

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO – UFOP**  
**ESCOLA DE NUTRIÇÃO**



Sara Vitória Soares de Deus Vieira

**ANÁLISE TEMPORAL DO PERFIL METABÓLICO DO TECIDO ADIPOSEO  
BRANCO VISCERAL EM CAMUNDONGOS ALIMENTADOS COM DIETA  
HIPERLIPÍDICA E HIPERGLICÍDICA.**

**OURO PRETO**

**2025**

Sara Vitória Soares de Deus Vieira

**ANÁLISE TEMPORAL DO PERFIL METABÓLICO DO TECIDO ADIPOSEO  
BRANCO VISCERAL EM CAMUNDONGOS ALIMENTADOS COM DIETA  
HIPERLIPÍDICA E HIPERGLICÍDICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Escola de Nutrição da Universidade Federal de  
Ouro Preto como requisito para a formação  
superior em Nutrição.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Daniela Caldeira Costa  
Calsavara

Coorientadora: Dr.<sup>a</sup> Natália Pereira da Silva  
Araújo

**OURO PRETO**

**2025**



## FOLHA DE APROVAÇÃO

Sara Vitória Soares de Deus Vieira

### **Análise temporal do perfil metabólico do tecido adiposo branco visceral em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica e hiperglicídica.**

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de nutricionista.

Aprovada em 28 de março de 2025.

#### Membros da banca

Dra. Daniela Caldeira Costa Calsavara - Orientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Dra. Natália Pereira da Silva Araujo - Coorientadora (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Dra. Melina Oliveira de Souza - (Universidade Federal de Ouro Preto)  
Ms. Isabela Jesus de Deus - (Universidade Federal de Ouro Preto)

Daniela Caldeira Costa Calsavara, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 23/04/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Daniela Caldeira Costa Calsavara, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/04/2025, às 14:26, 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](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0899611** e o código CRC **1B4D90B6**.

Dedico este trabalho à minha mãe, que me permitiu ser uma sonhadora, cujos pés nunca tocam o chão, mesmo que, para isso, precise abdicar de seus próprios sonhos. À minha avó Valéria (*in memoriam*), saiba que transbordo amor pela escrita e curiosidade pela vida graças a você.

## AGRADECIMENTOS

Eu sempre gostei de escrever, as palavras sempre vieram de forma fácil para mim, me expressar pela escrita me ajuda a compreender a imensidão da vida e de meus próprios sentimentos. Mas hoje, ao começar a escrever esses agradecimentos, sinto que tudo me foge, é como se as palavras estivessem presas na ponta da língua. Esse é o momento em que sempre sonhei, quantas vezes me vi imaginando antes de dormir, quais palavras aqui estariam.

Agradeço, primeiramente a Deus, sem fé não estaria aqui, sem Jesus em meu coração, guiando meus passos e me dando forças, nada disso seria possível, e Ele não nos dá sonhos que não seremos capazes de alcançar. A Nutrição chegou até mim sem pretensão alguma, mas me encontrei e sei que serei extremamente realizada, fazendo o que eu amo, ajudar pessoas.

Agradeço a família Soares, que acompanhou cada etapa da minha vida, me dando forças, companheirismo, compreensão e apoio, aos meus tios, primos, avó (*in memoriam*) e bisavô, que sempre me trataram com carinho e amor. A minha mãe, Larissa Soares, que enxugou minhas lágrimas e me deu forças nunca me permitindo desistir e sempre torcendo por mim, à Fernando Gomes, pelo suporte, carinho e afeto e ao meu irmão, Pedro Soares, por fazer meus dias mais leves e divertidos e sempre cuidar de mim. Obrigada por cada abraço, cada conselho, cada momento de distração, foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

As minhas amigas, Isabela, Camila, Gabriela, Carolina e Marina que estão comigo desde a infância, obrigada por terem crescido comigo e acompanhado todos esses momentos, cada transformação, cada conquista e todas as incertezas. As amigas que a UFOP me proporcionou, Laura, Mariana e Eduarda obrigada por tornarem essa jornada mais fácil. Sem vocês, a vida seria muito mais complicada, e as memórias desses anos sempre serão recordadas com carinho por ter tido vocês ao meu lado.

Por fim, agradeço às minhas orientadoras, Daniela Caldeira e Nathália Araújo, obrigada por acreditarem em meu potencial e me permitirem viver a pesquisa ao lado de vocês. À equipe LBM, Renata Rebeca, Maria Laura, Allan Gonçalves, Júlio César e do LAFEX, Pedro Alves e Ana Beatriz por toda ajuda e colaboração para a realização dessa pesquisa. E também às minhas amigas de iniciação científica Amanda, Lucimar e Geovanna (minha eterna duplinha de IC), obrigada por viverem essa experiência ao meu lado, tornando esse processo mais prazeroso.

## RESUMO

O aumento no consumo de dietas ricas em carboidratos simples e lipídios está associado à expansão do tecido adiposo branco (TAB), estimulando a síntese de ácidos graxos e a produção de mediadores inflamatórios. O TAB, um órgão complexo com influência significativa no metabolismo, é composto por adipócitos brancos que desempenham um papel crucial no processamento de ácidos graxos e triglicerídeos (TAG), formando depósitos substanciais de tecido adiposo, especialmente no TAB visceral intra-abdominal. Os metabólitos e fatores regulatórios liberados por esses adipócitos têm um impacto significativo na regulação metabólica, destacando suas implicações importantes para a fisiologia e o desenvolvimento de doenças. Assim, esse estudo tem como objetivo avaliar o impacto de dietas hiperlipídicas e hiperglicídicas no perfil metabólico do TAB visceral em camundongos C57Bl/6 ao longo de 8 e 16 semanas. Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFOP) pelo Protocolo N° 9100220322. Para avaliar esses impactos, foram analisados mediadores glicometabólicos séricos (glicose, insulina, colesterol total e TGs), perfil lipídico, perfil inflamatório (IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10) e a hipertrofia do TAB. Para alcançar esses objetivos, 48 camundongos C57Bl/6 machos recém-desmamados foram aleatoriamente distribuídos em três grupos: Grupo Controle (C), recebendo dieta padrão AIN-93M; Grupo Dieta Hiperlipídica (DH), com 30% de fonte lipídica de banha de porco; Grupo High-Sugar (HS): recebeu dieta com 70% de fonte glicídica proveniente da sacarose. Metade dos animais foram eutanasiados após 8 semanas (com o intuito de avaliar as alterações adipocitárias iniciais) e a outra metade após 16 semanas (com o intuito de avaliar as alterações adipocitárias crônicas). Soro e TAV foram coletados para as análises glicometabólicas séricas e perfil lipídico, inflamatório e morfométrico, respectivamente. A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism 8.0, considerando diferenças significativas se  $p < 0,05$ . Os resultados demonstraram que ambas as dietas induziram a uma disfunção do perfil metabólico sérico em 16 semanas, evidenciado por uma hiperinsulinemia e hipercolesterolemia nos dois grupos experimentais em relação ao grupo controle. Em relação ao perfil inflamatório, ambas as dietas elevaram as concentrações de TNF e IL-6 em ambos os períodos avaliados. Além disso, as dietas não elevaram a glicemia e ambas induziram a hipertrofia do tecido adiposo em 8 semanas. Porém, a dieta rica em gordura manteve essa hipertrofia até as 16 semanas, o que foi confirmado pelo acúmulo de lipídios, na forma de TAG nesse tecido.

**Palavras-chave:** dieta rica em sacarose; dieta rica em gordura saturada; dieta *high-sugar*; dieta *high-fat*.

## ABSTRACT

The increased consumption of diets rich in carbohydrates and lipids is associated with the expansion of white adipose tissue (WAT), affecting fatty acid synthesis and the production of inflammatory mediators. WAT, a complex organ with significant influence on metabolism, is composed of white adipocytes that play a crucial role in processing fatty acids and triglycerides (TGs), forming substantial adipose tissue deposits, particularly in intra-abdominal visceral WAT. The metabolites and regulatory factors released by these adipocytes significantly impact metabolic regulation, emphasizing their important implications for physiology and disease development. Thus, this study aims to evaluate the impact of high-fat and high-sugar diets on the metabolic profile of visceral WAT in C57Bl/6 mice over 8 and 16 weeks. All experimental procedures were approved by the Animal Ethics Committee (CEUA/UFOP) under Protocol No. 9100220322. To assess these impacts, we evaluated serum glycometabolic mediators (glucose, insulin, total cholesterol, triglycerides), lipid profile, inflammatory profile (IL-6, TNF- $\alpha$ , and IL-10), and WAT hypertrophy. To achieve these objectives, 48 newly weaned male C57Bl/6 mice will be randomly assigned to three groups: Control Group (C), receiving the standard AIN-93M diet; High- Sugar Group (HS), receiving a diet with 70% carbohydrate source from sucrose; and High-Fat Diet Group (HF), with 30% lipid source from pork lard. Half of the animals will be euthanized after 8 weeks (to evaluate early adipocyte changes), and the other half after 16 weeks (to assess chronic adipocyte changes). Serum and WAT collection will enable the analysis of lipid, inflammatory, and morphometric profiles. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.0 software, and differences were considered significant if  $p < 0.05$ . The results of this study demonstrated that both diets induced metabolic dysfunction in serum profiles over 16 weeks, as evidenced by hyperinsulinemia and hypercholesterolemia in both experimental groups compared to the control group. Regarding the inflammatory profile, both diets promoted an increase in TNF and IL-6 levels at both evaluated periods. Additionally, the diets did not raise blood glucose levels and both induced adipose tissue hypertrophy in 8 weeks. However, the high-fat diet maintained this hypertrophy until 16 weeks, which was confirmed by lipid accumulation, primarily in the form of triglycerides, in this tissue.

**Keywords:** high-sucrose diet; high-saturated fat diet; high-sugar diet; high-fat diet.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AG** Ácidos graxos
- AGS** Ácido graxos saturados
- AGCL** Ácido graxo de cadeia longa
- ATP** Adenosina Trifosfato
- DCNT** Doenças Crônicas Não Transmissíveis
- DM2** Diabetes Mellitus Tipo 2
- HDL** lipoproteína de alta densidade
- IL-10** Interleucina 10
- IL-1 $\beta$**  Interleucina 1 $\beta$
- IL-6** Interleucina 6
- LDL** Lipoproteína de baixa densidade
- LPS** Lipopolissacarídeos
- LPL** lipase lipoproteica
- MUFA** Ácidos graxos monossaturados
- OMS** Organização Mundial da Saúde
- PUFA** Ácidos graxos poli insaturados
- SUS** Sistema Único de Saúde
- TA** Tecido Adiposo
- TAV** Tecido Adiposo Visceral
- TAS** Tecido Adiposo Subcutâneo
- TAB** Tecido Adiposo Branco
- TAM** Tecido adiposo Marrom
- TNF** Fator Nuclear Tumoral
- TG** Triglicerídeos
- TGI** Trato Gástrico Intestinal
- VLDL** Lipoproteína de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO .....  | 9  |
| 2 REVISÃO DA LITERATURA .....   | 11 |
| 2.1 Epidemiologia do Padrão Alimentar da População Ocidental.....                                     | 11 |
| 2.2 Metabolismo de Açúcares e Gorduras .....  | 12 |
| 2.3 Tecido Adiposo Branco .....   | 16 |
| 2.4 Marcadores de Inflamação e Hipertrofia.....   | 17 |
| 3 OBJETIVOS .....   | 20 |
| 3.1 Objetivo Geral.....   | 20 |
| 3.2 Objetivos Específicos .....   | 20 |
| 4 METODOLOGIA .....   | 21 |
| 4.1 Animais e delineamento experimental .....   | 21 |
| 4.2 Dosagens Bioquímicas séricas .....  | 22 |
| 4.2.1 Glicose, Triglicerídeos e Colesterol Total.....   | 22 |
| 4.2.2 Insulina .....  | 23 |
| 4.3 Avaliação do perfil lipídico no TAV .....   | 24 |
| 4.3.1 Extração e quantificação de lipídeos.....   | 24 |
| 4.4 Marcadores Inflamatórios .....  | 25 |
| 4.5 Avaliação da hipertrofia do TAV .....   | 25 |
| 4.6 Análise Estatística .....   | 26 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....  | 27 |
| 5.1 Avaliação do perfil metabólico sérico: Glicose, Insulina, Colesterol Total e Triglicerídeos ..... | 27 |
| 5.2 Avaliação do perfil lipídico no tecido adiposo branco visceral .....                              | 30 |
| 5.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios .....  | 33 |
| 5.4 Avaliação da hipertrofia do tecido adiposo .....  | 38 |
| 6 CONCLUSÃO .....   | 40 |
| 7 REFERÊNCIAS.....  | 41 |
| ANEXO A- Certificado Comissão de Ética no Uso de Animais .....  | 46 |

## 1 INTRODUÇÃO

O consumo alimentar da população ocidental é composto por alimentos ultraprocessados ricos em gorduras saturadas e carboidratos simples, sendo um padrão alimentar caracterizado por elevado consumo de produtos industrializados, grãos refinados, carne vermelha e processada, com produtos adicionados de gorduras e frutose (CLEMENTE-SUAREZ *et al.*, 2023). A predominância desse tipo de alimentação contribui para a precarização da saúde da população. O padrão alimentar, frequentemente considerado um fator ligado ao estilo de vida, está associado ao desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, entre outras (GROPPER, 2023).

Lipídeos e carboidratos servem como fontes para a síntese endógena de ácidos graxos (AG) e/ou modulam a expressão de genes relacionados ao acúmulo de gordura. Assim, diversas vias metabólicas relacionadas ao desenvolvimento da obesidade podem ser moduladas pela composição da dieta (FERREIRA *et al.*, 2014).

O tecido adiposo, normalmente, é classificado em dois tipos, tecido adiposo marrom (TAM), caracterizado por liberar energia em forma de calor e o tecido adiposo branco (TAB) (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). O TAB desempenha um importante papel na estocagem de nutrientes, além de ser considerado um órgão endócrino, produtor de hormônios denominados adipocinas. Assim, o TAB desempenha um papel importante na regulação da mobilização de energia e do controle homeostático do organismo, contribuindo para a regulação metabólica de outros tecidos (REILLY; SALTIEL, 2017).

Além disso, o TAB possui duas funções metabólicas importantes. A lipogênese, processo em que ocorre a síntese de AG e posteriormente sua esterificação com a molécula de glicerol para formar TGs, que serão armazenados em forma de gotículas lipídicas (PÉREZ-TORRES *et al.*, 2019). Enquanto a lipólise refere-se ao processo de mobilização dos TGs estocados nos adipócitos e catabolismo dos AG (ZECHNER *et al.*, 2012).

Outra função importante do TAB, está relacionada à secreção de diversos hormônios, fatores de crescimento e citocinas pró-inflamatórias. O hormônio leptina, e citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6), são alguns exemplos (FRUHBECK *et al.*, 2001). Este processo evidencia a dinâmica complexa existente entre a expansão do tecido adiposo, o metabolismo de AG e as respostas inflamatórias no contexto do TAB.

Desse modo, a regulação das vias metabólicas no TAB desempenha um papel

essencial no desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades, variando de acordo os constituintes dietéticos envolvidos. Com isso, a compreensão da função do TAB em modelos de dieta hiperlipídica e hiperglicídica é fundamental para entender como essas dietas e o padrão alimentar alterado podem influenciar na regulação metabólica.

Baseado no exposto, nossa hipótese é que mudanças qualitativas no perfil dietético, em relação ao tipo de macronutriente consumido, podem impactar de forma diferente o metabolismo adipocitário ao longo do tempo. Assim, partimos de duas perguntas principais:

1. O consumo de uma dieta hiperlipídica, tendo a banha de porco como fonte de gordura, e de uma dieta hiperglicídica, tendo a sacarose como fonte de carboidrato, impactaria de maneira distinta no metabolismo do TAB?

2. O perfil metabólico do TAB se agravaria com o tempo de exposição a essas duas dietas?

Assim, este estudo pré-clínico teve como objetivo analisar o impacto de dietas hiperlipídicas e hiperglicídicas sobre o perfil metabólico do TAB intra-abdominal. Os resultados dessa pesquisa poderão contribuir para a compreensão de como essas alterações se desenvolvem ao longo do tempo, fornecendo mecanismos para o entendimento das possíveis disfunções metabólicas.

## **2 REVISÃO DA LITERATURA**

### **2.1 Epidemiologia do Padrão Alimentar da População Ocidental**

De acordo com o Guia Alimentar para a população brasileira (2014), os alimentos ultraprocessados são formulações industriais feitas de substâncias extraídas de alimentos (óleos, gorduras, açúcar, amido, proteínas), derivadas de constituintes de alimentos (gorduras hidrogenadas, amido modificado) ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas. Assim, a caracterização do padrão alimentar ocidental se dá pela presença de alimentos ultraprocessados, ricos em gorduras saturadas, açúcares, elevado aporte calórico e baixa qualidade nutricional; esses alimentos compõem mais da metade do consumo alimentar da população ocidental (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.* 2023).

Devido à Revolução Industrial, houve uma mudança brusca nas características nutricionais dos alimentos, que antes, mais naturais, passaram a ser preservados e processados devido aos avanços tecnológicos (GONZÁLEZ OLMO; BUTLER; BARRIENTOS, 2021). Tal processo, transformou os métodos de produção, o acesso aos alimentos e também a qualidade nutricional, uma vez que os alimentos ultraprocessados não possuem aporte nutricional adequado, são baixos em vitaminas, minerais, fibras, comumente considerados calorias vazias (GONZÁLEZ OLMO; BUTLER; BARRIENTOS, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) estão entre os principais problemas de saúde pública do Brasil e do mundo. Além disso, de acordo com a OMS, estima-se que em 2025, 2,3 bilhões de adultos no mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade. O acúmulo de gordura na região abdominal é um indicativo indireto da presença de gordura visceral, localizada entre os órgãos. Assim, de acordo com a OMS, circunferências abdominais iguais ou superiores a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres estão associadas a um maior risco de doenças cardiovasculares e outras condições relacionadas à saúde.

No Brasil, segundo os dados apresentados pelo inquérito Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) de 2023, 24,3% da população adulta das capitais brasileiras sofre de obesidade, além disso, houve um aumento do excesso de peso, que subiu de 42,6% em 2006 para 61,4%, em 2023. Os dados revelam maior aumento entre as mulheres, cuja prevalência passou de 38,5% para 59,6% no mesmo período (VIGITEL, 2023).

Conforme a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome

Metabólica (ABESO), de 2022, a obesidade está intrinsecamente relacionada ao consumo de ultraprocessados. Em um estudo realizado entre 2008 e 2009, percebeu-se que a ingestão de ultraprocessados varia de 15,4% a 39,4% do consumo calórico total do padrão alimentar da população brasileira, notando-se que há uma maior disponibilidade desses alimentos no domicílio dos indivíduos (ABESO, 2022).

O acúmulo excessivo de gordura corporal, especialmente na região central, é um dos principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da resistência à insulina. Hábitos como o consumo excessivo de calorias e um estilo de vida sedentário estimulam o surgimento do fenótipo obeso (PHILLIPS, 2013).

Como resultado desses hábitos alimentares baseados em carboidratos simples e gorduras saturadas, há impactos metabólicos, como hiperinsulinemia, resistência à insulina, dislipidemia, hiperatividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina e estresse oxidativo (MALESZA *et al.*, 2021).

Assim, entende-se que os hábitos alimentares exercem um papel significativo na formulação de políticas públicas no país, especialmente diante do crescente aumento das doenças crônicas não transmissíveis. Esses problemas de saúde pública geram impactos expressivos no Sistema Único de Saúde (SUS), o que torna essencial o investimento em campanhas de conscientização alimentar, regulamentações sobre rotulagem nutricional, restrições à publicidade de alimentos ultraprocessados e a taxação desses produtos. Tais medidas são fundamentais para a promoção da saúde da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE).

## **2.2 Metabolismo de Açúcares e Gorduras**

O carboidrato é um tipo de macronutriente, composto de carbono, hidrogênio e oxigênio, sendo a principal fonte de energia para o organismo. Esse nutriente é classificado de acordo com o seu grau de polimerização, que refere-se ao número de monossacarídeos na molécula, sendo monossacarídeos a forma mais simples (1 unidade de açúcar), dissacarídeos (2 unidades), oligossacarídeos (de 3 a 9 unidades) e polissacarídeos (mais de 10 unidades) (WHO; 1998) (SCAPIN, T *et al.*, 2017). O metabolismo dos carboidratos pelas células é controlado pela secreção de insulina pelo pâncreas (HALL *et al.*, 2021).

Uma das principais fontes de carboidratos são os açúcares, que possuem baixa qualidade nutricional de vitaminas, minerais e fibras (TRUMBO *et al.*, 2002). Os açúcares são

formados por monossacarídeos e dissacarídeos que são utilizados como adoçantes ou açúcares de adição, popularmente conhecidos como açúcar de mesa. Esses açúcares processados e refinados como a sacarose ou o xarope de milho com alto teor de frutose, fornecem baixo valor nutricional aos alimentos e são compostos por calorias vazias (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

Os carboidratos, incluindo di-, oligo- e polissacarídeos, são digeridos na boca, estômago e intestino, sendo decompostos em monossacarídeos por enzimas específicas: a amilase salivar na boca, o ácido gástrico no estômago e as carboidrases específicas, como as glicosídeo hidrolases, no intestino. Após a quebra, os monossacarídeos são absorvidos pelo intestino delgado e vão para a corrente sanguínea, sendo transportados pela veia porta hepática até o fígado. A galactose e a frutose são metabolizadas no fígado por meio da via glicolítica. A galactose é convertida em intermediários glicolíticos pela ação da enzima galactoquinase e uridiltransferase, enquanto a frutose passa por conversão com a ação da frutoquinase e aldolase B. Dessa forma, ambas podem ser incorporadas à glicólise hepática (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

A sacarose, dissacarídeo constituinte da dieta *high-sugar* (70% do VET), ao passar pela quebra no trato gastro intestinal (TGI), gera a glicose e a frutose como produtos, dessa forma, eles serão absorvidos pela corrente sanguínea, indo para diferentes caminhos, como fígado e tecido adiposo (HALL *et al.*, 2021). O fígado desempenha um função fundamental na regulação do metabolismo dos carboidratos, ele exerce um manejo importante na regulação glicêmica. Ao chegar no fígado, a glicose pode ser utilizada como substrato energético (glicólise) ou pode ser armazenada em glicogênio hepático (glicogênese), que poderá ser usado quando necessário, pelo organismo. A glicólise consiste na sequência de reações que transforma a glicose em piruvato com a produção de ATP, em todo o organismo (HALL *et al.*, 2021). Quando há um jejum, as baixas concentrações de glicose levam à síntese de glicose por meio da gliconeogênese ou a quebra dos estoques de glicogênio (GLIMCHER; LEE, 2009). Além disso, a glicose transportada para os hepatócitos promove a lipogênese de novo (DNL), processo no qual são sintetizados lipídios, que são armazenados em gotículas lipídicas e exportados em partículas complexas denominadas de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

Assim como a glicose, a frutose é um monossacarídeo, constituinte do xarope de milho, presente em diversas bebidas adoçadas e alimentos ultraprocessados (HALLFRISCH, 1990). Quando há uma ingestão adequada da frutose, presente em alimentos naturais, como as frutas, há um benefício devido a sua utilização como forma energética (BARREIROS;

BOSSOLAN; TRINDADE, 2005). Contudo, devido ao crescente aumento do uso de alimentos ricos em frutose adicionada, o excesso desse nutriente, possibilita a produção de lipídios, por meio dos compostos intermediários, como o glicerol e o gliceraldeído, levando ao aumento dos lipídios sanguíneos (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005).

A frutose, principalmente metabolizada no fígado, é fosforilada pela enzima frutoquinase formando frutose-1-fosfato (HALLFRISCH, 1990), após a frutose-1-fosfato é clivada em diidroxiacetona-fosfato e gliceraldeído pela ação enzima frutose-1-fosfato aldolase. A diidroxiacetona-fosfato é convertida em gliceraldeído-3-P pela ação da enzima triose-P isomerase e o gliceraldeído sofre a ação da triose-quinase formando o gliceraldeído-3-fosfato. Assim, ambos os produtos da quebra da frutose-1-P entram na via glicolítica na forma de gliceraldeído-3-fosfato para a formação de energia (HALL *et al.*, 2021).

Além disso, os produtos da frutose fosforilada, podem seguir caminhos distintos: participar da via glicolítica, gerando piruvato e liberando energia; serem condensadas para formar frutose-1,6-difosfato, que, posteriormente, pode ser convertida em glicose ou glicogênio ou serem reduzidas a glicerol essencial para a síntese de triacilgliceróis, fosfolipídios e outros lipídios (BARREIROS; BOSSOLAN; TRINDADE, 2005).

A conversão do excesso de glicose em lipídios é um dos mecanismos que explicam a relação entre o consumo excessivo de açúcares adicionados e o ganho de peso/obesidade. Além disso, a glicose direcionada para a lipogênese, especialmente a glicose proveniente do metabolismo da frutose, leva à formação hepática de triglicerídeos em excesso, que são transportados pelas lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) para o tecido adiposo, onde são armazenados (STANHOPE; HAVEL, 2009). O consumo excessivo de açúcares adicionados, presentes em alimentos ultraprocessados, contribui para o ganho de peso e aumenta o risco de desenvolver obesidade, diabetes tipo II, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares (WITEK; WYDRA; FILIP, 2022).

Em relação aos lipídeos, eles representam um grande grupo de compostos quimicamente heterogêneos. Exercem o papel de reserva energética, compõem a membrana celular, transportam nutrientes e vitaminas lipossolúveis, são isolantes térmicos, precursores de hormônios, além de função energética (MASOODI *et al.*, 2015). De forma geral, sua maioria possui TGs que são formados pela associação dos AG à molécula de glicerol, como parte de sua estrutura, podendo apresentar ramificações, serem saturados, insaturados, além de terem uma conformação cis ou tras. Uma das diversas funções dos AG, é desempenhar o papel estrutural dos fosfolipídeos, que são constituintes da membrana plasmática celular, além disso, os AG servem como armazenamento nas células e estão no processo de sinalização celular (DE

CARVALHO; CARAMUJO, 2018).

Os AG saturados são divididos em dois grupos: cadeia média (entre 8 e 12 átomos de carbono) e cadeia longa (acima de 14 átomos de carbono). Assim, após a absorção no intestino, os AG de cadeia média, como o ácido laurico, presente no óleo de coco, são absorvidos, sendo transportados pela albumina, diretamente para o fígado para serem metabolizados, assim, não são responsáveis pelo aumento do colesterol sérico (SANTOS *et al.*, 2013), sendo dificilmente esterificados em lipídeos corporais (LANHAMNEW *et al.* 2022). Os AG de cadeia média podem surgir como intermediários na síntese de ácidos graxos de cadeia longa (AGCL), pelo consumo do óleo de coco ou TG de cadeia média derivada dele.

Os principais AG saturados de cadeia longa incluem: o ácido mirístico (14:0), presente no leite e seus derivados; o ácido palmítico (16:0), encontrado predominantemente na gordura animal e no óleo de palma, sendo o mais comum na composição da dieta humana; e o ácido esteárico (18:0), abundante na gordura do cacau. Esses AG saturados de cadeia longa são sólidos à temperatura ambiente (LANHAMNEW *et al.* 2022).

O consumo excessivo de AG saturados, como a banha de porco, utilizada nesse estudo, apresenta efeito nocivo no metabolismo e eleva o risco cardiovascular, uma vez que aumenta as concentrações plasmáticas de LDL circulante, sendo considerada um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doenças cardiovasculares (ASTRUP *et al.*, 2011) (HOOPER *et al.*, 2020). Em uma revisão sistemática realizada pela Biblioteca Cochrane, em 2015, observou-se que a diminuição do consumo de AGS reduziu em 17% os acontecimentos de complicações cardiovasculares, ao ser comparada a uma dieta habitual. Desse modo, para que se reduza o risco cardiovascular é fundamental a redução do consumo de ácidos graxos saturados (HOOPER *et al.*, 2020).

Já os AG insaturados são classificados de acordo com o número de dupla ligações, podendo ser monoinsaturados (MUFA's) ou poli-insaturados (PUFA's). Eles são encontrados, principalmente, na configuração cis da dupla ligação. A posição da primeira dupla ligação na cadeia carbônica, contada a partir do grupo metila, determina a série do AG, identificada pela letra  $\omega$ . As principais séries são  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 e  $\omega$ -9 (SANTOS *et al.*, 2013). (SIMOPOULOS, 2008). Os MUFA's apresentam uma única dupla ligação em sua cadeia carbônica. O mais comum na natureza é o ácido oleico (C18:1), da série  $\omega$ -9, encontrado em alta concentração no óleo de oliva (SANTOS *et al.*, 2013)..

Os principais representantes dos PUFA's são o ácido linoleico (ômega-6) e o ácido alfa-linolênico (ômega-3). Eles são encontrados, majoritariamente, nos peixes e crustáceos, nas sementes, como chia e linhaça. Esses ácidos graxos são considerados essenciais, pois o

organismo não é capaz de produzi-los, sendo obtidos por meio da alimentação (MARTIN *et al.*, 2006).

O processo de digestão dos lipídeos ocorre em fases: gástrica, duodenal e ileal, sendo, a emulsificação no estômago, ação de enzimas digestivas, solubilização por sais biliares no duodeno e a absorção nas células intestinais (LANHAMNEW *et al.* 2022). Assim como os carboidratos, também inicia-se na boca, através da lipólise, ou seja, quebra dos lipídeos, exercida pela enzima lipase, em seguida, esse processo é continuado no estômago pela ação da lipase gástrica (AIRES, 2018). No duodeno, os lipídeos são então emulsificados pelos sais biliares e em seguida as lipases pancreáticas agem, para então serem absorvidos na forma de ácidos graxos livres nos enterócitos. Nos enterócitos, os AG livres são reesterificados novamente em TGs e se associam a proteínas e fosfolipídios, para formar os quilomícrons, que possuem como sua função principal, transportar a gordura absorvida no intestino para a circulação sanguínea (LANHAMNEW *et al.* 2022).

Os TGs presentes nos quilomícrons circulantes são hidrolisados pela lipase lipoproteica (LPL), ligada ao revestimento dos vasos sanguíneos em tecidos periféricos, músculo esquelético e tecido adiposo. Assim, várias moléculas de LPL podem hidrolisar o TG de uma partícula de quilomícrons, gerando remanescentes de quilomícrons, que são removidos por receptores específicos da membrana celular no fígado (LANHAMNEW *et al.* 2022). O excesso de ácidos graxos livres no fígado estimula a produção de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), que são posteriormente convertidas em LDL, além de aumentar a síntese de TGs, principal forma de armazenamento de gordura no organismo (SANTOS *et al.*, 2013) elevando o risco de desenvolvimento de dislipidemia (TAN; NORHAIZAN, 2019).

Assim, as diferenças nas composições químicas e estruturais de cada tipo de gordura influenciam seus efeitos no metabolismo, podendo exercer impactos protetores ou prejudiciais ao organismo. Esses efeitos variam em relação a parâmetros como glicemia, perfil lipídico, pressão arterial e a estrutura das células nos tecidos adiposo, hepático e cardiovascular, entre outros, conforme será detalhado nos tópicos a seguir (ELAGIZI *et al.*, 2018).

### **2.3 Tecido Adiposo Branco**

O tecido adiposo branco (TAB) é um dos maiores órgãos do corpo humano. Em adultos magros, ele corresponde a aproximadamente 10% a 20% do peso corporal total, mas em pessoas com obesidade, essa proporção pode aumentar significativamente (Hausman,

D.B., et al., 2001). Ele é responsável pelo armazenamento de energia além de ser reconhecido como um órgão metabolicamente ativo e produtor de hormônios. As adipocinas, como a adiponectina e a leptina, desempenham papéis essenciais na regulação da homeostase cardiovascular e metabólica (PHILLIPS, 2013). Alterações nas principais adipocinas têm sido associadas a vários problemas metabólicos relacionados à obesidade, como diabetes tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (HEILBRONN; SMITH; RAVUSSIN, 2004).

O TAB é geralmente classificado em visceral (TAV) e subcutâneo (TAS). O TAV corresponde ao tecido adiposo localizado na cavidade abdominal, abrangendo principalmente os depósitos omental e mesentérico. Assim, a alimentação rica em açúcares simples, gorduras saturadas e o sedentarismo favorecem o aumento do tecido adiposo visceral. Em homens, o TAV representa cerca de 10% a 20% da gordura corporal total, tanto em obesos quanto em magros, enquanto em mulheres essa proporção varia de 5% a 10% (KAMINSKI *et al.*, 2010). O TAS constitui cerca de 80% da massa de gordura total em indivíduos saudáveis, também armazena energia, contribui como isolante térmico e também apresenta função endócrina e o excesso desse tecido contribui, também, para disfunções metabólicas. Apesar de sua predominância, o tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo, e seu acúmulo está mais fortemente associado à mortalidade relacionada à obesidade (GIRARD; LAFONTAN, 2008).

O TAB desempenha um papel crucial ao remover o excesso de lipídios e glicose da circulação, protegendo outros tecidos do acúmulo prejudicial de triglicerídeos. No entanto, quando sua capacidade de armazenamento é comprometida, os lipídios podem se depositar em locais inadequados, como órgãos internos e vasos sanguíneos, resultando em inflamação crônica de baixo grau, resistência à insulina e distúrbios metabólicos (RAVUSSIN; SMITH, 2002).

Por fim, a ingestão excessiva de carboidratos simples e ácidos graxos saturados exerce efeitos deletérios sobre o TAB, promovendo seu crescimento de forma desregulada, por meio de mecanismos de hipertrofia adipocitária e ativação de processos inflamatórios locais. A inflamação crônica de baixo grau resultante dessa condição constitui um fator chave na fisiopatologia de diversas doenças metabólicas e cardiovasculares.

## **2.4 Marcadores de Inflamação e Hipertrofia**

O alto consumo de gorduras saturadas, alimentos processados e açúcares refinados

é característico do padrão alimentar ocidental e tem sido associado à inflamação crônica de baixo grau. Diversos mecanismos, incluindo o estresse oxidativo, a disbiose da microbiota intestinal e a desregulação imunológica, também têm sido implicados nos efeitos pró-inflamatórios de um padrão alimentar ocidental (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.* 2023). As adipocinas secretadas pelo tecido adiposo, além de desempenharem funções hormonais e metabólicas, também apresentam atividade pró e anti-inflamatória. A expressão desregulada dessas adipocinas, causada pelo excesso de gordura e pela disfunção dos adipócitos na obesidade, tem sido associada à patogênese de diversas doenças, por meio de respostas imunes alteradas (OUCHI *et al.*, 2011).

O processo inflamatório, provocado pela ingestão em excesso de gorduras saturadas, pode provocar o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que resulta em danos às células, tecidos e órgãos, além de liberar citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023). O TNF é expresso nos adipócitos e apresenta uma correlação negativa com a atividade da lipase lipoprotéica no tecido adiposo. Há indicações de que essa citocina exerce efeitos autócrinos e parácrinos sobre os adipócitos, regulando seu tamanho em resposta ao aumento do consumo energético (Kern *et al.*, 1995). Assim, na obesidade, a secreção de TNF está aumentada, o que provoca inflamação no tecido adiposo, após a infiltração de macrófagos, que são responsáveis por parte do processo inflamatório associado à obesidade (HARA *et al.*, 2002).

Dessa forma, entende-se que o consumo excessivo de gorduras saturadas e açúcares, como caracterizado no padrão alimentar ocidental, está relacionado à inflamação, que, mesmo que de baixo grau, é considerada como um fator que colabora para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e câncer (CLEMENTE-SUÁREZ *et al.*, 2023).

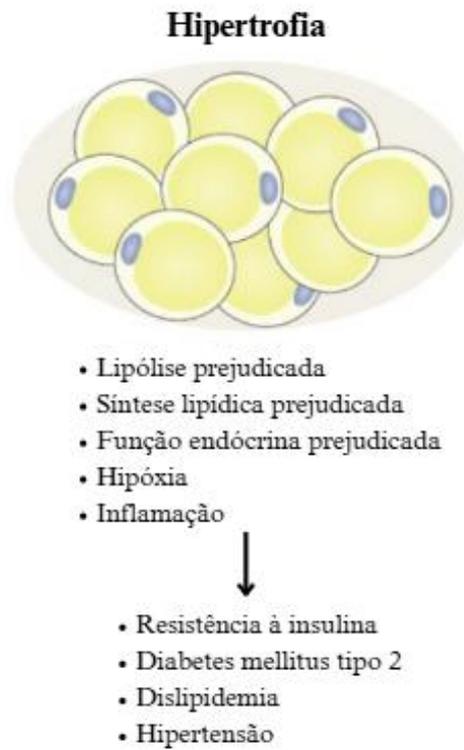
A obesidade e a diabetes tipo 2 compartilham características marcantes, como a redução da resposta do organismo à insulina, o aumento das concentrações de AG livres na circulação e a maior infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Assim, o TAB expande-se para atender à crescente demanda de armazenamento energético (HEPLER; GUPTA, 2017).

Essa expansão leva à hipertrofia dos adipócitos, ou seja, ao aumento de seu tamanho em decorrência do acúmulo de TG, um processo frequentemente associado à inflamação do TAB (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021).

A hipertrofia e a inflamação do tecido adiposo estão diretamente relacionadas à hiperinsulinemia, condição agravada pelo consumo excessivo de dietas ricas em sacarose e gorduras saturadas. Esses hábitos alimentares contribuem para a ativação de macrófagos no

tecido, intensificando o processo inflamatório (GUSTAFSON et al., 2015).

**Figura 1-** Formação de adipócitos hipertrofiados e condições patológicas subsequentes



Fonte: Adaptado de MORIGNY *et al.*, 2021

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar o perfil metabólico do tecido adiposo branco visceral de camundongos C57Bl/6 alimentados com dietas de alto teor de sacarose e alto teor de gordura saturada em oito e dezesseis semanas.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar o perfil metabólico sérico;
- Avaliar o perfil lipídico no tecido adiposo visceral (TAV)
- Avaliar o perfil inflamatório no TAV;
- Avaliar a hipertrofia do TAV.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Animais e delineamento experimental

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFOP), sob o número de protocolo 9100220322 e todo o protocolo foi executado de acordo com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle e Experimentação Animal (CONCEA). O cálculo amostral foi feito através do programa G\*Power, com nível de significância de 5% e o poder do teste 0,90. Para o desenvolvimento do estudo, foram utilizados 48 camundongos C57Bl/6 machos e recém desmamados. Os animais foram acondicionados em caixas de polipropileno, mantidos em ambiente com condições de temperatura, luz, umidade controladas, e receberam ração e água *ad libitum*. O estudo foi conduzido da seguinte forma: inicialmente, os animais foram distribuídos randomicamente em 3 grupos, sendo, Controle (C; n= 16), *High-Fat* (HF; n=16) e *High-Sugar* (HS; n=16), como demonstrado na FIG.1. As dietas foram confeccionadas na forma de pellets no Laboratório de Nutrição Experimental (LABNEX) e armazenadas protegidas da luz, em temperatura de refrigeração (0 a 4 °C), como caracterizada na TAB.1 e foram oferecidas logo após o desmame dos animais, sendo que a variação energética total entre as dietas não ultrapassou 15% do valor energético total. A ingestão hídrica e alimentar foi acompanhada duas vezes por semana.

**Tabela 1** – Caracterização das dietas ofertadas.

| Grupo                   | Dieta  | Valor Calórico (Kcal/100g) |
|-------------------------|--|----------------------------|
| <b>Controle (C)</b>     | AIN-93M<br>4.1% do valor energético total proveniente do óleo de soja.<br>67.5% do valor energético proveniente do amido de milho. | 379,4 kcal                 |
| <b>High- Sugar (HS)</b> | 70% do valor energético total proveniente da sacarose.   | 379,4 kcal                 |
| <b>High-Fat (HF)</b>    | 30% do valor energético total proveniente da banha de porco.   | 439,4 kcal                 |

**Fonte:** Elaboração própria, 2025.

Após 8 semanas de exposição à dieta, metade dos animais foram submetidos à eutanásia e a outra metade foi eutanasiada após 16 semanas. Para o processo da eutanásia, os animais foram anestesiados com ketamina e xilazina e, posteriormente, exsanguinados. O soro e o tecido adiposo branco visceral foram coletados e armazenados em *freezer* -80 °C para serem usados para a análises do perfil lipídico e inflamatório. Uma porção do TAB foi armazenada em formol tamponado 4% para realização das análises histológicas.

**Figura 2** – Delineamento experimental e identificação das dietas ofertadas.



Fonte: Elaboração própria, 2025.

## 4.2 Dosagens Bioquímicas séricas

### 4.2.1 Glicose, Triglicerídeos e Colesterol Total

As dosagens de glicose, triglicerídeos e colesterol total foram realizadas utilizando os kits comerciais do laboratório LABTEST®, conforme as instruções do fabricante (Labtest, Minas Gerais, Brasil), padronizados previamente no laboratório.

- **Glicose:** A glicose sanguínea foi medida utilizando um sistema enzimático, em que a glicose oxidase catalisa a oxidação da glicose em peróxido de hidrogênio e ácido glucônico. Assim, o peróxido de hidrogênio formado reage com a 4-aminoantipirina e fenol, pela ação catalisadora da enzima peroxidase, formando uma antipirilquinonimina na coloração vermelha. A intensidade dessa coloração é proporcional à concentração da glicose na amostra que é quantificada e lida no espectrofotômetro a um comprimento de onda de 505nm.

- **Triglicerídeos:** Para a dosagem sérica de triglicerídeos, utilizou-se um sistema enzimático, em que a hidrólise dos triglicerídeos libera glicerol, que é convertido em glicerol-3 fosfato. O glicerol-3 fosfato é oxidado em dihidroxiacetona e em peróxido de hidrogênio, que ao reagir com a 4-aminoantipirina e com o 4-clorofenol produz quinoneimina de coloração vermelha. A intensidade da coloração é proporcional à concentração dos triglicerídeos presentes na amostra que é quantificada no espectrofotômetro.

- **Colesterol Total:**

Para a dosagem do colesterol total sérico, utilizou-se um sistema enzimático em que os ésteres de colesterol foram hidrolisados em ácidos graxos e em colesterol livre. Assim, o colesterol livre é oxidado, formando colest-4-en-ona e peróxido de hidrogênio. Dessa forma, na presença do peróxido de hidrogênio, há uma reação com fenol e 4-aminoantipirina, o que leva à formação de antipirilquinonimina, um composto de coloração vermelha. A intensidade dessa cor é diretamente proporcional à concentração de colesterol na amostra, quantificado no espectrofotômetro.

#### 4.2.2 Insulina

Para a dosagem da insulina, foi realizado utilizando os kits comerciais do laboratório LABTEST® (Labtest, Minas Gerais, Brasil) pelo método imunoenzimático ELISA. Assim, adicionou-se 10µL de tampão de ensaio aos poços das amostras e do branco, após a lavagem da placa com a solução de *Wash Buffer*. Em seguida, adicionou aos poços 10µL de cada padrão, 10µL de QC1 e QC2 nos poços de controle e 10µL de amostra nos respectivos poços. Logo após, foi colocado nos poços 80µL do anticorpo de detecção e a placa foi coberta com selador e incubada durante 2 horas, em temperatura ambiente, no agitador de placas em velocidade moderada (400 a 500 rpm). Posteriormente, descartou-se as soluções, assim, cada poço foi lavado três vezes e adicionado 100µL de solução enzimática. Após isso, a placa foi coberta, selada e incubada por 30 minutos, em temperatura ambiente, no agitador em velocidade moderada. Assim, as soluções das placas foram, novamente, retiradas, e os poços lavados 6 vezes com 300µL de tampão de lavagem. Por fim, adicionou-se 100µL da solução que contém o substrato em todos os poços e a placa foi selada e incubada por 5 a 20 minutos, nas mesmas condições que as anteriores. O selador foi removido e se adicionou 100µL de solução *stop*, movimentando a placa para misturar as soluções e a leitura foi realizada com uma absorbância

de 450nm e de 590nm.

• **Índice de Resistência à Insulina (*HOMA IR*):** A resistência à insulina foi avaliada utilizando o índice *HOMA-IR*, calculado a partir dos valores de glicose e insulina em jejum obtidos por análise bioquímica, conforme a fórmula:  $HOMA-IR = (insulina\ em\ jejum \times glicose\ em\ jejum) / 22,5$ .

### 4.3 Avaliação do perfil lipídico no TAV

#### 4.3.1 Extração e quantificação de lipídeos

Para a determinação de lipídios totais e análise bioquímica de TGs e colesterol total no TAB foi utilizado o método de extração de lipídios adaptado de FOLCH. Em suma, esse método baseia-se na extração física da gordura presente no tecido por meio da lavagem dos solventes clorofórmio-metanol (2:1) (LS Chemicals). Inicialmente, 100 mg de TABV foi macerado utilizando-se um Gral e Pistilo de porcelana (Chiarotti, São Paulo, Brasil), com a adição de 2.000 µl de solução Clorofórmio-Metanol (2:1) (LS Chemicals), adicionado aos poucos com auxílio de uma pipeta (LabMate). Após a maceração, o conteúdo do Graal foi passado ao primeiro tubo de vidro, que já havia sido previamente lavado com Éter de Petróleo (Synth, São Paulo, Brasil), secado em estufa à 100° C (Cienlab) e identificado. Assim, no primeiro tubo foi adicionado, com auxílio de uma pipeta (LabMate), 400 µl de Metanol (NEON, São Paulo, Brasil) e em seguida, homogeneizados no Vórtex (Fanem, São Paulo, Brasil) por 3 minutos, logo depois, foram centrifugados (Centribio) a 3.000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para um segundo tubo que também havia sido previamente limpo com éter de petróleo (LS Chemicals), secado e identificado, e pesado, sendo adicionado 800 µl de Clorofórmio (LS Chemicals) e 640 µl de solução de NaCl 0,73% (Cloreto de Sódio, NaCl, Dinâmica Química contemporânea LDTA, São Paulo, Brasil). Assim, esse segundo tubo foi levado ao Vórtex (Fanem, São Paulo, Brasil) por 1 minuto e em seguida à centrífuga (Centribio) por 10 minutos à 3000 rpm. Após serem retirados da centrífuga, o sobrenadante de cada tubo foi descartado com auxílio de uma pipeta (LabMate), a parede do tubo foi lavada com a solução de 1ml de FOLCH (para o preparo de 20 ml da solução de FOLCH, foi adicionado 14,69 ml de metanol, 0,918 ml de clorofórmio e 4,38 ml de água destilada). Agita-se lentamente o tubo e o sobrenadante foi novamente descartado. Por fim, os tubos foram levados a estufa (Centribio) semiaberta a 80° C por aproximadamente 19 horas, ou até completa evaporação do solvente.

Ao final, os tubos foram colocados no dessecador à vácuo até ficarem completamente frios para serem pesados. Para cálculo do teor de lipídeos, usa-se a seguinte fórmula: % lipídeos = (Peso final do tubo - Peso inicial do tubo) / peso da amostra × 100.

Para a dosagem bioquímica de triglicerídeos e colesterol total no TABV, após a realização do procedimento de determinação de lipídeos totais pelo método de FOLCH, a gordura contida nos tubos foi ressuspensa com 1mL de álcool isopropílico, e, em seguida, levada ao Vórtex (Fanem, São Paulo, Brasil) por 30 segundos para homogeneização. Após a ressuspensão da gordura, foi realizada a dosagem de TGs e colesterol utilizando kits comerciais do laboratório LABTEST® e o Leitor de Absorbância em Microplacas (Epoch Biotek®, Washington, WA).

Os cálculos foram realizados pela fórmula: TG ou colesterol (mg/dl) = (absorbância do teste/ absorbância do padrão) × 200. Os resultados foram expressos em mg/ dl.

#### **4.4 Marcadores Inflamatórios**

Para a análise das concentrações das citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10 e TNF) foi feita a homogeneização de tecido adiposo branco visceral utilizando os kits comerciais (Pepro Tech®, Ribeirão Preto, Brasil) pelo método imunoenzimático de ELISA, de acordo com instruções do fabricante. Para a realização do ensaio, usou-se placas de 96 poços, em que 100µL de anticorpos monoclonais são adicionados para cada citocina de interesse, concentradas em 1µL/ml. O tecido adiposo foi diluído em solução salina tamponada com PBS contendo 0,1% de soro bovino fetal e incubado por 12 horas à temperatura ambiente. A leitura da coloração foi realizada em um leitor ELISA, com comprimento de onda de 490nm. A quantificação das citocinas foi realizada pelo Software SOFTMAX PRO 4.0, com os resultados expressos em picogramas por mililitro (pg/mL).

#### **4.5 Avaliação da hipertrofia do TAV**

Foi realizada a análise histológica do tecido adiposo branco visceral para avaliação da hipertrofia do tecido, os cortes histológicos das lâminas foram coradas em hematoxilina-eosina. As imagens foram obtidas na objetiva de 20x por meio de um microscópio óptico acoplado com uma câmara digital ZEISS (Axiocam 105 color). Ao todo, foram fotografadas 42 lâminas. Para cada lâmina, foram capturadas 20 imagens aleatórias do tecido, das quais 10

foram selecionadas para análise.

O *Software Image Pro Plus* foi usado para calcular a área presente de 5 adipócitos por campo (foto), realizando no final, o cálculo da média do número da área dos adipócitos presentes em cada lâminas, que corresponde a um animal. A área dos adipócitos foi expressa em micrômetro quadrado  $\mu m^2$ .

#### **4.6 Análise Estatística**

Para a análise estatística do estudo, inicialmente a normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Assim, aos dados que apresentaram a distribuição normal, foram realizadas a análise ANOVA one-way, seguida pelo pós-teste de Tukey, com os resultados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Os resultados que não passaram no teste de normalidade, foram analisados conforme o Teste de *Kruskal Wallis* e pelo pós teste de *Dunns*, dessa forma, os resultados foram apresentados em mediana e intervalo interquartil. A análise estatística foi realizada pelo software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). As diferenças foram significativas se  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Avaliação do perfil metabólico sérico: Glicose, Insulina, Colesterol Total e Triglicerídeos

**Tabela 2:** Avaliação do perfil metabólico sérico em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por oito semanas.

| Dosagem                         | Controle                   | High Sugar                 | High Fat                   |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Glicemia (mg/dL)</b>         | 122,8 ± 4,95 <sup>a</sup>  | 120,6 ± 5,73 <sup>a</sup>  | 119,2 ± 7,47 <sup>a</sup>  |
| <b>Insulina (ng/mL)</b>         | 0,6406 ± 0,15 <sup>a</sup> | 0,5828 ± 0,07 <sup>a</sup> | 0,7239 ± 0,11 <sup>a</sup> |
| <b>HOMA IR</b>                  | 1,107 ± 0,79 <sup>a</sup>  | 0,8250 ± 0,35 <sup>a</sup> | 0,7998 ± 0,44 <sup>a</sup> |
| <b>Colesterol Total (mg/dL)</b> | 86,75 ± 16,42 <sup>a</sup> | 96,83 ± 11,02 <sup>a</sup> | 91,83 ± 19,64 <sup>a</sup> |
| <b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>   | 38,42 ± 11,05 <sup>a</sup> | 31,54 ± 4,22 <sup>a</sup>  | 38,27 ± 8,43 <sup>a</sup>  |

**Legenda:** C: controle; HS: *High-Sugar*; HF: *High-Fat*. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão e foram analisados pela análise one-way ANOVA seguido do pós-teste de *Tukey* (n=8). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos (p<0,05). Elaboração própria, 2025.

**Tabela 3:** Avaliação do perfil metabólico sérico em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por dezesseis semanas.

| Dosagem                         | Controle                   | High Sugar                 | High Fat                   |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Glicemia (mg/dL)</b>         | 122,8 ± 4,34 <sup>a</sup>  | 119,8 ± 6,65 <sup>a</sup>  | 121,6 ± 7,40 <sup>a</sup>  |
| <b>Insulina (ng/mL)</b>         | 0,9057 ± 0,08 <sup>a</sup> | 0,9269 ± 0,27 <sup>a</sup> | 1,259 ± 0,29 <sup>b</sup>  |
| <b>HOMA IR</b>                  | 1,658 ± 0,31 <sup>a</sup>  | 1,857 ± 1,14 <sup>a</sup>  | 3,325 ± 1,47 <sup>b</sup>  |
| <b>Colesterol Total (mg/dL)</b> | 113,6 ± 11,85 <sup>a</sup> | 121,5 ± 4,71 <sup>a</sup>  | 148,9 ± 19,99 <sup>b</sup> |
| <b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>   | 48,57 ± 18,66 <sup>a</sup> | 30,82 ± 7,47 <sup>b</sup>  | 22,96 ± 7,66 <sup>b</sup>  |

**Legenda:** C: controle; HS: *High Sugar*; HF: *High Fat*. Os dados estão expressos em média ± desvio padrão e foram analisados pela análise one-way ANOVA seguido do pós-teste de *Tukey* (n=8). Letras diferentes indicam diferenças estatísticas entre os grupos (p<0,05). Elaboração própria, 2025.

A avaliação da glicemia é realizada para avaliar as concentrações de glicose no sangue, permitindo observar a capacidade do organismo de regular a glicose extracelular.

Quando essas concentrações estão elevadas (hiperglicemia), há risco de condições como pré-diabetes, diabetes tipo I e diabetes tipo II. No diabetes tipo I, a insulina — hormônio essencial para a regulação da glicose — está ausente, enquanto no diabetes tipo II, sua ação é ineficaz (BERG *et al.*, 2021). As concentrações de glicemia, em 8 semanas (TAB.2) não apresentaram diferenças significativas entre os grupos *high-fat* e *high-sugar* quando comparados ao grupo controle (TAB.2). Dessa mesma forma, em 16 semanas (TAB.3) também não houve, diferenças significativas nas concentrações de glicemia sérica entre os grupos. Contrário aos nossos resultados, em um estudo com camundongos C657B/6, alimentados por 8 semanas, com uma dieta *high-fat* (59%) de gordura proveniente da banha, foi observado um aumento significativo nas concentrações de glicemia em relação ao grupo controle (MASI *et al.*, 2017). Outro estudo, realizado em camundongos C57BL/6J (B6), por 12 semanas, alimentados com dieta rica em gordura (60% do VET) ou dieta rica em glicose (73% do VET), apresentaram um aumento significativo na glicemia basal em comparação com os camundongos alimentados com dieta padrão (SIINO *et al.*, 2021).

A insulina, hormônio produzido pelas células  $\beta$  do pâncreas, é essencial para o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas. Seu nível sérico reflete a produção desse hormônio pelo pâncreas. Sua principal função é permitir a entrada da glicose nas células para ser utilizada como substrato energético. Além disso, a insulina auxilia no armazenamento de glicose em órgãos como fígado, músculos e tecido adiposo, contribuindo para a manutenção da regulação das concentração glicêmica. A concentração de insulina aumentam após a ingestão de alimento, quando existe uma quantidade abundante de glicose para a glicólise (BERG *et al.*, 2021).

Quando há uma desregulação da secreção de insulina, resultante de uma secreção insuficiente, resistência ou ambos os fatores combinados, ocorre o quadro de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Sua principal causa está na redução da secreção de insulina pelas células pancreáticas, geralmente associada a uma resistência à insulina pré-existente no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo (DEFRONZO *et al.*, 2015). A concentração de insulina, em 8 semanas (TAB.2) não apresentou diferenças significativas entre os grupos *high fat* e *high sugar* quando comparados ao grupo controle, entretanto, em 16 semanas (TAB.3) há um aumento significativo da concentração da insulina no grupo *high fat* em relação aos demais grupos.

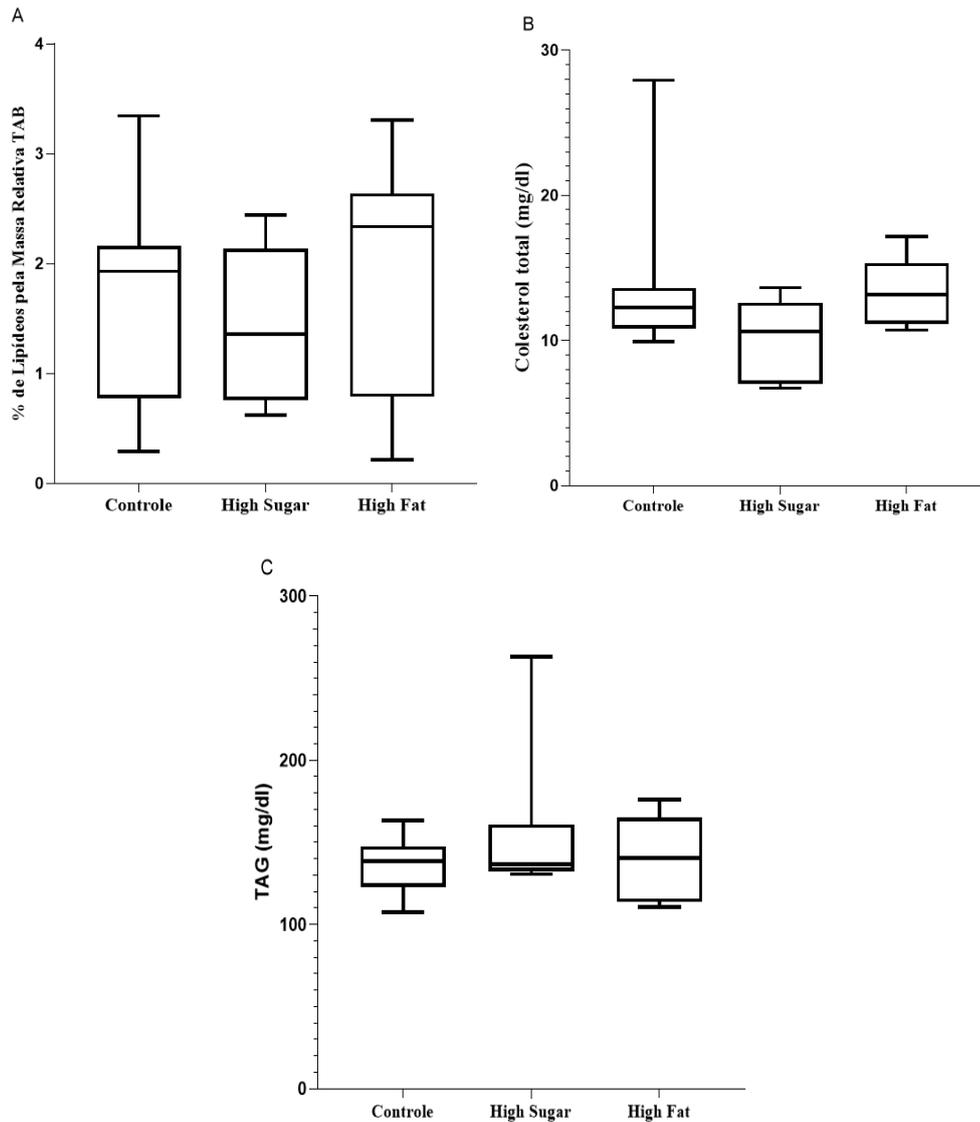
A partir dos resultados de glicemia e insulina, a análise da resistência à insulina (HOMA-IR) também não revelou diferenças significativas entre os grupos após 8 semanas (TAB.2). A manifestação da resistência à insulina seria esperada apenas na presença simultânea

de hiperglicemia e hiperinsulinemia, o que indicaria uma deficiência na sinalização da insulina. Contudo, esse padrão não foi identificado entre os grupos, indicando que não houve desenvolvimento dessa alteração metabólica em 8 semanas. Entretanto, em 16 semanas (TAB.3) observou-se uma resistência à insulina nos animais alimentados com uma dieta *high-fat*, mesmo sem alterações na glicemia desses animais.

As dosagens de colesterol total e triglicerídeos fornecem informações sobre o perfil lipídico. O colesterol total reflete a quantidade de lipoproteínas (LDL, HDL e VLDL) circulantes, enquanto os triglicerídeos indicam a concentração sérica dessas moléculas, que são essenciais para o armazenamento de energia. Após 8 semanas, não foram observadas diferenças significativas nas concentrações de colesterol total entre os grupos (TAB.2). No entanto, após 16 semanas, o grupo *high-fat* apresentou um aumento significativo nas concentrações de colesterol em comparação com os grupos controle e *high-sugar* (TAB.2). Em conformidade com os resultados encontrados, um estudo com camundongos C57BL/6 machos alimentados por 12 semanas com uma dieta hiperlipídica (62% de banha de porco) mostrou um aumento significativo no colesterol total em comparação com a dieta controle (PEREIRA *et al.*, 2018). Quanto aos triglicerídeos séricos, em 8 semanas (TAB.2) não houve diferença significativa entre os grupos, entretanto foi observada uma redução significativa nos grupos *high-fat* e *high-sugar* em relação ao grupo controle em 16 semanas. A redução dos triglicerídeos séricos após 16 semanas, TAB.3, nos grupos *high-fat* e *high-sugar* pode estar relacionada a uma maior captação e armazenamento dessas moléculas no tecido adiposo ou no fígado. Esses resultados sugerem a importância da adaptação metabólica à uma dieta prolongada, evidenciando a inter-relação entre fígado e tecido adiposo na regulação do metabolismo lipídico.

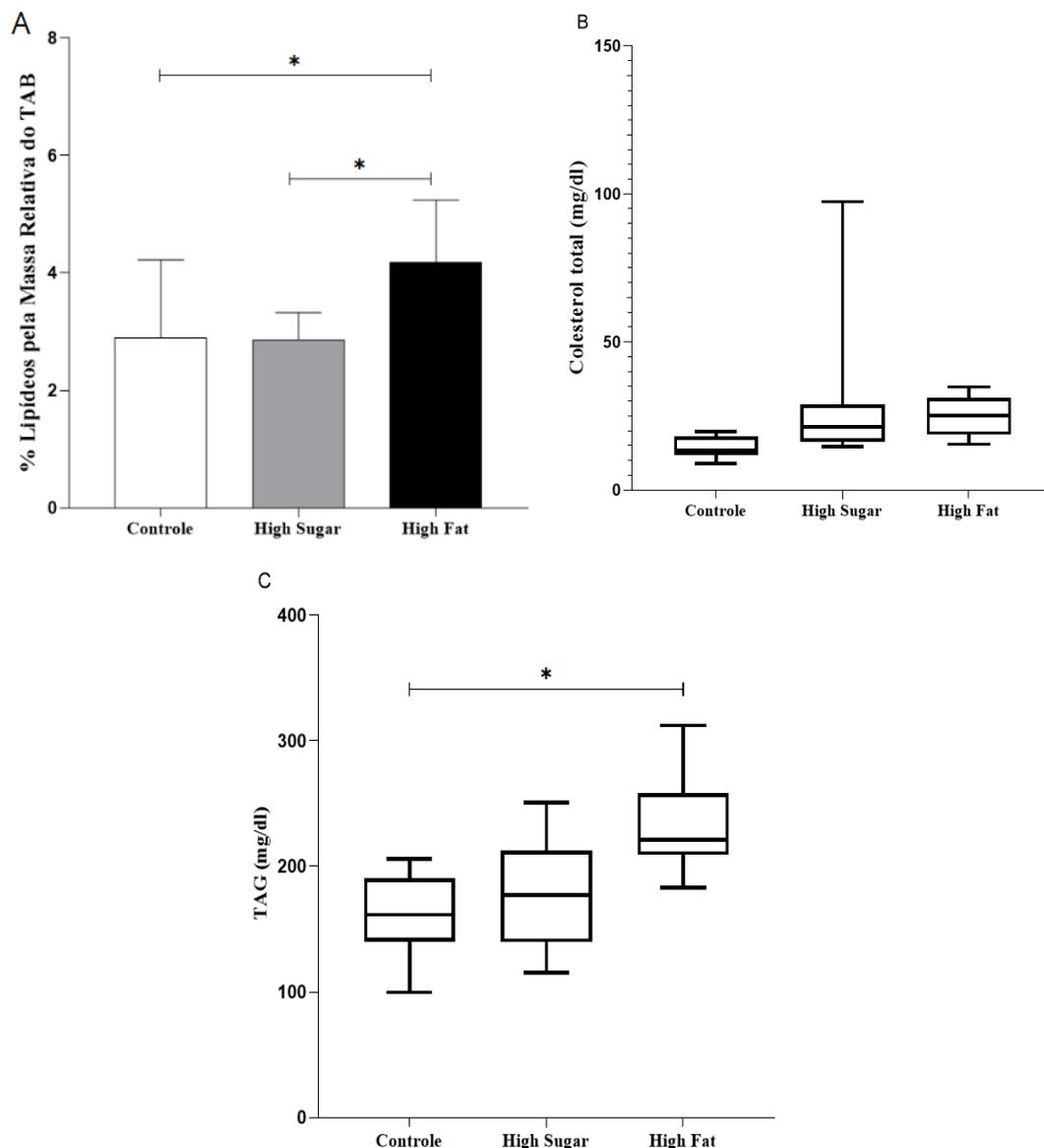
## 5.2 Avaliação do perfil lipídico no tecido adiposo branco visceral

**Gráfico 1-** Avaliação do perfil lipídico no TAB em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por oito semanas.



**Legenda:** (A) Porcentagem de lipídeos pela massa relativa do TAB (B) Colesterol Total (C) Triglicerídeos. Os dados não paramétricos estão expressos em mediana e intervalo interquartil e foram analisados pela análise *Kruskal Wallis* (n=8). Fonte: Elaboração própria, 2025.

**Gráfico 2-** Avaliação do perfil lipídico no TAB em camundongos submetidos ao consumo de dietas (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por dezesseis semanas.



**Legenda:** (A) Porcentagem de lipídeos pela massa relativa do TAB (B) Colesterol Total (C) Triglicerídeos. Os dados paramétricos estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão e foram analisados pela análise one-way ANOVA. Os dados não paramétricos estão expressos em mediana e intervalo interquartil e foram analisados pela análise *Kruskal Wallis* (n=8). \* refere-se a  $p < 0,05$ . Fonte: Elaboração própria, 2025.

Em relação ao perfil lipídico do tecido adiposo branco visceral (TAV), foi analisada a porcentagem de lipídeos pela massa relativa do TAB, o que representa a proporção de gordura total em relação à massa do tecido. Após 8 semanas, GRAF.1A não foram observadas diferenças significativas nesse parâmetro, sugerindo que não houve maior depósito de lipídeos no tecido. No entanto, em 16 semanas, GRAF.2A observou-se um aumento significativo na porcentagem de lipídeos presentes no TAB no grupo *high-fat* em comparação com o grupo

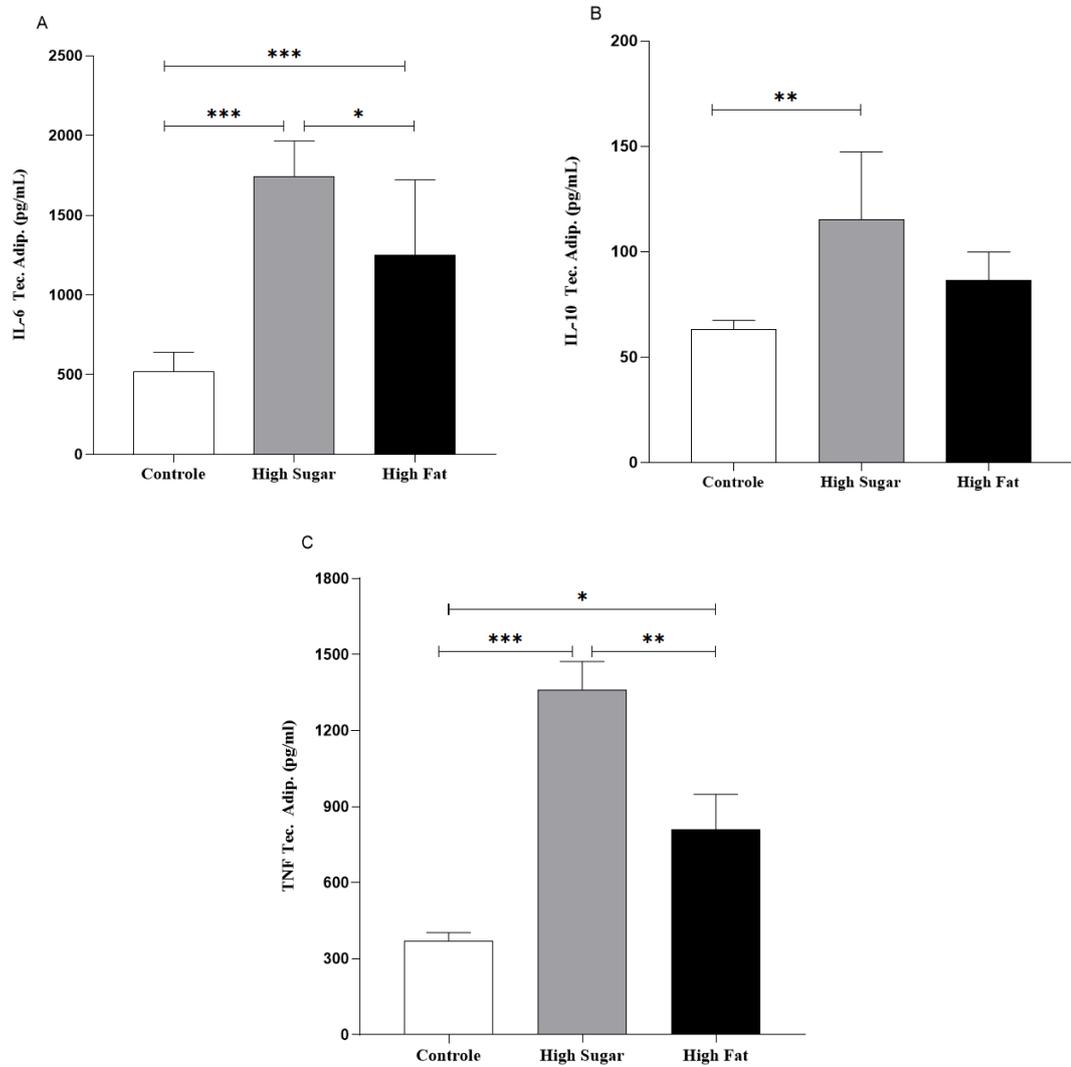
controle e *high-sugar*. Estudos anteriores corroboram esse achado, mostrando que camundongos machos C57BL/6J alimentados com uma dieta hiperlipídica (42% do VET proveniente de banha de porco) por 16 semanas apresentaram também um aumento na massa corporal (MOREIRA, 2014). Esses resultados sugerem que a exposição prolongada a uma dieta hiperlipídica promove um acúmulo progressivo de lipídios no tecido adiposo branco, refletindo a adaptação metabólica ao excesso de gordura na alimentação. Esse efeito pode estar associado a um maior risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos, reforçando a influência do tempo de exposição à dieta na composição corporal e no metabolismo lipídico.

Já em relação à concentração de colesterol no TAB, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em nenhum dos períodos analisados. Quanto à concentração de triglicerídeos (TGs) no TAB, não houve diferença entre os grupos em 8 semanas (GRAF.1C). Entretanto, em 16 semanas (GRAF.2C), o grupo *high-fat* apresentou um aumento significativo de TGs em relação ao grupo controle, indicando que o aumento na porcentagem de lipídios observado no GRAF.2A foi em grande parte devido ao um acúmulo progressivo de TGs no tecido adiposo ao longo do tempo.

Esse achado é consistente com estudos realizados em ratos machos da linhagem Fischer, onde a dieta *high-fat* (40,47% do VET) por 20 semanas resultou em maior concentração de colesterol total e TGs no TAB (DIAS, 2021). Esse acúmulo excessivo de TGs nos adipócitos pode estar relacionado à hipertrofia celular, um mecanismo adaptativo à sobrecarga lipídica. Com o tempo, essa expansão do tecido adiposo pode comprometer sua funcionalidade, levando a um estado inflamatório crônico e à disfunção metabólica (HEPLER; GUPTA, 2017). Dessa forma, os resultados indicam que a exposição prolongada a dietas hiperlipídicas promove um maior acúmulo de TGs no TAB, o que pode contribuir para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados à obesidade.

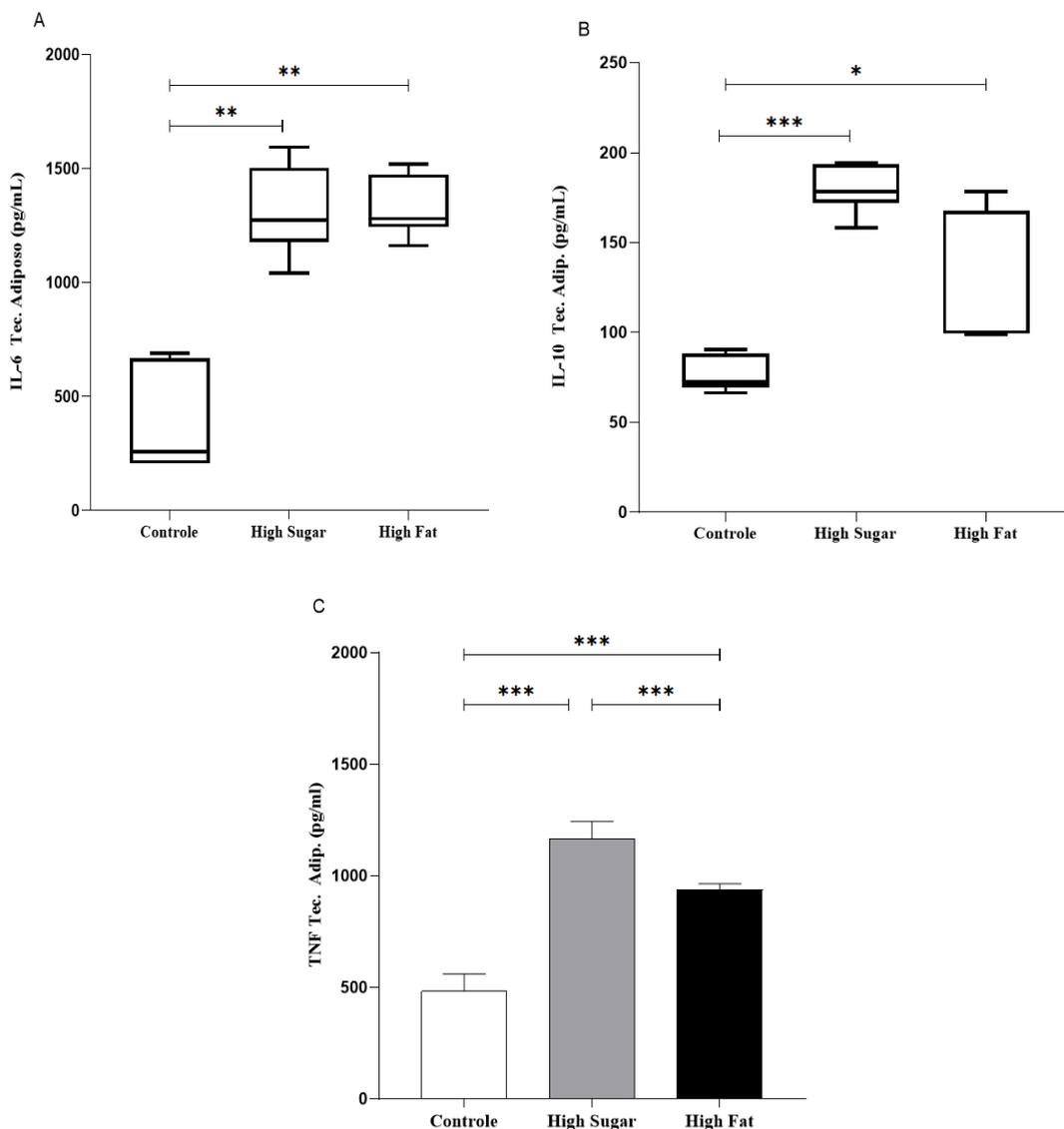
### 5.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios

**Gráfico 3-** Avaliação do perfil inflamatório no TAB em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por oito semanas.



**Legenda:** (A) IL-6 (B) IL-10 (C) TNF. Os dados paramétricos estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão e foram analisados pela análise *one-way* ANOVA (n=8). \* refere-se a  $p < 0,05$ , \*\* refere-se a  $p < 0,001$ , \*\*\* refere-se a  $p < 0,0001$ . Fonte: Elaboração própria, 2025.

**Gráfico 4-** Avaliação do perfil inflamatório no TAB em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) por dezesseis semanas.



**Legenda:** (A) IL-6 (B) IL-10 (C) TNF. Os dados paramétricos estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão e foram analisados pela análise *one-way* ANOVA. Os dados não paramétricos estão expressos em mediana e intervalo interquartil e foram analisados pela análise *Kruskal Wallis* (n=8). \* refere-se a  $p < 0,05$ , \*\* refere-se a  $p < 0,0049$ , \*\*\* refere-se a  $p < 0,0004$ . Fonte: Elaboração própria, 2025.

A inflamação do tecido adiposo pode ser desencadeada por diversos fatores, como substâncias derivadas do intestino, componentes da dieta ou metabólitos. Na obesidade, a rápida expansão do tecido adiposo pode gerar sinais internos que promovem a infiltração de células imunológicas, ativando uma resposta inflamatória (HEPLER; GUPTA, 2017) (REILLY; SALTIEL, 2017). Evidências acumuladas destacaram a importância da reprogramação metabólica na ativação de macrófagos nas vias imunometabólicas (ITOH et al., 2022). Assim, a presença de macrófagos em órgãos metabólicos, como o tecido adiposo, fígado, cérebro e pâncreas, desempenha um papel fundamental no equilíbrio fisiológico tecidual e no

desenvolvimento de disfunções metabólicas (HOTAMISLIGIL, 2017). As citocinas são um grupo de proteínas de baixo peso molecular, que atuam na comunicação celular, sendo liberadas por diferentes estímulos (BERG *et al.*, 2021).

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina relacionada a diversos processos fisiológicos e metabólicos, como a resposta imunológica e inflamação. Ela é produzida por macrófagos, e exerce efeitos tanto pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios, dependendo do contexto fisiológico e da via de sinalização, além disso, sua produção é aumentada pelo tecido adiposo em situações de obesidade (ARSLAN; ERDUR; AYDIN, 2010). A concentração de IL-6 foi significativamente elevada no grupo *high-sugar* após 8 semanas, GRAF.3A, em comparação aos demais grupos. Além disso, observa-se que o grupo *high-fat* apresentou concentrações aumentadas de IL-6 em comparação ao grupo controle, entretanto apresentou concentrações diminuídas quando a comparação foi realizada com o grupo *high-sugar*. Após 16 semanas, tanto os grupos *high-sugar* quanto *high-fat* apresentaram um aumento na IL-6 em relação ao grupo controle, GRAF.4A. As concentrações de IL-6 no tecido adiposo também se elevaram significativamente em estudos com camundongos C657B/6, alimentados por 8 semanas, com uma dieta *high-fat* e *high-sugar*, composta por banha de porco e leite condensado, respectivamente (MASI *et al.*, 2017).

A Interleucina-10 (IL-10) é produzida por macrófagos e linfócitos, apresenta uma função regulatória nos processos de inflamação, desempenhando a função de uma citocina com efeito imunossupressor (SPERETTA; LEITE; DUARTE, 2014). Estudos apontam que a IL-10 desempenha um papel importante sendo um fator protetor contra a aterogênese (NISHIDA *et al.*, 2007). Além disso, sabe-se que IL-10 também pode ser induzida por TNF, ligando sua produção a uma resposta adaptativa ao estresse e inflamação (MEISEL; VOGT; PLATZER, 1996). Os resultados mostram um aumento significativo de IL-10 após 8 semanas no grupo *high-sugar* em relação aos demais grupos (GRAF.3B). Já em 16 semanas, foi observado aumento significativo nos concentração de IL-10 tanto nos grupos *high-sugar* quanto *high-fat* (GRAF.4B). Corroborando a esses achados, um estudo em camundongos C57/BL6J com dietas *high-fat* (24% de gordura), por 120 dias, equivalente a 17 semanas, também encontraram um aumento na citocina imunoregulatória IL-10 (SMVK *et al.*, 2022). Acerca de dietas *high-sugar*, em estudos realizados com ratos *Wistar*, alimentados com frutose (10% em água potável) também se encontrou o aumento de IL-10 após 24 semanas de exposição (PEKTAS *et al.*, 2016).

O fator de necrose tumoral (TNF) é uma citocina pró-inflamatória produzida principalmente por macrófagos e células do tecido adiposo (SPERETTA; LEITE; DUARTE,

2014). Ele desempenha um papel central na resposta imune e inflamatória, estando envolvido na regulação do metabolismo energético e na sinalização celular.

Estudos apontam que uma dieta hiperlipídica aumenta a expressão de TNF e de outros fatores associados ao perfil inflamatório do TAB em camundongos (ARSLAN; ERDUR; AYDIN, 2010). Ademais, também é relatado que o esse aumento no processo inflamatório está interligado a aumentos nos concentração de insulina, leptina e glicose, o que reforça a relação desse processo inflamatório crônico com a resistência insulínica, favorecendo o desenvolvimento da DM2 (BRADLEY *et al.*, 2008). Em outros estudos realizados, também indicaram um aumento de TNF decorrente da inflamação induzida pela obesidade tanto de forma sistêmica quanto localmente no tecido adiposo branco (ALNAEELI; NOGUCHI, 2015).

Os resultados indicam um aumento significativo dos concentração de TNF no grupo *high-sugar* em comparação com os grupos controle e *high-fat*, tanto em 8 quanto em 16 semanas. Ademais, o grupo *high-fat* também apresentou um aumento dessa citocina em relação ao grupo controle em ambos os períodos analisados.

Diante do exposto, devido ao consumo prolongado de uma dieta hiperglicídica e hiperlipídica, observa-se um aumento significativo na expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF) e com ação imunoregulatória (IL-10) no tecido adiposo branco, levando a um estado de inflamação crônica. Esse perfil inflamatório é caracterizado pela elevação de mediadores como TNF, IL-6 e IL-10. Assim, nossos resultados sugerem que a inflamação induzida pela dieta *high-sugar* e *high-fat* pode desempenhar um papel central na disfunção do tecido adiposo, reforçando a importância da relação entre hábitos alimentares, regulação metabólica e inflamação.

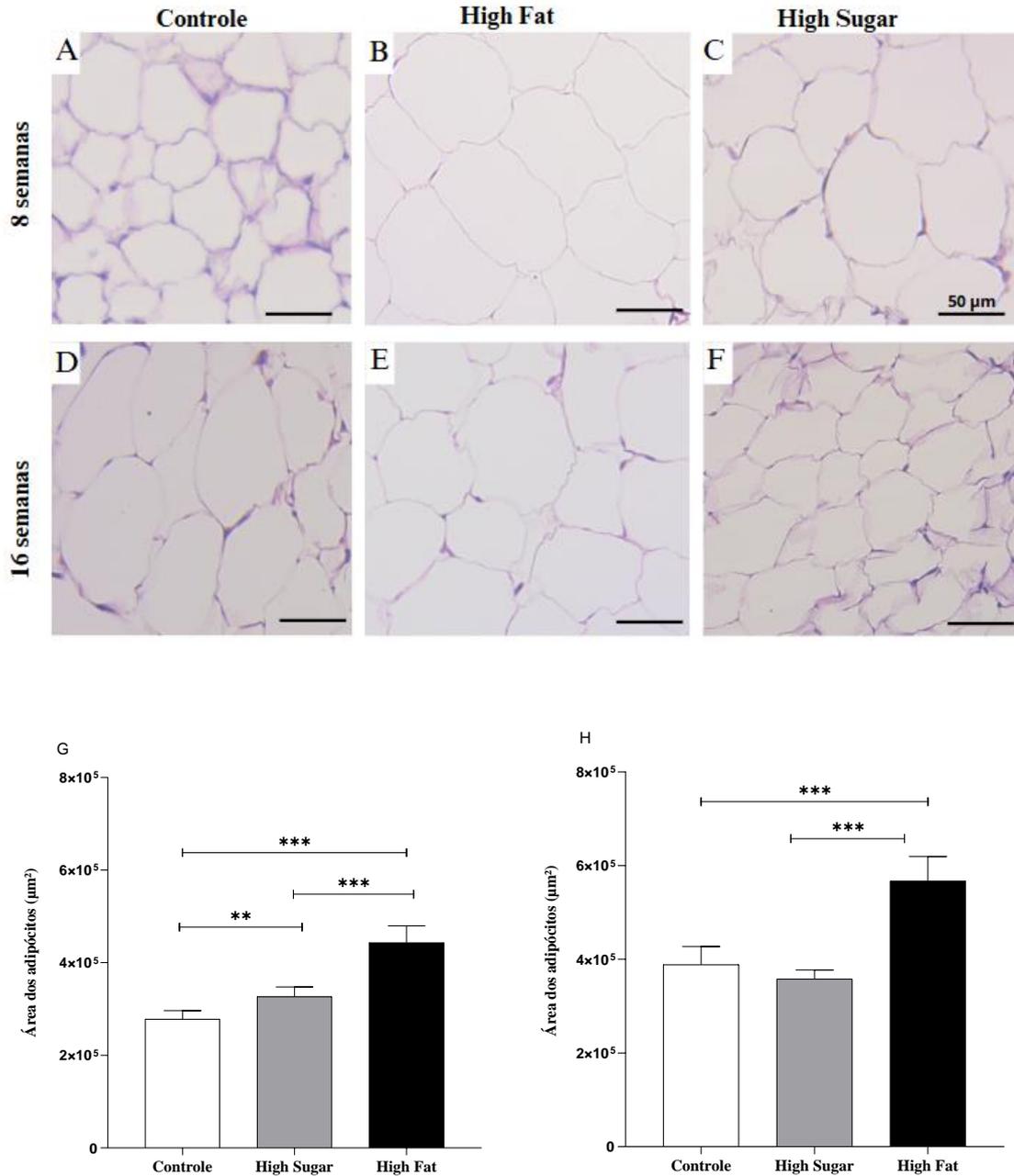
É importante ressaltar que muitos estudos não incluem a análise de citocinas com perfil regulatório, o que limita a compreensão mais aprofundada da inflamação no tecido adiposo. Mediadores pró-inflamatórios são contra-regulados por citocinas imuno regulatórias, como a IL-10. Todos os estímulos que induzem ativação pró-inflamatória em células imunocompetentes também induzem IL-10. Nesse contexto, a razão entre IL-6 e IL-10, assim como entre TNF e IL-10, é reconhecida como um possível preditor do agravamento do processo inflamatório (STENVINKEL *et al.*, 2005). Em nosso estudo, observamos que a razão IL-6/IL-10 foi maior nos grupos *high-sugar* (15x) e *high-fat* (14x) em comparação ao grupo controle (8x). Um perfil semelhante foi identificado para a razão TNF/IL-10, sendo de 12x no grupo *high-sugar*, 9x no grupo *high-fat* e 6x no grupo controle em 8 semanas.

Esses resultados sugerem que, apesar do aumento isolado dos concentração de IL-10 no grupo *high-sugar*, o balanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias ainda favorece um

perfil inflamatório nos grupos submetidos às dietas *high-sugar* e *high-fat* em 8 semanas. Esse padrão inflamatório persiste após 16 semanas, IL-6/IL-10: *high-sugar* (7x); *high-fat* (12x) e controle (4x), TNF/IL-10: *high-sugar* (7x); *high-fat* (9x) e controle (6x), porém com uma atuação mais evidente da IL-10, possivelmente como um mecanismo compensatório para conter a inflamação. Esse ajuste pode contribuir para a transição da inflamação mais intensa para um estado crônico de baixo grau.

## 5.4 Avaliação da hipertrofia do tecido adiposo

**Figura 3** Avaliação do tamanho dos adipócitos do TAB em camundongos submetidos ao consumo de dietas C (Controle), HS (*high-sugar*) e HF (*high-fat*) após 8 semanas e 16 semanas.



**Legenda:** (A) Controle 8 semanas; (B) High Fat 8 semanas; (C) High Sugar 8 semanas; (D) Controle 16 semanas; (E) *High-Fat* 16 semanas e (F) *Hig- Sugar* 16 semanas. (G) 8 semanas (H) 16 semanas. Os dados estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão e foram analisados pela análise *one-way* ANOVA (n=8). \*\* refere-se a  $p < 0,001$ , \*\*\* refere-se a  $p < 0,0001$ . Fonte: Elaboração própria, 2025.

O tecido adiposo branco possui a capacidade de expansão para atender à necessidade de armazenamento de energia. Embora essa expansão seja uma resposta fisiológica

normal ao excesso calórico, a obesidade está relacionada a um maior risco de diabetes, resistência à insulina e doenças cardiovasculares (HEPLER; GUPTA, 2017).

A hipertrofia do tecido adiposo refere-se ao aumento da área dos adipócitos, devido ao acúmulo excessivo de triglicerídeos. Esse processo está relacionado à hiperinsulinemia, causada pelo consumo das dietas ricas em sacarose e ricas em gorduras saturadas, que contribuem para a ativação de macrófagos no tecido, levando ao aumento do processo inflamatório (GUSTAFSON *et al.*, 2015).

Ao analisar a hipertrofia do tecido, os resultados encontrados indicam que em 8 semanas, ambas as dietas (*high-sugar* e *high-fat*) promovem a hipertrofia, ou seja, aumento do tamanho dos adipócitos (FIG.3G). No entanto, a dieta *high fat* a manteve até 16 semanas, (FIG.3H) apresentando diferenças significativas quando comparada aos demais grupos. Em concordância, em um estudo realizado com ratos *Wistar*, também foi identificada a hipertrofia do tecido adiposo, após 8 semanas, promovida pelo consumo de uma dieta rica em sacarose (79% do VET) (DE DEUS, 2020). Estudos realizados em camundongos C57BL/6J alimentados por 2 meses com dieta *high-fat* (32% do VET) também apresentaram hipertrofia do tecido adiposo branco (SAKANE *et al.*, 2021).

Esses resultados reforçam a relação entre a composição da dieta e a remodelação do tecido adiposo, demonstrando que dietas ricas em gordura saturada mantêm a hipertrofia dos adipócitos por períodos prolongados. Além disso, a relação entre o aumento do tamanho dos adipócitos e a ativação do processo inflamatório sugere um possível mecanismo pelo qual dietas hiperlipídicas e hiperglicídicas contribuem para disfunções metabólicas. Esses resultados destacam a importância do controle dietético na prevenção de doenças metabólicas associadas à obesidade.

**Quadro 1:** Resumo dos efeitos do perfil dietético sobre parâmetros metabólicos e inflamatórios em camundongos C57Bl/6 ao longo de 8 e 16 semanas.

| Tempo de exposição                | 8 semanas  |          | 16 semanas |          |
|-----------------------------------|------------|----------|------------|----------|
|                                   | High Sugar | High Fat | High Sugar | High Fat |
| <b>Perfil metabólico sérico</b>   |            |          |            |          |
| Glicemia                          | ---        | ---      | ---        | ---      |
| Insulina                          | ---        | ---      | ---        | ↑        |
| Colesterol total                  | ---        | ---      | ---        | ↑        |
| Triglicerídeos                    | ---        | ---      | ↓          | ↓        |
| <b>Perfil Metabólico no TAB</b>   |            |          |            |          |
| % de lipídeos                     | ---        | ---      | ---        | ↑        |
| Níveis de TAG                     | ---        | ---      | ---        | ↑        |
| Hipertrofia                       | ↑          | ↑        | ---        | ↑        |
| <b>Perfil inflamatório no TAB</b> |            |          |            |          |
| IL-6                              | ↑          | ↑        | ↑          | ↑        |
| TNF                               | ↑          | ↑        | ↑          | ↑        |
| IL-10                             | ↑          | ---      | ↑          | ↑        |

**Legenda:** setas para cima indicam aumento, setas para baixo indicam diminuição e — indica não alteração do parâmetro em relação ao grupo controle. Fonte: Elaboração própria, 2025.

## 6 CONCLUSÃO

Os resultados sugerem que, em camundongos C57Bl/6, a dieta rica em banha de porco (*high-fat*) e a dieta rica em sacarose (*high-sugar*) induziram um agravamento do perfil metabólico sérico em 16 semanas, evidenciado por uma hipercolesterolemia nos dois grupos experimentais em relação ao grupo controle. No que se refere ao perfil inflamatório, ambas as dietas estimularam a elevação dos concentração de TNF e IL-6 em ambos os períodos avaliados. Além disso, ambas as dietas promoveram hipertrofia do tecido adiposo. No entanto, a dieta *high-fat* manteve essa hipertrofia até as 16 semanas, o que foi confirmado pelo acúmulo de lipídios, principalmente na forma de triglicerídeos nesse tecido.

Esses achados reforçam a necessidade de mais estudos para compreender, de forma mais aprofundada, o papel dos açúcares simples e das gorduras na regulação metabólica e no desenvolvimento da inflamação crônica associada à obesidade ao longo do tempo.

## 7 REFERÊNCIAS

ALNAEELI, M.; NOGUCHI, C. T. **Erythropoietin and obesity-induced white adipose tissue inflammation: redefining the boundaries of the immunometabolism territory.** *Adipocyte*, v. 4, n. 2, p. 153–157, 2015.

ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. **Hormones and cytokines in childhood obesity.** *Indian Pediatrics*, v. 47, n. 10, p. 829–839, 1 out. 2010.

ASTRUP, A. et al. **The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?** *The American journal of clinical nutrition*, v. 93, n. 4, p. 684–688, 2011.

BARREIROS, R. C.; BOSSOLAN, G.; TRINDADE, C. E. P.. **Frutose em humanos: efeitos metabólicos, utilização clínica e erros inatos associados.** *Revista de Nutrição*, v. 18, n. 3, p. 377–389, maio 2005

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia alimentar para a população brasileira.** 2. ed. Brasília, Df: Ministério Da Saúde, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 7 dez. 2024

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. ***Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico.*** Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br>. Acesso em: 7 dez. 2024.

BERG, Jeremy M.; TYMOCZKO, John L.; J., Jr. Gatto G.; STRYER, Lubert. **Bioquímica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. E-book. p.iv. ISBN 9788527738224. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738224/>. Acesso em: 14 jan. 2025.

BRADLEY, R. L. et al. **Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice.** *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 295, n. 3, p. E586–E594, 2008.

CLEMENTE-Suárez VJ, Beltrán-Velasco AI, Redondo-Flórez L, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. **Global Impacts of Western Diet and Its Effects on Metabolism and Health: A Narrative Review.** *Nutrients*. 2023 Jun 14;15(12):2749. doi:10.3390/nu15122749. PMID: 37375654; PMCID: PMC10302286.

DEFRONZO, R. A. et al. **Type 2 diabetes mellitus.** *Nature reviews. Disease primers*, v. 1, n. 1, 2015.

DE CARVALHO, C.; CARAMUJO, M. **The Various Roles of Fatty Acids.** *Molecules*, v. 23, n. 10, p. 2583, 9 out. 2018.

DEUS, I. J. **Programação metabólica induzida pela redução da ninhada e resistência à insulina promove alterações no tecido adiposo marrom de ratos jovens.** 2020. 185 f. Monografia (Graduação em Nutrição) - Escola de Nutrição. Ouro Preto: [s.n.]

DIAS, Bruna Vidal. **Óleo de linhaça, ácido eicosapentaenoico e docosahexaenoico apresentam efeitos distintos sobre o fígado e tecido adiposo em ratos alimentados com dieta hiperlipídica.** 2021. 125 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2021.

ELAGIZI, A. et al. **Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular health: a comprehensive review.** *Progress in cardiovascular diseases*, v. 61, n. 1, p. 76-85, 2018.

FERREIRA, A. V. M. et al. **Distinct metabolic pathways trigger adipocyte fat accumulation induced by high-carbohydrate and high-fat diets.** *Nutrition*, v. 30, n. 10, p. 1138–1143, out. 2014.

FRÜHBECK, G. et al. **The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation.** *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 280, n. 6, p. E827–E847, jun. 2001.

GIRARD, J.; LAFONTAN, M. **Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance.** Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. *Diabetes & metabolism*, v. 34, n. 5, p. 439–445, 2008.

GLIMCHER, L. H.; LEE, A.-H. **From Sugar to Fat.** *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1173, p. E2–E9, set. 2009.

GONZÁLEZ OLMO, B. M.; BUTLER, M. J.; BARRIENTOS, R. M. **Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health.** *Nutrients*, v. 13, n. 1, p. 196, 10 jan. 2021.

GROPPER, S. S. **The Role of Nutrition in Chronic Disease.** *Nutrients*, v. 15, n. 3, p. 664, 28 jan. 2023.

GUSTAFSON, B. et al. **Insulin resistance and impaired adipogenesis.** *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, v. 26, n. 4, p. 193–200, 2015

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall - Tratado de Fisiologia Médica.** 14. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2021. *E-book*. p.842. ISBN 9788595158696. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595158696/>. Acesso em: 21 fev. 2025.

HALLFRISCH, J. **Metabolic effects of dietary fructose.** *The FASEB Journal*, v. 4, n. 9, p. 2652–2660, jan. 1990.

HARA, K. et al. **Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population.** *Diabetes*, v. 51, n. 2, p. 536–540, 2002.

HEILBRONN, L.; SMITH, S. R.; RAVUSSIN, E. **Failure of fat cell proliferation, mitochondrial function and fat oxidation results in ectopic fat storage, insulin resistance and type II diabetes mellitus.** *International Journal of Obesity*, v. 28, n. S4, p. S12–S21, dez. 2004.

HEPLER, C.; GUPTA, R. K. **The expanding problem of adipose depot remodeling and postnatal adipocyte progenitor recruitment.** *Molecular and cellular endocrinology*, v. 445, p. 95–108, 2017.

HOTAMISLIGIL, G. S. **Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders.** *Nature*, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 2017.

HOOPER, L. et al. **Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease.** *Cochrane database of systematic reviews*, v. 8, n. 8, p. CD011737, 2020.

ITOH, H. et al. **Developmental Origins of Metaflammation; A bridge to the future between the DOHaD theory and evolutionary biology.** *Frontiers in endocrinology*, v. 13, p. 839436, 2022.

KAMINSKI, D. A.; RANDALL, T. D. **Adaptive immunity and adipose tissue biology.** *Trends in Immunology*, v. 31, n. 10, p. 384–390, 2010.

KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 320, n. 3, p. C375–C391, 2021.

KERN, P. A. et al. **Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance.** *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 280, n. 5, p. E745–E751, 2001.

LANHAM-NEW, Susan A.; HILL, Thomas R.; Alison M. Gallagher; et al. **Introdução à Nutrição Humana.** 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. E-book. p.Capa. ISBN 9788527738835. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527738835/>. Acesso em: 22 fev. 2025.

MALESZA, I. J. et al. **High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review.** *Cells*, v. 10, n. 11, p. 3164, 1 nov. 2021.

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

MASI, L. N. et al. **Combination of a high-fat diet with sweetened condensed milk exacerbates inflammation and insulin resistance induced by each separately in mice.** *Scientific reports*, v. 7, n. 1, p. 3937, 2017.

MASOODI, M. et al. **Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, v. 1851, n. 4, p. 503–518, abr. 2015.

Meisel, C.; Vogt, K.; Platzler, C. Differential regulation of monocytic tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 expression. **Eur J Immunol**, v. 26, p. 1580–1586, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br>>. Acesso em: 8 abr. 2025.

MOREIRA, Alini Schultz. **Dietas ricas em gordura, frutose e sacarose: alterações no fígado.** 2014. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Experimental) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Centro Biomédico: Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Programa de Pós-Graduação em Biologia Humana e Experimental, Rio de Janeiro, 2014.

MORIGNY, P. et al. **Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics.** Nature reviews. Endocrinology, v. 17, n. 5, p. 276–295, 2021.

NISHIDA, M. et al. **Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome.** Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society, v. 71, n. 8, p. 1234–1238, 2007.

OUCHI, N. et al. **Adipokines in inflammation and metabolic disease.** Nature reviews. Immunology, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2011.

PEKTAS, M. B. et al. **Dietary fructose activates insulin signaling and inflammation in adipose tissue: Modulatory role of resveratrol.** BioMed research international, v. 2016, p. 1–10, 2016.

PEREIRA, J. L. et al. **Ganho de peso e alterações metabólicas em camundongos submetidos à dieta hiperlipídica.** Ciência & Saúde, v. 11, n. 1, p. 51, 2018.

PÉREZ-TORRES, I. et al. **Intra-Abdominal Fat Adipocyte Hypertrophy through a Progressive Alteration of Lipolysis and Lipogenesis in Metabolic Syndrome Rats.** Nutrients, v. 11, n. 7, p. 1529, 5 jul. 2019.

PEPE, R. B. et al. (coord.). **Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade: departamento de nutrição da Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica (ABESO - 2022).** 1. ed. São Paulo: Abeso, 2022

PHILLIPS CM. **Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition.** Nutrients. 2013 Jan 10;5(1):32-57. doi: 10.3390/nu5010032. PMID: 23306188; PMCID: PMC3571637.

RAVUSSIN, E.; SMITH, S. R. **Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus.** Annals of the New York Academy of Sciences, v. 967, n. 1, p. 363–378, 2002.

REILLY, S. M.; SALTIEL, A. R. **Adapting to obesity with adipose tissue inflammation.** Nature Reviews Endocrinology, v. 13, n. 11, p. 633–643, 11 ago. 2017.

ROSEN, EVAN D.; SPIEGELMAN, BRUCE M. **What We Talk About When We Talk About Fat.** Cell, v. 156, n. 1-2, p. 20–44, jan. 2014.

SANIOTO, S. M. L. **Fisiologia do Sistema Digestório.** In: AIRES, M. (org.). Fisiologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018. Cap. 8, p. 917-1035. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734028/>. Acesso em: 06 fev. 2024.

SANTOS, R. D. et al. **I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular.**

Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 100, n. 1, p. 1–40, jan. 2013.

SAKANE, S. et al. **White adipose tissue autophagy and adipose-liver crosstalk exacerbate nonalcoholic fatty liver disease in mice.** Cellular and molecular gastroenterology and hepatology, v. 12, n. 5, p. 1683–1699, 2021.

SCAPIN, T.; FERNANDES, A. C.; PROENÇA, R. P. DA C.. **Added sugars:** Definitions, classifications, metabolism and health implications. Revista de Nutrição, v. 30, n. 5, p. 663–677, set. 2017.

SIINO, V. et al. **Obesogenic diets cause alterations on proteins and theirs post-translational modifications in mouse brains.** Nutrition and metabolic insights, v. 14, p. 11786388211012405, 2021

SMVK, P. et al. **Effect of different dietary fats on inflammation and glucose intolerance in high fructose and high fat fed experimental animals.** Hormone molecular biology and clinical investigation, v. 43, n. 3, p. 307–314, 2022.

SPERETTA, G. F.; LEITE, R. D.; DUARTE, A. C. D. O. **Inflamação e exercício:** foco sobre o TNF-alfa e IL-10. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto. Disponível em: <<https://socesp.org.br/assets/arquivos/arquivos-site/5154c0db31a4ca0ea332bb35c4cb0c98.pdf>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

STANHOPE, K. L.; HAVEL, P. J. **Fructose Consumption:** Considerations for Future Research on Its Effects on Adipose Distribution, Lipid Metabolism, and Insulin Sensitivity in Humans. The Journal of Nutrition, v. 139, n. 6, p. 1236S1241S, 29 abr. 2009.

STENVINKEL, P. et al. IL-10, IL-6, and TNF- $\alpha$ : Central factors in the altered cytokine network of uremia—The good, the bad, and the ugly. **Kidney international**, v. 67, n. 4, p. 1216–1233, 2005.

TAN, B. L.; NORHAIZAN, M. E. **Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function.** Nutrients, v. 11, n. 11, p. 2579, 25 out. 2019.

TRUMBO, P. et al. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids.** Journal of the American Dietetic Association, v. 102, n. 11, p. 1621–1630, nov. 2002.

WHO, World Health Organization. **Carbohydrates in human nutrition.** Geneva: WHO; 1998.

WITEK, K.; WYDRA, K.; FILIP, M. **A High-Sugar Diet Consumption, Metabolism and Health Impacts with a Focus on the Development of Substance Use Disorder:** A Narrative Review. Nutrients, v. 14, n. 14, p. 2940, 18 jul. 2022.

ZECHNER, R. et al. **FAT SIGNALS - Lipases and Lipolysis in Lipid Metabolism and Signaling.** Cell Metabolism, v. 15, n. 3, p. 279–291, mar. 2012.

## **ANEXO A- Certificado Comissão de Ética no Uso de Animais**



## CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "AVALIAÇÃO DOS DÉFICITS NEUROCOGNITIVOS, DANO OXIDATIVO E ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL INDUZIDOS POR DIETAS OBESOGÊNICAS", protocolada sob o CEUA nº 9100220322 (ID 000867), sob a responsabilidade de **Daniela Caldeira Costa Calsavara e equipe; AMANDA KELLY DE LIMA ANDRADE; LUCIMAR ISABEL DE OLIVEIRA; Natália Pereira do Araujo ; Karina Barbosa de Queiroz** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Ouro Preto (CEUA/UFOP) na reunião de 15/02/2023.

We certify that the proposal "ASSESSMENT OF NEUROCOGNITIVE DEFICITS, OXIDATIVE DAMAGE AND INTESTINAL MICROBIOTA CHANGES INDUCED BY OBESOGENIC DIETS", utilizing 95 Isogenics mice (95 males), protocol number CEUA 9100220322 (ID 000867), under the responsibility of **Daniela Caldeira Costa Calsavara and team; AMANDA KELLY DE LIMA ANDRADE; LUCIMAR ISABEL DE OLIVEIRA; Natália Pereira do Araujo ; Karina Barbosa de Queiroz** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Ouro Preto Federal University (CEUA/UFOP) in the meeting of 02/15/2023.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa \(Acadêmica\) e Treinamento](#)

Vigência da Proposta: de [12/2022](#) a [12/2026](#) Área: [Ciências Biológicas](#)

Origem: [Centro de Ciência Animal](#)

Espécie: [Camundongos isogênicos](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [21 a 30 dias](#)

Quantidade: [95](#)

Linhagem: [C57BL/6](#)

Peso: [10 a 15 g](#)

Ouro Preto, 11 de março de 2025

Profa. Dra. Cintia Lopes de Brito Magalhães  
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Ouro Preto

Prof. Dr. Wanderson Geraldo de Lima  
Vice-Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de Ouro Preto

