



**PAULA NOVATO GONDIM**

**EFEITO DA INGESTÃO DE DIFERENTES  
FONTES E CONCENTRAÇÕES DE LIPÍDEOS  
SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS DE  
RATOS *WISTAR* OBESOS**

**LAVRAS - MG**

**2016**

**PAULA NOVATO GONDIM**

**EFEITO DA INGESTÃO DE DIFERENTES FONTES E  
CONCENTRAÇÕES DE LIPÍDEOS SOBRE PARÂMETROS  
METABÓLICOS DE RATOS *WISTAR* OBESOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

Prof. Dr. Luciano José Pereira  
Orientador

Profa. Dra. Priscila Vieira Rosa  
Prof. Dr. Daniel Okamura  
Coorientadores

**LAVRAS - MG  
2016**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Gondim, Paula Novato.

Efeito da ingestão de diferentes fontes e concentrações de lipídeos sobre parâmetros metabólicos de ratos *Wistar* obesos / Paula Novato Gondim. – Lavras : UFLA, 2016.

92 p. : il.

Dissertação(mestrado acadêmico)–Universidade Federal de Lavras, 2016.

Orientador: Luciano José Pereira.

Bibliografia.

1. Dislipidemia. 2. Ácido graxo saturado. 3. Ácido graxo poli-insaturado. 4. Ômega-6. 5. Ômega-3 I. Universidade Federal de Lavras. II. Título.

**PAULA NOVATO GONDIM**

**EFEITO DA INGESTÃO DE DIFERENTES FONTES E  
CONCENTRAÇÕES DE LIPÍDEOS SOBRE PARÂMETROS  
METABÓLICOS DE RATOS *WISTAR* OBESOS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, área de concentração em Ciências Veterinárias, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 23 de março de 2016.

Profa. Dra. Priscila Vieira Rosa      UFLA

Prof. Dr. Raimundo Vicente de Sousa      UFLA

Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva      UFOP

Prof. Dr. Luciano José Pereira  
Orientador

Prof. Dr. Daniel Okamura  
Coorientador

**LAVRAS - MG**

**2016**

*Aos meus pais, Gusmão e Niêde que sempre incetivaram os estudos  
acima de tudo e nunca hesitaram em me auxiliar e amparar em  
qualquer circunstância.*

**DEDICO**



## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por me guiar e facilitar a minha trajetória.

Aos meus pais, José Gusmão Silva Gondim e Niêde Maria Novato Gondim, pela minha criação, educação e índole. Sempre incentivando os estudos e contribuindo para o meu crescimento espiritual.

Aos meus irmãos Hugo Novato Gondim, Túlio Novato Gondim, Carolina Novato Gondim, às minhas cunhadas Luciene Ferreira Gondim e Izabela Moraes Gondim, pelo grande apoio, palavras de incentivo, momentos agradáveis em família e por compreenderem as minhas ausências, em razão dos experimentos, aulas, estudos. Em especial a Caroli, com quem compartilho o lar, a amizade além da nossa imensa irmandade. Sem o seu apoio no dia a dia, nos momentos de tensão e desespero seria tudo mais difícil.

Ao meu namorado Demetrius da Rós Ruy, pelo amor, incentivo, momentos especiais e por compreender a minha dificuldade em conciliar, estudos, família, emprego, plantões e distância.

À Profa. Dra. Stela Márcia Pereira e ao Prof. Dr. Márcio Gilberto Zangerônimo (Coordenador do curso de Pós-Graduação de Medicina Veterinária -UFLA) por “abrirem as portas” da UFLA. Nunca negaram um auxílio, um ato de gentileza ou um ensinamento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luciano José Pereira, que tornou possível o meu mestrado antes mesmo do início! Admiro-o como pessoa e professor e sou grata pelo momento em que me forneceu um projeto. Agradeço eternamente pela orientação, paciência, aprendizado, oportunidade, ajuda e pela confiança, que foi essencial para que eu conduzisse o experimento.

Aos meus coorientadores Profa. Dra. Priscila Vieira Rosa e Prof. Dr. Daniel Okamura pelo projeto e confiança. Sempre estiveram presentes ao longo do experimento auxiliando e orientando. Especialmente à Prof<sup>a</sup>. Priscila que me

apresentou ao complexo mundo dos lipídeos, contribuiu para o meu crescimento intelectual e tornou possível minha afinidade e satisfação em estudar os ácidos graxos.

Às amigadas que extrapolam os limites da universidade: Viviam de Oliveira Silva, Ingrid Edwiges Nunes, Eric Francelino de Andrade, Andressa Ribeiro Veiga Lima, Diana Vilela Azzi, Mila Alvarenga Pinto Nogueira, Natália Oliveira de Moura, Renata Foureaux, Ticiane Vasques Pinheiro. Cada um foi essencial e insubstituível de formas diversas. Os momentos de descontração foram garantidos na presença de vocês! Viviam e Eric, com toda a sabedoria e experiência me conduziram pelo caminho dos acertos; Ingrid e Andressa, além da mão de obra e disponibilidade, agradeço também pela amizade.

Agradeço ainda às pessoas que contribuíram na execução do experimento: Prof. Dr. Rodrigo Ferreira de Moura, Daniel Arrais Biihrer, Larissa Jahanel Rodrigues de Oliveira, Linaena Mericy da Silva Fonseca, Willian César Cortez e equipe do Departamento de Zootecnia.

Aos colegas de trabalho do Laboratório Municipal de Lavras Dr. Hugo de Paiva Teixeira e URPA (Unidade Regional de Pronto Atendimento), principalmente o coordenador Osvaldo Francisco de Lima por facilitar minha conciliação entre o trabalho e o mestrado.

Aos membros da banca Prof. Dr. Raimundo Vicente de Sousa (Chefe do Departamento de Medicina Veterinária-UFLA) a quem tenho grande admiração como pessoa e como excelente professor, além da simpatia e Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva, pela disposição e aceite do convite de imediato, além de representar a tão saudosa Universidade Federal de Ouro Preto.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA), representada pelo Excelentíssimo Reitor Prof. José Roberto Soares Scolforo e ao Departamento de Medicina Veterinária.

Agradeço também aos órgãos de fomento: Capes, CNPq e Fapemig.



“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

## RESUMO GERAL

A obesidade é um problema de saúde pública que atinge proporções epidêmicas. É uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Dentre as suas comorbidades estão as doenças cardiovasculares, o *diabetes mellitus* e as dislipidemias. Nesse sentido, no presente estudo avaliou-se o efeito do consumo de diferentes fontes e concentrações de lipídeos inseridos na dieta, sobre parâmetros metabólicos de ratos *Wistar* previamente induzidos a obesidade por dieta hiperlipídica. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado em esquema fatorial 3x2, com seis repetições por tratamento. Um total de 36 ratos *Wistar* foram alimentados durante 12 semanas com dieta hiperlipídica contendo 20% de banha suína, com o intuito de torná-los metabolicamente obesos. Após esse período, os animais foram divididos em seis grupos e passaram a receber dietas nas concentrações lipídicas de 5% ou 20% de banha suína (BA), óleo de soja (OS) ou óleo de peixe (OP) por 4 semanas. Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (*two way*) seguidos de teste *post hoc* de Tukey ( $p < 0,05$ ). Os grupos que consumiram OP, independente da concentração utilizada, apresentaram menor ganho de peso, assim como menores dosagens séricas de triacilgliceróis (TAG), colesterol total e frações (HDL-c, LDL-c+VLDL-c), atividade de aspartato aminotransferase (AST), índice aterogênico, concentração de gordura na carcaça, índice de Lee e contagem global de leucócitos ( $p < 0,05$ ). Os mesmos parâmetros foram maiores nos grupos que consumiram BA ( $p < 0,05$ ). Apenas nas concentrações de 20% de OP ( $p < 0,05$ ) houve redução dos níveis séricos de glicose, da atividade de alanina aminotransferases (ALT) e de gama glutamiltransferase (GGT) em comparação aos demais grupos de mesmo teor lipídico (20%). Os grupos que consumiram OS apresentaram valores similares ao grupo OP no que se refere ao ganho de peso e reduzidos em relação ao grupo BA ( $p < 0,05$ ). No entanto, os níveis de colesterol total e frações, índice aterogênico, concentração de gordura na carcaça, índice de Lee e contagem global de leucócitos foram semelhantes aos grupos que consumiram BA (aumentados em relação ao grupo OP). Nos demais parâmetros o grupo OS apresentou resultados intermediários aos outros dois tratamentos. A partir das análises obtidas, conclui-se que a ingestão de dieta rica em óleo de peixe foi capaz de modular, positivamente, as alterações metabólicas decorrentes da dieta hiperlipídica contendo 20% de banha.

**Palavras-chave:** Dislipidemia. Ácido graxo saturado. Ácido graxo poli-insaturado. Ômega-6. Ômega-3.

## GENERAL ABSTRACT

Obesity is a public health issue that has reached epidemic proportions. It is a chronic disease characterized by the excessive accumulation of body fat. Among its comorbidities are cardiovascular diseases, diabetes mellitus and dyslipidemia. In this sense, this study evaluated the effect of the consumption of different sources and inserted concentrations of lipids in the diet over metabolic parameters of Wistar rats, previously obesity-induced by high-fat diet. The experimental design was completely randomized in a 3x2 factorial arrangement with six replicates per treatment. A total of 36 Wistar rats were fed high-fat diet containing 20% of lard for 12 weeks, in order to cause metabolic obesity. After this period, the animals were divided into six groups, and fed diets with lipid concentrations of 5% or 20% of lard (BA), soybean oil (OS) or fish oil (OP), for 4 weeks. The data were submitted to analysis of variance (two way) followed by post hoc Tukey test ( $p < 0.05$ ). The groups that consumed OP, regardless of the concentration, showed less weight gain and lower serum levels of triacylglycerol (TAG), total cholesterol and fractions (HDL-c, LDL-c+VLDL-c), aspartate aminotransferase (AST) activity, atherogenic index, concentration of fat in the carcass, Lee index and total leukocyte ( $p < 0.05$ ). The same parameters presented higher values in the group that consumed BA ( $p < 0.05$ ). Only in the concentration of 20% OP ( $p < 0.05$ ) did serum glucose, alanine aminotransferase (ALT) and gamma glutamyl transferase (GGT) activities decrease when compared to the other groups with the same fat content (20%). The groups that consumed OS showed similar values to the OP group regarding weight gain, and reduced values when compared to the BA group ( $p < 0.05$ ). However, total levels of cholesterol and lipoproteins, atherogenic index, concentration of fat in the carcass, Lee index and total leukocyte count were similar in the groups that consumed BA (increased in relation to the OP group). For the remaining parameters, the OS group had intermediate results regarding the other two treatments. With the results obtained, we concluded that the diet intake of fish oil was able to positively modulate metabolic changes resulting from the high-fat diet containing 20% fat.

**Keywords:** Dyslipidemia. Saturated fatty acid. Polyunsaturated fatty acid. Omega-6. Omega-3.

## LISTA DE FIGURAS

### PRIMEIRA PARTE

- Figura 1 Estrutura química dos ácidos graxos  $\alpha$ -linolênico e seus derivados EPA, DHA e ácido linolêico e seu derivado AA.....30

### SEGUNDA PARTE - ARTIGO

- Fig. 1. Representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo.....61
- Fig. 2. A- Parâmetros relativos ao consumo médio diário de alimento (g) e B- variação média do ganho de peso (g) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....65
- Fig. 3. A- Parâmetros relativos a níveis séricos de glicose (mg/dL) e B- triacilgliceróis (mg/dL) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....66
- Fig. 4. A- Parâmetros relativos a níveis séricos de colesterol total (mg/dL), B- índice aterogênico C- fração HDL colesterol (mg/dL) e D- frações LDL+VLDL colesterol (mg/dL) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas. ....67
- Fig. 5. A- Parâmetros relativos ao percentual de gordura presente na carcaça, B- índice de Lee, C- diâmetro ( $\mu\text{m}$ ) dos adipócitos da gordura perirrenal e D- área ( $\mu\text{m}^2$ ) dos adipócitos da gordura perirrenal dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....68

- Fig. 6. A- Parâmetros relativos às atividades enzimáticas de AST (U/L);  
B- ALT (mg/dL) e C- GGT (U/L) dos ratos obesos alimentados  
com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no  
período de 4 semanas. ....69
- Fig. 7. Parâmetros relativos à contagem global de leucócitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )  
dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes  
tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.. ....70

## LISTA DE TABELAS

### SEGUNDA PARTE – ARTIGO

Tabela 1.	Composição da dieta utilizada na indução de obesidade de ratos <i>Wistar</i> no período de 12 semanas e das normolipídicas e hiperlipídicas fornecidas durante o protocolo experimental de 4 semanas.....	60
-----------	---	----

### APÊNDICE A - TABELAS DE ANÁLISE DE VARIÂNCIA

Tabela 1	Análise de variância relativo ao consumo médio diário de alimento dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	81
Tabela 2	Análise de variância relativo à variação média do ganho de peso dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	81
Tabela 3	Análise de variância relativo aos níveis séricos de glicose dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	82
Tabela 4	Análise de variância relativo aos níveis séricos de triacilgliceróis dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	82
Tabela 5	Análise de variância relativo aos níveis séricos de colesterol total dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	83

Tabela 6	Análise de variância relativo ao índice aterogênico dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	83
Tabela 7	Análise de variância relativo aos níveis séricos de HDL colesterol dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	84
Tabela 8	Análise de variância relativo aos níveis séricos de LDL+VLDL colesterol dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	84
Tabela 9	Análise de variância relativo ao peso do fígado dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	85
Tabela 10	Análise de variância relativo ao peso do rim dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	85
Tabela 11	Análise de variância relativo ao peso do coração dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	86
Tabela 12	Análise de variância relativo ao percentual de gordura presente na carcaça dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	86
Tabela 13	Análise de variância relativo ao percentual de proteína presente na carcaça dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	87

Tabela 14	Análise de variância relativo ao índice de Lee dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	87
Tabela 15	Análise de variância relativo ao diâmetro dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	88
Tabela 16	Análise de variância relativo à área dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	88
Tabela 17	Análise de variância relativo à densidade dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.....	89
Tabela 18	Análise de variância relativo à atividade enzimática de AST dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	89
Tabela 19	Análise de variância relativo à atividade enzimática de ALT dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	90
Tabela 20	Análise de variância relativo à atividade enzimática de GGT dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	90
Tabela 21	Análise de variância relativo à concentração sérica de PCR dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	91
Tabela 22	Análise de variância relativo à contagem global de leucócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas .....	91



## LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidônico
AG	Ácidos graxos
AGE	Ácidos graxos essenciais
AGPI	Ácidos graxos poli-insaturados
ALT	Alanina aminotransferase
ARA	Ácido araquidônico
AST	Aspartato aminotransferase
BA	Banha
COX	Cicloxygenase
DCV	Doença cardiovascular
DHA	Ácido docosahexaenóico
EPA	Ácido eicosapentaenóico
GGT	Gama glutamiltransferase
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IRS-1	Substrato do receptor de insulina 1
JNK1	c-Jun N-terminal quinase 1
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LT	Leucotrienos
OP	Óleo de peixe
OS	Óleo de soja
PAF	Fator de ativação plaquetário
PCR	Proteína C reativa
PG	Prostaglandinas
PGI	Prostaciclina

PIB	Produto Interno Bruto
PPAR	Receptores ativados por proliferador de peroxissoma
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SREBP	Proteína ligadora do elemento regulatório de esterol
TAG	Triacilgliceróis
TEF	Termogênese induzida pela dieta
TLR	Receptor <i>toll-like</i>
TNF	Fator de necrose tumoral
TXA	Tromboxanos
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa

## SUMÁRIO

	<b>PRIMEIRA PARTE</b> .....	19
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	21
<b>2.1</b>	<b>Obesidade</b> .....	21
<b>2.1.1</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	21
<b>2.1.2</b>	<b>Etiologia</b> .....	22
<b>2.1.3</b>	<b>Alterações genéticas e endócrinas</b> .....	22
<b>2.1.4</b>	<b>Consequências</b> .....	23
<b>2.2</b>	<b>Modelos para indução de obesidade</b> .....	24
<b>2.2.1</b>	<b>Indução por dieta</b> .....	25
<b>2.3</b>	<b>Ácidos graxos</b> .....	28
<b>2.3.1</b>	<b>Ácidos graxos saturados</b> .....	31
<b>2.3.2</b>	<b>Ácidos graxos poli-insaturados <math>\omega</math>-6</b> .....	32
<b>2.3.3</b>	<b>Ácidos graxos poli-insaturados <math>\omega</math>-3</b> .....	33
<b>2.3.4</b>	<b>Benefícios dos AGPI <math>\omega</math> -3</b> .....	35
<b>2.3.4.1</b>	<b>Doenças cardíacas e cardiovasculares</b> .....	36
<b>2.3.4.2</b>	<b>Inflamação</b> .....	36
<b>2.3.5</b>	<b>Efeitos negativos</b> .....	37
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	39
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
	<b>SEGUNDA PARTE – ARTIGO</b> .....	53
	<b>ARTIGO 1 - EFEITO DA INGESTÃO DE DIETAS COM DIFERENTES FONTES E CONCENTRAÇÕES DE LIPÍDEOS SOBRE PARÂMETROS METABÓLICOS DE RATOS WISTAR OBESOS</b> .....	53
	<b>APÊNDICE A - TABELAS DE ANÁLISE DE VARIÂNCIA ...</b>	81
	<b>ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS</b> .....	93

## PRIMEIRA PARTE

### 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica multifatorial que, nos últimos anos, tornou-se um grave problema de saúde pública que atinge elevadas proporções em humanos e animais, sendo considerada uma pandemia (SWINBURN et al., 2011). Atualmente, esta enfermidade, que pode ser evitada, causa mais mortes do que a desnutrição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015a). Adicionalmente, a obesidade corresponde a um dos maiores problemas econômicos globais. Os custos gerados no sistema de saúde no Brasil corresponde a 2,4% do Produto Interno Bruto (PIB) (DOBBS et al., 2014).

A causa principal do acúmulo excessivo de gordura provém de um desequilíbrio entre a quantidade de calorias ingeridas e gastas (LISSNER; HEITMANN, 1995; LOPES et al., 2004). O consumo excessivo de alimentos altamente palatáveis e ricos em gordura, contribui sobremaneira para o acúmulo lipídico em humanos e animais (GERMAN, 2015; RAUBENHEIMER et al., 2015). Esse acúmulo pode desencadear alterações no organismo como doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus*, resistência insulínica, câncer, infertilidade, síndrome metabólica e desordens músculo-esqueléticas (osteoartrites, risco de fraturas, lesões nas articulações) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015a).

Com o intuito de estudar esse distúrbio, suas possíveis causas e efeitos, modelos experimentais utilizando ratos são bastante empregados, em decorrência da facilidade de manipulação, manutenção e rapidez na obtenção dos resultados. A indução de obesidade, a partir de dieta hiperlipídica, além de ser um modelo simples, assemelha-se à gênese dessa morbidade em humanos e outros animais, gerando disfunções metabólicas e vasculares no organismo

(DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006; ROSINI; SILVA; MORAES, 2012).

Na tentativa de reduzir os custos em saúde, melhorar a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida dos indivíduos, diversos estudos são realizados para prevenir, minimizar e/ou tratar a obesidade. Nesse sentido, uma modificação na composição lipídica da dieta pode ser benéfica (ARANCETA; PÉREZ-RODRIGO, 2012). Hashimoto et al. (2013), ao comparar uma dieta controle de baixa caloria com dietas hiperlipídicas ricas em óleo de peixe, óleo de soja ou banha suína constatou que o perfil de ácidos graxos de cada fonte lipídica influencia de forma distinta na expressão de genes e enzimas. Dietas contendo óleo de peixe são capazes de melhorar a obesidade e suas comorbidades, pois reduzem o peso, a adiposidade, as dislipidemias e a resistência insulínica. Efeitos contrários são obtidos quando há a ingestão de gordura saturada como a banha suína (BARGUT; MANDARIM-DE-LACERDA; AGUILA, 2015). No entanto, é necessária uma melhor compreensão dos efeitos metabólicos dos diferentes ácidos graxos, contidos nas fontes lipídicas das dietas, quando a obesidade já se encontra estabelecida. Além disso, é importante determinar se apenas a qualidade do lipídio inserido promoverá benefícios independente da sua concentração e valor calórico da dieta.

Dessa forma, este estudo visa a comparar o efeito metabólico das diferentes fontes lipídicas, óleo de peixe, óleo de soja e banha suína, nas concentrações de 5% ou 20% quando inseridos na dieta de ratos obesos.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 Obesidade**

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura no organismo (ROMERO et al., 2014) e é uma condição que predispõe a maior morbidade e mortalidade (SMITH; SMITH, 2016). De acordo com os indicadores básicos para a saúde do Brasil, essa enfermidade atinge todos os estratos socioeconômicos, regiões do país e diversas faixas etárias (BRASIL, 2008). Ela é considerada um crescente problema de saúde pública e, atualmente, é reconhecida como uma pandemia (SWINBURN et al., 2011).

#### **2.1.1 Epidemiologia**

Estudos populacionais utilizam como parâmetro na definição de obesidade e sobrepeso, o Índice de Massa Corporal (IMC). Indivíduos com  $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$  são considerados acima do peso e quando atingem valores iguais ou acima de  $30\text{kg/m}^2$  correspondem à obesidade (BRASIL, 2008). Em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos estavam acima do peso, dentre os quais, mais de 600 milhões eram obesos (WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2015a). Nos EUA, mais de um terço dos adultos e 17% dos jovens são obesos (OGDEN et al., 2014). No Brasil, 52,5% dos brasileiros estão acima do peso e 17,9% da população se encontra obesa. (BRASIL, 2014). Nos últimos nove anos, houve um aumento de 23% na frequência do excesso de peso na população brasileira (BRASIL, 2014), e as projeções para 2022 é que a prevalência da obesidade atinja 24,8% (BRASIL, 2011).

Assim como nos humanos, a obesidade em animais, principalmente os de companhia, tende a aumentar (CARCIOFI; JEREMIAS, 2010; LUND et al., 2006; GERMAN et al., 2010). Em ratos, o índice de Lee pode ser utilizado como um indicador do excesso de gordura corporal, calculado a partir da relação entre a raiz cúbica do peso corporal em gramas e o comprimento nasoanal do animal

em centímetros (LEE, 1929). Animais com valores acima de 0,300 são considerados metabolicamente obesos (BERNARDIS; PATTERSON, 1968).

### **2.1.2 Etiologia**

O ganho de peso, de uma forma geral, é uma consequência do desequilíbrio entre o consumo de alimentos palatáveis e altamente energéticos, juntamente com a redução do gasto energético diário (LISSNER; HEITMANN, 1995). Esse consumo elevado de calorias está relacionado à grande oferta de alimentos processados e à facilidade de preparo dos mesmos, em que muitas vezes são encontrados prontos para consumo. Adicionalmente, influências do próprio ambiente e estilo de vida, como o uso de meios de transporte passivos, de eletrodomésticos e eletroeletrônicos que reduzem a energia diária total gasta, predispõe essa disfunção (ROSINI; SILVA; MORAES, 2012). Com relação às principais formas de gasto energético diário, tem-se: a taxa metabólica basal, a termogênese induzida pela dieta (TEF) e a prática de atividade física (SCHUTZ, 1995). O efeito térmico dos alimentos pode variar de acordo com a composição da dieta. A proteína é o nutriente que possui maior TEF, seguido do carboidrato e, por último, a gordura. Ou seja, a gordura é facilmente armazenada e perde-se, na digestão e absorção, em média apenas de 0% a 4% do valor calórico total ingerido; já com o carboidrato 5% a 10% e proteína perde-se cerca de 20% a 30% de energia (HERMSDORFF et al., 2003).

### **2.1.3 Alterações genéticas e endócrinas**

Existem também algumas alterações genéticas que podem estar relacionadas à obesidade, mas considera-se que estas contribuem apenas com pequena parcela dessa morbidade e, geralmente, estão associadas às influências do meio ambiente para serem expressas (ROSINI; SILVA; MORAES, 2012).

Ademais, a exposição a algumas substâncias químicas denominadas obesogênicas como pesticidas, poluição, tabaco também está associada com a

etiologia da obesidade. São consideradas desreguladores endócrinos e podem predispor alguns indivíduos a ganhar peso, principalmente quando expostos precocemente, mesmo limitando a quantidade de ingestão calórica e aumentando a atividade física (HEINDEL; NEWBOLD; SCHUG, 2015). Tais substâncias provocam alterações endócrinas, atuando, principalmente, em receptores ativados por proliferador de peroxissoma  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), que funcionam como fatores de transcrição que regulam a expressão de genes envolvidos na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007). Na indução de obesidade, o PPAR- $\gamma$  altera células tronco mesenquimais, a fim de favorecer a adipogênese, promovem a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. O PPAR- $\gamma$  pode também mimetizar ou bloquear a ação de hormônios, interferir com os seus receptores e alterar o metabolismo de lipídeos (HEINDEL; NEWBOLD; SCHUG, 2015).

Outros receptores nucleares, como as proteínas ligadoras do elemento regulatório de esterol (SREBP) também podem ser estimulados favorecendo a obesidade. Ácidos graxos e seus derivados eicosanoides provenientes da dieta são ligantes naturais de tais receptores. Além disso, o perfil lipídico da dieta consumida pode agir modulando enzimas do organismo como a lipase hormônio sensível, carnitina palmitoiltransferase, acil-Coa oxidase favorecendo a lipólise ou a lipase lipoproteica, ácido graxo sintase, acetil-Coa carboxilase induzindo a lipogênese (NAKATANI et al., 2003). Em geral, os ácidos graxos saturados e os insaturados da família  $\omega$ -6 são lipogênicos e os da família  $\omega$ -3 lipolíticos (HASHIMOTO et al., 2013).

#### **2.1.4 Consequências**

A obesidade pode estar associada a diversas condições debilitantes que afetam a qualidade de vida, como problemas respiratórios, músculo-esqueléticos, dermatológicos, distúrbios menstruais, osteoartrite, esterilidade e



impotência nos homens. Adicionalmente, a obesidade pode contribuir para o desenvolvimento de comorbidades como doenças cardiovasculares e hepáticas, dislipidemia, aterosclerose, resistência insulínica (em que maiores concentrações de insulina são necessárias para a manutenção da normoglicemia), diabetes tipo 2, dislipidemias e hipertensão (BRASIL, 2008; NASCIMENTO et al., 2008).

Um estudo realizado por Field et al. (2001), onde homens e mulheres com sobrepeso foram avaliados durante um período de 10 anos, observou-se que o risco de desenvolver doenças crônicas como *diabetes mellitus*, cálculos biliares, hipertensão, doença cardíaca, câncer e acidente vascular cerebral aumenta com a gravidade do excesso de peso. Assim como em humanos, o acúmulo de tecido adiposo e alterações metabólicas envolvidas interferem no desempenho da produção animal (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA, 2002). O'hara, Båge e Holtenius (2015) concluíram que a obesidade em vacas pode estar relacionada com distúrbios de saúde e fertilidade e gerar baixo rendimento de leite.

## **2.2 Modelos para indução de obesidade**

Modelos animais são utilizados largamente em estudos de obesidade e são considerados ferramentas importantes para estudos metabólicos *in vivo*. A facilidade de manipulação e obtenção de respostas rápidas das disfunções fisiológicas induzidas, auxiliam no entendimento da fisiopatologia da obesidade e possibilita o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento (DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006; ROSINI; SILVA; MORAES, 2012).

Em estudos experimentais, diversas metodologias são utilizadas para a indução de obesidade e a escolha da forma mais adequada dependerá do objetivo de cada estudo. Dentre os modelos utilizados, os genéticos são importantes para avaliar as causas e efeitos da obesidade, no entanto a extrapolação para humanos

e outros animais é limitada, visto que a obesidade é multifatorial e está relacionada com a interação com o meio ambiente, o qual define a expressão fenotípica (BARSH; FAROOQI; O'RAHILLY, 2000; DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006). Já, a indução de obesidade por dieta, além da facilidade representa a grande parcela desse tipo de estudo (GILBERT; FU; LIU, 2011; MARTIRE et al., 2013).

### **2.2.1 Indução por dieta**

A administração de dieta hipercalórica é o modelo mais simples de indução de obesidade. Possivelmente, o que mais se assemelha à gênese dessa morbidade em humanos e outros animais, pois reflete com mais precisão a condição de obesidade, gerando disfunções metabólicas e vasculares no organismo (DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006; HASHIMOTO et al., 2013).

Diferentes dietas hipercalóricas são utilizadas nessa indução, com teor energético variando entre 3,7 Kcal/g a 5,4 Kcal/g (DIEMEN; TRINDADE; TRINDADE, 2006). Diversos fatores podem influenciar, desde o tipo de animal a ser utilizado e sua idade, a quantidade de calorias ingeridas na dieta, a fonte de energia utilizada, assim como o tempo do experimento em que esse alimento é fornecido (ROSINI; SILVA; MORAES, 2012). A fim de auxiliar em estudos, seja para o tratamento ou até mesmo para a prevenção de algum distúrbio, o conhecimento do tipo de dieta e sua atuação no metabolismo se faz necessário.

As dietas de cafeteria, são constituídas por um elevado teor de carboidratos (HIGA et al., 2014). Elas podem ser compostas por ingredientes como batata frita, amendoim, chocolate, biscoito, leite condensado, dentre outros alimentos que melhoram a palatabilidade da dieta e induzem a hiperfagia voluntária. O consumo precoce e frequente desse tipo de alimento pode induzir padrões alimentares que promovem o consumo excessivo durante a vida adulta

(MARTIRE et al., 2013). A dieta de cafeteria promove hiperfagia, hipertrofia dos adipócitos, hiperglicemia, resistência insulínica precoce e está relacionada com os maus hábitos alimentares (HIGA et al., 2014). No entanto, a falta de controle exato dos nutrientes consumidos torna-se um limitante do uso dessa dieta em determinadas pesquisas.

Estudos demonstram que alimentos hiperlipídicos, contendo ácidos graxos (AG) saturados de cadeia longa, são mais eficazes no acúmulo de tecido adiposo e disfunções lipídicas. Gilbert, Fu e Liu (2011) utilizaram uma dieta com 35% (5,2Kcal/g) de banha suína e obtiveram animais com peso maior em relação ao grupo controle, apesar do menor consumo, possivelmente, em decorrência da maior densidade calórica da dieta. Além disso, o perfil lipídico também foi influenciado pela dieta. A gordura é considerada o macronutriente fundamental causador de disfunções lipídicas (SPOSITO et al., 2007). Podem ser adicionados nessas dietas, banha suína e outros AG saturados que, em excesso, podem causar aumento do colesterol, incluindo a lipoproteína de baixa densidade (LDL) que é considerado um fator de risco para doenças cardiovasculares (FEILLET-COUDRAY et al., 2013).

Outro estudo como o de Nascimento et al. (2008) que administraram uma dieta rica em gordura (com 4,6 Kcal/g) em ratos *Wistar* durante 14 semanas, houve animais com peso 1,15 vezes maiores comparados ao controle, assim como valores elevados de glicemia e triacilglicerídeos.

A dieta hiperlipídica desencadeia um desajuste metabólico associado à obesidade. O aumento da gordura visceral inicia um processo inflamatório em que macrófagos ativados são recrutados pelo tecido adiposo e liberam citocinas na corrente sanguínea. A IL-6 (interleucina-6) é uma citocina capaz de ativar proteínas JNK1 (c-Jun N-terminal quinase 1) que, por sua vez, inibe a função do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), gerando resistência insulínica e podendo desencadear o *diabetes mellitus* tipo 2 (HIROSUMI et al., 2002;

SABIO et al., 2008; YE, 2009). Conseqüentemente, a lipólise no tecido adiposo será ativada a fim de fornecer AG como substrato energético. O aumento de AG livres no plasma induz lesões hepáticas, musculares e resistência insulínica no pâncreas, em razão da lipotoxicidade (KAHN; HULL; UTZSCHNEIDER, 2006).

O tecido adiposo é o único especializado em armazenar lipídeos sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). Por isso, o acúmulo de lipídeos em outros tecidos é considerado patológico. Quando acumulados nos hepatócitos, os lipídeos podem ocasionar a doença hepática gordurosa não alcoólica (NAFLD) e esteato-hepatite não alcoólica (NASH) (NEUSCHWANDER-TETRI; CALDWELL, 2003).

Elevados níveis de colesterol LDL circulantes modificados, provenientes das dietas hiperlipídicas, podem ser depositados nas paredes do endotélio vascular lesionado e inflamado, formando juntamente com o tecido conjuntivo e fibroso placas de ateroma (ROCHA; LIBBY, 2009). Nessa região, há o acúmulo de células espumosas, constituídas por infiltrado de macrófagos e gotículas de gordura (colesterol e ésteres de colesterol) provenientes da circulação (KUSTERER et al, 1999; LINTON; FAZIO, 2003). Um processo inflamatório crônico é desencadeado e a aterosclerose é estabelecida, podendo levar a doenças cardiovasculares e vasocerebrais (LINTON; FAZIO, 2003; ROCHA; LIBBY, 2009). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2012, 37% das mortes no mundo corresponderam a doenças cardiovasculares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015b).

Essas dietas também são capazes de induzir um processo inflamatório no hipotálamo, levando a um quadro de resistência central à ação dos hormônios leptina e insulina que, por consequência, leva à hiperfagia, redução do gasto energético e obesidade (THALER; SCHWARTZ, 2010). Além disso, pesquisas demonstram que o consumo e a procura de alimentos palatáveis estão

relacionados com o sistema de recompensa opióide e dopaminérgico (ONG; MUHLHAUSLER, 2011; VUCETIC et al., 2010).

O aumento da secreção hepática de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) tem sido associado à intensificação das dislipidemias. A superexpressão de PPAR- $\gamma$  nos hepatócitos aumenta a expressão da proteína de membrana CD36, a qual facilita o transporte de AG e, conseqüentemente, leva ao aumento da absorção e em menor parte da secreção de AG pelo fígado, culminando na esteatose hepática (INOUE et al., 2005; KOONEN et al., 2007).

No entanto, diferentes fontes lipídicas atuarão de formas variadas no metabolismo, por isso a necessidade em se conhecer a atuação dos ácidos graxos contidos nas dietas hiperlipídicas.

### **2.3 Ácidos graxos**

Os lipídeos contidos nas dietas fornecem os ácidos graxos que podem influenciar no metabolismo do organismo assim como a composição lipídica tecidual.

Os ácido graxos (AG) em geral, são estocados esterificados no tecido adiposo na forma de triacilgliceróis (TAG) e perfazem a fonte mais rica em energia do organismo (AHIMA; FLIER, 2000). Enquanto a oxidação de carboidratos fornece 4 Kcal/g, a gordura fornece 9 Kcal/g (FONSECA-ALANIZ et al., 2006). São ácidos carboxílicos que podem ser classificados como saturados ou insaturados (monoinsaturados ou poli-insaturados) de acordo com o número de duplas ligações ao longo da cadeia carbônica.

Alguns AG chamados de ácidos graxos essenciais (AGE), não são sintetizados endogenamente pelos mamíferos, necessitando, portanto, serem fornecidos pela dieta. Em decorrência da ausência de enzimas dessaturases  $\Delta$ -12 e  $\Delta$ -15 os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) de cadeia curta - como os ácidos linoleico ( $\omega$ -6, 18:2) e  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3, 18:3) - não podem ser

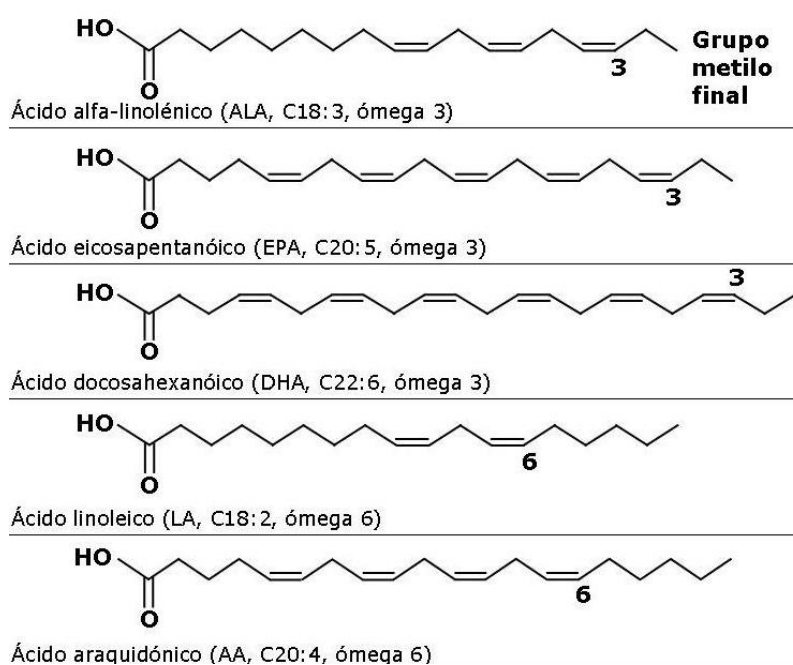
produzidos (TURCHINI; TORSTENSEN; NG, 2009). Esses ácidos são denominados  $\omega$ -6 ou  $\omega$ -3, de acordo com a posição da primeira dupla ligação a partir do radical metila. E a nomenclatura simplificada 18:2 para o ácido linoleico e 18:3 para o ácido  $\alpha$ -linolênico, representa o número de carbonos presente na estrutura química (18) e o número de insaturações presente na cadeia carbônica (2 ou 3) (DAVIDSON; CANTRILL, 1985). Ademais, os ácidos linoleico e  $\alpha$ -linolênico são os substratos para a formação dos AGPI de cadeia longa das famílias  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3, respectivamente (Figura 1) que são incorporados como fosfolipídeos de membrana e sua deficiência pode influenciar nas características físico-químicas da mesma (SARDESAI, 1992). Essas alterações incluem atraso do crescimento, problemas relacionados à reprodução, podendo inclusive levar à morte (SARGENT et al., 2002). Quando a ingestão de AGE é insuficiente, inicia-se um processo de substituição destes pelos AG oleico e palmitoleico, que são dessaturados e alongados formando derivados eicosatrienoicos. A relação trienos: tetraenos no plasma é considerada um marcador da deficiência de AGE, uma vez que, em uma alimentação adequada, a proporção de tetraenos é maior (SARDESAI, 1992).

Além disso, a fluidez das membranas celulares está relacionada com a proporção entre ácidos graxos saturados e insaturados. A estrutura dos AG insaturados promove uma conformação flexível, por isso existem membranas celulares ricas em DHA, como o cérebro e a retina, em razão da necessidade de constante reorganização da conformação celular (GLENCROSS, 2009). Os AGPI também possuem propriedades funcionais relacionadas com as proteínas de membrana, como na regulação de receptores e transportadores e na interação com enzimas (TOCHER, 1995).

São denominados AGPI de cadeia longa, os que possuem cadeia carbônica com, no mínimo, 20 carbonos (C20) e com três ou mais instaurações (HARRIS, 1997). Dentre eles estão incluídas as principais formas

biologicamente ativas dos AGE linoleico e  $\alpha$ -linolênico: ácido eicosapentaenóico (EPA, C20:5  $\omega$ -3), ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6  $\omega$ -3) e ácido araquidônico (AA, C20:4  $\omega$ -6) representados na Figura 1 (SARGENT et al., 2002; TOCHER, 2003, 2010).

Figura 1 Estrutura química dos ácidos graxos  $\alpha$ -linolênico e seus derivados EPA, DHA e ácido linoléico e seu derivado AA



Fonte: European Food Information Council (2008).

As variações na composição estrutural dos AG, como o grau de saturação quanto o tamanho da cadeia, podem interferir de formas diferentes sobre o perfil lipídico tecidual e o metabolismo dos lipídeos (CABALLERO et al., 2002; CARCIOFI; JEREMIAS, 2010; LOMBARDO; CHICCO, 2006). Sendo assim, a influência do perfil de ácidos graxos das fontes lipídicas inseridas na dieta é importante de ser pesquisado com o intuito de se obter as

respectivas alterações e benefícios metabólicos produzidos no organismo, a fim de minimizar os efeitos gerados pela obesidade.

### **2.3.1 Ácidos graxos saturados**

As gorduras animais são fontes ricas de AG saturados (FEILLET-COUDRAY et al., 2013). Estes apresentam-se no estado sólido em temperatura ambiente quando a cadeia carbônica possui 10 ou mais átomos de carbono. Entre os mais comumente encontrados na alimentação estão: os ácidos palmítico, láurico, mirístico e esteárico (XAVIER et al., 2013).

A banha suína é fonte de ácido palmítico e esteárico. De acordo com os estudos de Jurgonski, Juskiewicz e Zdunczyk (2014) em ratos *Wistar*, dietas ricas em AG saturados são mais obesogênicas e fornecem uma menor saciedade, necessitando de um maior consumo comparadas às dietas com AGPI. Uma alimentação que contém elevadas concentrações desses lipídeos pode desencadear dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão, doenças cardiovasculares dentre outras comorbidades relacionadas à obesidade (JURGOŃSKI; JUŚKIEWICZ; ZDUŃCZYK, 2014).

O controle do apetite e a termogênese podem ser desregulados a partir do consumo dos alimentos ricos em AG saturados de cadeia longa. Isso ocorre porque citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) são secretadas pela microglia, uma vez que esses lipídeos podem se ligar a receptores (TLR2 e TLR4) (MILANSKI et al., 2009).

Distúrbios tromboembólicos e aumento de pressão arterial estão associados ao aumento de colesterol e triacilgliceróis uma vez que, a partir da peroxidação lipídica, há aumento de ânions superóxido que, conseqüentemente, diminuem a produção de óxido nítrico, vasodilatador liberado pelo endotélio vascular, diminuindo, assim, o relaxamento endotelial (KUSTERER et al., 1999).



Diferentemente dos AG saturados, os AGPI essenciais  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 são capazes de fornecer substâncias biologicamente ativas que mantêm o equilíbrio homeostático do organismo (HARRIS, 1997; SAMPATH; NTAMBI, 2005).

### 2.3.2 Ácidos graxos poli-insaturados $\omega$ -6

O ácido graxo essencial linoleico (C18:2) da família  $\omega$ -6, pode ser encontrado, principalmente, nos óleos vegetais como o óleo de soja, milho e girassol (HASHIMOTO et al., 2013). Esse AGPI é o precursor do AA (20:4  $\omega$ -6) o qual é biossintetizado em humanos e em algumas espécies de peixes. Esse processo ocorre, principalmente, no fígado (NORAMBUENA et al., 2013).

O AGPI  $\omega$ -6 é liberado dos fosfolipídeos de membrana pelas enzimas fosfolipases e a partir do AA são sintetizados os eicosanóides, por meio de duas vias. Na via das cicloxigenases (COX), são produzidos os prostanóides da série 2: prostaciclina  $I_2$  (PGI<sub>2</sub>), prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e pela via das lipoxigenases são sintetizados os leucotrienos da série 4 (LTA<sub>4</sub>) (MARTIN et al., 2006).

O TXA<sub>2</sub> é considerado um potente vasoconstritor na circulação sistêmica e ativador de plaquetas (YALCIN; AYDIN, 2011). Ele se encontra em homeostase na circulação com a PGI<sub>2</sub>, o qual possui efeitos contrários. As PGE<sub>2</sub> são sintetizadas por várias células do organismo, atuam de forma autócrina e parácrina, causam uma maior permeabilidade capilar e são quimiotáticas (ASTUDILLO et al., 2012). Por sua vez, o LTA<sub>4</sub> é ativador de neutrófilos, um agente quimiotático para os leucócitos (CZARNETZKI; GRABBE; MARDIN, 2014) induz a liberação de enzimas lisossomais, acelera a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), aumenta a permeabilidade vascular e conduz à produção de citocinas inflamatórias como a TNF- $\alpha$ , interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e IL-6 a partir dos macrófagos (ASTUDILLO et al, 2012; NEEDLEMAN et al., 1986).

Esses eicosanóides apresentam propriedades pró-inflamatórias quando formados em excesso. No entanto, a sua deficiência pode levar a uma redução na responsividade aos processos antigênicos. Apesar desse importante papel, o  $\omega$ -6 atua favorecendo a lipogênese. Um importante representante da série  $\omega$ -6 corresponde ao óleo de soja, correspondendo a 51 % do total de AG desse óleo (TABELA..., 2011). Entretanto, como a maioria dos óleos vegetais é pobre em ácidos graxos da série  $\omega$ -3 (CABALLERO et al., 2002).

### 2.3.3 Ácidos graxos poli-insaturados $\omega$ -3

As principais fontes do AGPI da família  $\omega$ -3 são os fitoplânctons, animais marinhos e linhaça. A partir do precursor ácido  $\alpha$ -linolênico (C18:3) os AG altamente insaturados, ácidos eicosapentaenoico - EPA ( $\omega$ -3, 20:5) e docosaexaenoico - DHA ( $\omega$ -3, 22:6) podem ser sintetizados pelos fitoplânctons, que constituem a base da cadeia alimentar nos oceanos. Mamíferos e algumas espécies de peixes também possuem essa capacidade, a partir do alongamento (aumento do número de carbonos) por enzimas alongases e dessaturação (aumento do número de insaturações) por enzimas dessaturases, presentes no fígado (ANGELIS, 2001; NAKAMURA; NARA, 2004; TAPIERO et al., 2002).

Na literatura é bem estabelecido que os peixes são fontes ricas em  $\omega$ -3 na nutrição humana e animal (HARRIS, 1997; HASHIMOTO et al., 2013; WEITZ et al., 2010). O óleo de peixe tem sido utilizado na aquicultura e na alimentação de aves e suínos (TOCHER, 2015). Os peixes de águas frias, como o salmão, sardinha, cavala e truta, geralmente apresentam quantidades maiores de EPA e DHA que os peixes de água doce. Isso ocorre, em razão da grande quantidade desses ácidos graxos presentes no fitoplâncton, que fornece a sua distribuição ao longo da cadeia alimentar marinha. Embora o organismo humano seja capaz de produzir EPA e DHA a partir dos ácidos  $\alpha$ -linolênico, essa síntese é afetada por diversos fatores fisiológicos, por isso o consumo direto de

alimentos que contêm esses AGPI, como concentrados de óleo de peixe, reflete uma maior eficácia na ação destes no metabolismo (CATERINA, 2011).

O óleo de peixe possui proporções substanciais de AGPI  $\omega$ -3 e tem demonstrado efeitos benéficos reduzindo as taxas de triacilgliceróis, colesterol total, HDL-c, VLDL-c, LDL-c, proteínas totais, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), GGT (gama glutamiltransferase) entre outras alterações metabólicas comuns na obesidade. Além disso, Shapiro et al. (2011) demonstraram que a presença de EPA e DHA contidas no óleo de peixe, previnem ou reduzem a progressão de esteatose hepática. Harris, Connor e McMurry (1983) ao comparar dieta rica em óleo de salmão e óleo vegetal durante 4 semanas, encontrou redução nos níveis de triacilgliceróis, colesterol total, LDL colesterol e VLDL colesterol na dieta rica em salmão. O óleo vegetal foi capaz de reduzir apenas o colesterol total.

Uma outra fonte de  $\omega$ -3 é a linhaça, cujo óleo contém 53% de ácido  $\alpha$ -linolênico, no entanto apenas 6% é convertido em EPA e DHA (BURDGE, 2006).

Diversas estratégias são utilizadas para o tratamento da obesidade, incluindo dietas de baixa caloria (JOHANSSON; NEOVIUS; HEMMINGSSON, 2014), aumento da atividade física (SALLIS et al., 2012), terapia medicamentosa (VICKERS et al., 2014), utilização de  $\beta$ -glucanos (ANDRADE et al., 2015), e cirurgia bariátrica (SCHAUER et al., 2012). No entanto, deve-se objetivar não apenas a perda de peso, mas também o controle da dislipidemia e redução do risco cardiovascular.

Buscando minimizar os efeitos provocados pela obesidade, principalmente quando induzida por uma alimentação hipercalórica, pesquisas com o  $\omega$ -3 são promissoras. Desde 1972, com os trabalhos de Bang e Dyerberg, em que os autores correlacionaram o tipo de dieta dos esquimós da Groenlândia com reduzidas ocorrências de doenças cardiovasculares, diabetes e aterosclerose,

diversos estudos em humanos e animais foram realizados e demonstram que os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI)  $\omega$ -3 possuem efeitos hipolipidêmicos e modulam o metabolismo a fim de reverter ou prevenir a resistência insulínica (LOMBARDO; CHICCO, 2006; LONDERO et al., 2013). A dieta suplementada com ômega 3 reduz os níveis de triacilgliceróis no plasma e ácidos graxos livres em animais (ASSIS et al., 2012). Esses óleos também foram capazes de prevenir ou atenuar a dislipidemia, a lipotoxicidade e a resistência insulínica, contribuindo na redução da morbimortalidade por doenças metabólicas e crônicas relacionadas como doenças cardiovasculares e aterosclerose (LONDERO et al., 2013; HARRIS, 1997; HASHIMOTO et al., 2013).

O  $\omega$ -3 da dieta também pode influenciar diminuindo a capacidade lipogênica dos tecidos, reduzindo a massa corporal de gordura. Esses AGPI são ligantes dos receptores nucleares PPAR (receptor ativado por proliferador de peroxissoma) e SREBP (proteína ligadora do elemento regulatório de esterol) que atuam na expressão gênica. Ao agir ativando PPAR $\alpha$ , enzimas relacionadas à oxidação de ácidos graxos são induzidas, favorecendo a lipólise (ANDRADE; CARMO, 2006). De forma complementar, a transcrição de genes que codificam enzimas lipogênicas como ácido graxo sintase e acetil-Coa carboxilase será bloqueada a partir da inibição de SREBP1 (NAKATANI et al., 2003). Ademais, o DHA demonstrou ser capaz de atuar tanto na hiperplasia quanto na hipertrofia de adipócitos ao inibir a diferenciação e induzir a apoptose dos mesmos. Ao contrário, os ácidos graxos saturados induzem a adipogênese, por meio de ativação do PPAR- $\gamma$  (KIM et al., 2006).

#### **2.3.4 Benefícios dos AGPI $\omega$ -3**

Os ácidos graxos  $\omega$ -3, os quais contem um elevado grau de insaturações em sua cadeia carbônica, podem proporcionar efeitos benéficos no organismo

decorrentes do seu consumo. A presença dos AGPI EPA e DHA nos alimentos são os principais responsáveis pelos benefícios.

#### **2.3.4.1 Doenças cardíacas e cardiovasculares**

Dentre os benefícios no consumo de AGPI  $\omega$ -3, pode-se destacar a redução dos fatores de risco para doenças cardiovasculares, principalmente, em razão de seu efeito lipolítico (CATERINA, 2011). O  $\omega$ -3 promove uma redução nos níveis de triacilgliceróis, por meio da modulação na secreção de VLDL (WEITZ et al., 2010), como também atenua o processo inflamatório, contribuindo, dessa forma, na redução do risco de aterosclerose (LOMBARDO; CHICCO, 2006). Adicionalmente, a redução de  $TXA_2$  gerado por esse tipo de lipídeo, atenua a agregação plaquetária (MAYER et al., 2002). Os efeitos hipotrigliceridêmicos e hipocolesterolêmicos se devem à redução da atividade de enzimas hepáticas relacionadas com a síntese de TAG e oxidação de AG. Dentre elas, pode-se destacar a ácido graxo sintase, a glicose-6-fosfato desidrogenase, a acetil-Coa carboxilase (IRITANI et al., 1998), a carnitina palmitoil transferase (YOSHIDA et al., 1999) e a enzima málica (BUCKLEY; HOWE, 2010). Baseado em tais efeitos, recomenda-se a ingestão de 500 mg/dia de EPA e DHA para a redução do risco de DCV ou 1 g/dia para a prevenção em pacientes com DCV estabelecida (ARANCETA; PÉREZ-RODRIGO, 2012; GEBAUER et al., 2006).

#### **2.3.4.2 Inflamação**

O efeito anti-inflamatório do  $\omega$ -3 está relacionado com a diminuição da produção de eicosanóides sintetizados a partir do AA. A enzima  $\Delta$ 6 dessaturase é considerada a etapa limitante por ser compartilhada na síntese de EPA e ARA, a partir dos respectivos substratos ácido  $\alpha$ -linolênico e linoleico (ANDRADE; CARMO, 2006). Essa enzima tem maior afinidade por ácidos graxos  $\omega$ -3 (HENDERSON; TOCHER, 1987), levando à maior formação de EPA em

relação ao ARA, quando o ácido  $\alpha$ -linolênico está presente em maiores concentrações no organismo (ZHENG et al., 2009). A alteração das proporções de EPA e ARA no organismo pode ocasionar diferentes respostas (SIMOPOULOS, 2008). Quando quantidades significativas de EPA está presente, a formação dos mediadores inflamatórios eicosanoides a partir de enzimas lipoxigenases e COX: PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> e LTA<sub>4</sub>, é reduzida, favorecendo a síntese de prostanóides da série 3 e leucotrienos da série 5, que possuem um menor potencial inflamatório.

Outro mecanismo regulatório demonstra que por via lipoxigenases EPA e DHA também são precursores de outros inibidores da COX-2, as resolvinas E e D, respectivamente, e o DHA origina maresinas e protectinas. Estes são mediadores pró-resolução que atenuam a resposta inflamatória e induzem um retorno à homeostase (SERHAN; PETASIS, 2011; WEYLANDT et al., 2012).

Considera-se a proporção de 5:1, a mais adequada de  $\omega$ -6: $\omega$ -3, para que ambos tenham seu melhor aproveitamento pelo organismo (ANDRADE; CARMO, 2006; MARSZALEK; LODISH, 2005). No entanto, em situações específicas como na atenuação de inflamações pré-estabelecidas, doses maiores de  $\omega$ -3 (3 g/dia) são necessárias para que seu efeito seja similar a um medicamento anti-inflamatório (CALDER, 2007).

### **2.3.5 Efeitos negativos**

Os principais efeitos insatisfatórios do consumo excessivo de  $\omega$ -3 estão relacionados à sua oxidação, imunossupressão e efeitos antitrombóticos (GARRIDO et al., 1989; MAYER et al., 2002; SHAHAR et al., 1993; TSUDUKI et al., 2011; WEITZ et al., 2010).

Com relação à oxidação lipídica, ela pode ocorrer no organismo, por meio do estresse oxidativo. As membranas celulares são suscetíveis à ação das espécies reativas de oxigênio (ROS) (TAKAHATA et al., 1998). Os AGPI são

os mais afetados por conterem múltiplas duplas ligações entre as quais se encontram os grupos metileno (-CH<sub>2</sub>-) que possuem hidrogénios particularmente reativos. O consumo excessivo de AGPI com reduzidos antioxidantes que atuem endogenamente (GARRIDO et al., 1989) pode desencadear uma hiperperoxidação fosfolipídica, afetando a estrutura e na permeabilidade das membranas celulares (TSUDUKI et al., 2011).

A fim de evitar a oxidação lipídica endógena, faz-se necessária a suplementação de antioxidantes bioativos como a vitamina E. Essas substâncias protegem os lipídeos das membranas contra o ataque dos radicais livres, pois são capazes de neutralizá-los e ainda assim permanecerem inertes (NIKI, 2014).

Ainda com relação aos efeitos indesejáveis, o consumo em excesso de  $\omega$ -3 desloca a produção de eicosanóides para a série 3 e 5 causando a imunossupressão. Esse desequilíbrio desencadeia uma redução de TXA<sub>2</sub> e PAF (fator de ativação plaquetário) causando efeitos antitrombóticos (MAYER et al., 2002; WEITZ et al., 2010). Nesse caso, a relação  $\omega$ -6: $\omega$ -3 torna-se importante para manter um equilíbrio na produção de eicosanóides (ANDRADE; CARMO, 2006).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em virtude dos fatos mencionados, a banha suína, por ser rica em ácido graxo saturado de cadeia longa, pode contribuir no desencadeamento da obesidade e suas comorbidades. Seu consumo está relacionado com o aumento de peso, da gordura corporal, da dislipidemia, resistência insulínica predispondo ao *diabetes mellitus* e doenças cardiovasculares. Já, o consumo de óleo de soja, apesar de conter ácidos graxos poli-insaturados da família  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3, também pode estar relacionado ao ganho de peso e alterações metabólicas.

Em contrapartida, o óleo de peixe, quando suplementado na dieta, é um recurso promissor para reverter os danos causados pela obesidade. Dentre os muitos efeitos benéficos, os AGPI, EPA e DHA podem contribuir para a redução do processo inflamatório, diminuição do acúmulo de lipídeos no fígado e tecido adiposo e na redução da aterosclerose e doenças cardiovasculares, a partir do restabelecimento do perfil lipídico. Diante disso, faz-se necessária uma melhor compreensão dos reais benefícios do ômega-3 comparado aos demais tipos de AG comumente empregados nas dietas.





## REFERÊNCIAS

AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, New York, v. 11, n. 8, p. 327-332, Oct. 2000.

ANDRADE, E. F. et al. Effect of beta-glucans in the control of blood glucose levels of diabetic patients: a systematic review. **Nutrición Hospitalaria**, Madrid, v. 31, n. 1, p. 170-177, Jan. 2015.

ANDRADE, P. M. M.; CARMO, M. G. T. Ácidos graxos n-3: um link entre eicosanóides, inflamação e imunidade. **Revista de Metabolismo e Nutrição**, Porto Alegre, v. 8, n. 3, p. 135-143, jul. 2006.

ANGELIS, R. C. Novos conceitos em nutrição: reflexões a respeito do elo dieta e saúde. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 269-271, out. 2001.

ARANCETA, J.; PÉREZ-RODRIGO, C. Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: a systematic review. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 107, n. S2, p. S8-S22, June 2012.

ASSIS, A. M. et al.  $\Omega$ 3-Polyunsaturated fatty acids prevent lipoperoxidation, modulate antioxidant enzymes, and reduce lipid content but do not alter glycogen metabolism in the livers of diabetic rats fed on a high fat thermolyzed diet. **Molecular and Cellular Biochemistry**, The Hague, v. 361, n. 1-2, p. 151-160, Feb. 2012.

ASTUDILLO, A. M. et al. Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**, Amsterdam, v. 1821, n. 2, p. 249-256, Feb. 2012.

BANG, H. O.; DYERBERG, J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast eskimos. **Acta Medica Scandinavica**, Stockholm, v. 192, n. 1-6, p. 85-94, July/Aug. 1972.

BARGUT, T. C. L.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. A high-fish-oil diet prevents adiposity and modulates white adipose tissue inflammation pathways in mice. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 26, n. 9, p. 960-969, Sept. 2015.

BARSH, G. S.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. Genetics of body-weight regulation. **Nature**, London, v. 404, n. 6778, p. 644-651, Apr. 2000.

BERNARDIS, L. L.; PATTERSON, B. D. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **Journal of Endocrinology**, Bristol, v. 40, n. 4, p. 527-528, Apr. 1968.

BRASIL. Organização Panamericana de Saúde. **Indicadores básicos de saúde no Brasil: conceitos e aplicações**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2008. 349 p.

BUCKLEY, J. D.; HOWE, P. R. C. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. **Nutrients**, Basel, v. 2, n. 12, p. 1212-1230, Dec. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: MS, 2011. 160 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: MS, 2014. 164 p.

BURDGE, G. C. Metabolism of alpha-linolenic acid in humans. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, Edinburgh, v. 75, n. 3, p. 161-168, Sept. 2006.

CABALLERO, M. J. et al. Impact of different dietary lipid sources on growth, lipid digestibility, tissue fatty acid composition and histology of rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. **Aquaculture**, Amsterdam, v. 214, n. 1-4, p. 253-271, Nov. 2002.

CALDER, P. C. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, Edinburgh, v. 77, n. 5, p. 327-335, Nov. 2007.

CARCIOFI, A. C.; JEREMIAS, J. T. Progresso científico sobre nutrição de animais de companhia na primeira década do século XXI. **Revista Brasileira de Zootecnia**, São Paulo, v. 39, p. 35-41, jul. 2010.

CATERINA, R. n-3 Fatty acids in cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 25, p. 2439-2450, June 2011.

CZARNETZKI, B. M.; GRABBE, J.; MARDIN, M. **Production of lipoxygenase products of arachidonic acid by isolated human epidermal**. London: Editora Butterworth, 2014. 195 p.

DAVIDSON, B. C.; CANTRILL, R. C. Fatty acid nomenclature. **South African Medical Journal**, Cape Town, v. 67, p. 633-634, 1985.

DIEMEN, V. V.; TRINDADE, E. N.; TRINDADE, M. R. M. Experimental model to induce obesity in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 21, n. 6, p. 425-429, dez. 2006.

DOBBS, R. et al. **Overcoming obesity: an initial economic analysis**. London: McKinsey Global Institute, 2014. 120 p.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **Embrapa gado de leite sistema de produção, 4**. São Carlos: Embrapa, 2002. Disponível em: <<http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/LeiteSudeste/alimentacao/lactacao.html>>. Acesso em: 14 mar. 2015.

EUROPEAN FOOD INFORMATION COUNCIL. **Food today: a importância dos ácidos gordos ômega 3 e ômega 6**. [S.l.]: EUFIC, 2008. Disponível em: <<http://www.eufic.org/article/pt/nutricao/gorduras/artid/importancia-dos-acido-gordos-omega-3-e-omega-6/>>. Acesso em: 14 mar. 2015.

FEILLET-COUDRAY, C. et al. Effects of long-term administration of saturated and n-3 fatty acid-rich diets on lipid utilisation and oxidative stress in rat liver and muscle tissues. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 110, n. 10, p. 1789-1802, Nov. 2013.

FIELD, A. E. et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 161, n. 13, p. 1581-1586, July 2001.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 216-229, abr. 2006.

GARRIDO, A. et al. Ingestion of high doses of fish oil increases the susceptibility of cellular membranes to the induction of oxidative stress. **Lipids**, Germany, v. 24, n. 9, p. 833-835, Sept. 1989.

GEBAUER, S. K. et al. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 83, n. 6, p. 1526-1535, June 2006. Suplemento.

GERMAN, A. J. et al. Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. **The Veterinary Journal**, London, v. 185, n. 1, p. 4-9, July 2010.

GERMAN, A. J. Style over substance: what can parenting styles tell us about ownership styles and obesity in companion animals? **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 113, n. 1, p. 72-77, Jan. 2015. Suplemento.

GILBERT, E. R.; FU, Z.; LIU, D. Development of a nongenetic mouse model of type 2 diabetes. **Experimental Diabetes Research**, New York, v. 2011, p. 1-12, Nov. 2011.

GLENCROSS, B. D. Exploring the nutritional demand for essential fatty acids by aquaculture species. **Reviews in Aquaculture**, Richmond, v. 1, n. 2, p. 71-124, June 2009.

HARRIS, W. S. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 65, n. 5, p. 1645-1654, May 1997. Suplemento.

HARRIS, W. S.; CONNOR, W. E.; MCMURRY, M. P. The comparative reductions of the plasma lipids and lipoproteins by dietary polyunsaturated fats: salmon oil versus vegetable oils. **Metabolism**, New York, v. 32, n. 2, p. 179-184, Feb. 1983.

HASHIMOTO, Y. et al. Three dissimilar high fat diets differentially regulate lipid and glucose metabolism in obesity-resistant Slc: Wistar/ST rats. **Lipids**, Germany, v. 48, n. 8, p. 803-815, Aug. 2013.

HEINDEL, J. J.; NEWBOLD, R.; SCHUG, T. T. Endocrine disruptors and obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 11, n. 11, p. 653-661, Sept. 2015.

HENDERSON, R. J.; TOCHER, D. R. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. **Progress in Lipid Research**, Oxford, v. 26, n. 4, p. 281-347, Apr. 1987.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Termogênese induzida pela dieta: uma revisão sobre seu papel no balanço energético e no controle de peso. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 37-41, 2003.

HIGA, T. S. et al. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, Madison, v. 6, n. 1, p. 47-54, Mar. 2014.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, London, v. 420, n. 6913, p. 333-336, Nov. 2002.

INOUE, M. et al. Increased expression of PPAR $\gamma$  in high fat diet-induced liver steatosis in mice. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, New York, v. 336, n. 1, p. 215-222, Oct. 2005.

IRITANI, N. et al. Lipogenic enzyme gene expression is quickly suppressed in rats by a small amount of exogenous polyunsaturated fatty acids. **The Journal of Nutrition**, United States, v. 128, n. 6, p. 967-972, June 1998.

JOHANSSON, K.; NEOVIUS, M.; HEMMINGSSON, E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 99, n. 1, p. 14-23, Jan. 2014.

JURGOŃSKI, A.; JUŚKIEWICZ, J.; ZDUŃCZYK, Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. **Nutrients**, Basel, v. 6, n. 2, p. 616-626, Feb. 2014.

KAHN, S. E.; HULL, R. L.; UTZSCHNEIDER, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. **Nature**, London, v. 444, n. 7121, p. 840-846, Dec. 2006.

KIM, H. K. et al. Docosahexaenoic acid inhibits adipocyte differentiation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes. **The Journal of nutrition**, United States, v. 136, n. 12, p. 2965-2969, Dec. 2006.

KOONEN, D. P. Y. et al. Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. **Diabetes**, New York, v. 56, n. 12, p. 2863-2871, Dec. 2007.

KUSTERER, K. et al. Chronic selective hypertriglyceridemia impairs endothelium-dependent vasodilatation in rats. **Cardiovascular Research**, London, v. 42, n. 3, p. 783-793, June 1999.

LEE, M. O. Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, Washington, v. 89, n.1, p. 24-33, June 1929.

LINTON, M. F.; FAZIO, S. Macrophages, inflammation, and atherosclerosis. **International Journal of Obesity**, v. 27, p. 35-40, 2003. Suplemento.

LISSNER, L.; HEITMANN, B. L. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 49, n. 2, p. 79-90, Feb. 1995.

LOMBARDO, Y. B.; CHICCO, A. G. Effects of dietary polyunsaturated n-3 fatty acids on dyslipidemia and insulin resistance in rodents and humans. A review. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, Stoneham, v. 17, n. 1, p. 1-13, Jan. 2006.

LONDERO, L. G. et al. Dietary n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids modify phosphoenolpyruvate carboxykinase activity and lipid synthesis from glucose in adipose tissue of rats fed a high-sucrose diet. **Cell Biochemistry and Function**, Guildford, v. 31, n. 8, p. 636-642, Dec. 2013.

LOPES, I. M. et al. Genetics of obesity. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, jul./set. 2004.

LUND, E. M. et al. Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. **International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, Newtown, v. 4, n. 2, p. 177-186, 2006.

MARSZALEK, J. R.; LODISH, H. F. Docosahexaenoic acid, fatty acid-interacting proteins, and neuronal function: breastmilk and fish are good for you. **Annual Review Cell and Developmental Biology**, Palo Alto, v. 21, p. 663-657, Nov. 2005.

MARTIN, C. A. et al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 6, p. 761-770, nov./dez. 2006.

MARTIRE, S. I. et al. Altered feeding patterns in rats exposed to a palatable cafeteria diet: increased snacking and its implications for development of obesity. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n. 4, p. e60407, Apr. 2013.

MAYER, K. et al.  $\omega$ -3 Fatty acids suppress monocyte adhesion to human endothelial cells: role of endothelial PAF generation. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v. 283, n. 2, p. 811-818, Aug. 2002.

MILANSKI, M. et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. **The Journal of Neuroscience**, Baltimore, v. 29, n. 2, p. 359-370, Jan. 2009.

NAKAMURA, M. T.; NARA T. Y. Structure, function and dietary regulation of delta-6, delta-5 and delta-9 desaturases. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 24, p. 345-376, July 2004.

NAKATANI, T. et al. A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver relationship to anti-obesity. **Journal of Lipid Research**, Memphis, v. 44, n. 2, p. 369-379, Feb. 2003.

NASCIMENTO, A. F. et al. A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and co-morbidities in Wistar rats. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 6, p. 968-974, ago. 2008.

NEEDLEMAN, P. et al. Arachidonic acid metabolism. **Annual Review of Biochemistry**, Palo Alto, v. 55, n. 1, p. 69-102, July 1986.

NEUSCHWANDER-TETRI, B. A.; CALDWELL, S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology**, Baltimore, v. 37, n. 5, p. 1202-1219, May 2003.

NIKI, E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. **Free Radical Biology and Medicine**, New York, v. 66, p. 3-12, Jan. 2014.



NORAMBUENA, F. et al. Dietary modulation of arachidonic acid metabolism in senegalese sole (*Solea Senegalensis*) broodstock reared in captivity.

**Aquaculture**, Amsterdam, v. 372, p. 80-88, Jan. 2013.

OGDEN, C. L. et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. **Jama**, Chicago, v. 311, n. 8, p. 806-814, Feb. 2014.

O'HARA, L. A.; BÅGE, R.; HOLTENIUS, K. Impaired insulin sensitivity and reduced fertility in obese dairy cows. **Acta Veterinaria Scandinavica**, Copenhagen, v. 57, n. 1, p. 11, Sept. 2015.

ONG, Z. Y.; MUHLHAUSLER, B. S. Maternal “junk-food” feeding of rat dams alters food choices and development of the mesolimbic reward pathway in the offspring. **The FASEB Journal**, Bethesda, v. 25, n. 7, p. 2167-2179, July 2011.

RAUBENHEIMER, D. et al. Nutritional ecology of obesity: from humans to companion animals. **British Journal of Nutrition**, Cambridge, v. 113, n. 1, p. 26-39, Jan. 2015. Suplemento.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nature Reviews Cardiology**, London, v. 6, n. 6, p. 399-409, June 2009.

ROMERO, M. M. et al. Treatment of rats with a self-selected hyperlipidic diet, increases the lipid content of the main adipose tissue sites in a proportion similar to that of the lipids in the rest of organs and tissues. **Plos One**, San Francisco, v. 9, n. 3, p. e90995, Mar. 2014.

ROSINI, T. C.; SILVA, A. S. R.; MORAES, C. Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 3, p. 383-387, maio/jun. 2012.

SABIO, G. et al. A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. **Science**, New York, v. 322, n. 5907, p. 1539-1543, Dec. 2008.

SALLIS, J. F. et al. Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. **Circulation**, Dallas, v. 125, n. 5, p. 729-737, Feb. 2012.

SAMPATH, H.; NTAMBI, J. M. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. **Annual Review of Nutrition**, Palo Alto, v. 25, p. 317-340, July 2005.

SARDESAI, V. M. The essential fatty acids. **Nutrition in Clinical Practice**, Baltimore, v. 7, n. 4, p. 179-186, Aug. 1992.

SARGENT, J. R. et al. The lipids. **Fish Nutrition**, San Diego, v. 3, p. 181-257, 2002.

SCHAUER, P. R. et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 366, n. 17, p. 1567-1576, Apr. 2012.

SCHUTZ Y. Macronutrients and energy balance in obesity. **Metabolism**, New York, v. 44, n. 3, p. 7-11, Sept. 1995.

SERHAN, C. N.; PETASIS, N. A. Resolvins and protectins in inflammation resolution. **Chemical Reviews**, Easton, v. 111, n. 10, p. 5922-5943, July 2011.

SHAHAR, E. et al. Associations of fish intake and dietary n-3 polyunsaturated fatty acids with a hypocoagulable profile. The atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v. 13, n. 8, p. 1205-1212, Aug. 1993.

SHAPIRO, H. et al. The therapeutic potential of long-chain omega-3 fatty acids in nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical Nutrition**, Edinburgh, v. 30, n. 1, p. 6-19, Feb. 2011.

SIMOPOULOS, A. P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. **Experimental Biology and Medicine**, Maywood, v. 233, n. 6, p. 674-688, June 2008.

SMITH, K. B., SMITH, M. S. Obesity statistics. **Primary Care: clinics in office practice**, Philadelphia, v. 43, n. 1, p. 121-135, Jan. 2016.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 88, n. 1, p. 2-19, abr. 2007.

SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, London, v. 378, n. 9793, p. 804-814, Aug. 2011.

TABELA brasileira de composição de alimentos. 4. ed. rev. e ampl. Campinas: NEPAUNICAMP, 2011.

TAKAHATA, K. et al. The benefits and risks of n-3 polyunsaturated fatty acids. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, Tokyo, v. 62, n. 11, p. 2079-2085, Nov. 1998.

TAPIERO, H. et al. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, New York v. 56, n. 5, p. 215-222, July 2002.

TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 526-533, jun. 2007.

THALER, J. P.; SCHWARTZ, M. W. Minireview: Inflammation and obesity pathogenesis: the hypothalamus heats up. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 151, n. 9, p. 4109-4115, Sept. 2010.

TOCHER, D. R. Glycerophospholipid metabolism. **Biochemistry and Molecular Biology of Fishes**, Washington, v. 4, n. 2, p. 119-157, 1995.

TOCHER, D. R. Metabolism and functions of lipids and fatty acids in teleost fish. **Reviews in Fisheries Science**, Scotland, v.11, p.107-184, June 2003.

TOCHER, D. R. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and aquaculture in perspective. **Aquaculture**, Amsterdam, v. 449, p. 94-107, Dec. 2015.

TOCHER, D. R., Fatty acid requirements in ontogeny of marine and freshwater fish. **Aquaculture**, Amsterdam, v. 41, n. 5, p. 717-732, Apr. 2010.

TSUDUKI, T. et al. Long-term intake of fish oil increases oxidative stress and decreases lifespan in senescence-accelerated mice. **Nutrition**, Burbank, v. 27, n. 3, p. 334-337, Mar. 2011.

TURCHINI, G. M.; TORSTENSEN, B. E.; NG, W. K. Fish oil replacement in finfish nutrition. **Reviews in Aquaculture**, Richmod, v. 1, n. 1, p. 10-57, Mar. 2009.

VICKERS, S. P. et al. Combination of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin with orlistat or sibutramine further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats fed a cafeteria diet.

**Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: targets and therapy**, New Zealand, v. 7, p. 265-275, July 2014.

VUCETIC, Z. et al. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. **Endocrinology**, Los Angeles v. 151, n. 10, p. 4756-4764, Oct. 2010.

WEITZ, D. et al. Fish oil for the treatment of cardiovascular disease. **Cardiology Reviews**, Baltimore, v. 18, n. 5, p. 258–263, Sept. 2010.

WEYLANDT, K. H. et al. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvin and protectin formation. **Prostaglandins and Other Lipid Mediators**, New York v. 97, n. 3, p. 73-82, Mar. 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CDVs). **Fact Sheet**, [S.l.], n. 311, Jan. 2015b. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>. Acesso em: 05 nov. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight. **Fact Sheet**, [S.l.], n. 311, Jan. 2015a. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 05 nov. 2015.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, n. 4, p. 1-20, out. 2013.

YALCIN, M.; AYDIN, C. The role of the central arachidonic acid–thromboxane A 2 cascade in cardiovascular regulation during hemorrhagic shock in rats. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, Edinburgh, v. 85, n. 2, p. 61-66, Aug. 2011.

YE, J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. **International Journal of Obesity**, London, v. 33, n. 1, p. 54-66, Jan. 2009.

YOSHIDA, H. et al. Effect of dietary seal and fish oils on triacylglycerol metabolism in rats. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, Tokyo, v. 45, n. 4, p. 411-421, Aug. 1999.

ZHENG, X. et al. Physiological roles of fatty acyl desaturases and elongases in marine fish: characterisation of cDNAs of fatty acyl  $\Delta 6$  desaturase and elov15 elongase of cobia (*Rachycentron canadum*). **Aquaculture**, Amsterdam, v. 290, n. 1, p. 122-131, May 2009.



**SEGUNDA PARTE – ARTIGO**

**ARTIGO 1 - EFEITO DA INGESTÃO DE DIETAS COM DIFERENTES  
FONTES E CONCENTRAÇÕES DE LIPÍDEOS SOBRE PARÂMETROS  
METABÓLICOS DE RATOS *WISTAR* OBESOS**

**(VERSÃO PRELIMINAR)**

**Este artigo foi redigido de acordo com as normas para submissão na revista  
*British Journal of Nutrition.***

**Efeito da ingestão de diferentes fontes e concentrações de lipídeos sobre  
parâmetros metabólicos de ratos *Wistar* obesos**

Paula Novato Gondim<sup>1</sup>, Priscila Vieira Rosa<sup>2</sup>, Daniel Okamura<sup>2</sup>, Viviam de  
Oliveira Silva<sup>1</sup>, Eric Francelino de Andrade<sup>1</sup>, Daniel Arrais Biihrer<sup>1</sup>, Luciano  
José Pereira<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> *Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil.*

<sup>2</sup> *Departamento de Zootecnia, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil.*

<sup>3\*</sup> *Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras, Lavras, Minas Gerais, Brasil.*

*Caixa Postal 3037 – Campus Universitário – Lavras, Minas Gerais, Brasil  
e-mail: lucianojosepereira@dcs.ufla.br*

## RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública que atinge proporções epidêmicas. É uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal. Dentre as suas comorbidades estão as doenças cardiovasculares, o *diabetes mellitus* e as dislipidemias. Nesse sentido, no presente estudo avaliou-se o efeito do consumo de diferentes fontes e concentrações de lipídeos inseridos na dieta, sobre parâmetros metabólicos de ratos *Wistar* previamente induzidos a obesidade por dieta hiperlipídica. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado em esquema fatorial 3x2, com seis repetições por tratamento. Um total de 36 ratos *Wistar* foram alimentados durante 12 semanas com dieta hiperlipídica contendo 20% de banha suína, com o intuito de torná-los metabolicamente obesos. Após esse período, os animais foram divididos em seis grupos e passaram a receber dietas nas concentrações lipídicas de 5% ou 20% de banha suína (BA), óleo de soja (OS) ou óleo de peixe (OP) por 4 semanas. Os dados obtidos foram submetidos à análise de variância (*two way*) seguidos de teste *post hoc* de Tukey ( $p < 0,05$ ). Os grupos que consumiram OP, independente da concentração utilizada, apresentaram menor ganho de peso, assim como menores dosagens séricas de triacilgliceróis (TAG), colesterol total e frações (HDL-c, LDL-c+VLDL-c), atividade de aspartato aminotransferase (AST), índice aterogênico, concentração de gordura na carcaça, índice de Lee e contagem global de leucócitos ( $p < 0,05$ ). Os mesmos parâmetros foram maiores nos grupos que consumiram BA ( $p < 0,05$ ). Apenas nas concentrações de 20% de OP ( $p < 0,05$ ) houve redução dos níveis séricos de glicose, da atividade de alanina aminotransferases (ALT) e de gama glutamiltransferase (GGT) em comparação aos demais grupos de mesmo teor lipídico (20%). Os grupos que consumiram OS apresentaram valores similares ao grupo OP no que se refere ao ganho de peso e reduzidos em relação ao grupo BA ( $p < 0,05$ ). No entanto, os níveis de colesterol total e frações, índice aterogênico, concentração de gordura na carcaça, índice de Lee e contagem global de leucócitos foram semelhantes aos grupos que consumiram BA (aumentados em relação ao grupo OP). Nos demais parâmetros o grupo OS apresentou resultados intermediários aos outros dois tratamentos. A partir das análises obtidas, conclui-se que a ingestão de dieta rica em óleo de peixe foi capaz de modular, positivamente, as alterações metabólicas decorrentes da dieta hiperlipídica contendo 20% de banha.

Palavras-chave: Dislipidemia. Ácido graxo saturado. Ácido graxo poli-insaturado. Ômega-6. Ômega-3.



## INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma doença crônica <sup>(1)</sup>, de etiologia multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no organismo <sup>(2)</sup>. A prevalência da obesidade atinge proporções epidêmicas em diversos países, sendo considerada uma pandemia além de um grave problema de saúde pública <sup>(3)</sup>. Em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos estavam acima do peso, dentre os quais, mais de 600 milhões eram obesos <sup>(2)</sup>. No Brasil, 52,5% dos brasileiros estão acima do peso e 17,9% da população se encontra obesa <sup>(4)</sup>. As projeções para 2022 são de que a prevalência da obesidade atinja 24,8% <sup>(5)</sup>. Assim como nos humanos, a obesidade em animais, principalmente os de companhia, tende a aumentar <sup>(6-8)</sup>.

A causa principal do acúmulo excessivo de gordura provém de um desequilíbrio entre a quantidade de calorias ingeridas e gastas <sup>(9)</sup>. Essa disfunção é um importante fator de risco no desenvolvimento de comorbidades de elevada morbidade e mortalidade como doenças cardiovasculares, resistência insulínica, dislipidemia, esteatose hepática, *diabetes mellitus*, síndrome metabólica <sup>(2)</sup>, câncer de cólon, próstata e mamas e desordens músculo-esqueléticas (osteoartrites, risco de fraturas, lesões nas articulações) e inflamatórias <sup>(10)</sup> que reduzem a qualidade de vida e aumentam os custos em saúde.

Há evidências de que a obesidade pode estar relacionada com a composição lipídica da dieta. As dietas consideradas ocidentais refletem esse quadro, uma vez que grandes quantidades de ácidos graxos (AG) saturados são consumidos assim como uma elevada proporção  $\omega$ -6: $\omega$ -3 <sup>(10,11)</sup>. Alimentos, como a banha suína, ricos em AG saturados de cadeia longa, podem contribuir para o acúmulo de lipídeos no organismo e dislipidemias <sup>(12,13)</sup>. Por outro lado, o consumo de dietas ricas em ácidos graxos insaturados podem reduzir essas alterações <sup>(14,15)</sup>. Dentre estes, destacam-se os ácidos graxos poli-insaturados

(AGPI)  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 representados pelo ácidos graxos essenciais (AGE) e seus coprodutos. Os óleos vegetais, como o óleo de soja, são fontes ricas em AGPI representados pela família  $\omega$ -6 (ácidos linoleico e araquidônico-AA) <sup>(16)</sup> e os peixes de águas frias apresentam os AGPI  $\omega$ -3 (ácidos  $\alpha$ -linolênico, eicosapentaenóico-EPA e docosahexaenóico-DHA) e em maiores concentrações nos óleos de peixe <sup>(17)</sup>.

Esses AGE não podem ser produzidos no organismo de animais em decorrência da ausência de enzimas alongases e dessaturases específicas <sup>(18)</sup>. Dessa forma necessitam ser obtidos pela dieta. Além de constituírem as membranas plasmáticas, desempenham papel fundamental na homeostase do organismo. O ácido linoleico é precursor do AA, essencial na formação de eicosanóides pró-inflamatórios do organismo, já o ácido  $\alpha$ -linolênico dá origem ao EPA e DHA, necessários nas células da retina, cérebro, além de sintetizar mediadores com menor potencial inflamatório <sup>(19)</sup>.

Adicionalmente aos efeitos supracitados, estudos demonstram o efeito lipogênico do  $\omega$ -6 e lipolítico do  $\omega$ -3 <sup>(16,20)</sup>. Este último, possui a capacidade em reduzir a resistência insulínica <sup>(21)</sup>, os processos inflamatórios como artrites <sup>(10)</sup>, o risco de doença cardiovascular como a aterosclerose e as dislipidemias envolvendo os níveis de triacilgliceróis, colesterol total e VLDL <sup>(14,22,23)</sup>.

É fundamental uma melhor compreensão dos efeitos metabólicos dos ácidos graxos contidos nos lipídeos das dietas ingeridas no dia a dia, quando a obesidade já se encontra estabelecida. Experimentos relacionados, usualmente adicionam as fontes lipídicas a serem estudadas à dieta padrão, e no atual estudo houve a substituição total do lipídeo da dieta a fim de se obter o resultado inerente a essa fonte, sem interferentes.

Visando a necessidade de avaliar se a quantidade e qualidade do conteúdo lipídico da dieta podem alterar as disfunções metabólicas decorrentes da obesidade, este estudo objetivou comparar o efeito da ingestão de diferentes

fontes de ácidos graxos (banha, óleo de soja e óleo de peixe) inseridos na dieta em concentrações de 5% ou 20% sobre essas alterações.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, em um arranjo fatorial (3x2), constituído por três lipídeos diferentes inseridos na dieta (banha, óleo de soja e óleo de peixe) em duas concentrações, 5% (dieta normolipídica) e 20% (dieta hiperlipídica), compondo seis tratamentos avaliados com seis repetições cada um.

### **Animais**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Lavras (UFLA), sob o protocolo número 042/15. Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com as normas edificadas pelo Conselho Nacional de Controle em Experimentação Animal (CONCEA – SBCAL).

Um total de 36 ratos machos adultos jovens (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem *Wistar*, foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Lavras (UFLA). Os animais apresentavam-se em estado hígido, com peso inicial de aproximadamente  $134,8\text{g} \pm 14,4\text{g}$ . Os ratos foram acomodados em caixas coletivas de polipropileno e mantidos sob condições ideais preconizadas para a espécie (temperatura de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , umidade  $45 \pm 15\%$  e com ciclos claro/escuro de 12/12 horas) por todo o período experimental.

Foram fornecidas água e dieta *ad libitum* durante todo o período experimental. O consumo de água e alimento foi avaliado diariamente e o peso corporal mensurado semanalmente.

## Indução de obesidade

Inicialmente, os animais foram divididos aleatoriamente em grupos contendo seis animais por caixa e aclimatados durante uma semana. Os animais foram então submetidos a um período de 12 semanas recebendo uma dieta de indução contendo 20% de banha suína. Esse procedimento foi realizado com o intuito de induzir obesidade nos animais, conforme previamente descrito por Araújo et al <sup>(24)</sup> (Tabela 1). As dietas foram adaptadas e formuladas a partir da AIN-93 <sup>(25)</sup>.

A adição de 2% de óleo de soja na composição da dieta foi necessária a fim de prevenir uma deficiência de ácidos graxos essenciais nos animais.

**Tabela 1.** Composição da dieta utilizada na indução de obesidade de ratos *Wistar* no período de 12 semanas e das normolipídicas e hiperlipídicas fornecidas durante o protocolo experimental de 4 semanas

Ingredientes	Indução	Normolipídica (%)			Hiperlipídica (%)		
		BA	OS	OP	BA	OS	OP
		5%	5%	5%	20%	20%	20%
Amido de milho + Açúcar	40,0	55,0	55,0	55,0	40,0	40,0	40,0
Farelo de soja (48% PB)	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6
Caseína	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Celulose	5,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Banha*	20,0	5,0	-	-	20,0	-	-
Óleo de Soja**	2,0	-	5,0	-	-	20,0	-
Óleo de Peixe	-	-	-	5,0	-	-	20,0
Mix mineral	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Mix vitamínico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Colina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Metionina	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
BHT	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Vit E	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
<b>Total (%)</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>
Proteína Bruta	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1	21,1
ED Kcal/g	4,4	3,6	3,6	3,6	4,4	4,4	4,4
Extrato Etéreo	22,1	5,1	5,1	5,1	20,1	20,1	20,1
Fibra Bruta	5,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
Fósforo	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Cálcio	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
<b>Composição de AG</b>	a	a	b	c	a	b	c
Σ SFA	8,3	2,0	0,8	1,2	8,0	3,3	4,7
18:2 n-6	3,0	0,6	2,9	0,4	1,9	11,2	1,3
18:3 n-3	0,09	-	0,2	0,08	-	0,9	0,3
20:5 n-3	-	-	-	0,4	-	-	1,5
22:6 n-3	-	-	-	0,5	-	-	1,9

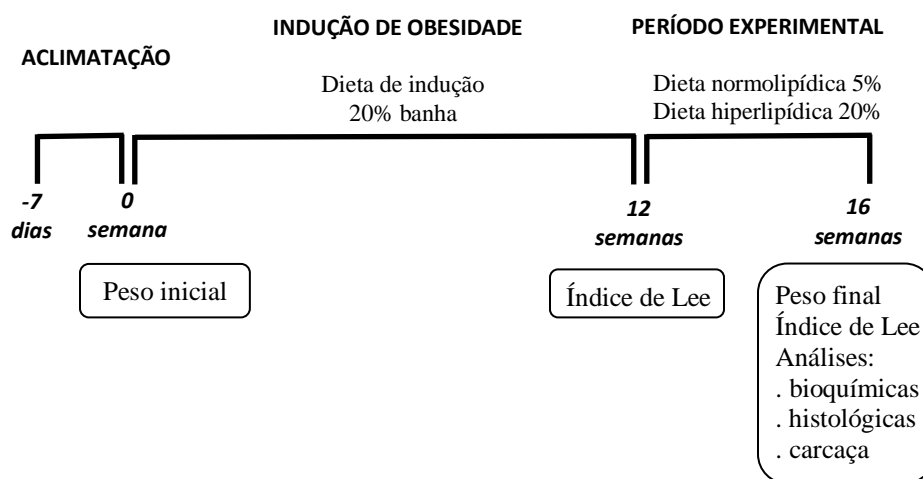
-: valores ausentes; \* Banha refinada (Sadia<sup>®</sup>); \*\* Cargill<sup>®</sup>, São Paulo, SP, Brasil; BHT: Butilhidroxitolueno; AG: ácidos graxos; SFA: ácidos graxos saturados; a: valores calculados <sup>(26)</sup>; b: valores calculados <sup>(27)</sup>; c: valores calculados <sup>(28)</sup>.

Todos os ingredientes foram misturados, confeccionados na forma de pellets e mantidos congelados. A dieta foi fornecida diariamente em temperatura ambiente.

Ao final da indução do período supracitado o índice de Lee foi obtido a partir da raiz cúbica do peso em gramas sobre o comprimento naso-anal em centímetros para constatar a obesidade (definida por valores superiores a 0,300) <sup>(29,30)</sup>.

### Período experimental

Após confirmada a obesidade, os ratos foram redistribuídos aleatoriamente em seis grupos experimentais compostos por seis animais em cada um. Os grupos foram formados de acordo com a composição (banha, óleo de soja ou óleo de peixe) e o percentual lipídico (5% ou 20%) da dieta oferecida (Tabela 1). As dietas foram fornecidas durante quatro semanas (Fig. 1). O óleo de peixe correspondeu à espécie de salmão e foi adquirido de uma indústria comercial. As dietas foram preparadas semanalmente para minimizar a oxidação das fontes lipídicas utilizadas. A representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo se encontra na Figura 1.



**Fig. 1.** Representação esquemática do delineamento experimental ao longo do tempo.

## Eutanásia e coleta de amostras

Ao final do período experimental foi obtido o peso dos ratos para o cálculo do índice de Lee, ganho de peso (diferença entre o peso final e inicial) e consumo médio diário de alimento por grupo.

Após jejum de oito horas, os animais foram eutanasiados por punção cardíaca sob anestesia (Tiopental sódico 50 mg/kg - via intraperitoneal). Amostras de sangue foram coletadas para as análises bioquímicas. O sangue total foi utilizado para análise de leucograma através do analisador automático hematológico SDH-20 (Labtest Diagnóstica S/A<sup>®</sup>, Lagoa Santa, MG, Brasil). O soro foi utilizado para análise dos seguintes parâmetros bioquímicos: glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, triacilgliceróis, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), gamaglutamiltransferase (GGT) e proteína C reativa (PCR), por meio de kits comerciais colorimétricos específicos (Labtest Diagnóstica S/A<sup>®</sup>, Lagoa Santa, MG, Brasil). As amostras de soro foram analisadas em equipamento automático Labmax 240 (Labtest Diagnóstica S/A<sup>®</sup>, Lagoa Santa, MG, Brasil) seguindo as instruções de cada ensaio. Os níveis das frações LDL-colesterol + VLDL-colesterol de cada animal, foram obtidos através da seguinte equação: LDL-c + VLDL-c = colesterol total – HDL-c<sup>(31)</sup>. O índice aterogênico foi calculado de acordo com a relação (VLDL-c + LDL-c)/HDL-c<sup>(32)</sup>.

Após a coleta sanguínea, os animais foram submetidos à abertura da cavidade torácica e abdominal para exposição dos órgãos internos. Foram então coletados e pesados o coração, fígado e rim direito. A massa relativa de cada órgão foi calculada em relação ao peso da carcaça limpa (peso do órgão/peso da carcaça limpa)<sup>(33)</sup>.

## Análises histológicas

Para as análises histológicas foi coletado tecido adiposo epididimário, fixado em formaldeído 10% tamponado e processado rotineiramente para confecção de lâminas histológicas, com cortes em parafina de 3 micrômetros de espessura, coradas com hematoxilina e eosina e montadas com meio resinoso Entellan® (Merck Millipore, Darmstadt, Alemanha).

As análises histomorfométricas foram realizadas através de microscopia óptica empregando-se um sistema de captura e análise de imagens, constituído por microscópio binocular Olympus CX31 (Olympus Optical do Brasil Ltda, São Paulo, SP) com câmera acoplada (SC30 CMOS Color Camera for Light Microscopy, Olympus Optical do Brasil Ltda, São Paulo, SP). As mensurações foram feitas utilizando-se o software Image-Pro® Express (Targetware Informática do Brasil Ltda, Água Branca, SP).

## Morfometria de adipócitos

No tecido adiposo epididimário, os seguintes parâmetros foram avaliados: diâmetro, a partir da mensuração da menor distância entre duas extremidades da célula <sup>(34)</sup>; área a partir da delimitação da mesma; densidade, utilizando-se um quadrado de área conhecida sobreposto a determinados campos das imagens capturadas. A análise da densidade de adipócitos (número de adipócitos por unidade de área de tecido) foi realizada conforme previamente descrito <sup>(35)</sup>.

Todas as mensurações histológicas foram realizadas através de avaliação cega, por um único avaliador treinado.



### Avaliação dos parâmetros corporais

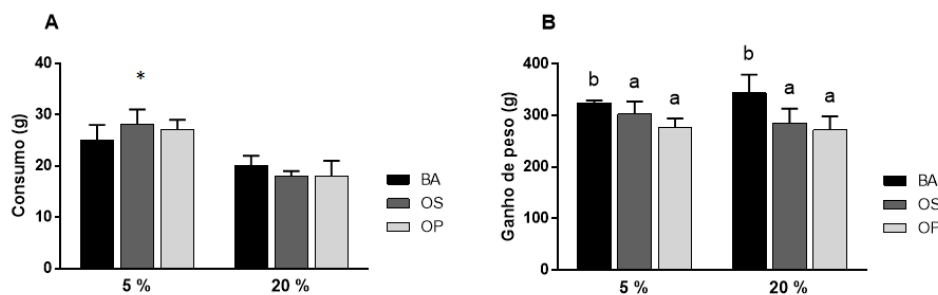
Para avaliação de carcaça foi realizada a remoção da pele, patas, cabeça e vísceras. As carcaças dos animais foram pesadas, processadas e submetidas à análise de gordura e proteína através do equipamento FoodScan™ NIR (near infra-red) analisador de carnes (Foss, Warrington, UK) conforme realizado por Vickers<sup>(36)</sup>.

### Análise Estatística

Os dados foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA) *two way* seguidos de teste *post hoc* de Tukey. As análises foram realizadas através do *software* Sisvar 5.5 Build 82<sup>(37)</sup> e os resultados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. O nível de significância foi fixado em  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

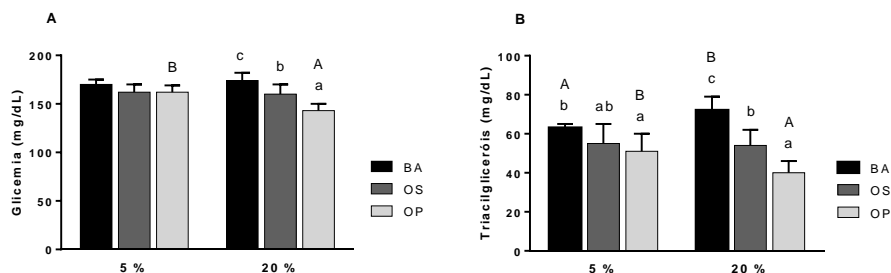
Após o período de 12 semanas de indução de obesidade com dieta de engorda contendo 20% de banha suína, todos os animais apresentaram-se metabolicamente obesos (índice de Lee  $> 0,300$ ). Posteriormente, ao fim do período experimental de quatro semanas, o consumo médio diário de alimento foi menor nos grupos que continham 20% de lipídeos na dieta com relação aos de 5% (Fig. 2A /  $p < 0,05$ ). O ganho de peso dos animais foi maior nos grupos que consumiram BA comparado aos demais (Fig. 2B /  $p < 0,05$ ).



**Fig. 2.** A- Parâmetros relativos ao consumo médio diário de alimento (g) e B- variação média do ganho de peso (g) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

\* Diferem entre as diferentes concentrações lipídicas, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). <sup>a,b</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe.

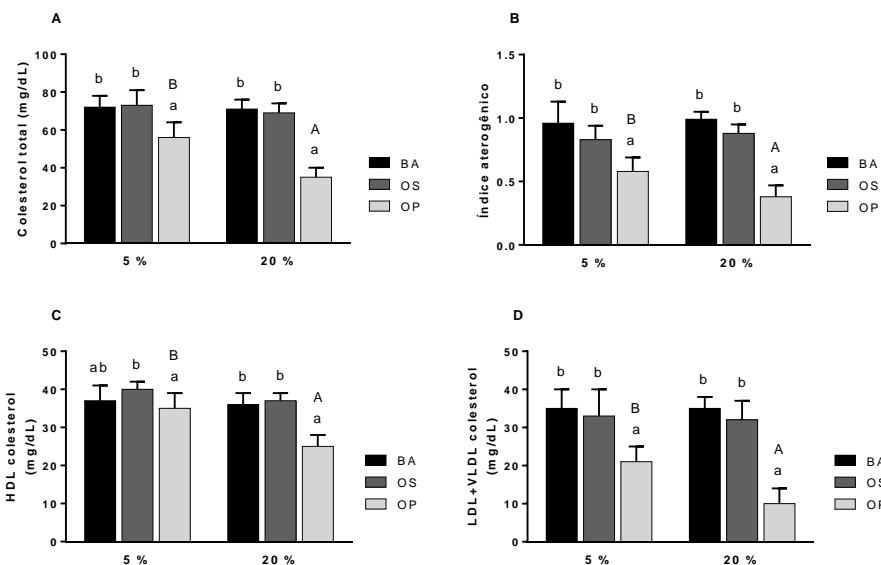
Dentre as dietas com 5% de teor lipídico, os diferentes tratamentos não influenciaram na alteração da glicemia (Fig. 3A). Já nas dietas com 20% os animais que receberam dieta rica em banha obtiveram níveis de glicose 8% maior que OS (Fig. 3A /  $p < 0,05$ ) e 18% maior que OP (Fig. 3A /  $p < 0,05$ ). Por sua vez, OP apresentou uma redução de 11% na glicemia quando comparado ao OS (Fig. 3A /  $p < 0,05$ ) e de 12% com relação ao grupo OP 5% (Fig. 3A /  $p < 0,05$ ). Com relação aos triacilgliceróis, o consumo de dieta rica em OP foi eficiente na redução independente da concentração (Fig. 3B /  $p < 0,05$ ). Dentre as dietas de 20%, o grupo BA apresentou maiores níveis de TAG, sendo 25% maior que OS (Fig. 3B /  $p < 0,05$ ) e 56% superior ao OP (Fig. 3B /  $p < 0,05$ ). Adicionalmente, OS foi 26% maior que OP. O aumento do conteúdo de banha na dieta exacerbou os valores desse parâmetro, passando de 63 mg/dL para 72 mg/dL (Fig. 3B /  $p < 0,05$ ). De forma contrária, quando houve um aumento no teor de OP, pode-se observar uma redução mais acentuada dos TAG, passando de 51 mg/dL para 40 mg/dL (Fig. 3 /  $p < 0,05$ ).



**Fig. 3.** A- Parâmetros relativos a níveis séricos de glicose (mg/dL) e B- triacilgliceróis (mg/dL) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

<sup>a,b,c</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). <sup>A,B</sup> Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem na mesma dieta com concentrações lipídicas diferentes, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe.

A respeito dos lipídeos plasmáticos, o colesterol total foi inferior nos grupos que receberam OP (Fig. 4A /  $p < 0,05$ ). O aumento para 20% na concentração desse óleo tornou a redução cerca de 38% mais acentuada (Fig. 4A /  $p < 0,05$ ). Ainda sobre esse parâmetro, os grupos BA e OS mativeram-se equivalentes (Fig. 4A). A fração LDL-c+VLDL-c, assim como o índice aterogênico seguiram o mesmo comportamento do colesterol total (Fig. 4B e D /  $p < 0,05$ ). Dentre as dietas de 5%, o índice aterogênico do OP foi em média 36% menor que as demais (Fig. 4B /  $p < 0,05$ ), 59% inferior comparado às dietas de 20% (Fig. 4B /  $p < 0,05$ ) e 35% quando houve aumento do teor lipídico de 5% para 20% (Fig. 4B /  $p < 0,05$ ). Com relação ao HDL-c, dentre as dietas de 5%, OS apresentou valores superiores ao OP (Fig. 4C /  $p < 0,05$ ). Já dentre as dietas com 20% de teor lipídico, OP obteve os menores níveis, inclusive quando comparado ao OP 5% (Fig. 4C /  $p < 0,05$ ).



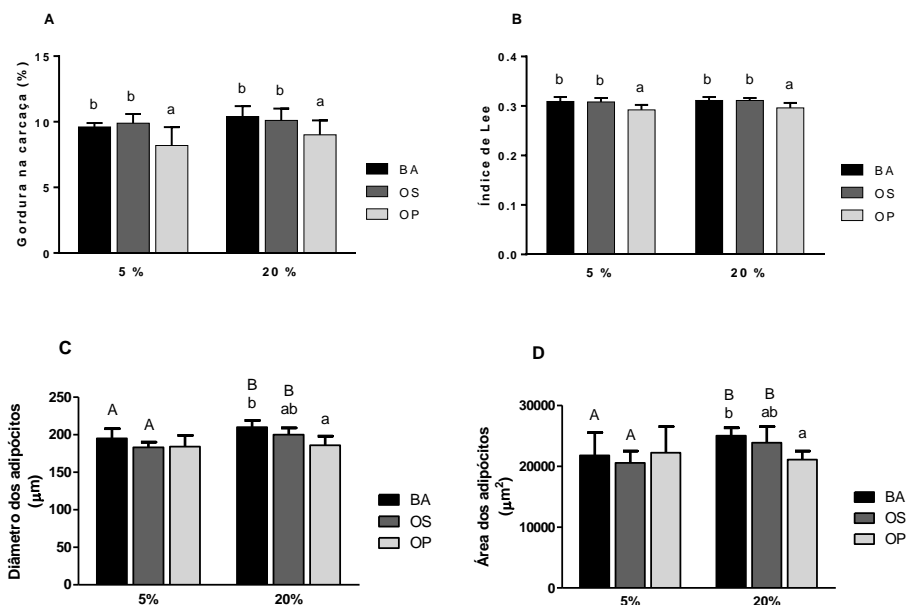
**Fig. 4.** A- Parâmetros relativos a níveis séricos de colesterol total (mg/dL), B- índice aterogênico C- fração HDL colesterol (mg/dL) e D- frações LDL+VLDL colesterol (mg/dL) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

<sup>a,b,c</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). <sup>A,B</sup> Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem na mesma dieta com concentrações lipídicas diferentes, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa.

As diferentes fontes lipídicas não alteraram o peso relativo de rim, fígado e coração. Porém, um menor percentual de gordura na carcaça foi observado nos animais que consumiram OP (Fig. 5A /  $p < 0,05$ ), já com relação ao percentual de proteína não houve alteração. O índice de Lee também foi menor na dieta rica em OP independente da concentração (Fig. 5B /  $p < 0,05$ ). Dentre as dietas de 20% de lipídeo, o diâmetro e a área dos adipócitos do tecido adiposo epididimário do grupo OP foram reduzidos quando comparados à BA (Fig. 5C e D /  $p < 0,05$ ). Quando a dieta de BA e OS passou de 5% para 20%,

houve um incremento no diâmetro e área dos adipócitos (Fig. 5C e D /  $p < 0,05$ ).

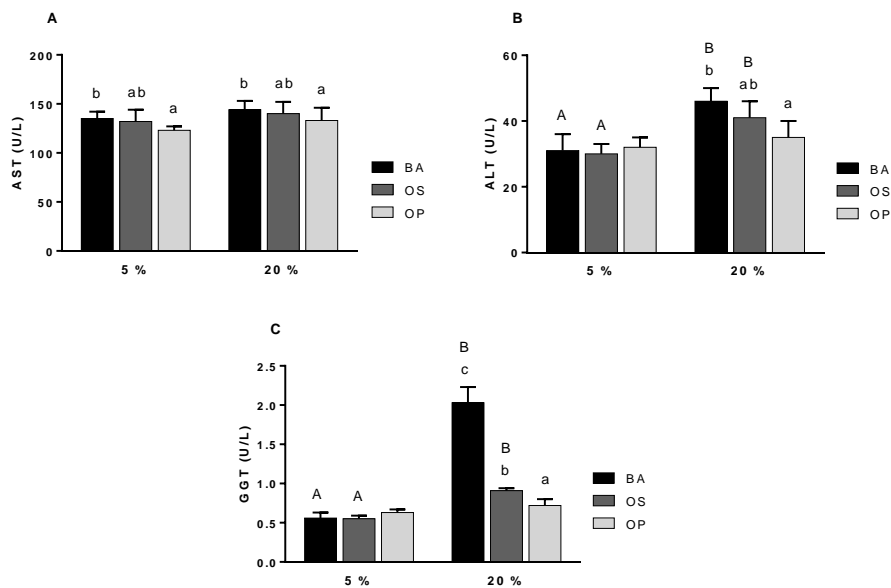
Não houve diferença significativa com relação à densidade dos adipócitos.



**Fig. 5.** A- Parâmetros relativos ao percentual de gordura presente na carcaça, B- índice de Lee, C- diâmetro ( $\mu\text{m}$ ) dos adipócitos da gordura perirrenal e D- área ( $\mu\text{m}^2$ ) dos adipócitos da gordura perirrenal dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

<sup>a,b</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). <sup>A,B</sup> Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem na mesma dieta com concentrações lipídicas diferentes, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe.

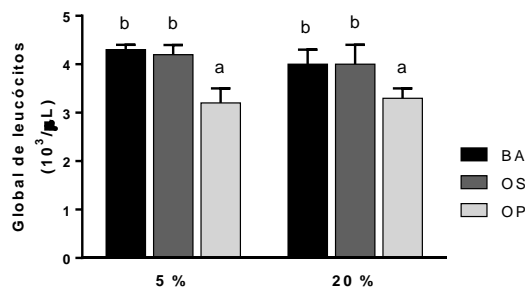
Quanto às enzimas hepáticas, a atividade enzimática de AST apresentou níveis 8% menores no tratamento OP com relação a BA (Fig. 6 /  $p < 0,05$ ). ALT e GGT aumentaram quando as concentrações lipídicas de BA e OS também aumentaram na dieta (Fig. 6 /  $p < 0,05$ ). Pode-se observar que OP 20% teve redução na atividade da enzima ALT (35 U/L) comparado a BA 20% (46 U/L) ( $p < 0,05$ ). Dentre as dietas de 20%, os valores de GGT foram maiores na seguinte ordem BA > OS > OP (Fig. 6 /  $p < 0,05$ ).



**Fig. 6.** A- Parâmetros relativos às atividades enzimáticas de AST (U/L); B- ALT (mg/dL) e C- GGT (U/L) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

<sup>a,b,c</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). <sup>A,B</sup> Médias seguidas por diferentes letras maiúsculas diferem na mesma dieta com concentrações lipídicas diferentes, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama glutamiltransferase.

A proteína C reativa não se alterou entre os grupos estudados, mas, por sua vez, a contagem global de leucócitos foi 21% menor nos grupos que consumiram dieta rica em OP (Fig. 7 /  $p < 0,05$ ).



**Fig. 7.** Parâmetros relativos à contagem global de leucócitos ( $10^3/\mu\text{L}$ ) dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas.

<sup>a,b</sup> Médias seguidas por diferentes letras diferem entre as dietas de mesma concentração lipídica, pelo teste Tukey ( $p < 0,05$ ). BA: banha; OS: óleo de soja; OP: óleo de peixe.

## DISCUSSÃO

Ao final de 12 semanas, após receber uma dieta hipercalórica (4,4 Kcal/g) constituída de elevado teor lipídico (20% de banha suína), a indução de obesidade nos ratos foi constatada, uma vez que atingiram índice de Lee maior que 0,300 <sup>(29,30)</sup>. O objetivo principal dessa dieta foi desencadear além da obesidade, alterações comumente associadas a essa patologia, como a síndrome metabólica, demonstrado em estudo prévio realizado <sup>(24)</sup>. Dietas ricas em gordura são utilizadas na indução de obesidade em razão do alto teor calórico e por estimularem a lipogênese <sup>(12)</sup>. Estadella et al <sup>(38)</sup> observaram que 30 dias de dieta hiperlipídica contendo 20% de gordura são suficientes para tornar ratos *Wistar* metabolicamente obesos, com acúmulo de gordura na carcaça, quando comparado a animais que se alimentam de dieta padrão. Esses autores concluíram que quanto maior o período de consumo, mais pronunciado será o ganho de peso e adiposidade.

No presente estudo, o consumo alimentar foi 30% menor nos grupos que receberam dieta hiperlipídica, pois continham maior teor calórico quando

comparado às normolopídicas. Dessa forma, uma menor ingestão foi suficiente para atingir a energia total diária necessária pelos animais <sup>(39)</sup>. De forma similar, Hashimoto et al <sup>(16)</sup> também observaram um reduzido consumo dentre os ratos que receberam dietas hipercalóricas, o qual foi justificado pela equivalência na ingestão energética total, independente do tipo e quantidade de alimento ingerido. No entanto, outros experimentos apresentam resultados controversos, como as dietas de cafeteria <sup>(40,41)</sup> Estas utilizam alimentos palatáveis, os quais estimulam a hiperfagia voluntária e conseqüentemente um aumento no consumo alimentar, diferente do atual estudo, em que a hiperfagia não foi promovida pela dieta. Portanto, a saciedade obtida pela dieta hipercalórica e hiperlipídica foi suficiente para promover um menor consumo.

Apesar do menor consumo, os grupos com dietas ricas em banha apresentaram maior ganho de peso quando comparados às demais dietas. Esse resultado demonstra que não apenas a quantidade, mas a qualidade do alimento ingerido pode contribuir para o aumento do peso corporal <sup>(42,43)</sup>.

Já o óleo de peixe, independente da concentração, foi capaz de reverter a obesidade, uma vez que reduziu o ganho de peso dos animais levando a valores inferiores a 0,300 no índice de Lee.

Adicionalmente, o consumo de dieta rica nesse óleo foi eficiente na melhora dos parâmetros metabólicos (glicemia, colesterol e triacilgliceróis plasmáticos) e na redução de acúmulo lipídico na carcaça. Pode-se sugerir que esses resultados podem ser conseqüências do perfil de ácido graxo da dieta. O  $\omega$ -3 atua como sinalizador intracelular suprimindo a expressão de genes envolvidos na lipogênese e induzindo a transcrição de genes envolvidos na oxidação lipídica. Através da ligação aos receptores nucleares PPAR e SREBP que funcionam como fatores de transcrição, o  $\omega$ -3 pode regular a manifestação de genes envolvidos no metabolismo de glicose e lipídeos <sup>(44)</sup>. Esse AGPI é capaz de aumentar a oxidação de AG livres ao ativar PPAR- $\alpha$  <sup>(45)</sup>, que por sua vez



atuará na transcrição de genes que codificam enzimas regulatórias dessa oxidação <sup>(16,46)</sup>. O  $\omega$ -3, também reduz a lipogênese <sup>(20)</sup> e a biossíntese de colesterol ao inibir, respectivamente, a ação de SREBP-1 e SREBP-2 <sup>(47,48)</sup>. Nakatani et al <sup>(44)</sup> constatou que esse efeito modulador é dose dependente, condizente com o presente estudo em que a redução dos níveis séricos de glicose, TAG e colesterol total foram melhoradas quando a concentração de óleo de peixe na dieta foi aumentada. Adicionalmente, Hashimoto et al <sup>(16)</sup>, em seu estudo, sugeriram que além da inibição de SREBP-1, a redução dos níveis plasmáticos de TAG observada em animais que consumiram dieta rica em óleo de peixe foi em decorrência da supressão na síntese de Apo-B100 pelo fígado e consequente redução na secreção de VLDL. Ademais, os resultados encontrados entram em conformidade com a redução da área e diâmetro dos adipócitos, sugerindo a possível ação lipolítica induzida pelo  $\omega$ -3.

Um indicador de risco de doenças cardiovasculares (DCV) corresponde ao índice aterogênico, que foi reduzido nos grupos que consumiram as dietas ricas em óleo de peixe. Esse índice foi 35% menor quando as concentrações desse óleo foram aumentadas para 20%. Nesse caso, a redução das frações do colesterol total (HDL, LDL+VLDL) refletem a diminuição do colesterol como um todo. Por sua vez, o índice aterogênico torna-se importante para avaliar a correlação entre essas frações, já que elevados níveis de LDL e reduzidas de HDL são fatores de risco para a aterosclerose <sup>(49,22)</sup>. A redução em 59% desse índice no grupo OP, dentre as dietas com 20% de AG, reflete a ação benéfica do  $\omega$ -3 na redução de DCV <sup>(50)</sup>.

Os animais que consumiram OS 5% não apresentaram diferenças nas dosagens de TAG dos demais grupos normolipídicos. Entretanto com o aumento para 20% desse óleo, essa diferença foi evidenciada. A partir do resultado obtido, pode-se inferir a capacidade dos ratos *Wistar* em alongar e dessaturar os AGPI <sup>(51-53)</sup>. O óleo de soja contém o precursor  $\alpha$ -linolênico, mas não possui os

derivados EPA e DHA. O aumento da concentração de óleo de soja aumenta a quantidade de AG  $\alpha$ -linolênico necessário para a produção dos AGPI  $\omega$ -3 EPA e DHA, o que pode justificar a redução dos níveis de TAG quando comparado à dieta rica em banha.

Com relação aos níveis plasmáticos de glicose, dentre as dietas com 20% uma redução foi evidenciada no grupo OP. Estudos demonstram que dietas ricas em AG saturados, além de induzir a obesidade, são capazes de aumentar os níveis glicêmicos <sup>(38,54)</sup> em decorrência da supressão da sinalização da insulina pelo TNF $\alpha$  e outras citocinas inflamatórias, assim como pelo excesso de ácidos graxos, desencadeando uma resistência insulínica <sup>(55-57)</sup>. Por sua vez, o  $\omega$ -3 é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina a partir da redução do processo inflamatório da obesidade assim como pela elevação dos níveis de adiponectina, a qual se encontra reduzida quando há um excesso de tecido adiposo <sup>(58,59)</sup>.

A diminuição das atividades plasmáticas das enzimas hepáticas ALT, AST e GGT, do grupo OP dentre os animais que consumiram lipídeos em maiores concentrações, pode estar associado ao seu efeito hepatoprotetor. A dosagem dessas enzimas auxilia no diagnóstico de uma possível lesão hepática e apesar de serem marcadores sensíveis, possuem especificidades diferentes, assim como tempo de meia vida <sup>(60)</sup>. A deposição de gordura nos hepatócitos ocorre uma vez que o organismo já atingiu sua capacidade máxima de estoque e oxidação, e esse acúmulo pode desencadear esteatose hepática <sup>(46,13)</sup>.

Os diferentes tratamentos utilizados não influenciaram nos níveis séricos de PCR, uma vez que esse parâmetro corresponde a uma proteína de fase aguda <sup>(61)</sup>. Entretanto, na contagem global de leucócitos houve redução em média de 21% no grupo OP. Este lipídeo é capaz de modular o processo inflamatório desencadeado na obesidade a partir de mediadores químicos <sup>(62-64)</sup>. EPA é substrato para a produção de resolvinas E e DHA pode produzir resolvinas D e protectinas, as quais atuam no bloqueio da migração, infiltração e recrutamento

de neutrófilos <sup>(65)</sup>. Adicionalmente, EPA é capaz de sintetizar eicosanóides da série 3 e 5, que possuem atividade anti-inflamatória <sup>(22)</sup>. Por sua vez, o óleo de soja rico em  $\omega$ -6, sintetiza a partir do ácido araquidônico, mediadores da série 2 e 4 com efeitos pró-inflamatórios. Assim como as dietas ricas em gordura saturada, que são capazes de aumentar a expressão de COX-2 via TLR-4 <sup>(16)</sup>.

Os resultados dos parâmetros analisados no presente estudo demonstram que as diferentes composições e concentrações lipídicas das dietas são capazes de definir o perfil metabólico dos ratos. A banha suína é rica em ácidos graxos saturados de cadeia longa, fato que exacerbou os efeitos da obesidade, tais como o ganho de peso, aumento dos níveis séricos de glicose, colesterol total e suas frações, triacilgliceróis e acúmulo lipídico na carcaça, gerando uma síndrome metabólica. O óleo de soja, rico em ácido linoleico ( $\omega$ -6), manteve os efeitos metabólicos em estado intermediário. Já o óleo de peixe, rico em ácido  $\alpha$ -linolênico ( $\omega$ -3), foi capaz de reduzir essas disfunções metabólicas consequentes da obesidade. Possivelmente esses efeitos benéficos se devem a presença dos AG altamente insaturados EPA e DHA <sup>(14,66)</sup>.

A partir das análises, pode-se inferir que a qualidade da fonte lipídica contida na dieta, assim como sua concentração, pode modular de diferentes formas o metabolismo do animal obeso. Entretanto, em humanos é inviável a substituição total do conteúdo lipídico de uma dieta, como realizado no atual estudo para animais. Portanto, essa análise é realizada experimentalmente com o intuito de demonstrar como os ácidos graxos contidos em determinada fonte lipídica podem atuar no metabolismo.

Dessa forma, torna-se viável estudos que avaliem o mecanismo de ação desses ácidos graxos, com relação aos hormônios, enzimas e receptores nucleares envolvidos, além da concentração ideal lipídica para que apenas efeitos benéficos sejam atingidos.

## CONCLUSÃO

O consumo de dieta rica em banha é capaz intensificar os efeitos metabólicos desencadeados pela obesidade. O óleo de soja, em parâmetros como glicemia, triacilgliceróis e enzimas hepáticas, manteve resultados intermediários com relação à banha e ao óleo de peixe. O óleo de peixe, apresentou resultados satisfatórios com relação às alterações metabólicas consequentes da obesidade. O aumento do teor desse óleo na dieta (de 5% para 20%) tornou a redução da dislipidemia e da glicemia mais evidentes. Ademais, a redução da atividade enzimática de ALT, AST e GGT sugerem o efeito hepatoprotetor desse lipídeo.

**REFERÊNCIAS**

1. Jensen MD et al (2014) 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Journal of the American College of Cardiology* **63**, 2985-3023.
2. World Health Organization (2015) Obesity and Overweight. Fact sheet n 311. Disponível em: <  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>
3. Swinburn BA et al (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet* **378**, 804-814.
4. Brasil (2014) Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde
5. Brasil (2011) Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília
6. Lund EM et al (2006) Prevalence and risk factors for obesity in adult dogs from private US veterinary practices. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine* **4**, 177.
7. German AJ et al (2010) Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal* **185**, 4-9.
8. Carciofi AC, Jeremias JT (2010) Progresso científico sobre nutrição de animais de companhia na primeira década do século XXI. *Revista Brasileira de Zootecnia* **39**, 35-41.
9. Lopes IM et al (2004) Genetics of obesity. *Revista de Nutrição* **17**, 327-338.
10. Simopoulos AP (2008) The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Experimental Biology and Medicine* **233**, 674-688.
11. Martin CA et al (2006) Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. *Revista de Nutrição* **19**, 761-770.
12. Schrauwen P, Westerterp KR (2000) The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *British Journal of Nutrition* **84**, 417-427.

13. Koonen DPY et al (2007) Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. *Diabetes* **56**, 2863-2871.
14. Sato A et al (2010) Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: Importance of hepatic lipogenesis. *Diabetes* **59**, 2495-2504.
15. Sampath H, Ntambi JM (2005) Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Review of Nutrition* **25**, 317-340.
16. Hashimoto Y et al (2013) Three dissimilar high fat diets differentially regulate lipid and glucose metabolism in obesity-resistant Slc: Wistar/ST rats. *Lipids* **48**, 803-815.
17. Tocher DR (2015) Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and aquaculture in perspective. *Aquaculture* **449**, 94-107.
18. Turchini GM, Torstensen BE, Ng WK (2009) Fish oil replacement in finfish nutrition. *Reviews in Aquaculture* **1**, 10-57.
19. Andrade PMM, Carmo MGT (2006) N-3 fatty acids: a link between eicosanoids, inflammation and immunity. *Revista de Metabolismo e Nutrição* **8**, 135-143.
20. Xu, J et al (1999) Sterol regulatory element binding protein-1 expression is suppressed by dietary polyunsaturated fatty acids, A mechanism for the coordinate suppression of lipogenic genes by polyunsaturated fats. *The Journal of Biological Chemistry* **274**, 23577-23583.
21. Simopoulos AP(2016) An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* **8**, 128.
22. Mckenney JM, Sica D (2007) Prescription ômega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. *American Journal Health-System Pharmacy* **64**, 595-605.
23. Harris WS (1997) n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* **65**, 1645S-1654S.
24. Araújo TV et al (2016) Effects of beta-glucans ingestion (*Saccharomyces cerevisiae*) on metabolism of rats receiving high-fat diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* doi: 10.1111/jpn.12452
25. Reeves, PG (1997) Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *The Journal of Nutrition* **127**, 838S-841S.
26. Turchini GM, Ng WK, Tocher DR (2010) (Ed.). Fish oil replacement and alternative lipid sources in aquaculture feeds. *CRC Press*
27. Jorge N et al (2005) Alterações físico-químicas dos óleos de girassol, milho e soja em frituras. *Química Nova* **28**, 947.

28. National Research Council (2011) Committee on the nutrient requirements of fish and shrimp. *Nutrient requirements of fish and shrimp*. National academies press
29. Lee MO (1929) Determination of the surface area of the white rat with its application to the expression of metabolic results. *American Journal of Physiology-Legacy Content* **89**, 24-33.
30. Bernardis LL, Patterson BD (1968) Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *Journal of Endocrinology* **40**, 527-528.
31. Martinez-Flores HE et al (2004) Effect of high fiber products on blood lipids and lipoproteins in hamsters. *Nutrition Research* **24**, 85-93.
32. Yang RL et al (2008) Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* **43**, 154.
33. Page KA et al (2004)  $\beta$ -Adrenergic receptor agonists increase apoptosis of adipose tissue in mice. *Domestic Animal Endocrinology* **26**, 23-31.
34. Velasco MVR et al (2008) Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology* **7**, 23-29.
35. Magliano DAC et al (2013) Peroxisome proliferator-activated receptors- $\alpha$  and  $\gamma$  are targets to treat offspring from maternal diet-induced obesity in mice. *Plos One* **8**:e64258.
36. Vickers SP et al (2014) Combination of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor empagliflozin with orlistat or sibutramine further improves the body-weight reduction and glucose homeostasis of obese rats fed a cafeteria diet. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* **7**, 265.
37. Ferreira DF (2008) SISVAR: um programa para análises e ensino de estatística. *Revista Symposium* 36-41.
38. Estadella D et al (2011) A palatable hyperlipidic diet causes obesity and affects brain glucose metabolism in rats. *Metabolism* **16**, 18-20.
39. Nascimento AF et al (2008) A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and co-morbidities in Wistar rats. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* **52**, 968-974.
40. Sampey BP et al (2011) Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity* **19**, 1109–1117.

41. Rosini TC, Silva ASR, Moraes C (2012) Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Revista da Associação Médica Brasileira* **58**, 383-387.
42. Priego T et al (2013) Maternal dietary fat affects milk fatty acid profile and impacts on weight gain and thermogenic capacity of suckling rats. *Lipids* **48**, 481-495.
43. Pate RR et al (2015) Associations among physical activity, diet quality, and weight status in US adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **47**, 743-750.
44. Nakatani T et al (2003) A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade, while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver relationship to anti-obesity. *Journal of Lipid Research* **44**, 369-379.
45. Ren B et al (1997) Polyunsaturated fatty acids suppression of hepatic fatty acid synthase and SREBP-1 gene expression. Does not require peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *The Journal of Biological Chemistry* **272**, 26827-26832.
46. Gao Q et al (2015) PPAR $\alpha$ -Deficient ob/ob obese mice become more obese and manifest severe hepatic steatosis due to decreased fatty acid oxidation. *The American Journal of Pathology* **185**, 1396-1408.
47. Deng X et al (2015) Docosahexaenoic acid inhibits proteolytic processing of sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) via activation of AMP-activated kinase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* **1851**, 1521-1529.
48. Horton JD et al (1998) Activation of cholesterol synthesis in preference to fatty acid synthesis in liver and adipose tissue of transgenic mice overproducing sterol regulatory element-binding protein-2. *Journal of Clinical Investigation* **101**, 2331.
49. Sposito AC et al (2007) IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* **88**, 2-19.
50. Weitz D et al (2010) Fish Oil for the treatment of cardiovascular disease. *Cardiology Reviews* **18**, 258-263.
51. Sabarense CM, Filho JM (2003) Effect of the partially hydrogenated vegetable fat on the incorporation of trans fatty acids in rat tissues. *Revista de Nutrição* **16**, 399-407.
52. Silva AP et al (2005) Plasma fatty acids, lipid metabolism and lipoproteins in rats fed on palm oil and partially hydrogenated soybean oil. *Revista de Nutrição* **18**, 229-237.
53. Stawarska A, Bialek A, Tokarz A (2015) Heating of vegetable oils influences the activity of enzymes participating in arachidonic acid formation in Wistar rats. *Nutrition Research* **35**, 930-938.



54. Jurgonski A, Juskiwicz J, Zdunczyk Z (2014) A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients* **6**, 616-626.
55. Hirosumi J et al (2002) A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* **420**, 333-336.
56. Sabio G et al (2008) A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance. *Science* **322**, 1539-1543.
57. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM (2006) Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840-846.
58. Fonseca-Alaniz MH et al (2006) O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo* **50**, 216-229.
59. Matsubara M, Katayose S, Maruoka S (2003) Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic women with elevated homeostasis model assessment ratios. *European Journal of Endocrinology* **148**, 343-350.
60. Zamin JRI et al. (2002) The importance of AST/ALT rate in nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *Arquivos de Gastroenterologia* **39**, 22-26.
61. Volp ACP et al (2008) Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* **52**, 537-549.
62. Henderson RJ, Tocher DR (1987) The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Progress in Lipid Research* **26**, 281-347.
63. Serhan CN, Petasis NA (2011) Resolvins and protectins in inflammation resolution. *Chemical Reviews* **111**:5922-5943
64. Weylandt KH et al (2012) Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvins and protectin formation. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* **97**, 73-82.
65. Tjonahen E et al (2006) Resolvin E2: identification and anti-inflammatory actions: pivotal role of human 5-lipoxygenase in resolvin E series biosynthesis. *Chemistry and Biology* **13**, 1193-1202.
66. Sun C, Wei ZW, Li Y (2010) DHA regulates lipogenesis and lipolysis genes in mice adipose and liver. *Molecular Biology Reports* **38**, 731-737.

## APÊNDICE A - TABELAS DE ANÁLISE DE VARIÂNCIA

**Tabela 1** Análise de variância relativo ao consumo médio diário de alimento dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	568.027778	568.027778	100.933	0.0000
DIETA	2	6.500000	3.250000	0.577	0.5674
CONC*DIETA	2	37.388889	18.694444	3.322	0.0498
erro	30	168.833333	5.627778		
-----					
Total corrigido	35	780.750000			
-----					
CV (%) =	10.50				
Média geral:	22.5833333	Número de observações:		36	
-----					

**Tabela 2** Análise de variância relativo à variação média do ganho de peso dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	13.444444	13.444444	0.023	0.8808
DIETA	2	22453.388889	11226.694444	19.097	0.0000
CONC*DIETA	2	2192.388889	1096.194444	1.865	0.1725
erro	30	17636.000000	587.866667		
-----					
Total corrigido	35	42295.222222			
-----					
CV (%) =	8.06				
Média geral:	300.7222222	Número de observações:		36	
-----					

Tabela 3 Análise de variância relativo aos níveis séricos de glicose dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

8

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	225.000000	225.000000	4.313	0.0465
DIETA	2	2474.888889	1237.444444	23.721	0.0000
CONC*DIETA	2	906.000000	453.000000	8.684	0.0011
erro	30	1565.000000	52.166667		
Total corrigido	35	5170.888889			
CV (%) =	4.47				
Média geral:	161.5555556	Número de observações:	36		

Tabela 4 Análise de variância relativo aos níveis séricos de triacilgliceróis dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	2.777778	2.777778	0.048	0.8288
DIETA	2	2877.388889	1438.694444	24.654	0.0000
CONC*DIETA	2	610.722222	305.361111	5.233	0.0112
erro	30	1750.666667	58.355556		
Total corrigido	35	5241.555556			
CV (%) =	13.67				
Média geral:	55.8888889	Número de observações:	36		

Tabela 5 Análise de variância relativo aos níveis séricos de colesterol total dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	729.000000	729.000000	18.666	0.0002
DIETA	2	5410.666667	2705.333333	69.269	0.0000
CONC*DIETA	2	664.666667	332.333333	8.509	0.0012
erro	30	1171.666667	39.055556		
Total corrigido	35	7976.000000			
CV (%) =	9.97				
Média geral:	62.6666667	Número de observações:		36	

Tabela 6 Análise de variância relativo ao índice aterogênico dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.014803	0.014803	1.271	0.2685
DIETA	2	1.571339	0.785669	67.462	0.0000
CONC*DIETA	2	0.113372	0.056686	4.867	0.0148
erro	30	0.349383	0.011646		
Total corrigido	35	2.048897			
CV (%) =	14.02				
Média geral:	0.7697222	Número de observações:		36	

Tabela 7 Análise de variância relativo aos níveis séricos de HDL colesterol dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	225.000000	225.000000	22.400	0.0000
DIETA	2	428.166667	214.083333	21.314	0.0000
CONC*DIETA	2	129.500000	64.750000	6.446	0.0047
erro	30	301.333333	10.044444		
Total corrigido	35	1084.000000			
CV (%) =	9.06				
Média geral:	35.0000000	Número de observações:		36	

Tabela 8 Análise de variância relativo aos níveis séricos de LDL+VLDL colesterol dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	144.000000	144.000000	8.526	0.0066
DIETA	2	2890.166667	1445.083333	85.564	0.0000
CONC*DIETA	2	211.166667	105.583333	6.252	0.0054
erro	30	506.666667	16.888889		
Total corrigido	35	3752.000000			
CV (%) =	14.85				
Média geral:	27.6666667	Número de observações:		36	

Tabela 9 Análise de variância relativo ao peso do fígado dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.075625	0.075625	0.879	0.3560
DIETA	2	0.379206	0.189603	2.203	0.1280
CONC*DIETA	2	0.564517	0.282258	3.280	0.0515
erro	30	2.581483	0.086049		
Total corrigido	35	3.600831			
CV (%) =	10.37				
Média geral:	2.8286111	Número de observações:		36	

Tabela 10 Análise de variância relativo ao peso do rim dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.000003	0.000003	0.001	0.9701
DIETA	2	0.002272	0.001136	0.586	0.5627
CONC*DIETA	2	0.000206	0.000103	0.053	0.9484
erro	30	0.058150	0.001938		
Total corrigido	35	0.060631			
CV (%) =	7.20				
Média geral:	0.6113889	Número de observações:		36	

Tabela 11 Análise de variância relativo ao peso do coração dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas



FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.001225	0.001225	0.452	0.5066
DIETA	2	0.001506	0.000753	0.278	0.7595
CONC*DIETA	2	0.003617	0.001808	0.667	0.5208
erro	30	0.081350	0.002712		
Total corrigido	35	0.087697			
CV (%) =	8.60				
Média geral:	0.6052778	Número de observações:		36	

Tabela 12 Análise de variância relativo ao percentual de gordura presente na carcaça dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	3.004444	3.004444	3.380	0.0759
DIETA	2	15.411667	7.705833	8.668	0.0011
CONC*DIETA	2	0.643889	0.321944	0.362	0.6992
erro	30	26.670000	0.889000		
Total corrigido	35	45.730000			
CV (%) =	9.87				
Média geral:	9.5500000	Número de observações:		36	

Tabela 13 Análise de variância relativo ao percentual de proteína presente na carcaça dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.233611	0.233611	0.276	0.6031
DIETA	2	0.417222	0.208611	0.247	0.7830
CONC*DIETA	2	0.183889	0.091944	0.109	0.8974
erro	30	25.381667	0.846056		
Total corrigido	35	26.216389			
CV (%) =	4.48				
Média geral:	20.5305556	Número de observações:		36	

Tabela 14 Análise de variância relativo ao índice de Lee dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.000078	0.000078	1.098	0.3032
DIETA	2	0.001958	0.000979	13.772	0.0001
CONC*DIETA	2	0.000010	0.000005	0.068	0.9341
erro	30	0.002133	0.000071		
Total corrigido	35	0.004179			
CV (%) =	2.77				
Média geral:	0.3042500	Número de observações:		36	



Tabela 15 Análise de variância relativo ao diâmetro dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas



FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	1201.777778	1201.777778	9.561	0.0043
DIETA	2	1864.388889	932.194444	7.416	0.0024
CONC*DIETA	2	378.388889	189.194444	1.505	0.2383
erro	30	3771.000000	125.700000		
Total corrigido	35	7215.555556			
CV (%) =	5.81				
Média geral:	192.8888889	Número de observações:		36	

Tabela 16 Análise de variância relativo à área dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	19949622.250000	19949622.250000	3.000	0.0935
DIETA	2	12693078.166667	6346539.083333	0.954	0.3964
CONC*DIETA	2	57231252.166667	28615626.083333	4.303	0.0227
erro	30	199501908.166667	6650063.605556		
Total corrigido	35	289375860.750000			
CV (%) =	11.42				
Média geral:	22585.2500000	Número de observações:		36	

Tabela 17 Análise de variância relativo à densidade dos adipócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	30.250000	30.250000	1.741	0.1970
DIETA	2	51.166667	25.583333	1.473	0.2454
CONC*DIETA	2	12.166667	6.083333	0.350	0.7074
erro	30	521.166667	17.372222		
Total corrigido	35	614.750000			
CV (%) =	17.67				
Média geral:	23.5833333	Número de observações:	36		

Tabela 18 Análise de variância relativo à atividade enzimática de AST dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	729.000000	729.000000	7.203	0.0117
DIETA	2	825.500000	412.750000	4.078	0.0271
CONC*DIETA	2	5.166667	2.583333	0.026	0.9748
erro	30	3036.333333	101.211111		
Total corrigido	35	4596.000000			
CV (%) =	7.49				
Média geral:	134.3333333	Número de observações:	36		

Tabela 19 Análise de variância relativo à atividade enzimática de ALT dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	784.000000	784.000000	44.017	0.0000
DIETA	2	138.500000	69.250000	3.888	0.0315
CONC*DIETA	2	220.166667	110.083333	6.181	0.0057
erro	30	534.333333	17.811111		
Total corrigido	35	1677.000000			
CV (%) =	11.78				
Média geral:	35.8333333	Número de observações:		36	

Tabela 20 Análise de variância relativo à atividade enzimática de GGT dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	3.654469	3.654469	422.672	0.0000
DIETA	2	2.843539	1.421769	164.440	0.0000
CONC*DIETA	2	3.217706	1.608853	186.078	0.0000
erro	30	0.259383	0.008646		
Total corrigido	35	9.975097			
CV (%) =	10.33				
Média geral:	0.8997222	Número de observações:		36	

Tabela 21 Análise de variância relativo à concentração sérica de PCR dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.062500	0.062500	3.866	0.0586
DIETA	2	0.090556	0.045278	2.801	0.0767
CONC*DIETA	2	0.011667	0.005833	0.361	0.7001
erro	30	0.485000	0.016167		
Total corrigido	35	0.649722			
CV (%) =	11.08				
Média geral:	1.1472222	Número de observações:		36	

Tabela 22 Análise de variância relativo à contagem global de leucócitos dos ratos obesos alimentados com dietas contendo diferentes tipos e concentrações lipídicas no período de 4 semanas

FV	GL	SQ	QM	Fc	Pr>Fc
CONCENTRAÇÃO	1	0.080278	0.080278	1.070	0.3093
DIETA	2	6.070556	3.035278	40.440	0.0000
CONC*DIETA	2	0.253889	0.126944	1.691	0.2014
erro	30	2.251667	0.075056		
Total corrigido	35	8.656389			
CV (%) =	7.15				
Média geral:	3.8305556	Número de observações:		36	



## ANEXO A - APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA  
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS  
Cx.P.3037 - Lavras – MG – 37200-000 – (35) 3829-5182 cba@nintec.ufla.br

### CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado " Efeito do uso de óleo de peixe sobre alterações metabólicas de ratos Wistar obesos alimentados com dietas hipercalóricas ", protocolo nº 042/15, sob a responsabilidade de Luciano José Pereira, Priscila Vieira Rosa, Raimundo Vicente de Sousa, Daniel Okamura e Paula Novato Gondim, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto homem), para fins de ensino e/ou pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas edificadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da Pró-Reitoria de Pesquisa/UFLA, em reunião de 27/08/2015.

Início do projeto: 14/09/2015

Término do projeto: 31/01/2016

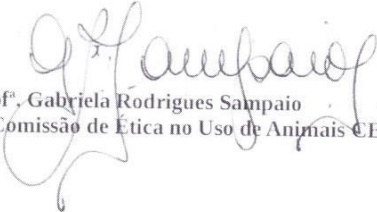
Espécie/linhagem: Rato heterogênico/*Rattus norvegicus albinus*, Wistar

Número de animais aprovados: 36

Peso/Idade: 60g / 21 dias

Sexo: macho

Origem dos animais (documento apresentado pelo pesquisador responsável e arquivado pela CEUA): Biotério Central da Universidade Federal de Lavras - Coordenado por: Luis David Solis Murgas

  
Prof.<sup>a</sup> Gabriela Rodrigues Sampaio  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais CEUA

Universidade Federal de Lavras  
Pró-Reitoria de Pesquisa /Comissões Permanentes  
Campus Universitário -  
Caixa Postal 3037 / CEP: 37200 000 – Lavras, MG - Brasil  
Tel.: +55 (35) 3829 5182  
cba@nintec.ufla.br - www.prp.ufla.br