

## EFEITOS DA ADIPONECTINA NA REGULAÇÃO DA OBESIDADE

### EFFECTS OF ADIPONECTIN ON THE REGULATION OF OBESITY

### EFFECTOS DE LA ADIPONECTINA EN LA REGULACIÓN DE LA OBESIDAD

Helena Coelho Werneck<sup>1</sup>

Daniel de Oliveira Meireles<sup>2</sup>

Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior<sup>3</sup>

**RESUMO:** A obesidade é uma condição multifatorial e progressiva, cuja prevalência crescente representa um importante problema de saúde pública global, associando-se ao aumento de doenças metabólicas crônicas. A expansão disfuncional do tecido adiposo, caracterizada por alterações na vascularização, inflamação crônica de baixo grau e desequilíbrio na secreção de adipocinas, desempenha papel central na patogênese dessas comorbidades. O objetivo deste artigo é revisar e examinar os efeitos da adiponectina (ADP) na modulação da obesidade e das comorbidades metabólicas associadas. Foi realizada uma revisão de literatura nas principais bases de dados médicas utilizando os descritores “adiponectin” e “obesity”, utilizando o operador booleano “AND”. Todos os artigos publicados entre 2024-2025 foram incluídos na análise primária. Estudos experimentais demonstram que a ADP é capaz de promover o escurecimento do tecido adiposo branco, aumentar a diferenciação e o número de adipócitos, estimular a biogênese mitocondrial e favorecer o armazenamento lipídico subcutâneo, protegendo contra a lipotoxicidade em órgãos não adiposos. Além disso, a ADP regula a polarização de macrófagos para um perfil anti-inflamatório e ativa vias moleculares como AMPK, PPAR $\gamma$  e PI3K-AKT, essenciais para o equilíbrio energético e imunológico. Embora os modelos animais forneçam evidências consistentes sobre os efeitos protetores da adiponectina, são necessários estudos clínicos adicionais para confirmar sua aplicabilidade terapêutica em humanos. Diante disso, a adiponectina se apresenta como uma molécula-chave na compreensão dos mecanismos que conectam obesidade e disfunções metabólicas, além de representar um promissor alvo para intervenções terapêuticas futuras.

1803

**Palavras-Chave:** Adiponectina. Terapêutica. Obesidade.

**ABSTRACT:** Obesity is a multifactorial and progressive condition, whose increasing prevalence represents a significant global public health issue, being associated with the rise of chronic metabolic diseases. The dysfunctional expansion of adipose tissue, characterized by alterations in vascularization, low-grade chronic inflammation, and imbalance in adipokine secretion, plays a central role in the pathogenesis of these comorbidities. The aim of this article is to review and examine the effects of adiponectin (ADP) in modulating obesity and its associated metabolic comorbidities. A literature review was conducted in major medical databases using the descriptors "adiponectin" and "obesity," with the Boolean operator "AND." All articles published between 2024-2025 were included in the primary analysis. Experimental studies demonstrate that ADP is capable of promoting the browning of white adipose tissue, increasing adipocyte differentiation and number, stimulating mitochondrial biogenesis, and favoring subcutaneous lipid storage, protecting against lipotoxicity in non-adipose organs. Additionally, ADP regulates macrophage polarization toward an anti-inflammatory profile and activates molecular pathways such as AMPK, PPAR $\gamma$ , and PI3K-AKT, which are essential for energy and immune balance. While animal models provide consistent evidence of the protective effects of adiponectin, further clinical studies are required to confirm its therapeutic applicability in humans. In this regard, adiponectin emerges as a key molecule in understanding the mechanisms linking obesity and metabolic dysfunctions, as well as a promising target for future therapeutic interventions.

**Keywords:** Adiponectin. Therapeutics. Obesity.

<sup>1</sup> Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup> Discente da Universidade de Vassouras.

<sup>3</sup> Docente da Universidade de Vassouras.

**RESUMEN:** La obesidad es una condición multifactorial y progresiva, cuya prevalencia creciente representa un problema importante de salud pública global, asociándose al aumento de enfermedades metabólicas crónicas. La expansión disfuncional del tejido adiposo, caracterizada por alteraciones en la vascularización, inflamación crónica de bajo grado y desequilibrio en la secreción de adipocinas, juega un papel central en la patogénesis de estas comorbilidades. El objetivo de este artículo es revisar y examinar los efectos de la adiponectina (ADP) en la modulación de la obesidad y las comorbilidades metabólicas asociadas. Se realizó una revisión de la literatura en las principales bases de datos médicas utilizando los descriptores "adiponectina" y "obesidad", con el operador booleano "AND". Todos los artículos publicados entre 2024-2025 fueron incluidos en el análisis primario. Los estudios experimentales demuestran que la ADP es capaz de promover el oscurecimiento del tejido adiposo blanco, aumentar la diferenciación y el número de adipocitos, estimular la biogénesis mitocondrial y favorecer el almacenamiento lipídico subcutáneo, protegiendo contra la lipotoxicidad en órganos no adiposos. Además, la ADP regula la polarización de macrófagos hacia un perfil antiinflamatorio y activa vías moleculares como AMPK, PPAR $\gamma$  y PI3K-AKT, esenciales para el equilibrio energético e inmune. Aunque los modelos animales proporcionan evidencia consistente sobre los efectos protectores de la adiponectina, se requieren más estudios clínicos para confirmar su aplicabilidad terapéutica en humanos. En este sentido, la adiponectina emerge como una molécula clave para comprender los mecanismos que vinculan la obesidad y las disfunciones metabólicas, así como un objetivo prometedor para intervenciones terapéuticas futuras.

**Palabras-clave:** Adiponectina.Terapia.Obesidad.

## INTRODUÇÃO

Com o progresso socioeconômico global e as mudanças substanciais nos padrões de comportamento e estilo de vida da população, a obesidade e suas comorbidades metabólicas emergiram como questões críticas de saúde pública em escala mundial.\*\* Trata-se de uma condição clínica multifatorial, classificada como uma doença metabólica crônica, cuja principal característica é o acúmulo excessivo e anômalo de tecido adiposo no organismo, o que leva ao aumento significativo do peso corporal. A etiologia da obesidade envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais, comportamentais e hormonais, refletindo-se em uma disfunção do metabolismo energético e na homeostase lipídica e glicêmica.

Diversas investigações epidemiológicas e clínicas têm evidenciado uma correlação robusta entre a obesidade e o risco aumentado para diversas patologias crônicas não transmissíveis, tais como o diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>2</sub>), doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, determinados tipos de neoplasias (como os cânceres de mama, cólon e endométrio), além de distúrbios neurodegenerativos, com destaque para a doença de Alzheimer (DA) [1]. Segundo dados da Federação Internacional de Diabetes, a prevalência mundial estimada de diabetes em indivíduos entre 20 e 79 anos era de 10,5% (equivalente a aproximadamente 536,6 milhões de pessoas) no ano de 2021. Projeções indicam que esse número pode alcançar 12,2% (ou 783,2 milhões de pessoas) até 2045, configurando um crescimento

alarmante que reflete diretamente os impactos do aumento da obesidade na população global [2].

Paralelamente, observa-se um crescimento expressivo da prevalência da Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), condição intimamente associada à obesidade e ao DM2. Estudos demonstram que a incidência global de DHGNA passou de 24% no período de 1991 a 2006 para 38% em 2021, com tendência de elevação contínua nos próximos anos [3]. Esta condição, considerada a manifestação hepática da síndrome metabólica, representa atualmente uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo ocidental.

Adicionalmente, uma análise transversal sequencial realizada com adultos norte-americanos entre 20 e 44 anos de idade apontou que a prevalência ajustada de hipertensão aumentou de 9,3% em 2009-2010 para 11,5% em 2017-2020. No mesmo intervalo, a taxa de obesidade apresentou um crescimento significativo, passando de 32,7% para 40,9%. Curiosamente, observou-se uma redução na prevalência de hiperlipidemia, que caiu de 40,5% para 36,1% [4]. Esses dados refletem uma mudança nos perfis de risco cardiometabólicos da população jovem-adulta, evidenciando a necessidade de estratégias mais eficazes de prevenção e intervenção.

No nível molecular, a desregulação na secreção e na sinalização de adipocinas — substâncias bioativas produzidas pelo tecido adiposo — constitui um dos principais mecanismos patofisiológicos envolvidos na obesidade e nas doenças metabólicas correlatas. Dentre essas adipocinas, destacam-se a adiponectina (ADP), a leptina e a resistina, cujas alterações nos níveis circulantes e na atividade funcional estão diretamente implicadas na gênese e progressão dessas doenças.

A adiponectina, em particular, tem sido amplamente reconhecida por suas propriedades anti-inflamatórias, antiaterogênicas e sensibilizadoras à insulina. Diferentemente de outras adipocinas, seus níveis plasmáticos tendem a ser inversamente proporcionais ao grau de adiposidade. Evidências científicas demonstram que a ADP exerce efeitos benéficos multifacetados, incluindo a promoção da expansão e vascularização do tecido adiposo de maneira regulada, a atenuação de processos inflamatórios crônicos de baixo grau, a melhora da flexibilidade metabólica, o aumento da captação e utilização da glicose pelo músculo esquelético, a modulação da função hepática e o fortalecimento da função cardiovascular. Além disso, a adiponectina contribui para a manutenção da homeostase energética e da sensibilidade à insulina, desempenhando papel crucial na prevenção de distúrbios metabólicos associados à obesidade.

Diante desse cenário, é imprescindível o aprofundamento das pesquisas voltadas à compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à obesidade, bem como à identificação de biomarcadores diagnósticos e alvos terapêuticos eficazes para o manejo clínico das síndromes metabólicas associadas. O reconhecimento do papel central das adipocinas, especialmente da adiponectina, abre caminho para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas e nutricionais que visem restaurar a função metabólica e reduzir o impacto da obesidade sobre a saúde pública global. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é revisar e analisar os efeitos da adiponectina (ADP) na regulação da obesidade e suas comorbidades metabólicas, com ênfase nos mecanismos moleculares pelos quais essa adipocina modula a homeostase energética, a inflamação crônica de baixo grau e a funcionalidade do tecido adiposo. Além disso, busca-se explorar o papel da adiponectina na modulação da diferenciação adipocitária, na promoção da angiogênese e na melhoria da flexibilidade metabólica, destacando seu potencial terapêutico.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura que avalia a administração de iNO em recém-nascidos prematuros com idade gestacional  $\leq 34$  semanas. Buscou-se, assim, elucidar a eficácia do iNO na prevenção da DBP e/ou da mortalidade neonatal, bem como investigar seus efeitos sobre os desfechos neurológicos de curto e longo prazo.

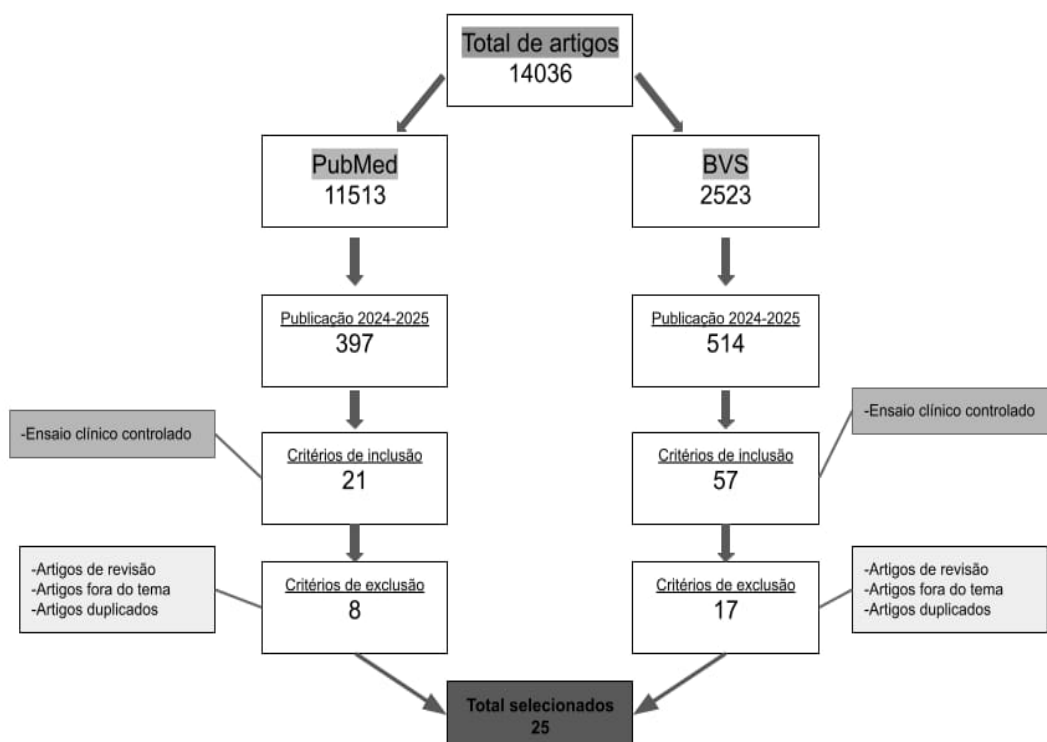
## MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram a National Library of Medicine (PubMed) e a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “adiponectin” e “obesity”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (Pereira, Shitsuka, Parreira, & Shitsuka, 2018; Silva et al., 2018). Foram incluídos no estudo artigos publicados no último ano (2024-2025) no idioma inglês; de acesso livre e artigos cujos estudos eram do tipo estudo clínico controlado. Foram excluídos os artigos de revisão, os duplicados e os que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetos do estudo.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 1432 trabalhos. Foram encontrados 11513 artigos na base de dados PubMed e 2523 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 7 artigos na base de dados PubMed e 14 artigos no BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS



**Fonte:** Autores (2025)

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme autores, ano de publicação e título .

Autor	Ano	Título
Macis D, et al.	2024	A Mediation Analysis of Obesity and Adiponectin Association with Postmenopausal Breast Cancer Risk: A Nested Cohort Study in the International Breast Cancer Intervention Study II (IBIS-II) Prevention Trial.
Memelink RG, et al.	2024	The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes.
Gonzalez-Gil AM, et al.	2025	Metabolic Effects of Testosterone Added to Intensive Lifestyle Intervention in Older Men With Obesity and Hypogonadism.
Yaikwawong M, et al.	2024	Curcumin extract improves beta cell functions in obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial.

Mogna-Peláez P, et al.	2024	Inflammatory markers as diagnostic and precision nutrition tools for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Results from the Fatty Liver in Obesity trial.
Hayashishita A, et al.	2024	Insulin resistance assessed by short insulin tolerance test and its association with obesity and insulin resistance-related parameters in humans: A pilot randomized trial.
Gil-Cosano JJ, et al.	2024	Effects of combined aerobic and resistance training on the inflammatory profile of children with overweight/obesity: A randomized clinical trial.
González-Salazar LE et al.	2024	Effect of dietary protein on serum hepcidin and iron in adults with obesity and insulin resistance: A randomized single blind clinical trial.
Enríquez-Schmidt J, et al.	2024	Moderate-intensity constant or high-intensity interval training? Metabolic effects on candidates to undergo bariatric surgery
Wagner KA, et al.	2024	The Impact of a Lifestyle Intervention on Cardiometabolic Risk Factors among Postpartum Hispanic Women with Overweight and Obesity in a Randomized Controlled Trial
Johansson H, et al.	2024	Effect of metformin and lifestyle intervention on adipokines and hormones in breast cancer survivors: a pooled analysis from two randomized controlled trials.
Babu Balagopal P, et al.	2024	Effect of N-acetyl cysteine in children with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-A pilot study.
Jin Y, et al.	2024	Acupoint catgut embedding regulates community structure of intestinal flora in central obesity during perimenopause.
Wright JL, et al.,	2024	The Prostate Cancer Active Lifestyle Study (PALS): A randomized controlled trial of diet and exercise in overweight and obese men on active surveillance.
Lee M, et al.	2024	Bifidobacterium lactis IDCC 4301 (B. lactis Fit™) supplementation effects on body fat, serum triglyceride, and adipokine ratio in obese women: a randomized clinical trial.
Zhang H, et al.	2025	First-in-Human Study on Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Escalating Doses of HEC88473, a Novel Dual GLP-1 and FGF21 Receptor Agonist in Healthy and Obese Chinese Subjects.
Nadeau KJ, et al.	2025	TODAY Study Group. Insulin clearance at randomisation and in response to treatment in youth with type 2 diabetes: a secondary analysis of the TODAY randomised clinical trial.
Tan A, et al.	2025	Effect of home-based exercise with or without a Mediterranean-style diet on adiposity markers in postmenopausal women: A randomized-control trial.
de Brito JN, et al.	2024	Body Mass Index Trajectories and Biomarkers of Cardiometabolic Risk in Children from Low-Income and Racially and Ethnically Diverse Households.

Suárez-Cuenca JA, et al.	2025	Effect of Mediterranean Diet in Combination with Isokinetic Exercise Therapy on Body Composition and Cytokine Profile in Patients with Metabolic Syndrome.
Bai MR, et al.	2024	Effect of low vs high dietary-advanced glycation end products on insulin-sensitivity and inflammatory- markers among overweight/obese Asian-Indian adults-A randomised controlled trial.

**Fonte:** Autores (2025)

## DISCUSSÃO

A obesidade representa uma condição multifatorial e progressiva, cuja prevalência crescente está diretamente relacionada ao aumento de doenças metabólicas crônicas, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares e esteatose hepática não alcoólica. No cerne da patogênese dessas condições está a expansão descontrolada do tecido adiposo, acompanhada por disfunções em sua vascularização e no perfil secretor de adipocinas. Nesse cenário, a adiponectina (ADP) desponta como um mediador central na regulação da homeostase energética e na modulação da inflamação crônica de baixo grau associada à obesidade.

Os efeitos multifuncionais da ADP demonstram seu papel protetor na fisiologia metabólica. A literatura evidencia que essa adipocina é capaz de modular a diferenciação e o número de adipócitos, reduzir seu volume médio e estimular o escurecimento do tecido adiposo branco, promovendo um fenótipo metabolicamente mais ativo. Esses efeitos contribuem não apenas para uma melhor redistribuição do armazenamento lipídico, mas também para a atenuação da inflamação e da resistência à insulina. A ADP facilita o armazenamento seguro de triglicerídeos no tecido adiposo subcutâneo — uma estratégia adaptativa que protege contra a lipotoxicidade em órgãos não adiposos.

Além disso, os mecanismos moleculares mediados pela ADP, como a ativação do coativador PGC-1 $\alpha$  via modulação do AMPc, reforçam sua função na biogênese mitocondrial e na intensificação da oxidação de ácidos graxos. Tais processos são essenciais para a manutenção do metabolismo energético celular, especialmente em situações de sobrecarga lipídica. Modelos animais com superexpressão de ADP demonstraram que, mesmo em condições de estímulo obesogênico, como a dieta hiperlipídica, os parâmetros metabólicos se mantêm preservados, apesar do aumento da massa adiposa subcutânea. Isso indica que a qualidade funcional do tecido adiposo, mais do que sua quantidade absoluta, é um determinante crítico para o risco metabólico.



Outro aspecto relevante é a capacidade da ADP de promover angiogênese no tecido adiposo, aumentando o fluxo sanguíneo local e reduzindo a hipóxia tecidual — um fator que, quando presente, favorece a inflamação, a fibrose e a disfunção adipocitária. A expansão compensatória do tecido adiposo subcutâneo, observada em estudos com camundongos transgênicos, reforça a hipótese de que a adiponectina atua como uma molécula chave para o remodelamento saudável desse compartimento, desviando o acúmulo lipídico da gordura visceral, metabolicamente mais prejudicial.

Portanto, a adiponectina emerge como uma importante aliada na prevenção e possível reversão das complicações associadas à obesidade. Seus efeitos benéficos, tanto na função do tecido adiposo quanto no metabolismo sistêmico, a posicionam como um potencial alvo terapêutico para intervenções farmacológicas e nutricionais. Contudo, mais estudos clínicos e translacionais são necessários para elucidar completamente os mecanismos pelos quais a ADP exerce esses efeitos, bem como para avaliar sua aplicabilidade prática na gestão da obesidade e de suas comorbidades.

Outro aspecto relevante diz respeito ao papel anti-inflamatório da ADP. A modulação da polarização de macrófagos do fenótipo M1 para M2, a supressão de vias pró-inflamatórias como NF- $\kappa$ B e a promoção de um microambiente tecidual anti-inflamatório são evidências robustas de sua ação imunomoduladora. Esses efeitos não apenas atenuam a inflamação local do tecido adiposo, mas também podem ter implicações sistêmicas, particularmente na prevenção de complicações metabólicas, como resistência à insulina, esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e disfunções mitocondriais.

Adicionalmente, a adiponectina se destaca como um potente regulador da flexibilidade metabólica, favorecendo adaptações mitocondriais, como aumento da densidade e funcionalidade dessas organelas, essencial para a manutenção do balanço energético celular. A ativação de vias como AMPK, PPAR $\gamma$  e PI3K-AKT sugere que a ADP exerce efeitos metabólicos amplos, integrando respostas bioenergéticas, adipogênicas e anti-inflamatórias. Essa versatilidade funcional posiciona a adiponectina como uma molécula-alvo promissora para estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento de distúrbios metabólicos complexos.

No entanto, é importante destacar que, embora os modelos animais forneçam evidências convincentes sobre os efeitos protetores da ADP, ainda são necessários mais estudos em humanos para confirmar sua eficácia e segurança em contextos clínicos. Além disso, fatores como variações genéticas, sexo, idade e estado nutricional podem influenciar os níveis circulantes e a atividade biológica da adiponectina, sendo essencial considerar essas variáveis em futuras investigações translacionais.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade é uma condição complexa, multifatorial e progressiva, cuja crescente prevalência global está intimamente relacionada ao aumento de distúrbios metabólicos crônicos. Nesse contexto, a adiponectina (ADP) destaca-se como um regulador crucial da homeostase energética, da função do tecido adiposo e da resposta inflamatória sistêmica. Evidências experimentais demonstram que essa adipocina exerce múltiplas funções benéficas, incluindo a indução da diferenciação de adipócitos, a promoção do escurecimento do tecido adiposo branco, a melhoria da sensibilidade à insulina e a facilitação da redistribuição segura de lipídios para compartimentos menos prejudiciais, como o tecido adiposo subcutâneo.

Além de seu papel metabólico, a adiponectina possui ação imunomoduladora, atuando na polarização anti-inflamatória dos macrófagos e na inibição de vias pró-inflamatórias, o que contribui para a prevenção da disfunção adipocitária e das complicações associadas à inflamação crônica. Também se evidencia sua capacidade de promover adaptações mitocondriais e aumentar a flexibilidade metabólica, fatores essenciais para a resiliência tecidual frente à sobrecarga lipídica.

Embora os estudos em modelos animais reforcem o potencial terapêutico da adiponectina na obesidade e suas comorbidades, a validação desses achados em humanos ainda demanda investigação adicional. Assim, a adiponectina configura-se como uma promissora molécula-alvo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, que visem não apenas a redução da massa adiposa, mas sobretudo a melhora da qualidade funcional do tecido adiposo e do metabolismo sistêmico como um todo. --- Se quiser, posso revisar e padronizar o texto inteiro como um artigo científico. Deseja isso?

1811

## REFERÊNCIAS

- 1- Macis D, Bellerba F, Aristarco V, Johansson H, Guerrieri-Gonzaga A, Lazzeroni M, Sestak I, Cuzick J, DeCensi A, Bonanni B, Gandini S. A Mediation Analysis of Obesity and Adiponectin Association with Postmenopausal Breast Cancer Risk: A Nested Cohort Study in the International Breast Cancer Intervention Study II (IBIS-II) Prevention Trial. *Nutrients*. 2024 Jun 30;16(13):2098..
- 2- Memelink RG, Njemini R, de Bos Kuil MJJ, Wopereis S, de Vogel-van den Bosch J, Schoufour JD, Tieland M, Weijs PJM, Bautmans I. The effect of a combined lifestyle intervention with and without protein drink on inflammation in older adults with obesity and type 2 diabetes. *Exp Gerontol*. 2024 Jun 1;190:112410. doi: 10.1016/j.exger.2024.112410. Epub 2024 Apr 1. PMID: 38527636.

- 3- Gonzalez-Gil AM, Barnouin Y, Celli A, Viola V, Villarreal MD, Duremdes Nava ML, Sciuk A, Qualls C, Armamento-Villareal R, Villareal DT. Metabolic Effects of Testosterone Added to Intensive Lifestyle Intervention in Older Men With Obesity and Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Feb 18;110(3):e814-e826. doi: 10.1210/clinem/dgae249. PMID: 38606934; PMCID: PMC11470114.
- 4- Yaikwawong M, Jansarikit L, Jirawatnotai S, Chuengsamarn S. Curcumin extract improves beta cell functions in obese patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 2024 Oct 1;23(1):119. doi: 10.1186/s12937-024-01022-3. PMID: 39354480; PMCID: PMC11445938.
- 5- Mogna-Peláez P, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Herrero JI, Elorz M, Benito-Boillos A, Tobaruela-Resola AL, Tur JA, Martínez JA, Abete I, Zulet MA. Inflammatory markers as diagnostic and precision nutrition tools for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Results from the Fatty Liver in Obesity trial. *Clin Nutr.* 2024 Jul;43(7):1770-1781. doi: 10.1016/j.clnu.2024.05.042. Epub 2024 May 31. PMID: 38861890.
- 6- Hayashishita A, Watanabe T, Suzuki N, Nakaya T, Sugimoto A, Yokota I, Ohira H, Nishimura M, Tsujino I. Insulin resistance assessed by short insulin tolerance test and its association with obesity and insulin resistance-related parameters in humans: A pilot randomized trial. *PLoS One.* 2024 Jun 21;19(6):e0297718. doi: 10.1371/journal.pone.0297718. PMID: 38905235; PMCID: PMC11192359.
- 7- Gil-Cosano JJ, Plaza-Florido A, Gracia-Marco L, Migueles JH, Cadenas-Sanchez C, Olvera-Rojas M, Ubago-Guisado E, Labayen I, Lucia A, Ortega FB. Effects of combined aerobic and resistance training on the inflammatory profile of children with overweight/obesity: A randomized clinical trial. *Pediatr Obes.* 2024 Oct;19(10):e13152. doi: 10.1111/ijpo.13152. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39086177.
- 8- González-Salazar LE, Flores-López A, Serralde-Zúñiga AE, Avila-Nava A, Medina-Vera I, Hernández-Gómez KG, Guizar-Heredia R, Ontiveros EP, Infante-Sierra H, Palacios-González B, Velázquez-Villegas LA, Ortiz-Guitérrez S, Vázquez-Manjarrez N, Aguirre-Tostado PI, Vigil-Martínez A, Torres N, Tovar AR, Guevara-Cruz M. Effect of dietary protein on serum hepcidin and iron in adults with obesity and insulin resistance: A randomized single blind clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025 May;35(5):103785. doi: 10.1016/j.numecd.2024.10.023. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39674725.
- 9- Enríquez-Schmidt J, Mautner Molina C, Kalazich Rosales M, Muñoz M, Ruiz-Urbe M, Fuentes Leal F, Monrroy Uarac M, Cárcamo Ibaceta C, Fazakerley DJ, Larance M, Ehrenfeld P, Martínez-Huenchullán S. Moderate-intensity constant or high-intensity interval training? Metabolic effects on candidates to undergo bariatric surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2024 Jul;34(7):1681-1691. doi: 10.1016/j.numecd.2024.03.001. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38553359.
- 10- Wagner KA, Pekow P, Marcus B, Rosal MC, Braun B, Manson JE, Whitcomb BW, Sievert LL, Chasan-Taber L. The Impact of a Lifestyle Intervention on Cardiometabolic Risk Factors among Postpartum Hispanic Women with Overweight and Obesity in a Randomized Controlled Trial (Proyecto Mamá). *Matern Child Health J.* 2024 Oct;28(10):1768-1781. doi: 10.1007/s10995-024-03978-4. Epub 2024 Aug 7. PMID: 39110333.

- 11- Johansson H, Bellerba F, Macis D, Bertelsen BE, Guerrieri-Gonzaga A, Aristarco V, Viste K, Mellgren G, Di Cola G, Costantino J, Scalbert A, Sears DD, Gandini S, DeCensi A, Bonanni B. Effect of metformin and lifestyle intervention on adipokines and hormones in breast cancer survivors: a pooled analysis from two randomized controlled trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2024 May;205(1):49-59. doi: 10.1007/s10549-023-07241-2. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38279016; PMCID: PMC11063007.
- 12- Babu Balagopal P, Kohli R, Uppal V, Averill L, Shah C, McGoogan K, Di Guglielmo M, Goran M, Hossain MJ. Effect of N-acetyl cysteine in children with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-A pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Sep;79(3):652-660. doi: 10.1002/jpn3.12312. Epub 2024 Jul 8. PMID: 38973318.
- 13- Jin Y, Huang Y, Zhu J, Liao D, Zeng S, Jin X. Acupoint catgut embedding regulates community structure of intestinal flora in central obesity during perimenopause. *Women Health.* 2024 Nov-Dec;64(10):857-869. doi: 10.1080/03630242.2024.2422876. Epub 2024 Nov 4. PMID: 39496462.
- 14- Wright JL, Schenk JM, Gulati R, Beatty SJ, VanDoren M, Lin DW, Porter MP, Morrissey C, Dash A, Gore JL, Etzioni R, Plymate SR, Neuhaus ML. The Prostate Cancer Active Lifestyle Study (PALS): A randomized controlled trial of diet and exercise in overweight and obese men on active surveillance. *Cancer.* 2024 Jun 15;130(12):2108-2119. doi: 10.1002/cncr.35241. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38353455; PMCID: PMC11527460.
- 15- Lee M, Bok MK, Son K, Lee M, Park H, Yang J, Lim H. Bifidobacterium lactis IDCC 4301 (B. lactis Fit™) supplementation effects on body fat, serum triglyceride, and adipokine ratio in obese women: a randomized clinical trial. *Food Funct.* 2024 Aug 12;15(16):8448-8458. doi: 10.1039/d4fo00535j. PMID: 39051504.
- 16- Zhang H, Li Q, Chen H, Guo L, Li J, Xie C, Yan J, Ding Y. First-in-Human Study on Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Single Escalating Doses of HEC88473, a Novel Dual GLP-1 and FGF21 Receptor Agonist in Healthy and Obese Chinese Subjects. *BioDrugs.* 2025 May;39(3):477-486. doi: 10.1007/s40259-025-00715-3. Epub 2025 Apr 3. PMID: 40175670.
- 17- Nadeau KJ, Arslanian SA, Bacha F, Caprio S, Chao LC, Farrell R, Hughan KS, Rayas M, Tung M, Cross K, El Ghormli L; TODAY Study Group. Insulin clearance at randomisation and in response to treatment in youth with type 2 diabetes: a secondary analysis of the TODAY randomised clinical trial. *Diabetologia.* 2025 Mar;68(3):676-687. doi: 10.1007/s00125-024-06327-w. Epub 2024 Dec 20. PMID: 39706874.
- 18- Tan A, Dunseath G, Thomas RL, Prior SL, Bracken RM, Churm R. Effect of home-based exercise with or without a Mediterranean-style diet on adiposity markers in postmenopausal women: A randomized-control trial. *Physiol Rep.* 2025 Feb;13(3):e70239. doi: 10.14814/phy2.70239. PMID: 39921234; PMCID: PMC11805804.
- 19- de Brito JN, Pereira MA, Kelly AS, Erickson DJ, Sherwood NE, Mason SM, Loth KA, French SA, Evanoff NG, Dengel DR, Kunin-Batson AS. Body Mass Index Trajectories and Biomarkers of Cardiometabolic Risk in Children from Low-Income and Racially and Ethnically Diverse Households. *Child Obes.* 2024 May;20(4):243-253. doi: 10.1089/chi.2022.0216. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37327058; PMCID: PMC11250839.

- 20- Suárez-Cuenca JA, Díaz-Jiménez DE, Pineda-Juárez JA, Mendoza-Mota AG, Valencia-Aldana OD, Núñez-Angeles S, Vera-Gómez E, Hernández-Patricio A, Loeza-Magaña P, Lara-Vargas JA, Arteaga-Martínez JR, Garduño-Pérez ÁA, Montoya-Ramírez J, Díaz-Aranda MA, Chaparro-Hernández RC, Melchor-López A, García S, Gutiérrez-Salinas J, Mondragón-Terán P. Effect of Mediterranean Diet in Combination with Isokinetic Exercise Therapy on Body Composition and Cytokine Profile in Patients with Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2025 Jan 11;17(2):256. doi: 10.3390/nu17020256. PMID: 39861386; PMCID: PMC11767533.
- 21- Bai MR, Abirami K, Gayathri R, Vedantham S, Shobana S, Nagarajan LP, Gunasekaran G, Nagamuthu G, Malini HM, Gokulakrishnan K, Sandhya N, Ganesh Jeevan R, Anjana RM, Unnikrishnan R, Krishnaswamy K, Sudha V, Mohan V. Effect of low vs high dietary-advanced glycation end products on insulin-sensitivity and inflammatory- markers among overweight/obese Asian-Indian adults-A randomised controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2024 Dec;75(8):835-845. doi: 10.1080/09637486.2024.2405121. Epub 2024 Oct 3. PMID: 39360559.