

 Bárbara Bruna Abreu de Castro^{1,2,3},
Kaique Arriel^{1,2},
Petrus Renó^{1,2},
Hélady Sanders Pinheiro^{1,2,3}

¹Laboratório de Nefrologia Experimental e Núcleo Interdisciplinar de Estudos em Animais de Laboratório – NIDEAL, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

²Centro de Biologia da Reprodução, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

³Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Brasil.

✉ **Bárbara de Castro**
Rua das Platinas s, 300, Bl.5,
Ap.104. Marilândia
CEP: 36039-410
Juiz de Fora – MG
✉ barbarabac@yahoo.com.br

Submetido: 07/01/2019
Aceito: 22/01/2018

RESUMO

Introdução: a prevalência da obesidade e de outras doenças relacionadas está aumentando em todo o mundo de forma preocupante. Caracterizada pelo aumento do peso corporal ou do acúmulo excessivo de gordura corporal, a obesidade tem sido associada ao aumento da mortalidade decorrente de maior incidência de hipertensão, diabetes e vários tipos de câncer. Os modelos animais fornecem dados fundamentais para a compreensão dos parâmetros básicos que regulam os componentes do nosso balanço energético. **Objetivo:** esta revisão selecionou artigos que utilizaram modelos animais (ratos e camundongos) de obesidade focando nas principais alterações metabólicas causadas pela obesidade com o objetivo de apresentar os principais modelos utilizados nos últimos 5 anos. **Material e Métodos:** Foram realizadas duas buscas na base de dados PubMed utilizando as expressões: "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" e "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat", sendo selecionados os estudos considerados mais relevantes a partir dos critérios: descrição detalhada do modelo experimental e análise dos parâmetros metabólicos de interesse: peso, perfil lipídico e perfil glicêmico. Outras referências foram utilizadas para elucidar melhor os modelos encontrados e também aqueles que não foram citados, mas, que possuem importância no entendimento da evolução dos modelos animais de obesidade. **Resultados:** A espécie mais utilizada foi o camundongo, o sexo predominante foi o masculino, a faixa etária dos roedores variou de neonatos até 44 semanas e o período de acompanhamento chegou até 53 semanas. A obesidade foi confirmada pelo aumento significativo do peso e na maioria dos estudos foram encontradas alterações no metabolismo lipídico e glicêmico. Encontramos cinco grupos de mecanismos de indução da obesidade porém a maioria dos estudos utilizou dietas hiperlipídicas, modelo que mais se assemelha às alterações metabólicas encontradas em humanos. **Conclusão:** Investigar as causas e efeitos da obesidade induzida em modelos experimentais pode fornecer uma melhor compreensão da fisiopatologia da obesidade, e proporcionar novas opções de prevenção e tratamento.

Palavras-chave: metabolismo, modelos animais, obesidade, roedores

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of obesity and other related diseases is increasing worldwide worrisome. Characterized by increased body weight or excessive accumulation of body fat, obesity has been associated with increased mortality due to higher incidence of hypertension, diabetes and many types of cancer. Animal models provide key data for understanding the basic parameters that regulate the components of our energy balance. **Objective:** This review selected articles that used animal models (mice and mice) for obesity focusing on the main metabolic changes caused by obesity in order to present the main models used in the last 5 years. **Material and Methods:** Two searches were performed in the PubMed database using the expressions "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" and "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat". We selected the papers considered more relevant from the criteria: detailed description of the experimental model and analysis of the metabolic parameters of interest: weight, lipid profile and glycemic profile. Other references were used to better elucidate the models found and also those that were not mentioned, but we considered important for the understanding of the evolution of animal models of obesity. **Results:** Mouse was the most used species, the predominant gender was male, the rodent age ranged from neonates up to 44 weeks and the follow-up period reached up to 53 weeks. Obesity was confirmed by a significant weight gain and most studies showed alterations in lipid and glycemic metabolism. We found five groups of induction of obesity, but the majority of studies applied hiperlipidic diets, model which better mimics metabolic changes found in humans. **Conclusion:** Investigating the causes and effects of induced obesity in experimental models may provide a better understanding of the pathophysiology of obesity, creating new options for prevention and treatment.

Keywords: animal models, metabolism, obesity, rodentia

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença que vem sendo amplamente estudada nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), temos hoje no mundo 1,9 bilhão de adultos com excesso de peso, sendo 650 milhões de obesos (Who, 2016). No Brasil, estima-se que sejam diagnosticados 1 milhão de casos de obesidade por ano (Vigitel, 2016). Sabe-se que a etiologia da doença é multifatorial e que sua incidência pode estar associada às mudanças nos hábitos alimentares, predisposição genética e sedentarismo (Chaput, Perusse et al., 2014; Hruby, Manson et al., 2016). O desequilíbrio entre as calorias ingeridas durante as refeições e as calorias consumidas durante as atividades físicas diárias resulta no acúmulo de gordura corporal, na forma de lipídios, predominantemente no tecido adiposo (Speakman, Hambly et al., 2008; Kaiyala; Schwartz, 2011).

De acordo com o índice de massa corporal (IMC), o grau de obesidade pode ser identificado, sendo considerado obeso grau 1 o indivíduo que apresenta IMC entre 30 e 34,9 kg/m², obeso grau 2 aquele com IMC entre 35 e 39,9 kg/m² e obeso grau 3 aquele com IMC acima de 40 kg/m² (Who, 2016). As consequências clínicas da elevação do IMC envolvem o aumento do risco de problemas graves de saúde, como alterações cardiovasculares, diabetes tipo 2, câncer e a diminuição da expectativa de vida (Kopelman, 2007; Guh, Zhang et al., 2009).

A compreensão dos fatores que regulam a ingestão e o gasto de energia e a elucidação dos mecanismos que envolvem o acúmulo de lipídios são de grande importância na busca de tratamentos para a obesidade. Grande parte dos achados sobre o assunto se deu graças às pesquisas utilizando modelos experimentais de obesidade, fundamentais no entendimento da fisiopatologia da doença (Speakman, Hambly et al., 2008). Atualmente, os modelos disponíveis mais utilizados, em sua grande maioria de roedores, são produto da interação gene-ambiente que fundamentam a maioria dos casos de obesidade humana. Os animais nos permitem obter respostas em um menor espaço de tempo, uma vez que 10 dias na vida de um rato são aproximadamente 1 ano em humanos quando se comparam alterações no peso corporal (Von Diemen, Trindade et al., 2006). Existem diferentes modelos experimentais de obesidade e a indução da mesma pode ser realizada por modificações neuroendócrinas, dietéticas ou genéticas (Lutz; Woods, 2012; Barrett, Mercer et al., 2016).

O objetivo desta revisão é apresentar alguns exemplos de estudos com animais que foram submetidos à indução da obesidade, publicados nos últimos 5 anos e descrever os principais modelos experimentais utilizados, na tentativa de nortear pesquisas futuras na área.

MATERIAL E MÉTODOS

Nesta revisão foram incluídos artigos originais que

utilizaram modelos experimentais de obesidade (ratos e/ou camundongos). Realizou-se uma busca na base de dados eletrônica PubMed, utilizando as expressões de busca 1 - "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "mice" e 2 - "obesity" AND "metabolism" AND "animal model" AND "rat". Foram considerados estudos publicados em revistas científicas entre os anos de 2013 a 2018, em inglês, e selecionados somente aqueles considerados mais relevantes seguindo os critérios de elegibilidade: 1. descrição detalhada do modelo experimental (espécie, linhagem, sexo, idade, tempo de indução da obesidade) e 2. análise de parâmetros metabólicos de interesse: peso, perfil lipídico (colesterol e/ou triglicerídeos) e perfil glicêmico (glicemia em jejum e/ou teste de tolerância a glicose). Os critérios de exclusão foram: 1. estudos que não incluíram os critérios de elegibilidade; 2. revisões; 3. estudos de caso; 4. estudos retrospectivos e 5. estudos observacionais. Além dos estudos selecionados, foram inseridas referências para elucidar melhor as questões relacionadas com a fisiopatologia da obesidade em modelos animais não mencionados na pesquisa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na pesquisa do estudo, foram encontrados 199 artigos a partir da busca eletrônica no banco de dados PubMed e destes, 30 artigos foram incluídos nesta revisão. De acordo com os critérios de seleção descritos na metodologia, 145 não preenchiam os critérios, 4 foram eliminados por serem de outro idioma e 20 eram revisões. A Tabela 1 contém os artigos selecionados para revisão de acordo com os resultados utilizados para este estudo, e os principais dados encontrados.

A espécie predominante nos estudos foi o camundongo, a faixa etária dos estudos que utilizaram ratos variou de neonatos até 12 semanas, enquanto para ratos a idade dos animais no início da indução da obesidade foi de neonatos à 44 semanas. A maioria dos trabalhos selecionados nesta revisão utilizou animais machos e o período de acompanhamento variou de 4 a 53 semanas. Neste modelos, obesidade foram confirmada pelo aumento significativo do peso e em 60% dos estudos foram avaliadas as alterações no metabolismo lipídico e glicêmico.

Lesão do núcleo ventromedial do hipotálamo (LNVH)

Alguns modelos animais de indução da obesidade são produzidos através da lesão do núcleo ventromedial do hipotálamo (LNVH), em que se utilizam dois métodos: administração de glutamato monossódico (GMS) ou lesão elétrica direta (Von Diemen, Trindade et al., 2006). A administração do GMS em ratos recém-nascidos causa leva ao desenvolvimento da obesidade

devido à falta de controle entre a absorção e gasto de energia. Não se sabe bem por qual mecanismo o GMS causa a LNVH, porém, é relatado aumento da produção de leptina (Nakagawa, Ukai et al., 2000; Madhavadas, Kutty et al., 2014).

A leptina é um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos ou células gordurosas, e sua concentração varia de acordo com a quantidade de tecido adiposo (Barrett, Mercer et al., 2016). Este hormônio está relacionado à sensação de saciedade com efeito sobre o controle do apetite, entretanto, a lesão ventromedial hipotalâmica impede seu efeito. A obesidade induzida por lesão elétrica direta também interfere nos níveis de leptina através da LNVH por meio da passagem de corrente elétrica. Neste modelo, os animais apresentam hiperfagia, que consiste no descontrole da ingestão de alimentos. Uma de suas limitações se encontra na dificuldade em padronizar a localização dos eletrodos e consequentemente o ponto de lesão (Shimizu, Yamazaki et al., 2003).

A obesidade induzida por essas formas (GMS e lesão elétrica) perderam grande parte de sua importância desde a introdução de animais geneticamente modificados que permitiram maior especificidade em qual região do cérebro é produzida a lesão (Lutz e Woods, 2012). Somente um estudo encontrado em nossa pesquisa utilizou o modelo de GMS, o que mostra que nos dias de hoje outros modelos mais específicos estão sendo mais utilizados. Neste caso específico, o modelo foi utilizado com o objetivo de analisar deficiências cognitivas semelhantes a doença de Alzheimer (DA) juntamente com a obesidade caracterizada pelo aumento do índice de massa corporal e dos níveis séricos de glicose (Madhavadas, Kutty et al., 2014).

Manipulação genética

São vários os modelos genéticos para o estudo da obesidade. Nos últimos anos, roedores geneticamente modificados ou knockout foram utilizados para auxiliar no estudo dos genes que influenciam a sensação de saciedade e as causas da obesidade (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015; Ishii, Motohashi et al., 2015; Suzuki, Nakahara et al., 2017). Mutações espontâneas que levam à obesidade foram descritas anteriormente, porém, a descoberta da leptina revolucionou os estudos no campo da regulação do metabolismo energético, resultado do trabalho com modelos animais (Kanasaki e Koya, 2011; Lutz e Woods, 2012). Atualmente já foram caracterizados geneticamente cerca de 10 mutações em genes específicos que causam obesidade (Speakman, Hambly et al., 2007; 2008). Os camundongos ob/ob (Zhang, Proenca et al., 1994), db/db (Bahary, Leibel et al., 1990) e o rato obeso Zucker (fa/fa) (Zucker e Zucker, 1961) são modelos clássicos de perda espontânea de

função de um único gene, mutação que gera obesidade maciça. Camundongos ob/ob possuem uma deleção do par de genes que codifica a produção de leptina, já as mutações presentes no camundongo db/db e no Rato Zucker envolvem o receptor da leptina (Zucker e Zucker, 1961; Bahary, Leibel et al., 1990; Zhang, Proenca et al., 1994).

Camundongos ob/ob possuem uma mutação no gene denominado gene obeso (ob). A mutação ob/ob é recessiva e os camundongos mutantes ganham peso rapidamente ao longo de suas vidas, eventualmente atingindo peso três vezes maior (Ingalls, Dickie et al., 1950). Ocorre deleção de um único par de bases na região codificadora da leptina fazendo com que os camundongos apresentem excessivo consumo alimentar levando à obesidade, diabetes tipo 2 e resistência à insulina com hiperinsulinemia (Kanasaki e Koya, 2011). O camundongo ICR-Daruma possui duas mutações de bases na sequência do gene do receptor da leptina que podem estar relacionadas às variações responsáveis pelo acúmulo de gordura (Nakahara, Bannai et al., 2013). Um dos estudos encontrados em nossa busca produziu um modelo de obesidade por meio do cruzamento do camundongo ICR-Daruma com a linhagem C57BL/6J. Os camundongos C57BL/6J-Daruma não apresentaram perda das características dos camundongos ICR-Daruma e exibiram características relacionadas somente ao metabolismo da glicose (Suzuki, Nakahara et al., 2017).

O rato Zucker, possui uma mutação autossômica espontânea no gene *Lepr* e desenvolve um fenótipo de hiperfagia que conduz à obesidade mórbida, intolerância à glicose e resistência à insulina (Bray, 1977). Embora os ratos Zucker tenham sido frequentemente usados para estudar diabetes tipo 2, eles não apresentam um nível típico de glicose no sangue. Estudos encontrados em nossa pesquisa, descreveram um modelo de rato knockout do receptor de leptina com características dos modelos de roedores existentes, com hiperglicemia transitória comum em camundongos db/db e com o início tardio da intolerância à glicose presente nos ratos Zucker (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015). Estes estudos utilizaram a base genética do Rato Sprague Dawley e criaram um knockout do gene *Lepr*, analisando ambos os sexos. Os dois estudos demonstraram no modelo: obesidade grave, hiperfagia, dislipidemia e complicações parciais do diabetes, diferindo somente quanto à glicose no sangue das fêmeas com menor período de acompanhamento (D'souza A, Asadi et al., 2014; Bao, Ma et al., 2015). Os ratos espontaneamente diabéticos Torii *Lepr* fa (SDT), que são gerados pela introdução do alelo fa do rato Zucker no genoma do rato SDT, representam um novo modelo de diabetes tipo 2 obeso. Os ratos com SDT apresentam hiperfagia que leva a obesidade associada a hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia

conforme descrito em um dos trabalhos encontrados em nossa pesquisa (Ishii, Motohashi et al., 2015).

Dietas suplementadas com gordura ou carboidratos

Por se tratar de um modelo simples e que mais se assemelha à realidade da obesidade em humanos, os modelos animais de obesidade obtidos através de dietas hipercalóricas tem sido amplamente utilizados no estudo das alterações metabólicas ligadas à obesidade (Lai, Chen et al., 2015; Sladek, Stevens et al., 2015; Grasa-Lopez, Miliar-Garcia et al., 2016). Nestes modelos, os animais reproduzem melhor o estado de obesidade comum em humanos do que a maioria dos modelos geneticamente modificados e podem ser a melhor escolha para testar estratégias terapêuticas (Lutz e Woods, 2012; Barrett, Mercer et al., 2016).

Em nossa pesquisa, encontramos uma série de estudos (24) que utilizaram desta metodologia para indução da obesidade (Hvid, Blouin et al., 2013; Sanghez, Razzoli et al., 2013; Oliveira, Santos et al., 2014; Saleh, El-Maraghy et al., 2014; Donner, Elliott et al., 2015; Kulkarni, Jaji et al., 2015; Lai, Chen et al., 2015; Sladek, Stevens et al., 2015; Baldassano, Amato et al., 2016; Ferramosca, Conte et al., 2016; Grasa-Lopez, Miliar-Garcia et al., 2016; Marin, Rosso et al., 2016; Tung, Lin et al., 2016; Ezquer, Bahamonde et al., 2017; Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017; Ojo, Simenson et al., 2017; Oliveira, Chaves et al., 2017; Porras, Nistal et al., 2017; Sadowska, Gebczynski et al., 2017; Sharma, Kim et al., 2017; Xu, Ye et al., 2017; Li, Feng et al., 2018; Tasyurek, Eksi et al., 2018; Watanabe, Kumazaki et al., 2018) (Tabela 1).

São vários os tipos de dietas e tanto as dietas suplementadas com maior percentual de carboidratos como as suplementadas com maior conteúdo de lipídios, atingem valores hipercalóricos com elevado ganho energético. Tais dietas, chamadas de obesogênicas, promovem hiperfagia, acúmulo de gordura visceral e resistência insulínica. (Oliveira, Santos et al., 2014; Saleh, El-Maraghy et al., 2014; Donner, Elliott et al., 2015; Sadowska, Gebczynski et al., 2017).

Uma dieta rica em gordura causa aumento significativo no peso corporal dos animais a partir de 4 semanas de tratamento dietético (Ferramosca, Conte et al., 2016; Ojo, Simenson et al., 2017). Na maioria dos casos, são utilizadas as dietas com 45% ou 60% de ganho energético proveniente da gordura (Hvid, Blouin et al., 2013; Sanghez, Razzoli et al., 2013; Kulkarni, Jaji et al., 2015; Baldassano, Amato et al., 2016; Tung, Lin et al., 2016; Ezquer, Bahamonde et al., 2017) que não apenas aumenta a massa gorda, mas também afeta os perfis lipídicos e glicêmicos (Porras, Nistal et al., 2017; Sharma, Kim et al., 2017; Li, Feng et al., 2018).

Predominantemente são utilizados camundongos

da linhagem C57BL/6J, que possuem maior pré-disposição ao ganho de peso pelo consumo excessivo de calorias (Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017). Considerado o modelo animal padrão ouro da obesidade induzida por dieta, esses animais se tornam obesos com maior adiposidade, glicemia de jejum, triglicérides e colesterol total quando alimentados com dieta hiperlipídica (Nascimento-Sales, Fredo-Da-Costa et al., 2017).

Embora seja um modelo simples de indução da obesidade, as dietas manipuladas com formulações constantes de gordura e carboidratos trazem a desvantagem de não reproduzir bem o hábito de escolha da alimentação da maioria da população humana (Barrett, Mercer et al., 2016; Marin, Rosso et al., 2016; Xu, Ye et al., 2017). Modelos alimentares com o uso das chamadas dietas de "cafeteria" podem imitar melhor a situação humana, onde os animais são expostos à dietas obesogênicas humanas contemporâneas (Zeeni, Dagher-Hamalian et al., 2015; Oliveira, Chaves et al., 2017; Marine-Casado, Domenech-Coca et al., 2018).

Sobrecarga materna e exposição a dietas ricas em gordura

O ambiente intrauterino pode influenciar no controle do equilíbrio do metabolismo energético de mamíferos. Alimentar mães de roedores com dietas hipercalóricas tem um efeito importante sobre seus filhotes (Lutz e Woods, 2012). Mães alimentadas com dietas ricas em gordura, açúcar e sal apresentam prole com tendência a hiperfagia e preferência por alimentos gordurosos, açucarados e salgados (Bayol, Farrington et al., 2007). Além disso, essas dietas, principalmente as ricas em carboidratos, estão relacionadas em longo prazo ao desenvolvimento de intolerância à glicose na prole, com consequências endócrino-metabólicas e risco em se desenvolver obesidade e diabetes (Alzamendi, Zubiria et al.). As alterações nos filhotes podem ser justificadas por respostas adaptativas às condições ambientais específicas durante os estágios iniciais da vida. Essas respostas adaptativas fetais, através de modificações epigenéticas estabelecem um padrão de expressão gênica modulando o neurodesenvolvimento, a sinalização e a plasticidade sinápticas em regiões seletivas do sistema de recompensa (Montalvo-Martinez, Maldonado-Ruiz et al., 2018). Este modelo é utilizado para avaliação das relações epigenéticas no desenvolvimento da obesidade na prole e mas não foi citado em nenhum dos estudos inseridos nessa revisão.

A superalimentação pós-natal - redução de ninhadas

Condições precoces de alimentação podem

Tabela 1: Diferentes modelos utilizados para indução da obesidade e as alterações corporais e metabólicas induzidas, organizados pelo mecanismos de indução do ganho de peso.

Autores	Linhagem	Sexo	Idade	Peso inicial	Modelo de indução da obesidade	Tempo de indução da obesidade/acompanhamento	Peso	Colesterol	Triglicérides	Glicose
Madhavadas, 2014	Ratos Sprague-Dawley	Macho	Neonato	N.I.	LNVH: Glutamato monossódico (4mg/g) IP 14 dias	12 meses	+	+	0	+
Bao, 2015	Ratos Sprague-Dawley Lepr - / -	Macho Fêmea	4 semanas	Aproximadamente 100g	Modelo genético: Rato knockout do receptor de leptina.	8 meses	+	+	+	+
D'Souza, 2014	Ratos Sprague-Dawley Lepr - / -	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 100g	Modelo genético: deficiência em leptina	36 semanas	+	+	+	+
Ishii, 2015	Rato SDT Lepr ^{fa}	Fêmea	8 semanas	328 g	Modelo genético: Rato espontaneamente diabéticos pela introdução do alelo <i>fa</i> .	32 semanas	+	+	+	+
Suzuki, 2017	Camundongos C57BL / 6J-Daruma	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 9 g	Modelo genético: camundongo com elevada concentração de leptina	53 semanas	+	+	-	+
Saleh, 2014	Rato Wistar	Macho	N.I.	80-120 g	Dieta: rica em gordura + estreptozotocina.	8 semanas	+	+	+	+
Donner, 2015	Rato Wistar	Macho	12 semanas	500g	Dieta: obesogênica	28 semanas	+	+	+	+

Tabela 1: Continuação

Grasa-López, 2016	Ratos Wistar	Macho	6 semanas	180 g	Dieta: hiperlipídica	8 semanas	+	+	+	+
Oliveira, 2017	Ratos Wistar	Macho	3 semanas	N.I.	Dieta: rica em sacarose	21 semanas	+	+	+	+
Ferramosca, 2016	Ratos Sprague-Dawley	Macho	N.I.	N.I.	Dieta: hiperlipídica	4 semanas	+	-	+	+
Sladek, 2015	Ratos Sprague-Dawley DIO (diet-induced obesity)	Macho	9 semanas	Aproximadamente 200g	Dieta: hipercalórica	6 semanas	+	+	+	+
Xu, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	6 semanas	Aproximadamente 26/27g	Dieta: hiperlipídica	48 semanas	+	+	0	+
Ezquer, 2017	Camundongos C57BL / 6	Macho	5 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	30 semanas	+	+	+	+
Ojo, 2017	Camundongos C57BL/6	Macho	7 semanas	Aproximadamente 22,5g	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	+	0	+
Li, 2018	Camundongos Kunming (KM)	Macho	44 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica + estroptozocina	6 semanas	+	+	+	+
Nascimento-Sales, 2017	Camundongos C57Bl / 6J Camundongos FVB / N	Macho	8 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	10 semanas	+	+	+	+
									-	Diminuído em relação ao controle

Tabela 1: Continuação

Sadowska, 2017	Camundongos das linhagens H-BMR e L-BMR	Macho	12 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica e hipercalórica	16 semanas	+	+	+	+
Tung, 2016	Camundongo C57BL/6	Macho	5 semanas	Aproximadamente 20g	Dieta: hiperlipídica	18 semanas	+	+	-	+
Marin, 2016	Camundongo C57BL/6	Macho Fêmea	Neonato	Aproximadamente 10g	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	-	Diminuiu nas fêmeas
Oliveira, 2014	Camundongo C57BL/6	Macho	12 semanas	Aproximadamente 22g	Dieta: rica em gordura e sacarose	8 semanas	+	+	+	+
Hvid, 2013	Camundongo C57BL/6	Macho	6 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	N.I.	+	+
Sanghez, 2013	Camundongo CD1	Macho	16 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica + estresse psicossocial	5 semanas	+	+	+	+
Kulkarni, 2015	Camundongo C57BL/6J	Macho	5 semanas	13–18 g	Dieta: rica em gordura e frutose	8 semanas	+	+	+	+
Lai, 2015	Camundongo C57BL/6J	Macho	6 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	+	+
Baldassano, 2016	Camundongo C57BL/6J	Macho	4 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	12 semanas	+	+	+	+
Tasyurek, 2018	Camundongo				Dieta: rica em gordura + estroptozotocina		+	+	+	+

Tabela 1: Continuação

Porras, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	7 semanas	N.I.	Dieta: hiperlipídica	16 semanas	+	+	+	+
Watanabe, 2018	Ratos WKY	Macho	10 semanas	Aproximadamente 250g	Dieta: hiperlipídica	6 semanas	-	+	+	-
Sharma, 2017	Camundongos C57BL / 6J	Macho	7 semanas	Aproximadamente 20g	Dieta: hiperlipídica	10 semanas	+	+	+	+
Han, 2014	Camundongos ICR	Macho	3 semanas 6 semanas	23,7g 33,1g	Alimentação restritiva: alimentação em dias alternados com 1/3 do valor médio ingerido pelo grupo controle.	8 semanas	+	+	-	+
Tasyurek, 2018	Camundongo				Dieta: rica em gordura + estreptozotocina		+	+	+	+

N.I., não informado; +, aumento com relação aos controles; -, sem diferença com relação aos controles; 0, não quantificado

apresentar um papel importante no desenvolvimento da obesidade. Devido ao fenômeno da plasticidade genômica, o período neonatal pode ser responsável pela apresentação de diversos fenótipos presentes na vida adulta, pois modificações epigenéticas podem impactar na expressão de genes, tais como aqueles responsáveis pelo desenvolvimento de doenças crônicas como a obesidade (Li, Guenancia et al., 2016). A redução artificial do tamanho da ninhada em roedores é um modelo já estabelecido que propicia tais modificações, porém, não encontramos este modelo sendo utilizado nos estudos analisados. Através da redução pela metade do número de filhotes da ninhada, é possível promover a superalimentação precoce naqueles que permanecem com a mãe. Estes filhotes tendem à apresentar acumulação rápida de lipídios, obesidade e hiperglicemia (Schmidt, Fritz et al., 2001). Já na vida adulta, estes apresentam alterações persistentes como sobrepeso, hiperfagia, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia, aumento da pressão sanguínea e glomerulosclerose (Portella, Silveira et al., 2015). A inflamação do tecido adiposo neste modelo pode ser potencializada quando dietas com elevado teor de gordura na vida adulta são utilizadas (Lutz e Woods, 2012). As modificações epigenéticas responsáveis por mediar estas alterações parecem estar relacionadas à um processo de inflamação hipotalâmica. Esta alteração parece ser diferente daquela presente no modelo de obesidade por suplementação com dietas ricas em gordura, já que neste modelo, tais alterações são reversíveis (Singer e Lumeng, 2017).

Alimentação restritiva

Estudos clínicos mostraram que hábitos alimentares descontrolados, como a diminuição da frequência de alimentação, jejum repetido e excessos recorrentes, estavam relacionados a distúrbios relacionados à obesidade (Ma, Bertone et al., 2003; Berg, Lappas et al., 2009; Jaakkola, Hakala et al., 2013). Um dos estudos encontrados em nossa busca, utilizou deste modelo para avaliar se a sensação repetida de fome era um fator de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (Han, Kim et al., 2014). O sucesso da restrição calórica como tratamento da obesidade é limitado principalmente pela dificuldade em se manter o consumo restrito durante longos períodos. Existe uma reação compensatória à restrição alimentar pelo ajuste de outros componentes do balanço energético que se opõem ao déficit de energia e dificulta a sustentação da perda de peso produzindo efeito contrário ao esperado (Speakman, Hambly et al., 2007). O desenvolvimento do modelo animal consistiu em diminuir a frequência de alimentação para 1/3 da quantidade consumida pelo grupo controle, em dias alternados durante 3 e 6 semanas. Os indivíduos submetidos à sensação

repetida de fome apresentaram alto risco para o desenvolvimento de obesidade visceral e síndrome metabólica com dislipidemia, esteatose hepática e tendência à hiperglicemia (Han, Kim et al., 2014). Acredita-se que esse estado patológico esteja ligado ao controle da dieta no cérebro. O cérebro responde à fome através de várias interações hipotalâmicas (Dalvi e Belsham, 2012; Orlando, Leone et al., 2018). A sensação de fome leva à produção de neuropeptídeos que aumentam o apetite, enquanto a restrição parcial de alimentos é seguida de excessos compensatórios (Wilding, 2002; Baranowska, Wolinska-Witort et al., 2003).

CONCLUSÃO

As causas e efeitos da obesidade induzida em modelos animais veem sendo investigadas e podem fornecer melhor compreensão da fisiopatologia da doença além de novas propostas de prevenção e tratamento. O melhor modelo para induzir a obesidade é aquele que melhor reproduz suas características fisiopatológicas de interesse. A escolha do modelo para um experimento em particular depende do objetivo do estudo. Estudos em animais têm sido realizados, promovendo alterações neuroendócrinas, dietéticas e genéticas. Em nossa pesquisa encontramos a maioria dos estudos utilizando dietas hiperlipídicas para a indução da obesidade, modelo que mais se assemelha às alterações metabólicas desenvolvidas pelo ser humano nessa condição.

FINANCIAMENTO

Bárbara Bruna Abreu de Castro é apoiada pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existem conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

- Alzamendi, A., G. Zubiria, et al. High Risk of Metabolic and Adipose Tissue Dysfunctions in Adult Male Progeny, Due to Prenatal and Adulthood Malnutrition Induced by Fructose Rich Diet. **Nutrients**, v.8, n.3, Mar 22, p.178.
- Bahary, N., R. L. Leibel, et al. Molecular mapping of the mouse db mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.87, n.21, Nov, p.8642-6. 1990.
- Baldassano, S., A. Amato, et al. Glucagon-like peptide-2 treatment improves glucose dysmetabolism in mice fed a high-fat diet. **Endocrine**, v.54, n.3, Dec, p.648-656. 2016.

- Bao, D., Y. Ma, et al. Preliminary Characterization of a Leptin Receptor Knockout Rat Created by CRISPR/Cas9 System. **Sci Rep**, v.5, Nov 5, p.15942. 2015.
- Baranowska, B., E. Wolinska-Witort, et al. The role of neuropeptides in the disturbed control of appetite and hormone secretion in eating disorders. **Neuro Endocrinol Lett**, v.24, n.6, Dec, p.431-4. 2003.
- Barrett, P., J. G. Mercer, et al. Preclinical models for obesity research. **Dis Model Mech**, v.9, n.11, Nov 1, p.1245-1255. 2016.
- Bayol, S. A., S. J. Farrington, et al. A maternal 'junk food' diet in pregnancy and lactation promotes an exacerbated taste for 'junk food' and a greater propensity for obesity in rat offspring. **Br J Nutr**, v.98, n.4, Oct, p.843-51. 2007.
- Berg, C., G. Lappas, et al. Eating patterns and portion size associated with obesity in a Swedish population. **Appetite**, v.52, n.1, Feb, p.21-6. 2009.
- Bray, G. A. The Zucker-fatty rat: a review. **Fed Proc**, v.36, n.2, Feb, p.148-53. 1977.
- Chaput, J. P., L. Perusse, et al. Findings from the Quebec Family Study on the Etiology of Obesity: Genetics and Environmental Highlights. **Curr Obes Rep**, v.3, p.54-66. 2014.
- D'souza a, M., A. Asadi, et al. Leptin deficiency in rats results in hyperinsulinemia and impaired glucose homeostasis. **Endocrinology**, v.155, n.4, Apr, p.1268-79. 2014.
- Dalvi, P. S. e D. D. Belsham. Glucagon-like peptide-2 directly regulates hypothalamic neurons expressing neuropeptides linked to appetite control in vivo and in vitro. **Endocrinology**, v.153, n.5, May, p.2385-97. 2012.
- Donner, D. G., G. E. Elliott, et al. Impact of Diet-Induced Obesity and Testosterone Deficiency on the Cardiovascular System: A Novel Rodent Model Representative of Males with Testosterone-Deficient Metabolic Syndrome (TDMetS). **PLoS One**, v.10, n.9, p.e0138019. 2015.
- Ezquer, F., J. Bahamonde, et al. Administration of multipotent mesenchymal stromal cells restores liver regeneration and improves liver function in obese mice with hepatic steatosis after partial hepatectomy. **Stem Cell Res Ther**, v.8, n.1, Jan 28, p.20. 2017.
- Ferramosca, A., A. Conte, et al. A high-fat diet negatively affects rat sperm mitochondrial respiration. **Andrology**, v.4, n.3, May, p.520-5. 2016.
- Grasa-Lopez, A., A. Miliar-Garcia, et al. Undaria pinnatifida and Fucoxanthin Ameliorate Lipogenesis and Markers of Both Inflammation and Cardiovascular Dysfunction in an Animal Model of Diet-Induced Obesity. **Mar Drugs**, v.14, n.8, Aug 3. 2016.
- Guh, D. P., W. Zhang, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v.9, Mar 25, p.88. 2009.
- Han, J. M., H. G. Kim, et al. Repeated sense of hunger leads to the development of visceral obesity and metabolic syndrome in a mouse model. **PLoS One**, v.9, n.5, p.e98276. 2014.
- Hruby, A., J. E. Manson, et al. Determinants and Consequences of Obesity. **Am J Public Health**, v.106, n.9, Sep, p.1656-62. 2016.
- Hvid, H., M. J. Blouin, et al. Treatment with insulin analog X10 and IGF-1 increases growth of colon cancer allografts. **PLoS One**, v.8, n.11, p.e79710. 2013.
- Ingalls, A. M., M. M. Dickie, et al. Obese, a new mutation in the house mouse. **J Hered**, v.41, n.12, Dec, p.317-8. 1950.
- Ishii, Y., Y. Motohashi, et al. Female spontaneously diabetic Torii fatty rats develop nonalcoholic steatohepatitis-like hepatic lesions. **World J Gastroenterol**, v.21, n.30, Aug 14, p.9067-78. 2015.
- Jaakkola, J., P. Hakala, et al. Eating behavior influences diet, weight, and central obesity in women after pregnancy. **Nutrition**, v.29, n.10, Oct, p.1209-13. 2013.
- Kaiyala, K. J. e M. W. Schwartz. Toward a more complete (and less controversial) understanding of energy expenditure and its role in obesity pathogenesis. **Diabetes**, v.60, n.1, Jan, p.17-23. 2011.
- Kanasaki, K. e D. Koya. Biology of obesity: lessons from animal models of obesity. **J Biomed Biotechnol**, v.2011, p.197636. 2011.
- Kopelman, P. Health risks associated with overweight and obesity. **Obes Rev**, v.8 Suppl 1, Mar, p.13-7. 2007.
- Kulkarni, N. M., M. S. Jaji, et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. **Pharm Biol**, v.53, n.8, Aug, p.1110-7. 2015.
- Lai, Y. S., W. C. Chen, et al. Mass-Spectrometry-Based Serum Metabolomics of a C57BL/6J Mouse Model of High-Fat-Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease Development. **J Agric Food Chem**, v.63, n.35, Sep 9, p.7873-84. 2015.
- Li, J., J. Feng, et al. The Aqueous Extract of *Gynura divaricata* (L.) DC. Improves Glucose and Lipid Metabolism and Ameliorates Type 2 Diabetes Mellitus. **Evid Based Complement Alternat Med**, v.2018, p.8686297. 2018.
- Li, N., C. Guenancia, et al. Short-term moderate diet restriction in adulthood can reverse oxidative, cardiovascular and metabolic alterations induced by postnatal overfeeding in mice. **Sci Rep**, v.6, Jul 28, p.30817. 2016.
- Lutz, T. A. e S. C. Woods. Overview of animal models of obesity. **Curr Protoc Pharmacol**, v.Chapter 5, Sep, p.Unit5 61. 2012.
- Ma, Y., E. R. Bertone, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. **Am J Epidemiol**, v.158, n.1, Jul 1, p.85-92. 2003.

- Madhavadas, S., B. M. Kutty, et al. Amyloid beta lowering and cognition enhancing effects of ghrelin receptor analog [D-Lys (3)] GHRP-6 in rat model of obesity. **Indian J Biochem Biophys**, v.51, n.4, Aug, p.257-62. 2014.
- Marin, V., N. Rosso, et al. An Animal Model for the Juvenile Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. **PLoS One**, v.11, n.7, p.e0158817. 2016.
- Marine-Casado, R., C. Domenech-Coca, et al. Intake of an Obesogenic Cafeteria Diet Affects Body Weight, Feeding Behavior, and Glucose and Lipid Metabolism in a Photoperiod-Dependent Manner in F344 Rats. **Front Physiol**, v.9, p.1639. 2018.
- Montalvo-Martinez, L., R. Maldonado-Ruiz, et al. Maternal Overnutrition Programs Central Inflammation and Addiction-Like Behavior in Offspring. **Biomed Res Int**, v.2018, p.8061389. 2018.
- Nakagawa, T., K. Ukai, et al. Effects of chronic administration of sibutramine on body weight, food intake and motor activity in neonatally monosodium glutamate-treated obese female rats: relationship of antiobesity effect with monoamines. **Exp Anim**, v.49, n.4, Oct, p.239-49. 2000.
- Nakahara, K., M. Bannai, et al. Characterization of a novel genetically obese mouse model demonstrating early onset hyperphagia and hyperleptinemia. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v.305, n.3, Aug 1, p.E451-63. 2013.
- Nascimento-Sales, M., I. Fredo-Da-Costa, et al. Is the FVB/N mouse strain truly resistant to diet-induced obesity? **Physiol Rep**, v.5, n.9, May. 2017.
- Ojo, B., A. J. Simenson, et al. Wheat germ supplementation alleviates insulin resistance and cardiac mitochondrial dysfunction in an animal model of diet-induced obesity. **Br J Nutr**, v.118, n.4, Aug, p.241-249. 2017.
- Oliveira, L. S., D. A. Santos, et al. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. **J Nutr Biochem**, v.25, n.2, Feb, p.193-200. 2014.
- Oliveira, P. S., V. C. Chaves, et al. Eugenia uniflora fruit (red type) standardized extract: a potential pharmacological tool to diet-induced metabolic syndrome damage management. **Biomed Pharmacother**, v.92, Aug, p.935-941. 2017.
- Orlando, G., S. Leone, et al. Effects of Kisspeptin-10 on Hypothalamic Neuropeptides and Neurotransmitters Involved in Appetite Control. **Molecules**, v.23, n.12, Nov 24. 2018.
- Porras, D., E. Nistal, et al. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation. **Free Radic Biol Med**, v.102, Jan, p.188-202. 2017.
- Portella, A. K., P. P. Silveira, et al. Litter size reduction alters insulin signaling in the ventral tegmental area and influences dopamine-related behaviors in adult rats. **Behav Brain Res**, v.278, Feb 1, p.66-73. 2015.
- Sadowska, J., A. K. Gebczynski, et al. Metabolic risk factors in mice divergently selected for BMR fed high fat and high carb diets. **PLoS One**, v.12, n.2, p.e0172892. 2017.
- Saleh, S., N. El-Maraghy, et al. Modulation of diabetes and dyslipidemia in diabetic insulin-resistant rats by mangiferin: role of adiponectin and TNF-alpha. **An Acad Bras Cienc**, v.86, n.4, Dec, p.1935-48. 2014.
- Sanghez, V., M. Razzoli, et al. Psychosocial stress induces hyperphagia and exacerbates diet-induced insulin resistance and the manifestations of the Metabolic Syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v.38, n.12, Dec, p.2933-42. 2013.
- Schmidt, I., A. Fritz, et al. The effect of leptin treatment on the development of obesity in overfed suckling Wistar rats. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.25, n.8, Aug, p.1168-74. 2001.
- Sharma, B. R., H. J. Kim, et al. Caulerpa okamurae extract inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and prevents high-fat diet-induced obesity in C57BL/6 mice. **Nutr Res**, v.47, Nov, p.44-52. 2017.
- Shimizu, Y., M. Yamazaki, et al. Enhanced responses of the chorda tympani nerve to sugars in the ventromedial hypothalamic obese rat. **J Neurophysiol**, v.90, n.1, Jul, p.128-33. 2003.
- Singer, K. e C. N. Lumeng. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. **J Clin Invest**, v.127, n.1, Jan 3, p.65-73. 2017.
- Sladek, C. D., W. Stevens, et al. The "metabolic sensor" function of rat supraoptic oxytocin and vasopressin neurons is attenuated during lactation but not in diet-induced obesity. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v.310, n.4, Feb 15, p.R337-45. 2015.
- Speakman, J., C. Hambly, et al. Animal models of obesity. **Obes Rev**, v.8 Suppl 1, Mar, p.55-61. 2007.
- _____. The contribution of animal models to the study of obesity. **Lab Anim**, v.42, n.4, Oct, p.413-32. 2008.
- Suzuki, Y., K. Nakahara, et al. Sex difference of hyperinsulinemia in the C57BL/6J-Daruma (obese) mouse. **J Vet Med Sci**, v.79, n.7, Jul 28, p.1284-1293. 2017.
- Tasyurek, H. M., Y. E. Eksi, et al. HIV-based lentivirus-mediated vasoactive intestinal peptide gene delivery protects against DIO animal model of Type 2 diabetes. **Gene Ther**, v.25, n.4, Jul, p.269-283. 2018.
- Tung, Y. C., Y. H. Lin, et al. Piceatannol Exerts Anti-Obesity Effects in C57BL/6 Mice through Modulating Adipogenic Proteins and Gut Microbiota. **Molecules**, v.21, n.11, Oct 25. 2016.
- Vigitel. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasil. Ministério da Saúde, v.2016. 2016.
- Von Diemen, V., E. N. Trindade, et al. [Experimental model to induce obesity in rats]. **Acta Cir Bras**, v.21, n.6, Nov-Dec, p.425-9. 2006.

Watanabe, S., S. Kumazaki, et al. A High-Fat and High-Cholesterol Diet Induces Cardiac Fibrosis, Vascular Endothelial, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in SHRSP5/Dmcr Rats. **J Atheroscler Thromb**, v.25, n.5, May 1, p.439-453. 2018.

Who, W. H. O. Obesity and overweight. World Health Organization, 10/29/2018, p.<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2016.

Wilding, J. P. Neuropeptides and appetite control. **Diabet Med**, v.19, n.8, Aug, p.619-27. 2002.

Xu, G., J. Ye, et al. Activation of pluripotent genes in hepatic progenitor cells in the transition of nonalcoholic steatohepatitis to pre-malignant lesions. **Lab Invest**, v.97, n.10, Oct, p.1201-1217. 2017.

Zeeni, N., C. Dagher-Hamalian, et al. Cafeteria diet-fed mice is a pertinent model of obesity-induced organ damage: a potential role of inflammation. **Inflamm Res**, v.64, n.7, Jul, p.501-12. 2015.

Zhang, Y., R. Proenca, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v.372, n.6505, Dec 1, p.425-32. 1994.

Zucker, L. e T. Zucker. Fatty, a new mutation in the rat. **Journal of Heredity**. v.52, p.275-278. 1961.