



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



LORENA DE CÁSSIA CAMPOLINO

**EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES NO PERFIL
METABÓLICO DE RATOS WISTAR**

OURO PRETO, MINAS GERAIS, BRASIL

2025

LORENA DE CÁSSIA CAMPOLINO

**EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES NO PERFIL
METABÓLICO DE RATOS WISTAR**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Ouro Preto, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Sílvia de Paula Gomes

OURO PRETO, MINAS GERAIS, BRASIL

2025

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C198e Campolino, Lorena de Cássia.
Efeito da dieta rica em carboidratos simples no perfil metabólico de ratos Wistar. [manuscrito] / Lorena de Cássia Campolino. - 2025.
39 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia de Paula Gomes.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Obesidade. 2. Doenças Nutricionais e Metabólicas. 3. Adiposidade.
4. Carboidratos da Dieta. 5. Ratos Wistar. I. Gomes, Sílvia de Paula. II.
Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 616.4

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Lorena de Cássia Campolino

Efeito da dieta rica em carboidratos simples no perfil metabólico de ratos Wistar

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 12 de março de 2025

Membros da banca

Dr^a Sílvia de Paula Gomes - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Me. Isabela Jesus de Deus - Universidade Federal de Ouro Preto
Me. Thayane Christine Alves da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto

Sílvia de Paula Gomes, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 25/03/2025



Documento assinado eletronicamente por **Sílvia de Paula Gomes**, **PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 18/03/2025, às 20:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0877607** e o código CRC **B17CD4A6**.

À Deus pelo seu fôlego de vida que me deu sustento e sabedoria. A minha família e amigos pelo apoio e dedicação durante toda esta jornada.

AGRADECIMENTOS

Inicio estes singelos agradecimentos citando à Martin Luther King: *“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”*; este trabalho perfaz minha jornada pela universidade e, portanto, venho agradecer aqueles que contribuíram para meu desenvolvimento durante este período.

Aos meus pais, Angélica e Décio, que batalharam para que pudesse crescer e colher estes frutos, tudo que conquistei foi graças ao incentivo e exemplo de vocês, por isso deixo registrado aqui minha eterna gratidão.

Ao meu companheiro, por seu infindável suporte, companheirismo e paciência durante os momentos intrincados que enfrentei. Agradeço por ser luz em meio às dificuldades e iluminar as diversas possibilidades à minha frente, quando acreditava estar encurralada em meio a escuridão.

Em especial, agradeço à Prof^a. Dr^a. Sílvia de Paula Gomes por aceitar me orientar no processo de construção deste trabalho e compartilhar sua vasta experiência e sabedoria nos momentos que partilhamos. Em adendo, agradeço a toda a equipe do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular- UFOP por todo suporte e troca de experiências vividas neste ambiente enriquecedor.

Às minhas amigas Bárbara, Ana Luiza, Flávia e Audria; que sempre me deram suporte e contribuíram para acreditar ainda mais em mim, especialmente nos momentos que eu mais duvidei da minha capacidade.

À Marina, Izabella, Eduardo e Manoel; por tornarem mais leve a rotina cansativa de se deslocar todos os dias de nossa cidade, os momentos vividos ao lado de vocês permanecerão para sempre em minha memória. Aos demais amigos e companheiros de curso, em especial, Brayan, Maria Luiza, Gabriela Pinto e Ane; que me ensinaram a aproveitar e ver sempre o melhor das piores situações que já vivemos juntos.

À Liga Acadêmica de Toxicologia (LATOX-UFOP) e a Prof^a. Dr^a. Karina Taciana Santos Rubio, que contribuíram imensamente para meu crescimento profissional e pessoal.

À Universidade Federal de Ouro Preto e à Gloriosa Escola de Farmácia por me proporcionarem grandes oportunidades, aprendizados e um ensino de excelentíssima qualidade.

RESUMO

O consumo desequilibrado de alimentos processados e ultraprocessados, ricos em carboidratos simples, têm contribuído para o crescimento da obesidade e de doenças relacionadas ao metabolismo. Este estudo investigou os efeitos de uma dieta rica em carboidratos simples (DRCS) no perfil metabólico de ratos Wistar com uma visão abrangente dos eventos que envolvem o consumo excessivo de carboidratos por meio da análise de aspectos comportamentais da ingestão, parâmetros biométricos e bioquímicos. Ratos Wistar machos recém-desmamados foram distribuídos, de forma aleatória, em dois grupos: grupo Controle (n=14), alimentados com ração comercial padrão para ratos (Nuvilab®), e grupo Dieta (n=14), alimentados com DRCS constituída por 40.45% de ração comercial padrão para ratos (Nuvilab®), 40.45% de leite condensado Moça®, 8.58% de açúcar cristal e 10.52% de água. Os efeitos da DRCS foram avaliados durante 8 semanas, sendo coletados diariamente dados referentes ao consumo alimentar e massa corporal dos animais. Decorrido o período de 8 semanas os animais foram submetidos à eutanásia, sendo coletadas amostras de sangue; tecidos cardíaco, hepático e renal; e tecidos adiposos brancos (retroperitoneal e epididimal). Foram realizadas análises biométricas [ganho de massa corporal e Índice de Adiposidade (IA)] e de consumo alimentar; parâmetros glicometabólicos (glicose) e o perfil lipídico sérico [colesterol total e triacilglicerol (TAG)]. Ademais, foram avaliados os parâmetros de massa dos tecidos cardíaco, hepático e renal. Primordialmente, os resultados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para confirmação dos padrões de normalidade, sendo posteriormente analisados por meio do teste “t” de Student não pareado. Foram considerados significativos os resultados com valores de $p \leq 0.05$ para ambos os testes realizados. Os resultados demonstraram que, embora não houvesse diferenças significativas na massa corporal e ingestão alimentar entre os grupos, os ratos submetidos à DRCS apresentaram aumento de 55% no índice de adiposidade ($p < 0.0001$) e maior acúmulo de lipídeos nos tecidos adiposos retroperitoneal ($p=0.0007$) e epididimal ($p=0.0082$); além de um aumento de 80% nos níveis de triacilglicerol plasmático ($p=0.0122$). Contudo, não foram detectadas alterações significativas nas massas de órgãos como coração, rins e fígado, nem nas concentrações de glicose sérica e colesterol total. Em síntese, infere-se que o consumo de uma DRCS pós-desmame induziu uma resposta de desequilíbrio homeostático desencadeado pelo consumo excessivo de carboidratos simples levando ao desenvolvimento inicial de uma síndrome metabólica. Conclui-se que a ingestão de uma DRCS, mesmo a curto prazo, pode causar alterações metabólicas prejudiciais, como o aumento da adiposidade e da concentração de triglicérides, sem necessariamente afetar os índices de massa corporal. Esses achados reforçam a importância de uma alimentação equilibrada para a manutenção da saúde metabólica e a prevenção de doenças crônicas associadas à obesidade.

Palavras-chave: dieta rica em carboidratos simples, DRCS, alterações metabólicas, obesidade, índice de adiposidade, ratos Wistar.

ABSTRACT

The unbalanced consumption of processed and ultra-processed foods, rich in simple carbohydrates (sugar), has contributed to the rise in obesity and metabolic-related diseases. This study investigated the effects of a high sugar diet (HSD) on the metabolic profile of Wistar rats, providing a comprehensive view of the events associated with excessive carbohydrate consumption through the analysis of behavioral aspects of food intake, biometric parameters, and biochemical markers. Newly weaned male Wistar rats were randomly divided into two groups: a Control group (n=14), fed a standard commercial rat chow (Nuvilab®), and a Diet group (n=14), fed an HSD consisting of 40.45% standard commercial rat chow (Nuvilab®), 40.45% Moça® condensed milk, 8.58% crystal sugar, and 10.52% water. The effects of the HSD were evaluated over 8 weeks, with daily data collection on food intake and body mass. After 8 weeks, the animals were euthanized, and blood samples were collected; cardiac, hepatic, and renal tissues, as well as white adipose tissues (retroperitoneal and epididymal), were harvested. Biometric analyses [body mass gain and Adiposity Index (AI)] and food intake were performed; glycometabolic parameters (glucose) and serum lipid profile [total cholesterol and triacylglycerol (TAG)] were assessed. Additionally, the mass parameters of cardiac, hepatic, and renal tissues were evaluated. Initially, the results were subjected to the Shapiro-Wilk test to confirm normality, followed by analysis using the unpaired Student's t-test. The results with p-values ≤ 0.05 were considered significant for both tests. The results showed that, although there were no significant differences in body mass and food intake between the groups, the rats subjected to the HSD exhibited a 55% increase in adiposity index ($p < 0.0001$) and greater lipid accumulation in retroperitoneal ($p=0.0007$) and epididymal ($p=0.0082$) adipose tissues; along with an 80% increase in plasma triacylglycerol levels ($p=0.0122$). However, no significant changes were detected in the mass of organs such as the heart, kidneys, and liver, nor in serum glucose and total cholesterol concentrations. In summary, it is inferred that the consumption of an HSD post-weaning induced a homeostatic imbalance response triggered by abusive consumption of simple carbohydrate, leading to the initial development of metabolic syndrome. It is concluded that the intake of an HSD, even in the short term, can cause harmful metabolic changes, such as increased adiposity and triglyceride concentration, without necessarily affecting body mass indices. These findings reinforce the importance of a balanced diet for maintaining metabolic health and preventing chronic diseases associated with obesity.

Keywords: high sugar diet, HSD, metabolic changes, obesity, adiposity index, Wistar rats.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Vias metabólicas da glicose	12
Figura 2 – Regulação da síntese de triacilgliceróis pela insulina.....	13
Figura 3 – Modelo experimental - Avaliação da DRCS por 8 semanas.....	21
Figura 4 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sobre a ingestão alimentar diária (g)	24
Figura 5 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sobre a massa corporal (g) e massa dos tecidos adiposos brancos (retroperitoneal e epididimal – g).....	25
Figura 6 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob o grau de adiposidade (IA)	26
Figura 7 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a massa cardíaca (g)	28
Figura 8 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a massa hepática (g)	29
Figura 9 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob as massas renal (g).....	30
Figura 10 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a glicemia (mg/dL)	31
Figura 11 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob as concentrações plasmáticas de triacilglicerol (mg/dL) e colesterol (mg/dL).....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição das dietas dos grupos Controle e DRCS.....	20
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc: Adenosina Monofosfato C

CCA – UFOP: Centro de Ciência Animais da Universidade Federal de Ouro Preto

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica

DRCS: Dieta Rica em Carboidratos Simples

DNL: *De novo lipogenesis* (Lipogênese de novo)

ENUT - UFOP: Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto

ERO: Espécies reativas de oxigênio

FMO: Federação Mundial de Obesidade

GLUT4: Transportador de glicose insulino-sensível

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*

IA: Índice de Adiposidade

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LABNEX: Laboratório de Nutrição Experimental

MMP-2: Metaloproteinase-2

NF- κ B: *Nuclear Factor-Kappa B* (Fator Nuclear Kappa B)

OMS: Organização Mundial da Saúde

PKA: Proteína Quinase A

RI: Resistência à Insulina

TAG: Triacilglicerol

TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta* (Fator de Crescimento Transformante Beta)

VLDL: Lipoproteínas de Densidade Muito Baixa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1 MODELO EXPERIMENTAL E COMPOSIÇÃO DAS DIETAS	20
3.2 EUTANÁSIA E COLETA DE AMOSTRAS	21
3.3 DOSAGENS BIOQUÍMICAS.....	22
3.3.1 Determinação da Glicemia	22
3.3.2 Determinação da concentração sérica de colesterol total	22
3.3.3 Determinação da concentração sérica de triglicerídeos	22
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	22
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	24
4.1 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A INGESTÃO ALIMENTAR NO PERÍODO DE 8 SEMANAS	24
4.2 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A MASSA CORPORAL E A MASSA DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS 8 SEMANAS	25
4.3 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB O GRAU DE ADIPOSIDADE APÓS 8 SEMANAS	26
4.4 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A MASSA CARDÍACA APÓS 8 SEMANAS	27
4.5 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB AS MASSAS HEPÁTICA E RENAL APÓS 8 SEMANAS.....	29
4.6 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A GLICEMIA APÓS 8 SEMANAS	30
4.7 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL E TRIACILGLICEROL APÓS 8 SEMANAS	32
5 CONCLUSÃO	34
6 REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

Devido à globalização e a crescente expansão da indústria alimentícia, diversas populações ao redor do mundo passaram a adaptar seus hábitos alimentares ao consumo de grandes quantidades de alimentos processados ricos em gorduras saturadas, açúcares refinados, sódio e carboidratos simples. Esse padrão alimentar, conhecido como dieta ocidental, tem se tornado cada vez mais comum em muitas culturas, impactando diretamente a saúde pública global (Veloso *et al.*, 2008). Deste modo, o consumo excessivo e desequilibrado de alimentos típicos da dieta ocidental tem se mostrado como um dos principais responsáveis pelo aumento significativo da obesidade na sociedade contemporânea, especialmente quando combinado com um estilo de vida sedentário, fatores genéticos e possíveis distúrbios no sistema endócrino (Swinburn *et al.*, 2011; Safaei, 2021).

A obesidade é reconhecida atualmente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos quadros patológicos mais importantes e amplamente relacionados a problemas de saúde pública no mundo, abrangendo faixas etárias diversas e ambos os sexos (Tremmel *et al.*, 2017). Desta forma, as informações mais recentes adquiridas pela OMS estimaram que, em 2022, cerca de 2.5 bilhões de adultos encontravam-se em um estágio de sobrepeso; dentre estes, 890 milhões de indivíduos já se enquadravam em um estágio de obesidade, respectivamente correspondendo a 43% e 16% da população mundial. De forma complementar, estimava-se que em 2022 cerca de 37 milhões de crianças na faixa etária abaixo dos 5 anos e mais de 390 milhões de crianças e adolescentes entre 5 a 19 anos encontravam-se em um quadro de sobrepeso ou obesidade (Organização Mundial da Saúde, 2024). Informações reunidas no Atlas Mundial da Obesidade de 2024, pela Federação Mundial de Obesidade, estimam que mais de 4 bilhões de pessoas no mundo estarão em um quadro de sobrepeso até 2035, ocasionando um custo à economia global estimado em 4 trilhões de dólares (Federação Mundial de Obesidade, 2024).

No contexto brasileiro, dados obtidos pela Pesquisa Nacional de Saúde através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2019, indicam que cerca de 60.3% da população nacional acima dos 18 anos encontrava-se em um quadro de sobrepeso (IBGE, 2021), gerando um impacto econômico estimado em 37.15 bilhões de dólares e equivalente a 2% do PIB do país no mesmo ano (Federação Mundial de Obesidade, 2023).

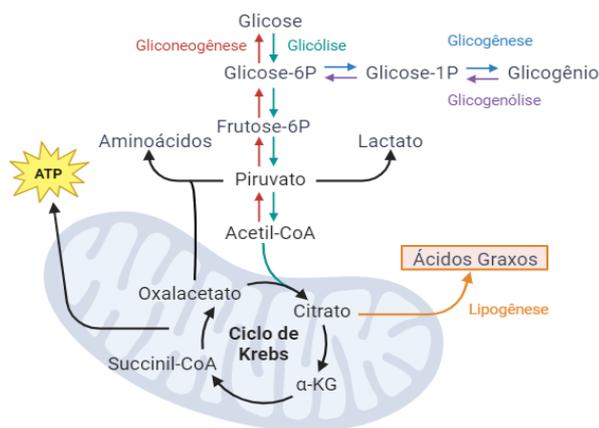
O desenvolvimento de doenças associadas ao ganho excessivo de peso, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e distúrbios do metabolismo lipídico, tem sido amplamente relacionado ao consumo excessivo de carboidratos simples (Clemente-Suárez *et al.*, 2022). Nesse contexto, indivíduos que mantêm uma dieta rica em carboidratos simples (DRCS)

tendem a apresentar taxas mais elevadas de desenvolvimento destas doenças crônicas não transmissíveis quando comparados àqueles que consomem dietas mais balanceadas e/ou dão preferência ao consumo de carboidratos de fontes integrais (Botchlett, 2017; Ye, 2012).

Uma DRCS é caracterizada pela ingestão predominante de açúcares de estrutura molecular simples, como monossacarídeos (glicose e frutose) e dissacarídeos (sacarose e lactose), que possuem rápida digestão e absorção no trato gastrointestinal (Hall *et al.*, 2019). Os carboidratos simples ingeridos através da dieta são os principais combustíveis para a maioria dos tecidos e células do corpo, podendo ser catabolizados e convertidos em glicogênio (Herman e Birnbaum, 2021); sendo esse glicogênio armazenado no tecido hepático até que seja necessária sua conversão novamente em glicose livre para reposição da concentração de glicose na corrente sanguínea (Hatting *et al.*, 2017).

Em um estado de homeostase do organismo, os carboidratos simples após serem convertidos em glicose na corrente sanguínea atuam como um fator estimulante da lipogênese, tanto por favorecer a produção de substratos para a síntese de ácidos graxos, quanto por estimular a liberação de insulina. Inicialmente, a glicose é metabolizada pela via glicolítica, resultando na formação de piruvato que é transportado para o interior da mitocôndria e convertido em acetil-CoA, sendo este o principal precursor na síntese de ácidos graxos (Figura 1).

Figura 1 – Vias metabólicas da glicose



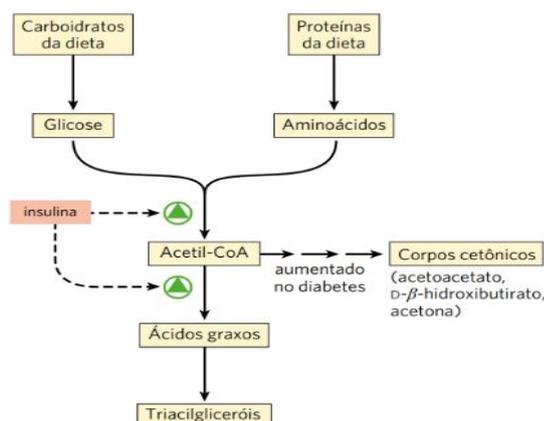
Fonte: Adaptado de Nelson *et al.*, 2019.

Este processo é mediado por diversas enzimas e também pelo hormônio insulina, que é essencial para síntese de ácidos graxos e a formação de triacilglicerol no tecido adiposo atuando no aumento da captação de glicose pelas células adiposas, recrutando transportadores de glicose para a membrana plasmática, ativando enzimas essenciais nas vias de síntese e no armazenamento de lipídios (Kersten, 2001; Hatting, 2017). A curto prazo, este hormônio exerce efeito sobre a síntese hepática de ácidos graxos, atuando pela ativação de uma fosfoproteína

fosfatase, que remove o grupamento fosfato da enzima acetil-CoA carboxilase, levando à sua ativação. No tecido adiposo, facilita a captação de glicose, por meio da translocação do transportador GLUT4 de sua forma inativa no citosol para a membrana plasmática, durante o estado pós-prandial. A glicose captada é então metabolizada via glicólise, fornecendo glicerol 3-fosfato, que serve como substrato para a síntese de triacilgliceróis (Devlin, 2007).

Entretanto, durante o período de jejum, a redução na concentração de glicose no sangue provoca uma diminuição nos níveis de insulina na circulação, enquanto ocorre um aumento nos níveis de epinefrina e glucagon, resultando na elevação do AMPc e ativação da proteína quinase A (PKA). No tecido adiposo, a PKA promove a fosforilação da lipase hormônio sensível, o que aumenta a quebra de triacilgliceróis e a liberação de ácidos graxos livres e glicerol (Devlin, 2007). Em casos de jejum prolongado, cerca de metade da Acetil-CoA advinda da oxidação ácidos graxos no fígado são desviados para a produção de corpos cetônicos, que são liberados para a circulação sanguínea como fonte alternativa de energia para os tecidos periféricos (Figura 2).

Figura 2 – Regulação da síntese de triacilgliceróis pela insulina



Fonte: Adaptado de Nelson *et al.*, 2019

O consumo excessivo de carboidratos simples leva a abruptas elevações na concentração de glicose no sangue devido à sua rápida absorção, estimulando uma elevada secreção de insulina pelo pâncreas para facilitar a captação e metabolização da glicose pelas células, de forma a garantir a manutenção da homeostase metabólica e evitar danos sistêmicos como a glicotoxicidade, disfunções endoteliais e inflamações crônicas advindas da formação de produtos finais de glicação avançada (Hall *et al.*, 2019; Rossaneis *et al.*, 2019). A exposição prolongada à altas concentrações de glicose também pode levar a um quadro de resistência à insulina (RI), um fator determinante para o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Esta resistência reduz a eficiência da captação e utilização da glicose pelas células, resultando em uma retroalimentação negativa que pode levar à exaustão das células β pancreáticas.

Conseqüentemente, observa-se uma redução na captação de glicose por tecidos periféricos, como o músculo esquelético e os tecidos adiposo e cardíaco. Em resposta, o pâncreas aumenta a secreção de insulina na tentativa de compensar essa deficiência, promovendo um estado de hiperinsulinemia, que pode agravar ainda mais a disfunção metabólica (Fernandes *et al.*, 2024).

Ademais, a presença de uma concentração de glicose excedente às necessidades de energia estimula o processo de direcionamento desta glicose para sua metabolização e conversão em ácidos graxos podendo estes serem depositados no tecido adiposo e hepático em forma de triacilglicerol, processo denominado como lipogênese de novo (Bray *et al.*, 2004; Parks, 2002; Softic, 2020). O aumento na produção de triacilglicerol é capaz de ocasionar um quadro de dislipidemia, que por sua vez, é caracterizada pela elevação da concentração plasmática de TAG resultante da combinação do aumento da lipólise no tecido adiposo, da síntese exacerbada de lipídios no fígado e da diminuição da depuração de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (Softic, 2020). Quando em desequilíbrio, este processo favorece o aumento da reserva energética do organismo presente no tecido adiposo e também o acúmulo de lipídeos no tecido hepático, contribuindo para o desenvolvimento da obesidade e da esteatose hepática não alcoólica (Bray *et al.*, 2004).

A deposição lipídica ectópica no fígado, frequentemente associada à esteatose hepática ou fígado gorduroso, ocorre quando há um desequilíbrio entre a quantidade de lipídios adquiridos pelo fígado e a capacidade deste órgão de processá-los adequadamente. Em condições normais, o fígado desempenha um papel essencial na metabolização de lipídios, tanto na captação de ácidos graxos circulantes quanto na síntese de novos ácidos graxos. No entanto, quando a quantidade de lipídios que entram no fígado (via captação de lipídios circulantes ou síntese de novo) ultrapassa a capacidade do fígado de eliminá-los, através da β -oxidação ou secreção de lipídios em VLDL, ocorre o acúmulo de gordura hepática (Oliveira *et al.* 2020). O acúmulo excessivo de TAG nos hepatócitos pode ocasionar no aumento do tamanho e massa do fígado, conhecido como hepatomegalia, e evoluir para um quadro de doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), uma condição inflamatória que pode levar à fibrose hepática, cirrose e carcinoma hepatocelular. A DHGNA está fortemente associada à síndrome metabólica e ao diabetes tipo 2 com resistência à insulina sendo um mediador central nesse processo (Younossi *et al.*, 2019; Ipsen *et al.*, 2018).

A RI é um fator chave na patogênese da esteatose hepática de forma a reduzir a capacidade da insulina de promover a captação de glicose e ácidos graxos nas células, além de desregular a lipogênese e a lipólise. Em consequência, o fígado acumula ácidos graxos

circulantes, enquanto sua capacidade de oxidação via β -oxidação é prejudicada (Abderrahmani *et al.*, 2017). Além disso, a RI também diminui a síntese e secreção de VLDL, responsáveis pelo transporte de lipídios hepáticos, contribuindo para o acúmulo de lipídios intracelulares e exacerba a esteatose criando um ambiente propício para o desenvolvimento e progressão da DHGNA e a amplificação do risco cardiovascular (Bays *et al.*, 2024; (Fernandes *et al.*, 2024; Mach *et al.* 2020).

Dessa forma, a relação entre dislipidemia e deposição de gordura hepática configura um ciclo patológico que não apenas compromete a função hepática, mas também contribui para potencialização do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A inflamação e o estresse oxidativo gerados por essa interação contribuem para a disfunção endotelial, promovendo o desenvolvimento de aterosclerose e elevando o risco de complicações como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (Targher *et al.*, 2021). Ademais, o estresse oxidativo resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante do organismo, apesar de não ocasionar diretamente um processo inflamatório, pode desencadear processos que levam à ativação das vias inflamatórias. Uma vez iniciada, a resposta inflamatória pode contribuir com a elevação da produção de espécies reativas, criando uma cascata complexa de eventos fisiológicos na qual o estresse oxidativo e a inflamação se amplificam mutuamente. Estes processos estão intrinsecamente associados a alterações na estrutura, função e remodelamento cardíaco, incluindo casos de hipertrofia ventricular esquerda (Poirier *et al.*, 2021).

Conforme exposto anteriormente, o consumo de uma DRCS pode desencadear quadros de resistência insulínica, inflamação crônica e ativação de vias metabólicas deletérias ao sistema cardiovascular. De acordo com Garcia e Incirpi (2008), o estresse oxidativo pode promover a ativação do fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF- κ B), que, por sua vez, induz a expressão de citocinas inflamatórias e fatores de crescimento, como o fator de crescimento transformante beta (TGF- β), que está intimamente ligado à fibrose e remodelamento da parede ventricular (Garcia & Incirpi, 2008).

Ainda relacionados condições cardíacas, o consumo da DRCS contribui para o aumento da concentração de TAG sérico podendo ocasionar no depósito de gordura ectópica no miocárdio, prejudicando a homeostase energética dos cardiomiócitos e favorecendo a apoptose celular (Stanhope, 2016). A lipotoxicidade gerada por esse acúmulo lipídico é capaz de resultar na disfunção da atividade mitocondrial e intensificar o desequilíbrio no metabolismo cardíaco, comprometendo a capacidade de contração e relaxamento do coração. Como consequência,

pode-se observar um aumento na rigidez ventricular, redução do enchimento diastólico e uma maior predisposição à insuficiência cardíaca (Mozaffarian *et al.*, 2006). Além disso, o aumento das Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) pode reforçar e afetar diretamente processo citado anteriormente, de forma a prejudicar a função cardíaca e exacerbar a hipertrofia por meio de complicações nas proteínas contráteis do miocárdio (Ramachandra *et al.*, 2021). O remodelamento cardíaco pode acarretar na redução na eficiência da função cardíaca, que por sua vez finda no desenvolvimento de um quadro de hipertensão para manutenção dos níveis pressóricos adequados. A hipertensão é um fator de risco, tanto para ocorrência e agravamento do remodelamento cardíaco, quanto para o desenvolvimento da hipertrofia renal, de forma a prejudicar a função dos vasos sanguíneos, afetando a eficiência cardíaca e induzindo o aumento do tamanho dos néfrons e das células renais como uma tentativa compensatória para a manutenção da função renal (Ramachandra *et al.*, 2021; Mavrogeni *et al.*, 2022).

Os desequilíbrios metabólicos decorrentes e associados à uma alimentação rica em carboidratos simples podem ser avaliados por meio de biomarcadores bioquímicos, como a concentração sérica de glicose, insulina; concentração de triglicerídeos plasmáticos; hemoglobina glicada e o índice de avaliação a resistência à insulina (HOMA-IR) (Devlin, 2007; Hatting *et al.*, 2017). Esses parâmetros podem ser intimamente relacionados às alterações nas vias metabólicas envolvidas na homeostase energética, incluindo a glicólise, lipogênese de novo e β -oxidação (Nelson *et al.*, 2019). Biomarcadores como os citados anteriormente, não apenas desempenham um papel central no diagnóstico e monitoramento de doenças metabólicas (Younossi *et al.*, 2019; Bays *et al.*, 2024), mas também fornecem suporte para a implementação, avaliação e desenvolvimento de diversos estudos científicos e possíveis intervenções terapêuticas (Clemente-Suárez *et al.*, 2022).

Neste sentido, estudos como os realizados por Stanhope *et al.* (2016, 2009), Cox *et al.* (2011) e Softic *et al.* (2020), corroboram e evidenciam o impacto da ingestão de carboidratos simples, incluindo a redução da sensibilidade à insulina, o aumento do TAG circulantes e os estoques de gordura visceral, além da redução da oxidação de gorduras e do metabolismo energético.

Stanhope *et al.* (2009) revelaram que, embora o consumo excessivo de frutose e glicose durante 8 semanas tenha resultado em ganho de peso semelhante entre os indivíduos do estudo, apenas a frutose levou a um aumento significativo da adiposidade visceral, da DNL e da dislipidemia. Além disso, enquanto a glicose aumentou a concentração de TAG plasmático em jejum em cerca de 10% após 10 semanas, somente a frutose reduziu a sensibilidade à insulina

e elevou as concentrações de glicose e insulina plasmáticas em jejum. Esses achados sugerem que o consumo de glicose e frutose dietética contribuem diretamente para alterações metabólicas adversas, como resistência à insulina, dislipidemia e acúmulo de gordura visceral, especialmente em indivíduos com sobrepeso ou obesidade.

Oliveira *et al.* (2020) demonstraram que, apesar de resultar em uma menor ingestão calórica, o consumo de uma dieta rica em açúcares por ratos Wistar durante 18 semanas levou ao aumento da massa corporal e do tecido adiposo branco. A ingestão dessa dieta também promoveu elevação do índice de adiposidade e do índice de Lee, além do aumento da concentração sérica de TAG e VLDL. Os achados metabólicos observados foram a intolerância à glicose, resistência à insulina e um aumento compensatório da secreção de insulina pelas células β pancreáticas. Além disso, a dieta induziu taquicardia e promoveu hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo visceral retroperitoneal. No fígado, verificou-se acúmulo de lipídios, incluindo TAG e colesterol, acompanhado de hepatomegalia, sugerindo um potencial desenvolvimento de esteatose hepática. Esses achados ressaltam os impactos metabólicos adversos de uma dieta hiperglicídica, mesmo na ausência de aumento da ingestão calórica total.

Ademais, após alimentados por uma dieta rica em carboidratos durante 20 semanas, os ratos Wistar analisados no estudo de Silva (2019) apresentaram um aumento significativo do índice de adiposidade e alterações no tecido cardíaco, indicando alterações estruturais e funcionais no coração, detectadas por ecocardiografia, incluindo hipertrofia ventricular e redução da função sistólica.

Vieira (2023) também observou que ratos Wistar após alimentados por uma dieta rica em açúcares e gordura no período de 20 semanas apresentaram aumento significativo do peso corporal e do índice de adiposidade; elevação dos níveis séricos de lipídios; hipertensão arterial sistólica; intolerância à glicose e resistência à insulina. No tecido cardíaco, os animais expostos à dieta hipercalórica apresentaram remodelamento estrutural e disfunção cardíaca, conforme evidenciado por ecocardiografia, além de um aumento expressivo nos marcadores inflamatórios. Dessa forma, esses achados reforçam os efeitos deletérios da dieta rica em carboidratos e lipídios sobre a função cardíaca e o metabolismo sistêmico.

Diante do exposto, observa-se que a globalização e a difusão da dieta ocidental, rica em carboidratos simples e gorduras saturadas, têm desempenhado um papel central no aumento da obesidade e no desenvolvimento de diversas doenças metabólicas. O consumo excessivo desses macronutrientes está diretamente relacionado a distúrbios como resistência à insulina,

dislipidemia e esteatose hepática, os quais, por sua vez, contribuem para um ciclo patológico que envolve o comprometimento da função hepática, cardiovascular e renal.

Assim, torna-se evidente a necessidade da pesquisa dos mecanismos envolvidos na perturbação da homeostase metabólica; de forma a contribuir no desenvolvimento e aprimoramento de estratégias preventivas eficazes para mitigar os impactos negativos que podem advir desta alimentação desequilibrada. Dentre estas ações, inclui-se o estabelecimento de mudanças nos hábitos alimentares e a promoção da prática de atividades físicas.

Neste sentido, este trabalho buscou avaliar *in vivo* o efeito do consumo de uma dieta rica em carboidratos simples no perfil metabólico de ratos Wistar considerando sua relação com o desenvolvimento de distúrbios metabólicos, diante do impacto associado a esta dieta na saúde pública e do papel central dos carboidratos simples nas alterações da homeostase energética.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar *in vivo* o efeito da ingestão de uma dieta rica em carboidratos simples no perfil metabólico de ratos Wistar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o consumo alimentar dos animais durante o período de 8 semanas;
- Determinar os parâmetros biométricos:
 - Massa corporal durante o período de 8 semanas;
 - Massa dos tecidos adiposos brancos (retroperitoneal e epididimal) após o período de 8 semanas;
 - Massa do tecido cardíaco após o período de 8 semanas;
 - Massa do tecido hepático após o período de 8 semanas;
 - Massa do tecido renal após o período de 8 semanas;
- Determinar o perfil metabólico por meio das análises bioquímicas de glicemia, colesterol total e triglicérides após 8 semanas;
- Determinar o índice de adiposidade após 8 semanas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MODELO EXPERIMENTAL E COMPOSIÇÃO DAS DIETAS

Neste estudo foram utilizados 28 ratos Wistar machos recém-desmamados (próximo a três semanas de vida) e pesando em média 50 gramas, provenientes do Centro de Ciência Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CCA – UFOP). Os animais permaneceram alojados em um ambiente monitorado com ciclos de claro-escuro de 12 horas e temperatura em 25° C, com acesso monitorado às suas respectivas dietas e água *ad libitum*. Todos os procedimentos experimentais apresentados neste estudo foram conduzidos de acordo com as diretrizes brasileiras sobre experimentação animal do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais - UFOP (protocolo 6287120220).

Esses animais foram divididos, aleatoriamente, em dois grupos experimentais: grupo Controle (n=14) e grupo Dieta (n=14). O grupo Controle foi submetido à uma dieta composta exclusivamente por uma ração comercial padrão para ratos da marca Nuvilab® (fabricado por Quimtia SA, Paraná, Brasil), já o grupo Dieta foi submetido à uma dieta constituída por 40.45% de ração comercial padrão para ratos (Nuvilab®), 40.45% de leite condensado Moça® (fabricado por Nestlé, Minas Gerais, Brasil), 8.58% de açúcar cristal e 10.52% de água (Oliveira *et al.* 2020; Lima *et al.*, 2008; Queiroz *et al.*, 2012).

A DRCS foi preparada no Laboratório de Nutrição Experimental (LABNEX) da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto (ENUT- UFOP), estando a composição das dietas descritas com maiores detalhes na Tabela 1.

Tabela 1- Composição das dietas dos grupos Controle e DRCS

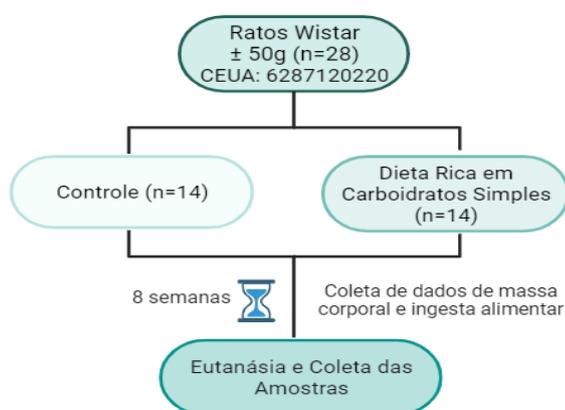
Nutriente/ Componente (g/kg de dieta)	Controle	DRCS
Carboidrato total	440.83	478.63
Açúcares adicionados	0	260.01
Cinzas	68.73	36.27
Fibra bruta	114.27	50.77
Lipídeos	50.57	48.54
Proteínas	216.67	128.07
Umidade	108.93	257.73
Carboidrato (% energia)	57.16	66.86
Lipídeos (% energia)	14.75	15.26
Proteína (% energia)	28.09	17.89

Energia total (kcal/100 g)	308.51	286.36
----------------------------	--------	--------

Fonte: Adaptado de Oliveira *et al.*, 2020.

Os animais foram monitorados durante o período de 8 semanas, sendo coletados diariamente os valores individuais de massa corporal e ingesta alimentar (Figura 3). Padronizou-se a disposição de cerca de 200 gramas de dieta por gaiola, sendo as dietas pesadas todas as manhãs e repostas quando necessário mantendo-se o valor pré-estipulado. O consumo alimentar dos animais pode então ser estimado baseando-se nos valores da dieta depositada no dia anterior subtraída pelo valor da dieta não consumida.

Figura 3 – Modelo experimental - Avaliação da DRCS por 8 semanas



Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

3.2 EUTANÁSIA E COLETA DE AMOSTRAS

A eutanásia dos animais ocorreu por meio da utilização do anestésico inalatório isoflurano (fabricado por Cristália, São Paulo, Brasil) na concentração de 3%, por aproximadamente 1 minuto, seguida pelo uso da guilhotina. A amostra de sangue foi coletada em tubo Falcon de 15 mL, sendo posteriormente centrifugada a 4000 rpm e 4°C por 15 minutos em centrífuga refrigerada modelo 5810R (Eppendorf, São Paulo, Brasil). O sobrenadante obtido foi coletado e aliqotado em tubos Eppendorfs de 2 mL para realização das dosagens bioquímicas.

Os tecidos cardíaco, hepático e renal foram removidos, pesados, congelados em nitrogênio líquido e acondicionados a - 80° C para possíveis análises posteriores; já os tecidos epididimal e retroperitoneal foram pesados e descartados em seguida por não serem utilizados em análises posteriores.

O cálculo dos tecidos cardíaco, hepático e renal foi realizado por meio da média dos valores obtidos para cada animal corrigido pelos valores de massa corporal individual dos animais de forma a minimizar flutuações e possíveis vies científico nas análises. Com relação

ao cálculo do IA, este foi realizado por meio da fórmula descrita por Bernardis e Patterson (1968) conforme ilustrado abaixo:

$$IA = \frac{\sum \text{massa dos coxins adiposos (g)}}{\text{peso corporal (g)}} \times 100$$

3.3 DOSAGENS BIOQUÍMICAS

3.3.1 Determinação da Glicemia

A concentração sérica de glicose foi mensurada utilizando-se o kit Glicose Monoreagente Bioclin-Quibasa® K082 (fabricado por Quibasa-Química Básica Ltda., Minas Gerais, Brasil), por meio do método enzimático-colorimétrico. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de microplacas (BioTek, Califórnia, Estados Unidos) no comprimento de onda de 490 a 550 nm. A glicemia foi determinada a partir da divisão da absorbância da amostra sob a absorbância do padrão x 100, sendo os resultados expressos em mg/dL.

3.3.2 Determinação da concentração sérica de colesterol total

A concentração sérica de colesterol total foi mensurada utilizando-se o kit Colesterol Monoreagente Bioclin-Quibasa® K083 (Quibasa-Química Básica Ltda.), por meio do método enzimático-colorimétrico. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de microplacas (BioTek) no comprimento de onda de 490 a 540 nm. A concentração sérica de colesterol total foi determinada a partir da divisão da absorbância da amostra sob a absorbância do padrão x 200, sendo os resultados expressos em mg/dL.

3.3.3 Determinação da concentração sérica de triglicerídeos

A concentração sérica de triglicerídeos foi mensurada utilizando-se o kit Colesterol Monoreagente Bioclin-Quibasa® K117 (Quibasa-Química Básica Ltda.), por meio do método enzimático-colorimétrico. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro de microplacas (BioTek) no comprimento de onda de 490 a 540 nm. A concentração sérica de triglicerídeos foi determinada a partir da divisão da absorbância da amostra sob a absorbância do padrão x 100, sendo os resultados expressos em mg/dL.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como Média ± Desvio Padrão, sendo utilizado o *software GraphPad Prism* versão 8.0.2 (Prism Software, Irvine, CA, EUA). Primordialmente, os resultados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para confirmação dos padrões de

normalidade, sendo posteriormente analisados por meio do teste “t” de *Student* não pareado. Foram considerados significativos os resultados com valores de $p \leq 0.05$ para ambos os testes realizados.

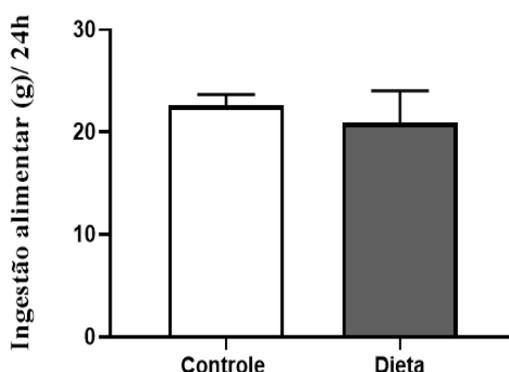
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A obesidade tem sido, na atualidade, um dos maiores problemas de saúde pública no mundo e é associada ao aumento do risco do desenvolvimento de inúmeras outras patologias mencionadas previamente. Desde modo, o presente trabalho visou demonstrar os efeitos do consumo de uma dieta rica em carboidratos simples no perfil metabólico de ratos Wistar.

4.1 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A INGESTÃO ALIMENTAR NO PERÍODO DE 8 SEMANAS

Com base no delineamento experimental descrito anteriormente, os ratos foram alimentados por duas dietas distintas: grupo controle por uma dieta padrão comercial e grupo dieta por uma DRCS. O consumo da DRCS não alterou a ingestão alimentar diária em relação à dieta comercial padrão (Figura 4) durante o período de 8 semanas ($p=0.3497$).

Figura 4 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sobre a ingestão alimentar diária (g)



Ingestão alimentar (g)/24 h. Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de Student não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Resultados semelhantes foram observados por Oliveira *et al.* (2020), que reforçaram a similaridade no consumo de ambas as dietas em um período de 18 semanas e que, apesar da ingestão calórica do grupo DRCS ser menor em relação ao grupo controle, os ratos Wistar não apresentam divergências em seu desenvolvimento.

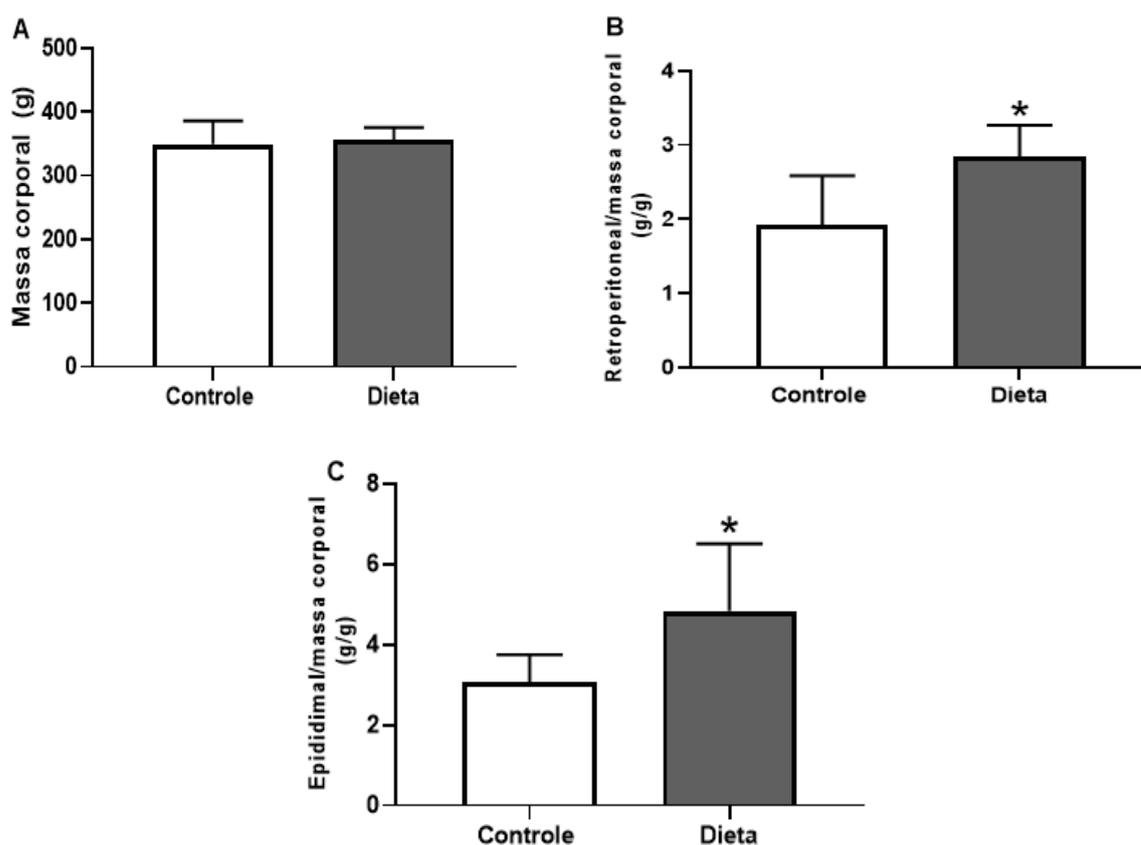
De forma semelhante, Queiroz *et al.* (2014) ratificam os resultados encontrados nesta pesquisa ao obter desfechos similares de ingestão alimentar e massa corporal para os grupos alimentares DRCS e controle, em machos Wistar, pelos períodos de 4 e 8 semanas. Em contrapartida, Zanol *et al.* (2022) constataram um aumento na ingestão alimentar de fêmeas Wistar adultas alimentadas com uma DRCS por um período de 2 semanas; sugerindo que

alterações hormonais podem influenciar a ingestão alimentar diária de dietas com alto teor em carboidratos simples.

4.2 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A MASSA CORPORAL E A MASSA DOS TECIDOS ADIPOSOS BRANCOS APÓS 8 SEMANAS

A ingestão da dieta rica em carboidratos simples por 8 semanas não foi capaz de promover a alteração na massa corporal (Figura 5A) em relação ao grupo controle ($p=0.6066$). Entretanto, observou-se um aumento na massa corporal dos tecidos adiposos brancos retroperitoneal (60%; $p=0.0007$) e epididimal (50%; $p=0.0082$) quando comparados ao grupo controle (Figura 5B e 5C), sugerindo que a mudança na massa dos tecidos adiposos brancos decorreu-se da metabolização do excesso de carboidratos ingeridos, pois ambos os grupos apresentaram uma ingestão alimentar semelhante independente da dieta ofertada.

Figura 5 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sobre a massa corporal (g) e massa dos tecidos adiposos brancos (retroperitoneal e epididimal – g)



Massa corporal (g) (A); Massa dos tecidos adiposos brancos (g): Retroperitoneal (B) e Epididimal (C). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Esses achados demonstram que a ingestão de uma DRCS promoveu um maior depósito de lipídeos sem necessariamente refletir no aumento da massa corporal do animal. Resultados semelhantes foram observados por Queiroz *et al.* (2014), que reforçam o efeito da ingestão da DRCS no aumento dos depósitos de tecidos adiposos em ratos Wistar machos após períodos de 4 e 8 semanas.

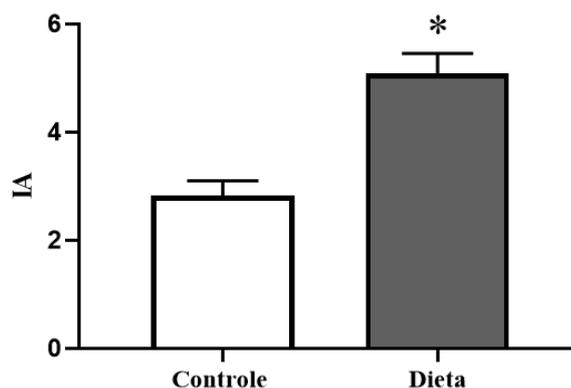
Oliveira *et al.* (2020) identificaram resultados análogos aos obtidos nesta pesquisa, observando o aumento da massa corporal dos Wistar apenas a partir da 13^a semana em ingestão de uma dieta rica em carboidratos simples; ademais, constatou-se um aumento na massa dos tecidos adiposos brancos epididimal, retroperitoneal e inguinal.

Ratos Wistar alimentados por uma dieta rica em carboidratos simples e em gorduras também apresentaram massas corporais similares às obtidas nos grupos controle nas primeiras 7 semanas de experimento, como demonstrado por Matias *et al.* (2018) e Moreno-Fernández *et al.* (2018), em ambos os estudos os animais pertencentes aos grupos dieta rica em açúcares e em gorduras apresentaram maiores depósitos de tecidos adiposos brancos em relação aos grupos controle, dieta rica apenas em açúcares e dieta rica apenas em gorduras.

4.3 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB O GRAU DE ADIPOSIDADE APÓS 8 SEMANAS

Após o período de 8 semanas, observou-se que a ingestão de uma DRCS foi capaz de alterar a composição corporal dos machos Wistar, uma vez que o IA está aumentado em 55% ($p < 0.0001$) no grupo dieta em relação ao grupo controle (Figura 6); esse resultado corrobora com o aumento de massa dos tecidos adiposos observados nos animais dieta (Figura 5A e 5B). O aumento do IA nos animais pode ser explicado pelo acréscimo no consumo de carboidratos simples, que pode modular vias de sinalização que regulam positivamente a lipogênese, principalmente, pela ativação da via da acetil-CoA carboxilase e da síntese de ácidos graxos no fígado ocasionando no aumento da deposição lipídica no tecido adiposo. Além disso, o excesso de glicose pode estimular a secreção de insulina, promovendo maior captação de glicose pelo tecido adiposo e favorecendo a esterificação de ácidos graxos em triglicerídeos, contribuindo para o aumento da adiposidade nestes animais.

Figura 6 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob o grau de adiposidade (IA)



Índice de adiposidade (IA). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

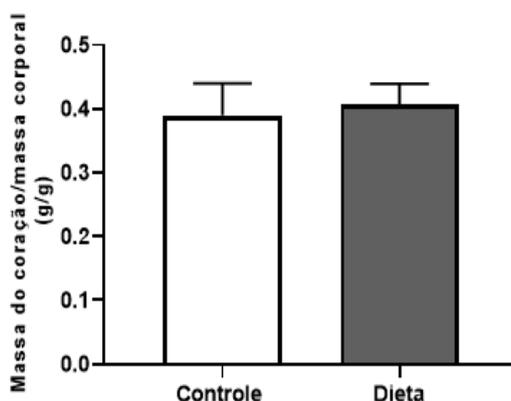
Queiroz *et al.* (2014), também demonstraram o aumento da adiposidade em ratos alimentados com uma DRCS sem haver a alteração na massa corporal final dos animais, após os períodos de 4 e 8 semanas. Em contrapartida, Oliveira *et al.* (2020) observaram que o consumo da DRCS durante 18 semanas induziu um aumento no índice de adiposidade acompanhado do aumento na massa corporal dos animais.

Os resultados apresentados por Matias *et al.* (2018) consistem em um aumento nos índices de adiposidade e massa corporal dos ratos alimentados por uma dieta rica em gorduras, isoladamente, e uma dieta rica em açúcares e gorduras em comparação ao grupo controle após 20 semanas. Em contrapartida, os ratos alimentados pela dieta rica apenas em açúcares não apresentaram índices de adiposidade e massa corporal significativamente diferentes aos obtidos pelo grupo controle ao fim do estudo, podendo esta diferença estar associada ao período de duração da pesquisa ou a possíveis adaptações metabólicas no decorrer do experimento (Matias *et al.*, 2018).

4.4 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A MASSA CARDÍACA APÓS 8 SEMANAS

A ingestão da dieta rica em carboidratos simples em um período de 8 semanas não foi capaz de promover alterações na massa cardíaca (Figura 7) em relação ao grupo controle ($p=0.3468$); sugerindo que a ingestão de uma DRCS neste período de tempo não foi capaz de ocasionar processos de hipertrofia dos cardiomiócitos e fibrose intersticial miocárdica exacerbados. Deste modo, destaca-se que a ausência do aumento da massa cardíaca não exclui a presença de alterações estruturais, sendo necessárias as avaliações histológicas e a nível molecular deste tecido para caracterização mais precisa da ausência destes processos.

Figura 7 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a massa cardíaca (g)



Massa cardíaca (g). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Jacobsen *et al.* (2017) identificou resultados análogos aos obtidos nesta pesquisa, após uma análise experimental de 3 semanas com Wistar machos submetidos a uma dieta rica em gorduras, observando valores parecidos nas massas cardíacas dos grupos controle e dieta rica em gorduras.

Em contrapartida, os resultados apresentados por Nagarajan *et al.* (2013) consistem em um aumento na massa cardíaca, corrigida pelo comprimento da tíbia, dos ratos Fisher machos alimentados por uma dieta rica em gorduras após 20 semanas. Machos Wistar alimentados por uma dieta rica em gorduras e em frutose também apresentaram massa cardíaca e do ventrículo esquerdo aumentadas após 70 dias, como demonstrado por Silva *et al.* (2022).

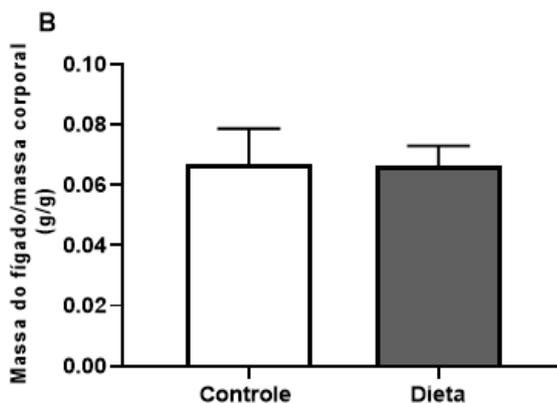
Embora os estudos citados anteriormente demonstrem que o consumo de dietas ricas em gorduras pode induzir o aumento da massa cardíaca, destaca-se que os mecanismos envolvidos neste processo podem diferir dos obtidos no consumo de uma DRCS. De forma que, as alterações cardíacas relacionadas ao consumo excessivo de lipídeos contribuem de maneira mais expressiva para o estresse oxidativo e lipotoxicidade no miocárdio, enquanto o consumo excessivo de carboidratos simples pode influenciar a função cardíaca por meio da resistência à insulina e alterações na glicação proteica de forma sustentada.

Hecker *et al.* (2013), em seu estudo experimental com hamsters machos alimentados com uma dieta rica em açúcares por 30 semanas, observaram que, apesar de não haver alterações significativas na massa do ventrículo esquerdo, a dieta resultou em uma redução nas massas dos átrios e do ventrículo direito.

4.5 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB AS MASSAS HEPÁTICA E RENAL APÓS 8 SEMANAS

A ingestão da dieta rica em carboidratos simples em um período de 8 semanas não foi capaz de promover alterações na massa hepática (Figura 8) em relação ao grupo controle ($p=0.8827$); este achado sugere que a ingestão da DRCS, apesar de promover um aumento na concentração de TAG sérico, não foi capaz de favorecer o acúmulo excessivo destes lipídeos no tecido hepático por meio do desequilíbrio entre a aquisição lipídica e a eliminação desses lipídios no fígado em um período de 8 semanas. Deste modo, infere-se a necessidade de um período experimental mais extenso para a observação da excedência da capacidade compensatória da oxidação de ácidos graxos pelo fígado para que ocorra o acúmulo destes TAGs no órgão; estes achados e hipóteses não excluem a presença de alterações na estrutura hepática em níveis celulares e moleculares sendo necessárias análises histológicas e dosagens de TAG específicas para o tecido hepático.

Figura 8 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a massa hepática (g)



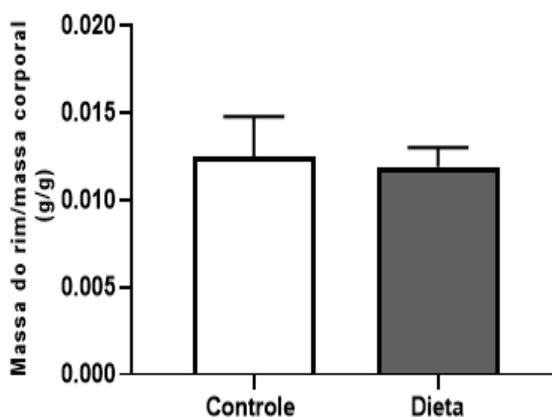
Massa hepática (g). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Resultados que reforçam essa hipótese foram observados por Oliveira *et al.* (2020), nos quais o consumo de uma DRCS por um período de 18 semanas ocasionou em um aumento da massa e do conteúdo lipídico do fígado em comparação ao grupo controle. Wistar alimentados por uma dieta rica em frutose e gorduras por um período de 20 semanas também apresentaram um aumento em sua massa hepática em comparação ao grupo controle, como o observado por Matias *et al.* (2018).

Em adendo, a ingestão da dieta rica em carboidratos simples em um período de 8 semanas não foi capaz de promover alterações na massa renal (Figura 9) em relação ao grupo controle ($p=0.5227$); sugestivo que o consumo da DRCS não é capaz de promover um processo

de hipertrofia e/ou acúmulo de líquidos no tecido renal em um período curto de tempo. O acúmulo de líquidos e o processo de hipertrofia renal são comumente observados, neste contexto, a partir de complicações de saúde que podem ser associadas a um quadro de obesidade como: doenças cardiovasculares, obstruções no trato urinário, aumento no risco de desenvolvimento de infecções renais e no desenvolvimento de tumores.

Figura 9 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob as massas renal (g)



Massa renal (g). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Oliveira *et al.* (2020) obteve dados que corroboram com esta hipótese, de forma a não observar o aumento na massa absoluta dos rins de ratos Wistar alimentados com uma DRCS por 18 semanas. Em reforço ao apresentado anteriormente, Zanol *et al.* (2022) em seu delineamento experimental com fêmeas Wistar alimentadas com uma dieta rica em carboidratos por um período de duas semanas não observou alterações com relação à massa renal dos animais.

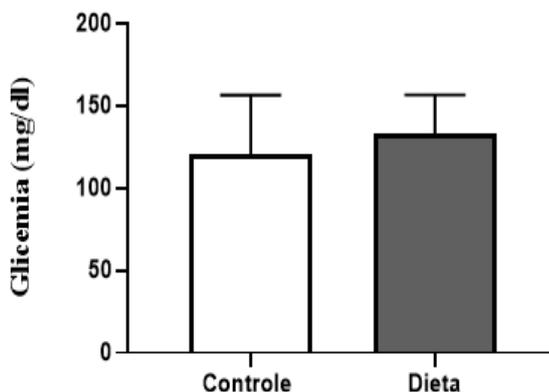
Embora os estudos citados anteriormente demonstrem que o consumo de DRCS por períodos distintos deste estudo também não foram capazes de apresentar alterações com relação à massa renal, destaca-se que estes achados não excluem a presença de alterações na estrutura e função renal em níveis celulares e moleculares sendo necessária a avaliação histológica deste tecido e a realização de análise de biomarcadores como ureia e creatinina.

4.6 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A GLICEMIA APÓS 8 SEMANAS

A ingestão da dieta rica em carboidratos simples durante 8 semanas não foi capaz de alterar a concentração sérica de glicose (Figura 10) dos machos Wistar em relação ao grupo controle ($p=0.3862$). A ausência de variações significativas na concentração de glicose

sanguínea sugere que, mesmo alimentados com uma dieta com elevada carga glicêmica, a inexistência de uma resposta glicêmica alterada indica a manutenção da homeostase glicídica.

Figura 10 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob a glicemia (mg/dL)



Glicemia (mg/dL). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Queiroz *et al.* (2014) relataram resultados semelhantes, não observando alterações nas concentrações de glicemia em jejum em machos da linhagem Wistar alimentados com uma DRCS por um período de 8 semanas.

Oliveira *et al.* (2020) conduziram um experimento em que machos Wistar foram submetidos a uma DRCS por um período prolongado de 18 semanas. Os resultados obtidos indicaram que, apesar da duração do tratamento, não houve um aumento nas concentrações de glicose sérica em jejum, sugerindo que, ao menos durante o período investigado, a dieta não foi suficiente para induzir uma alteração no controle glicêmico dos animais.

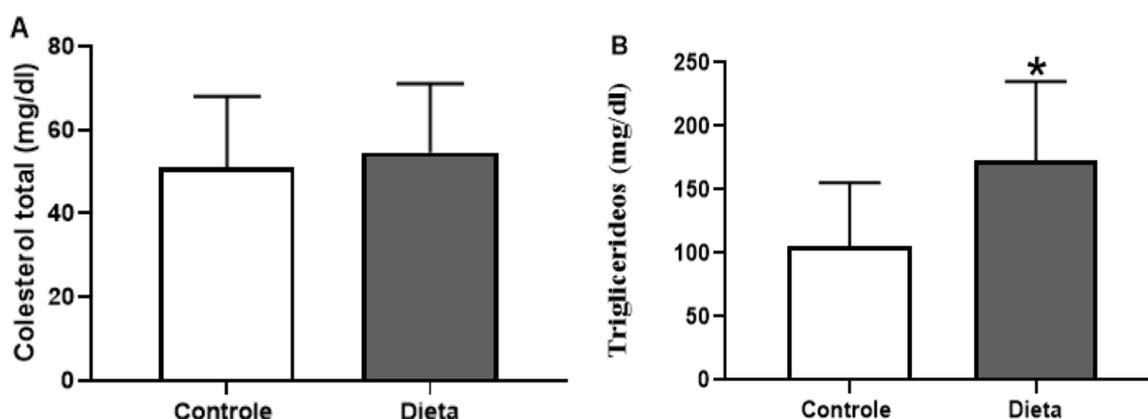
De forma análoga, Matias *et al.* (2018) também observaram que o consumo de uma DRCS por 20 semanas não resultou em elevação nas concentrações de glicose sérica em jejum, reforçando a ideia de que, períodos distintos de dieta, a ingestão prolongada dessa dieta não leva necessariamente ao desenvolvimento de hiperglicemia ou disfunções no metabolismo da glicose.

Embora os estudos citados anteriormente e os resultados obtidos neste estudo demonstrem que o consumo de uma DRCS não foi capaz de alterar a concentração de glicose sérica, estes achados não excluem a presença de alterações a homeostase glicídica em níveis celulares e moleculares; a adaptação do organismo à dieta ou até mesmo a não indução de um estresse metabólico agudo capaz de perturbar esta homeostase.

4.7 EFEITO DA DIETA RICA EM CARBOIDRATOS SIMPLES SOB A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE COLESTEROL TOTAL E TRIACILGLICEROL APÓS 8 SEMANAS

A ingestão da dieta rica em carboidratos simples durante 8 semanas não foi capaz de alterar a concentração plasmática de colesterol (Figura 11A) dos machos Wistar em comparação ao grupo controle ($p=0.6202$); entretanto, pode aumentar em 80% a concentração plasmática de triacilglicerol (Figura 11B) em relação ao grupo controle ($p=0.0122$). Este aumento na concentração de TAG reforça os resultados obtidos anteriormente com relação ao aumento na massa dos tecidos adiposos brancos (retroperitoneal e epididimal) e no grau de adiposidade, visto que grande parte do TAG produzido é estocado no tecido adiposo para que possa ser utilizado posteriormente em um momento de necessidade energética. Estes achados reforçam que a ingestão de uma dieta rica em carboidratos simples é capaz de desenvolver um quadro de obesidade em ratos após 8 semanas.

Figura 11 – Efeito da dieta rica em carboidratos simples sob as concentrações plasmáticas de triacilglicerol (mg/dL) e colesterol (mg/dL)



Colesterol total (mg/dL) (A); Triacilglicerol (mg/dL) (B). Os efeitos da ingestão da dieta durante 8 semanas foram analisados pelo teste t de *Student* não pareado ($*p \leq 0.05$). Os dados foram representados como média \pm desvio padrão, utilizados 8 animais por grupo experimental. Fonte: Elaborado pela autora, 2024.

Oliveira *et al.* (2020), também demonstrou um aumento na concentração sérica de TAG, juntamente ao acréscimo à massa dos tecidos adiposos brancos, sem haver a alteração na concentração de colesterol em ratos alimentados com uma DRCS após um período de 18 semanas. Corroborando com o exposto anteriormente, Moreno-Fernández *et al.* (2018) a concentração de TAG aumentaram significativamente nos grupos alimentados por dietas ricas apenas em gordura e ricas em gordura e frutose/glicose por um período de 20 semanas; sem que haja a alteração da concentração de colesterol total dos animais.

Em contrapartida, Zanol *et al.* (2022) em seu delineamento experimental com fêmeas Wistar alimentadas com uma DRCS por um período de duas semanas não observou alterações

com relação a concentração sérica de triglicérides obtendo aumento na concentração de colesterol total em comparação ao grupo controle.

5 CONCLUSÃO

Com esse estudo, conclui-se que o consumo sustentado de uma dieta rica em carboidratos simples desempenha um importante papel na alteração de um perfil metabólico saudável e equilibrado. De modo que, o consumo da DRCS pode alterar parâmetros metabólicos importantes, como o aumento nos depósitos de lipídios e no índice de adiposidade, fatores que podem contribuir para o risco de desenvolvimento de doenças associadas ao metabolismo lipídico, como a síndrome metabólica, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. No entanto, é importante destacar que, apesar das mudanças observadas nos depósitos de gordura, outros fatores como resistência à insulina e complicações cardiovasculares não foram investigados neste estudo a nível histológico e molecular.

Deste modo, reforça-se a importância da manutenção da ingestão de uma dieta equilibrada, e sua possível associação à hábitos de saúde mais saudáveis, para um bom controle antropométrico e metabólico; sendo estes grandes aliados e estratégias fundamentais para o controle metabólico e a redução dos fatores de risco associados à diversas doenças crônicas.

6 REFERÊNCIAS

- ABDERRAHMANI, Amar *et al.* Increased Hepatic PDGF-AA Signaling Mediates Liver Insulin Resistance in Obesity-Associated Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 67, n. 7, p. 1310-1321, 4 maio 2018. American Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.2337/db17-1539>.
- ABEL, E. Dale; O'SHEA, Karen M.; RAMASAMY, Ravichandran. Insulin Resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. **Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology**, v. 32, n. 9, p. 2068-2076, set. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.111.241984>.
- BAYS, Harold Edward *et al.* Obesity, dyslipidemia, and cardiovascular disease: a joint expert review from the obesity medicine association and the national lipid association 2024. **Journal Of Clinical Lipidology**, v. 18, n. 3, p. 320-350, maio 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.04.001>.
- BERNARDIS LL, PATTERSON BD. Correlation between 'Lee index' and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. **J Endocrinol**. 1968 Apr;40(4):527-8. doi: 10.1677/joe.0.0400527.
- BOTCHLETT, Rachel *et al.* Nutritional approaches for managing obesity-associated metabolic diseases. **Journal Of Endocrinology**, v. 233, n. 3, p. 145-171, jun. 2017. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-16-0580>.
- BRAY, George *et al.* Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, v. 79, n. 4, p. 537-543, abr. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.4.537>.
- CLEMENTE-SUÁREZ, Vicente Javier *et al.* Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: a narrative review. **Nutrients**, v. 15, n. 12, p. 2749, 14 jun. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15122749>.
- DEVLIN, T. M. **Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas**. 6ª edição. Editora Blücher, 2007.
- FERNANDES, Luís *et al.* Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: an update on screening and therapeutic options. **Medicina Interna**, p. 153-160, 26 set. 2024. Medicina Interna. <http://dx.doi.org/10.24950/RSPMI.2522>.
- GARCIA, José Antonio Dias; INCERPI, Erika Kristina. Fatores e mecanismos envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda e o papel anti-hipertrofico do óxido nítrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 6, p. 443-450, jun. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2008000600010>.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- HALL, Kevin D. *et al.* Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 67-77, jul. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.008>.

HATTING, Maximilian *et al.* Insulin regulation of gluconeogenesis. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, v. 1411, n. 1, p. 21-35, 3 set. 2017. Wiley.
<http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13435>.

HECKER, Peter A. *et al.* High-sugar intake does not exacerbate metabolic abnormalities or cardiac dysfunction in genetic cardiomyopathy. **Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 520-526, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2011.09.017>.

HERMAN, Mark A.; BIRNBAUM, Morris J.. Molecular aspects of fructose metabolism and metabolic disease. **Cell Metabolism**, v. 33, n. 12, p. 2329-2354, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.010>.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019**. Rio de Janeiro. 2021. Disponível em:
<https://www.ibge.gov.br/en/statistics/social/health/16840-national-survey-of-health.html?=&t=resultados>

IPSEN, David Højland *et al.* Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. **Cellular And Molecular Life Sciences**, v. 75, n. 18, p. 3313-3327, 23 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00018-018-2860-6>.

JACOBSEN, Bruno Barcellos *et al.* Cardiac, Metabolic and Molecular Profiles of Sedentary Rats in the Initial Moment of Obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 432-439, nov. 2017. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20170151>.

JENKINS, David J.A. *et al.* Glycemic Index, Glycemic Load, and Cardiovascular Disease and Mortality. **New England Journal Of Medicine**, v. 384, n. 14, p. 1312-1322, 8 abr. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2007123>.

KERSTEN, Sander. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. **Embo Reports**, v. 2, n. 4, p. 282-286, abr. 2001. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1093/embo-reports/kve071>.

LIMA, D.C., *et al.*, The enhanced hyperglycemic response to hemorrhage hypotension in obese rats is related to an impaired baroreflex. **Metabolic Brain Disease**, v. 23(4), p. 361-73, 2008

MACH, François *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. **European Heart Journal**, v. 41, n. 1, p. 111-188, 31 ago. 2019. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

MATIAS, Amanda Martins *et al.* Differential Effects of High Sugar, High Lard or a Combination of Both on Nutritional, Hormonal and Cardiovascular Metabolic Profiles of Rodents. **Nutrients**, v. 10, n. 8, p. 1071, 11 ago. 2018. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu10081071>.

MAVROGENI, Sophie *et al.* Cardiac Remodeling in Hypertension: clinical impact on brain, heart, and kidney function. **Hormone And Metabolic Research**, v. 54, n. 05, p. 273-279, 29 mar. 2022. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1793-6134>.

MORENO-FERNÁNDEZ, Silvia *et al.* High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1502, 14 out. 2018. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10101502>.

MOZAFFARIAN, Dariush *et al.* Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. **New England Journal Of Medicine**, v. 354, n. 15, p. 1601-1613, 13 abr. 2006. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra054035>.

NAGARAJAN, Vijayasarithi *et al.* Cardiac function and lipid distribution in rats fed a high-fat diet: in vivo magnetic resonance imaging and spectroscopy. **American Journal Of Physiology-Heart And Circulatory Physiology**, v. 304, n. 11, p. 1495-1504, 1 jun. 2013. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00478.2012>.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2019.

OLIVEIRA, Daiane Teixeira de *et al.* High-sugar diet leads to obesity and metabolic diseases in ad libitum -fed rats irrespective of caloric intake. **Archives Of Endocrinology And Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 71-81, 2020. Archives of Endocrinology and Metabolism. <http://dx.doi.org/10.20945/2359-3997000000199>.

PARKS, E. J.. Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations. **British Journal Of Nutrition**, v. 87, n. 2, p. 247-253, maio 2002. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1079/bjn/2002544>.

POIRIER, Paul *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. **Circulation**, v. 113, n. 6, p. 898-918, 14 fev. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.106.171016>.

QUEIROZ, K.B., et al., Endurance training blocks uncoupling protein 1 up-regulation in brown adipose tissue while increasing uncoupling protein 3 in the muscle tissue of rats fed with a high-sugar diet. *Nutr Res*, v. 32(9), p: 709-17, 2012.)

QUEIROZ, Karina Barbosa de *et al.* Endurance Training Increases Leptin Expression in the Retroperitoneal Adipose Tissue of Rats Fed with a High-Sugar Diet. **Lipids**, v. 49, n. 1, p. 85-96, 16 nov. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1007/s11745-013-3854-7>.

RAMACHANDRA, Chrishan J.A. *et al.* Oxidative stress in cardiac hypertrophy: from molecular mechanisms to novel therapeutic targets. **Free Radical Biology And Medicine**, v. 166, p. 297-312, abr. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.040>.

ROSSANEIS, Mariana Angela *et al.* Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 3, p. 997-1005, mar. 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018243.02022017>.

SAFAEI, Mahmood *et al.* A systematic literature review on obesity: understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. **Computers In Biology And Medicine**, v. 136, p. 104754, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104754>.

SILVA, Carol Cristina Vagula de Almeida. **Papel da suplementação com licopeno sobre o remodelamento cardíaco induzido por dieta: modelo experimental de obesidade em ratos**. 64 páginas. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2019.

<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/6c97d525-5490-4ec9-b580-3dd142776886/content>.

SILVA, Franciely Alves da *et al.* Introduction of high-fat and very-high-fat diets associated with fructose drink in critical development periods causes cardiovascular damage in rats at the beginning of adult life. **Nutrition**, v. 101, p. 111689, set. 2022. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2022.111689>.

SOFTIC, Samir *et al.* Fructose and hepatic insulin resistance. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 5, p. 308-322, 14 jan. 2020.

<http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2019.1711360>.

STANHOPE, Kimber L. *et al.* Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **Journal Of Clinical Investigation**, v. 119, n. 5, p. 1322-1334, 1 maio 2009. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci37385>.

STANHOPE, Kimber L.. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: the state of the controversy. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, v. 53, n. 1, p. 52-67, 17 set. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10408363.2015.1084990>.

SWINBURN, Boyd *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804-814, ago. 2011. Elsevier BV.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60813-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60813-1).

TARGHER, Giovanni *et al.* NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: factors influencing risk, prediction and treatment. **Diabetes & Metabolism**, v. 47, n. 2, p. 101215, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2020.101215>.

TREMMELE, Maximilian *et al.* Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 4, n. 14, p. 435, 19 abr. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14040435>.

VELOSO, Iracema Santos *et al.* A alimentação e as principais transformações no século XX uma breve revisão. **Escritas e Narrativas Sobre Alimentação e Cultura**, p. 10-16, 2008. EDUFBA. <http://dx.doi.org/10.7476/9788523209148>.

VIEIRA, Taynara Aparecida. **Remodelamento cardíaco em modelo experimental de obesidade: Efeito anti-inflamatório do extrato das folhas de bergamota**. 64 páginas. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Botucatu, 2023.

<https://repositorio.unesp.br/server/api/core/bitstreams/6c97d525-5490-4ec9-b580-3dd142776886/content>.

Federação Mundial de Obesidade. **Atlas Mundial da Obesidade 2024**. Londres. 2024. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>

Federação Mundial de Obesidade. **Atlas Mundial da Obesidade 2023**. Londres. 2023. Disponível em: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>

YE, Eva Qing *et al.* ERRATUM. **The Journal Of Nutrition**, v. 143, n. 8, p. 1348, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.111.155325>.

YOUNOSSI, Zobair *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 11-20, 20 set. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>.

ZANOL, Jordana F. *et al.* High-refined carbohydrate diet alters different metabolic functions in female rats. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [S.L.], v. 558, p. 111774, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2022.111774>.