

# ***Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina***

revisão

## RESUMO

A obesidade já é considerada uma epidemia mundial independente de condições econômicas e sociais. O risco aumentado de mortalidade e morbidade associado à obesidade tem sido alvo de muitos estudos que tentam elucidar os aspectos da síndrome X como consequência da obesidade. Esta síndrome é caracterizada por algumas doenças metabólicas, como resistência à insulina, hipertensão, dislipidemia. Está bem estabelecido que fatores genéticos têm influência neste aumento dos casos de obesidade. No entanto, o aumento significativo nos casos de obesidade nos últimos 20 anos dificilmente poderia ser explicado por mudanças genéticas que tenham ocorrido neste espaço de tempo. Sendo assim, os principais fatores envolvidos no desenvolvimento da obesidade têm sido relacionados com fatores ambientais, como ingestão alimentar inadequada e redução no gasto calórico diário. Na tentativa de desencadear obesidade em animais e permitir o estudo desta doença de maneira mais completa, diversos modelos experimentais de obesidade têm sido desenvolvidos. Ainda que não possam ser considerados exatamente iguais aos modelos de obesidade humana, são de grande valor no estudo dos diversos aspectos que contribuem para este excessivo acúmulo de adiposidade e suas consequências. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:111-127)

**Descritores:** Obesidade; Dieta hiperlipídica; Resistência à insulina; Modelos experimentais

## ABSTRACT

### **Obesity: Dietary Intake, Sedentarism and Insulin Resistance.**

Obesity has been reported as a worldwide epidemic independent of economical and social conditions. The possible causes of increased mortality and morbidity associated with obesity have been focused by several studies that attempted to understand the syndrome X, one of the consequences of obesity. This syndrome is characterized by various metabolic disorders such as insulin resistance, hypertension and dyslipidemia. It is widely known that genetic factors influence the prevalence of obesity. However, the increasing rate of obesity over the past 20 years cannot be explained by changes in the gene pool. In this way, the major factors involved in obesity are related to environmental aspects as dietary intake and reduced energy expenditure. In the attempt to develop obesity in animals as a means of carrying out studies related to the condition, many experimental models have been developed. Although these animal models cannot be expected to exactly mimic human obesity, they may still be of great value in studying the mechanisms inducing augmented deposition of fat and its consequences. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:111-127)

**Keywords:** Obesity; High fat diet; Insulin resistance; Animal models

**Luciana O. Pereira  
Rachel P. de Francischi  
Antonio H. Lancha Jr.**

*Departamento de Bioquímica  
do Instituto de Biologia da  
Unicamp (LOP, RPF & AHLJr),  
Campinas, SP e Departamento  
de Biodinâmica da Escola de  
Educação Física e Esporte da  
USP (AHLJr), São Paulo, SP.*

*Recebido em 12/12/02  
Revisado em 03/04/03  
Aceito em 07/04/03*

**E**VIDÊNCIAS SUGEREM QUE A PREVALÊNCIA do sobrepeso e da obesidade tem aumentado em taxas alarmantes, incluindo países desenvolvidos e subdesenvolvidos. De acordo com a classificação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (1), 54% dos adultos nos Estados Unidos estão com sobrepeso (índice de massa corporal - IMC  $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ ) e 22% estão obesos (IMC  $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ ). O primeiro, segundo e terceiro *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES-I a III, apud 2), conduzidos nos Estados Unidos de 1971-74, 1976-80 e 1988-91, respectivamente, mostraram que, apesar dos 33 bilhões de dólares movidos pela indústria de "como perder peso", o número de casos de obesidade vem aumentando significativamente sem diferenças raciais ou sociais. Em 1976-80, a estimativa feita pelo NHANES mostrou que 25,4% dos adultos entre 20-74 anos apresentavam IMC  $> 27,5\text{kg}/\text{m}^2$ , enquanto a estimativa realizada em 1988-91 aumentou para 33,3% (2).

A obesidade é considerada uma epidemia mundial (1,3). No Brasil, as mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológicas ao longo do tempo permitiram que ocorresse a denominada transição nos padrões nutricionais, com a diminuição progressiva da desnutrição e o aumento da obesidade (4-7). Isso se torna um problema de saúde pública, uma vez que as conseqüências da obesidade para a saúde são muitas, e variam do risco aumentado de morte pre-

matura a graves doenças não letais, mas debilitantes e que afetam diretamente a qualidade de vida destes indivíduos (tabela 1). A obesidade é freqüentemente associada com hiperlipidemia (8-10) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (10), duas condições intimamente relacionadas com doenças cardiovasculares (11-13).

Assim que as conseqüências da obesidade para a saúde foram demonstradas, muitos estudos têm sido realizados com o objetivo de identificar os principais fatores que contribuem para o seu desenvolvimento. A importância genética na etiologia da obesidade também tem sido foco de pesquisa em todo o mundo. A identificação e seqüenciamento do gene *ob*, que codifica o peptídeo leptina, e a descoberta que o defeito neste gene parece ser a simples causa da obesidade em ratos *ob/ob* (15), tem gerado considerável interesse no estudo da genética da obesidade. No entanto, existem poucas evidências sugerindo que algumas populações são mais susceptíveis à obesidade por motivos puramente genéticos; além disso, o substancial aumento na prevalência da obesidade observado nos últimos 20 anos não pode ser justificado por alterações genéticas que teoricamente teriam ocorrido neste pequeno espaço de tempo (16,17). Deste modo, alguns autores enfatizam o fato de que a diferença na prevalência da obesidade em diferentes grupos populacionais está muito mais atribuída aos chamados fatores ambientais (17,18), em especial à dieta (1,18-20) e à atividade

Tabela 1: Condições associadas à obesidade (modificado de Jung 1997 (14)).

<b>CARDIOVASCULARES</b>	Hipertensão Doença coronariana Acidente Vascular Cerebral Veias varicosas Trombose venosa profunda	<b>REGIÃO PEITORAL</b>	Câncer de mama Ginecomastia
<b>RESPIRATÓRIAS</b>	Falta de ar Apnéa durante o sono Síndrome da hipoventilação	<b>ÚTERO</b>	Câncer endometrial Câncer cervical
<b>GASTROINTESTINAIS</b>	Hérnia de hiato Cálculo na vesícula biliar Cirrose e Esteatose hepática Hemorróida Câncer colorrectal	<b>UROLÓGICO</b>	Câncer de próstata Incontinência urinária
<b>METABÓLICAS</b>	Hiperlipidemia Resistência à insulina Diabetes mellitus	<b>PELE</b>	Micoses Linfoedemas Celulites Acantose
<b>NEUROLÓGICA</b>	Bloqueio nervoso	<b>ENDÓCRINAS</b>	Redução no GH e IGF1 Redução na resposta à prolactina Aumento do cortisol livre na urina Hiperandrogenismo Irregularidades menstruais Síndrome do ovário policístico
<b>RENAL</b>	Proteinúria	<b>GRAVIDEZ</b>	Complicações obstétricas Operação por cesariana Macrogenitossomia Defeitos no tubo neural
<b>ORTOPÉDICAS</b>	Osteoartrites Gota		

física (1,3,18,19,21-23) que, interagindo com fatores genéticos, poderia explicar o acúmulo de excesso de gordura corporal em grandes proporções na população mundial (24,25).

A obesidade não é uma doença singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que, em última análise, refletem no fenótipo obeso (17). O balanço energético positivo, que ocorre quando o valor calórico ingerido é superior ao gasto, é importante contribuidor para o desenvolvimento da obesidade, promovendo aumento nos estoques de energia e peso corporal. O início da manutenção de um balanço calórico positivo relativo às necessidades do organismo pode ser conseqüência tanto de aumento na ingestão calórica, como redução no total calórico gasto, ou os dois fatores combinados (26). Dados recentes encontrados em nosso laboratório demonstraram a alta incidência de sedentarismo na população obesa. Em nosso estudo, 80% das participantes não praticava qualquer atividade física (27). Além disto, o processo de modernização e transição econômica observado na maioria dos países tem promovido alterações na industrialização da produção alimentícia, que colabora para o consumo de dietas ricas em proteína e gordura e baixa em carboidratos complexos (28). Atualmente, existe maior quantidade de alimentos disponíveis, enquanto a demanda energética da vida moderna tem caído drasticamente. Estudo realizado com crianças nos EUA (29) demonstrou que, aproximadamente, um terço do consumo calórico diário das crianças é realizado na escola, onde 88,5% do estoque das lanchonetes é rico em gordura e/ou açúcar. Em estudo relatado por Mahan e Escott-Stump (28), realizado com 264 trabalhadores (203 homens e 61 mulheres), foi observado que 81,9% dos indivíduos consumia lipídios acima de 30% do total calórico ingerido, dado semelhante ao encontrado na população norte-americana (28). Metade das mulheres ingeria acima de 40% de lipídios na dieta e a freqüência de sobrepeso era de 43,9%, enquanto a de indivíduos obesos era de 23,1%. Outro dado interessante observado pelo grupo foi que a maioria dos trabalhadores realizava apenas três refeições diárias e 43% dos indivíduos obesos tinham o jantar como a maior refeição. Há indícios de que o padrão de alimentação hiperlipídica, hiperprotéica e hipoglicídica esteja se repetindo também no Brasil. Estudos realizados com mulheres obesas brasileiras por nosso grupo demonstraram que mais de 30% do total calórico ingerido por esta população era proveniente de lipídios (30-35), o que demonstra ingestão semelhante à encontrada nos países desenvolvidos, caracterizando esta dieta como ocidentalizada.

A tendência secular no aumento da obesidade parece ocorrer paralelamente à redução na prática de atividade física e aumento no sedentarismo (36). O hábito da prática de atividade física é influenciado na criança pelos pais, e quando desenvolvidos nesta fase, tendem a se manter do mesmo modo até a fase adulta (37). Além disso, uma redução natural no gasto energético é observada com a modernização, ocasionando estilo de vida mais sedentário com transporte motorizado, equipamentos mecanizados que diminuem o esforço físico de homens e mulheres tanto no trabalho como em casa (1). Já foi demonstrada uma redução de aproximadamente 600kcal com a diminuição do tempo despendido com brincadeiras de rua e o aumento do tempo assistindo televisão; do mesmo modo, cortar grama com as mãos gastava aproximadamente 500kcal/h, enquanto, com a utilização de cortadores elétricos de grama, o gasto diminuiu para 180kcal/h, lavar as roupas no tanque consumia aproximadamente 1500kcal/dia enquanto usar a máquina de lavar requer apenas 270kcal/2h para a mesma quantidade de roupas (36). De fato, poucas atividades hoje em dia são classificadas como muito ativas, enquanto há algumas décadas atrás, várias atividades tinham esta característica (1). No entanto, é muito difícil estabelecer uma relação de causa e efeito entre o IMC e o grau de atividade física, mas sabe-se que a redução na atividade física diária afeta direta e indiretamente (através da TMB) o gasto energético diário do indivíduo. Os três principais componentes do gasto energético diário (figura 1) são: a taxa metabólica basal (TMB), o efeito térmico dos alimentos (ETA) e a prática de atividade física (AT) (38,39). Vários autores já demonstraram relação inversa entre TMB e IMC em animais (40) e redução da TMB e aumento de peso corporal em humanos (41,42).

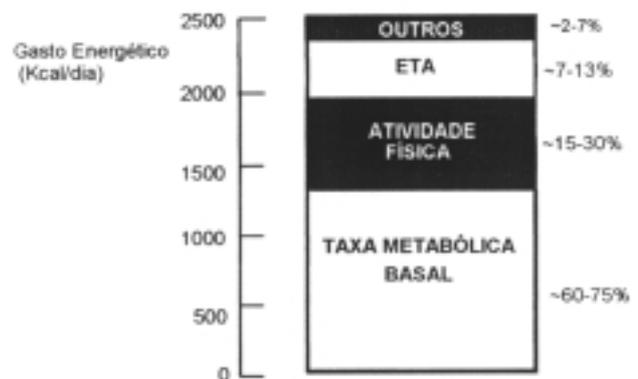


Figura 1. Distribuição aproximada dos principais contribuintes do gasto energético diário relativo a um adulto sedentário (ETA: efeito térmico dos alimentos). FONTE: adaptação de Ravussin e Swinburn 1992 In: Pereira et al (26).

Deste modo, o sedentarismo e os hábitos nutricionais parecem representar o principal fator de risco no desenvolvimento da obesidade mundial (1,6,26). O Brasil parece estar seguindo esta mesma linha, visto que em 1997 a prevalência de obesidade no país foi estimada em 11% da população residente nas regiões nordeste e sudeste (43), enquanto em 1989 era de 9,6% e em 1974 era de 5,7% (5). Levantamento do Ministério da Saúde referente ao ano de 1993 demonstra que cerca de 15% da população adulta já se encontra com sobrepeso.

### **Obesidade e Dieta Hiperlipídica**

A literatura indica que não só os totais de energia ingerida e gasta regulam a quantidade dos estoques corporais, como proposto por Flatt (44,45) e aceito por muitos autores (24,25,46-48). O balanço de cada macronutriente parece possuir um rigoroso controle para ajustar seu consumo com sua oxidação (e vice-versa) e manter um estado de equilíbrio. Flatt (44) afirma que o balanço de nitrogênio e de carboidratos é facilitado pela capacidade do organismo em ajustar as taxas de oxidação de aminoácidos e de glicose, respectivamente, em relação aos seus consumos alimentares. No caso das gorduras, esse ajuste é bem menos preciso e o aumento no seu consumo não estimula proporcionalmente a sua oxidação. Além disso, a eficiência com que o lipídio da dieta é estocado como gordura corporal é alta, cerca de 96% (1). O aumento na ingestão lipídica induzirá ao balanço lipídico positivo e, conseqüentemente, ao acúmulo na massa adiposa corporal (44,45). Em animais, os estudos apontam que a alimentação hiperlipídica é um componente importante na etiologia da obesidade, já que dietas hiperlipídicas comprovadamente levaram ao excesso de gordura corporal em macacos, cães, suínos, esquilos, hamsters e ratos (49,50), sendo que as causas dessa resposta ainda não estão claras. No entanto, acredita-se que dietas hiperlipídicas conduzam a hiperfagia, ou causem efeitos metabólicos independentemente desta (51), como redução na secreção de leptina (52) ou limitação na sua capacidade de atuação (53). A leptina é uma proteína circulante produzida, proporcionalmente, pela massa de tecido adiposo e age no sistema nervoso aumentando a saciedade (54,55). No caso de redução de sua secreção ou resistência à sua ação, haveria um aumento da ingestão alimentar devido a uma falha no mecanismo de saciedade, o que poderia ocasionar aumento de adiposidade (52). O efeito da dieta rica em lipídio na concentração de leptina parece depender do tipo de gordura consumida (56), do tecido adiposo (57) e do tempo de consumo da ração

hiperlipídica, visto que animais tratados por 12 dias não tiveram suas concentrações de leptina alteradas (58), enquanto estudos realizados após 4 e 14 semanas encontraram redução nas concentrações plasmáticas de leptina (52), e outro realizado por 20 semanas demonstrou aumento nas concentrações de leptina (59). Apesar de alguns trabalhos demonstrarem redução nas concentrações plasmáticas de leptina com dieta rica em gordura em ratos (52) e humanos (60), alguns estudos demonstram que esta redução ocorre quando a dieta é rica em gordura insaturada (56).

No entanto, outras possibilidades existem para justificar o aumento da adiposidade decorrente da dieta hiperlipídica. No estudo desenvolvido por Lladó e cols. (61), os autores observaram redução na atividade lipolítica do tecido adiposo retroperitoneal após ingestão de dieta de cafeteria. Segundo os autores, esta redução foi conseqüência da alteração dos receptores adrenérgicos, com aumento dos receptores  $\alpha$  nos machos e redução dos receptores  $\beta$  nas fêmeas, resultando, assim, em aumento do tecido adiposo retroperitoneal.

O motivo pelo qual os lipídios da dieta podem conduzir a hiperfagia deriva das suas propriedades organolépticas (48), tais como alta palatabilidade, textura característica (20,62) e grande utilidade e versatilidade como ingrediente culinário (63). Inclusive em ratos, uma dieta hiperlipídica é preferencialmente consumida quando os animais podem escolher entre três rações, sendo cada uma fonte de um dos macronutrientes (64). Fisiologicamente, dentre todos os outros macronutrientes, os lipídios são os que apresentam a maior densidade energética e a maior capacidade de estoque no organismo (1).

No entanto, alguns autores acreditam que o tipo de lipídio ingerido na dieta também pode influenciar o acúmulo de adiposidade, visto que alguns trabalhos mostram significativa correlação entre percentual de gordura corporal e percentual de gordura saturada e monoinsaturada ingerida na alimentação (65). Matsuo e Suzuki (66) também encontraram alteração na afinidade dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos no tecido adiposo marrom, no coração e no músculo sóleo decorrente de dieta hiperlipídica rica em ácidos graxos saturados. Awad e Zepp (67) já haviam demonstrado, em 1979, que ratos alimentados com dieta rica em ácidos graxos saturados apresentavam menor taxa de lipólise do que animais alimentados com dieta rica em ácidos graxos polinsaturados, devido à menor atividade da lipase hormônio-sensível. Em outro estudo mais recente, Awad e Chattopadhyay (68) demonstraram que a dieta rica em ácidos graxos saturados altera a composição do triacilglicerol nos adipócitos, modificando a posição dos ácidos graxos.

Deste modo, os autores acreditam que uma possibilidade para a redução na atividade lipolítica resultante da dieta rica em ácidos graxos saturados seja conseqüência de uma menor afinidade entre a lipase hormônio-sensível e o triacilglicerol modificado. Outros autores já demonstraram que a ingestão de ácidos graxos saturados promove acúmulo de adiposidade por diminuição da atividade da lipoproteína lipase devido a uma redução da atividade simpática no tecido adiposo marrom, coração e músculo esquelético (66,69). A atividade do complexo carnitina palmitoil-transferase (CPT) e, conseqüentemente, a  $\beta$  oxidação também foram reduzidas com a ingestão de ácidos graxos saturados (69). Na revisão escrita por Pan e cols. (70) sobre diferentes tipos de ácidos graxos, alterações nas membranas fosfolipídicas e obesidade, os autores descrevem que, além dos ácidos graxos saturados serem oxidados mais lentamente devido, parcialmente, à reduzida taxa de absorção pelas células intestinais, e subseqüente reduzida taxa de reesterificação, estes ácidos graxos promovem alterações nas membranas celulares que, por fim, reduzem a taxa metabólica basal destes animais contribuindo para o aumento da adiposidade dos mesmos. Estas alterações nas membranas decorrem de redução nas atividades de enzimas que participam da biossíntese de ácidos graxos denominadas de desaturases, em adaptação à alta ingestão de ácidos graxos saturados. Esta redução resulta em maior disponibilidade de ácidos graxos saturados, que acabam compondo as membranas celulares em maior quantidade, aumentando sua saturação. Já foi demonstrado que o aumento da saturação das membranas celulares alteram a funcionalidade da bomba de sódio e potássio, reduzem o transporte de elétrons nas membranas mitocondriais, entre outras modificações na função de permeabilidade e regulação de transportes pela membrana celular. Sabe-se que, por exemplo, a importância quantitativa do transporte de sódio no consumo energético celular contribui com 20% da taxa metabólica basal em humanos. Segundo Pan e cols. (70), estas alterações na composição das membranas celulares, por fim, reduzem as taxas metabólicas basais de animais e humanos que ingerem grande quantidade de ácidos graxos saturados, contribuem para o aumento da adiposidade nestas situações.

### **Obesidade e Intolerância à Glicose**

A obesidade é comumente associada a um conjunto de doenças metabólicas, como hipertensão, arteriosclerose, dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2 (9). Esta síndrome tem sido denominada "Síndrome Metabólica" ou "Síndrome X" (71). Os componentes dessa síndrome são caracterizados pela hiperinsulinemia e por

diferentes intensidades de resistência à insulina, que explicam a relação entre várias anormalidades e a obesidade (72).

A distribuição da gordura corporal parece exercer grande influência nas anormalidades associadas à obesidade. Resistência à insulina (73-75), anormalidades do perfil glicídico e lipídico (76), dos ácidos graxos livres (AGL) (73) e de seus metabolismos são mais prováveis em indivíduos que possuem obesidade central (abdominal) em relação àqueles com obesidade inferior (femoral). Mulheres com obesidade central, por exemplo, são mais propensas a diabetes do que aquelas que possuem obesidade menor na área abdominal. Recente estudo (77) realizado com a população japonesa que reside no Brasil demonstrou que pessoas portadoras de distúrbios na tolerância à glicose, dislipidemia ou hipertensão, tendiam a possuir IMC maior na fase adulta e ganhavam mais peso em espaço menor de tempo. Estes indivíduos também apresentaram maior relação cintura-quadril. O estudo também demonstrou que o risco de desenvolver distúrbios na tolerância à glicose isoladamente ou associado à hipertensão e à obesidade abdominal aumentou para 2% e 15%, respectivamente, por unidade percentual de ganho de peso quando comparado com indivíduos que mantiveram o peso estável. Outro estudo realizado por Smith e cols. (78) demonstrou correlação positiva entre a concentração de insulina e o balanço lipídico durante ingestão de dieta rica em lipídio e baixa em carboidrato por indivíduos normais.

Os dois tipos principais de diabetes são: tipo 1, que é originário da destruição auto-imune nas células pancreáticas produtoras de insulina (células  $\beta$ ) levando, geralmente, a uma deficiência sistêmica desse hormônio; e tipo 2, que corresponde predominantemente à resistência à ação da insulina (79,80). Resistência à insulina significa uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose (81), seja com deficiência no receptor de insulina ou com defeito em algum mecanismo pós-receptor durante sua utilização (80). Há também um estágio intermediário entre a homeostase normal da glicose e o diabetes, que é a intolerância à glicose ou tolerância à glicose prejudicada ou diminuída (80). Fatores ambientais estão descritos como causas dessa condição, tais como infecções, citotoxicidade ou outras lesões nas células  $\beta$ , sedentarismo, obesidade, desnutrição, estresse, hormônios, doenças pancreáticas entre outros (78). O diabetes tipo 2 é o mais comum, atingindo mais de 90% dos casos de diabetes (82), e é o tipo de diabetes associado com estilo de vida e hábitos da cultura moderna (83).

O transporte de glicose para as células de mamíferos é essencial para a sobrevivência. Grande parte da glicose circulante no estado pós-absortivo é captada por órgãos independentes da insulina: cérebro (50%) e órgãos esplânicos (25%), sendo que apenas o restante (25%) é utilizado em tecidos dependentes de insulina, principalmente a musculatura esquelética, e, em segundo lugar, o tecido adiposo (84). No entanto, qualquer desequilíbrio nesta captação de glicose periférica pode levar à intolerância à glicose ou mesmo ao diabetes mellitus. A principal forma de entrada de glicose nas células é através de difusão facilitada, com participação de proteínas de membrana específicas, tais como GLUT 1 e GLUT 4 (85-87). A insulina age no receptor localizado na membrana plasmática, desencadeando uma cascata de sinais intracelulares, envolvendo principalmente reações de fosforilação citosólica (87,88), provocando a translocação das vesículas contendo GLUT 4, que finalmente captam a glicose circulante para o interior da célula.

Como afirmado anteriormente, em ratos alimentados com excesso de gordura, já se observou desenvolvimento de obesidade (89-92), aumento da pressão arterial (93-95) e redução na ação da insulina sistêmica muscular e em adipócitos (90,96-102). No entanto, alguns trabalhos demonstraram que alterações na resistência à insulina são independentes da adiposidade, mas estão estreitamente relacionadas com a ingestão de gordura (98,103) ou com o tipo de gordura ingerida (102,104-108). Este é um dado muito importante, visto que alguns trabalhos demonstram que alteração na ação da insulina seria responsável por desencadear as outras conseqüências da síndrome X. As pressões sistólica e diastólica em indivíduos obesos foram reduzidas significativamente com a redução na insulinemia (109), e a resposta insulinêmica durante o teste oral de tolerância à glicose em indivíduos obesos e hipertensos foi fortemente correlacionada com a pressão arterial elevada encontrada neste grupo (110). Deste modo, muitos autores acreditam que a resistência à insulina, por si só ou agindo através da hiperinsulinemia, seria responsável pelas alterações na pressão sanguínea em indivíduos obesos através de alterações como: aumento da retenção de sódio e reabsorção de água pelos rins, ativação do sistema nervoso simpático e alteração no transporte de eletrólitos através da membrana celular entre outras (9). Nesta mesma linha, outros estudos demonstraram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ocorrem antes de outras manifestações da síndrome metabólica, podendo ser o fator determinante e desencadeador desta síndrome (9,111). Essa observação é muito próxima do interes-

sante estudo de Barnard e cols. (112) sobre efeitos da dieta hiperlipídica com açúcar refinado em aspectos da síndrome metabólica. Para isso, os autores compararam esta alimentação com a dieta controle (hipolipídica e rica em carboidratos complexos) em ratas fêmeas durante 2 semanas, 2 meses e 2 anos sobre o transporte muscular de glicose estimulado pela insulina, a insulinemia, a pressão arterial, os triacilglicerol e glicerol séricos, o peso corporal e a gordura corporal. Os autores demonstraram que a resistência à insulina e a hiperinsulinemia ocorrem antes das outras manifestações da síndrome metabólica, e que a dieta, e não a obesidade, foi a primeira causa. Nesta mesma linha, Haffner e cols. (111) sugeriram que a síndrome X fosse nomeada de síndrome da resistência à insulina, a fim de reforçar o fato de que esta resistência é o fator determinante para iniciar o processo de estabelecimento desta síndrome.

Uma das explicações para o desenvolvimento da resistência periférica à ação da insulina nos indivíduos obesos estaria relacionada à maior ingestão de lipídios, comum na dieta de pessoas obesas, que não seria acompanhada por aumento imediato de sua oxidação, mas o excesso de ácidos graxos livres (AGL) seria estocado em diferentes tecidos, além das células adiposas. Muitos estudos comprovam que há aumento da oxidação lipídica em pacientes obesos que possuem grande ingestão de lipídios e elevadas taxas de lipólise (diretamente correlacionada com o estoque de gordura corporal) (113,114). Essa preferência de utilização de AGL derivados dos estoques de triacilglicerol como substrato energético (115,116), seria responsável pela diminuição da mobilização de glicose via glicogênio. Isto levaria a um *feedback* negativo do glicogênio muscular e hepático sobre a atividade de glicogênio-sintetase e, conseqüentemente, no estoque de glicose. O resultado seria a intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina. O quadro de diabetes se desenvolve em obesos após período de intolerância à glicose, quando a glicemia se mostra acima dos valores normais (117), o que conduz, na maioria dos casos, a um estado de hiperinsulinemia.

O estudo da ingestão hiperlipídica vem recebendo muita atenção, especialmente quanto às alterações na ação da insulina. Já foram observadas tais alterações em ratos que permaneceram consumindo ração hiperlipídica por 7 dias (97), 10 dias (96), 3 semanas (102), 4 semanas e 32 semanas (100). Em cachorros, a captação de glicose ( $\mu\text{mol}/\text{kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ ), medida através de *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, diminuiu de  $72 \pm 6$  para  $49 \pm 7$  após 1 semana de alimentação hiperlipídica, e para  $29 \pm 3$  após 3 se-

manas (99). O uso de um análogo de glicose marcada (2-deoxiglicose- $H^3$ ) possibilitou o estudo da ação da insulina em tecidos isoladamente (118). Usando esta técnica, trabalhos demonstraram que a resistência à insulina ocorre primeiramente no fígado em um período de tempo muito curto (3 dias), seguido de prejuízo na ação insulínica em diversos tecidos como músculos esqueléticos (116,119) e tecido adiposo branco e marrom em 3 semanas (119).

Esses efeitos são dependentes não apenas da quantidade de gordura ingerida, mas também do tipo, em especial ao tamanho e número de insaturações (120). A exposição prolongada de adipócitos a ácidos graxos saturados causou resistência à ação da insulina nestas células (121). Enquanto que a maior relação entre lipídios  $\omega$ -6 e  $\omega$ -3 ingeridos na dieta aumentou a insulinemia de jejum, apontando para um efeito protetor dos lipídios polinsaturados do tipo  $\omega$ -3 (122-124).

Muitos estudos tentaram identificar as causas das alterações na captação de glicose em função da alimentação hiperlipídica; no entanto, ainda há muita controvérsia. Alguns autores acreditam que esta redução na ação da insulina, quando decorrente de alta ingestão de ácidos graxos saturados (121,125), é conseqüência de uma modificação no perfil lipídico da membrana celular onde, quanto mais saturada a membrana fosfolipídica muscular, maior a resistência à ação da insulina neste tecido (123). Neste sentido, alguns trabalhos demonstram que, quanto maior o grau de obesidade, maior a saturação da membrana muscular (126). Por outro lado, alguns trabalhos indicam um efeito protetor de lipídios polinsaturados de cadeia longa do tipo  $\omega$ -3 (98,122). Wilkes e cols. (102) encontraram resistência à ação da insulina na musculatura esquelética de ratos alimentados com dieta hiperlipídica; no entanto, na ausência de insulina, houve aumento da captação basal de glicose nos músculos esqueléticos com maior teor de fibras oxidativas. Estes resultados levaram os autores a postularem que este aumento da captação basal de glicose poderia ser um efeito compensatório devido ao prejuízo na captação de glicose estimulada pela insulina, visto que, de acordo com o estudo de Storlien e cols. (104), este prejuízo foi mais evidente em músculos esqueléticos com característica predominantemente oxidativa. De acordo com resultados posteriores deste mesmo grupo (127), o aumento na captação basal de glicose em músculos com maior característica oxidativa é decorrente da composição de ácidos graxos na dieta, visto que os autores também encontraram esta elevada captação basal, mas após suplementação de ácidos graxos  $\omega$ -3 na dieta hiperlipídica rica em ácidos graxos saturados. Em acordo com estes resultados, Storlien e

cols. (123) demonstraram que, quanto maior a relação  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 na ingestão alimentar, maior a insulinemia de jejum. Nesta mesma linha, relação positiva entre ingestão de ácidos graxos polinsaturados  $\omega$ -6 e insulinemia de jejum já foram demonstradas (108), enquanto um efeito benéfico no controle glicêmico em indivíduos diabéticos foi observado por Raheja e cols. (128) quando houve redução na relação  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 ingerida por estes indivíduos.

O trabalho de Hansen e cols. (129) estudou possíveis alterações em algumas vias da cascata de sinalização insulínica em conseqüência do consumo crônico de dietas hiperlipídicas. Incubando músculos epitrocleares de ratos alimentados por 8 ou 30 semanas com tal dieta, os autores não observaram alterações na captação de glicose via GLUT-1, no conteúdo de receptores de insulina e de IRS-1, e na atividade de tirosina-quinase do receptor de insulina (apenas nas 8 semanas, já houve redução nesta atividade nos animais acompanhados por 30 semanas). No entanto, o resultado mais interessante observado pelos autores foi que, em 8 semanas de alimentação rica em lipídios, houve redução na translocação de GLUT-4 tanto mediada pela insulina como pela contração muscular. Alguns autores acreditam que esta redução na translocação de GLUT-4 seja conseqüência de uma adaptação do metabolismo energético a um aumento das concentrações de triacilglicerol nos tecidos musculares e/ou ácidos graxos livres plasmáticos em conseqüência da dieta hiperlipídica, resultando em aumento da oxidação de lipídios (81,98,115,116,127,130-132). Pan e cols. (115) demonstraram, em humanos, que a resistência à insulina estava significativamente relacionada com o conteúdo muscular de triacilglicerol, independentemente de medidas de obesidade como IMC. Pagliassotti e cols. (103) demonstraram resultados semelhantes com ratos alimentados com dieta hiperlipídica, onde a redução da ação da insulina ocorreu independente de alterações na gordura corporal dos animais.

Acredita-se também que uma alteração nos transportadores de glicose possa ser a causa do defeito na ação da insulina, principalmente pela redução nas atividades do transportador de glicose, GLUT-4, em músculos (129,133) e também no tecido adiposo (57) após a administração de dietas hiperlipídicas em ratos. Alguns autores supõem que os aminoácidos poderiam ter importantes implicações nos mecanismos pós-receptor de insulina que dificultariam a translocação das vesículas portadoras de GLUT-4 (134). Lancha Jr. (135,136) encontrou transporte de glicose prejudicado no músculo esquelético de ratos *wistar* que foram

suplementados com aspartato (45mg/kg/dia) e asparagina (45mg/kg/dia) durante 5 semanas, quando comparados com grupo controle (sem suplementação). Como não foi encontrada, nos ratos suplementados, nenhuma alteração na atividade da enzima tirosina-quinase (responsável pela alteração conformacional do IRS-1 durante os primeiros eventos intracelulares) (134), os aminoácidos podem ter interferido em qualquer um dos numerosos episódios pós-receptor (116).

Desta forma, o elevado consumo de lipídios e baixo consumo de carboidratos na dieta dos indivíduos obesos (82) poderia ser responsável por elevar a concentração plasmática de ácidos graxos (AG) e reduzir a glicemia. A elevada trigliceridemia favorece a disponibilidade de ácidos graxos livres (AGL) pela ação da lipoproteína lipase (LPL), resultando em maior oxidação de lipídios (113,114), como descrito anteriormente. No entanto, para que este processo seja desencadeado e o Ciclo de Krebs aconteça regularmente, há necessidade do fornecimento de oxaloacetato na mesma proporção que acetil-CoA. Em condições normais, quem faz este papel é, inicialmente, o glicogênio com pouca participação da glicose plasmática e, depois, quando ocorre redução destes estoques, a glicose plasmática assume esta função de fornecimento de oxaloacetato através da via glicolítica (137). Contudo, quando a concentração de glicose está reduzida devido ao jejum ou ao baixo consumo de carboidratos na dieta, por exemplo, o fornecimento de oxaloacetato passa a ser feito através do processamento de aminoácidos como isoleucina, valina, aspartato e asparagina, que podem ser processados no tecido muscular a fim de gerar intermediários do Ciclo de Krebs (como succinato e oxaloacetato), mantendo o funcionamento do mesmo por vias anapleróticas (138-141). Estes aminoácidos cedem sua cadeia carbônica para gerar intermediários do ciclo e liberam amônia no interior do tecido muscular (142). Neste caso, a amônia liberada na célula muscular será deslocada para o  $\alpha$ -cetogluturato, gerando o glutamato e, com mais uma amônia, glutamina. Esta é normalmente utilizada como fonte energética pelas células intestinais e do sistema imunológico. No entanto, mediante a sua alta produção, ocorre estímulo da via das hexosaminas (143,144), que, por fim, gera glicosamina-6-fosfato além de outros produtos (145). Esta substância poderia glicosilar algumas proteínas pós-receptor de insulina prejudicando a captação de glicose (146-148).

Recentemente, muitos estudos têm sido direcionados para obesidade e metabolismo de carboidratos e lipídios. No entanto, poucos têm discutido

a relação do acúmulo de gordura corporal e o metabolismo de aminoácidos. No estudo desenvolvido por Solini e cols. (149), os autores afirmam, em suas conclusões, que a oxidação de proteína tem correlação positiva com a oxidação de glicose e negativa com a de lipídios em mulheres obesas, e que estas alterações são decorrentes de resistência à ação da insulina sobre a piruvato e a  $\alpha$ -cetoácido-desidrogenase. Estas alterações metabólicas propostas por Solini e cols. (149) estão em desacordo com a hipótese da glicosilação descrita acima, decorrente de maior oxidação de aminoácidos devido à restrição de carboidratos nesta população. No entanto, Solini investigou apenas a oxidação de leucina, aminoácido ramificado que fornece acetil-CoA através da ação da leucina-aminotransferase, que normalmente é inibida alostericamente pelo aumento da concentração de acetil-CoA, fato comum no metabolismo de indivíduos obesos que possuem maior participação lipídica no fornecimento de energia. Por outro lado, outros estudos demonstraram que a taxa de proteólise corporal total de mulheres obesas é elevada em relação a mulheres não obesas (150,151), e que esta taxa é reduzida em decorrência da diminuição, com conseguinte manutenção, do peso corporal resultante de dieta balanceada e incentivo a prática regular de atividade física (151). Alguns estudos demonstraram que a suplementação de aspartato e asparagina em ratos saudáveis desencadeia alterações na ultraestrutura muscular (152) e resistência à ação da insulina (135,136,153,154), que foi revertida com a introdução de atividade física (155-157). De acordo com a hipótese proposta por Traxinger e Marshall (145) e aceita por outros (143,144), a maior ativação da via das hexosaminas seria responsável pela resistência à insulina neste processo.

Por outro lado, alguns autores acreditam na hipótese da glicotoxicidade onde a hiperglicemia crônica poderia provocar falência das células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans sem um aumento compensatório na taxa de síntese destas células, resultando em deficiência na secreção de insulina (158,159). A hiperglicemia crônica poderia levar a várias alterações como: redução dos transportadores de glicose localizados nas células  $\beta$  (GLUT-2), redução da quantidade de transportadores GLUT-4 nos tecidos musculares esqueléticos ou da capacidade de cada transportador carrear glicose, ou ainda de uma glicação de algumas proteínas e/ou enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, como a glicoquinase, localizada nas células  $\beta$ , que age como "sensor de glicose" nestas células (158). Yki-Järvi, em sua revisão sobre toxicidade da glicose (160), relata vários estudos onde, após a hiperglicemia

ser mantida por 24 horas ou mais, a taxa de captação de glicose estimulada pela insulina foi reduzida principalmente nos tecidos musculares de ratos. Após a correção seletiva da hiperglicemia com a utilização de florizan, que diminui a reabsorção de glicose no túbulo proximal provocando a glucosúria, houve aumento de GLUT-4 na membrana plasmática, sugerindo que a glicotoxicidade pode envolver alterações neste transportador de glicose. No entanto, pouco se sabe sobre os efeitos da hiperglicemia em humanos, devido às dificuldades encontradas para realização deste tipo de experimento, visto que a quantidade de tecido muscular obtida nestes casos é limitada, além da toxicidade do florizan. Deste modo, as conclusões sobre glicotoxicidade em humanos são indiretas e deduzidas com base nas seguintes evidências: 1) a sensibilidade periférica à insulina é normal em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 normoglicêmicos; 2) a hiperglicemia produz, em 24 horas, defeito na captação de glicose pelo tecido muscular, o que tipicamente caracteriza resistência à insulina nestes pacientes; 3) a resistência à ação periférica da insulina pode ser amenizada nestes pacientes com melhor controle da glicemia sem aumentar a dose de insulina (160).

#### MODELOS EXPERIMENTAIS DE OBESIDADE

O estudo da obesidade em humanos, provavelmente, responderia muitas dúvidas correntes neste tópico. No entanto, pesquisas com humanos têm óbvias limitações éticas, financeiras, além de estudo em animais permitir grande quantidade de pesquisas e resultados. Além disto, animais de laboratório podem ser mantidos em condições rigidamente controladas consumindo dieta controlada e mantidos livre de patógenos e germes. O fato de animais de laboratório também se tornarem obesos espontaneamente, se alimentando de ração comercial, ou através de outras manipulações, abriu novas áreas para pesquisa na área da obesidade. Mesmo que estes modelos animais não possam ser considerados exatamente os modelos de obesidade em humanos, eles ainda são de grande valor no estudo das condições bioquímicas, fisiológicas e patológicas necessárias para o acúmulo excessivo de adiposidade. Nos últimos 20 anos, aumentou muito o conhecimento sobre diversos fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade, e as conseqüências endócrinas e metabólicas desta doença. Muito deste conhecimento foi derivado de estudos em modelos de obesidade animal. Estudos sobre as causas e tratamentos da obesidade têm sido desenvolvidos em animais

que apresentam esta característica através de lesão neural, alterações endócrinas, anormalidades genéticas e alterações alimentares (89).

Atualmente, mais de 30 modelos genéticos de obesidade animal estão descritos na literatura. A obesidade pode ser herdada através de defeito de um único gene ou de múltiplos genes (conhecida como herança poligênica). No primeiro caso, a obesidade é resultado da alteração ou perda de um único peptídeo que, teoricamente, deveria ser detectado e corrigido, mas, na prática, esta primeira lesão desencadeia tantas anormalidades metabólicas que, por fim, impossibilitam sua detecção (161). Neste grupo, encontram-se ratos com mutações que afetam tecidos periféricos como ocorre em animais que apresentam expressão aumentada da *GPDH* (glicerol 3-fosfato desidrogenase). Esta enzima catalisa a redução de dihidroxiacetona a glicerol 3-fosfato, um precursor da síntese de triacilglicerol. Ratos que possuem a atividade desta enzima aumentada de 50 a 200 vezes apresentam peso corporal normal, mas com excessivo acúmulo de adiposidade no tecido marrom subescapular. Camundongos, que apresentam expressão aumentada de GLUT-4 especificamente no tecido adiposo, têm sido utilizados no estudo da obesidade por apresentarem maior quantidade de gordura corporal devido à hiperplasia do tecido adiposo. Alguns animais que não possuem lipase hormônio-sensível (enzima que hidrolisa triacilglicerol em glicerol e ácidos graxos) devido à alteração genética, apresentam aumento de 65% no tecido adiposo marrom comparado com controle. Estes camundongos também têm sido utilizados nos estudos da obesidade. Além destas alterações, as mutações de um único gene podem afetar o sistema nervoso central, funções neuroendócrinas, mecanismos periféricos de saciedade entre outros (162).

Todavia, casos de obesidade humana caracterizados por esta herança monogênica são raros. A determinação poligênica da obesidade é decorrente de alterações que influenciam diversos fatores, como taxa metabólica, apetite, taxa de crescimento, que, por fim, desencadeiam o quadro de obesidade. Alguns roedores (como ratos Sprague-Dawley), que são particularmente propensos a desenvolver obesidade através da dieta rica em gordura ou dieta de cafeteria, também estão classificados neste grupo de obesidade poligênica. A linhagem C57B1/6J, por exemplo, se torna obesa quando alimentada com alto teor de gordura, além de apresentar hiperglicemia, hiperinsulinemia e hiperlipidemia. Do mesmo modo, a linhagem AKR/J tem suas células adiposas aumentadas em decorrência de dieta hiperlipídica (162).

Estas predisposições genéticas para o desenvolvimento da obesidade através de dietas com alta densidade energética são um modelo mais realista e apropriado para o estudo da obesidade humana do que a alteração de um único gene (161,163). No entanto, algumas alterações encontradas na obesidade em humanos não ocorrem nestes modelos genéticos de obesidade animal. Normalmente, o aumento do tecido adiposo é acompanhado de aumento da massa magra em humanos, justificada por alguns autores como uma adaptação do organismo frente à necessidade de carregar uma carga maior; no entanto, no caso da obesidade desencadeada geneticamente em animais, a massa magra é normalmente pouco desenvolvida, o que, em alguns casos, representa uma característica da síndrome (164). Além disto, algumas diferenças hormonais também distanciam os modelos genéticos de obesidade animal da obesidade humana. A função da tiróide em ratos *ob/ob*, por exemplo, é diminuída e, conseqüentemente, a concentração dos hormônios tiroideanos também. Na obesidade humana é diferente: o hipotireoidismo dificilmente representa a causa da obesidade, e as concentrações de  $T_4$  e  $T_3$  tendem a ser mais altas ao invés de reduzidas (164). Desta maneira, fica claro que o estudo da obesidade em animais que possuem alterações genéticas tem diversas limitações e, sendo assim, alguns modelos podem ser utilizados apenas na avaliação de alterações específicas decorrentes da obesidade, podendo ser considerados inapropriados para outras investigações sobre esta mesma doença.

Além disto, devido ao fato do rápido aumento mundial nos casos de obesidade ter sido relacionado com sedentarismo (39,83,165) e maior disponibilidade e consumo de alimentos (1,83,166), muitos estudos têm sido realizados com modelos denominados de "modelos não-genéticos de obesidade". Entre estes modelos, podemos identificar a indução de obesidade através da alimentação e da indução química e cirúrgica (que normalmente desenvolvem o quadro de obesidade mais leve do que ocorre em modelos geneticamente predispostos como ratos *Zucker* ou *ob/ob*) (167).

Lesões hipotalâmicas podem produzir a denominada obesidade hipotalâmica, através de diversas alterações metabólicas como hiperfagia, hiperinsulinemia, prejuízo da termogênese, além de distúrbios funcionais no sistema nervoso autônomo (168). As lesões podem ser desenvolvidas quimicamente (glutamato monossódico, tioglicose) ou cirurgicamente; no entanto, requerem muita habilidade a fim de provocarem as lesões necessárias sem provocar a morte do animal, visto que, normalmente, a dose de produto necessária para promover obesidade é muito próxima

da dose tóxica ao animal. Além disto, quando as lesões são feitas cirurgicamente, é muito difícil identificar se o núcleo ventro medial foi lesado total ou parcialmente (169). Depois de realizadas as lesões, é preciso observar com muito cuidado os animais, pois é inevitável que alguns não desenvolvam obesidade, seja porque a dose do agente químico não foi suficiente para aquele animal, ou porque a lesão cirúrgica não foi extensa o suficiente. O problema é que algumas lesões hipotalâmicas desencadeadas por agentes químicos provocam aumento de adiposidade que só é detectado após análise do conteúdo de gordura na carcaça, o que dificulta a separação dos animais obesos (167). Também é preciso levar em consideração que lesões em diferentes regiões do hipotálamo desencadeiam obesidade; no entanto, as alterações metabólicas e a patogênese da obesidade diferem bastante de acordo com a região lesada, que muitas vezes é de difícil identificação (169). Alguns autores, porém, afirmam que a obesidade humana é raramente associada a lesões hipotalâmicas, mas está estritamente relacionada à disponibilidade de alimentos palatáveis e sedentarismo e, sendo assim, a obesidade dietética em animais seria um modelo mais apropriado para o estudo da obesidade em humanos (89). Tanto a obesidade hipotalâmica como a induzida por dieta afetam o patamar superior do peso corporal, mas com lesões hipotalâmicas esta alteração é decorrente de redução do efeito inibitório sobre o apetite, resultando em maior consumo de alimentos pelos animais, enquanto que a alteração de peso nos animais obesos a partir da dieta é resultado de maior ingestão alimentar (provavelmente devido a maior palatabilidade dos alimentos oferecidos nesta situação). Sendo assim, embora a etiologia da obesidade dietética e hipotalâmica sejam diferentes, o balanço final (aumento de peso devido ao aumento de adiposidade) é o mesmo, contribuindo para a similaridade entre as duas síndromes (170). Segundo Sclafani e Springer (89), pessoas obesas são comedores exigentes, têm menor disposição para procurar e selecionar seus alimentos e são menos responsivos a redução da ingestão alimentar do que indivíduos com peso normal. No estudo realizado por estes autores (89), ratos que se tornaram obesos após serem alimentados com grande variedade de alimentos palatáveis apresentaram estas características.

De acordo com os dados acima, o desenvolvimento da obesidade em ratos através de manipulação dietética é um fenômeno que tem recebido muita atenção recentemente. Estudos em ratos demonstram que, quando estes animais são alimentados desde o nascimento com grande quantidade de gordura, existe

uma maior predisposição a se tornarem obesos posteriormente, assim como já demonstrado em humanos que possuem uma alimentação semelhante a esta na infância (167). Deste modo, muitos estudos têm tentado desenvolver obesidade em animais de laboratório apenas com alteração na ingestão alimentar, o que provocaria aumento desta ingestão, aumento de peso e obesidade (171). No entanto, em roedores, por exemplo, é muito difícil aumentar a quantidade calórica ingerida voluntariamente, mesmo quando a dieta é flavorizada. Assim, foram desenvolvidas duas técnicas para tentar aumentar esta ingestão: alteração na frequência alimentar e alimentação enteral. No primeiro caso não houve sucesso em aumentar a quantidade de alimento ingerido, mas os animais que dispunham de apenas 2 horas para se alimentar tiveram aumento da quantidade de gordura quando comparado com o grupo *ad libitum*. Na tentativa de utilizar a sonda, a necessidade do líquido ser pouco viscoso aumentou muito o volume a ser ministrado, excedendo a capacidade gástrica do animal. Além destas dificuldades, as duas técnicas são pouco práticas para induzir obesidade em grau suficiente em animais a fim de desenvolver um estudo científico (167).

Contudo, o desenvolvimento da obesidade é possível mesmo sem aumento da quantidade de alimento ingerido, pois mudanças na composição de nutrientes ou na forma da dieta podem alterar a eficiência na utilização do alimento e, conseqüentemente, aumentar os estoques de gordura por caloria consumida. Na prática, o aumento da densidade da dieta pode resultar em aumento do total calórico ingerido ou em aumento da ingestão de calorias de um determinado macronutriente, resultando na obesidade. Dietas com alto teor de carboidratos e/ou alto teor de lipídios, além da dieta de cafeteria, têm sido utilizadas para desenvolver obesidade em ratos. O grau de obesidade desencadeada a partir do aumento da disponibilidade de carboidratos para os animais varia de acordo com o tipo e a forma do carboidrato. Um grande número de fatores pode influenciar o desenvolvimento da obesidade com esta ingestão, como, por exemplo, a hidratação da dieta (171). Além disto, a eficiência encontrada em roedores para estocar carboidratos na forma de gordura não é semelhante à encontrada no ser humano, o que dificulta o surgimento de obesidade a partir desta ingestão em humanos e afastam este modelo experimental da obesidade humana (172).

Muitos estudos foram desenvolvidos utilizando a chamada dieta de cafeteria, quando vários alimentos normalmente encontrados em supermercados

(como cookies, chocolate, salame, queijo etc.) são colocados à disposição dos animais. Esta técnica tinha como objetivo aproximar o consumo dos ratos do consumo feito pelas sociedades modernas, onde grande parte das refeições é feita em cafeterias, *fast foods*, caracterizando uma ingestão com alto teor de gordura denominada de "dieta ocidental" (1,5,18, 20,34). De fato, alguns trabalhos demonstram aumento da quantidade de gordura em animais alimentados com este tipo de ração (89), mas algumas limitações são encontradas neste tipo de alimentação. A dificuldade em medir a ingestão e a variabilidade na seleção dos nutrientes entre os animais submetidos a esta alimentação tem sido motivo de muita controvérsia, principalmente em estudos sobre a indução da termogênese pela dieta (173-176).

Este aumento no conteúdo de gordura corporal pode ser alcançado aumentando a quantidade de gordura na dieta; porém, é preciso evitar a redução da relação proteína/energia a fim de não prejudicar o desenvolvimento e crescimento dos animais estudados. Na prática, dietas contendo 60% de gordura e 30% de proteína foram utilizadas inicialmente com a mistura de ovos e manteiga, mas recentemente tem-se utilizado banha de porco e caseína a fim de reduzir os custos da preparação da ração (177). Esta composição também permite uma alta ingestão de ácidos graxos saturados semelhante à observada em dietas ocidentalizadas, dados que estão em acordo com os encontrados por nosso grupo após avaliar a ingestão alimentar de mulheres obesas, onde 62,43% da ingestão de lipídios da dieta era composta por ácido graxo saturado, 23,76% ácido graxo monoinsaturado e 13,81% polinsaturado (observações não publicadas). Na tentativa de desenvolver modelos experimentais que permitam o estudo da obesidade e suas conseqüências, esta alta ingestão de ácidos graxos saturados é muito interessante, visto que já foi demonstrada a contribuição deste tipo de gordura no prejuízo da sensibilidade à insulina decorrente da obesidade (121,125). Esta alteração insulinêmica parece ter alta correlação com outras doenças associadas, como hipertensão, dislipidemia (111) e aterosclerose (9), como descrito anteriormente. Pereira e cols. (178) desenvolveram uma ração hiperlipídica com alto teor de ácidos graxos saturados, com base nos dados de ingestão alimentar de mulheres obesas brasileiras (30-35). Esta ração foi capaz de gerar obesidade (178,179) e intolerância à glicose em ratas *wistar* saudáveis (178), permitindo assim o estudo das conseqüências deste consumo alimentar, característico da sociedade moderna.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Hábitos da cultura humana moderna, tais como alimentação inadequada (1,36,83,166) e sedentarismo (36,39,83,165), atingem também países em desenvolvimento como o Brasil, onde a denominada transição nos padrões nutricionais (ocidentalização destes padrões), com decorrente redução da desnutrição e aumento da obesidade, considerada uma epidemia mundial (1,3), já podem ser identificados (4,6,7). Isso se torna um problema de saúde pública, uma vez que a obesidade é um dos principais fatores de risco para inúmeras doenças prevalentes na sociedade moderna (14), incluindo dislipidemia e diabetes mellitus (80).

De acordo com alguns autores, as causas do aumento significativo da obesidade nos últimos 20 anos são predominantemente ambientais, com componente genético contribuindo de maneira reduzida (16,17). Deste modo, a vida sedentária e o aumento da ingestão de gordura na alimentação têm grande importância no crescente número de casos de obesidade no mundo (1,18,19). Diversos modelos experimentais de obesidade têm sido desenvolvidos com o intuito de permitir o estudo desta doença de maneira mais completa. Atualmente, existem vários modelos de obesidade animal e, embora nenhum possa ser considerado exatamente igual aos modelos de obesidade humana, todos têm grande valor no estudo das causas e conseqüências da obesidade.

## REFERÊNCIAS

1. WHO - World Health Organization. **Obesity – preventing and managing the global epidemic**. Geneva: Report of a WHO Consultation on Obesity, 1998.
2. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11.
3. Popkin BM, Doak CM. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. *Nutr Rev* 1998;56:106-14.
4. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. Da desnutrição para a obesidade: a transição nutricional no Brasil. In: Monteiro CA, editor. **Velhos e novos males da saúde no Brasil – a evolução do país e de suas doenças**. São Paulo: Hcitech-NUPENS/USP, 1995:247-55.
5. Monteiro CA, Mondini L, Souza ALM, Popkin BM. The nutrition transition in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:105-13.
6. Francischi RP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Viera P, et al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr* 2000;13:17-28.
7. Francischi RP, Pereira LO, Lancha Jr AH. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. *Rev Paul Educ Fis* 2001;15:117-40.
8. O'dea K. Westernization and non-insulin-dependent diabetes in Australian Aborigines. *Ethn Dis* 1991;1:171-87.
9. Defronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
10. Mcnamara DJ, Howell WH. Epidemiologic data linking diet to hyperlipidemia and arteriosclerosis. *Semin Liver Dis* 1992;12:347-55.
11. Stunkard AJ, Wadden TA. Psychological aspects of human obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. **Obesity**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992:352-60.
12. Björntorp P, Brodoff BN. **Obesity**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992.
13. Després JP, Lamarche B. Low intensity endurance exercise training, plasma lipoprotein and the risk of coronary heart disease. *J Intern Med* 1994;236:7-22.
14. Jung R. Obesity as a disease. *Br Med Bull* 1997;53:307-21.
15. Zhang WM, Kuchár S, Mozes S. Body fat and RNA content of the VMH cells in rats neonatally treated with monosodium glutamate. *Brain Res Bull* 1994;35:383-5.
16. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280:1371-4.
17. Jebb SA. Obesity: from molecules to man. *Proc Nutr Soc* 1999;58:1-14.
18. WHO - World Health Organization. **Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Geneva: Technical Report Series, 1990:797.
19. WHO - World Health Organization. **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: Technical Report Series, 1995:854.
20. Rolls BJ, Shide DJ. The influence of dietary fat on food intake and body weight. *Nutr Rev* 1992;5:283-90.
21. Schulz LO, Schoeller DA. A compilation of total daily energy expenditures and body weights in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 1994;60:676-81.
22. Haapanen N, Miilunpalo S, Oja P, Vuori I. Association between leisure time physical activity and 10-year body mass change among working-aged men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:288-96.
23. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998;67:563-72.
24. Melby CL, Commerford SR, Hill JO. Exercise, macronutrient balance, and weight control. In: Lamb DR, Murray R, editors. **Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine vol. 11: Exercise, Nutrition, and Weight Control**. Carmel: Cooper Publishing Group, 1998:1-60.
25. Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. *J. Nutr* 2000;120:284-8.
26. Pereira LO, Francischi RP, Klopfer M, Sawada LA, Santos R, Viera P, et al. Obesidade e sua Implicações – Ação da Atividade Física e Controle Nutricional. *Rev Bras Nutr Clin* 1999;14:9-17.

27. Freitas CS, Klopfer M, Vieira P, Francisci R, Santos R, Pereira L, et al. Perfil das mulheres obesas que procuram o programa de atividade física da Escola de Educação Física e Esporte. In: **V Congresso de Iniciação Científica e III Simpósio de Pós Graduação da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo**, São Paulo, 1998:87-8.
28. Mahan LK, Escott-Stump S. **Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, trad. A. Favano, 1998.
29. Wildey MB, Pampalone SZ, Pelletier RL, Zive MM, Elder JP, Sallis JF. Fat and sugar levels are high in snacks purchased from student stores in middle schools. **J Am Diet Assoc** 2000;100:319-22.
30. Pereira LO, Francisci RP, Klopfer M, Perroti AC, Campos PL, Sawada LA, et al. Different intensities of physical activities with or without hypocaloric diet: effects on body composition, food consumption and plasmatic profile in obese women. **Med Sci Sports Exerc** 1998;30:238.
31. Pereira LO, Klopfer M, Vieira P, Francisci RP, Camargo RS, Freitas C, et al. The evaluation of the best strategy to increase muscle mass and improve health in obese women. **Proc Nutr Soc** 1999;59:99.
32. Klopfer M, Francisci R, Camargo R, Vieira P, Oquendo L, Freitas CS, et al. Moderate energy restriction with or without aerobic exercise: a comparison of three methods. In: **Diet and the metabolic syndrome - International Symposium**, Ystad, 1999:65.
33. Francisci RP, Oquendo L, Campos PL, Futigami S, Neto SRC, Lancha Jr AH. Physical activity and nutritional control features a treatment of obesity in Brazilian women. In: **10th International Conference of Biochemistry of Exercise Abstracts**, Sydney, 1997:40.
34. Francisci RP, Klopfer M, Pereira LO, Campos PL, Sawada LA, Santos R, et al. Efeito da intensidade da atividade física e da dieta hipocalórica sobre consumo alimentar, a composição corporal e a colesterolemia em mulheres obesas. **Rev Bras Nutr Clin** 1999;14:1-8.
35. Francisci RP, Santos RC, Vieira P, Freitas CS, Klopfer M, Pereira LO, et al. Effects of exercise on dietary composition, metabolism and body composition of Brazilian obese women. **Scand J Nutr** 1999;43:40.
36. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. **Proc Nutr Soc** 2000;59:337-45.
37. Strauss R. Childhood obesity. **Curr Probl Pediatr** 1999;29:1-29.
38. Schutz Y. Macronutrients and Energy Balance in Obesity. **Metabolism** 1995;44:7-11.
39. Blair SN, Horton E, Leon AS, Lee IM, Drinkwater BL, Dishman RK, et al. Physical activity, nutrition, and chronic disease. **Med Sci Sports Exerc** 1996;28:335-49.
40. Yoshioka K, Yoshida T, Kondo M. Brown adipose tissue thermogenesis and metabolic rate contribute to the variation in obesity among rats fed a high fat diet. **Jpn J Physiol** 1992;42:673-80.
41. Albu J, Shur M, Curi M, Murphy L, Heymsfield SB, Pi-Sunyer FX. Resting metabolic rate in obese, premenopausal black women. **Am J Clin Nutr** 1997;66:531-8.
42. Weinsier RL, Hunter GR, Heini AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. **Am J Med** 1998;105:145-50.
43. Monteiro CA, CondE WL. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1999;43:186-94.
44. Flatt JP. Dietary fat, carbohydrate balance, and weight maintenance: effects of exercise. **Am J Clin Nutr** 1987;45:296-306.
45. Flatt JP. Use and storage of carbohydrate and fat. **Am J Clin Nutr** 1995;61:952-9.
46. Swinburn B, Ravussin E. Energy balance or fat balance? **Am J Clin Nutr** 1993;57:766-71.
47. Tremblay A, Alméras N, Boer J, Kranenbarg E K, Després JP. Diet composition and post exercise energy balance. **Am J Clin Nutr** 1994;59:975-9.
48. Prentice AM. Manipulation of dietary fat and energy density and subsequent effects on substrate flux and food intake. **Am J Clin Nutr** 1998;67:535-41.
49. Willet W. Is dietary fat a major determinant of body fat? **Am J Clin Nutr** 1998;67:556-62.
50. Katan MB. Fatty acids and health: an update. **Scand J Nutr** 1999;43:26.
51. West DB, York B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. **Am J Clin Nutr** 1998;67:505-12.
52. Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. **Am J Clin Nutr** 2000;71:p.438-42.
53. Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. **Nat Med** 1995;1:1311-4.
54. Maffei M, Halass J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med** 1995;1:1155-61.
55. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. **Science** 1995;269:540-3.
56. Peyron-Caso E, Taverna M, Guerre-Millo M, Véfonèse A, Pacer N, Slama G, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids up-regulate plasma leptin in insulin-resistance rats. **J Nutr** 2002;132:2235-40.
57. Takahashi Y, Ide T. Effect of dietary differing in degree of instauration on gene expression in rat adipose tissue. **Ann Nutr Metab** 1999;43:86-97.
58. Chavez M, Seeley RJ, Havel PJ, Friedman MI, Matson CA, Woods SC, et al. Effect of a High-Fat Diet on Food Intake and Hypothalamic Neuropeptide Gene Expression in Streptozotocin Diabetes. **J Clin Invest** 1998;102:340-6.
59. Stricker-Krongrad A, Cumin F, Burlet C, Beck B. Hypothalamic neuropeptide Y and plasma leptin after long-term high-fat feeding in the rat. **Neurosci Lett** 1998;254:157-60.
60. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. **Diabetes** 1999;48:334-41.

61. Lladó I, Rodríguez-Cuenca S, Pujol E, Monjo M, Estrany M, Roca P, et al. Gender effects on adrenergic receptor expression and lipolysis in white adipose tissue of rats. **Obes Res** 2002;10:296-305.
62. Tagle MA. **Nutrição**. São Paulo: Artes Médicas, trad. I.S. Martins, 1981.
63. Pike M. **Industrial nutrition**. London: MacDonald, 1950.
64. Miller GD, Hrupka BJ, Gietzen DW, Rogers QR, Stern JS. Rats on a macronutrient self-selection diet eat more meals from a single food cup. **Appetite** 1994;23:67-78.
65. Romieu I, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Sampson L, Rosner B, et al. Energy intake and other determinants of relative weight. **Am J Clin Nutr** 1988;47:406-12.
66. Matsuo T, Suzuki M. Beef tallow diet decreases lipoprotein lipase activities in brown adipose tissue, heart, and soleus muscle by reducing sympathetic activities in rats. **J Nutr Sci Vitaminol** 1994;40:569-81.
67. Awad AB, Zepp AE. Alteration of rat adipose tissue lipolytic response to norepinephrine by dietary fatty acid manipulation. **Biochem Biophys Res Commun** 1979;86:138-44.
68. Awad AB, Chattopadhyay JP. Effect of dietary saturated fatty acids on intracellular free fatty acids and kinetic properties of hormone-sensitive lipase of rat adipocytes. **J Nutr** 1986;116:1095-100.
69. Takeuchi H, Matsuo T, Tokuyama K, Shimomura Y, Suzuki M. Diet-induced thermogenesis is lower in rats fed a lard diet than in those fed a high oleic safflower oil diet, a safflower oil diet or a linseed oil diet. **J Nutr** 1995;125:920-5.
70. Pan DA, Hulbert AJ, Storlien LH. Dietary fats, membrane phospholipids and obesity. **J Nutr** 1994;124:1555-65.
71. Ivkovic-Lazar T, Lepsanovic L, Babic L, Stokic E, Tesic D, Medic-Stojanoska M. The metabolic X syndrome: 4 case reports. **Med Pregl** 1992;45:210-4.
72. Hauner H. Abdominal obesity and coronary heart disease: pathophysiology and clinical significance. **Herz** 1995;20:47-55.
73. Kissebah AH, Vydelinquum N, Murray R, Evans D, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body - fat distribution to metabolic complications of obesity. **J Clin Endocrinol Metab** 1982;54:254-60.
74. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kisserbah AH. Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. **Metabolism** 1984;33:68-75.
75. Evans DJ, Murray R, Kisserbah AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin - mediated glucose disposal, and insulin binding. **J Clin Invest** 1984;74:1515-25.
76. Jensen MD, Braun JS, Vetter RJ, Marsh HM. Measurement of body potassium with a whole - body counter: relationship between lean body mass and resting energy expenditure. **Mayo Clin Proc** 1988;63:864-88.
77. Gimeno SG, Ferreira SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. **J Epidemiol** 2000;10:103-10.
78. Smith SR, De Jonge L, Zachwieja JJ, Roy H, Nguyen T, Rood JC, et al. Fat and carbohydrate balances during adaptation to a high-fat. **Am J Clin Nutr** 2000;71:450-7.
79. WHO - World Health Organization. **Diabetes mellitus: report of a WHO study group. Technical Report Series. Geneva, 1985:727.**
80. ADA - American Diabetes Association. **Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care** 1997;20:1183-97.
81. Kim JK, Wi Jk, Youn JH. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. **Diabetes** 1996;45:651-8.
82. Lichtenstein AH, Kennedy E, Barrier P, Danford D, Ernst ND, Grundy SM, et al. Dietary fat consumption and health. **Nutr Rev** 1998;56:3-28.
83. Seidell JC. Obesity insulin resistance and diabetes - a worldwide epidemic? In: **Diet and the metabolic syndrome - International Symposium, Ystad, 1999:20.**
84. DeFronzo R. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. **Diabetes Rev** 1997;5:177-267.
85. Holman GD, Kozka IJ, Clark AE, Flower CJ, Saitis J, Habberfield AD, et al. Cell surface labeling of glucose transporter, isoform GLUT4 by Bismannose Photolabel. **J Biol Chem** 1990;265:18172-9.
86. Kahn BB. Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and deregulation in diabetes. **J Clin Invest** 1992;89:1367-74.
87. Kahn BB. Dietary regulation of glucose transporter gene expression: tissue specific effects in adipose cells and muscle. **J Nutr** 1994;124:1289-95.
88. Häring HU. The insulin receptor: signaling mechanism and contribution to the pathogenesis of insulin resistance. **Diabetologia** 1991;34:848-61.
89. Scalfani A, Springer D. Dietary obesity in adult rats: similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. **Physiol Behav** 1976;17:461-71.
90. Storlien LH, James DE, Burleigh KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread *in vivo* insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats. **Am J Physiol** 1986;251:576-83.
91. Gianotti M, Roca P, Palou A. Body weight and tissue composition in rats made obese by a cafeteria diet. Effect of 24-hour starvation. **Horm Metab Res** 1988;20:208-12.
92. Segué T, Salvadó J, Arola L, Alemany M. Long-term effects of cafeteria diet feeding on young Wistar rats. **Biochem Mol Biol Int** 1994;22:321-8.
93. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. **JAMA** 1978;240:1607-10.
94. Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, Feinleib M. Weight and hypertension. **Ann Intern Med** 1983;98:855-9.
95. Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia. A link between hypertension obesity and M glucose intolerance. **J Clin Invest** 1985;75:809-17.

96. Grundleger ML, Thenen SW. Decreased insulin binding, glucose transport, and glucose metabolism in soleus muscle of rats fed a high fat diet. **Diabetes** 1982;31:232-7.
97. Miller WJ, Sherman WM, Dodd H, Ivy JL. Influence of dietary carbohydrate on skeletal muscle glucose uptake. **Am J Clin Nutr** 1985;41:526-32.
98. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, et al. Dietary fats and insulin action. **Diabetologia** 1996;39:621-31.
99. Rocchini AP, Marker P, Cervenka T. Time course of insulin resistance associated with feeding dogs a high-fat diet. **Am J Physiol** 1997;272:147-54.
100. Han D, Hansen PA, Host HH, Holloszy JO. Insulin resistance of muscle glucose transport in rats fed a high-fat diet: a reevaluation. **Diabetes** 1997;46:1761-7.
101. Pagliassotti MJ, Horton TJ, Gayles EC, Koppenhafer TA, Rosenzweig TD, Hill JO. Reduced insulin suppression of glucose appearance is related to susceptibility to dietary obesity in rats. **Am J Physiol** 1997;272:1264-70.
102. Wilkes JJ, Bonen A, Bell RC. A modified high-fat diet induces insulin resistance in rat skeletal muscle but not adipocytes. **Am J Physiol** 1998;275:679-86.
103. Pagliassotti MJ, Gayles EC, Podolin DA, Wei Y, Morin CL. Developmental stage modifies diet-induced peripheral insulin resistance in rats. **Am J Physiol** 2000;278:66-73.
104. Storlien LH, Kraegen EW, Chisholm DJ, Ford GL, Bruce DG, Pascoe WS. Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. **Science** 1987;237:885-8.
105. Storlien LH, Kriketos AD, Jenkins AB, Baur LA, Pan DA, Tapsell LC, et al. Does dietary fat influence insulin action? **Ann NY Acad Sci** 1997;827:287-301.
106. Maron DJ, Fair JM, Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project Investigators and Staff. **Circulation** 1991;84:2020-7.
107. Feskens EJ, Loeber JG, Kromhout D. Diet and physical activity as determinants of hyperinsulinemia: the Zutphen Elderly Study. **Am J Epidemiol** 1994;140:350-60.
108. Mayer EJ, Newman B, Quesenberry CP, Selby JV. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. **Diabetes Care** 1993;16:1459-69.
109. Krotkiewski M, Mandrouka SK, Sjöström L, Sullivan L, Wetterqvist H, Björntorp P. Effects of long-term physical training on body fat, metabolism, and blood pressure in obesity. **Metabolism** 1979;28:650-8.
110. Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;62:1302-4.
111. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). **Diabetes** 1992;41:715-22.
112. Barnard RJ, Roberts CK, Varon SM, Berger JJ. Diet-induced insulin resistance precedes other aspects of the metabolic syndrome. **J Appl Physiol** 1998;84:1311-5.
113. Golay A, Felber JP, Meyer HU, Curchod B, Maeder E, Jéquier E. Study on lipid metabolism in obesity diabetes. **Metabolism** 1984;33:111-6.
114. Hegarty B, Cooney GJ, Kraegen EW, Furler SM. Increased Efficiency of Fatty Acid Uptake Contributes to Lipid Accumulation in Skeletal Muscle of High Fat-Fed Insulin-Resistant Rats. **Diabetes** 2002;51:1477-84.
115. Pan DD, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. **Diabetes** 1997;46:983-8.
116. Oakes ND, Cooney GJ, Camilleri S, Chisholm DJ, Kraegen EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. **Diabetes** 1997;46:1768-74.
117. Felber JP, Golay A. Regulation of nutrient metabolism and energy expenditure. **Metabolism** 1995;44:4-9.
118. Hansen PA, Gulve EA, Holloszy JO. Suitability of 2-deoxyglucose for *in vitro* measurement of glucose transport activity in skeletal muscle. **J Appl Physiol** 1994;76:979-85.
119. Kraegen EW, Clark PW, Jenkins AB, Daley EA, Chisholm DJ, Storlien LH. Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. **Diabetes** 1991;40:1397-403.
120. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. **J Clin Invest** 1997;100:398-403.
121. Hunnicutt JW, Hardy RW, Williford J, McDonald JM. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes. **Diabetes** 1994;43:540-5.
122. Van Amelsvoort JMM, Van der Beck A, Stam JJ, Houtsmuller UMT. Dietary influence on the insulin function in the Epididymal fat cell of the wistar rat. I-Effect of type of fat. **Ann Nutr Metab** 1988;32:138-48.
123. Storlien LH, Pan DA, Kriketos AD, O'Connor J, Caterson ID, Cooney GJ, et al. Skeletal muscle membrane lipids and insulin resistance. **Lipids** 1996;31:261-5.
124. Del Prete E, Lutz TA, Scharrer E. Transient hypophagia in rats switched from high-fat diets with different fatty-acid pattern to a high-carbohydrate diet. **Appetite** 2000;34:137-45.
125. Parker DR, Weiss ST, Troisi R, Cassano PA, Vokonas PS, Landsberg L. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. **Am J Clin Nutr** 1993;58:129-36.
126. Pan DA, Lillioja S, Milner MR, Kriketos AD, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action. **J Clin Invest** 1995;96:2802-8.
127. Storlien LH, Oakes ND, Pan DA, Kusunoki M, Jenkins AB. Syndrome of insulin resistance in the rat-induced by diet and amelioration with benfluorex. **Diabetes** 1993;42:457-62.
128. Raheja BS, Sadikot SM, Phatak RB, Rao MB. Significance of the N-6/N-3 ratio for insulin action in diabetes. **Ann NY Acad Sci** 1993;683:258-71.
129. Hansen PA, Han DH, Marshall BA, Nolte LA, Chen MM, Mueckler M, et al. High Fat Diet Impairs Stimulation of Glucose Transport in Muscle. **J Biol Chem** 1998;273:26157-63.
130. Randle PJ, Hales CN, Garland PB, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. **Lancet** 1963;6:785-9.

131. Storlien LH, Jenkins AB, Chisholm DJ, Pascoe WS, Khouri S, Kraegen EW. Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats - relationship to muscle triglyceride and w-3 fatty acids in muscle phospholipid. **Diabetes** 1991;40:280-9.
132. Bryson JM, Cooney GJ, Wensley VR, Phuyal JL, Hew M, Denyer GS, et al. High-fat feeding alters the response of rat PDH complex to acute changes in glucose and insulin. **Am J Physiol** 1995;268:752-7.
133. Zierath JR, Houseknecht KL, Gnudi L, Kahn, BB. High-fat feeding impairs insulin-stimulated GLUT-4 recruitment via an early insulin-signaling defect. **Diabetes** 1997;46:215-23.
134. Zierath JR. *In vitro* studies of human skeletal muscle: Hormonal and metabolic regulation of glucose transport. **Acta Physiol Scand** 1995;155:626.
135. Lancha Jr AH. Atividade física, suplementação nutricional de aminoácidos e resistência periférica à insulina. **Rev Paul Educ Fis** 1996;10:68-75.
136. Lancha Jr AH. **Efeito da suplementação de aminoácidos (aspartato e asparagina) sobre o transporte de glicose em músculo esquelético de ratos.** São Paulo, 1997. [Tese de Livre-Docência - Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo].
137. Newsholme EA, Leech AR. **Biochemistry for the medical sciences.** New York: John Wiley, 1988.
138. Lancha Jr AH. **Papel da geração de oxaloacetato no exercício físico moderado em ratos: consequência da suplementação de aspartato e asparagina.** São Paulo, 1993. [Tese de Doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo].
139. Lancha Jr AH, Recco MB, Curi R. Pyruvate carboxylase activity in the heart and skeletal muscles of the rat. Evidence for a stimulating effect of exercise. **Biochem Mol Biol Int** 1994;32:483-9.
140. Lancha Jr AH, Recco MB, Abdalla DSP, Curi R. Effect of aspartate, asparagine and carnitina supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. **Physiol Behav** 1995;57:367-71.
141. Hood DA, Terjung RL. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. **Sports Med** 1990;9:23-35.
142. Parry-Billings M, Newsholme EA. The possible role of glutamine substrate cycles in skeletal muscle. **Biochem J** 1991;279:327-8.
143. Robinson KA, Sens DA, Buse MG. Pre-exposure to glucosamine induces insulin resistance of glucose transport and glycogen synthesis in isolated rat skeletal muscles. **Diabetes** 1993;42:1333-46.
144. Buse MG, Robinson KA, Marshall BA, Hresko RC, Mueckler MM. Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles. **Am J Physiol** 2002;283:241-50.
145. Traxinger RR, Marshall SL. Coordinated regulation of Glutamine: Fructose-6-phosphate amidotransferase activity by insulin, glucose, and glutamine. **J Biol Chem** 1991;266:10148-54.
146. Traxinger RR, Marshall S. Role of amino acids in modulating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. **J Biol Chem** 1989;264:20910-6.
147. Marshall S, Garvey WT, Traxinger RR. New insights into the metabolic regulation of insulin action and insulin resistance: role of glucose and amino acids. **FASEB J** 1991;5:3031-6.
148. Yki-Järvinen H, Virkamäki A, Daniels MC, McClain D, Gottschalk WK. Insulin and glucosamine infusions increase O-linked N-acetyl-glucosamine in skeletal muscle proteins *in vivo*. **Metabolism** 1998;47:449-55.
149. Solini A, Bonora E, Bonadonna R, Castellino P, Defronzo RA. Protein Metabolism in Human Obesity: Relationship with Glucose and Lipid Metabolism and with Visceral Adipose Tissue. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82:2552-8.
150. Welle S, Barnard RR, Statt M, Amatruda JM. Increased protein turnover in obese women. **Metabolism** 1992;41:1028-34.
151. Welle S, Statt M, Barnard R, Amatruda JM. Differential effect of insulin on whole-body proteolysis and glucose metabolism in normal-weight, obese, and reduced-obese women. **Metabolism** 1994;43:441-5.
152. Lancha Jr AH, Santos MF, Palanch AC, Curi R. Supplementation of aspartate, asparagine and carnitine in the diet causes marked changes in the ultra structure of soleus muscle. **J Submicrosc Cytol Pathol** 1997;29:405-8.
153. Lancha Jr AH, Han DH, Hansen PA, Holloszy JO. Effect of aspartate and asparagine supplementation in the glucose transport activity in epitrochlearis muscle. **Med Sci Sports Exerc** 1995;27:146.
154. Lancha Jr AH. Proteína. In: Lancha Jr AH, editor. **Nutrição e metabolismo aplicado à atividade motora.** São Paulo: Ed. Atheneu, 2002:13-35.
155. Costa AS, Marquezi ML, Sawada LA, Pereira LO, Costa Rosa LFBP, Lancha Jr AH. Effects of Aspartate and Asparagine Supplementation on The Glucose Uptake in the Soleus Muscle of Trained Rates. **Med Sci Sports Exerc** 1998;30:156.
156. Costa AS, Sawada LA, Pereira LO, Marquezi ML, Lancha Jr AH. Effects of aspartate and asparagine supplementation and endurance exercise on the glucose tolerance in rats. **Med Sci Sports Exerc** 1999;31:163.
157. Costa AS, Marquezi ML, Roschel HA, Sawada LA, Pereira LO, Lancha Jr AH. Effects of chronic aspartate and asparagine supplementation on insulin resistance in rats submitted to endurance training. **Can J Appl Physiol** 2001;26:253.
158. Scheen AJ, Paquot N, Lefèbvre PJ. Glucotoxicity and lipotoxicity, two implicated accomplices in the vicious circle of type 2 diabetes. **Rev Med Liege** 1999;54:535-8.
159. Leibowitz G, Yuli M, Donath MY, Nesher R, Melloul D, Cerasi E, et al. Beta-cell glucotoxicity in the Psammomys obesus model of type 2 diabetes. **Diabetes** 2001;50:113-7.
160. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. **Endocr Rev** 1992;13:415-31.
161. Festing MFW. The inheritance of obesity in animal models of obesity. In: Festing MFW, editor. **Animal models of obesity.** London: Oxford University Press, 1979:15-37.
162. Robinson SW, Dinulescu DM, Cone RD. Genetic models of obesity and energy balance in the mouse. **Ann Rev Genet** 2000;34:687-745.

163. York DA. Genetic models of animal obesity. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. **Obesity**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992:233-40.
164. James WPT, Dauncey MJ, Jung RT, Shetty PS, Trayhurn P. Comparisons of genetic models of obesity in animals with obesity in man. In: Festing MFW, editors. **Animal models of obesity**. London: Oxford University Press, 1979:221-35.
165. Dengel DR, Hagberg JM, Pratley RE, Rogus EM, Goldberg AP. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. **Metabolism** 1998;47:1075-82.
166. Keys A, Aravanis C, Van Buchem FSP, Blackburn HW, Buzina R, Djordjevic BS. The diet and all-causes death rate in the seven-country study. **Lancet** 1981;11:58-61.
167. Miller DS. Non-genetic models of obesity. In: Festing MFW, editor. **Animal models of obesity**. London: Oxford University Press, 1979:131-40.
168. Inque S. Animal models of obesity: hypothalamic lesions. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. **Obesity**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992:266-77.
169. Morrison SD. The hypothalamic syndrome in rats. **Fed Proc** 1977;36:139-42.
170. Sclafani A, Springer D, Kluge L. Effect of quinine adulteration on the food intake and body weight of obese and non-obese hypothalamic hyperphagic rats. **Physiol Behav** 1976;16:631-40.
171. Sclafani A. Dietary obesity models. In: Björntorp P, Brodoff BN, editors. **Obesity**. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1992:241-8.
172. Acheson KJ, Flatt JP, Jéquier E. Glycogen synthesis versus lipogenesis after a 500 gram carbohydrate meal in man. **Metabolism** 1982;31:1234-40.
173. Moore BJ. The cafeteria diet - an inappropriate tool for studies of thermogenesis. **J Nutr** 1987;117:227-31.
174. Moore BJ. Reply to the letter of Dr. Argilés. **J Nutr** 1988;118:1594.
175. Rothwell NJ, Stock MJ. The cafeteria diet as a tool for studies of thermogenesis. **J Nutr** 1988;118:925-8.
176. Argilés JM. The rise and fall of the cafeteria diet: some observations. **J Nutr** 1988;118:1593-4.
177. Pereira LO, Marquezi LM, Sawada LA, Francisci RP, Klopfer M, Freitas CS, et al. Estudo da intolerância à glicose em ratos obesos a partir de dieta rica em lipídeo. In: **V Congresso da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo, 1999c:71.
178. Pereira LO. **Protocolo de indução de obesidade em ratas a partir do perfil de ingestão alimentar de mulheres obesas brasileiras**. Campinas, 2002. [Dissertação de Mestrado - Instituto de Biologia da Universidade Estadual Campinas].
179. Francisci RP. **Dieta hiperlipídica e frequência de ingestão alimentar: efeitos sobre as reservas lipídicas e a tolerância à glicose em ratos**. Campinas, 2002. [Dissertação de Mestrado - Instituto de Biologia da Universidade Estadual Campinas].

**Endereço para correspondência:**

Luciana O. Pereira  
Av. Angélica 736, apto 43  
01228-000 São Paulo, SP  
e.mail: loquendo@usp.br