

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 14/08/2024.



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

Taynara Aparecida Vieira

**Remodelamento cardíaco em modelo experimental de
obesidade: Efeito anti-inflamatório do extrato das folhas de
bergamota**

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

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Camila Renata Côrrea Camacho
Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Lilian Cristina Pereira
Coorientador: Prof. Dr. Artur Junio Togneri Ferron

**Botucatu
2023**

Taynara Aparecida Vieira

Remodelamento cardíaco em modelo experimental de
obesidade: Efeito anti-inflamatório do extrato das folhas
de bergamota

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

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Camila Renata Côrrea Camacho
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Lilian Cristina Pereira
Coorientador: Prof. Dr. Artur Junio Togneri Ferron

Botucatu
2023

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

Vieira, Taynara Aparecida.

Remodelamento cardíaco em modelo experimental de
obesidade : efeito anti-inflamatório do extrato das folhas
de bergamota / Taynara Aparecida Vieira. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Camila Renata Corrêa Camacho

Coorientador: Lilian Cristiana Pereira

Coorientador: Artur Junio Togneri Ferron

Capes: 40105008

1. Citrus. 2. Colágeno. 3. Inflamação. 4. Obesidade. 5.
Remodelação ventricular.

Palavras-chave: Bergamota; Colágeno; Inflamação; Obesidade
; Remodelamento cardíaco.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Lázaro e Disney, que são meus maiores exemplos de vida. Hoje eu sei que tudo que fizeram por mim sempre foi para o meu bem. Obrigada por sempre acreditarem em mim e me ajudarem a conquistar os meus objetivos e sonhos.

À minha querida irmã Tatiane, ao meu cunhado Wilson e aos meus sobrinhos Kauã e Bianca, por sempre estarem presentes e por vibrarem pelas minhas conquistas.

Ao meu noivo, Mateus, pelo apoio, carinho, paciência e principalmente compreensão. Obrigada pela fé que sempre depositou em mim e por acreditar que sou capaz.

À minha orientadora e coorientadores, que desde o começo sempre estiveram ao meu lado ajudando, apoiando e me fazendo crescer.

“Tudo o que um sonho precisa para ser realizado é alguém que acredite que ele possa ser realizado”

Roberto Shinyashiki

Agradecimientos

Agradeço a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Camila Renata Côrrea, que me acolheu com todo carinho em sua equipe. Obrigada por todos os ensinamentos, pelas oportunidades e disposição em me orientar durante toda a realização desse trabalho.

Aos meus coorientadores, Prof^a. Dr^a. Lilian Cristina Pereira e Prof. Dr. Artur Junio Togneri Ferron, que me ensinaram da teoria à prática. Obrigada por todo conhecimento científico, por acreditarem em mim e, por me apoiarem e incentivarem a lutar pelos meus objetivos.

À equipe do Lab RedOx, meus agradecimentos à Juliana Silva Siqueira, Erika Tiemi Nakandakare Maia, Núbia Alves Grandini, Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron e demais membros da equipe por me receberem com estima e, mesmo diante das dificuldades, sempre se dispuseram em me ajudar.

À equipe do laboratório Toxicam.

À toda equipe da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPLEX), que viabilizou a execução desse projeto, auxiliando no biotério e dosagens necessárias.

À coordenadora do programa de pós-graduação em Patologia, Dr^a. Márcia Guimarães da Silva pela dedicação em manter a excelência desse programa. E a secretária deste programa, Vânia do Amaral Soler, por sua imensa disposição e colaboração a todo instante.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

Aos meus amigos que sempre me apoiaram e vibraram pelas minhas conquistas.

Muito obrigada!!

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Adipocinas e suas funções fisiológicas	18
Figura 2: Modulação fenotípica do tecido adiposo: magro com função metabólica normal, obeso com disfunção metabólica leve e obeso com disfunção metabólica completa	19
Figura 3: Anatomia interna do tecido cardíaco	21
Figura 4: Imagem representativa transversal de um coração saudável e com hipertrofia concêntrica e excêntrica	23
Figura 5: Fibrose cardíaca	26
Figura 6: Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>)	29
Figura 7: Estrutura química dos flavonoides	30
Figura 8: Modelo de hipótese	32
Figura 9: Parâmetros inflamatórios cardíacos	56
Figura 10: Metaloproteinase 2 ativa (MMP-2 ativa)	57
Figura 11: Expressão relativa do colágeno III/ β -actina	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Implicações de compostos funcionais na inflamação e nas alterações cardíacas em modelos <i>in vivo</i>	27
Tabela 2: Parâmetros nutricionais e metabólicos	54
Tabela 3: Parâmetros cardiovasculares.....	55

LISTA DE ABREVEATURAS

OMS	Organização Mundial de Saúde
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TAG	Triacilglicerol
AGL	Ácidos graxos livres
BAT	<i>Brown Adipose Tissue</i>
bAT	<i>Brown-like Adipose Tissue</i>
WAT	<i>White Adipose tissue</i>
UCP1	<i>Uncoupling protein 1</i>
IL	Interleucina
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
MCP-1	Proteína quimio atracente de monócitos-1
TLR-4	<i>Toll-like receptor 4</i>
IC	Insuficiência cardíaca
MMPs	Metaloproteinases de matriz
TIMPs	Inibidores teciduais de metaloproteinases
HMG	3-hidroxi-3-metilglutaril
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
FB	Extrato das folhas de bergamota
MEC	Matriz extracelular cardíaca
PS	Ponto de separação
ELISA	Método de ensaio imunoenzimático
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment of insulin resistance</i>
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
RIPA	Tampão de extração <i>Radioimmuno precipitation assay</i>
NaCl	Cloreto de sódio

SUMÁRIO

Capítulo 1- Revisão de literatura	14
1. Obesidade	15
2. Tecido adiposo	16
3. Inflamação e tecido adiposo	18
4. Coração	20
4.1 Anatomia	20
5. Remodelamento cardíaco na obesidade	22
5.1 Hipertrofia excêntrica	22
5.2 Hipertrofia concêntrica	23
6. Matriz extracelular cardíaca	23
6.1 Metaloproteinases de matriz (MMPs)	24
6.2 Colágeno intersticial	25
7. Bergamota (<i>Citrus bergamia</i>)	28
8. Justificativa e hipótese	31
9. Objetivo geral	32
9.1 Objetivos específicos	33
10. Referências bibliográficas	33
Capítulo 2- Artigo científico	44
Remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade: Efeito terapêutico do extrato das folhas de bergamota	45
Conclusão	60

RESUMO

Introdução: Tendo em vista a importância da inflamação na patogênese dos distúrbios relacionados à obesidade, incluindo o remodelamento e a disfunção cardíaca, a busca por diferentes estratégias terapêuticas anti-inflamatórias naturais são promissoras. A bergamota (*Citrus bergamia*) é uma fruta cítrica utilizada para a produção de óleo essencial e estudos demonstram resultados propícios com ação antioxidante e anti-inflamatória. **Objetivo:** Investigar o efeito anti-inflamatório do extrato das folhas de bergamota (FB) no remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade. **Metodologia:** Ratos *Wistar* machos (n=32) foram distribuídos em 2 grupos: dieta controle (C, n=16 animais) e dieta rica em açúcar e gordura (HSF, n=16 animais) por 20 semanas. Após detectado remodelamento cardíaco por ecocardiografia, os grupos foram redistribuídos em: controle + placebo (C, n=6); controle + extrato das folhas de bergamota (C+FB, n=6); HSF + placebo (HSF, n=6); HSF + extrato das folhas de bergamota (HSF+ FB, n=6) por 10 semanas. A concentração do extrato foi 50mg/kg de peso, diluído em água e administrado diariamente por gavagem; os grupos placebo receberam água também por gavagem. Foram avaliados: parâmetros nutricionais e metabólicos, parâmetros cardiovasculares, marcadores inflamatórios cardíacos, atividade da metaloproteinase-2 (MMP-2) miocárdica e a expressão proteica do colágeno tipo III miocárdico. **Resultados:** O grupo HSF apresentou obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistólica, resistência à insulina, remodelamento e disfunção cardíaca; além dessas alterações, apresentou inflamação cardíaca e diminuição da atividade da MMP-2 ativa; a suplementação com FB foi eficaz em melhorar no grupo HSF a resistência à insulina, o remodelamento, a função cardíaca, bem como a inflamação, a atividade da MMP-2 ativa e a expressão proteica de colágeno tipo III miocárdico. **Conclusão:** O efeito anti-inflamatório da suplementação com FB melhorou a atividade das metaloproteinases atenuando o remodelamento e a disfunção cardíaca induzidos pela obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Inflamação; Remodelamento cardíaco; Colágeno; Bergamota.

ABSTRACT

Background: In view of the importance of inflammation in the pathogenesis of obesity-related disorders, including cardiac remodeling and dysfunction, the search for different natural anti-inflammatory therapeutic strategies presents promising possibilities. Bergamot (*Citrus bergamia*) is a citrus fruit used for the production of essential oil and studies show favorable results with antioxidant and anti-inflammatory action. **Aim:** To investigate the anti-inflammatory effect of bergamot leaf extract (FB) on cardiac remodeling in an experimental model of obesity. **Methods:** Male *Wistar* rats (n=32) were distributed into 2 groups: control diet (C, n=16 animals) and High sugar-fat diet (HSF, n=16 animals) for 20 weeks. After cardiac remodeling was detected by echocardiography, the groups were redistributed into: control + placebo (C, n=6); control + bergamot leaf extract (C+FB, n=6); HSF + placebo (HSF, n=6); HSF + bergamot leaf extract (HSF+ FB, n=6) for 10 weeks. The extract concentration was 50mg/kg of weight, diluted in water and administered daily by gavage; placebo groups also received water by gavage. The following were evaluated: nutritional and metabolic parameters, cardiovascular parameters, cardiac inflammatory markers, myocardial metalloproteinase-2 (MMP-2) activity and myocardial type III collagen protein expression. **Results:** The HSF group presented obesity, dyslipidemia, systolic arterial hypertension, insulin resistance, remodeling and cardiac dysfunction; in addition to these alterations, he presented cardiac inflammation and a decrease in active MMP-2 activity; FB supplementation was effective in improving insulin resistance, remodeling, cardiac function, as well as inflammation, active MMP-2 activity and myocardial collagen type III protein expression in the HSF group. **Conclusion:** The anti-inflammatory effect of FB supplementation improved the activity of metalloproteinases, attenuating obesity-induced cardiac remodeling and dysfunction.

Keywords: Obesity; Inflammation; Cardiac remodeling; Collagen; Bergamot.

9.1 Objetivos específicos

- Avaliar o efeito terapêutico do extrato das folhas de bergamota sobre os parâmetros metabólicos da obesidade;
- Avaliar o efeito terapêutico do extrato das folhas de bergamota sobre o estado inflamatório no tecido cardíaco;
- Avaliar a atividade enzimática da MMP-2 miocárdica em modelo experimental de obesidade;
- Avaliar a expressão proteica do colágeno tipo III miocárdico em modelo experimental de obesidade.

10. Referências bibliográficas

1. Mandavia, C. H., Pulakat, L., DeMarco, V. & Sowers, J. R. Over-nutrition and Metabolic Cardiomyopathy. *Metabolism* **61**, 1205–1210 (2012).
2. World Health Organization. Obesity and overweight. 2020. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (2020).
3. Brasil. Ministério da Saúde. Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável- Excesso de peso e obesidade. 2022. Disponível em: <https://aps.saude.gov.br/ape/promocaosaude/excesso>. (2022).
4. Nilson, E. A. F., Santin Andrade, R. da C., de Brito, D. A. & de Oliveira, M. L. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. *Rev. Panam. Salud Publica* **43**, 1–7 (2019).
5. Sichieri, R., Nascimento, S. do & Coutinho, W. The burden of hospitalization due to overweight and obesity in Brazil. *Caderneta de Saúde Pública* **23**, 1721–1727 (2007).
6. Brasil. Ministério da Saúde. *Perspectivas e desafios no cuidado às pessoas com obesidade no Sus: resultados do Laboratório de Inovação no manejo da obesidade nas Redes de Atenção à Saúde/Ministério da Saúde*. (Organização Pan-Americana da Saúde, 2014).
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheets: obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2021 (2021).

8. Pesquisa Nacional de Saúde: 2019: atenção primária à saúde e informações antropométricas: Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 66p. 2020 (2020).
9. de Oliveira, M. L., Santos, L. M. P. & da Silva, E. N. Direct healthcare Cost of obesity in Brazil: An application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. *PLoS One* **10**, 1–15 (2015).
10. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. Mapa da Obesidade. 2022. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. (2022).
11. Nogueira Wanderley, Emanuela Ferreira & Vanessa Alves. Obesidade: uma perspectiva plural Obesity: a plural perspective. *Cien. Saude Colet.* **15**, 185–194 (2010).
12. Kudel, I., Alves, J. S., Goncalves, T. D. M., Kull, K. & Nørtoft, E. The association between body mass index and health and economic outcomes in Brazil. *Diabetol. Metab. Syndr.* 1–11 (2018) doi:10.1186/s13098-018-0322-9.
13. Calder, P. C. *et al.* Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br. J. Nutr.* **106**, S5-78 (2011).
14. Herrera, M. C. A., Subhan, F. B. & Chan, C. B. Dietary Patterns and Cardiovascular Disease Risk in People with Type 2 Diabetes. *Curr Obes Rep* **6**, 1–9 (2017).
15. Moreno-indias, I. & Tinahones, F. J. Impaired Adipose Tissue Expandability and Lipogenic Capacities as Ones of the Main Causes of Metabolic Disorders. *J. of Diabetes Res.* **2015**, 1–13 (2015).
16. Prado, W. L. do, Lofrano, M. C., Oyama, L. M. & Dâmaso, A. R. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Rev Bras Med Esporte* **15**, 378–383 (2009).
17. Francisqueti, F. V., Nascimento, A. F. do & Correa, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire* **40**, 81–89 (2015).
18. Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I. C. & Lima, F. B. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Arq Bras*

- Endocrinol Metab* **50**, 216–229 (2006).
19. Frigolet, M. E. & Gutiérrez-Aguilar, R. The colors of adipose tissue. *Gac. Med. Mex.* **156**, 142–149 (2020).
 20. Bartelt, A. & Heeren, J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat. Rev. Endocrinol.* **10**, 24–36 (2014).
 21. Perdikari, A. *et al.* BATLAS: Deconvoluting Brown Adipose Tissue. *Cell Rep.* **25**, 784–797 (2018).
 22. Cheng, L. *et al.* Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte* **10**, 48–65 (2021).
 23. Priest, C. & Tontonoz, P. Inter-organ cross-talk in metabolic syndrome. *Nat. Metab.* **1**, 1177–1188 (2019).
 24. Halberg, N., Wernstedt, I. & Scherer, P. E. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* **37**, 1–15 (2009).
 25. Isleide, N., Maurício, H., Blanch, G. T. & Cruvinel, W. D. M. Adipocinas e sua relação com a obesidade. *EVS Puc Go* **46**, 53–64 (2019).
 26. Penna, P. M., Hermsdorff, H. H. M. & Saron, M. L. G. O papel de adipocinas na relação entre obesidade e resistência à insulina: uma revisão integrativa. *Cad. UniFOA* **15**, 131–141 (2020).
 27. Klöting, N. & Blüher, M. Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **15**, 277–287 (2014).
 28. Lafontan, M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* **40**, 16–28 (2014).
 29. Galic, S., Oakhill, J. S. & Steinberg, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.* **316**, 129–139 (2010).
 30. Coelho, M., Oliveira, T. & Fernandes, R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch. Med. Sci.* **9**, 191–200 (2013).
 31. Codoñer-Franch, P., Valls-Belles, V., Arilla-Codoñer, A. & Alonso-Iglesias, E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link. *Transl. Res.* **158**, 369–384 (2011).
 32. Goossens, G. H. & Blaak, E. E. Adipose tissue dysfunction and impaired metabolic health in human obesity: a matter of oxygen? *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **6**, 1–5 (2015).

33. Popko, K., Plywaczewski, R., Stoklosa, A., Pyrzak, B. & Demkow, U. Proinflammatory cytokines IL-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. *Eur J Med Res* **15**, 120–122 (2010).
34. Castoldi, A., Souza, C. N. de, Câmara, N. O. S. & Moraes-Vieira, P. M. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front. Immunol.* **6**, 1–11 (2016).
35. Jayarathne, S., Koboziev, I., Park, O. & Oldewage-theron, W. Review Article Anti-Inflammatory and Anti-Obesity Properties of Food Bioactive Components : Effects on Adipose Tissue. *Food Bioact. Compd. Reduce Inflamm.* **22**, 251–262 (2017).
36. Paniagua, J. A. Nutrition , insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J. Diabetes* **7**, 483–514 (2016).
37. Kraakman, M. J., Murphy, A. J., Jandeleit-dahm, K. & Kammoun, H. L. Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes : weighing down our understanding of macrophage function ? *Front. Immunol.* **5**, 1–6 (2014).
38. Liu, Y., Zou, X., Chai, Y. & Yao, Y. Macrophage Polarization in Inflammatory Diseases. *Int. J. Biol. Sci.* **10**, 520–529 (2014).
39. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* **11**, 85–95 (2011).
40. Kamei, N. *et al.* Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *J. Biol. Chem.* **281**, 26602–26614 (2006).
41. Kanda, H. *et al.* MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue , insulin resistance , and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* **116**, 1494–1505 (2006).
42. Alves, P. H. R. *et al.* Relação entre Resposta Imune Inata do Receptor Toll-Like-4 (TLR-4) e o Processo Fisiopatológico da Cardiomiopatia da Obesidade. *Arq. Bras. Cardiol.* **117**, 91–99 (2021).
43. Wong, C. & Marwick, T. H. Obesity cardiomyopathy : pathogenesis and pathophysiology. *Nat. Publ. Gr.* **4**, 436–443 (2007).
44. Lavie, C. J. *et al.* Impact of Obesity and the Obesity Paradox on

- Prevalence and Prognosis in Heart Failure. *JACC Hear. Fail* **1**, 93–102 (2013).
45. Ferron, A. J. T. *et al.* Tomato-oleoresin anti-inflammatory effect recovers obesity-induced cardiac dysfunction by modulating myocardial calcium handling. *Cell. Physiol. Biochem.* **54**, 1013–1025 (2020).
 46. Ferron, A. J. T. *et al.* Cardiac dysfunction induced by obesity is not related to β -adrenergic system impairment at the receptor-signalling pathway. *PLoS One* **10**, 1–18 (2015).
 47. Garcia, J. L. *et al.* Rice (*Oryza sativa* L.) bran preserves cardiac function by modulating pro-inflammatory cytokines and redox state in the myocardium from obese rats. *Eur. J. Nutr.* **61**, 901–913 (2022).
 48. Shadrin, I., Khodabukus, A. & Bursac, N. Striated Muscle Function, Regeneration, and Repair. *Cell Mol Life Sci.* **73**, 4175–4202 (2016).
 49. Dutra, A. F., Nicola, A. L. P., Sousa, L. A., Yamaguti, S. T. F. & Da Silva, A. P. L. *Anatomia E Fisiologia Cardiovascular. Anatomia e fisiologia cardiovascular* (2019).
 50. Dangelo, J. G. & Fattini, C. A. *Anatomia humana sistêmica e segmentar.* (2011).
 51. Moore, K. L., Dalley, A. F. & Agur, A. M. *Clinically oriented anatomy. Lippincott.* (2007).
 52. Zimmerman, J. The functional and surgical anatomy of the heart. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **39**, 348–366 (1966).
 53. Zhang, R. & Reisin, E. Obesity-Hypertension: The Effects on Cardiovascular and Renal Systems. *Am J Hipertens.* **13**, 1308–1314 (2000).
 54. Pereira, B. L. B. Influência da suplementação de tomate e licopeno na remodelação cardíaca após infarto agudo do miocárdio. (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2015).
 55. Moehlecke, Mi., Mazzuttl, G. & Schaan, B. D. O coração na obesidade: mecanismos e consequências. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo* **24**, 36–43 (2014).
 56. Mendes, O. D. C. *et al.* Remodelamento Cardíaco: Análise Seriada e

- Índices de Detecção Precoce de disfunção ventricular. *Arq. Bras. Cardiol.* **94**, 62–70 (2010).
57. Schirone, L. *et al.* A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 1–16 (2017) doi:10.1155/2017/3920195.
 58. Alpert, M. A. Obesity cardiomyopathy: Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am. J. Med. Sci.* **321**, 225–236 (2001).
 59. Alpert, M. A., Omran, J. & Bostick, B. P. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Curr. Obes. Rep.* **5**, 424–434 (2016).
 60. Wong, C. Y. *et al.* Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* **110**, 3081–3087 (2004).
 61. Chahal, H. *et al.* Obesity and right ventricular structure and function: The MESA- right ventricle study. *Chest* **141**, 388–395 (2012).
 62. Shimizu, I. & Minamino, T. Journal of Molecular and Cellular Cardiology Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **97**, 245–262 (2016).
 63. Nakamura, M. & Sadoshima, J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat. Rev. Cardiol.* **15**, 387–407 (2018).
 64. Murdolo, G. *et al.* Left Ventricular Hypertrophy and Obesity: Only a Matter of Fat? *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* **22**, 29–41 (2015).
 65. Nova, R., Madiyono, B., Sastroasmoro, S. & Sjarif, D. R. The impact of obesity on left ventricular mass and left ventricular systolic function in children. *Paediatr. Indones.* **45**, 171 (2016).
 66. Mill, J. G. & Vassallo, D. V. Hipertrofia cardíaca. *Rev Bras Hipertens* **8**, 63–75 (2001).
 67. McMuller, J. . & Jennings, G. L. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* **34**, 255–262 (2007).
 68. Olloquiegui, X. I. Estudio clínico y experimental de la hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga de presión y de su regresión. (Universidad de Cantabria, 2016).
 69. Mann, D. L. & Felker, G. M. *A companion to Braunwald's Heart Disease.*

(ELSEVIER, 2016).

70. Matsubara, L. S. *et al.* Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* **86**, 126–130 (2006).
71. Cavallera, M., Wang, J. & Frangogiannis, N. G. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: Pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Transl. Res.* **164**, 323–335 (2014).
72. Medeiros, N. I. de, Gomes, J. de A. S. & Fares, R. C. G. A importância das metaloproteinases no remodelamento do miocárdio. *Pós Em Rev. Do Cent. Univ. Newt. Paiva* **2**, 167–170 (2012).
73. Kuusisto, J. *et al.* Low-grade inflammation and the phenotypic expression of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* **98**, 1007–1013 (2012).
74. Erten, Y. *et al.* An association between inflammatory state and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Ren. Fail.* **27**, 581–589 (2005).
75. Polegato, B. F. Mecanismos envolvidos a cardiotoxicidade aguda induzida pela doxorubicina em ratos. (Univerdade Estadual Paulista ‘Júlio de Mesquita Filho’, Câmpos de Botucatu, 2011).
76. Cogni, A. L. *et al.* Metaloproteinases 2 e 9 são Preditoras de Remodelação Ventricular Esquerda após o Infarto do Miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* **100**, 315–321 (2013).
77. Wang, X. *et al.* Protective effect of lycopene on cardiac function and myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats via the modulation of p38 and MMP-9. *J. Mol. Histol.* **45**, 113–120 (2014).
78. Zornoff, L. A. M., Paiva, S. A. R., Duarte, D. R. & Spadaro, J. Remodelação Ventricular Pós-Infarto do Miocárdio: Conceitos e Implicações Clínicas. *Arq. Bras. Cardiol.* **92**, 157–164 (2009).
79. Alberts, B. *et al.* Junções celulares, adesão celular e matriz extracelular. in *Biologia molecular da célula* (ed. ARTMED) 1131–1204 (2010).
80. Murphy, G. & Knäuper, V. Relating matrix metalloproteinase structure to function: Why the ‘Hemopexin’ domain? *Matrix Biol.* **15**, 511–518 (1997).

81. Nagase, H., Visse, R. & Murphy, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* **69**, 562–573 (2006).
82. Johansson, N., Ahonen, M. & Kähäri, V. M. Matrix metalloproteinases in tumor invasion. *Cell. Mol. Life Sci.* **57**, 5–15 (2000).
83. Spinale, F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: Influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev.* **87**, 1285–1342 (2007).
84. Navarro, V. P., Nelson-Filho, P., Silva, L. A. B. & Freitas, A. C. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. *Rev. Odontol. da UNESP* **35**, 233–238 (2006).
85. Mishra, P. K., Metreveli, N. & Tyagi, S. C. MMP-9 gene ablation and TIMP-4 mitigate PAR-1-mediated cardiomyocyte dysfunction: A plausible role of dicer and miRNA. *Cell Biochem. Biophys.* **57**, 67–76 (2010).
86. Dantas, D. *et al.* Doxycycline Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity by Improving Myocardial Energy Metabolism in Rats. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* **9**, 1–15 (2022).
87. Bourboulia, D. & Stetler-Stevenson, W. G. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin. Cancer Biol.* **20**, 161–168 (2010).
88. Shaker, O. & Sourour, D. A. How to Protect Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy in Male Albino Rats? *J Cardiovasc Pharmacol* **55**, 262–268 (2010).
89. Burke, R. M., Burgos Villar, K. N. & Small, E. M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. *Cell. Signal.* **77**, 1–12 (2021).
90. Azevedo, P. S., Polegato, B. F., Minicucci, M. F., Paiva, S. A. R. & Zornoff, L. A. M. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* **106**, 62–69 (2016).
91. Silva-Bertani, D. C. T. da *et al.* A Redução do Colágeno Tipo I está Associada ao Aumento da Atividade da Metaloproteinase-2 e da Expressão Proteica de Leptina no Miocárdio de Ratos Obesos. *Arq Bras*

- Cardiol.* **115**, 61–70 (2019).
92. Martínez-Martínez, E. *et al.* Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: Potential role in obesity. *J. Hypertens.* **32**, 1104–1114 (2014).
 93. Hayashidani, S. *et al.* Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **285**, 1229–1235 (2003).
 94. DeLeon-Pennell, K. Y., Meschiari, C. A., Jung, M. & Lindsey, M. L. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci.* **147**, 75–100 (2017).
 95. Zhao, S. *et al.* Periostin expression is upregulated and associated with myocardial fibrosis in human failing hearts. *J. Cardiol.* **63**, 373–378 (2014).
 96. Silva, D. C. T. da. Influência da atividade das metaloproteinases 2 e 9 na diminuição do colágeno tipo I miocárdico em ratos obesos. (Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, 2013).
 97. Cheng, Y., Zhu, Y., Zhang, J., Duan, X. & Zhang, Y. Grande Acúmulo de Colágeno e Aumento da Ativação de Mastócitos nos Corações de Ratos com Hiperlipidemia. *Arq. Bras. Cardiol.* **109**, 404–409 (2017).
 98. Eschalier, R. *et al.* Features of Cardiac Remodeling, Associated With Blood Pressure and Fibrosis Biomarkers, Are Frequent in Subjects With Abdominal Obesity. *Hypertension* **63**, 740–746 (2014).
 99. de Graaf, W. L., Vandoorne, K., Arslan, F., Nicolay, K. & Strijkers, G. J. Contrast-Enhanced T1-Mapping MRI for the Assessment of Myocardial Fibrosis. *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* **7**, 1–12 (2014).
 100. Da Silva, D. C. T. *et al.* Influência do tempo de exposição à obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre os colágenos tipo I e III miocárdico. *Arq. Bras. Cardiol.* **102**, 157–164 (2014).
 101. Carroll, J. F. & Tyagi, S. C. Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. *Am. J. Hypertens.* **18**, 692–698 (2005).
 102. Duran, J., Martinez, A. & Adler, E. Cardiovascular manifestations of mitochondrial disease. *Biology (Basel)*. **8**, 1–27 (2019).

103. Brasil. Ministério da Saúde. Alimentos funcionais. 2009. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/alimento-funcionais/>. (2022).
104. Ma, T. *et al.* Sulforaphane, a natural isothiocyanate compound, improves cardiac function and remodeling by inhibiting oxidative stress and inflammation in a rabbit model of chronic heart failure. *Med. Sci. Monit.* **24**, 1473–1483 (2018).
105. Pereira, B. L. B. *et al.* Tomato (*Lycopersicon esculentum*) or lycopene supplementation attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction through different mechanistic pathways. *J. Nutr. Biochem.* **46**, 117–124 (2017).
106. Francisqueti, F. V. *et al.* Effect of Gamma-Oryzanol as Therapeutic Agent to Prevent Cardiorenal Metabolic Syndrome in Animals Submitted to High Sugar-Fat Diet. *Nutrients* **9**, 1–10 (2017).
107. Panchal, S. K., Poudyal, H. & Brown, L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Nutr.* **142**, 1026–1032 (2012).
108. Mannucci, C. *et al.* Clinical Pharmacology of Citrus bergamia: A Systematic Review. *Phyther. Res.* **31**, 27–39 (2017).
109. Ballistreri, G. *et al.* Evaluation of lipid and cholesterol-lowering effect of bioflavonoids from bergamot extract. *Nat. Prod. Res.* **35**, 5378–5383 (2021).
110. Impellizzeri, D. *et al.* The anti-inflammatory and antioxidant effects of bergamot juice extract (BJe) in an experimental model of inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* **34**, 1146–1154 (2015).
111. H&AD-Herbal & Antioxidant Derivatives. Available from: H&AD srl ©. <https://www.head-natural.com/> (2022).
112. Lamiquiz-Moneo, I. *et al.* Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **60**, 3133–3143 (2020).
113. Maleki, S. J., Crespo, J. F. & Cabanillas, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chem.* **299**, 1–11 (2019).
114. Magalhães, B. E. A. de & Santos, W. N. L. dos. Capacidade antioxidante e conteúdo fenólico de infusões e decocções de ervas medicinais. in *PRODUTOS NATURAIS E SUAS APLICAÇÕES: DA COMUNIDADE*

PARA O LABORATÓRIO 234–347 (Editora Científica Digital, 2021).
doi:10.37885/210203148.

115. Mollace, V. *et al.* Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: From animal models to human studies. *Fitoterapia* **82**, 309–316 (2011).
116. Musolino, V. *et al.* Bergamot Polyphenols Improve Dyslipidemia and Pathophysiological Features in a Mouse Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci. Rep.* **10**, 1–14 (2020).
117. Baron, G. *et al.* Analytical profile and antioxidant and anti-inflammatory activities of the enriched polyphenol fractions isolated from bergamot fruit and leave. *Antioxidants* **10**, 1–27 (2021).
118. Impellizzeri, D. *et al.* Anti-inflammatory and Antioxidant Effects of Flavonoid-Rich Fraction of Bergamot Juice (BJe) in a Mouse Model of Intestinal Ischemia/Reperfusion Injury. *Front. Pharmacol.* **07**, (2016).
119. Risitano, R. *et al.* Flavonoid Fraction of Bergamot Juice Reduces LPS-Induced Inflammatory Response through SIRT1-Mediated NF-κB Inhibition in THP-1 Monocytes. *PLoS One* **9**, (2014).
120. Leo, M. De, Piragine, E., Pirone, A., Braca, A. & Pistelli, L. Protective Effects of Bergamot (*Citrus bergamia* Risso & Poiteau) Juice in Rats Fed with High-Fat Diet. *Planta Med.* **86**, 180–189 (2020).
121. Ferlemi, A. V. & Lamari, F. N. Berry leaves: An alternative source of bioactive natural products of nutritional and medicinal value. *Antioxidants* **5**, 1–20 (2016).
122. Formisano, C. *et al.* Detailed Phytochemical Characterization of Bergamot Polyphenolic Fraction (BPF) by UPLC-DAD-MS and LC-NMR. *J. Agric. Food Chem.* **67**, 3159–3167 (2019).

Capítulo 2- Artigo científico

Remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade: Efeito terapêutico do extrato das folhas de bergamota

Taynara Aparecida Vieira¹; Erika Tiemi Nakandakare-Maia¹; Juliana Silva Siqueira¹; Thiago Luiz Novaga Palácio¹; Ana Paula Dantas Ribeiro¹; Marina Gaiato Monte¹; Giovanna Baron²; Giancarlo Aldini²; Silméia Garcia Zanati Bazan¹; Fabiane Valentini Francisqueti-Ferron¹; Lilian Cristina Pereira¹; Artur Junio Togneri Ferron¹; Camila Renata Corrêa¹.

¹Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu.

²Universidade de Milão, Itália.

Resumo

Introdução: Tendo em vista a importância da inflamação na patogênese dos distúrbios relacionados à obesidade, incluindo o remodelamento e disfunção cardíaca, a busca por diferentes estratégias terapêuticas anti-inflamatórias naturais são promissoras. A bergamota (*Citrus bergamia*) é uma fruta cítrica utilizada para a produção de óleo essencial e estudos demonstram resultados propícios com ação antioxidante e anti-inflamatória. **Objetivo:** Investigar o efeito anti-inflamatório do extrato das folhas de bergamota (FB) no remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade. **Metodologia:** Ratos *Wistar* machos (n=32) foram distribuídos em 2 grupos: dieta controle (C, n=16 animais) e dieta rica em açúcar e gordura (HSF, n=16 animais) por 20 semanas. Após detectado remodelamento cardíaco por ecocardiografia, os grupos foram redistribuídos em: controle + placebo (C, n=6); controle + extrato das folhas de bergamota (C+FB, n=6); HSF + placebo (HSF, n=6); HSF + extrato das folhas de bergamota (HSF+ FB, n=6) por 10 semanas. A concentração do extrato foi 50mg/kg de peso, diluído em água e administrado diariamente por gavagem; os grupos placebo receberam água também por gavagem. Foram avaliados: parâmetros nutricionais e metabólicos, parâmetros cardiovasculares, marcadores inflamatórios cardíacos, atividade da metaloproteinase-2 (MMP-2) miocárdica e a expressão proteica do colágeno tipo III miocárdico. **Resultados:** O grupo HSF apresentou obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial sistólica, resistência à insulina, remodelamento e disfunção cardíaca; além dessas alterações, apresentou inflamação cardíaca e diminuição da atividade da MMP-2 ativa; a suplementação com FB foi eficaz em melhorar no grupo HSF a resistência à insulina, o remodelamento, a função cardíaca, bem como a inflamação, a atividade da MMP-2 ativa e a expressão proteica de colágeno tipo III miocárdico. **Conclusão:** O efeito anti-inflamatório da suplementação com FB melhorou a atividade das metaloproteinases atenuando o remodelamento e a disfunção cardíaca induzidos pela obesidade.

Palavras-chave: Obesidade; Inflamação; Remodelamento cardíaco; Colágeno; Bergamota.

bergamota. Alguns trabalhos que analisaram a expressão proteica de colágeno I e III no coração de animais obesos^{11,42,43}, mostraram que não houve alterações na expressão do colágeno III mas houve no colágeno I⁴³, já outros autores exibiram aumento em ambos os tipos de colágenos^{11,42}.

Portanto, a escassez e divergências entre os trabalhos apresentados na literatura fortalecem a importância deste trabalho, neste sentido, nossos achados confirmam nossa hipótese que a capacidade anti-inflamatória do extrato das folhas de bergamota foi responsável pela modulação da atividade da MMP-2 e consequentemente a expressão de colágeno tipo III cardíaco, sendo este um dos mecanismos responsáveis pelo esclarecimento do remodelamento e disfunção cardíaca em modelo experimental de obesidade. Além disso, estudos futuros são necessários para abordar os mecanismos pelos quais as citocinas inflamatórias são responsáveis pela modulação da atividade das metaloproteinases no processo de remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade.

Conclusão

Assim, é possível concluir que o efeito anti-inflamatório da suplementação com extrato das folhas de bergamota melhorou a atividade das metaloproteinases atenuando o remodelamento e a disfunção cardíaca induzidos pela obesidade.

Referências bibliográficas

1. Garcia, J. L. *et al.* Rice (*Oryza sativa* L.) bran preserves cardiac function by modulating pro-inflammatory cytokines and redox state in the myocardium from obese rats. *Eur. J. Nutr.* **61**, 901–913 (2022).
2. Ferron, A. J. T. *et al.* Cardiac dysfunction induced by obesity is not related to β -adrenergic system impairment at the receptor-signalling pathway. *PLoS One* **10**, 1–18 (2015).
3. Oliveira, S. M. de *et al.* Cardiac remodeling in obesity-resistance model is not related to collagen I and III protein expression. *Int. J. Cardiovasc. Sci.* 1–9 (2021) doi:10.36660/ijcs.20200058.
4. Ferron, A. J. T. *et al.* Protective effect of tomato-oleoresin supplementation on oxidative injury recovers cardiac function by improving β -adrenergic response in a diet-obesity induced model. *Antioxidants* **8**, 1–12 (2019).

5. Ferron, A. J. T. *et al.* Tomato-oleoresin anti-inflammatory effect recovers obesity-induced cardiac dysfunction by modulating myocardial calcium handling. *Cell. Physiol. Biochem.* **54**, 1013–1025 (2020).
6. Alves, P. H. R. *et al.* Relação entre Resposta Imune Inata do Receptor Toll-Like-4 (TLR-4) e o Processo Fisiopatológico da Cardiomiopatia da Obesidade. *Arq. Bras. Cardiol.* **117**, 91–99 (2021).
7. Cogni, A. L. *et al.* Metaloproteinases 2 e 9 são Preditoras de Remodelação Ventricular Esquerda após o Infarto do Miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.* **100**, 315–321 (2013).
8. Matsubara, L. S. *et al.* Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. *Arq. Bras. Cardiol.* **86**, 126–130 (2006).
9. Mill, J. G. & Vassallo, D. V. Hipertrofia cardíaca. *Rev Bras Hipertens* **8**, 63–75 (2001).
10. Burke, R. M., Burgos Villar, K. N. & Small, E. M. Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling. *Cell. Signal.* **77**, 1–12 (2021).
11. Martínez-Martínez, E. *et al.* Leptin induces cardiac fibrosis through galectin-3, mTOR and oxidative stress: Potential role in obesity. *J. Hypertens.* **32**, 1104–1114 (2014).
12. Silva-Bertani, D. C. T. da *et al.* A Redução do Colágeno Tipo I está Associada ao Aumento da Atividade da Metaloproteinase-2 e da Expressão Proteica de Leptina no Miocárdio de Ratos Obesos. *Arq Bras Cardiol.* **115**, 61–70 (2019).
13. Nagase, H., Visse, R. & Murphy, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res.* **69**, 562–573 (2006).
14. Medeiros, N. I. de, Gomes, J. de A. S. & Fares, R. C. G. A importância das metaloproteinases no remodelamento do miocárdio. *Pós Em Rev. Do Cent. Univ. Newt. Paiva* **2**, 167–170 (2012).
15. Mannucci, C. *et al.* Clinical Pharmacology of Citrus bergamia: A Systematic Review. *Phyther. Res.* **31**, 27–39 (2017).
16. Mollace, V. *et al.* Hypolipemic and hypoglycaemic activity of bergamot polyphenols: From animal models to human studies. *Fitoterapia* **82**, 309–316 (2011).
17. Musolino, V. *et al.* Bergamot Polyphenols Improve Dyslipidemia and

- Pathophysiological Features in a Mouse Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci. Rep.* **10**, 1–14 (2020).
18. Lamiquiz-Moneo, I. *et al.* Effect of bergamot on lipid profile in humans: A systematic review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **60**, 3133–3143 (2020).
 19. Baron, G. *et al.* Analytical profile and antioxidant and anti-inflammatory activities of the enriched polyphenol fractions isolated from bergamot fruit and leave. *Antioxidants* **10**, 1–27 (2021).
 20. Ferlemi, A. V. & Lamari, F. N. Berry leaves: An alternative source of bioactive natural products of nutritional and medicinal value. *Antioxidants* **5**, 1–20 (2016).
 21. Francisqueti, F. V. *et al.* Effect of Gamma-Oryzanol as Therapeutic Agent to Prevent Cardiorenal Metabolic Syndrome in Animals Submitted to High Sugar-Fat Diet. *Nutrients* **9**, 1–10 (2017).
 22. Siqueira, J. S. *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.* **556**, 1–10 (2022).
 23. Luvizotto, R. D. A. M. *et al.* Lycopene supplementation modulates plasma concentrations and epididymal adipose tissue mRNA of leptin, resistin and IL-6 in diet-induced obese rats. *Br. J. Nutr.* **110**, 1803–1809 (2013).
 24. Santos, P. P. Dos *et al.* Vitamin D induces increased systolic arterial pressure via vascular reactivity and mechanical properties. *PLoS One* **9**, 1–9 (2014).
 25. Da Silva Rodrigues, J. C. *et al.* Influence of an exercise program on cardiac remodeling and functional capacity in patients with stroke (CRONuS trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **20**, 1–9 (2019).
 26. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography’s guidelines and standards committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **18**, 1440–1463 (2005).
 27. Nagueh, S. F. *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **29**, 277–314 (2016).
 28. Sahn, D. J., DeMaria, A., Kisslo, J. & Weyman, A. Recommendations regarding

- quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* **58**, 1072–1083 (1978).
29. Tyagi, S. C., Matsubara, L. & Weber, K. T. Direct Extraction and Estimation of Collagenase (s) Activity by Zymography in Microquantities of Rat Myocardium and Uterus. *Clin. Biochem.* **26**, 191–198 (1993).
 30. Sonestedt, E. *et al.* Diet quality and change in blood lipids during 16 years of follow-up and their interaction with genetic risk for dyslipidemia. *Nutrients* **8**, 1–14 (2016).
 31. Xia, J. *et al.* Global transcriptomic profiling of cardiac hypertrophy and fatty heart induced by long-term high-energy diet in bama miniature pigs. *PLoS One* **10**, 1–16 (2015).
 32. Apovian, C. M. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am. J. Manag. Care* **22**, s176–s185 (2016).
 33. Ferron, A. J. T. *et al.* Association between cardiac remodeling and metabolic alteration in an experimental model of obesity induced by western diet. *Nutrients* **10**, 1–12 (2018).
 34. Francisqueti-ferron, F. V. *et al.* Gamma-oryzanol as a potential modulator of oxidative stress and inflammation via PPAR- γ in adipose tissue: a hypothetical therapeutic for cytokine storm in COVID-19? *Mol. Cell. Endocrinol.* **520**, 1–8 (2021).
 35. Alpert, M. A., Karthikeyan, K., Abdullah, O. & Ghadban, R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **61**, 114–123 (2018).
 36. Francisqueti, F. V., Nascimento, A. F. do & Correa, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. *Nutrire* **40**, 81–89 (2015).
 37. Li, H., Chen, C. & Wang, D. W. Inflammatory Cytokines , Immune Cells , and Organ Interactions in Heart Failure. *Front. Physiol.* **12**, 1–13 (2021).
 38. Hayashidani, S. *et al.* Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction. *Am. J. Physiol. - Hear. Circ. Physiol.* **285**, 1229–1235 (2003).
 39. DeLeon-Pennell, K. Y., Meschiari, C. A., Jung, M. & Lindsey, M. L. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci.* **147**, 75–100 (2017).

40. Zhao, S. *et al.* Periostin expression is upregulated and associated with myocardial fibrosis in human failing hearts. *J. Cardiol.* **63**, 373–378 (2014).
41. Leancă, S. A. *et al.* Left Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction: From Physiopathology to Treatment. *Life* **12**, 1–23 (2022).
42. Carroll, J. F. & Tyagi, S. C. Extracellular matrix remodeling in the heart of the homocysteinemic obese rabbit. *Am. J. Hypertens.* **18**, 692–698 (2005).
43. Da Silva, D. C. T. *et al.* Influência do tempo de exposição à obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre os colágenos tipo I e III miocárdico. *Arq. Bras. Cardiol.* **102**, 157–164 (2014).