

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

Arthur Romulo Lima Lopes Braga

**ANÁLISE ENERGÉTICO-NUTRICIONAL DE DIETAS EXPERIMENTAIS INDU-
TORAS DE OBESIDADE EM ROEDORES E SUAS PRINCIPAIS REPERCUSSÕES
FISIO-METABÓLICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RECIFE - PE

2024

ARTHUR ROMULO LIMA LOPES BRAGA

**ANÁLISE ENERGÉTICO-NUTRICIONAL DE DIETAS EXPERIMENTAIS INDU-
TORAS DE OBESIDADE EM ROEDORES E SUAS PRINCIPAIS REPERCUSSÕES
FISIO-METABÓLICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para a obtenção do grau de Nutricionista.

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Elizabeth do Nascimento

Coorientador: Júlia Acioli Paixão

RECIFE - PE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Braga, Arthur Romulo Lima Lopes .

Análise energético-nutricional de dietas experimentais indutoras de
obesidade em roedores e suas principais repercussões fisio-metabólicas: uma
revisão integrativa / Arthur Romulo Lima Lopes Braga. - Recife, 2024.

70 p.

Orientador(a): Elizabeth do Nascimento

Coorientador(a): Júlia Acioli Paixão

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Nutrição - Bacharelado, 2024.

1. Obesidade. 2. Dieta ocidental. 3. Dieta hiperlipídica. 4. Dieta
obesogênica. 5. Roedores. I. Nascimento, Elizabeth do. (Orientação). II. Paixão,
Júlia Acioli. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ARTHUR ROMULO LIMA LOPES BRAGA

**ANÁLISE ENERGÉTICO-NUTRICIONAL DE DIETAS EXPERIMENTAIS INDU-
TORAS DE OBESIDADE EM ROEDORES E SUAS PRINCIPAIS REPERCUSSÕES
FISIO-METABÓLICAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia apresentada ao Curso de Gradua-
ção em Nutrição da Universidade Federal de
Pernambuco como requisito para a obtenção do
grau de Nutricionista.

Área de concentração: Bases experimentais da
Nutrição

Aprovado em: 19/12/2024

BANCA EXAMINADORA

Júlia Acioli Paixão (Co-Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^a. Juliana Maria Carrazzone Borba
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^o. Dr^a. Rebecca Peixoto Paes Silva
Universidade Federal de Pernambuco

A Deus, ao Cristo Rei e ao Espírito Santo, por guiarem meus passos. À minha família, especialmente às minhas avós Dinalva Lima e Silva e Maria das Dores Andrade, à minha irmã Amanda Raphaelly Lima Lopes Braga, aos meus pais Nieves Rafaella Lima e Silva Lopes e José de Arimatéa Braga dos Santos, e à minha namorada Maria Eduarda de Carvalho Falcão, pelo amor e apoio incondicionais. Aos meus amigos Elton Caires Moura, Kayllane Ferreira de Vasconcelos, Kaylane Júlia Caetano Marques e Eveline Ellen Almeida Pinheiro, por serem exemplos de pessoas, fontes de inspiração e sempre me motivarem a seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

A minha professora doutora e orientadora, Elizabeth do Nascimento, pela confiança, orientação e dedicação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. À minha coorientadora, Júlia Acioli Paixão, que além de ser uma grande profissional, foi também minha amiga, sendo um exemplo ético, moral e profissional, e me instruindo de forma exemplar durante minha trajetória acadêmica.

Ao Grupo de Nutrição Experimental e Programação Metabólica (GNEpM), pelo apoio contínuo, pela oportunidade de crescimento e aprendizado nas experiências de pesquisa e pelos ensinamentos que enriqueceram este trabalho.

Agradeço também à Universidade Federal de Pernambuco, pela infraestrutura e oportunidades que me proporcionaram para o desenvolvimento deste trabalho.

*‘Não temas, porque estou contigo,
não te apavores, pois eu sou o teu Deus;
eu te fortaleci, sim, eu te ajudei;
eu te sustentei com a minha destra justiceira.’*

(Isaías 41,10)

RESUMO

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e complexa, caracterizada, dentre outros fatores, pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Para investigar os mecanismos fisiopatológicos que levam ao desenvolvimento da obesidade e suas repercussões metabólicas, modelos de obesidade induzida por dieta (DIO) em roedores são amplamente utilizados. Esta revisão integrativa analisou a distribuição nutricional e energética de dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores e seus desfechos fisiológicos e metabólicos. A busca foi realizada nas bases SciELO, PubMed e LILACS, utilizando os descritores "Obesogenic Diet", "Western Diet", "High-Fat Diet", "Rodents", "Mice", "Rats" e "Obesity". Foram incluídos estudos dos últimos cinco anos, com acesso completo aos textos e que apresentassem a composição nutricional e energética das dietas utilizadas. A avaliação dos desfechos incluiu além da obesidade, dislipidemia, esteatose hepática, estresse oxidativo, inflamação, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e perda óssea. As dietas foram divididas em dietas hiperlipídica, hiperglicídica e ocidental (rica em gorduras saturadas e açúcares simples). Nos modelos hiperlipídicos, os principais resultados apontaram presença de obesidade em 96% dos estudos avaliados, dislipidemia (48%), esteatose hepática (44%) e inflamação (44%). Dietas hiperglicídicas que continham frutose com principal ingrediente ou frutose e sacarose em conjunto foram associadas à esteatose hepática (40%), obesidade (20%) e inflamação (20%), enquanto dietas combinando gorduras e açúcares resultaram em obesidade (100%), resistência à insulina (62,5%) e inflamação (50%) no total de dietas experimentais analisadas. Entre os roedores, os camundongos machos foram os predominantes, com a linhagem C57BL/6 sendo a mais utilizada no total dos modelos de obesidade induzida por dietas analisadas. Os resultados indicam variadas proporções de macronutrientes, do tempo de dieta e diversidade de distúrbios metabólicos nas DIOs. Mas, apesar do diagnóstico de obesidade, ainda não se tem consenso quanto ao aumento percentual de tecido adiposo e sua exata distribuição. Porém, se observa uma grande semelhança de desfechos entre as dietas hiperlipídicas e as dietas ocidentais.

Palavras-chaves: Obesidade; Dieta ocidental; Dieta hiperlipídica; Dieta obesogênica; Roedores.

ABSTRACT

Obesity is a chronic, multifactorial, and complex condition characterized, among other factors, by the excessive accumulation of body fat. To investigate the pathophysiological mechanisms leading to the development of obesity and its metabolic repercussions, diet-induced obesity (DIO) models in rodents are widely used. This integrative review analyzed the nutritional and energy distribution of experimental obesity-inducing diets in rodents and their physiological and metabolic outcomes. The search was conducted in the SciELO, PubMed, and LILACS databases using the descriptors "Obesogenic Diet," "Western Diet," "High-Fat Diet," "Rodents," "Mice," "Rats," and "Obesity." Studies from the last five years with full-text access and that presented the nutritional and energy composition of the diets used were included. The evaluation of outcomes included obesity, dyslipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, hyperglycemia, glucose intolerance, insulin resistance, and bone loss. The diets were categorized as high-fat, high-carbohydrate, and Western (rich in saturated fats and simple sugars). In high-fat models, the main results showed obesity in 96% of the evaluated studies, dyslipidemia (48%), hepatic steatosis (44%), and inflammation (44%). High-carbohydrate diets containing fructose as the main ingredient or a combination of fructose and sucrose were associated with hepatic steatosis (40%), obesity (20%), and inflammation (20%), while diets combining fats and sugars resulted in obesity (100%), insulin resistance (62.5%), and inflammation (50%) across the analyzed experimental diets. Among rodents, male mice were predominant, with the C57BL/6 strain being the most commonly used in the analyzed diet-induced obesity models. The results indicate varying macronutrient proportions, diet duration, and diversity of metabolic disorders in DIOs. However, despite the diagnosis of obesity, there is still no consensus on the percentage increase in adipose tissue and its exact distribution. Nevertheless, a significant similarity in outcomes is observed between high-fat diets and Western diets.

Keywords: Obesity; Western Diet; High-Fat Diet; Obesogenic Diet; Rodents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Triagem e seleção dos artigos.....	34
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estado nutricional para adultos acima de 20 anos conforme o IMC	13
Tabela 2 – Descrição da estratégia PICO	32
Tabela 3 - Distribuição percentual de macronutrientes segundo o valor energético das dietas hiperlipídicas e os ingredientes utilizados	35
Tabela 4 - Dietas hiperlipídicas e seus principais desfechos fisio-metabólicos em roedores de ambos os sexos	38
Tabela 5 - Distribuição percentual de macronutrientes segundo o valor energético das dietas hiperglicídicas e os ingredientes utilizados	42
Tabela 6 - Dietas hiperglicídicas e seus principais desfechos fisio-metabólicos	43
Tabela 7 - Distribuição energética de macronutrientes segundo o valor energético total e ingredientes das dietas ocidentais.....	45
Tabela 8 - Dietas ocidentais e seus principais desfechos fisio-metabólicos em roedores de ambos os sexos	47

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição percentual dos tipos dos gorduras utilizadas em maior quantidade nas dietas hierlipídicas	38
Gráfico 2 - Frequência (número) dos desfechos encontrados nas dietas hiperlipídicas	41
Gráfico 3 - Distribuição percentual dos tipos dos carboidratos utilizados em maior quantidade nas dietas hiperglicídicas	43
Gráfico 4 - Frequência (número) dos desfechos encontrados nas dietas hiperglicídicas	44
Gráfico 5 - Distribuição percentual dos tipos dos gorduras utilizadas em maior quantidade nas dietas ocidentais.....	46
Gráfico 6 - Distribuição percentual dos tipos dos carboidratos utilizados em maior quantidade nas dietas ocidentais.	47
Gráfico 7 - Frequência dos desfechos encontrados nas dietas ocidentais	48

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	PROBLEMATIZAÇÃO	16
3	OBJETIVOS	17
3.1	OBJETIVO GERAL.....	17
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4	JUSTIFICATIVA	18
5	PERGUNTA NORTEADORA	19
6	REFERÊNCIAL TEÓRICO	20
6.1	DIETAS EXPERIMENTAIS E REPERCUSSÕES FISIO-METABÓLICAS	20
6.1.1	Dietas hiperlipídicas	20
6.1.2	Dietas hiperglicídicas.....	21
6.1.3	Dietas ocidentais	21
6.2	TECIDO ADIPOSEO E DISTÚRBIOS DO DESEQUILÍBRIO FUNCIONAL	22
6.2.1	O tecido adiposo como órgão endócrino.....	22
6.2.2	Gordura ectópica – Esteatose Hepática.....	23
6.2.3	Dislipidemia.....	24
6.2.4	Inflamação.....	25
6.2.5	Estresse oxidativo	27
6.2.6	Resistência à insulina.....	28
6.2.7	Desmineralização óssea	30
7	METODOLOGIA	32
7.1	TIPO DE PESQUISA	32
7.2	ABORDAGEM METODOLÓGICA	32
7.2.1	Fonte de dados	32
7.2.2	Crterios de inclusão e exclusão.....	33
7.2.3	Procedimento de coleta de dados	33
8	RESULTADOS	35
8.1	DIETAS EXPERIMENTAIS HIPERLIPÍDICAS	35
8.2	DIETAS EXPERIMENTAIS HIPERGLICÍDICAS	41
8.3	DIETAS EXPERIMENTAIS OCIDENTAIS	44
9	DISCUSSÃO	50
9.1	MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS HIPERLIPÍDICAS	50
9.2	MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS HIPERGLICÍDICAS	56
9.3	MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS OCIDENTAIS	57
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
	REFERÊNCIAS	61

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a obesidade é reconhecida como um dos mais importantes problemas globais de saúde pública, é considerada uma doença crônica associada a diversas outras oriundas de distúrbios metabólicos. Apresenta uma prevalência crescente que a caracteriza como uma verdadeira pandemia mundial, afetando diversas faixas etárias e gerando sérios impactos na saúde. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo vivem com obesidade, incluindo cerca de 880 milhões de adultos e 159 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos. De acordo com uma análise da Federação Mundial de Obesidade, quase 3 bilhões de pessoas enfrentam o desafio do sobrepeso ou obesidade. Além disso, entre 1975 e 2022, as taxas de obesidade em crianças de 5 a 19 anos aumentaram dez vezes. Em 1975, apenas 0,7% das meninas tinham obesidade, número que subiu para 6,9% em 2022. Entre os meninos, o percentual passou de 0,9% para 9,3% no mesmo período (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017, 2024). A grande preocupação consiste no fato de que crianças e adolescentes obesos elevam o risco de se tornarem adultos obesos e com elevados danos à saúde.

O excesso de peso pode ser decorrente de vários fatores que incluem o padrão alimentar, predisposição genética, sedentarismo, aspectos socioeconômicos, condições clínicas e medicamentosas (Smith; Smith, 2016). Entretanto, a principal causa da adiposidade excessiva é o desequilíbrio energético/nutricional, resultante da diferença entre o consumo e o gasto calórico, causando um balanço energético positivo. Dessa forma, as calorias excedentes são armazenadas sob a forma de triglicerídeos nas células adiposas, levando ao desenvolvimento da obesidade (Lee; Shin, 2017).

A obesidade é uma condição crônica, de origem multifatorial e complexa, caracterizada, dentre outros fatos, pelo acúmulo excessivo ou distribuição anormal de gordura corporal, que pode trazer prejuízos à saúde. Em nível epidemiológico, um dos indicadores de obesidade é o índice de massa corporal (IMC), calculado a partir da razão entre peso corporal (kg) e altura (m)², maior ou igual a 30 kg/m² (World Health Organization, 2010) conforme exposto na tabela 1.

Tabela 1 – Estado nutricional para adultos acima de 20 anos conforme o IMC

IMC	ESTADO NUTRICIONAL
< 18,5	Baixo peso
18,5 – 24,9	Peso normal
25- 29,9	Pré-obesidade
30-34,9	Obesidade classe 1
35-39,9	Obesidade classe 2
> 40	Obesidade classe 3

Fonte: World Health Organization, 2010.

A obesidade aumenta a probabilidade de ocorrência de diversas doenças e condições que estão associadas a um elevado risco de morbi-mortalidade. Entre as doenças, pode-se citar o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (DCV), síndrome metabólica (SM), doença renal crônica (DRC), dislipidemia, hipertensão, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD), certos tipos de câncer, apneia obstrutiva do sono, osteoartrite e depressão (Lazarus et al., 2024; Swinburn et al., 2011) e outras.

Por questões éticas e de outras limitações dos estudos em humanos, os modelos animais têm sido bastante utilizados para reproduzirem as repercussões causadas pela obesidade no organismo vivo. Nesse sentido, os modelos dietéticos e os diversos protocolos de indução da obesidade por dieta (DIO) em roedores, têm sido usados para induzirem o excesso de gordura corporal e reproduzirem as consequências fisio metabólicas da obesidade encontrada em humanos (de Moura e Dias et al., 2021). Na literatura, três principais tipos de dietas experimentais induzem variados distúrbios metabólicos em roedores: as dietas ricas em carboidratos simples, as dietas ricas em gorduras e as dietas ricas em carboidratos e gorduras (Rodríguez-Correa et al., 2020).

Entretanto, embora grande parte dos roedores consigam desenvolver a obesidade sob as diversificadas dietas experimentais, podem existir diferenças conforme a linhagem usada, período aplicado, variabilidade individual e outros fatores. Esta diversidade repercute de forma distinta na manifestação e progressão das alterações fisio-metabólicas, a exemplo da ocorrência de dislipidemia, distribuição da gordura corporal, intolerância à glicose e resistência à insulina (Gajda, 2008) e do próprio desenvolvimento da obesidade.

O estudo clássico de Mayer et al. (1954) é considerado um dos trabalhos pioneiros sobre a obesidade induzida por dieta em roedores. Esse estudo buscou entender, a partir da exposição dos roedores a uma dieta hipercalórica, rica em gorduras e açúcares simples, como a alimentação e o exercício influenciavam o peso corporal e a composição corpórea. Na mesma linha, na pesquisa de Jia et al. (2013), ratos Sprague-Dawley alimentados com dieta hiperlipídica (47% de gordura) apresentaram significativamente maior peso corporal, além de aumento nos níveis plasmáticos de glicose, colesterol total, triacilglicerídeos (TAG) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) em comparação com esses parâmetros em ratos alimentados com a dieta controle (13% de calorias de gordura).

No entanto, a diversidade relacionada ao período de uso das dietas, assim como, dos tipos de ingredientes e da proporção entre os macronutrientes das dietas experimentais, por

vezes, dificulta comparar as consequências oriundas da composição dietética sobre o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades. Dessa forma, esta revisão teve como escopo identificar as principais dietas experimentais utilizadas em modelos indutores de obesidade com roedores e avaliar sua distribuição nutricional e energética apontando as alterações fisiometabólicas mais impactantes à saúde.

2 PROBLEMATIZAÇÃO

A escolha de um modelo de dieta experimental indutora de obesidade em roedores é uma questão fundamental em uma pesquisa. De forma a complementar a literatura existente, este trabalho reúne a avaliação da composição energética e nutricional e as principais alterações fisiológicas e metabólicas encontradas nos modelos de dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores. A dificuldade de identificação do melhor modelo dietético indutor de obesidade em roedores, pode estar relacionado desde uma limitação de informação nos estudos até dificuldades na identificação dos ingredientes utilizados e/ou na distribuição de macronutrientes segundo o percentual de contribuição energética em relação ao valor energético total. Em adição, faltam informações acerca da distribuição dos subcomponentes dos macronutrientes, a exemplo da quantidade de carboidratos simples e complexos, da proporção entre os diversos tipos de ácidos graxos, e a razão entre proteína de origem animal e vegetal. Estas informações são relevantes visto que podem impactar diretamente nos desfechos da saúde metabólica do organismo. Diante do exposto, o problema central da presente pesquisa é: ‘‘Em estudos experimentais com roedores, qual a composição energético nutricional das dietas capazes de induzirem maior grau de obesidade e quais seus principais desfechos metabólicos correlatos?’’

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os diferentes modelos de dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores e seus desfechos fisio-metabólicos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar na literatura as principais dietas experimentais indutoras de obesidade e os distúrbios físico-metabólicos mais evidentes;
- Determinar os ingredientes comuns mais utilizados pelos modelos dietéticos selecionados;
- Comparar a composição nutricional e os ingredientes utilizados entre as dietas e a distribuição percentual das repercussões fisio-metabólicas.

4 JUSTIFICATIVA

As dietas experimentais utilizadas em pesquisas com ratos e camundongos desempenham um papel crucial na construção do conhecimento científico no campo da saúde, quando a dieta é a principal causa da ocorrência de doenças. Os modelos de dietas experimentais usados por roedores reproduzem as doenças encontradas em humanos causadas pelo desequilíbrio na alimentação, a exemplo da obesidade e outras doenças associadas a alterações no metabolismo.

Apesar da importância da dieta como indutora de obesidade, a diversidade de modelos dietéticos dificulta a padronização de sua composição e a reprodutibilidade dos efeitos desejáveis. Mudanças na proporção de nutrientes ou no tipo de ingrediente ou alimento utilizado, pode ser determinante para o processo metabólico e as repercussões no organismo. Assim, a realização desta revisão contribui com a literatura científica ao identificar a variabilidade na composição das dietas experimentais indutoras de obesidade e suas consequências fenotípicas e metabólicas.

5 PERGUNTA NORTEADORA

"Quais são as características energético-nutricionais das dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores que induzem os distúrbios fisiológicos e metabólicos?"

6 REFERENCIAL TEÓRICO

6.1 DIETAS EXPERIMENTAIS E REPERCUSSÕES FISIO-METABÓLICAS

6.1.1 Dietas hiperlipídicas

A dieta hiperlipídica (HFD) é comumente empregada em pesquisas experimentais para causar obesidade em roedores devido à sua capacidade de promover um balanço energético positivo. Esta dieta é caracterizada por uma alta porcentagem de gordura, que normalmente fica entre 35% e 60% do total de calorias consumidas. Os componentes primários incluem gorduras que já estão em estado de saturação, como banha e manteiga, bem como gorduras insaturadas, como óleos vegetais e azeite de oliva (Bastías-Pérez; Serra; Herrero, 2020a; Huang *et al.*, 2022; Meijaard *et al.*, 2022). As gorduras saturadas estão associadas ao aumento da adiposidade na região visceral e à diminuição da sensibilidade à insulina, enquanto as gorduras insaturadas, especialmente as monoinsaturadas, têm o potencial de mitigar alguns dos efeitos metabólicos adversos quando consumidas em quantidades moderadas (Cai *et al.*, 2021; Huang *et al.*, 2022; Meijaard *et al.*, 2022).

Do ponto de vista metabólico, a ingestão elevada de gordura muito alta promove a disfunção do sistema mitocondrial e a produção de estresse no fígado, ao mesmo tempo em que aumenta a produção de nova gordura, o que contribui para a esteatose hepática (Huang *et al.*, 2022). Além disso, o alto consumo de gordura faz com que os adipócitos aumentem de tamanho, o que é acompanhado por um aumento da inflamação no tecido adiposo. O mecanismo para isso é mediado pelo recrutamento de macrófagos para as células e pela ativação do inflamatório NLRP3, o que leva à secreção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6 (Bastías-Pérez; Serra; Herrero, 2020a). Ao mesmo tempo, o excesso de citocinas pró-inflamatórias diminui a eficácia da captação de glicose pelo músculo esquelético e altera o processo de reconhecimento e/ou sinalização da insulina. O conjunto desses eventos aumenta a resistência periférica à insulina, causando um ciclo vicioso (Pauli *et al.*, 2009).

Em adição, o consumo em longo prazo de gorduras supersaturadas pode alterar a composição do microbioma intestinal, o que pode levar à disbiose e ao aumento da permeabilidade intestinal, ambos os quais levam à inflamação de baixo grau ou subclínica. Por outro lado, a adição de ácidos graxos insaturados, como ômega-3, pode mitigar alguns dos efeitos deletérios, regulando a inflamação e melhorando a função mitocondrial (Cai *et al.*, 2021; Meijaard *et al.*, 2022).

6.1.2 Dietas hiperglicídicas

Dietas hiperglicídicas, especialmente em carboidratos simples, são comumente empregadas para induzir síndrome metabólica em experimentos com animais. Os componentes primários incluem sacarose, amido e frutose (Boaventura et al., 2023; Thresher et al., 2000). A frutose recebe atenção especial por causa de sua propensão a causar alterações metabólicas adversas, sobretudo no metabolismo hepático. Quando metabolizada no fígado, a frutose desencadeia a ativação de vias lipogênicas, o que contribui para o armazenamento de triglicérides hepáticos, doença hepática gordurosa não alcoólica e falha mitocondrial (Gaino; Silva, 2015; Rippe; Angelopoulos, 2013).

O uso de frutose em preparações ou produtos alimentares aumenta a produção de ácido úrico, o que por sua vez afeta negativamente a produção de energia mitocondrial e aumenta o estresse associado à química oxidativa. Essas circunstâncias são agravadas pela falta de fibras na dieta, o que pode afetar a absorção de carboidratos e o abrupto aumento da glicemia (Cioffi et al., 2017; García-Berumen et al., 2019; Lubawy; Formanowicz, 2023). O alto teor de amido, especialmente a forma refinada, também promove aumentos rápidos da glicemia, o que leva à hiperinsulinemia e à resistência à insulina em longo prazo (Scribner et al., 2008).

Estudos experimentais em roedores alimentados com dietas ricas em carboidratos demonstraram aumento na adiposidade visceral, desregulação do metabolismo lipídico e elevação de marcadores inflamatórios, a exemplo do IL-1 β e TNF- α . No tecido muscular, observa-se redução na captação de glicose mediada por GLUT4, contribuindo para a resistência à insulina sistêmica (Do et al., 2018; Kovačević et al., 2017). No fígado, além da lipogênese exacerbada, há ativação de vias inflamatórias e maior suscetibilidade à apoptose celular, agravando os desfechos metabólicos (Hosokawa et al., 2023; Novelle et al., 2021).

6.1.3 Dietas ocidentais

Dietas ricas em açúcares simples e gorduras, frequentemente chamadas de Dietas Ocidentais, configuram um padrão alimentar altamente propenso à obesidade. Esses regimes alimentares incorporam ingredientes como sacarose, óleo de palma, banha e xarope de milho com alto teor de frutose, resultando em uma elevada densidade energética, porém com pouca densidade de nutrientes essenciais (Bastías-Pérez; Serra; Herrero, 2020a; Clemente-Suárez et al., 2023).

A mistura de açúcares e gorduras intensifica os efeitos metabólicos prejudiciais, o que inclui o aumento da gordura visceral, resistência à insulina e dislipidemias graves (Marques et al., 2016). No âmbito metabólico, a presença de sacarose junto a gorduras saturadas eleva o estresse oxidativo, ativa vias inflamatórias e prejudica a sinalização da insulina. Pesquisas realizadas com roedores revelaram aumentos em marcadores inflamatórios, como IL-6 e TNF- α , além da ativação do inflamassoma NLRP3 nos tecidos adiposo e hepático (Marques et al., 2016; Moreno-Fernández et al., 2018).

No fígado, essa alimentação favorece a lipogênese e diminui a beta-oxidação nas mitocôndrias, culminando em esteatose e uma elevação do estresse no retículo endoplasmático (Zhou et al., 2020). No intestino, a dieta tem sido associada a presença de disbiose e aumento da permeabilidade intestinal, o que acarreta uma inflamação sistêmica de baixo grau (Cani et al., 2007), além da redução da diversidade microbiana intestinal, um fator que está ligado à piora do metabolismo lipídico e glicêmico (Suez et al., 2014).

6.2 TECIDO ADIPOSEO E DISTÚRBIOS DO DESEQUILÍBRIO FUNCIONAL

6.2.1 O tecido adiposo como órgão endócrino

O tecido adiposo (TA) é um órgão endócrino e o principal depósito de armazenamento de lipídios, sendo um dos mais importantes reguladores do metabolismo energético de todo o corpo (An; Cho; Yoon, 2023). O reconhecimento do tecido adiposo como órgão endócrino data de meados da década de 90 por ocasião da descoberta de sua capacidade em secretar a leptina (1994). Subsequentemente, outras moléculas foram descobertas e atualmente, este órgão secretor é capaz de sintetizar e responder a diversas moléculas e hormônios que atuam em nível local e sistêmico interferindo com o funcionamento de diversos órgãos e tecidos. Seu funcionamento inadequado desenvolve variadas desordens fisiológicas e metabólicas, a exemplo da resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios (Grundy *et al.*, 2004).

Os adipócitos produzem e secretam diversos hormônios endócrinos, denominados adipocinas, a exemplo da leptina e da adiponectina. A leptina está associada ao controle da saciedade, oxidação lipídica e biogênese mitocondrial dentre outras funções; a adiponectina possui efeitos favoráveis ao controle do peso, dos parâmetros glicídicos e anti-inflamatórios. Outras adipocinas chamadas coletivamente de citocinas são secretadas pela fração não adipocítica do

tecido adiposo dentre as quais pode-se citar o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6), a interleucina 1 β (IL-1 β) e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) (Fain *et al.*, 2004; McClelland *et al.*, 2004; Scherer *et al.*, 1995).

O tecido adiposo é complexo e composto por uma variedade de células que incluem, além do adipócito maduro, pré-adipócitos, células endoteliais, células sanguíneas, fibroblastos, pericitos capilares, macrófagos e outras células do sistema imune (Kucharska; Pyrzak; Demkow, 2015). O TA pode ser distinguido em três tipos: o tecido adiposo branco (TAB), responsável sobretudo pelo processo de armazenamento energético; o tecido adiposo marrom (TAM) especializado na termogênese, estimulando a conversão de energia química em calor, em resposta ao frio ou ao excesso alimentar; e o tecido adiposo bege, que apresenta dupla função (An; Cho; Yoon, 2023). Ademais, o tecido adiposo encontra-se distribuído em vários locais no corpo, que podem ser divididos em dois tipos, os depósitos subcutâneos e os viscerais (Kahn; Wang; Lee, 2019).

Devido a sua função, o TA está constantemente exposto a uma reestruturação dependente do equilíbrio energético no organismo. Quando há ingestão crônica de excesso de calorias (balanço energético positivo), o tecido adiposo se adapta e se expande por meio da diferenciação de novos adipócitos (hiperplasia) e pelo aumento dos adipócitos existentes (hipertrofia), com a finalidade de garantir o armazenamento adequado de energia sob a forma de triglicérides (Jordan; Gourgue; Cani, 2017). A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, é causada pelo desequilíbrio energético entre o consumo e o gasto calórico e é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde, pelo índice da massa corporal (IMC), calculado a partir razão entre peso corporal (kg) e altura (m)² (World Health Organization, 2010).

Durante a progressão da obesidade, o tecido adiposo passa por mecanismos de remodelação e expansão inadequados, resultando em aumento dos depósitos de gordura (hipertrofia), cujo limite depende da quantidade de adipócitos e propriedades funcionais. Este aumento da deposição gordura principalmente nas reservas viscerais está associada a diversos fatores de risco, pois quando os adipócitos estão sobrecarregados com o armazenamento lipídico, os ácidos graxos não podem ser estocados e são redirecionados para depósitos em outros tecidos (gordura ectópica) promovendo repercussões metabólicas adversas (Gustafson *et al.*, 2015; Stinkens *et al.*, 2015).

6.2.2 Gordura ectópica – Esteatose Hepática

Os níveis de lipídeos no tecido adiposo são controlados pela interação entre absorção, síntese, lipólise, oxidação e exportação extra-hepática. O acúmulo de lipídios no tecido hepático acontece quando a absorção e síntese de ácidos graxos no tecido é maior do que os processos de oxidação e exportação extra-hepática (Nomura; Yamanouchi, 2012). Na obesidade, quando o tecido adiposo se torna disfuncional e sobrecarregado com o armazenamento do excesso calórico, as células hepáticas assumem uma função semelhante aos adipócitos e armazenam o excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes derivados da lipólise exacerbada e diminuição da captação de AGL pelo tecido adiposo (Magkos; Mantzoros, 2011; Polyzos; Mantzoros, 2015). Os AGL que compõem os triglicerídeos intra-hepáticos são derivados de três fontes distintas que correspondem às fontes alimentares (15%), lipogênese de novo (25%) e da lipólise do tecido adiposo (aproximadamente 60%) (Donnelly *et al.*, 2005).

O acúmulo ectópico de gordura está fortemente associado a desordens metabólicas e começa com o desenvolvimento da lipotoxicidade e glicotoxicidade oriundos da exposição dos hepatócitos a altos níveis de gorduras e açúcares. A deposição excessiva de gordura intra-hepática resulta na produção e acúmulo de metabólitos tóxicos derivado dos triglicerídeos e consequente ativação de vias inflamatórias, que induz a disfunção celular e apoptose (Mendez-Sanchez *et al.*, 2018) e culminam na disfunção celular. Em virtude do desequilíbrio entre os fatores inflamatórios e anti-inflamatórios, uma resposta imune coordenada pelas células dendríticas, células estreladas hepáticas e células de Kupffer no fígado é ativada e o tecido hepático é gradualmente infiltrado por células imunes. Neste processo inclui-se neutrófilos, monócitos, linfócitos T e principalmente macrófagos (Day; James, 1998; Nati *et al.*, 2016). No fígado, estas células produzem citocinas, como o TNF- α , IL-6, IL-1 β e MCP-1, que além de intensificarem o processo inflamatório, promovem a fibrogênese do tecido, decorrente da inflamação hepática crônica (Makri; Goulas; Polyzos, 2021).

6.2.3 Dislipidemia

O aumento do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado aumenta a síntese e secreção da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que se reflete clinicamente na elevação dos níveis de triglicerídeos séricos (Bays *et al.*, 2013). O aumento dos níveis de AGL podem reduzir a expressão de mRNA ou a atividade da lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo e músculo esquelético. Ademais, o aumento da formação do VLDL no fígado pode inibir a lipólise dos quilomícrons por meio da competição, desencadeando hipertrigliceridemia (Klop *et al.*, 2012; Saleh; Sniderman; Cianflone, 1999).

A hipertrigliceridemia provoca uma intensa troca de triglicerídeos por ésteres de colesterol, intermediada pela proteína de transferência de éster de colesterol (CETP), entre as lipoproteínas ricas em triglicerídeos, como a VLDL e a lipoproteína de densidade intermediária (IDL) e as lipoproteínas que contêm altos níveis de colesterol (HDL e LDL), o que leva à diminuição da concentração do HDL e ao aumento dos níveis de triglicerídeos na LDL. A LDL circulante é hidrolisada pela lipase hepática (HL) resultando na produção de partículas pequenas e densas de LDL, que estão relacionadas ao maior risco de doença cardiovascular em decorrência do processo aterosclerótico (Capell *et al.*, 1996; Klop; Elte; Cabezas, 2013; Tchernof *et al.*, 1996).

O aumento do risco cardiovascular aumenta pois os remanescentes de quilomícrons e LDL penetram na parede arterial e ficam presos na camada íntima, onde estas lipoproteínas podem se tornar oxidadas, desencadear inflamação e serem fagocitadas por macrófagos e monócitos (Proctor; Vine; Mamo, 2002). A LDL pequena e densa é mais vulnerável à oxidação devido ao menor conteúdo de colesterol livre e conteúdo antioxidante; além disso, o menor tamanho favorece a migração através do endotélio vascular, culminando com a formação da placa aterosclerótica (Proctor; Vine; Mamo, 2002). Não obstante, a lipólise das HDLs ricas em triglicerídeos pela lipase hepática (HL), ocasiona a diminuição da lipoproteína e redução da afinidade desta com a apolipoproteína A-I, com conseqüente queda dos níveis da HDL e comprometimento do transporte reverso do colesterol, contribuindo o aumento do risco aterosclerótico (Deeb *et al.*, 2003).

No entanto, o conhecimento das quantidades circulantes dessas partículas não é mais suficiente para determinar a gravidade do risco aterosclerótico. Estudos recentes demonstram que as razões entre as frações lipoprotéicas, como o índice de Castelli I (razão LDL/HDL) e o índice de Castelli II (razão colesterol total/HDL), bem como índices baseados em apoproteínas, como ApoB/ApoA-I, apresentam maior correlação com o risco de doenças cardiovasculares. Além disso, o Índice Aterogênico Plasmático (IAP) tem se destacado como um marcador relevante, refletindo a interação entre lipoproteínas aterogênicas e antiaterogênicas. Esses índices oferecem uma abordagem mais abrangente e precisa para avaliar o risco cardiovascular, indo além das medições convencionais (Araújo *et al.*, 2023a)

6.2.4 Inflamação

Durante a obesidade, a ingestão calórica excessiva e a conseqüente expansão do tecido adiposo branco, refletida no acúmulo excessivo dos triglicerídeos e no aumento da concentração

ácidos graxos livres circulantes podem provocar e sustentar a inflamação nas células, incluindo os adipócitos, atrapalhando o equilíbrio metabólico (Gregor; Hotamisligil, 2011). Esta inflamação crônica de baixo grau relacionada à obesidade e sucessiva alteração metabólica foram chamados de "metainflamação" (Hotamisligil, 2006). O tecido adiposo é importante tecido produtor de citocinas, moléculas sinalizadoras que desempenham papel crucial na regulação inflamatória, na obesidade. As citocinas pró-inflamatórias, como TNF α , IL-1 e IL-6, induzem ao aumento do gasto energético ligando-se a receptores de sinalização localizados tanto no sistema nervoso central (SNC) quanto nos diversos órgãos metabolicamente ativos, de forma a possuírem propriedade semelhante à leptina (Anforth *et al.*, 1998; Pamir *et al.*, 2009).

Ademais, neste estado, a inflamação desencadeia uma resposta imunológica responsável pelo recrutamento de células do sistema imune a partir da produção da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), como os macrófagos e linfócitos para o tecido adiposo capazes de secretarem citocinas que agravam ainda mais a inflamação no cenário da obesidade (Nishimura *et al.*, 2009). De maneira adicional, é exibido no tecido adiposo disfuncional um desequilíbrio entre os macrófagos pró-inflamatórios (M1) e os macrófagos anti-inflamatórios (M2) (Lumeng; Bodzin; Saltiel, 2007). Os macrófagos M1 desempenham um papel crucial como primeira linha de defesa contra patógenos intracelulares, sendo ativados por estímulos pró-inflamatórios, como o interferon-gama (IFN- γ) e o lipopolissacarídeo (LPS). Eles secretam citocinas inflamatórias, incluindo IL-6, IL-1 β , proteína quimioatraente de monócitos (MCP)-1, NOS induzível (iNOS) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Já os macrófagos M2 estão envolvidos no reparo tecidual e na resolução da inflamação e secretam citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13) (McLaughlin *et al.*, 2017).

No tecido adiposo inflamado e disfuncional, a secreção da leptina está aumentada e suas funções mostram-se alteradas uma vez que essa adipocina atua na regulação dos estoques energéticos no corpo, no processo de saciedade, no gasto energético e na modulação da resposta imunológica (Heredia; Gómez-Martínez; Marcos, 2012; Tilg; Moschen, 2006). Sua ação na atividade imunológica está associada a proliferação e diferenciação de monócitos em macrófagos, a ativação de células NK (Natural Killer) ou ainda, na indução da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF α , IL-6 ou IL-12 (Grosfeld *et al.*, 2002; Martí; Marcos; Martínez, 2001).

Não obstante, em alguns momentos a vascularização pode não acompanhar a hiperexpansão do tecido adiposo causando hipóxia e repercutindo no aumento da expressão da leptina, efeito mediado pelos altos níveis de mediadores inflamatórios (Grosfeld *et al.*, 2002; Grunfeld

et al., 1996). Na obesidade, os altos níveis de leptina são acompanhados por uma resposta central à sua ação, ocasionando resistência ao hormônio e hiperleptinemia compensatória, com possíveis consequências na ativação das células imunes (Heredia; Gómez-Martínez; Marcos, 2012). Outras adipocinas com caráter pró-inflamatório incluem a resistina, visfatina, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAL-1) e lipocalina-2 (Ouchi *et al.*, 2011).

Já a adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória e sensibilizadora da insulina, que desempenha ações imunomoduladoras contrárias à leptina. Esta molécula sinalizadora atua bloqueando a atividade fagocítica e a produção de TNF- α em macrófagos, inibindo a diferenciação de precursores de monócitos, reduzindo a síntese de moléculas de adesão endotelial e a formação de células espumosas e estimulando a liberação de interleucinas com funções anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10) (Koerner; Kratzsch; Kiess, 2005; Tilg; Moschen, 2006). No entanto, na obesidade, a expressão da adiponectina no TAB é suprimida devido ao estado inflamatório, que promove um processo de retroalimentação positiva exacerbando os aspectos inflamatórios (Engeli *et al.*, 2003). No decorrer do processo inflamatório, a produção de moléculas reativas que são altamente produzidas por células imunes ativadas têm como alvo o combate a antígenos, mas a super ativação dessas células pode culminar com uma exacerbada produção repercutindo em danos celulares adversos.

6.2.5 Estresse oxidativo

O excesso alimentar e energético, assim como, o excesso da ingestão de lipídios e o próprio processo inflamatório do tecido adiposo podem levar ao aumento da produção de espécies reativas e da condição conhecida como estresse oxidativo. O estresse oxidativo ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) são derivadas do desequilíbrio entre a produção de ROS e a eficácia das defesas antioxidantes (Georgiou; Margaritis, 2021; Rahal *et al.*, 2014). Alguns exemplos de espécies reativas de oxigênio incluem radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^{\bullet}), oxigênio singleto (1O_2) e o radical peroxila (LOO^{\bullet}); já entre os principais RNS, destacam-se o óxido nítrico (NO), o peroxinitrito ($ONOO^-$), o radical nitrosila (NO^{\bullet}) e o radical dióxido de nitrogênio (NO_2^{\bullet}) (Jovanović *et al.*, 2022). Quanto às moléculas antioxidantes, destaca-se as exógenas (de origem dietética) e as endógenas, dentre as quais se destaca o conjunto de enzimas antioxidantes a exemplo da superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) (Amirkhizi *et al.*, 2010).

As espécies reativas de oxigênio são derivadas principalmente das mitocôndrias através da cadeia transportadora de elétrons, por meio da qual é sintetizado o trifosfato de adenosina (ATP) decorrente da fosforilação oxidativa (Masschelin *et al.*, 2020). O excesso alimentar e a alta ingestão calórica resultam em acúmulo de gordura promovendo aumento da β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos livres. Este processo sobrecarrega a citocromo-c oxidase, levando ao aumento do fluxo de elétrons e elevando os níveis de ROS, que promovem a peroxidação lipídica e o esgotamento das enzimas antioxidantes, além de estimularem a inflamação por vias de sinalização mediadas pelo fator nuclear kappa B (NF- κ B) (Jia *et al.*, 2013; Tan; Norhaizan; Liew, 2018).

Os processos mitocondriais, como a autofagia, a fissão e a fusão mitocondrial, desempenham um papel essencial na manutenção da homeostase celular. A autofagia mitocondrial, ou mitofagia, é crucial para a eliminação de mitocôndrias danificadas, prevenindo a liberação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e outras moléculas pró-inflamatórias. A fissão mitocondrial é responsável pela separação de mitocôndrias danificadas, facilitando sua degradação, enquanto a fusão permite a reparação de danos através da redistribuição de componentes funcionais. Quando esses processos estão comprometidos, ocorre a liberação de sinais de perigo intracelulares, ativando vias inflamatórias. Nesse contexto, vesículas inflamatórias chamadas inflamassomas são ativadas, promovendo a resposta inflamatória celular (Green; Galluzzi; Kroemer, 2011; Sun *et al.*, 2024). Além disso, a redução da eficiência mitocondrial pode causar e redução prematura do oxigênio, formando ROS e deprimindo ainda mais a função mitocondrial (Martínez, 2006)

Ademais, as citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 e IL-6, secretadas pelas células do sistema imune presentes no tecido adiposo disfuncional são fortes estimuladores da formação de ROS e RNS por meio da inibição da atividade da PCR, aumentando a interação dos elétrons com o oxigênio, dando origem ao ânion superóxido e ativação da via NF- κ B (Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007; Lastra; Manrique; Hayden, 2006). De maneira adicional, a elevação da carga mecânica e do metabolismo miocárdico na obesidade levam ao aumento do consumo de oxigênio, promovendo a produção de espécies reativas de oxigênio mediante o aumento da respiração mitocondrial, com conseqüente perda de elétrons (Amirkhizi *et al.*, 2010).

6.2.6 Resistência à insulina

A desregulação da lipólise do tecido adiposo na obesidade é um dos eventos primários associados ao desenvolvimento da resistência à insulina, pois os elevados níveis de AGLs circulantes contribui para o acúmulo de lipídios em outros órgãos sensíveis à insulina, como o fígado e o músculo esquelético, aumentando a intolerância à glicose e resistência à insulina (Samuel; Shulman, 2012). A expansão do acúmulo ectópico de gordura perturba o metabolismo glicídico através da lipotoxicidade gerada por produtos intermediários do metabolismo lipídico, como o diacilglicerol (DAG) e ceramidas, que prejudicam a sinalização da insulina afetando a fosforilação do substrato do receptor de insulina (IRS), fosfoinositídeo-3-quinase (PI3K), proteína quinase C-(PKC- Θ) e proteína quinase B (PKB também conhecida como AKT) (Apostolopoulou *et al.*, 2018; Petersen; Shulman, 2018).

Ademais, o aumento dos níveis de ácidos graxos livres circulantes estimulam a elevação das adipocinas dos adipócitos disfuncionais, que estão intimamente associadas com a progressão da resistência à insulina (Galic; Oakhill; Steinberg, 2010). O aumento da lipólise demonstra relação direta com o aumento da secreção da proteína ligadora de ácidos graxos 4 (FABP4/Ap2), adipocina que estimula a gliconeogênese e a inflamação (Ertunc *et al.*, 2015).

O recrutamento de células do sistema imune através da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) em resposta à hipertrofia excessiva dos adipócitos é intrínseco ao desenvolvimento da intolerância à glicose e resistência à insulina, pois, assim como os adipócitos, os macrófagos secretam IL-6, TNF- α e outros produtos que estão relacionados à diminuição da sensibilidade à insulina (Wellen; Hotamisligil, 2005). Estas moléculas agem através de sinalizações mediadas por receptores para estimular as vias c-Jun amino-terminal quinase (JNK) e I κ B quinase- β (IKK- β) / fator nuclear- κ B (NF- κ B), resultando na regulação positiva de potenciais mediadores da inflamação que podem levar à resistência à insulina (Kahn; Hull; Utzschneider, 2006). Além disso, ácidos graxos saturados podem ativar diretamente macrófagos pró-inflamatórios através do receptor Toll-like 4 e piorar a inflamação do tecido adiposo (Morigny *et al.*, 2016).

Outrossim, o aumento da concentração dos AGLs intracelulares pode resultar em competição com a glicose pela oxidação do substrato, levando a inibição de enzimas chaves do metabolismo glicídico, como a hexoquinase II, fosfofrutoquinase e piruvato desidrogenase (Boden, 1997). De forma complementar, os altos níveis dos AGLs estão ligados à redução na secreção da insulina estimulada por glicose e da diminuição da biossíntese da insulina (Zhou; Grill, 1994).

Não obstante, a obesidade e a ingestão calórica excessiva estão associadas a disfunções mitocondriais. Estas anormalidades danificam o DNA mitocondrial, que pode interromper a

produção de energia, gerar ROS e induzir estresse oxidativo e apoptose, além de aumentarem a mitofagia, processo que remove as mitocôndrias disfuncionais por intermédio dos lisossomos, diminuindo a quantidade de mitocôndrias e induzindo a lipotoxicidade e apoptose celular, mecanismos estes associados à resistência à insulina (Ahmed; Sultana; Greene, 2021; Geto *et al.*, 2020).

Além das espécies reativas de oxigênio derivadas da disfunção mitocondrial, a alta concentração de glicose e ácidos graxos livres ativam a NADPH oxidases (NOX) presentes na membrana plasmática podem formar ROS de maneira excessiva na obesidade. A formação exagerada de superóxido pela NOX gera excesso de ROS, que inativa enzimas metabólicas essenciais, degrada moléculas celulares e inicia a peroxidação lipídica na obesidade (DeVallance *et al.*, 2019; Slauch, 2011).

6.2.7 Desmineralização óssea

A desregulação da secreção das adipocinas e citocinas presentes no tecido adiposo disfuncional na obesidade leva à desmineralização óssea, pois estas moléculas sinalizadoras, principalmente a leptina e adiponectina atuam diretamente nas células ósseas, incluindo os osteoblastos, osteoclastos e as células estromais da medula óssea (BMSCs) (Barbour *et al.*, 2012). Embora a leptina tenha alguns efeitos positivos no metabolismo ósseo, ela reduz a diferenciação relativa de BMSCs em adipócitos *in vitro* e inibe a formação óssea através do sistema nervoso simpático (Ducy *et al.*, 2000; Thomas *et al.*, 1999).

A leptina se liga aos seus receptores hipotalâmicos, ativando subsequentemente os receptores $\beta 2$ adrenérgicos (Adrb2) nos osteoblastos, regulando negativamente a expressão de proteína c-Myc (c-myc) e aumentando a produção de ciclina D, reduzindo a proliferação de osteoblastos. A ativação de Adrb2 também promove a expressão do ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa B (NF- κ B) através da via do fator de transcrição 4 ativador da proteína quinase A e, por sua vez, aumenta a reabsorção óssea dos osteoclastos (Reid; Baldock; Cornish, 2018). Com relação a adiponectina, regulada negativamente na obesidade, baixas concentrações inibem a formação de osteoblastos enquanto aumentam a síntese de osteoclastos, promovendo a reabsorção óssea (Lee *et al.*, 2009).

O aumento dos níveis do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está relacionado com a inibição da formação de osteoblastos por meio da ligação ao receptor 1 do fator de necrose tumoral, que ativa as vias do (NF- κ B) e N-terminal c-Jun (JNK), além de aumentar a expressão

do fator estimulador de colônias 1 (CSF1) em células estromais (Lee *et al.*, 2009). Outras citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e interleucina-1 (IL-1) também estão relacionadas à síntese de osteoclastos, contribuindo para a reabsorção óssea (Faienza *et al.*, 2019).

7 METODOLOGIA

7.1 TIPO DE PESQUISA

A presente pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa, com o objetivo principal de analisar a distribuição nutricional e energética de diferentes modelos de dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores e seus desfechos físico-metabólicos. O trabalho seguiu as etapas descritas no estudo de Sousa *et al.* (2017) e foi estruturado com base na estratégia PICO (Paciente/População, Intervenção, Comparação e Desfecho), a qual visa organizar a formulação de questões de pesquisa de forma sistemática, sendo elaborado da seguinte forma:

Tabela 2 – Descrição da estratégia PICO

Acrônimo	Definição	Descrição
P	Paciente/População	Roedores (Ratos e Camundongos)
I	Intervenção	Dietas experimentais indutoras de obesidade
C	Comparação	Composição nutricional das dietas
O	Desfecho	Repercussões físico-metabólicas

Fonte: Santos *et al.* (2007).

A pesquisa foi guiada pela seguinte pergunta norteadora: "Quais são as características energético-nutricionais das dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores que mais induzem os distúrbios fisiológicos e metabólicos semelhantes aos encontrados em humanos diagnosticados com obesidade e distúrbios metabólicos?" Através dessa abordagem, foram integrados os resultados de estudos experimentais, permitindo uma compreensão mais abrangente dos efeitos dessas dietas na saúde metabólica dos modelos animais.

7.2 ABORDAGEM METODOLÓGICA

7.2.1 Fonte de dados

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online). Foram utilizados os seguintes descritores, com base no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): "Obesogenic Diet", "Western Diet", "High-Fat Diet", "Rodentia" "Rodents" "Mice" "Rats", "Obesity". Esses termos foram combinados com os operadores booleanos "AND" e "OR", formando a seguinte combinação de busca: ("Obesogenic Diet" OR "Western

Diet" OR "High-Fat Diet") AND ("Rodentia" OR "Rodents" OR "Mice" OR "Rats") AND "Obesity".

7.2.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os estudos considerados para a revisão foram aqueles com dietas experimentais indutoras de obesidade para roedores (rato e camundongo) e de doenças associadas publicados nos últimos cinco anos (2019-2024), independentemente do idioma, cujo texto completo está disponível de forma gratuita. Quando disponível nas bases de dados, o filtro “Dados associados” foi marcado. Estudos com mais de um tipo de dieta experimental foram considerados. Um critério fundamental para a inclusão foi que o artigo fornecesse a composição nutricional da dieta utilizada, bem como os ingredientes (semipurificados e/ou naturais) empregados na sua formulação, e que os modelos de obesidade induzida comparassem a dieta com um grupo controle alimentado com dieta padrão ou baixa em gordura, sem adição ou modificação na dieta experimental, exceto quando fosse utilizada uma substância veículo no roedor. Foram excluídos os trabalhos indexados repetidamente; modelos animais diferentes de roedores; estudos cujas composição nutricional não fora detalhada; estudos sem grupo controle adequado e estudos com intervenções farmacológicas ou outras intervenções em conjunto com a exposição à dieta experimental.

7.2.3 Procedimento de coleta de dados

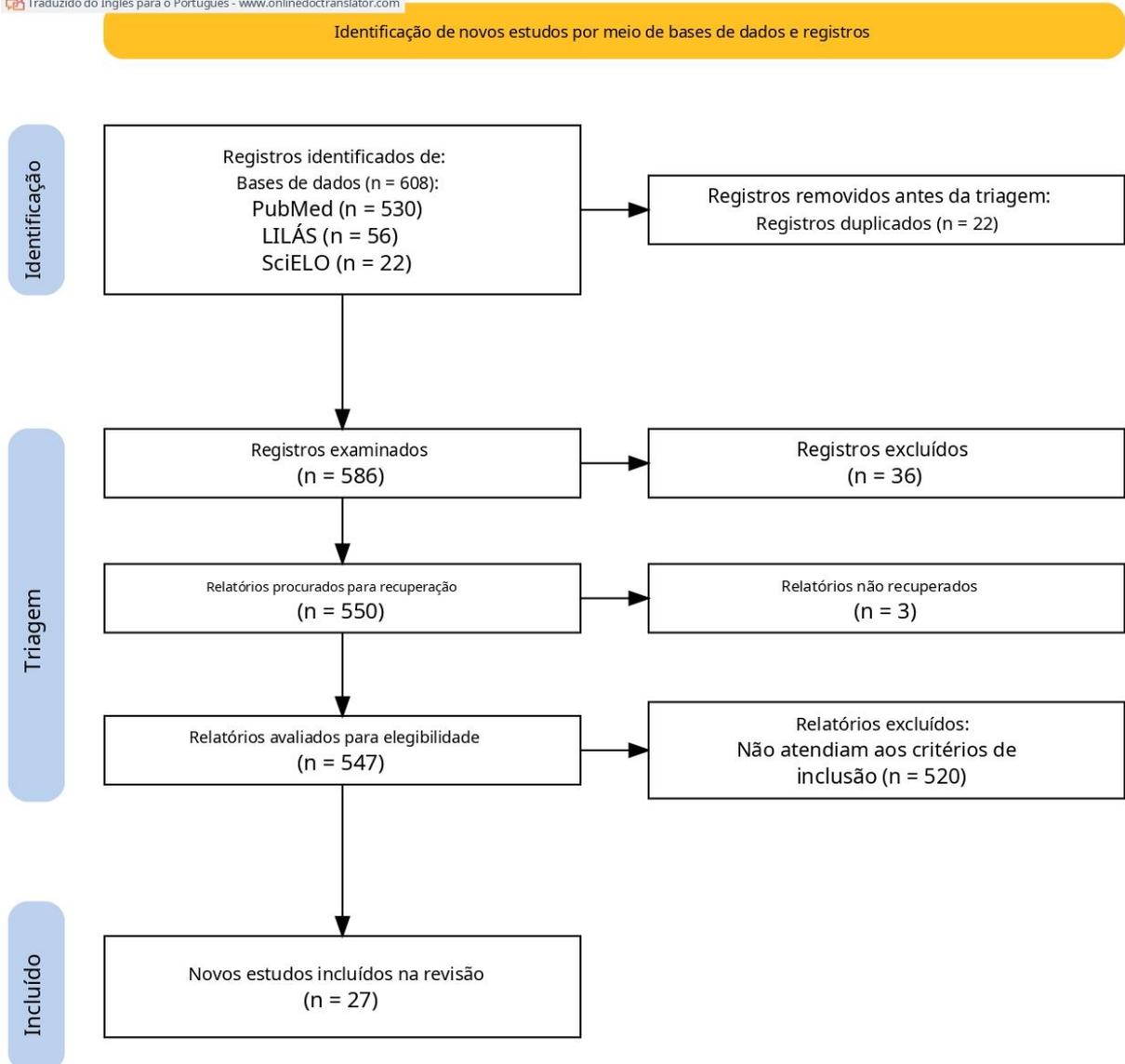
Para a coleta de dados na revisão integrativa, foi utilizado um instrumento estruturado em formato de tabela para a extração sistemática das informações relevantes dos artigos selecionados. A tabela foi organizada de modo a contemplar as seguintes colunas: DOI, TÍTULO, AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO, OBJETIVO, ROEDOR, LINHAGEM, SEXO, TIPO DE DIETA, TEMPO DE EXPOSIÇÃO, P% (percentual de proteínas), C% (percentual de carboidratos), L% (percentual de lipídios), Kcal/g (densidade energética) e INGREDIENTES (g/kg). Esse formato permitiu registrar de maneira clara e sistemática os dados essenciais para a análise comparativa entre os estudos, garantindo maior uniformidade e precisão na interpretação dos resultados.

Os desfechos elegíveis para fins de análise foram: obesidade, dislipidemia, esteatose hepática, estresse oxidativo, inflamação, hiperglicemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e perda óssea.

O processo de filtragem e seleção dos artigos podem ser visualizados na ilustração do gráfico PRISMA (2020) abaixo:

Figura 1 - Triagem e seleção dos artigos

Traduzido do Inglês para o Português - www.onlinedoctranslator.com



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

8 RESULTADOS

Neste estudo, foi realizada uma análise integrativa das evidências disponíveis sobre a disposição energético-nutricional dos modelos de dietas experimentais indutoras de obesidade em roedores e seus principais efeitos físico metabólicos.

8.1 DIETAS EXPERIMENTAIS HIPERLIPÍDICAS

A tabela a seguir apresenta as dietas experimentais hiperlipídicas utilizadas para indução da obesidade, a distribuição energética dos macronutrientes (expresso em percentual), densidade calórica (Kcal/g) e principais ingredientes (g/Kg) das dietas ricas em gorduras analisadas. A distribuição de macronutrientes por Kcal de dieta demonstra que o percentual de gordura das dietas hiperlipídicas variou entre 35% e 60%. Segundo Gadjia *et al.* (2007), as dietas hiperlipídicas são caracterizadas como aquelas cujo percentual de gordura ultrapassa 30% do valor energético total.

Tabela 3 - Distribuição percentual de macronutrientes segundo o valor energético das dietas hiperlipídicas e os ingredientes utilizados

Autores	Ano	Dieta	%PTN	%CHO	%LIP	Kcal/g	Ingredientes
Tapia et al.	2024	HFD	20	20	60	4,05	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, óleo de soja e citrato de potássio.
Silva.	2022	HFD	18,4	21,3	60,3	5,10	Caseína, amido dextrinizado, gordura animal, sacarose, óleo de soja, celulose e mistura de minerais.
Rezende.	2020	HFD	20	36	44	4,81	Amido de milho, caseína, groselha, banha, óleo de soja, celulose e mistura de minerais.
Lira et al.	2019	HFD	14,4	16,1	57,6	5,49	Farelo de soja, gordura animal, sacarose, maltodextrina, ácido graxo de soja, mistura de minerais e celulose.
Seo; Fang; Kang	2021	HFD	20	19	60	-	Caseína, banha, maltodextrina, sacarose, celulose, mistura de minerais e óleo de soja.
Murakami et al.	2021	HFD	17,9	21,4	60,7	4,93	Banha, caseína, α -amido de milho, celulose, maltodextrina, sacarose e mistura de minerais.

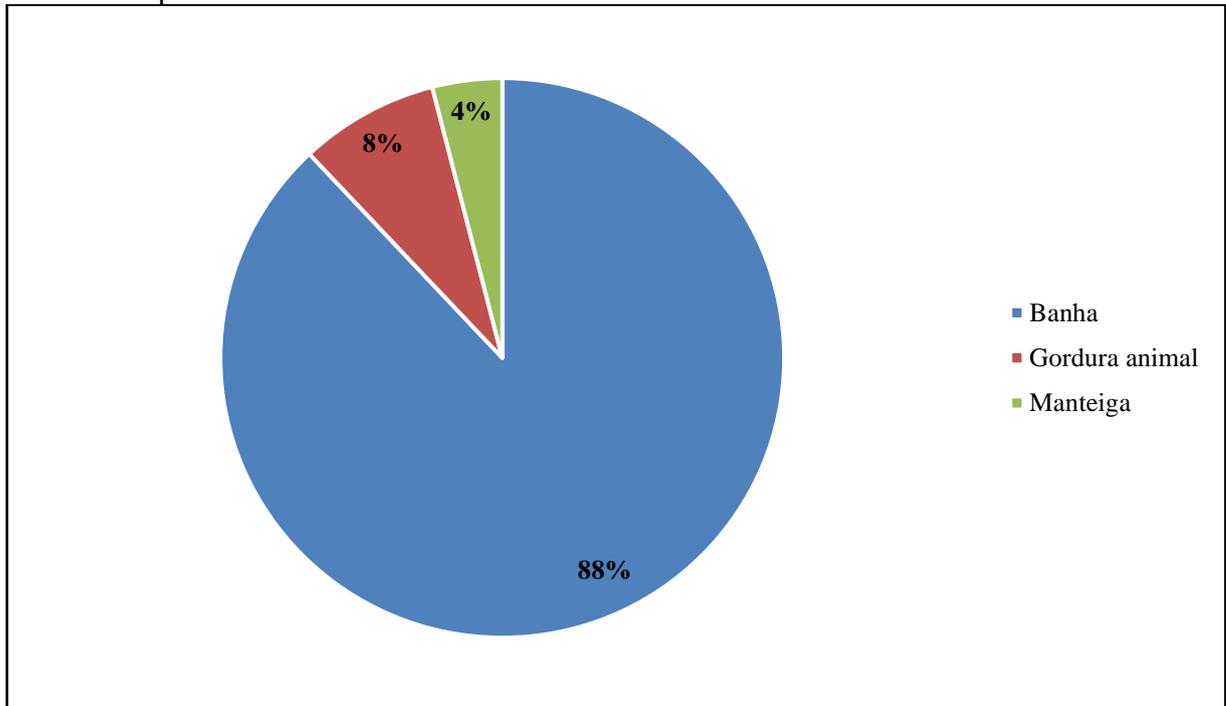
Sousa et al.	2021	HFD	20	35	45	4,73	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose e óleo de soja.
Suzuki et al.	2021	HFD	17	43	40	4,65	Amido de milho, caseína, banha, α -Amido de milho, sacarose, celulose e mistura de minerais.
Vercalsteren et al.	2021	HFD	15	10	75	6,01	Manteiga, caseína, sacarose, celulose, amido de milho, mistura de minerais e mistura de vitaminas.
Guibourdenche et al.	2021	HFD	24,4	41,8	34,6	5,16	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, mistura de minerais e óleo de soja.
Kerr et al.	2021	HFD	18,3	21,4	60,3	5,10	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, mistura de minerais e óleo de soja.
Kitamura et al.	2021	HFD	20	20	60	5,24	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, óleo de soja e citrato de potássio.
Li et al.	2020	HFD	20	20	60	5,24	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, óleo de soja, citrato de potássio.
Parkman et al.	2021	HFD	18	32	50	-	Caseína, banha, sacarose, amido de milho e óleo de soja.
Tarevnic et al.	2021	HFD	19	32	49	4,94	Amido de milho, caseína, banha, sacarose, óleo de soja, celulose e mistura de minerais.
Minabe et al.	2021	HFD	20	35	45	4,73	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose e óleo de soja.
An; Park; Lim.	2021	HFD	20	20	60	5,24	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, óleo de soja e citrato de potássio.
Casimiro et al.	2021	HFD	20	20	60	5,24	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, mistura de minerais e óleo de soja.
Barbosa et al.	2021	HFD	19,5	20,2	60,3	5,36	Banha, caseína, amido de milho, sacarose, celulose, óleo de soja e mistura de vitaminas.
Hasegawa et al.	2023	HFD	18	21	60	5,10	Banha, caseína, maltodextrina, sacarose, celulose, óleo de soja e mistura de minerais.
Zhai et al.	2021	HFD	18	21	61	5,12	Dieta controle, banha, caseína, leite em pó integral, sacarose, celulose e fosfato de cálcio.

Oliveira.	2021	HFD	16	29	55	-	Banha, caseína, amido de milho dextrinizado, amido de milho, sacarose, celulose e óleo de soja.
Zhang et al.	2021	HFD	20	35	45	4,70	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose e óleo de soja.
Yang et al.	2021	HFD	20	35	45	4,73	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose e óleo de soja.
Santos et al.	2019	HFD	14,9	24,2	60,9	5,36	Banha, caseína, amido de milho, sacarose, celulose, óleo de soja e mistura de minerais.

Fonte: Elaborada pelo autor (2024). Notas explicativas: a tabela aponta a distribuição energética e os principais ingredientes, agrupados por ordem de quantidade em gramas do maior para o menor, conforme o autor(es), ano de publicação e tipo de dieta, das diferentes dietas indutoras de obesidade ricas em gorduras. HFD: dieta rica em gordura; %PTN: percentual das calorias totais provenientes das proteínas; %CHO: percentual das calorias totais provenientes dos carboidratos; %LIP: percentual das calorias totais provenientes dos lipídios. Kcal/g: densidade energética em calorias por grama de dieta.

O gráfico 1 evidencia o percentual das principais fontes de gorduras utilizadas. Do total de gordura das dietas, a banha contribuiu com 88% das calorias provenientes dos lipídios (gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição percentual dos tipos dos gorduras utilizadas em maior quantidade nas dietas hiperlipídicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: foi considerada a gordura em maior quantidade (g/Kg) de cada dieta rica em gorduras.

Os modelos indutores de obesidade por dietas experimentais hiperlipídicas identificados nesta revisão, bem como, os principais desfechos encontrados podem ser visualizados na tabela a seguir (Tabela 4), em que se demonstra o tipo de roedor, sua linhagem, sexo, tempo de exposição à dieta (variando de 4 a 72 semanas) e os desfechos encontrados, assim como, a ocorrência dos principais efeitos fisio-metabólicos. Nesta é possível identificar que o camundongo foi o roedor predominante, assim como a linhagem C57BL/6 e do sexo masculino.

Tabela 4 - Dietas hiperlipídicas e seus principais desfechos fisio-metabólicos em roedores de ambos os sexos

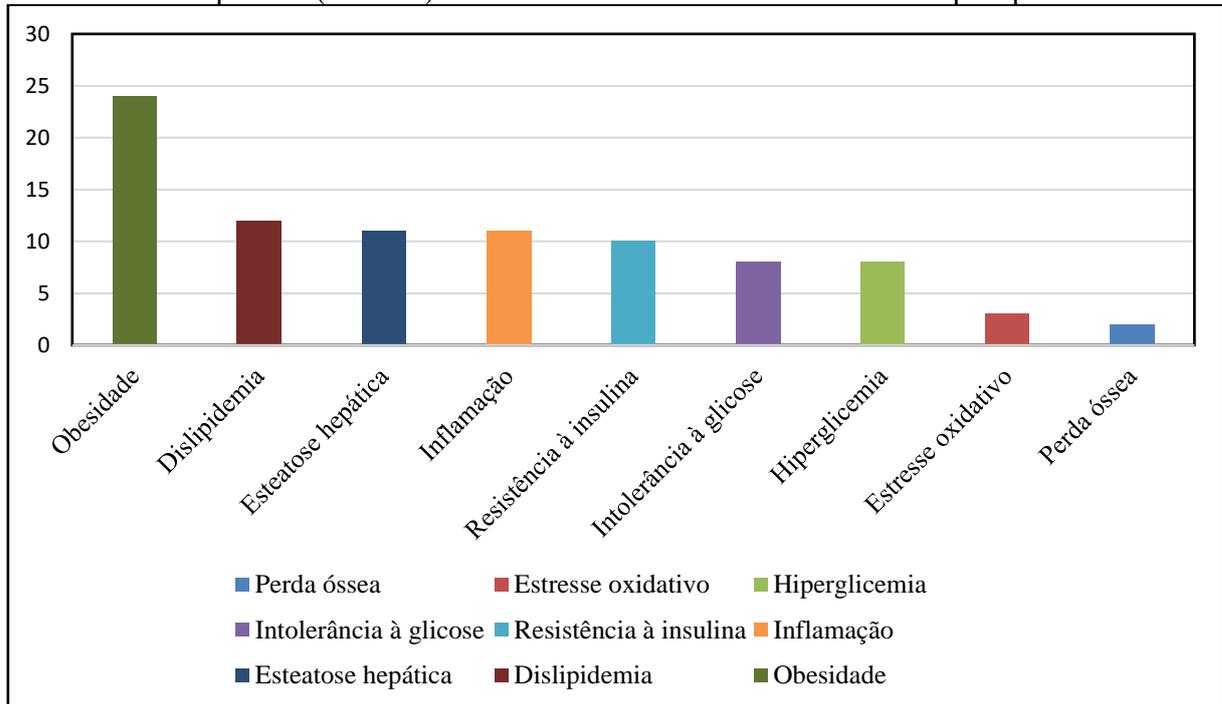
Autores	Ano	Dieta	Rod.	Lin.	Sexo	Idade	Tempo	Desfechos fisio-metabólicos
Tapia et al.	2024	HFD	Cam.	C57BL/6	M	-	12	Obesidade; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Resistência à insulina; Dislipidemia; Inflamação; Esteatose hepática.
Silva.	2022	HFD	Cam.	C57BL/6	M	11	7	Obesidade; Intolerância à glicose, Resistência à insulina; Dislipidemia;
Rezende.	2020	HFD	Cam.	C57BL/6	M	8	11	Obesidade; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Dislipidemia; Perda óssea.

Lira et al.	2020	HFD	Cam.	BALB/c	F	3	10	Obesidade; Dislipidemia.
Seo; Fang; Kang	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	M	6	7	Obesidade; Dislipidemia; Hiperglicemia; Esteatose hepática; Estresse oxidativo.
Murakami et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	M	6	13	Obesidade; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Dislipidemia; Esteatose hepática; Inflamação.
Sousa et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6	M	6	28	Obesidade; Esteatose hepática; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Resistência à insulina.
Suzuki et al.	2021	HFD	Rato	Sprague-Dawley	M	6	4	Obesidade; Esteatose hepática.
Vercalsteren et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6JRj	M	10	15	Obesidade; Inflamação.
Guibourdenche et al.	2021	HFD	Rato	Wistar	F	8	19	Obesidade (prole).
Kerr et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6N	M	10	40	Obesidade.
Kitamura et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	M	6	15	Obesidade; Hiperglicemia; Dislipidemia; Resistência à insulina; Esteatose hepática.
Li et al.	2020	HFD	Cam.	C57BL/6 (IL-6 KO) e Wild Type	M	8	12	Obesidade; Inflamação; Perda óssea.
Parkman et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J e TALLYHO/Jng	F/M	4	14	Obesidade; Intolerância à glicose; Inflamação.
Tarevnic et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	M	12	8	Obesidade (genitor e prole); Hiperglicemia (Prole); Resistência à insulina (prole); Esteatose hepática (prole); Inflamação (prole).
Minabe et al.	2021	HFD	Rato	Wistar-Imamichi	F/M	7	16	Obesidade; Dislipidemia.
An; Park; Lim.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6N	M	4	15	Obesidade; Hiperglicemia; Resistência à insulina; Dislipidemia; Esteatose hepática.
Casimiro et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	F/M	4	22	Obesidade; Intolerância à glicose; Resistência à insulina.
Barbosa et al.	2021	HFD	Rato	Fisher	F	12	6	Esteatose hepática (genitora e prole), Estresse oxidativo (genitora).
Hasegawa et al.	2023	HFD	Cam.	C57BL/6	M	5	11	Obesidade; Resistência à insulina; Inflamação.
Zhai et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6	M	3 a 4	18	Obesidade; Dislipidemia; Inflamação.
Oliveira.	2021	HFD	Cam.	Swiss	M	-	13	Obesidade; Dislipidemia; Intolerância à glicose;

								Resistência à insulina; Risco cardiovascular; Esteatose hepática; Inflamação; Estresse oxidativo.
Zhang et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6	F/M	6	20	Obesidade; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Resistência à insulina; Esteatose hepática.
Yang et al.	2021	HFD	Cam.	C57BL/6J	F	8	72	Obesidade; Esteatose hepática; Inflamação.
Santos et al.	2019	HFD	Cam.	Swiss Webster	M	8 a 12	6	Obesidade; Resistência à insulina; Dislipidemia; Inflamação.

Fontes: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: a tabela aponta as principais repercussões metabólicas, agrupados conforme o autor(es), ano de publicação, tipo de dieta, roedor, linhagem, sexo e tempo de exposição à dieta, dos principais modelos indutores de obesidade com dietas ricas em gorduras. Rod.: roedor; Lin.: linhagem; M: macho; F: fêmea; Tempo: tempo de exposição à dieta em semanas; Idade: expressa em semanas. -: sem informação. HFD: dieta rica em gordura; Resultados: referente às diferenças entre o grupo dieta, que recebeu apenas a dieta sem quaisquer modificações, em relação ao grupo controle.

Entre os principais desfechos encontrados, destaca-se a presença de obesidade medida pela diferença significativa de peso final (entre outros parâmetros) entre grupos com dieta hiperlipídica e controle e variadas repercussões típicas dos desequilíbrios da fisiologia e do metabolismo. Observou-se a presença de obesidade em 24 das 25 dietas experimentais hiperlipídicas (96%) seguido pela dislipidemia (n=12 ou 48% dos estudos) esteatose hepática (n=11 ou 44%), inflamação (n=11 ou 44%), resistência à insulina (n=10 ou 40%), intolerância à glicose (n=8 ou 32%), hiperglicemia (n=8 ou 32%), estresse oxidativo (n=3 ou 12%) e perda óssea (n=2 ou 8%). Dessa forma, foi evidente destacar que os principais distúrbios decorrentes da dieta e do aumento de peso corporal eram decorrentes de alterações no metabolismo glicídico e/ou lipídico.

Gráfico 2 - Frequência (número) dos desfechos encontrados nas dietas hiperlipídicas

Fonte: Elaborado pelo autor (2024). No eixo ‘y’ encontra-se o número de trabalhos que apresentam os distúrbios relacionados.

Os resultados também revelaram que o camundongo foi o tipo de roedor mais usado nos modelos de obesidade induzida por dietas hiperlipídicas, presente em 84% dos modelos analisados. Os roedores machos (72%) também foram os mais aplicados nos modelos comparado às fêmeas (28%). Além disso, as linhagens de camundongos mais empregadas foram a C57BL/6 e C57BL/6J, aparecendo 7 vezes, entre os modelos verificados, seguidos por C57BL/6N (2), C57BL/6JRj (1), C57BL/6 IL-6 KO (1), BALB/c (1), Swiss (1), Swiss Webster (1), TALLYHO/Jng (1) e Wild Type (1). Já em relação às linhagens de ratos, todas (Fisher, Wistar, Wistar-Imamichi e Sprague-Dawley) foram visualizadas apenas uma vez.

8.2 DIETAS EXPERIMENTAIS HIPERGLICÍDICAS

A tabela 5 exibe as dietas experimentais hiperglicídicas usadas para o desenvolvimento da obesidade, caracterizando sua distribuição energética de macronutrientes (expresso percentual), densidade calórica (Kcal/g) e principais ingredientes (g/Kg) usados na formulação dietética. Nesta tabela observou-se que as dietas apesar de serem hiperglicídicas, não eram hipercalóricas. No entanto, não foi realizado uma acurácia do valor energético ingerido nos estudos

por falta de informação ou falta de controle por parte dos pesquisadores do total de dieta ingerida.

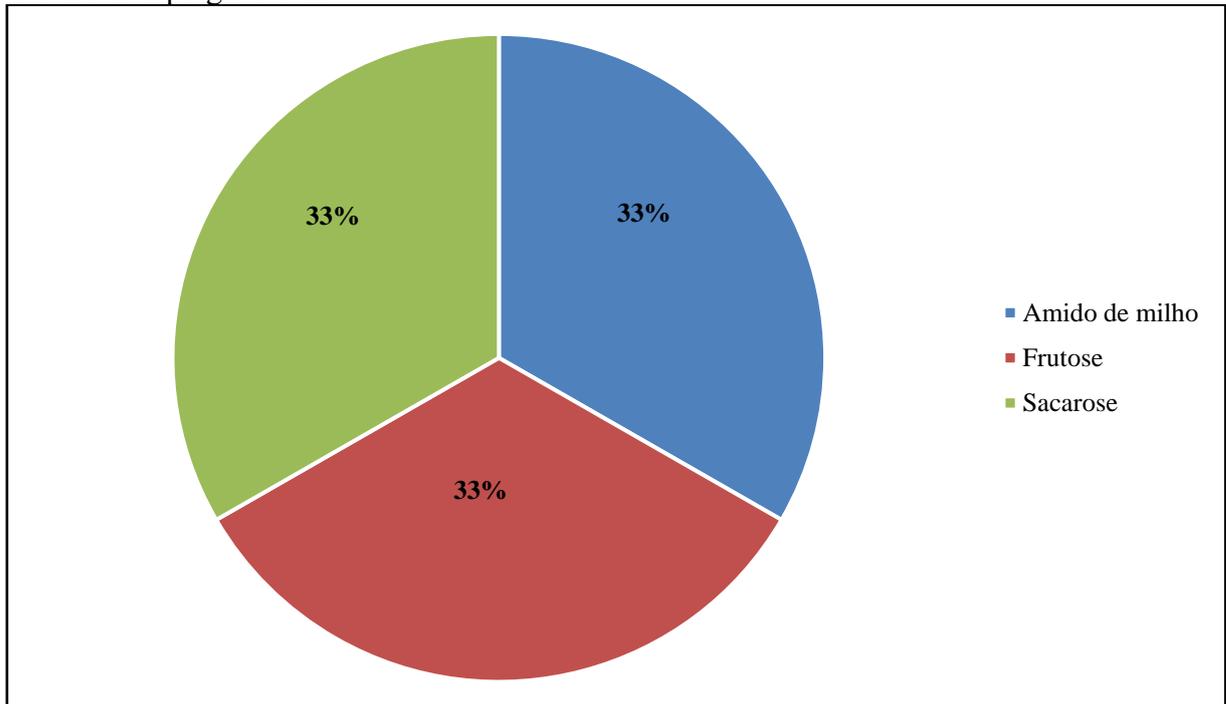
Tabela 5 - Distribuição percentual de macronutrientes segundo o valor energético das dietas hiperglicídicas e os ingredientes utilizados

Autores	Ano	Dieta	%PTN	%CHO	%LIP	Kcal/g	Ingredientes
Sousa et al.	2021	HS	17	71	4	3,91	Amido de milho, sacarose, caseína, maltodextrina, óleo de milho, celulose e óleo de soja.
Vercalsteren et al.	2021	HS	15	75	10	3,72	Sacarose, amido de milho, caseína, celulose, mistura de minerais, manteiga e mistura de vitaminas.
Vercalsteren et al.	2021	HFr	15	75	10	3,72	Frutose, amido de milho, caseína, celulose, mistura de minerais, manteiga e mistura de vitaminas.
Vercalsteren et al.	2021	HFrHS	15	75	10	3,72	Frutose, sacarose, amido de milho, caseína, celulose, mistura de minerais e manteiga.
Vercalsteren et al.	2021	HSTD	15	75	10	3,68	Amido de milho, caseína, celulose, mistura de minerais, manteiga, mistura de vitaminas e óleo de cártamo.

Fonte: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: a tabela aponta a distribuição energética e os principais ingredientes, agrupados por ordem de quantidade em gramas do maior para o menor, conforme o autor(es), ano de publicação e tipo de dieta, das diferentes dietas indutoras de obesidade ricas em açúcares. HS: dieta rica em sacarose; HFr: dieta rica em frutose; HFrHS: dieta rica em frutose e sacarose; HSTD: dieta rica em amido; %PTN: percentual das calorias totais provenientes das proteínas; %CHO: percentual das calorias totais provenientes dos carboidratos; %LIP: percentual das calorias totais provenientes dos lipídios. Kcal/g: densidade energética em calorias por grama de dieta.

Os ingredientes usados nas dietas hiperglicídicas se assemelham às dietas hiperlipídicas no que se refere a fonte proteica, ou seja, uso de caseína, mas, diferem quanto a quantidade de lipídios e açúcares, cujo valores são distribuídos equitativamente entre os tipos de carboidratos (gráfico 3). Contudo, se somarmos a frutose e a sacarose, percebe-se que esses se apresentam como $\frac{2}{3}$ dos carboidratos da formulação dietética (gráfico 3) indicando a elevada predominância de carboidratos simples com elevado índice glicêmico.

Gráfico 3 - Distribuição percentual dos tipos dos carboidratos utilizados em maior quantidade nas dietas hiperglicídicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: foi considerado o carboidrato em maior quantidade (g/kg) de cada dieta rica em açúcares. Quando dois tipos de carboidratos possuem a mesma quantidade e são os ingredientes em maior quantidade, ambos os ingredientes são contados.

A tabela 6 apresenta os modelos indutores de obesidade com as dietas experimentais ricas em açúcares avaliadas, destacando o tipo de roedor, sua linhagem, sexo, tempo de exposição à dieta (15- 28 semanas) e os principais desfechos encontrados.

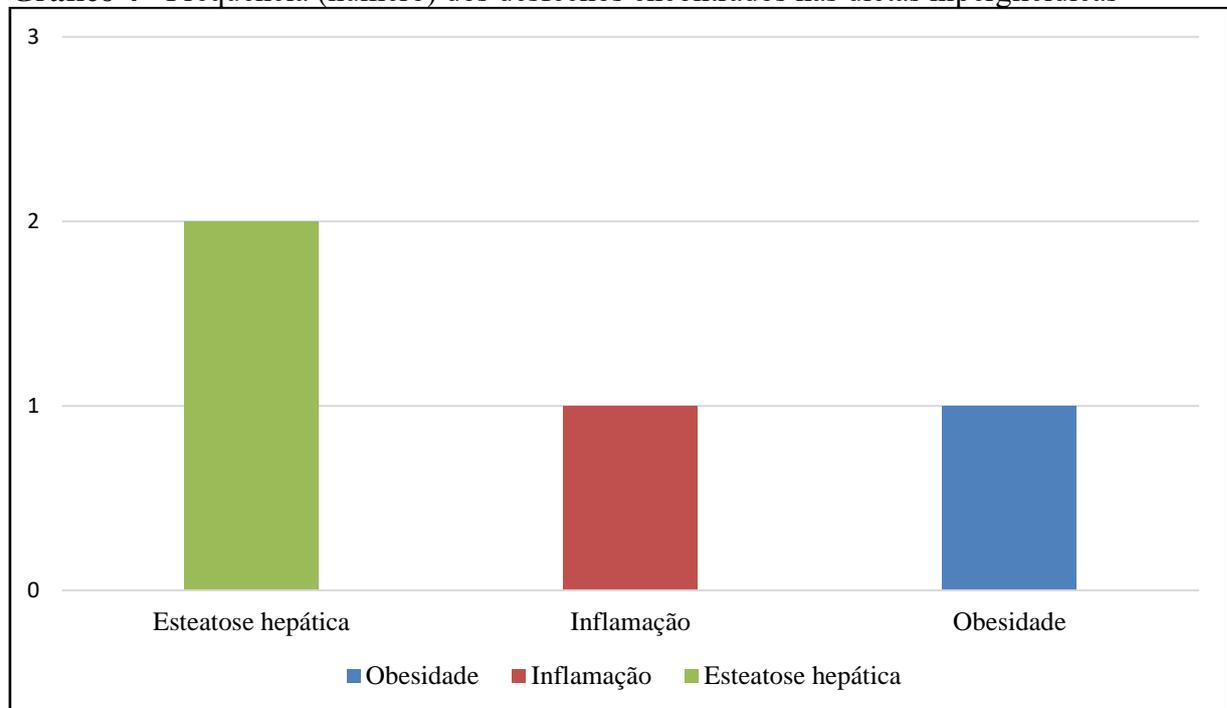
Tabela 6 - Dietas hiperglicídicas e seus principais desfechos fisio-metabólicos

Autores	Ano	Dieta	Rod.	Lin.	Sexo	Idade	Tempo	Desfechos fisio-metabólicos
Sousa et al.	2021	HS	Cam	C57BL/6	M	6	28	-
Vercalsteren et al.	2021	HS	Cam	C57BL/6J Rj	M	10	15	-
Vercalsteren et al.	2021	HFr	Cam	C57BL/6J Rj	M	10	15	Obesidade; Esteatose hepática.
Vercalsteren et al.	2021	HFr HS	Cam	C57BL/6J Rj	M	10	15	Esteatose hepática; Inflamação.
Vercalsteren et al.	2021	HSTD	Cam	C57BL/6J Rj	M	10	15	-

Fonte: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: a tabela aponta as principais repercussões metabólicas, agrupados conforme o autor(es), ano de publicação, tipo de dieta, roedor, linhagem, sexo e tempo de exposição à dieta, dos principais modelos indutores de obesidade com dietas ricas em açúcares. Rod.: roedor; Lin.: linhagem; M: macho; Tempo: tempo de exposição à dieta em semanas; Idade: expressa em semanas. HS: dieta rica em sacarose; HFr: dieta rica em frutose; HFrHS: dieta rica em frutose e sacarose; HSTD: dieta rica em amido; HFHFr: dieta rica em gordura e frutose. Resultados: referente às diferenças entre o grupo dieta, que recebeu apenas a dieta sem quaisquer modificações, em relação ao grupo controle; -: sem resultados quando comparado ao grupo controle.

Ao se identificar os principais desfechos metabólicos foi observado que nas hiperglicídicas, ricas em carboidratos simples, a esteatose foi a principal consequência seguida da inflamação e obesidade (gráfico 4). O que modifica o cenário observado nas dietas hiperlipídicas. Portanto, o gráfico 4 aponta a esteatose hepática como o efeito mais frequente da exposição às dietas ricas em açúcares, manifestando-se em 2 dos 5 modelos analisados (40% dos estudos), seguido da inflamação (20%) e obesidade (20%). Importante destacar que estas alterações só foram visualizadas nas dietas que possuíam frutose sintética em sua composição. Os estudos com dietas apenas altas em sacarose não causaram nenhuma adversidade mesmo quando usadas em longo prazo, a exemplo do estudo de Sousa et al (2021) de 28 semanas.

Gráfico 4 - Frequência (número) dos desfechos encontrados nas dietas hiperglicídicas



Fonte: Elaborado pelo autor (2024). No eixo ‘y’ encontra-se o número de trabalhos que apresentam os distúrbios relatados.

Nos modelos de obesidade induzida com dietas experimentais ricas em açúcares, apenas camundongos machos foram utilizados. A linhagem C57BL/6JRj foi a mais frequente, mostrando-se 4 vezes, seguida da C57BL/6 (1).

8.3 DIETAS EXPERIMENTAIS OCIDENTAIS

A tabela 7 apresenta as dietas experimentais ocidentais, bem como a distribuição energética dos macronutrientes, expressa em porcentagem, a densidade calórica (Kcal/g) e os principais ingredientes (g/Kg) das dietas ricas em gorduras e açúcares analisadas. Nesta tabela observa-se que a quantidade de carboidratos é mais equilibrada que nas dietas ricas em carboidratos e em quantias maiores que as encontradas nas dietas hiperlipídicas, encontrando-se em torno de 40% do valor energético total. Esses valores mostram-se mais próximos do ingerido pela sociedade que ingere dieta ocidentalizada em países como o Brasil.

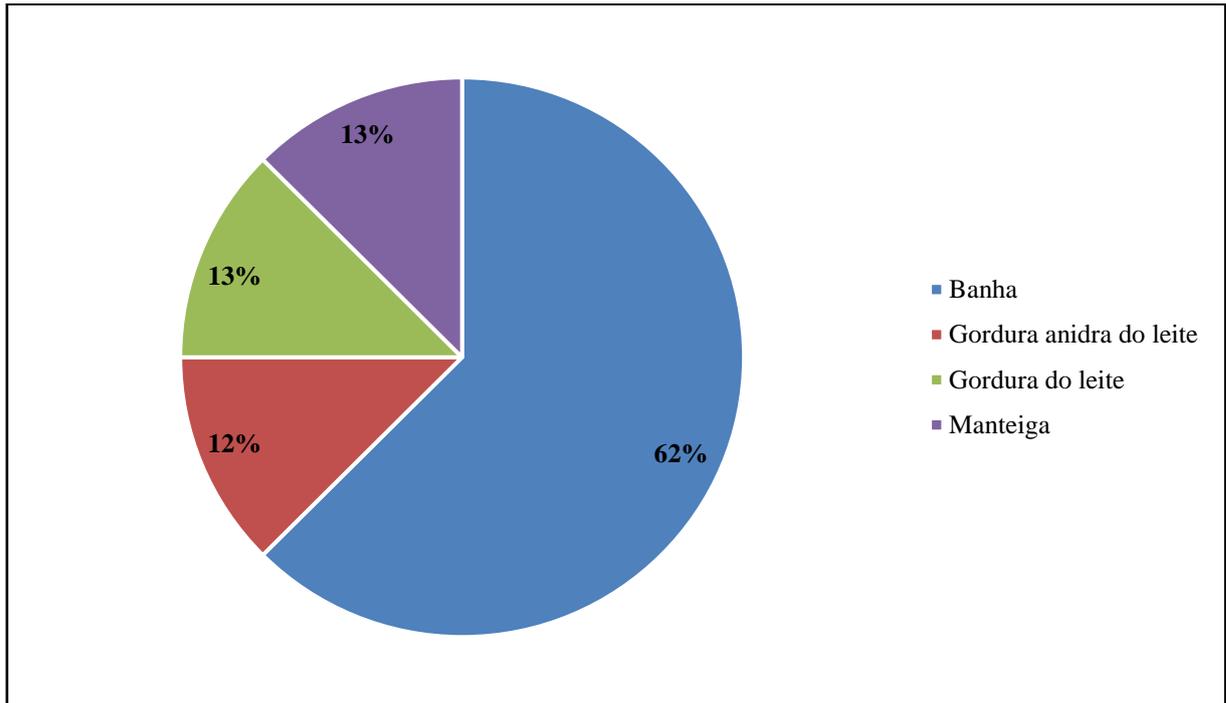
Tabela 7 - Distribuição energética de macronutrientes segundo o valor energético total e ingredientes das dietas ocidentais

Autores	Ano	Dieta	%PTN	%CHO	%LIP	Kcal/g	Ingredientes
Silva.	2019	HFHS	20	35	45	4,71	Amido, caseína, banha, maltodextrina, óleo de soja, sacarose e celulose.
Sousa et al.	2021	HFHS	20	50	21	4,70	Sacarose, gordura do leite, caseína, maltodextrina, amido de milho, celulose e óleo de soja.
Vercalsteren et al.	2021	HFHS	15	43	42	4,56	Sacarose, manteiga, caseína, amido de milho, celulose, mistura de minerais e mistura de vitaminas.
Kerr et al.	2021	HFHS	14,8	40,6	44,6	4,70	Sacarose, caseína, gordura anidra de leite, maltodextrina, amido de milho, celulose e mistura de minerais.
Cole et al.	2021	HFHS	20,1	34,7	45,2	4,70	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose e mistura de minerais.
Casimiro et al.	2021	HFHS	20	35	45	4,70	Caseína, banha, sacarose, maltodextrina, amido de milho, celulose, mistura de minerais e óleo de soja.
Hasegawa et al.	2023	HFHS	15	43	42	4,50	Sacarose, banha, caseína, amido de milho, celulose, mistura de minerais e mistura de vitaminas.
Zhang et al.	2021	HFHFr	20	35	45	4,70	Caseína, banha, frutose, sacarose, celulose, óleo de soja e citrato de potássio.

Notas explicativas: a tabela aponta a distribuição energética e os principais ingredientes, agrupados por ordem de quantidade em gramas do maior para o menor, conforme o autor(es), ano de publicação e tipo de dieta, das diferentes dietas indutoras de obesidade ricas gorduras e açúcares. HFHS: dieta rica em gordura e sacarose; HFHFr: dieta rica em gordura e frutose. %PTN: percentual das calorias totais provenientes das proteínas; %CHO: percentual das calorias totais provenientes dos carboidratos; %LIP: percentual das calorias totais provenientes dos lipídios. Kcal/g: densidade energética em calorias por grama de dieta.

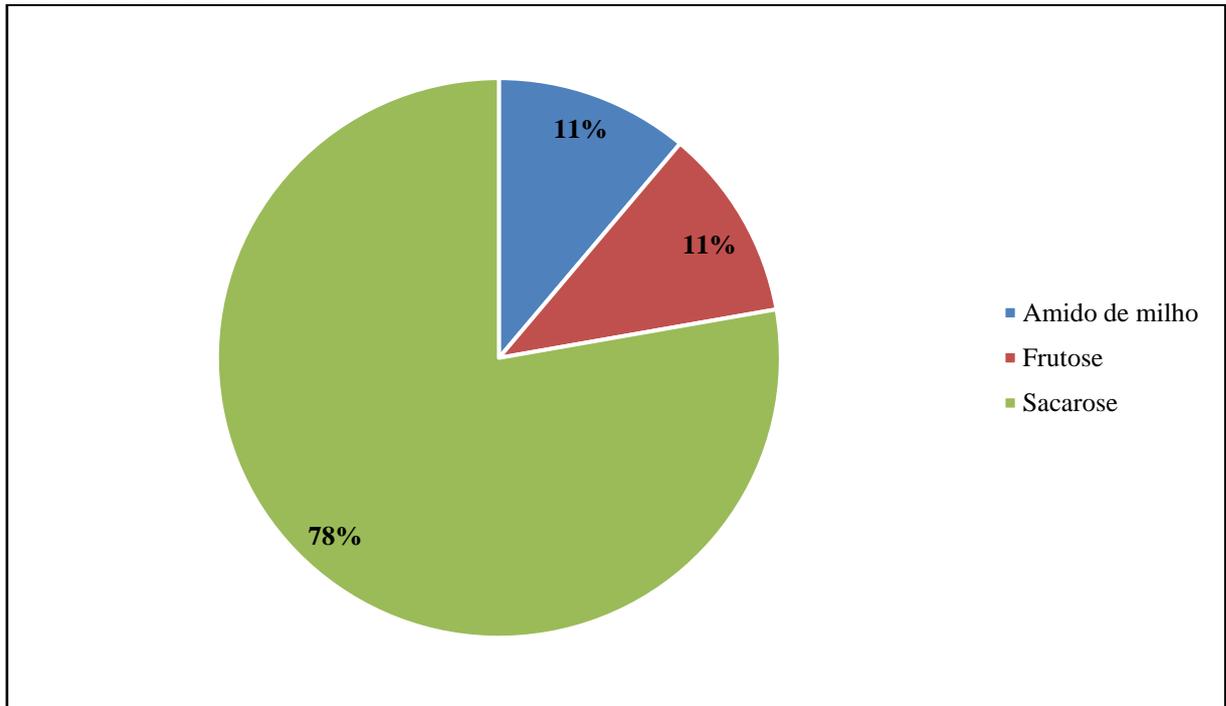
Similar as dietas hiperlipídicas, a banha é a gordura principal (gráfico 5); na distribuição dos tipos de carboidratos, a sacarose contribuiu com a maior quantidade de energia oriunda dos carboidratos (gráfico 6). Do total de energia proveniente da gordura, a banha também contribui com o maior percentual do total energético lipídico (gráfico 5).

Gráfico 5 - Distribuição percentual dos tipos dos gorduras utilizadas em maior quantidade nas dietas ocidentais



Notas: elaborado pelo autor (2024). Fontes: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: foi considerado a gordura em maior quantidade (g/kg) de cada dieta ocidental.

Gráfico 6 - Distribuição percentual dos tipos dos carboidratos utilizados em maior quantidade nas dietas ocidentais.



Fontes: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: foi considerado o carboidrato em maior quantidade (g/kg) de cada dieta ocidental. Quando dois ingredientes possuem a mesma quantidade e são os ingredientes em maior quantidade, o ingrediente é contado duas vezes.

A tabela 8 descreve os modelos indutores de obesidade com as dietas experimentais ocidentais avaliadas, destacando o tipo de roedor, linhagem, sexo, tempo de exposição à dieta (de 6 a 40 semanas) e os principais desfechos encontrados. Além disso, apresenta os principais efeitos fisio-metabólicos identificados, o que dificulta determinar a eficiência comparativa da dieta em promover os distúrbios produzidos.

Tabela 8 - Dietas ocidentais e seus principais desfechos fisio-metabólicos em roedores de ambos os sexos

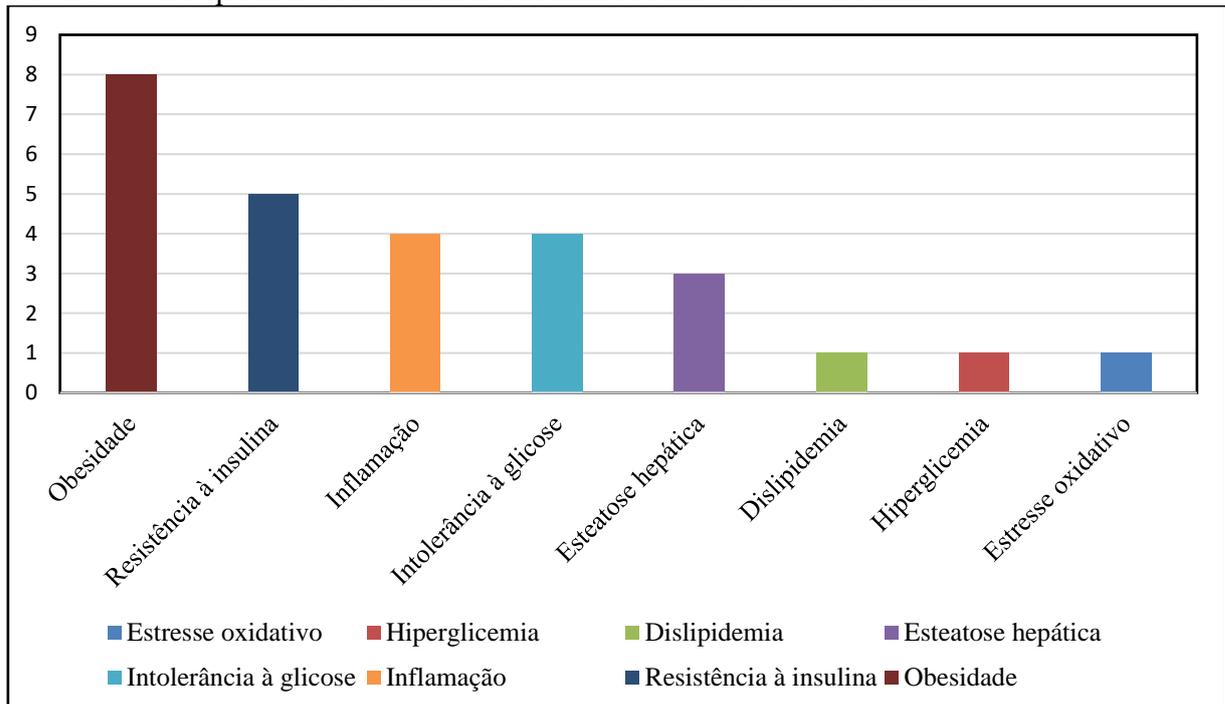
Autores	Ano	Dieta	Rod	Lin.	Sexo	Idade	Tempo	Desfechos fisio-metabólicos
Silva.	2019	HFHS	Cam	C57BL/6	M	3	11	Obesidade; Intolerância à glicose; Estresse oxidativo; Inflamação.
Sousa et al.	2021	HFHS	Cam	C57BL/6	M	6	28	Obesidade; Esteatose hepática.
Ver-calsteren et al.	2021	HFHS	Cam	C57BL/6J Rj	M	10	15	Obesidade; Dislipidemia; Esteatose hepática; Resistência à insulina; Inflamação.
Kerr et al.	2021	HFHS	Cam	C57BL/6 N	M	6	40	Obesidade; Inflamação.

Cole et al.	2021	HFHS	Cam	C57BL/6	F/M	6	6	Obesidade (prole); Intolerância à glicose (genitor); Resistência à insulina (genitor e prole), Hiperglicemia (prole).
Casimiro et al.	2021	HFHS	Cam	C57BL/6J	F/M	4	22	Obesidade; Intolerância à glicose; Resistência à insulina;
Hasegawa et al.	2023	HFHS	Cam	C57BL/6	M	5	3	Obesidade; Resistência à insulina; Inflamação.
Zhang et al.	2021	HFHF _r	Cam	C57BL/6	F/M	6	20	Obesidade; Hiperglicemia; Intolerância à glicose; Resistência à insulina; Esteatose hepática.

Fontes: Elaborado pelo autor (2024). Notas explicativas: a tabela aponta as principais repercussões metabólicas, agrupados conforme o autor(es), ano de publicação, tipo de dieta, roedor, linhagem, sexo e tempo de exposição à dieta, dos principais modelos indutores de obesidade com dietas ricas em gorduras e açúcares. Rod.: roedor; Lin.: linhagem; M: macho; F: fêmea; Tempo: tempo de exposição à dieta em semanas; Idade: expressa em semanas. HFHS: dieta rica em gordura e sacarose; HFHF_r: dieta rica em gordura e frutose.

No gráfico 7, os destacados desfechos fisió-metabólicos encontrados se assemelham aos observados na dieta hiperlipídica, que é a presença de obesidade em 100% dos estudos, seguida de resistência à insulina (62,5%), inflamação (50%) e intolerância à glicose (50%). A esteatose, presente na dieta hiperlipídica (44%) e rica em açúcares simples (40%), aparece em 37,5% estudos, ficando um pouco aquém das dietas citadas anteriormente. No entanto, as desordens no metabolismo glicídico e lipídico são evidentes se assemelhando as dietas elevadas apenas em lipídios.

Gráfico 7 - Frequência dos desfechos encontrados nas dietas ocidentais



Fontes: Elaborado pelo autor (2024). No eixo ‘y’ encontra-se o número de trabalhos que apresentam os distúrbios relatados.

Nas modelos de obesidade induzida por dieta ocidentalizada, os camundongos machos foram mais utilizados (73%) nos modelos quando comparados às fêmeas (27%), sendo C57BL/6 (5) a linhagem mais frequente, seguida por C57BL/6J (1), C57BL/6JRj (1), C57BL/6N (1), se assemelhando as dietas supracitadas.

9 DISCUSSÃO

9.1 MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS HIPERLIPÍDICAS

Entre as dietas analisadas, os desfechos comuns entre as DIOs (todas as fórmulas dietéticas analisadas no estudo) foram a obesidade, esteatose hepática, inflamação. Outros desfechos foram relatados apenas em uma ou duas das formulações dietéticas, a exemplo da resistência insulínica, intolerância a glicose, dislipidemia, estresse oxidativo e hiperglicemia, encontrados nas dietas hiperlipídicas e ocidentais.

A obesidade é principalmente oriunda do desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as gastas (Lin; Li, 2021). No entanto, existem estudos que controlam a ingestão energética e observam que o ganho de peso excessivo nem sempre está relacionado com o total energético ingerido pelo animal, mas, que pode estar implicado com a eficiência metabólica dos componentes da dieta (Duivenvoorde *et al.*, 2015).

Estudo como o de Sousa *et al.* (2021), camundongos machos da linhagem C57BL/6, com 8 semanas de idade, expostos a uma dieta hiperlipídica (45% da energia derivada dos lipídeos) cuja principal gordura foi a banha, por 28 semanas, apresentaram peso corporal significativamente maior do que o grupo controle, que foi alimentado com uma dieta padrão, a partir da 1ª semana de experimento.

Estes achados também se fazem presentes em outros estudos com modelos de obesidade induzida por dietas ricas em gorduras com a mesma linhagem de camundongo machos e com tempo de exposição à dieta menores, como 7 (Silva, 2022), 11 (Hasegawa *et al.*, 2023), 12 (Tapia *et al.*, 2024), 18 (Zhai *et al.*, 2021) e 20 semanas (Zhang *et al.*, 2021).

Em contrapartida, alguns achados demonstram que apesar da indução de obesidade em roedores, os modelos dietéticos hiperlipídicos contendo banha e manteiga em grandes quantidades, causam uma redução da ingestão de dieta, o que iguala, ou por vezes, torna a ingestão energética menor que a do grupo controle (de Oliveira *et al.*, 2021; Hasegawa *et al.*, 2023; Kerr *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2021; Rezende, 2020; Seo; Fang; Kang, 2021; Vercauteren *et al.*, 2021). Isto demonstra que a energia proveniente da gordura pode ter uma eficiência metabólica com consequências adversas distinta ao metabolismo energético; ou seja, mesmo sem excesso de energia, parece levar ao maior acúmulo de gordura corporal (Aquino de Oliveira *et al.*, 2022; Franco *et al.*, 2022; Klatt *et al.*, 2023; Lammert *et al.*, 2000).

Em camundongos de ambos os sexos e de diferentes linhagens, mesmo com o aumento significativo do peso corporal e do ganho de peso observado nos animais alimentados com

dietas hiperlipídicas em comparação ao grupo controle, não foram identificadas diferenças relevantes na ingestão alimentar ou calórica. Um exemplo é o estudo de Parkman *et al.* (2021), que avaliou camundongos machos e fêmeas das linhagens C57BL/6J e TALLYHO/Jng expostos a uma dieta hiperlipídica, com alta proporção de banha, por 14 semanas, corroborando achados similares de Casimiro *et al.* (2020), Santos *et al.* (2019), Yang *et al.* (2021) e Zhang *et al.* (2021). Resultados análogos também foram observados em ratos de ambos os sexos e de distintas linhagens, alimentados com dieta experimental gordurosa rica em banha, porém com consumo energético significativamente elevado (Barbosa *et al.*, 2021; Minabe *et al.*, 2021; Suzuki *et al.*, 2021).

Na presente revisão, houve predominância da ocorrência de obesidade, a qual pode ser consequência da hipertrofia do tecido adiposo branco (Vishvanath; Gupta, 2019). Embora, nesta revisão não tenha sido explorado a histologia do tecido adiposo ou o percentual de obesidade encontrada, em estudo prévio, Zhai *et al.* (2021) encontraram tanto aumento do peso do tecido adiposo subcutâneo quanto da área do adipócito; igualmente, observou-se elevação do tecido adiposo marrom. Outro estudo também relatou maior adiposidade corporal em camundongos C57BL6 de forma geral e por compartimentos (gordura epididimal, retroperitoneal, mesentérica e inguinal), além da maior área de adipócitos no tecido epididimal (Silva, 2022).

Apesar desta revisão encontrar o maior número de estudos com machos, o aumento da gordura corporal em roedores (camundongos e ratos) em função da dieta hiperlipídica tem sido reproduzida tanto em machos quanto em fêmeas de diferentes linhagens. (An; Park; Lim, 2021; Casimiro *et al.*, 2020; Kerr *et al.*, 2021; Lira *et al.*, 2019; Minabe *et al.*, 2021; Parkman *et al.*, 2021; Suzuki *et al.*, 2021). Murakami *et al.* (2021) encontrou aumento do tecido adiposo branco em região visceral (epididimal, retroperitoneal e mesentérico) e subcutânea em machos alimentados com dieta elevada em gordura, com grande quantidade de banha, por 13 semanas.

Da mesma forma, os estudos de Santos *et al.* (2019) encontraram aumento no índice de Lee, tecido adiposo epididimal e retroperitoneal em camundongos *Swiss Webster* após 6 semanas de dieta hiperlipídica. As diferenças podem ser decorrentes da linhagem, do período em que foi iniciado o uso da dieta ou ainda pela interação entre os tipos de gordura usadas.

O estudo de Tarevnic *et al.* (2021) demonstrou que o aumento significativo do peso corporal também foi observado na prole de roedores em diferentes idades. Nesse trabalho, camundongos machos da linhagem C57BL/6J foram alimentados com uma dieta hiperlipídica durante 8 semanas, enquanto seus filhotes receberam uma dieta padrão após o nascimento. Ainda assim, a prole apresentou um aumento expressivo no ganho de peso em comparação aos

filhotes de camundongos que seguiram uma dieta padrão desde o início (Guibourdenche *et al.*, 2021).

A presença de inflamação nos diferentes tipos de dietas indutoras de obesidade encontradas na presente revisão sugere que seja por excesso de açúcar, de gordura ou de ambos, um grau de inflamação subclínica se instala. O estudo de Hasegawa *et al.* (2023) corrobora a relação entre obesidade e inflamação, mostrando que camundongos machos da linhagem C57BL/6 alimentados com dieta hiperlipídica, principalmente banha, por 11 semanas, seguidos por 3 semanas de dieta ocidentalizada, apresentaram aumento significativo de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-17A, IL-1 β e IFN- γ , além de elevação da leptina sérica, quando comparados aos camundongos alimentados com dieta padrão. No entanto, de maneira inesperada, os animais obesos também mostraram aumento da IL-10, sugerindo uma resposta inflamatória multifacetada. De forma semelhante, Tapia *et al.* (2024) também observaram aumento significativo de TNF- α e IL-1 β em camundongos obesos alimentados com dieta hiperlipídica rica em banha por 12 semanas. No estudo de Oliveira *et al.* (2021), o aumento das citocinas pró-inflamatórias descritas, em exposição à dieta indutora de obesidade causou aumento significativo nos níveis séricos da proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), além da diminuição considerável na concentração plasmática da IL-10, diferentemente do achado de Hasegawa *et al.* (2023).

Esses achados reforçam a ideia de que a obesidade induz uma resposta inflamatória crônica de caráter subclínico. O ganho excessivo de peso e a elevada ingestão de ácidos graxos saturados direcionam a uma sobrecarga nos adipócitos, levando a um processo inflamatório subclínico, no qual adipócitos inflamados e disfuncionais, junto a células do sistema imune infiltradas, secretam citocinas pró-inflamatórias, alterando o funcionamento normal do tecido adiposo e de outros órgãos (Ahima; Lazar, 2008; Kawai; Autieri; Scalia, 2020; Zhou; Urso; Jadeja, 2020). O aumento de citocinas pró inflamatórias também foram visualizados em outros modelos de obesidade induzida por dieta analisadas na presente revisão e exibidos na tabela 4 (Li *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2021; Vercauteren *et al.*, 2021).

Entretanto, contrapondo-se com a literatura, na pesquisa de Parkman *et al.* (2021), apesar dos camundongos de ambos os sexos e das linhagens C57BL/6J e TALLYHO/Jng expostos à dieta hiperlipídica apresentarem maiores níveis de expressão do gene da leptina, eles exibiram maiores expressão do gene da adiponectina quando comparado aos camundongos alimentados com dieta com baixo teor em gordura.

Foi identificado nessa revisão a perda óssea em cerca de 13% em dietas ocidentais, enquanto dietas só com açúcar não relataram efeitos, possivelmente por falta de análise óssea. Li *et al.* (2020) descreveram diminuição do volume ósseo/tecido (BV/TV), redução na espessura

trabecular, aumento no espaçamento trabecular (Tb.Sp) e no índice de modelo estrutural em camundongos WT alimentados com dieta hiperlipídica com grande quantidade de banha efeitos ausentes em camundongos IL-6 KO, destacando o papel da IL-6 na perda óssea. A obesidade induzida por dieta pode causar alterações ósseas significativas, como a redução da diferenciação de osteoblastos e aumento da formação de osteoclastos devido à inflamação crônica (Faenza *et al.*, 2019; Nuttall; Gimble, 2004).

De maneira similar, Rezende (2020) observou que camundongos expostos à dieta hiperlipídica rica em banha apresentaram diminuição da densidade mineral óssea na maxila e no fêmur, com redução do volume ósseo/volume total (BV/TV) e da espessura trabecular (Tb.Th), aumento da separação trabecular (Tb.Sp) e alterações no índice de modelo estrutural (SMI) e número trabecular (Tb.N), dependendo do osso avaliado. Em contraste, Kerr *et al.* (2021) reportaram maior densidade mineral óssea em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica em relação ao controle durante todo o experimento, destacando diferenças entre estudos nos efeitos da dieta sobre a saúde óssea.

Entre os estudos analisados nesta revisão, trabalhos com camundongos machos C57BL/6 alimentados com dieta hiperlipídica composta principalmente por banha desenvolveram intolerância à glicose e resistência à insulina, medidas pelos testes de tolerância à glicose (GTT) e à insulina (ITT), quando comparado ao grupo controle, apresentando maior área da curva (AUC) do GTT e diminuição da taxa de desaparecimento de glicose (KITT) (Silva, 2022; Sousa *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021). Isto porque a banha exacerba a obesidade e a intolerância à glicose em comparação com dietas à base de outras fontes de gordura por levar a maior infiltração de macrófagos no tecido adiposo e eleva níveis de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a resistência à insulina mediada por inflamação crônica (Guimarães *et al.*, 2023).

Nos modelos de obesidade induzida por dietas ricas em gorduras com alta quantidade de gorduras saturadas, desfechos como a intolerância à glicose e a resistência à insulina foram encontrados em 36% e 44% respectivamente. Isso se deve ao fato de a ingestão excessiva de ácidos graxos saturados, agravar esse processo devido à sua capacidade de promover inflamação sistêmica e aumentar a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Esses fatores interferem diretamente na função dos adipócitos, alterando seu papel na homeostase glicêmica e favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina (Wali *et al.*, 2020).

O uso da gordura de banha, rica em ácidos graxos saturados, como principal gordura das dietas agrava esse processo devido à sua elevada capacidade de promover inflamação sis-

têmica e aumentar a secreção de citocinas pró-inflamatórias. Esses fatores interferem diretamente na função dos adipócitos, alterando seu papel na homeostase glicêmica e favorecendo o desenvolvimento de resistência à insulina (Simpson *et al.*, 2020)

No estudo de Tapia *et al.* (2024), camundongos machos com obesidade induzida por dieta apresentaram aumento significativo da glicemia de jejum e do índice HOMA-IR em comparação ao grupo controle. Já Zhang *et al.* (2021) observaram que camundongos machos do grupo HFD não exibiram alterações na glicemia de jejum, embora tenham desenvolvido intolerância à glicose medida pelo GTT após 13, 16 e 20 semanas de dieta. Em contraste, camundongos fêmeas mostraram intolerância à glicose apenas na 8ª semana e intolerância à insulina na 14ª semana.

De forma similar, Tarevnic *et al.* (2021) relataram que a prole de camundongos alimentados com dieta rica em gordura por 8 semanas exibiu aumento significativo da glicemia de jejum, da insulina sérica e redução no índice QUICKi, indicando resistência à insulina. Alterações semelhantes foram relatadas em outros estudos com camundongos de diferentes estirpes submetidos a dietas hiperlipídicas ricas em banha, conforme evidenciado na literatura revisada (An; Park; Lim, 2021; Casimiro *et al.*, 2020; de Oliveira *et al.*, 2021; Hasegawa *et al.*, 2023; Kitamura *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2021; Parkman *et al.*, 2021; Rezende, 2020; Santos *et al.*, 2019; Seo; Fang; Kang, 2021; Silva, 2022)

O estudo de Barbosa *et al.* (2021) mostrou que ratas Fisher alimentadas com uma dieta rica em gorduras por 6 semanas apresentaram aumento considerável nas atividades das enzimas antioxidantes catalase (CAT), superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPx) no fígado, além de concentrações significativamente maiores de malondialdeído (MDA) em comparação ao grupo controle. De forma semelhante, o estudo de Seo, Fang e Kang (2021) observou que camundongos alimentados com uma dieta hiperlipídica por 7 semanas apresentaram aumento substancial na expressão gênica de SOD1, SOD2 e GPx1. Esses resultados indicam que a ingestão elevada de gorduras saturadas, como a banha, intensifica esses processos, pois esses lipídios estimulam diretamente a infiltração de células imunes no tecido adiposo e aumentam o estresse oxidativo, exacerbando a inflamação crônica e a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (Abu Bakar *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2020).

Em contraste, foi evidenciado no estudo de Oliveira *et al.* (2021), no qual camundongos Swiss foram alimentados com dieta hiperlipídica durante 13 semanas, diminuição significativa das concentrações de SOD no tecido adiposo e no fígado, mas aumento considerável nos níveis de MDA, semelhante ao estudo de Barbosa *et al.* (2021). Esses contrastes podem ter fatores não

controlados como o tipo de lipídios e proporção de gorduras entre as dietas e de outros componentes das formulações dietéticas que sejam distintos entre si.

Ademais, no que tange às alterações do perfil lipídico, foi observado no estudo de Oliveira et al. (2021) em que camundongos Swiss machos foram alimentados com uma dieta hiperlipídica com elevada quantidade de banha por 13 semanas apresentaram aumento significativo das concentrações plasmáticas de colesterol total, triglicerídeos, VLDL, LDL, além de diminuição considerável do HDL em contraste com os animais que receberam uma dieta padrão. Tais desfechos estão associados à alta ingestão de dietas ricas em gordura saturada, elevando a síntese hepática de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), que transportam triglicerídeos para o sangue (Alves *et al.*, 2021; Luukkonen *et al.*, 2018). Além disso, o consumo excessivo de gordura saturada está associado à redução na expressão de receptores de LDL no fígado, diminuindo a captação e a depuração dessas lipoproteínas do sangue (Griffin; Mensink; Lovegrove, 2021).

Dietas hiperlipídicas ricas em banha têm sido associadas ao desenvolvimento de esteatose hepática, como evidenciado por análises histológicas que mostram o acúmulo de gordura no fígado, aumento do peso hepático e elevação das enzimas hepáticas AST, ALT e GGT. No estudo de Tapia et al. (2024), camundongos obesos mostraram essas alterações em comparação ao grupo controle. Adicionalmente, Yang et al. (2021) observaram elevações significativas no mRNA de MCP-1, IL-6 e TNF- α em camundongos fêmeas obesas, indicando um estado inflamatório exacerbado.

Em relação ao perfil lipídico, Zhai *et al.* (2021) encontraram aumento de triglicerídeos, colesterol total e LDL em roedores expostos a dietas ricas em lipídios, mas sem diferenças no HDL, o que corrobora os achados de Murakami et al. (2021), que observaram elevação do colesterol total, aumento do peso hepático e triglicerídeos hepáticos, mas sem variações significativas nos níveis de HDL e triglicerídeos plasmáticos. Outros estudos, como os de An; Park e Lim (2021), Kitamura *et al.* (2021), Minabe *et al.* (2021), Santos *et al.* (2019), Seo, Fang e Kang (2021), Silva (2023), e Zhang *et al.* (2021), também destacaram alterações no perfil lipídico e o impacto negativo das dietas hiperlipídicas na saúde hepática.

Em contraste, a pesquisa de Silva (2022) observou diminuição dos triglicerídeos plasmáticos, apesar do aumento do colesterol total nos camundongos alimentados com dieta hiperlipídica. Além disso, a esteatose hepática foi observada na prole de ambos os sexos dos roedores

alimentados com dietas hiperlipídicas, com aumento do peso do fígado e dos triglicerídeos hepáticos, conforme evidenciado por Barbosa *et al.* (2021) e Tarevnic *et al.* (2021).

A obesidade é um fator de risco independente para a doença arterial coronariana e contribui para o desenvolvimento de outros fatores de risco que corroboram para a progressão dessa doença, como resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Ademais, o tecido adiposo disfuncional produz citocinas em excesso e adipocinas pró-inflamatórias que promovem à aterosclerose, disfunção endotelial, estado pró-trombótico e inflamação sistêmica (Mandviwala; Khalid; Deswal, 2016; Powell-Wiley *et al.*, 2021). De acordo com o exposto, os camundongos machos Swiss nutridos com dieta rica em gordura, no trabalho de Oliveira *et al.* (2021), apresentaram elevação significativa da razão de risco cardíaco (CRR), coeficiente aterogênico (AC), índice aterogênico do plasma (AIP) e índice de risco de Castelli 2 (CRI-II) quando comparados aos animais do grupo controle.

9.2 MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS HIPERGLICÍDICAS

Os únicos modelos de obesidade induzida por dietas hiperglicídicas que apresentam algumas repercussões metabólicas (esteatose hepática, obesidade e inflamação) foram apenas os que continham frutose como açúcar em maior quantidade.

Como visto no trabalho de Vercalsteren *et al.* (2021), os camundongos C57BL/6JRj machos alimentados com dieta rica em frutose (HFr) por 15 semanas exibiram aumento significativo do peso corporal quando comparado aos camundongos nutridos com dieta rica em amido (HSTD), diferentemente da dieta rica em frutose e sacarose (HFrHS). Além disso, os camundongos expostos tanto a dieta HFr quanto a HFrHS apresentaram maior percentual de esteatose hepática quando comparado com os animais alimentados com dieta rica em amido. O desenvolvimento desses efeitos pode ser explicado devido a ingestão de frutose estimular a lipogênese a partir de precursores não lipídicos e bloquear a oxidação de ácidos graxos no fígado, além de reduzir o gasto energético quando ingerido de forma crônica (Cox *et al.*, 2012; Lanaspá *et al.*, 2012).

O grupo exposto a dieta rica em frutose e sacarose apresentaram aumento considerável da expressão gênica do MCP-1 nos tecidos adiposos gonadal e mesentérico quando comparado ao grupo exposto à dieta rica em amido. Isto porque dietas ricas nesses açúcares estimulam a ativação de vias inflamatórias, como TLR4/NF- κ B, que levam ao aumento da produção de mediadores inflamatórios, incluindo MCP-1 (Della Corte *et al.*, 2018). Estas e outras repercussões

fisiometabólicas não foram encontradas nas DIOs ricas em açúcares analisadas (Sousa *et al.*, 2021).

9.3 MODELOS DE OBESIDADE INDUZIDA POR DIETAS OCIDENTAIS

No estudo de Silva (2019), no qual camundongos C57BL/6 machos foram expostos a uma dieta rica em gordura com elevado teor de banha e suplementada com leite condensado por 11 semanas, foi exibido elevação considerável do peso corporal a partir da 4ª semana até o final de experimento quando comparado aos camundongos alimentados com dieta padrão, além de maior ganho de peso ao final do experimento. Tal desfecho corrobora com fato da gordura saturada, como a presente em alimentos ricos em banha, e os açúcares simples, como a frutose e a sacarose, aumentarem a síntese de lipídios e reduzir a oxidação de gordura, resultando no armazenamento de energia (Caroline de Oliveira Melo *et al.*, 2023; Costa *et al.*, 2022; Luukkonen *et al.*, 2018; Ter Horst; Serlie, 2017). Os animais obesos apresentaram aumento significativo do percentual de massa magra e dos pesos dos tecidos adiposos epididimal, retroperitoneal e inguinal quando comparados aos animais do grupo controle.

Diferentemente do exposto acima, foi visto no trabalho de Cole *et al.* (2021), que camundongos C57BL/6 fêmeas alimentadas por 6 semanas com dieta com alto teor de banha e sacarose não exibiram diferenças significativas no peso corporal em todo o experimento quando comparadas às fêmeas do grupo alimentado com dieta baixa em gordura, mas apresentaram considerável aumento no peso corporal na lactação e maior peso do tecido adiposo gonadal; Apesar da genitora não ter desenvolvido obesidade, a prole de ambos os sexos das camundongas alimentadas com a DIO apresentaram aumento significativo do peso após o desmame quando comparados à prole das camundongas nutridas com dieta hipolipídica.

De forma semelhante, no estudo de Casimiro *et al.* (2021), os camundongos C57BL/6J de ambos os sexos alimentados com dieta ocidentaliza (WD) com alto teor de banha e sacarose evidenciaram aumento significativo do peso corporal a partir da 6ª e 13ª semana, respectivamente, para machos e fêmeas quando comparados aos animais que receberam uma dieta com baixo teor de lipídeos, além de elevação considerável do percentual de ganho de peso e gordura corporal.

Os resultados desta revisão indicam que, diferentemente do observado no estudo de Silva (2019), o grupo de camundongos machos alimentados com dieta ocidental apresentou uma redução expressiva no consumo dietético em comparação ao grupo de machos alimentados com dieta hipolipídica, comportamento que não foi observado entre os grupos de fêmeas. No

entanto, não foram detectadas diferenças significativas na ingestão calórica entre os grupos compostos por camundongos machos, contrastando com o padrão identificado nos grupos de fêmeas. A obesidade foi evidenciada em outros modelos de obesidade induzida por dietas ricas em gorduras e açúcares, conforme descrito na Tabela 6 (Hasegawa et al., 2023; Kerr et al., 2021; Sousa et al., 2021; Vercaalsteren et al., 2021; Zhang et al., 2021).

O estudo de Vercaalsteren et al. (2021) mostrou que camundongos submetidos a dieta ocidental apresentaram significativo aumento de colesterol total e elevado grau de esteatose hepática comparados aos animais com dietas elevadas em amido de milho. A junção de gordura e açúcar exacerba a desregulação metabólica com consequências adversas no metabolismo glicídico, lipídico e função dos órgãos (Coronati *et al.*, 2022; Luukkonen *et al.*, 2018).

Em conformidade, outros modelos de obesidade induzida por dietas com alto teor de gorduras e açúcares também apresentaram desfechos semelhantes, como no trabalho de Zhang et al. (2021), em que os camundongos C57BL / 6J machos alimentados com dieta hiperlipídica rica em frutose e banha apresentam crescimento relevante quando comparados ao grupo alimentado com dieta com baixo teor de lipídios, mas sem diferenças significativas nas fêmeas dos grupos comparados; além disso, a histologia hepática revelou o desenvolvimento de esteatose hepática nos camundongos machos alimentados com dieta ocidentalizada (Sousa *et al.*, 2021). A inobservância das repercussões adversas nas fêmeas em muitos estudos pode ser em função de alterações hormonais típicas do sexo feminino, ou ainda por permanecerem no mesmo local que os machos, o que interfere no seu comportamento sexual e alimentar. (Asarian; Geary, 2013).

Resultados similares foram observados em outros estudos, como no de Silva (2019), em que camundongos C57BL/6 obesos apresentaram aumento significativo da expressão de TNF- α , leptina, IL-6 e IL-1 β no tecido adiposo epididimal. Além disso, houve aumento da atividade hepática da SOD, mas redução da catalase no plasma, sem diferenças significativas nas concentrações de MDA hepático quando comparados ao grupo controle (Hasegawa *et al.*, 2023; Vercaalsteren *et al.*, 2021).

Com relação às perturbações no metabolismo glicídico induzidos pela dieta, os camundongos, no estudo de Zhang et al. (2021), apresentaram hiperglicemia após 14 e 18 semanas de exposição (machos) e após 2 semanas de exposição para as fêmeas quando comparados aos camundongos de ambos os sexos alimentados com dieta com pouca gordura, não sendo mais exibido durante o período experimental. Além disso, foi observado nos machos ampliação notável da curva do teste de tolerância à glicose a partir da 8^o semana de exposição à dieta rica em gordura e açúcar até o final do experimento quando comparado aos camundongos nutridos com

dieta hipolipídica, mas não foi verificada discrepâncias substanciais. Já com relação às fêmeas, foi visualizado elevação considerável da curva do teste tolerância à glicose nas 13^a e 16^a semanas e diminuição significativa da curva do teste de tolerância à insulina na 2^a, 10^a e 14^a semanas.

De maneira similar ao trabalho de Zhang *et al.* (2021), os camundongos C57BL/6J machos do grupo alimentado com dieta ocidental, no estudo de Casimiro *et al.* (2021), apresentaram aumento significativo da curva do teste de tolerância à glicose durante todo o experimento, indicando intolerância à glicose, além de redução considerável da curva do teste de tolerância à insulina ao final do experimento, sugerindo resistência à insulina, o que não foi visto nas fêmeas do grupo que consumiram dieta ocidental, apesar de terem desenvolvido intolerância à glicose quando comparadas às fêmeas que receberam dieta hipolipídica. Da mesma forma outros trabalhos analisados também apresentaram resultados semelhantes no que tange às alterações dos parâmetros associados ao metabolismo glicídico (Cole *et al.*, 2021; Hasegawa *et al.*, 2023; Silva, 2019; Vercalsteren *et al.*, 2021).

Apesar dos achados aqui apresentados, o estudo possui limitações tais quais o período de investigação, a opção por uso de dietas com ingredientes semipurificados, a falta de controle do período de uso da dieta, a falta de padronização do que seja considerado obesidade no animal e a falta de controle da idade de início da indução da obesidade. Além disso, o levantamento mostrou uma homogeneidade na linhagem utilizada (camundongos C57BL/6) que pode ser mais propensa ao desenvolvimento de obesidade do que outras linhagens e outros roedores. Estes fatores podem impactar na generalização dos resultados sobre os efeitos das dietas no desenvolvimento da obesidade e comorbidades associadas.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa teve como objetivo analisar modelos experimentais de dietas indutoras de obesidade em roedores, com foco nas características energéticas e nutricionais das dietas e suas principais repercussões fisio-metabólicas. A análise revelou que os principais modelos de obesidade induzida por dieta são a hiperlipídica, hiperglicídica e dieta ocidental. Estes achados não são novos, mas, vêm ratificar que o excesso de açúcar simples e gorduras saturadas são os principais componentes dietéticos capazes de induzir obesidade e doenças correlatas.

Porém, de maneira geral observa-se mais semelhança na frequência dos desfechos das dietas hiperlipídicas e ricas em gordura e açúcares comparados com as dietas hiperglicídicas. A repercussão mais evidente nas dietas hiperglicídicas foi a esteatose hepática (sobretudo quando a frutose estava presente), mas, a obesidade não foi desenvolvida por unanimidade, e os distúrbios no metabolismo lipídico foram pouco evidenciados. O período de uso, a idade do animal e o percentual de obesidade são fatores distintos entre os estudos e dificultam uma conclusão contundente. Contudo, foi explícito que a maioria dos estudos ocorrem em camundongos machos, da linhagem C57BL, e que um desfecho comum encontrado nas dietas combinadas de carboidratos e gorduras foi a resistência à insulina.

Portanto, a análise desta revisão indica que, independentemente da combinação exata de ingredientes, os resultados apontam que o desequilíbrio entre os macronutrientes da dieta, com destaque para aumento de gorduras saturadas (pelo uso da banha) e dos açúcares (pelo uso da sacarose e frutose) reproduzem distúrbios metabólicos e fisiológicos a exemplo da obesidade, dislipidemia e inflamação, observados também no contexto da obesidade presente em humanos.

REFERÊNCIAS

- A HEALTHY LIFESTYLE - WHO RECOMMENDATIONS. [S. l.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. Acesso em: 10 dez. 2024.
- AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M. W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 137, p. 111315, 2021.
- ALVES, E. M. dos S. *et al.* Time-restricted feeding in dark phase of circadian cycle and/or westernized diet cause mixed hyperlipidemia in rats. **Nutricion hospitalaria**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:231677871>.
- AN, S.-M.; CHO, S.-H.; YOON, J. C. Adipose Tissue and Metabolic Health. **Diabetes Metab J**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 595–611, 2023.
- AN, M.; PARK, Y.-H.; LIM, Y.-H. Antiobesity and antidiabetic effects of the dairy bacterium *Propionibacterium freudenreichii* MJ2 in high-fat diet-induced obese mice by modulating lipid metabolism. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, p. 2481, 2021.
- ANFORTH, H. R. *et al.* Biological activity and brain actions of recombinant rat interleukin-1alpha and interleukin-1beta. **European Cytokine Network**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. 279–288, 1998.
- APOSTOLOPOULOU, M. *et al.* Specific Hepatic Sphingolipids Relate to Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Inflammation in Nonalcoholic Steatohepatitis. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 41, n. 6, p. 1235–1243, 2018.
- AQUINO DE OLIVEIRA, D. *et al.* Delay first active-phase meal, breakfast-skipping model, increases the risk of metabolic disorders in females rats. **Biological Rhythm Research**, [s. l.], v. 53, n. 10, p. 1587–1602, 2022.
- ARAÚJO, Y. B. *et al.* Uso de Índices Aterogênicos como Métodos de Avaliação das Doenças Ateroscleróticas Clínicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 120, n. 12, p. e20230418, 2023.
- ASARIAN, L.; GEARY, N. Sex differences in the physiology of eating. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, [s. l.], v. 305, n. 11, p. R1215–R1267, 2013.
- BARBOSA, P. O. *et al.* Açai (*Euterpe oleracea* Martius) supplementation improves oxidative stress biomarkers in liver tissue of dams fed a high-fat diet and increases antioxidant enzymes' gene expression in offspring. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 139, p. 111627, 2021.
- BARBOUR, K. E. *et al.* The Effects of Adiponectin and Leptin on Changes in Bone Mineral Density. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, [s. l.], v. 23, n. 6, p. 1699–1710, 2012.

- BASTÍAS-PÉREZ, M.; SERRA, D.; HERRERO, L. Dietary Options for Rodents in the Study of Obesity. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 3234, 2020.
- BAYS, H. E. *et al.* Obesity, adiposity, and dyslipidemia: A consensus statement from the National Lipid Association. **Journal of Clinical Lipidology**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 304–383, 2013.
- BODEN, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. **Diabetes**, [s. l.], v. 46, n. 1, p. 3–10, 1997.
- BUETTNER, R.; SCHÖLMERICH, J.; BOLLHEIMER, L. C. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, [s. l.], v. 15, n. 4, p. 798–808, 2007.
- CAI, H. *et al.* Metabolomic signatures for liver tissue and cecum contents in high-fat diet-induced obese mice based on UHPLC-Q-TOF/MS. **Nutrition & Metabolism**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 69, 2021.
- CAPELL, W. H. *et al.* Compositional Differences of LDL Particles in Normal Subjects With LDL Subclass Phenotype A and LDL Subclass Phenotype B. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 1040–1046, 1996.
- CAROLINE DE OLIVEIRA MELO, N. *et al.* Oral administration of viable or heat-inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG influences on metabolic outcomes and gut microbiota in rodents fed a high-fat high-fructose diet. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 109, p. 105808, 2023.
- CASIMIRO, I. *et al.* Phenotypic Sexual Dimorphism in Response to Dietary Fat Manipulation in C57BL/6J Mice. **Journal of diabetes and its complications**, [s. l.], v. 35, n. 2, p. 107795, 2020.
- COLE, L. K. *et al.* Supplemental Berberine in a High-Fat Diet Reduces Adiposity and Cardiac Dysfunction in Offspring of Mouse Dams with Gestational Diabetes Mellitus. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 151, n. 4, p. 892–901, 2021.
- COSTA, A. C. O. *et al.* Timed restricted feeding in adult rats using standard chow or Western diet causes different response to food behavior. **Biological Rhythm Research**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. 1005–1029, 2022.
- COX, C. L. *et al.* Consumption of fructose-sweetened beverages for 10 weeks reduces net fat oxidation and energy expenditure in overweight/obese men and women. **European journal of clinical nutrition**, [s. l.], v. 66, n. 2, p. 201–208, 2012.
- DAY, C. P.; JAMES, O. F. W. Steatohepatitis: A tale of two “hits”? **Gastroenterology**, [s. l.], v. 114, n. 4, p. 842–845, 1998.
- DE MOURA E DIAS, M. *et al.* Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 32, 2021.
- DE OLIVEIRA, A. M. *et al.* *Pilosocereus gounellei* (Cactaceae) stem extract decreases insulin resistance, inflammation, oxidative stress, and cardio-metabolic risk in diet-induced obese mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 265, p. 113327, 2021.

- DEEB, S. S. *et al.* Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 44, n. 7, p. 1279–1286, 2003.
- DELLA CORTE, K. W. *et al.* Effect of Dietary Sugar Intake on Biomarkers of Subclinical Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. **Nutrients**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 606, 2018.
- DEVALLANCE, E. *et al.* The Role of NADPH Oxidases in the Etiology of Obesity and Metabolic Syndrome: Contribution of Individual Isoforms and Cell Biology. **Antioxidants & Redox Signaling**, [s. l.], v. 31, n. 10, p. 687–709, 2019.
- DONNELLY, K. L. *et al.* Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. 1343–1351, 2005.
- DUCY, P. *et al.* Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. **Cell**, [s. l.], v. 100, n. 2, p. 197–207, 2000.
- DUIVENVOORDE, L. P. M. *et al.* A Difference in Fatty Acid Composition of Isocaloric High-Fat Diets Alters Metabolic Flexibility in Male C57BL/6JOLA^{Hsd} Mice. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 10, n. 6, p. e0128515, 2015.
- ENGELI, S. *et al.* Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. **Diabetes**, [s. l.], v. 52, n. 4, p. 942–947, 2003.
- ERTUNC, M. E. *et al.* Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity. **Journal of Lipid Research**, [s. l.], v. 56, n. 2, p. 423–434, 2015.
- FAIENZA, M. F. *et al.* Mechanisms Involved in Childhood Obesity-Related Bone Fragility. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 10, p. 269, 2019.
- FAIN, J. N. *et al.* Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, [s. l.], v. 145, n. 5, p. 2273–2282, 2004.
- FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. *et al.* Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011.
- FRANCO, E. S. *et al.* Polar fraction from *Parkinsonia aculeata* aerial parts extract improves imbalanced metabolic profile and reduces proinflammatory interleukin levels in white adipose tissue in obese rats induced by western diet. **Journal of Ethnopharmacology**, [s. l.], v. 282, p. 114557, 2022.
- GAJDA, A. M. High fat diets for diet-induced obesity models. **Research Diets**, [s. l.], v. 8, p. 1–3, 2008.
- GALIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, [s. l.], v. 316, n. 2, Endocrine Aspects of Obesity, p. 129–139, 2010.

- GEORGIU, C. D.; MARGARITIS, L. H. Oxidative Stress and NADPH Oxidase: Connecting Electromagnetic Fields, Cation Channels and Biological Effects. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 18, p. 10041, 2021.
- GETO, Z. *et al.* Mitochondrial Dynamic Dysfunction as a Main Triggering Factor for Inflammation Associated Chronic Non-Communicable Diseases. **Journal of Inflammation Research**, [s. l.], v. 13, p. 97–107, 2020.
- GREEN, D. R.; GALLUZZI, L.; KROEMER, G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. **Science (New York, N.y.)**, [s. l.], v. 333, n. 6046, p. 1109–1112, 2011.
- GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, [s. l.], v. 29, p. 415–445, 2011.
- GRIFFIN, B. A.; MENSINK, R. P.; LOVEGROVE, J. A. Does variation in serum LDL-cholesterol response to dietary fatty acids help explain the controversy over fat quality and cardiovascular disease risk?. **Atherosclerosis**, [s. l.], v. 328, p. 108–113, 2021.
- GROSFELD, A. *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 277, n. 45, p. 42953–42957, 2002.
- GRUNDY, S. M. *et al.* Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. **Circulation**, [s. l.], v. 109, n. 3, p. 433–438, 2004.
- GRUNFELD, C. *et al.* Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 97, n. 9, p. 2152–2157, 1996.
- GUIMARÃES, V. H. D. *et al.* Comparative study of dietary fat: Lard and sugar as a better obesity and metabolic syndrome mice model. **Archives of Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 129, n. 2, p. 449–459, 2023.
- GUSTAFSON, B. *et al.* Insulin resistance and impaired adipogenesis. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 26, n. 4, p. 193–200, 2015.
- HADDAWAY, N. R. *et al.* PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. **Campbell Systematic Reviews**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. e1230, 2022.
- Haidar, A.; HORWICH, T. Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Disease. **Current Cardiology Reports**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 1565–1571, 2023.
- HASEGAWA, Y. *et al.* Yogurt Supplementation Attenuates Insulin Resistance in Obese Mice by Reducing Metabolic Endotoxemia and Inflammation. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 153, n. 3, p. 703–712, 2023.
- HEREDIA, F. P. de; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 332–338, 2012.

- HUANG, W.-C. *et al.* Effects of exercise on high-fat diet–induced non-alcoholic fatty liver disease and lipid metabolism in ApoE knockout mice. **Nutrition & Metabolism**, [s. l.], v. 19, n. 1, p. 10, 2022.
- JIA, Y.-J. *et al.* Dyslipidemia in rat fed with high-fat diet is not associated with PCSK9-LDL-receptor pathway but ageing. **Journal of Geriatric Cardiology : JGC**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 361–368, 2013.
- JIA, Q.-Q. *et al.* Sesquiterpene Lactones and Their Derivatives Inhibit High Glucose-Induced NF- κ B Activation and MCP-1 and TGF- β 1 Expression in Rat Mesangial Cells. **Molecules**, [s. l.], v. 18, n. 10, p. 13061–13077, 2013.
- JORDAN, B. F.; GOURGUE, F.; CANI, P. D. Adipose Tissue Metabolism and Cancer Progression: Novel Insights from Gut Microbiota?. **Current Pathobiology Reports**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 315–322, 2017.
- JOVANOVIĆ, M. *et al.* The Role of the Thioredoxin Detoxification System in Cancer Progression and Resistance. **Frontiers in Molecular Biosciences**, [s. l.], v. 9, p. 883297, 2022.
- KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, [s. l.], v. 444, n. 7121, p. 840–846, 2006.
- KAHN, C. R.; WANG, G.; LEE, K. Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 129, n. 10, p. 3990–4000, 2019.
- KERR, G. J. *et al.* Diet-induced obesity leads to behavioral indicators of pain preceding structural joint damage in wild-type mice. **Arthritis Research & Therapy**, [s. l.], v. 23, p. 93, 2021.
- KITAMURA, N. *et al.* Iron supplementation regulates the progression of high fat diet induced obesity and hepatic steatosis via mitochondrial signaling pathways. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 11, p. 10753, 2021.
- KLATT, K. C. *et al.* Chowing down: diet considerations in rodent models of metabolic disease. **Life Metabolism**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. load013, 2023.
- KLOP, B. *et al.* A physician’s guide for the management of hypertriglyceridemia: the etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. **Panminerva Medica**, [s. l.], v. 54, n. 2, p. 91–103, 2012.
- KOERNER, A.; KRATZSCH, J.; KIESS, W. Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversial, adiponectin—the promising, and more to come. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s. l.], v. 19, n. 4, Adipose Tissue as an Endocrine Organ, p. 525–546, 2005.
- KOVAČEVIĆ, S. *et al.* Fructose Induces Visceral Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance Even Without Development of Obesity in Adult Female but Not in Male Rats. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 8, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.749328/full>. Acesso em: 12 dez. 2024.

KUCHARSKA, A. M.; PYRŻAK, B.; DEMKOW, U. Regulatory T Cells in Obesity. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [s. l.], v. 866, p. 35–40, 2015.

LAMMERT, O. *et al.* Effects of isoenergetic overfeeding of either carbohydrate or fat in young men. **British Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 84, n. 2, p. 233–245, 2000.

LANASPA, M. A. *et al.* Uric Acid Induces Hepatic Steatosis by Generation of Mitochondrial Oxidative Stress. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 287, n. 48, p. 40732–40744, 2012.

LASTRA, G.; MANRIQUE, C. M.; HAYDEN, M. R. The role of beta-cell dysfunction in the cardiometabolic syndrome. **Journal of the Cardiometabolic Syndrome**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 41–46, 2006.

LEE, H. W. *et al.* Adiponectin stimulates osteoblast differentiation through induction of COX2 in mesenchymal progenitor cells. **Stem Cells (Dayton, Ohio)**, [s. l.], v. 27, n. 9, p. 2254–2262, 2009.

LEE, S. J.; SHIN, S. W. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 376, n. 15, p. 1491–1492, 2017.

LI, Y. *et al.* Interleukin-6 Knockout Inhibits Senescence of Bone Mesenchymal Stem Cells in High-Fat Diet-Induced Bone Loss. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 11, p. 622950, 2021.

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 12, p. 706978, 2021.

LIRA, D. G. D. *et al.* Superimposing a high-fat diet on *Schistosoma mansoni* infection affects renin-angiotensin system components in the mouse kidney. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 52, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/HYsBvy5S57LMxWKTYKHVSDm/?lang=en>. Acesso em: 15 nov. 2024.

LUMENG, C. N.; BODZIN, J. L.; SALTIEL, A. R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 117, n. 1, p. 175–184, 2007.

LUUKKONEN, P. K. *et al.* Saturated Fat Is More Metabolically Harmful for the Human Liver Than Unsaturated Fat or Simple Sugars. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 41, n. 8, p. 1732–1739, 2018.

MAKRI, E.; GOULAS, A.; POLYZOS, S. A. Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis and Emerging Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **Archives of Medical Research**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 25–37, 2021.

MANDVIWALA, T.; KHALID, U.; DESWAL, A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker?. **Current Atherosclerosis Reports**, [s. l.], v. 18, n. 5, p. 21, 2016.

MARTÍ, A.; MARCOS, A.; MARTÍNEZ, J. A. Obesity and immune function relationships. **Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 131–140, 2001.

- MARTÍNEZ, J. A. Mitochondrial oxidative stress and inflammation: an slalom to obesity and insulin resistance. **Journal of Physiology and Biochemistry**, [s. l.], v. 62, n. 4, p. 303–306, 2006.
- MASSCHELIN, P. M. *et al.* The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 10, p. 1638, 2020.
- MAYER, J. *et al.* Exercise, Food Intake and Body Weight in Normal Rats and Genetically Obese Adult Mice. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, [s. l.], v. 177, n. 3, p. 544–548, 1954.
- MCCLELLAND, G. B. *et al.* Leptin and the control of respiratory gene expression in muscle. **Biochimica Et Biophysica Acta**, [s. l.], v. 1688, n. 1, p. 86–93, 2004.
- MCLAUGHLIN, T. *et al.* Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 127, n. 1, p. 5–13, 2017.
- MCWILLIAMS, T. G. *et al.* Basal Mitophagy Occurs Independently of PINK1 in Mouse Tissues of High Metabolic Demand. **Cell Metabolism**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 439-449.e5, 2018.
- MEIJAARD, E. *et al.* Dietary Fats, Human Nutrition and the Environment: Balance and Sustainability. **Frontiers in Nutrition**, [s. l.], v. 9, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.878644/full>. Acesso em: 11 dez. 2024.
- MENDEZ-SANCHEZ, N. *et al.* New Aspects of Lipotoxicity in Nonalcoholic Steatohepatitis. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 19, n. 7, p. 2034, 2018.
- MINABE, S. *et al.* Effect of diet-induced obesity on kisspeptin-neurokinin B-dynorphin A neurons in the arcuate nucleus and luteinizing hormone secretion in sex hormone-primed male and female rats. **Peptides**, [s. l.], v. 142, p. 170546, 2021.
- MORIGNY, P. *et al.* Adipocyte lipolysis and insulin resistance. **Biochimie**, [s. l.], v. 125, p. 259–266, 2016.
- MURAKAMI, S. *et al.* The Edible Brown Seaweed *Sargassum horneri* (Turner) C. Agardh Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity, Diabetes, and Hepatic Steatosis in Mice. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 551, 2021.
- NATI, M. *et al.* The role of immune cells in metabolism-related liver inflammation and development of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 29–39, 2016.
- NISHIMURA, S. *et al.* CD8⁺ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. **Nature Medicine**, [s. l.], v. 15, n. 8, p. 914–920, 2009.
- NOMURA, K.; YAMANOUCHI, T. The role of fructose-enriched diets in mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 203–208, 2012.
- NUTTALL, M. E.; GIMBLE, J. M. Controlling the balance between osteoblastogenesis and adipogenesis and the consequent therapeutic implications. **Current Opinion in Pharmacology**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 290–294, 2004.

PAMIR, N. *et al.* Receptors for Tumor Necrosis Factor- α Play a Protective Role against Obesity and Alter Adipose Tissue Macrophage Status. **Endocrinology**, [s. l.], v. 150, n. 9, p. 4124–4134, 2009.

PARKMAN, J. K. *et al.* Effects of high fat diets and supplemental tart cherry and fish oil on obesity and type 2 diabetes in male and female C57BL/6J and TALLYHO/Jng mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, [s. l.], v. 94, p. 108644, 2021.

PÉREZ-TORRES, I. *et al.* Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 1786, 2021.

PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. **Physiological Reviews**, [s. l.], v. 98, n. 4, p. 2133–2223, 2018.

POLYZOS, S. A.; MANTZOROS, C. S. Leptin in Health and Disease: Facts and Expectations at its Twentieth Anniversary. **Metabolism**, [s. l.], v. 64, n. 1, Leptin in the 21st Century, p. 5–12, 2015.

POWELL-WILEY, T. M. *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease. **Circulation**, [s. l.], v. 143, n. 21, p. e984–e1010, 2021.

PROCTOR, S. D.; VINE, D. F.; MAMO, J. C. L. Arterial retention of apolipoprotein B48- and B100-containing lipoproteins in atherogenesis. **Current Opinion in Lipidology**, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 461, 2002.

PROIETTO, J. Obesity and Bone. **F1000Research**, [s. l.], v. 9, p. F1000 Faculty Rev-1111, 2020.

RAHAL, A. *et al.* Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2014, p. 761264, 2014.

REEVES, P. G. Componentes das dietas AIN-93 como melhorias na dieta AIN-76A12. **The Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 127, n. 5, p. 838S-841S, 1997.

REID, I. R.; BALDOCK, P. A.; CORNISH, J. Effects of Leptin on the Skeleton. **Endocrine Reviews**, [s. l.], v. 39, n. 6, p. 938–959, 2018.

REZENDE, L. B. de. Efeito do tratamento com óleo de coco na perda óssea de camundongos alimentados com dieta rica em gordura. [s. l.], 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/34838>. Acesso em: 12 dez. 2024.

RODRÍGUEZ-CORREA, E. *et al.* Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: what is the best choice?. **Nutrition & Diabetes**, [s. l.], v. 10, p. 24, 2020.

SALEH, J.; SNIDERMAN, A. D.; CIANFLONE, K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. **Clinica Chimica Acta**, [s. l.], v. 286, n. 1, p. 163–180, 1999.

SAMUEL, V. T.; SHULMAN, G. I. Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. **Cell**, [s. l.], v. 148, n. 5, p. 852–871, 2012.

- SANTOS, E. W. *et al.* Short-term high-fat diet affects macrophages inflammatory response, early signs of a long-term problem. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 55, p. e17561, 2019.
- SANTOS, C. M. da C.; PIMENTA, C. A. de M.; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. l.], v. 15, p. 508–511, 2007.
- SCHERER, P. E. *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 270, n. 45, p. 26746–26749, 1995.
- SEO, S. H.; FANG, F.; KANG, I. Ginger (*Zingiber officinale*) Attenuates Obesity and Adipose Tissue Remodeling in High-Fat Diet-Fed C57BL/6 Mice. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 631, 2021.
- SILVA, L. dos S. M. da. **Efeitos do D-limoneno no metabolismo energético de camundongos C57/Bl6 com obesidade induzida pela dieta**. 2022. text - Universidade de São Paulo, [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-15022023-134255/>. Acesso em: 12 dez. 2024.
- SILVA, L. B. A. R. **Influence of paternal consumption of a high-fat/high-sugar diet and/or orange juice during preconception on C57BL/6 female mice offspring breast cancer risk**. 2019. text - Universidade de São Paulo, [s. l.], 2019. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-18122019-112452/>. Acesso em: 15 nov. 2024.
- SLAUCH, J. M. How does the oxidative burst of macrophages kill bacteria? Still an open question. **Molecular Microbiology**, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 580–583, 2011.
- SMITH, K. B.; SMITH, M. S. Obesity Statistics. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, [s. l.], v. 43, n. 1, Obesity Management in Primary Care, p. 121–135, 2016.
- SOUSA, L. *et al.* Metodologia de Revisão Integrativa da Literatura em Enfermagem. **Revista Investigação Enfermagem**, [s. l.], v. 2, p. 17–26, 2017.
- SOUSA, L. G. O. de *et al.* The effects of diet composition and chronic obesity on muscle growth and function. **Journal of Applied Physiology**, [s. l.], v. 130, n. 1, p. 124–138, 2021.
- STANHOPE, K. L. *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 119, n. 5, p. 1322–1334, 2009.
- STANHOPE, K. L.; SCHWARZ, J.-M.; HAVEL, P. J. Adverse metabolic effects of dietary fructose: results from the recent epidemiological, clinical, and mechanistic studies. **Current Opinion in Lipidology**, [s. l.], v. 24, n. 3, p. 198, 2013.
- STINKENS, R. *et al.* Targeting fatty acid metabolism to improve glucose metabolism. **Obesity Reviews**, [s. l.], v. 16, n. 9, p. 715–757, 2015.
- SUN, Z. *et al.* Crosstalk between Dysfunctional Mitochondria and Proinflammatory Responses during Viral Infections. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 25, n. 17, 2024.

SUZUKI, T. *et al.* Anti-Obesity Effects of Matoa (*Pometia pinnata*) Fruit Peel Powder in High-Fat Diet-Fed Rats. **Molecules**, [s. l.], v. 26, n. 21, p. 6733, 2021.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E.; LIEW, W.-P.-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe?. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, [s. l.], v. 2018, p. 9719584, 2018.

TAPIA, G. *et al.* High fat diet- induced obesity decreases ErbB receptors expression in liver and adipose tissue in C57BL/6 mice. **Revista chilena de nutrición**, [s. l.], v. 51, n. 1, p. 23–31, 2024.

TAREVNIC, R. *et al.* Maternal swimming mitigates liver damage caused by paternal obesity. **Nutrition**, [s. l.], v. 86, p. 111168, 2021.

TCHERNOF, A. *et al.* The Dense LDL Phenotype: Association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity, and hyperinsulinemia in men. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 19, n. 6, p. 629–637, 1996.

TER HORST, K. W.; SERLIE, M. J. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 9, n. 9, p. 981, 2017.

THOMAS, T. *et al.* Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. **Endocrinology**, [s. l.], v. 140, n. 4, p. 1630–1638, 1999.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews. Immunology**, [s. l.], v. 6, n. 10, p. 772–783, 2006.

VERCALSTEREN, E. *et al.* Carbohydrates to Prevent and Treat Obesity in a Murine Model of Diet-Induced Obesity. **Obesity Facts**, [s. l.], v. 14, n. 4, p. 370, 2021.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, stress, and diabetes. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 115, n. 5, p. 1111–1119, 2005.

YANG, J. *et al.* Effects of Long-Term DHA Supplementation and Physical Exercise on Non-Alcoholic Fatty Liver Development in Obese Aged Female Mice. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 501, 2021.

ZHAI, Z. *et al.* Integrated Metagenomics and Metabolomics to Reveal the Effects of Policosanol on Modulating the Gut Microbiota and Lipid Metabolism in Hyperlipidemic C57BL/6 Mice. **Frontiers in Endocrinology**, [s. l.], v. 12, p. 722055, 2021.

ZHANG, J. *et al.* Effect of Chronic Western Diets on Non-Alcoholic Fatty Liver of Male Mice Modifying the PPAR- γ Pathway via miR-27b-5p Regulation. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 22, n. 4, p. 1822, 2021.

ZHOU, Y. P.; GRILL, V. E. Long-term exposure of rat pancreatic islets to fatty acids inhibits glucose-induced insulin secretion and biosynthesis through a glucose fatty acid cycle. **The Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 870–876, 1994.