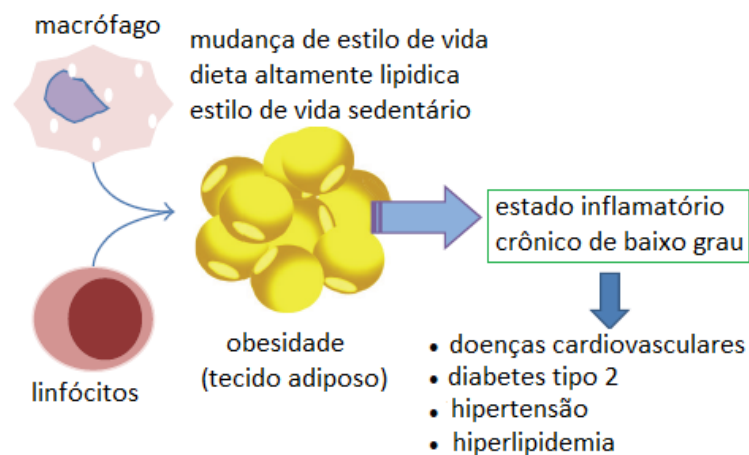


Figura 2. Infiltração de leucócitos no tecido adiposo contribuindo para complicações patológicas na obesidade. Adaptado de FUENTES et al., 2013.

4- Flavonoides cítricos

Os flavonoides constituem moléculas orgânicas sintetizadas por rotas bioquímicas a partir do aminoácido fenilalanina, sendo responsáveis pela pigmentação de plantas, em especial de flores e frutos, apresentando numerosos efeitos sobre a saúde (HAVSTEEN, 2002).

Do ponto de vista químico os flavonoides são formados por um esqueleto de dois anéis aromáticos comumente designados como A e B, conectados por um anel pirona (anel C) no caso das flavonas, ou por um anel dihidropirona, como é o caso das flavanonas (Figura 3).

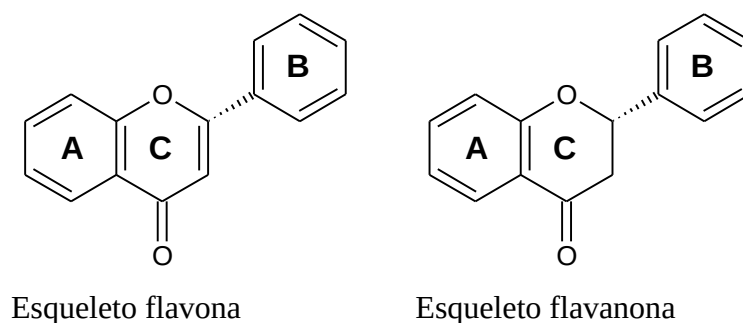
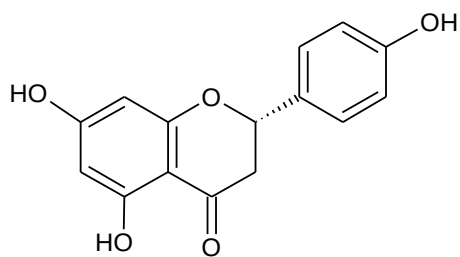
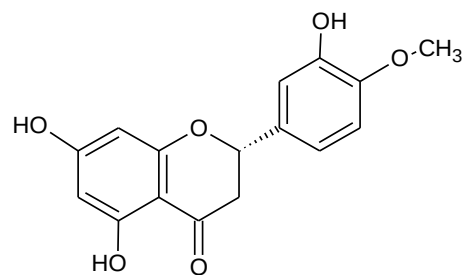


Figura 3. Estruturas químicas de duas classes de flavonoides.

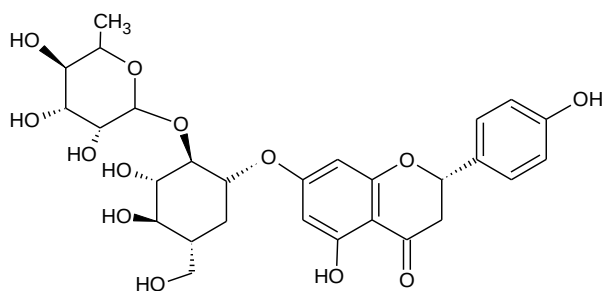
Os esqueletos flavona e flavanona presentes nos flavonoides cítricos podem ser classificados como agliconas ou glicosídicos, relacionados à ausência e presença do carboidrato no anel A, respectivamente. Além disso, grupos metoxilas nos anéis A, B e C das flavonas dão origem aos flavonoides polimetoxilados. A figura 4 ilustra as estruturas químicas de alguns flavonoides cítricos relacionados à redução da inflamação e ao controle da obesidade. A naringenina, por exemplo, corresponde a um flavonoide classificado como aglicona, pois não possui o carboidrato ligado a sua estrutura. A tangeretina e nobiletina possuem vários grupos metoxi ligados aos anéis e, portanto são classificados como polimetoxilados.



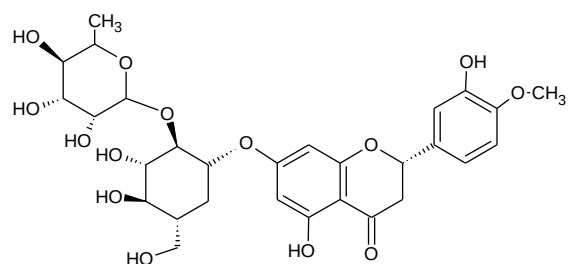
Naringenina (aglicona)



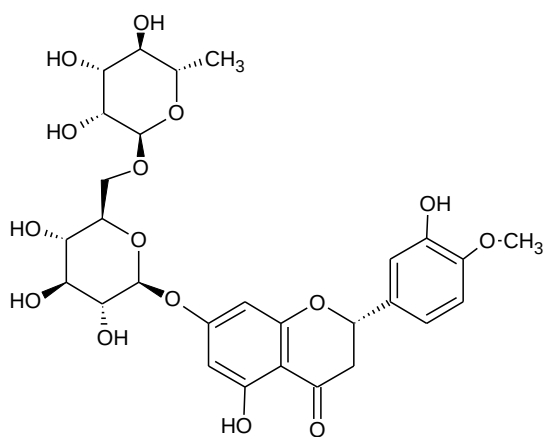
Hesperitina (aglicona)



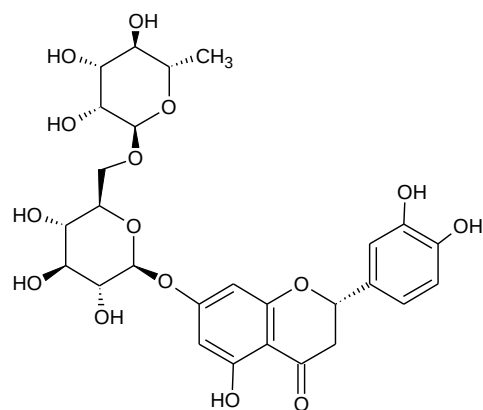
Naringina (glicosídica)



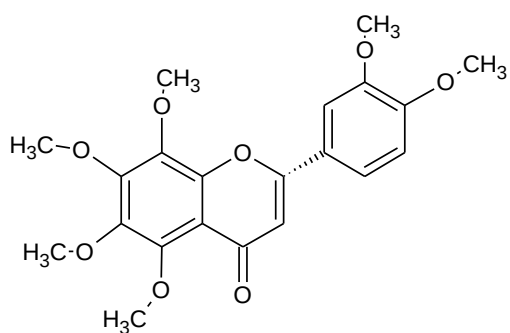
Neohesperidina (glicosídica)



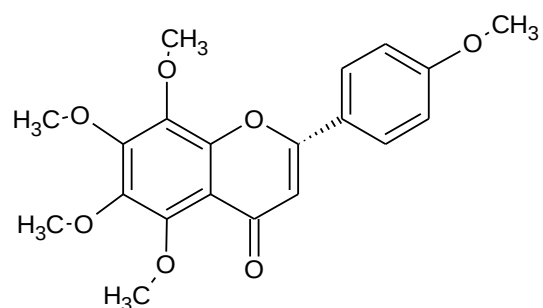
Hesperidina (glicosídica)



Eriocitrina (glicosídica)



Nobiletina (polimetoxilada)



Tangeretina (polimetoxilada)

Figura 4. Estrutura química dos flavonoides cítricos relacionados à inflamação e ao controle de obesidade.

O consumo de suco de laranja está relacionado à melhora do perfil lipídico, diminuindo o colesterol total, a lipoproteína de baixa densidade (LDL), a apolipoproteína B (Apo B), e marcadores de inflamação no organismo. Efeitos que estão relacionados principalmente aos flavonoides hesperidina e naringina (APTEKMANN; CESAR, 2013; COELHO et al., 2013). A figura 5 ilustra algumas propriedades relacionadas à laranja na promoção à saúde.

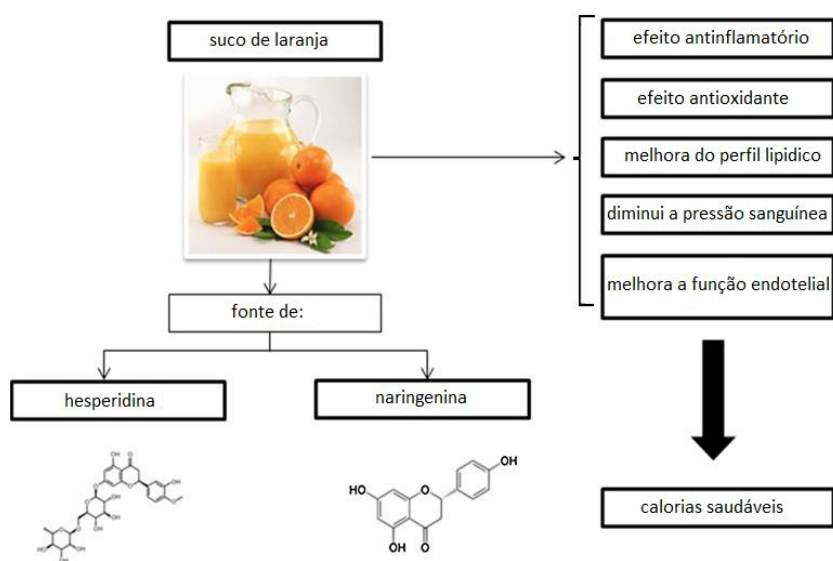


Figura 5. Principais efeitos do suco de laranja relacionados à saúde. Adaptado de COELHO et al., 2013.

Além de integrar a dieta, as frutas cítricas possuem um papel central na promoção da saúde, sendo fontes de carboidratos (sacarose, glicose e frutose), vitamina C, vitaminas do complexo B (tiamina, piridoxina, niacina, riboflavina, ácido pantotênico e folato), fibras, minerais, carotenoides, flavonoides, e baixo percentual de gordura (LIU et al., 2012). Os flavonoides cítricos têm despertado interesse devido seu papel na manutenção da saúde e prevenção de várias DCNT, atribuído principalmente a sua atividade antioxidante (TRIPOLI et al., 2007). Nas frutas cítricas, os flavonoides mais importantes são a naringina, hesperidina e nobiletina, os quais possuem forte ação antioxidante e anti-inflamatória (LIU et al., 2012; TRIPOLI et al., 2007).

A bioatividade dos flavonoides depende da sua estrutura química e biotransformação. A presença de grupos hidroxila, carboidrato, grupos metóxi, assim como a conjugação dos anéis afeta as propriedades antioxidantes dos flavonoides (TRIPOLI, et al., 2007). A absorção destas biomoléculas também depende da presença ou ausência do carboidrato na estrutura química. Os flavonoides cítricos naringina e hesperidina, predominantemente presentes no suco de laranja, são compostos glicosilados e sofrem reação de hidrólise no intestino para a formação de suas agliconas (naringenina e hesperitina, respectivamente) e posterior absorção. Enquanto nos flavonoides nobiletina e tangeretina que são polimetoxilados, a ausência do grupo glicosídeo facilita sua absorção (ASSINI et al., 2013).

5- Influências dos flavonoides cítricos na inflamação e controle da obesidade

5.1- Estudos com suco de laranja ou extratos cítricos

Em um estudo realizado entre 2003 e 2006 com indivíduos que consumiram suco de laranja (210 mL/dia) observou-se que os indivíduos que consumiram suco de laranja durante este período de tempo tinham um índice de massa corporal, níveis de colesterol e LDL menores que a população que não consumia o suco. Além disso, os consumidores apresentaram 21% menos chance de serem obesos e, os homens apresentaram uma redução de 36 % no risco para síndrome metabólica (O'NEIL et al., 2012). Grande parte dos efeitos benéficos do suco de laranja está relacionada às propriedades antioxidantes dos flavonoides cítricos, reduzindo marcadores de inflamação presentes em indivíduos obesos, como citocinas (TNF- α e IL-6) e proteínas de fase aguda, como a PC-R (COELHO et al., 2013; ALAM et al., 2014).

O efeito antioxidante do suco de laranja também foi constatado em um estudo com pessoas que foram suplementadas com suco de laranja em uma dieta com alto percentual de lipídios e carboidratos (GHANIM et al., 2010). Nos indivíduos que não receberam

suplementação com suco de laranja, observou-se um aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS), produzidos por células mononucleares (monócitos e linfócitos T e B) que participam diretamente do processo de inflamação em indivíduos obesos (Figura 2). A administração desta dieta concomitante com suco de laranja diminuiu significativamente a produção de EROS e o processo inflamatório.

A alteração na expressão de células mononucleares com o consumo de suco de laranja (*Citrus aurantium*) também foi observado por MILENKOVIC et al. (2011). Neste estudo, o consumo de 500 mL de suco de laranja por dia, durante quatro semanas, levou a redução na expressão de leucócitos, alterou a expressão de 3422 genes, muitos relacionados à quimiotaxia, adesão, infiltração e transporte de lipídios, sugerindo baixo recrutamento e infiltração de células na parede vascular e, baixo acúmulo de lipídios. Foi verificada também uma diminuição da expressão do receptor de LDL (LDLR) nos macrófagos, responsável pela ligação e internalização do LDL. Além disso, a enzima acil-CoA colesterol acetiltransferase (ACAT) também apresentou diminuição da expressão com o consumo de suco de laranja. Esta enzima catalisa a reação de transformação do colesterol livre para éster de colesterol dentro da célula, formando então gotas lipídicas (MILENKOVIC et al., 2011).

Alterações na adipogênese e na diferenciação de células 3T3-L1 (modelo para estudo da conversão de pré-adipócitos em adipócitos) também foram observados com extratos de *Citrus aurantium* (KIM et al., 2012). Entre os constituintes mais abundantes desse destacam-se a hesperidina, naringenina e nobiletina. As células foram analisadas com duas diferentes concentrações do extrato cítrico (0,10 ou 0,50 µg/mL), sendo que a maior concentração do extrato inibiu mais intensamente o acúmulo de lipídios durante a adipogênese, contribuiu para a lipólise dos adipócitos e inibiu a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Isto ocorreu, segundo os autores, devido à redução nos níveis da expressão de reguladores chave na diferenciação de adipócitos como C/EBPβ, C/EBPα e PPARγ. Além disso, observou-se uma

diminuição na proteína de ligação do ácido graxo 2 (aP2), ácido graxo sintase (FAS) e na serina/treonina quinase (AKT), a qual desempenha papel central na diferenciação dos adipócitos.

Estudando esta mesma linhagem de células, foi mostrado que extratos de flavonoides cítricos polimetoxilados (nobiletina, heptametoxiflavona, tangeretina), obtidos da casca de laranja em percentual de 0,25 e 1%, suprimiram o acúmulo de gotas lipídicas nos adipócitos em aproximadamente 51-55% (LAI et al., 2013). Além da redução dos fatores de transcrição observados por KIM et al. (2012), evidenciou-se a redução do fator de transcrição da proteína de ligação ao elemento regulador de esterol (SREPB-1c) e da acetil-CoA carboxilase (ACC). LAI et al. (2013) também estudaram o efeito do extrato de flavonoides cítricos em ratos que receberam dieta com alto percentual de lipídios. Neste caso, os animais não suplementados com os extratos de flavonoides ganharam 33% mais peso que os suplementados. Observou-se também uma redução nos níveis séricos da enzima aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), triglicerídeos (TG) e colesterol total, sugerindo que esses flavonoides possuem potencial benéfico na prevenção da obesidade.

A eficiência de um extrato cítrico comercial chamado Sinetrol[®], foi estudado em humanos, avaliando-se a inibição da enzima fosfodiesterase (PDE), a gordura corporal e o metabolismo de lipídios (DALLAS et al., 2014). A composição deste suplemento consiste em 60% de flavonoides cítricos (naringina, hesperidina, neohesperidina), e o restante em extrato de guaraná e antocianinas. O suplemento foi ministrado a 10 voluntários com sobrepeso durante 4 ou 12 semanas na quantidade de 1,4 g/dia; enquanto outros 10 voluntários receberam placebo. O grupo que recebeu Sinetrol[®] apresentou uma atividade lipolítica (medida pela quantidade de ácidos graxos livres liberados pelos adipócitos) seis vezes maior que o grupo controle (placebo). O percentual de gordura reduziu 5,5 % e 15,6%, enquanto a perda de peso foi de 2,2 e 5,2 Kg após 4 e 12 semanas, respectivamente, com suplementação

de Sinetrol[®]. Em outro trabalho, DALLAS et al. (2014), demonstraram que este suplemento levou a diminuição da circunferência e gordura abdominal em indivíduos com sobrepeso (IMC entre 26 - 29,9 Kg/m²) suplementados com Sinetrol[®] (900 mg/dia, uma cápsula de 450 mg após o almoço e outra após o jantar) em comparação ao grupo que recebeu placebo. Além disso, o suplemento diminuiu marcadores inflamatórios como PCR e aumentou o nível de enzimas antioxidantes no plasma, como a superóxido dismutase e glutathione peroxidase.

O efeito de flavonoides cítricos presentes em extrato da casca do limão (29,5% de eriocitrina, 0,9% de hesperidina, 0,5% de naringina e 0,3% de diosmina) foi avaliado em ratos alimentados com dieta rica em lipídios (FUKUCHI et al., 2008). A suplementação com 0,5% deste extrato por 12 semanas reduziu o ganho de peso e o acúmulo de gordura no grupo com dieta hiperlipídica, e suprimiu o aparecimento de hiperlipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina. Os autores observaram um aumento dos níveis de RNAm do receptor de ativação para proliferação de peroxissomos α (PPAR α), o qual controla a expressão de muitos genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos, sugerindo que os flavonoides presentes no limão podem ser ligantes ou ativadores naturais do PPAR α . Ainda, verificou-se o aumento dos níveis de RNAm da enzima acil-CoA oxidase (ACO), responsável por aumentar a β -oxidação peroxissomal de lipídios.

Foi também estudado o efeito do extrato da casca de *Citrus sunki* (rutina 17,02 mg/g, hesperidina 17,11 mg/g, sinensetina 4,23 mg/g, nobiletina 38,83 mg/g e tangeretina 55,13 mg/g) em camundongos obesos (C57BL/6) e células 3T3-L1 (KANG et al., 2012). A quantidade de extrato utilizada foi de 0,1%, e avaliou-se o efeito do extrato após 70 dias nos camundongos submetidos a uma dieta hiperlipídica. Os resultados encontrados foram semelhantes aos observados por LAI et al. (2013), apresentando diminuição do ganho de peso, massa de tecido adiposo, colesterol total e triglicerídeos. A suplementação com o extrato aumentou os níveis de proteína quinase ativada por AMP (AMPKC) e acetil-CoA

carboxilase (ACC) relacionadas à β -oxidação, tanto nos animais quanto nos adipócitos 3T3-L1. Nos adipócitos também foi observado o aumento da lipólise pela fosforilação da proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) e do hormônio sensível a lipase (HSL), sugerindo que o extrato cítrico de *Citrus sunki* foi capaz de prevenir a obesidade, elevando à β -oxidação e a lipólise no tecido adiposo (KANG et al., 2012).

5.2- Estudos com flavonoides cítricos isolados

5.2.1- Flavonoides na forma glicosídica ou aglicona

O controle do apetite e da saciedade representa uma estratégia para o controle da obesidade. Neste sentido, tem sido estudada a influência dos flavonoides cítricos sobre hormônios controladores do apetite, como a colecistocinina (CCK). Este corresponde a um neuropeptídeo secretado pelas células enteroendócrinas em resposta a nutrientes no lúmen, sendo responsável por regular o apetite (NAKAJIMA et al., 2014). Em células STC-1 (de origem enteroendócrina) a hesperidina estimulou a liberação da CCK, efeito não observado para a hesperitina, sua aglicona (KIM et al. 2013). No entanto, a liberação da CCK com a administração de hesperidina (0,1 – 1 mM) foi dependente da quantidade do flavonoide. Por exemplo, para 0,1 mM a quantidade de CCK liberada foi 16,3 vezes maior que as células não tratadas com o flavonoide (controle), enquanto que para a dose de 1mM a quantidade de hormônio liberada foi de 46,8 vezes maior que o controle (KIM et al., 2013). O aumento da secreção deste hormônio induzido pela hesperidina foi acompanhado por um aumento da concentração de cálcio no meio intracelular e redução do cálcio extracelular, indicando que a liberação de CCK esta relacionada à entrada de cálcio mediada por seus canais. Os flavonoides naringenina e naringina também foram estudados no mesmo modelo e doses (0,1 – 1 mM), sendo que a naringenina aumentou a secreção do hormônio pelas células STC-1, acompanhado pelo aumento de cálcio intracelular. A secreção do hormônio também foi dose dependente, sendo que a dose de 0,1 mM de naringenina promoveu a liberação de 12,5 vezes

mais hormônio que o controle e na concentração de 1 mM observou-se a liberação de 45,9 vezes quando comparada ao controle. Já a naringina não promoveu uma liberação de CCK (PARK et al, 2014).

A influência da naringenina sobre adipócitos 3T3-L1 e humanos demonstrou inibir a adipogênese de maneira dose dependente, com diminuição significativa de lipídios nestas células (RICHARD et al., 2013). Em altas doses (50 µg/mL) a naringenina inibiu proteínas associadas à obesidade como aP2, PPAR γ e a adiponectina. Também foi observada uma redução da entrada de glicose nas células de maneira dose dependente. Em altas concentrações a naringenina também inibiu completamente a entrada de glicose nas células adiposas devido à redução da habilidade de fosforilação do IRS-1 pela insulina. Além disso, verificou-se a inibição do hormônio adiponectina, relacionado a resistência à insulina, tanto em células 3T3-L1 quanto em adipócitos humanos, revelando que a naringenina pode ter impacto negativo sobre a diferenciação de pré adipócitos, induzindo significativamente a resistência à insulina e diminuindo a expressão de adiponectina em células adiposas maduras.

Foi investigada também a influência dos flavonoides naringenina e hesperitina sobre o TNF- α (YOSHIDA et al., 2010; YOSHIDA et al., 2013). O TNF- α constitui uma das citocinas inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo, sua secreção estimula a secreção de ácidos graxos livres por meio da lipólise de adipócitos, aumentando os níveis de ácidos graxos no plasma e promovendo a resistência à insulina. YOSHIDA et al. (2010), demonstraram que a hesperitina e a naringenina inibiram a produção de TNF- α , levando a diminuição da secreção de ácidos graxos. A inibição deste mediador inflamatório ocorre via quinase regulada por sinal externo (ERK) e NF- κ B, suprimindo a transcrição de IL-6, o qual induz a secreção de ácidos graxos livres de maneira autócrina. Ainda, a secreção de TNF- α foi suprimida pela diminuição dos fatores de transcrição anti-lipolíticos perilipina e fosfodiesterase 3B (PDE3B) (Figura 6).

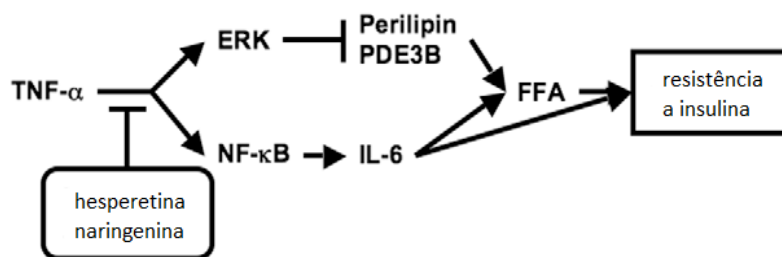


Figura 6. Inibição das vias ERK e NFκB pela hesperidina e naringenina, resultando na diminuição de ácidos graxos livres e consequentemente levando a uma melhora da resistência a insulina. Adaptado de YOSHIDA et al. (2010).

O efeito da naringenina sobre receptores TLR, relacionados à inflamação e obesidade também foi investigado. Foram administrados 100 μ M de naringenina em células 3T3-L1 em diferentes estágios de diferenciação. A expressão de TLR-2 diminuiu em adipócitos em estágio de diferenciação, mas não em pré-adipócitos ou adipócitos maduros. Além disso, a suplementação de naringenina em ratos com uma dieta hiperlipídica também provocou diminuição dos receptores TLR e suprimiu mediadores inflamatórios como o TNF- α e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), mas não afetou o ganho de massa corporal (YOSHIDA et al., 2013). A ausência de diminuição de massa corporal também foi observada pela administração da naringina (100 mg/kg/dia) em ratos submetidos a dieta hiperlipídica. Neste caso, verificou-se uma menor concentração de lipídios no plasma, melhora da função vascular, diminuição da infiltração de células inflamatórias e redução do estresse oxidativo. Entretanto, a massa corporal não foi diminuída (ALAM et al., 2013). A suplementação com naringenina por 6 semanas (0,003%, 0,006% e 0,012%), também não foi capaz de reduzir a massa corporal em ratos. No entanto, houve uma diminuição significativa no colesterol, triglicerídeos totais no plasma, aumento da expressão da proteína PPAR α no fígado, da proteína desacopladora 2 (UCP2) e da enzima carnitina palmitoil transferase 1 (CPT1), biomoléculas que tem papel central na oxidação de ácidos graxos. A quantidade de triacilgliceróis foi reduzida substancialmente no tecido adiposo, mas sem alteração da massa

corporal. Os autores sugerem que a naringenina pode induzir células de gordura menores, mas não necessariamente diminuir o número de adipócitos (CHO et al., 2011).

O aumento nos níveis de enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos no fígado pelo flavonoide naringenina também foi descrito por HUONG et al., 2006. Neste trabalho, avaliou-se o efeito da suplementação em ratos com naringenina (1%) e hesperitina (1%) nos níveis de RNAm e de enzimas envolvidas com a oxidação de ácidos graxos no fígado. A naringenina aumentou consideravelmente na faixa de 9,8 a 55,6% a atividade de várias enzimas envolvidas na oxidação hepática de ácidos graxos. Este aumento foi acompanhado pela expressão aumentada de enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos peroxissomal, incluindo aumentos de 46,8 a 88,7% de carnitina octanoil transferase, acil coenzima A oxidase, enzima bifuncional e 3-cetoacil coenzima A tiolase. A naringenina também promoveu um aumento em mais de cinco vezes nos níveis de RNAm microsomal do citocromo P450 IV A1 envolvidos na ω -oxidação de ácidos graxos. A hesperetina não afetou nenhum parâmetro relacionado à oxidação de ácidos graxos.

Outro estudo mostrou a atividade da hesperitina na oxidação hepática de ácidos graxos, mas a ausência de efeito de sua forma glicosilada (hesperidina). Quando octanoato foi usado como substrato verificou-se que a hesperitina e naringenina reduziram a razão mitocondrial de NADH/NAD⁺ e estimularam o ciclo do ácido cítrico sem uma mudança significativa no consumo de oxigênio, demonstrando que estes flavonoides são capazes de induzir um estado mais oxidativo nas células do fígado, alterando a oxidação de ácidos graxos (CONSTANTIN et al., 2013). Em estudo subsequente foi demonstrado que a hesperitina e naringenina inibiram a gliconeogênese do lactato e piruvato, ou alanina, diminuindo a eficiência da reação e carboxilação do piruvato, reduzindo o transporte deste dentro da mitocôndria. Já a hesperidina, não apresentou efeito sobre a gliconeogênese, devido à menor

lipofilicidade desta molécula e reduzida interação com as membranas celulares (CONSTANTIN et al., 2014).

A participação da hesperitina na síntese de lipídios e controle da obesidade, também foi verificada no trabalho de NICHOLS et al (2011). Os autores deste estudo mostraram que a hesperitina reduziu os níveis hepáticos de RNAm da enzima estearoil-CoA dessaturase 1 (SCD1) em ratos, uma enzima chave na síntese de lipídios e controle da obesidade, tanto em ratos, quanto em cultura de células.

5.2.2- Flavonoides polimetoxilados

Entre os flavonoides cítricos metoxilados relacionados à inflamação e obesidade, a nobiletina, que possui seis grupos metoxi, corresponde ao composto mais estudado. Na presença de nobiletina a diferenciação de pré-adipócitos 3T3-L1 em adipócitos apresentou menor conteúdo de triglicerídeos intracelular quando comparado ao grupo controle. O flavonoide também promoveu aumento da adiponectina (fator sensibilizador de insulina) e diminuiu concomitantemente a secreção do fator de resistência à insulina, ou resistina, nos adipócitos 3T3-L1, e induziu a apoptose em adipócitos maduros. Também foi avaliada a influência da tangeretina (cinco grupos metóxi) nestas células, sendo observados os mesmos resultados, com exceção da ausência de apoptose nas células maduras 3T3-L1 (MIYATA et al., 2011).

A influência da nobiletina nesta linhagem de células, em especial na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos também foi estudada, no qual foram observados resultados similares ao estudo citado acima. A adição de 0,1, 10 ou 100 μ M de nobiletina suprimiu a diferenciação de pré-adipócitos 3T3-L1 em células maduras, suprimindo a expressão do gene que codifica o receptor ativado de proliferação de peroxisomos γ (PPAR γ). Além disso, a nobiletina diminuiu a fosforilação do AMPc, responsivo ao elemento ligante de proteína

(CREB) e aumentou a fosforilação do fator de transcrição STAT5, os quais suprimem a diferenciação de adipócitos (KANDA et al., 2012).

O efeito da nobiletina também foi mostrado em ratos induzidos à obesidade e resistência insulínica por dieta hiperlipídica. Os animais foram alimentados por 8 semanas e suplementados com nobiletina (10 ou 100 mg/Kg) ou sem o flavonoide (grupo controle). O grupo que recebeu suplementação apresentou redução do ganho de peso, tecido adiposo branco e triglicérido. Observou-se ainda uma diminuição nos níveis de glicose no plasma dos animais suplementados e aumento nos níveis de adiponectina. Além disso, os níveis de PPAR γ , das enzimas ácido graxo sintase, esteroil-CoA dessaturase-1, carnitina palmitoiltransferase1 e UCP2 foram aumentadas, enquanto que o TNF- α e o MCP-1 foram aumentados no tecido adiposo branco, mostrando que a nobiletina promoveu melhora na adiposidade, dislipidemia, hiperglicemia e resistência à insulina (LEE et al., 2013).

Assim como observado para a hesperitina (NICHOLS et al., 2011), a nobiletina também promoveu redução nos níveis da enzima esteroil-CoA dessaturase 1, biomolécula chave para a síntese lipídica e controle da obesidade. A administração de 5 μ M/L de nobiletina regula a transcrição do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDLR) em células HepG2, com a participação da proteína ligante para elemento regulatório de esterol (SREBP), provocando um aumento de 1,5 vezes nos níveis de RNA para LDLR (MORIN et al., 2008).

6- Conclusões

A obesidade representa um sério problema de saúde pública na sociedade atual, levando ao aparecimento de várias DCNT, e como consequência, um gasto crescente no tratamento destas enfermidades. O consumo de compostos bioativos, presentes em frutas e verduras constitui uma alternativa para atenuar e até diminuir o número de pessoas com sobrepeso ou obesas no mundo. Entre eles, os flavonoides presentes em frutas cítricas tem um grande potencial no combate à obesidade, principalmente devido a sua ação antioxidante.

Os trabalhos descritos ao longo desta revisão demonstram esta capacidade, levando a diminuição de marcadores da inflamação em diferentes modelos experimentais relacionados à obesidade. Os estudos com linhagens celulares para adipócitos ou células hepáticas, assim como para modelos animais, mostram a inibição de diversas enzimas e proteínas responsáveis pelo processo inflamatório que leva à obesidade e ao desenvolvimento de patologias relacionadas. Os estudos em animais relatam também diminuição da massa corpórea e melhora do perfil lipídico. Entretanto, em humanos, a diminuição de massa corpórea ainda é controversa. Contudo, esta revisão mostra que a suplementação de flavonoides cítricos melhora o perfil lipídico, interferindo nas vias de síntese, acúmulo e armazenamento de lipídios, tanto em hepatócitos quanto em adipócitos, tendo potencial para tratamento da obesidade e suas complicações.

7- Referências bibliográficas

- ALAM, M.A.; KAUTER, K.; BROWN, L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats. **Nutrients**, v.5, p. 637-650, 2013.
- ALAM, M.A.; SUBHAN, N.; RAHMAN, M.M.; UDDIN, S.J.; REZA, H.M.; SARKER, S.D. Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. **Advances Nutrition**, v. 5, p. 404–417, 2014.
- APTEKMANN, N.P.; B CESAR, T.B. Long-term orange juice consumption is associated with low LDL-cholesterol and apolipoprotein B in normal and moderately hypercholesterolemic subjects. **Lipids in Health and Disease**, v.12, p.119, 2013.
- ASSINI, J.M.; MULVIHILL, E.E.; HUFF, M.W. Citrus flavonoids and lipid metabolism. **Current opinion lipidol**, v.24, n.1, p.34-40, 2013.
- BABOOTAA, R.K.; BISHNOIA, M.; AMBALAMB, P.; KONDEPUDIA, K.K.; SARMAA, S.M.; BOPARAIC, R.K.; PODILID, K. Functional food ingredients for the management of obesity and associated co-morbidities – A review. **Journal of functional food**, v. 5, p.997-1012, 2013
- BASTIEN, M.; POIRIER, P.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J.P. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity to Cardiovascular Disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v.56, p.369-381, 2014.
- BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; ARÊAS, J.A. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.5, p.646-656, 2009.
- CHEN, J.; GUAN, Z.; LIQINWANG.; SONG, G.; BOQINGMA.; YANQINWANG. Meta-Analysis: Overweight, Obesity, and Parkinson's Disease: Review. **International Journal of Endocrinology**, v.2014, p.1-7, 2014.
- CHO, K.W.; KIM, T.O.; ANDRADE, J.E.; BURGESS, J.R.; KIM, Y.C. Dietary naringenin increases hepatic peroxisome proliferators-activated receptor α protein expression and decreases plasma triglyceride and adiposity in rats. **European Journal of Nutrition**, v. 50, p.81-88, 2011.

COELHO, R.C.L.A.; HERMSDORFF, H.H.M.; BRESSAN, J. Anti-inflammatory Properties of Orange Juice: Possible Favorable Molecular and Metabolic Effects. **Plant Foods Human Nutrition**, v.68, p.1–10, 2013.

CONSTANTIN, R.P.; DO NASCIMENTO, G.S.; CONSTANTIN, R.P.; SALGUEIRO, C.L.; BRACHT, A.; IWAMOTO, C.L.; YAMAMOTO, N.S.; CONSTANTIN J. Citrus flavanones affect hepatic fatty acid oxidation in rats by acting as prooxidantagens. **Biomedical researchers international**, v.2013, p.1-12, 2013.

CONSTANTIN, R.P.; CONSTANTIN, R.P.; BRACHT, A.; YAMAMOTO, N.S.; IWAMOTO, C.L.; CONSTANTIN J. Molecular mechanisms of citrus flavanones on hepatic gluconeogenesis. **Fitoterapia**, v.92, p.148-162, 2014.

DALLAS, C.; GERBI, A.; TENCA, G.; JUCHAUX, F.; BERNARD, F. Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red Orange, grapefruit, Orange (SINETROL) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase (PDE). **Phytomedicine**, v.15, p.783-792, 2008.

DALLAS, C.; GERBI, A.; ELBEZ, Y.; CAILLARD, P.; ZAMARIA, N.; CLOAREC, M.; Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of a Citrus Polyphenolic Extract of Red Orange, Grapefruit, and Orange (Sinetrol-XPur) on Weight Management and Metabolic Parameters in Healthy Overweight Individuals. **Phytotherapy Research**, v. 28, p.212–218, 2014.

De OLIVEIRA, M. L. **Estimativa dos custos da obesidade para o sistema único de saúde do Brasil**. 2013. 95 f. Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de doutora em Nutrição Humana – linha de pesquisa: Nutrição Social, 2013.

ENOS, R.T.; VELÁZQUEZA, K.T.; MURPHYA, E.A. Insight into the impact of dietary saturated fat on tissue-specific cellular processes underlying obesity-related diseases. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.25, n.6, p.600-612, 2014.

FORMIGUERA, X.; CANTO'N, A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v.18, n. 6, p. 1125–1146, 2004.

FUENTES, E.; FUENTES, F.; VILAHUR, G.; BADIMON, L.; PALOMO, I. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. **Mediators of inflammation**, v. 2013, p.1-11, 2013.

FUKUCHI, Y.; HIRAMITSU, M.; OKADA, M.; HAYASHI, S.; NABENO, Y.; OSAWA, T.; NAITO, M. Lemon polyphenols suppress Diet-induced Obesity by Up-Regulation of mRNA Levels of the Enzymes Involved in β -Oxidation in Mouse White Adipose Tissue. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.43, p. 201–209, 2008.

GHANIM, H.; SIA, C.L.; UPADHYAY, M.; KORZENIEWSKI, K.; VISWANATHAN, P.; ABUAYSHEH, P.M.; DANDONA, P. Orange juice neutralizes the proinflammatory of a high-fat, high-carbohydrate meal and prevents endotoxin increase and Toll-like receptor expression. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.91, p. 940-949, 2010.

HANSONGYI LEE, L.; LEE, I.S.; CHOUE, R. Obesity, Inflammation and Diet. **Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition**, v.16, n. 3, p.143-152, 2013.

HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, p. 67– 202, 2002.

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B.M. Adipose Expression of Tumor Necrosis Factor- α : Direct Role in Obesity-Linked Insulin Resistance. **Science**, v. 259, p.87-91, 1993.

HUONG, D.T.T.H.; TAKAHASHI, Y.; IDE, T. Activity and mRNA levels of enzymes involved in hepatic fatty acid oxidation in mice fed citrus flavonoids. **Nutrition**, v.22, p.546-552, 2006.

KANG, S.I.; SHIN, H.S.; KIM, H.M.; HONG, Y.S.; YOON, S.A.; KANG, S.W.; KIM, J.H.; KIM, M.H.; KO, H.C.; KIM, S.J. Immature *Citrus sunki* Peel Extract Exhibits Antiobesity Effects by β -Oxidation and Lipolysis in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 35, n. 2, p. 223-230, 2012.

KANDA, K.; NISHI, K.; KADOTA, A.; NISHIMOTO, S.; LIU, M.; SUGAHARA, T. Nobiletin suppress adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by insulin and IBMX mixture induction. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1820, p. 461-468, 2012.

KAWAGUCHI, K.; MATSUMOTO, T.; KUMAZAWA, Y. Effects of Antioxidant Polyphenols on TNF-Alpha-Related Diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, p.1767-1779, 2011.

KIM, G.S.; PARK, H.J.; WOO, J.H.; KIM, M.K.; KOH, P.O.; MIN, W.; KO, Y.G.; KIM, C.H.; WON, C.K.; CHO, J.H. Citrus aurantium flavonoids inhibit adipogenesis through the Akt signaling pathway in 3T3-L1 cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.12, issue 31, p.1-10, 2012.

KIM, H.Y.; PARK, M.; KIM, K.; LEE, Y.M.; RHYU, M.R. Hesperetin stimulates cholecystokinin secretion in enteroendocrine STC-1 cells. **Biomolecules & Therapeutics**, v.21, n.2, p.121-125, 2013.

LAI, C. S.; HO, M.H.; TSAI, M.L.; LI, S.; BADMAEV, V.; HO, C.T.; PAN, M.H. Suppression of Adipogenesis and Obesity in High-Fat Induced Mouse Model by Hydroxylated Polymethoxyflavones. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.61, p.10320-10328, 2013.

LEE, Y.; CHA, B.; CHOI, S.; CHOI, B.; YONEZAWA, T.; TERUYA, T.; NAGAI, K.; WOO, J. Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 156-162, 2013.

LIU, Y.; HEYING, E.; TANUMIHARDJO, S.A. History, global distribution, and nutritional importance of citrus fruits. **Comprehensive Reviews in food science and food safety**, v. 11, p.530-545, 2012.

MARIE NG.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v.384, v. 9945, p.766 – 781, 2014.

MILENKOVIC, D.; DEVAL, C.; DUBRAY, C.; MAZUR, A.; MORAND, C. Hisperidin displays relevant role in the nutrigenomic effect of orange juice on blood leukocytes in human volunteers: A randomized controlled cross-over study. **PLoS ONE**, v.6, issue 11, p.1-9, 2011.

MIYATA, Y.; TANAKA, H.; SHIMADA, A.; SATO, T.; ITO, A.; YAMANOUCHI, T.; KOSANO, H. Regulation of adipocytokine secretion and adipocyte hypertrophy by polymethoxyflavonoids, nobiletin and tangeretin. **Life Sciences**, v. 88, p. 613-618, 2011.

MORIN, B.; NICHOLS, L. A.; ZALASKY, K. M.; DAVIS, W.; MANTHEY, J. A.; HOLLAND, L. J. The Citrus Flavonoids Hesperetin and Nobiletin Differentially Regulate Low Density Lipoprotein Receptor Gene Transcription in HepG2 Liver Cells, **Journal of Nutrition**, v. 138, p. 1274-1281, 2008.

NAKAJIMA, V. M.; MACEDO, G. A.; MACEDO, J. A. Citrus bioactive phenolics: Role in the obesity treatment. **LWT-Food Science and Technology**, v. 59, p. 1205-1212, 2014.

NICHOLS, L.A.; JACKSON, D.R.; MANTHEY, J.A.; SHUKLA, S.D.; HOLLAND, L.J. Citrus flavonoids repress the mRNA for stearoyl-CoA desaturase, a key enzyme in lipid synthesis and obesity control, in rat primary hepatocytes. **Lipids in Health and Disease**, v.10, n.36, p.1-5, 2011.

O'NEIL, C.E.; NICKLAS, T.A.; RAMPERSAUD, G.C.; FULGONI, V. L. 100% Orange juice consumption is associated with better diet quality, improved nutrient adequacy, decreased risk for obesity, and improved biomarkers of health in adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. **Nutrition Journal**, v.11, p.107, 2012.

PARK, M.; KIM, K.; LEE, Y.M.; RHYU, M.R.; KIM, H.Y.; Naringenin stimulates cholecystokinin secretion in STC-1 cells. **Nutrition research and practice**, v.8, n.2, p.146-150, 2014.

RICE-EVANS, C.A.; MILLER, N.J.; PAGANGA, G. Antioxidant properties of phenolic Compounds. **Trends in plant Science**, v. 2, n. 4, p.152-159, 1997.

RICHARD, A. J.; AMINI-VAUGHAN, Z.; RIBNICKY, D. M.; STEPHENS, J. M. Naringenin Inhibits Adipogenesis and Reduces Insulin Sensitivity and Adiponectin Expression in Adipocytes. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-10, 2013.

SEGULA, D. Complications of obesity in adults: A short review of the literature. **Malawi Medical Journal**, v. 26, n.1, p.20-24, 2014.

THILAKARATHNA, S.H.; RUPASINGHE, H. P. V. Flavonoid Bioavailability and Attempts for Bioavailability Enhancement. **Nutrients**, v.5, p.3367-3387, 2013.

TOHILL, B.C.; SEYMOUR, J.; SERDULA, M.; KHAN, L.K.; ROLLS, B.J. What epidemiologic studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and body weight? **Nutrition Reviews**, v.62, n.10, p.365-374, 2004.

TRIPOLI, E.; GUARDIA, M.L.; GIAMMANCO, S.; MAJO, D.D.; GIAMMANCO, M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. **Food Chemistry**, v. 104, p. 466–479, 2007.

VAN GAAL, L.F.; MERTENS, I.L.; De BLOCK, C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. **Nature**, v. 444, n.14, p.875-880, 2006.

WHO. World Health Organization. **Obesity**. Geneve: 2008. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: 21 set. 2014.

YOSHIDA, H.; TAKAMURA, N.; SHUTO, T.; OGATA, K.; TOKUNAGA, J.; KAWAI, K.; KAI, H. The citrus flavonoids hesperetin and naringenin block the lipolytic actions of TNF- α in mouse adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, V. 394, p. 728–732, 2010.

YOSHIDA, H.; WATANABE, W.; OOMAGARIA, H.; TSURUTA, E.; SHIDA, M.; KUROKAWA, M. Citrus flavonoid naringenin inhibits TLR2 expression in adipocytes. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 1276–1284, 2013.

Araraquara, 22 de maio de 2015

Orientadora: Profa. Dra. Thaís Borges César – FCFAr – UNESP

Aluno: Robson Valentim Pereira – FCFAr - UNESP