



renorbio
rede nordeste de biotecnologia

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
REDE NORDESTE DE BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

DIANA VALESCA CARVALHO

**ESTUDO DE FIBRAS DO BAGAÇO DE CAJU (*Anacardium occidentale* L.) NO
METABOLISMO NORMAL E NA OBESIDADE EM CAMUNDONGOS**

FORTALEZA

2018

DIANA VALESCA CARVALHO

ESTUDO DE FIBRAS DO BAGAÇO DE CAJU (*Anacardium occidentale* L.) NO
METABOLISMO NORMAL E NA OBESIDADE EM CAMUNDONGOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia/Renorbio da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Recursos Naturais.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Izabel Gallão.
Coorientador: Prof. Dr. Edy Sousa de Brito.

FORTALEZA

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C322e Carvalho, Diana Valesca.

Estudo de fibras do bagaço de caju (*Anacardium occidentale* L.) no metabolismo normal e na obesidade em camundongos / Diana Valesca Carvalho. – 2018.
135 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Rede Nordeste de Biotecnologia), Fortaleza, 2018.

Orientação: Profa. Dra. Maria Izabel Gallão.

Coorientação: Prof. Dr. Edy Sousa de Brito.

1. *Anacardium occidentale*. 2. Fibra dietética. 3. Obesidade. 4. RMN. 5. AGCC. I. Título.

CDD 660.6

DIANA VALESCA CARVALHO

ESTUDO DE FIBRAS DO BAGAÇO DE CAJU (*Anacardium occidentale* L.) NO
METABOLISMO NORMAL E NA OBESIDADE EM CAMUNDONGOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia/Renorbio da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de doutor em Biotecnologia. Área de concentração: Recursos Naturais.

Aprovada em: __/__/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa Dra. Maria Izabel Gallão (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. Edy Sousa de Brito (Co-orientador)
Embrapa Agroindústria Tropical

Profa. Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Dra. Ana Paula Dionísio
Embrapa Agroindústria Tropical

Profa. Dra. Flávia Almeida Santos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Jorge Mancini Filho
Universidade de São Paulo (USP)

Aos meus pais, Olavo (*in memoriam*) e Helena
que me ensinaram a garra e a perseverança.
Aos tesouros da minha vida, Isabela e Daniel e
meu esposo Fernando, pelo amor
incondicional.

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar presente em todos os momentos, tornando possível realizações importantes na minha vida. Obrigada Senhor.

Ao INCT/CNPq de Frutos Tropicais pelo apoio financeiro durante toda a pesquisa.

À professora Dra. Maria Izabel Gallão, pela orientação com dedicação, competência, compreensão e apoio em todos os momentos.

Ao pesquisador da Embrapa Dr. Edy Sousa de Brito pela confiança depositada, pelo apoio, pelos sábios ensinamentos e, acima de tudo, simplicidade, humildade, paciência e ética. Seus ensinamentos me fizeram crescer na ciência e me deram autonomia para a realização dessa pesquisa. Admiro muito seu trabalho como pesquisador. Muito grata!

À professora Dra. Flávia Almeida Santos pelos ensinamentos, pela parceria e pelo apoio estrutural, durante a realização da pesquisa.

À Empresa Brasileira de Pesquisa Agroindústria tropical (EMBRAPA) pela estrutura física, especialmente ao Laboratório Multiusuário de Química de Produtos Naturais (LMQPN) e ao Laboratório de Processamentos de Frutos.

À Universidade Federal do Ceará (UFC) pela estrutura física, especialmente ao Laboratório de Produtos Naturais (LPN), coordenado pela professora Dra Flávia Almeida Santos e ao Laboratório de Farmacotécnica, coordenado pelo professor Dr. Said Gonçalves Cruz Fonseca.

Aos colegas professores do Departamento de Economia Doméstica e do Curso de Bacharelado em Gastronomia pelo apoio para realização deste trabalho. Às técnicas dos laboratórios da Gastronomia: Teresa, Liana e Regina pela valiosa contribuição nas disciplinas, no momento de finalização deste trabalho.

À empresa Natvita pela concessão do bagaço de caju.

Aos professores participantes da banca examinadora Dra. Ana Cristina de Oliveira Monteiro Moreira, Dra. Flavia Almeida Santos, Dra. Ana Paula Dionísio, Dr. Jorge Mancini Filho pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos colegas do LPN Dra. Ana Flávia Seraine, Renan Pereira de Lima, Agueina Rocha de Moraes, Tuelly Bandeira, Paulo Iury G. Nunes, Luri Sasahara, Gabrielle de Paula, Amanda, Mirela, Patrícia, Karina, Rose Anny e Bruno Ripardo pelo apoio e colaboração durante a pesquisa e pela amizade construída, meu carinho especial. Agradecimento especial

ao Renan Lima, que me acompanhou como voluntário nesta jornada desde o início da pesquisa com muita dedicação e entusiasmo.

Ao apoio técnico do Laboratório Multiusuário de Química de Produtos Naturais (LMQPN), especialmente Dra. Tigressa Helena Soares Rodrigues, Dra. Lorena Mara A. Silva, Dr. Paulo Ricelli e ao pesquisador Dr Elenilson G. Alves Filho pelo apoio e colaboração durante a pesquisa, dedicação e paciência nos ensinamentos. Aos pesquisadores do LMQPN Dr. Kirley Marques Canuto e Dr. Guilherme Julião Zocolo. Aos bolsistas e colegas do LMQPN pela colaboração e apoio.

À veterinária, Dra Gabriela Mariângela, do biotério do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da UFC pelo tempo despendido ao treinamento de manipulação de animais de laboratório. Ao designer gráfico Tiago Carvalho Miranda pela edição das figuras.

Às colegas de turma Marília de Freitas Cabral, Izabel Letícia C. Ramalho e Séfura Moura pela amizade e apoio.

À minha família, minha grande equipe, pelo apoio logístico e emocional, pelo companheirismo, paciência e dedicação, pelos conselhos e pelo ombro amigo, especialmente a meu esposo Fernando, minha mãe Helena e minha sogra Irles. E aos meus grandes tesouros, Isabela e Daniel, que me ensinam, a cada dia, ser melhor como pessoa, mãe, mulher e profissional.

“A índole natural da ciência é a
longanimidade.”

Machado de Assis. Conto “O Alienista”

RESUMO

A ingestão de fibra dietética desempenha importante papel na prevenção da obesidade e distúrbios metabólicos associados. Este trabalho tem como objetivo avaliar a influência de fibras do bagaço do caju no metabolismo normal e na obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos. O bagaço de caju foi obtido após a extração do suco de caju submetido a tratamento de lavagem, em seguida, congelado, liofilizado e moído, obtendo-se a fibra de caju integral (FcI). Parte dessa fibra foi submetida à extração com hexano e metanol, resultando na fibra de caju sem metabólitos de baixo peso molecular (FcSM). As duas fibras foram utilizadas na ração de camundongos normais na proporção de 10% durante 15 semanas para avaliação do efeito sobre o metabolismo de camundongos *Swiss* machos. Após o tratamento, foram realizadas análises sanguíneas de glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, uréia, enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina transaminase (ALT). Realizou-se também análise histológica do fígado, malondialdeído (MDA) e grupos sulfidrilas não protéico (NP-SH) hepáticos, além de dosagens hormonais de insulina, leptina e grelina. Camundongos do grupo FcSM aumentaram significativamente a ingestão de água, reduziram a glicemia, a insulinemia, ALT e a concentração plasmática de grelina. Já a FcI promoveu adiposidade abdominal, hiperlipidemia (colesterol total, LDL e triglicerídeos), hiperleptinemia, além de aumentar as concentrações plasmáticas de AST. Na obesidade induzida por dieta hiperlipídica, somente a FcSM foi avaliada por apresentar efeitos positivos no metabolismo normal. Nesse momento, os camundongos foram submetidos a uma dieta normal (ND), dieta hiperlipídica (HFD) ou dieta hiperlipídica suplementada com 10% de FcSM (HFD-FcSM). Após 15 semanas, foram medidos o peso corporal, gordura abdominal, glicose sérica, perfil lipídico, insulina, hormônios da saciedade leptina e grelina, enzimas digestivas amilase e lipase, análise de AST e ALT, MDA e NP-SH hepáticos, análise histológica hepática, mediadores inflamatórios TNF- α , IL-6 e adiponectina. Adicionalmente, realizou-se análise metabolômica baseada em ressonância magnética nuclear (RMN) no soro e nas fezes dos animais. Verificou-se que a FcSM exerceu efeito antiobesidade preventivo, reduzindo o peso corporal, a gordura abdominal, a glicemia, a insulinemia, os triglicerídeos séricos e a esteatose hepática. A fibra modulou a secreção de hormônios da saciedade, a secreção de enzimas digestivas e as citocinas envolvidas no processo inflamatório. Além disso, a RMN mostrou provável efeito prebiótico da FcSM com produção de ácidos propiônico e butírico verificado nas fezes e do ácido acético no soro dos animais. Conclui-se que no metabolismo normal, a FcI aumentou a gordura abdominal e alterou o metabolismo dos lipídeos dos camundongos, enquanto a FcSM pode ser utilizada como um ingrediente funcional para elaboração de produtos alimentícios como parte integrante de uma alimentação saudável. Na obesidade, a FcSM preveniu o estado obeso através da modulação hormonal, enzimática e resposta inflamatória, além da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC).

Palavras-chave: *Anacardium occidentale*. Fibra dietética. Obesidade. RMN. AGCC.

ABSTRACT

The dietary fibers intake plays an important role in the prevention of obesity and associated metabolic disorders. This work aims to evaluate the influence of cashew bagasse fibers on normal metabolism and high fat diet-induced obesity in mice. Cashew bagasse was obtained after the extraction of cashew juice submitted to washing treatment, then frozen, lyophilized and ground, obtaining the integral cashew fiber (FcI). Part of this fiber was subjected to the extraction with hexane and methanol, resulting in cashew fiber without low molecular weight metabolites (FcSM). In the normal metabolism, the two fibers obtained were used in the ration of normal mice in the proportion of 10% for 15 weeks. After treatment, blood glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, urea, liver enzymes aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were analyzed. Histological analyses of the liver, Malondialdehyde (MDA) and non-protein sulfhydryl groups (NP-SH), as well as hormonal dosages of insulin, leptin and ghrelin were also performed. Mice from the FcSM group significantly increased water intake, reduced glycemia, insulinemia, ALT and plasma ghrelin concentration. FcI promoted abdominal adiposity, hyperlipidemia (total cholesterol, LDL and triglycerides), hyperleptinemia, in addition to increasing plasma concentrations of AST. In obesity, only FcSM was evaluated for having positive effects on normal metabolism. The mice were submitted to a normal diet (ND), a high fat diet (HFD) or a high fat diet supplemented with 10% FcSM (HFD-FcSM). After 15 weeks, measures of body weight, abdominal fat, serum glucose, lipid profile, insulin, leptin and ghrelin satiety hormones, amylase and lipase digestive enzymes, AST and ALT, hepatic tissue analysis, inflammatory mediators TNF- α , IL-6 and adiponectin. In addition, metabolomic analysis was performed based on nuclear magnetic resonance (NMR) in the serum and feces of the animals. It was verified that FcSM exerted preventive antiobesity effect, reducing body weight, abdominal fat, glycemia, insulinemia, serum triglycerides and hepatic steatosis. Fiber modulated the secretion of satiety hormones, the secretion of digestive enzymes and the cytokines involved in the inflammatory process. In addition, NMR showed a probable prebiotic effect of FcSM with production of propionic and butyric acids in feces and acetic acid in the serum of animals. It is concluded that in normal metabolism, FcI increased abdominal fat and altered the lipid metabolism of mice, whereas FcSM can be used as a functional ingredient for the preparation of food products as an integral part of a healthy eating. In obesity, FcSM prevented the obese state through hormonal modulation, enzymatic and inflammatory response, as well as the production of short chain fatty acids (SFCA).

Keywords: *Anacardium occidentale*. Dietary fiber. Obesity. NMR. SFCA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) no Brasil por capital no ano de 2016.....	19
Figura 2 - Diferenças na função do tecido adiposo e distribuição de gordura corporal entre obeso metabolicamente saudável (MHO) e obeso metabolicamente não saudável	23
Figura 3 - Fatores envolvidos na regulação do peso corporal	26
Figura 4 - Interações entre as vias hormonais e neurais que regulam o balanço energético.....	28
Figura 5 - Localização do tecido adiposo marrom e tecido adiposo branco no organismo humano adulto.....	29
Figura 6 - Efeitos da leptina no metabolismo da glicose e lipídeos	32
Figura 7 - Representação esquemática do desenvolvimento de resistência à leptina.....	34
Figura 8 - Alterações funcionais e de composição da microbiota intestinal saudável versus a microbiota obeso.....	61
Figura 9 - Modelo proposto pelo qual a ingestão de dieta hiperlipídica levará a hiperfagia e obesidade	63
Figura 10 - A produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) estimula mecanismos hormonais e neurais que suprimem o apetite e a ingestão energética	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores específicos de circunferência abdominal de acordo com a etnia.....	22
Tabela 2 - Resumo dos efeitos da fibra dietética no metabolismo normal e na obesidade em modelo experimental.....	58
Tabela 3 - Caracterização físico-química do bagaço de caju (g/100g de amostra seca).....	68
Tabela 4 - Composição de ácidos graxos do bagaço de caju.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira de Obesidade
AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AgRP	Agouti
AMPK	Adenosina Monofosfato
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aP2	Proteína Ligadora de Ácidos Graxos
ARC	Núcleo Arqueado
ASAT	Tecido Adiposo Subcutâneo Abdominal
BAT	Tecido Adiposo Marrom
BDNF	Fator Neutrófico Derivado do Cérebro
CA	Circunferência Abdominal
CART	Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina
CRH	Hormônio Liberador da Corticotrofina
CTRP	Proteínas Relacionadas ao factor 1q/TNF do Complemento
DAC	Doença do Aparelho Circulatório
DALYs	Anos de Vida Perdidos
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
EMPARN	Empresa de Pesquisa Agropecuária do Rio Grande do Norte
FcI	Fibra de caju Integral
FcSM	Fibra de caju Sem Compostos de Baixo Peso Molecular
FFAR2	Receptor de Ácidos Graxos Livres 2
FOS	Frutooligossacarídeo
FSAT	Tecido Adiposo Subcutâneo Femoral
FTO	Gene Associado à Obesidade
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
GLUT-4	Transportador de Glicose tipo 4
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HFD	Dieta Elevada em Gordura
HL	Hipotálamo Lateral
HSL	Lipase Hormônio Sensível
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de Massa Corporal
IR-PTK	Receptor de Insulina
LCD	Dieta com Baixa Caloria
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MCH	Hormônio Concentrador de Melanina
MHO	Obesidade Metabolicamente Saudável
MUH-NW	Peso Normal e Metabolicamente Não Saudável
NPV	Núcleo Paraventricular
NPY	Neuropeptídeo Y
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
POMC	Próopiomelanocortina
PPAR γ	Proliferador de Peroxissoma
RCQ	Relação Cintura Quadril
SCFA	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
SM	Síndrome Metabólica
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
TG	Triglicerídeos
TJ	Proteínas da Junção Comunicante
TLR4	receptor <i>Toll-like 4</i>
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral - alfa
TRH	Tireotrofina
TZDs	Tiazolidinedionas
VAT	Tecido Adiposo Visceral
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLCD	Dieta de Muito baixa Caloria
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
WAT	Tecido Adiposo Branco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	Obesidade	18
2.1.1	<i>Prevalência mundial e no Brasil</i>	18
2.1.2	<i>Sobrepeso e obesidade: diagnóstico</i>	20
2.1.3	<i>Fatores envolvidos na regulação do peso corporal</i>	25
2.1.3.1	<i>Fatores homeostáticos</i>	26
2.1.3.1.1	Papel do tecido adiposo	28
2.1.3.1.2	Papel do trato digestório	36
2.1.3.2	<i>Fatores ambientais e comportamentais</i>	40
2.1.3.2.1	Componentes dietéticos	42
2.1.3.3	<i>Fatores genéticos</i>	44
2.1.4	<i>Tratamento da obesidade</i>	46
2.1.4.1	Tratamento nutricional.....	46
2.1.4.2	Atividade física.....	51
2.1.4.3	Tratamento farmacológico.....	52
2.1.5	<i>Efeitos fisiológicos e nutricionais da fibra dietética e sua relação com a obesidade</i>	53
2.1.5.1	Fibra dietética, microbiota intestinal e obesidade.....	60
2.2	Caju	66
2.2.1	<i>Bagaço de caju</i>	67
3	OBJETIVOS	71
3.1	Objetivo Geral	71
3.2	Objetivos específicos	71
4	ARTIGO 1 - Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (<i>Anacardium occidentale L.</i>) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice – Publicado na revista <i>Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre</i>	72
5	ARTIGO 2 - Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: a NMR metabolomic evaluation – Submetido à revista <i>Scientific Reports</i>	74
6	CONCLUSÃO	116
	REFERÊNCIAS	118

1 INTRODUÇÃO

O excesso de peso e a obesidade continuam a ser importante desafio de saúde mundial e fator de risco para um conjunto crescente de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, esteatose hepática e muitos tipos de câncer, entre outras condições comórbidas (KUSHNER; KAHAN, 2018). Anteriormente considerado um problema de país de alta renda, agora atinge também os países de baixa e média renda, particularmente em ambientes urbanos, como resultado da modificação dos padrões alimentares e de atividade física (“WHO | Obesity and overweight”, 2017). A ingestão em longo prazo de uma dieta rica em gordura saturada e açúcares tem sido considerada uma das causas da obesidade e das doenças crônicas, estando associada aos distúrbios metabólicos, como hiperglicemia, resistência à insulina, níveis elevados de lipídeos teciduais, inflamação crônica e à hiperleptinemia (MORRISON et al., 2009; VINCENT; TAYLOR, 2006). Também, tem sido relatado que as interações da microbiota intestinal com a ingestão de dietas hiperlipídicas são particularmente importantes para obesidade e doenças metabólicas associadas. Dietas hiperlipídicas provocam alterações na microbiota intestinal que contribuem com os distúrbios metabólicos e com a inflamação crônica observada na obesidade (LIN et al., 2016).

O aumento da adiposidade provoca preocupações sobre as consequências para a saúde, constituindo-se como fator de risco modificável de morbidade e mortalidade (STENHOLM et al., 2016). Dados da *Global Burden of Disease* (GDB) revelam que, em 2015, o índice de massa corporal (IMC) elevado contribuiu para 4 milhões de mortes no mundo, o que representou 7,1% de todas as mortes. As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte e de Anos de Vida Perdidos Ajustados por Incapacidade (DALYs) relacionados com a elevação do IMC, seguido das doenças renais crônicas (COLLABORATORS, 2017). Este comportamento global se observa também no Brasil. Dados do Ministério da Saúde indicam que as doenças crônicas respondem por 72% dos óbitos no Brasil. De acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), 28,2% de todos os óbitos em 2012 tiveram sua causa básica classificada como devida a doenças do aparelho circulatório (DAC). Desses óbitos por DAC, 31,1% ocorreram por doença isquêmica do coração, 30,1% por doenças cerebrovasculares e 13,6% por doenças hipertensivas (BRASIL, 2015).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera que a obesidade é consequência do aumento da ingestão de alimentos com densidade energética elevada, ricos

em gordura e um aumento da inatividade física devido à natureza sedentária de muitas formas de trabalho, mudança de modos de transporte e crescente urbanização. As mudanças nos padrões de atividade física são muitas vezes o resultado de mudanças ambientais e sociais associadas ao desenvolvimento e falta de políticas de apoio em setores como saúde, agricultura, transportes, planejamento urbano, ambiente, processamento de alimentos, distribuição, marketing e educação (“WHO | Obesity and overweight”, 2017).

No Brasil, a prevalência de obesidade e sobrepeso aumentou como resultado da mudança do estilo de vida do brasileiro e do padrão alimentar tradicional, com base no consumo de grãos e cereais, que aos poucos está sendo substituído por um padrão alimentar com grandes quantidades de alimentos de origem animal, gorduras, açúcares, sal, alimentos industrializados e relativamente pouca quantidade de carboidratos complexos e fibras, associado ao menor gasto energético diário devido à redução da atividade física (BRASIL, 2008).

O papel dos componentes dietéticos na promoção da saúde tem merecido considerável atenção na prevenção de doenças crônicas associadas à alimentação. Dentre eles, destacam-se as fibras dietéticas que atuam de maneira positiva no tratamento da obesidade, na redução da gordura visceral e dos lipídeos sanguíneos (ZHANG; FU; QIN, 2016), na resposta pós-prandial da insulina e glicose, na modulação da resposta inflamatória, além da atuação como substratos fermentáveis na modificação da microbiota intestinal (HAN et al., 2017). Dentre os mecanismos que estão associados aos efeitos positivos da fibra na obesidade podemos citar a produção de ácidos graxos de cadeia curta, principalmente acetato e propionato, formados como resultado da fermentação da fibra dietética no intestino (WEITKUNAT et al., 2017), a modulação da secreção dos hormônios da saciedade (como grelina, peptídeo YY e leptina), modulação de citocinas envolvidas no processo inflamatório (TNF- α , IL-6, adiponectina), diminuição da absorção de carboidratos e gorduras e aumento do gasto energético (HAN et al., 2017; SÁNCHEZ; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012; ZHANG et al., 2016).

Tem sido elevada a quantidade de estudos que relacionam os efeitos positivos da fibra dietética na obesidade e em suas condições comórbidas em humanos e animais (ADAM et al., 2015, 2016; CHEN et al., 2017; LIU et al., 2016; NIE et al., 2017; SALAZAR et al., 2015; SARMA et al., 2017). No entanto, a maioria dos trabalhos tem dado ênfase às fibras alimentares solúveis e em menor quantidade às fibras insolúveis. Estudos questionam a atribuição dada aos efeitos benéficos do consumo de fibras às propriedades viscosas e de formação de gel da fibra solúvel ou que são partilhados por fibra solúvel e insolúvel e

evidenciam efeitos positivos da fibra insolúvel em modelo experimental de obesidade (CHANG et al., 2017; ISKEN et al., 2010).

Uma fonte alternativa e relativamente pouco estudada de fibra dietética insolúvel é o bagaço de frutas, que é um subproduto da produção de sucos, rico em fibras, mas que é geralmente descartado no meio ambiente (JURGOŃSKI et al., 2016). Dentre as frutas com elevado potencial de utilização como fonte de fibra dietética insolúvel, destaca-se o caju (*Anacardium occidentale L*), pela sua riqueza em nutrientes e importância sócio-econômica para a região nordeste do Brasil, devido o tamanho da área plantada, a produção e exportação de castanha e a quantidade de empregos gerado (OLIVEIRA; IPIRANGA, 2009).

Apesar da valorização da castanha, o pedúnculo do caju é pouco aproveitado. O boletim de pesquisa e desenvolvimento publicado pela Empresa de Pesquisa Agropecuária do Rio Grande do Norte (EMPARN) no ano de 2010 indicou que, apesar do elevado valor nutricional do pedúnculo de caju, rico em ácido ascórbico, cálcio, fósforo, fibras e outros nutrientes e de sua potencialidade como matéria-prima para diversos produtos, o seu aproveitamento é insignificante em relação à quantidade de matéria-prima potencialmente disponível. Ainda segundo o boletim, foram desperdiçados no ano de 2010 no Nordeste mais de 1,5 milhão de toneladas do pedúnculo do caju, representando 75% das 2,5 milhões de toneladas produzidas no Brasil (HOLANDA et al., 2010). Estima-se que 10 a 15 toneladas de pedúnculo de caju são produzidas como co-produto para cada tonelada de castanha de caju (TALASILIA; SHAIK, 2015), das quais 65- 80% do suco é recuperado resultando em 2 a 4 toneladas de bagaço de caju (DAS; ARORA, 2017). Esse bagaço apresenta elevada riqueza em nutrientes, pois possui elevado teor de fibras, além de açúcares, vitaminas, sais minerais e outros compostos com propriedades funcionais.

Estudos com o bagaço de caju evidenciam a riqueza em nutrientes deste resíduo agroindustrial. O caju apresenta alto teor de fibra dietética com predominância de fibra insolúvel na sua constituição. Além disso, o caju contém polifenóis extraíveis e uma grande quantidade de taninos condensados não extraíveis associados à fibra dietética, ambos conferindo uma elevada capacidade antioxidante (RUFINO et al., 2010). Siqueira (2013) avaliou a influência da extração de compostos fenólicos no bagaço de caju e verificou que a extração com metanol extraiu fenólicos e flavonol, tornando as matrizes insolúveis das fibras mais disponíveis para a interação sólido-líquido, aumentando sua capacidade antioxidante, podendo ser considerada como ingrediente funcional para elaboração de alimentos com efeitos positivos na saúde (SIQUEIRA, 2013).

Nesse contexto, vislumbramos o potencial da fibra de bagaço de caju na prevenção da obesidade e de suas alterações metabólicas. Portanto, essa pesquisa objetivou avaliar a influência de fibras de bagaço de caju em duas situações metabólicas distintas: no metabolismo normal e na obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos. A avaliação foi realizada em momentos diferentes; primeiramente, no metabolismo normal, avaliamos a fibra de bagaço de caju na sua forma integral, a qual denominamos Fibra de caju Integral (FcI) e a fibra após ser submetida ao processo de extração de metabólitos de baixo peso molecular (extração de ácidos graxos, ceras, pigmentos, açúcares e compostos fenólicos), a qual denominamos de Fibra de caju Sem Metabólitos de baixo peso molecular (FcSM); em um segundo momento, investigamos o efeito antiobesidade preventivo da FcSM em modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos, incluindo uma abordagem metabolômica. Na obesidade, somente a FcSM foi avaliada por ter apresentado resultados positivos no metabolismo dos animais normais.

Assim, este trabalho aborda em sua revisão bibliográfica aspectos relacionados à obesidade e aos efeitos fisiológicos da fibra dietética e sua relação com a obesidade. Os artigos 1 e 2 se referem às avaliações de fibras de caju no metabolismo normal e na obesidade. De forma mais específica, o artigo 1, publicado na revista *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre* com o título: “*Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (Anacardium occidentale L.) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice*” avalia o efeito da FcI e da FcSM no metabolismo normal em camundongos e o artigo 2, submetido à revista *Scientific Reports* com o título: “*Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: a NMR metabolomic evaluation*” avalia o efeito antiobesidade preventivo da FcSM em modelo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos realizando uma abordagem metabolômica. No final das seções, encontra-se a conclusão geral do estudo com os principais efeitos de fibras de caju no metabolismo normal e na obesidade e perspectiva futura de pesquisa.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Obesidade

2.1.1 Prevalência mundial e no Brasil

Em todo o mundo, a prevalência da obesidade quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos (39%) com 18 anos ou mais estavam acima do peso. Destes, 650 milhões (13%) estavam obesos. Enquanto mais de 340 milhões de crianças e adolescentes de 5 a 19 anos tinham sobrepeso ou obesidade em 2016 (“WHO | Obesity and overweight”, 2017). As regiões com maior prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos no ano de 2016 foram, respectivamente, as Américas (63,4%, 29%), seguido da Europa (62,3%, 25,3%) e do Mediterrâneo Oriental (46,5%, 19,5%), enquanto o Sudeste da Ásia apresentaram os menores índices de prevalência (21,5%, 4,6%) (“GHO | By category | Overweight / Obesity”, 2017).

No Brasil, o excesso de peso e a obesidade seguem o mesmo cenário mundial. Dados do Ministério da Saúde através da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (BRASIL, 2017) revelaram que o excesso de peso cresceu 26,3% em dez anos, passando de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016, com maior prevalência em homens (57,7%) contra 50,5% nas mulheres. Já a obesidade cresceu 60% em dez anos, de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016, sendo a frequência semelhante entre os sexos. A cidade de Rio Branco (AC) tem a maior prevalência de excesso de peso (60,6%) e Palmas (TO), a menor (47,7%), enquanto Fortaleza (CE) apresenta prevalência de 56,5%. Esse estudo realizou 53.210 entrevistas com adultos com mais de 18 anos residentes nas capitais dos 26 estados do Brasil e Distrito Federal. As entrevistas foram realizadas por inquérito telefônico entre fevereiro e dezembro de 2016. Já a Organização Mundial da Saúde (OMS) revelam índices mais elevados de excesso de peso e obesidade na população brasileira, com prevalência de 56,9% e 22,3%, respectivamente (“GHO | By category | Overweight / Obesity”, 2017). Também é preocupante a massa de gordura abdominal, que pela primeira vez foi medida por uma pesquisa no Brasil indicando que mais da metade das mulheres (52,1%) apresentaram prevalência superior de obesidade abdominal segundo parâmetros da OMS (IBGE, 2014).

O aumento contínuo da obesidade no Brasil e no mundo pode significar sérios

problemas relativos aos custos sociais para indivíduos e serviços de saúde. O impacto econômico global dessa enfermidade é estimado em aproximadamente US \$ 2 trilhões, ou 2,8% do Produto Interno Bruto (PIB) global. Entre as fontes de custo, a perda de produtividade é a mais significativa, representando quase 70% do custo total global da obesidade (KUSHNER; KAHAN, 2018). No Brasil, os custos diretos atribuíveis à obesidade no ano de 2011 totalizaram US \$ 269,6 milhões (1,86% de todas as despesas com cuidados de saúde de média e alta complexidade). Se a epidemia atual da obesidade não for revertida, a prevalência de obesidade no Brasil aumentará gradualmente nos próximos anos, bem como seus custos, tendo sérias implicações para a sustentabilidade financeira do sistema de saúde pública brasileiro (DE OLIVEIRA; SANTOS; DA SILVA, 2015). No entanto, uma intervenção eficaz para diminuir a obesidade em apenas 1% reduzirá substancialmente a carga de obesidade e terá um efeito significativo nas despesas de cuidados de saúde (RTVELADZE et al., 2013).

Figura 1 – Prevalência de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) no Brasil por capital no ano de 2016.



Fonte: Adaptado de Vigitel (2017)

Para o enfrentamento desse cenário, é emergente a necessidade da ampliação de

ações intersetoriais que repercutam positivamente sobre os diversos determinantes da saúde e nutrição (BRASIL, 2014). O governo brasileiro realiza algumas ações: constrói campanha pela adoção de hábitos saudáveis através do “Saúde Brasil”; publicou em 2014 o “Guia Alimentar para a população brasileira” que estimula o consumo de alimentos *in natura* e ressalta a agricultura familiar e, em 2015, publicou o guia “Alimentos Regionais Brasileiros” resgatando o regionalismo e ressaltando nossa diversidade cultural, dentre outras ações (BRASIL, 2017). Também, a nível internacional, a OMS desenvolveu o "Plano de Ação Global para a Prevenção e o Controle das Doenças Não Transmissíveis 2013-2020", que visa cumprir os compromissos da Declaração Política das Nações Unidas sobre DCNT, aprovada pelos Chefes de Estado e de Governo em setembro de 2011. O "Plano de Ação Global" contribuirá para o progresso em 9 alvos globais de DCNT a serem atingidos até 2025, incluindo redução relativa de 25% na mortalidade prematura de DCNT até 2025 e uma parada no aumento da obesidade global para corresponder às taxas de 2010 (“WHO | Obesity and overweight”, 2017).

2.1.2 Sobrepeso e obesidade: diagnóstico

A obesidade tem sido definida como doença crônica associada ao excesso de gordura corporal (acúmulo de tecido adiposo localizado ou generalizado), com etiologia complexa e multifatorial, resultando da interação de estilo de vida, genes e fatores emocionais (MANCINI, 2015). A OMS define sobrepeso e obesidade como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que é prejudicial à saúde e classifica essas condições através do Índice de Massa Corporal (IMC) (“WHO | Obesity and overweight”, 2017).

O IMC é um índice simples definido como o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). O estado nutricional de adultos é classificado em sobrepeso quando o IMC apresenta-se igual ou acima de 25 kg/m^2 , já a obesidade é classificada com o IMC igual ou acima de 30 kg/m^2 (“WHO | Obesity and overweight”, 2017). A classificação isolada com a utilização do IMC é aceitável em estudos populacionais e recomendada pela OMS, mas não em avaliações individuais (COLLABORATION, 2016). Embora o IMC forneça a medida mais útil de sobrepeso e obesidade a nível populacional, ele não define exatamente o conteúdo corporal de gordura ou de massa magra. Mais importante, o IMC não caracteriza a distribuição da adiposidade corporal (MANCINI, 2015). A combinação de IMC com medidas da distribuição de gordura pode ajudar a resolver alguns problemas do uso do IMC isolado.

Dentre as medidas de distribuição de gordura corporal, a relação cintura quadril (RCQ) e a circunferência abdominal (CA) são medidas simples e de baixo custo, porém a CA reflete melhor o conteúdo de gordura visceral. A RCQ foi inicialmente a medida mais comum para avaliação da obesidade central, mas há aproximadamente 20 anos reconheceu-se que pode ser menos válida como medida relativa (ABESO, 2016; MANCINI, 2015). A CA tem recebido importante atenção na avaliação do risco cardiovascular pelo fato de ser forte preditora da quantidade de gordura visceral, a principal responsável pelo aparecimento de distúrbios metabólicos (GEARON et al., 2017; KOUUDA et al., 2017). Um exemplo disso é a síndrome metabólica (SM), um transtorno complexo que envolve achados clínicos constituídos por obesidade abdominal, glicose elevada, triglicérides elevados, níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e hipertensão arterial (SAMSON; GARBER, 2014). Estudo em pessoas obesas verificou que reduções relativas na CA estão associadas a melhorias nos componentes da síndrome metabólica, como pressão arterial, perfil lipídico e glicemia, independente do sexo (ROTHBERG et al., 2017).

Diferentes pontos de corte para circunferência abdominal já foram propostos. Os mais usados são os do NCEP-ATPIII (National Centers for Environmental Prediction – Adult Treatment Panel III) (NCEP, 2002), que definem maior risco de desenvolvimento de alterações metabólicas se a CA for maior que 102 cm no homem e maior ou igual a 88 cm na mulher; e o critério da Federação Internacional de Diabetes (IDF), estabelecido em 2006 (IDF, 2006). Os pontos de corte estabelecido pela IDF dependem da etnia e estão apresentados na tabela 1.

Mais recentemente, a relação circunferência abdominal-altura também tem sido utilizada como uma medida simples de avaliação da distribuição de gordura corporal e sua associação com distúrbios metabólicos (DELVARIANZADEH et al., 2017). Os estudos têm sido conduzidos em crianças e adolescentes (MEHTA, 2015) e adultos (ZENG et al., 2014). A Associação Brasileira de Obesidade (ABESO) aconselha aos adultos que mantenham sua circunferência abdominal à metade da sua altura e que quanto maior a medida da circunferência abdominal além do valor da metade da altura, maior o risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e mortalidade por todas as causas. O valor normal da relação circunferência abdominal-estatura é menor do que 0,5 (ABESO, 2016).

Tabela 1 – Valores específicos de circunferência abdominal de acordo com a etnia

País/Grupo étnico	Circunferência abdominal
Europeus	Homem: ≥ 94 cm
Nos EUA os valores de ATPIII podem continuar sendo utilizados para fins clínicos (102 cm para homens e 88 cm para mulheres)	Mulher: ≥ 80 cm
Sul- asiáticos	Homem: ≥ 90 cm
Baseado na população chinesa, malaya e asiática-indiana	Mulher: ≥ 80 cm
Chineses	Homem: ≥ 90 cm Mulher: ≥ 80 cm
Japoneses	Homem: ≥ 90 cm Mulher: ≥ 80 cm
América central e Sul-americanos	Usar medidas sul asiáticas até que estejam disponíveis referências específicas
Africanos sub-sarrarianos	Usar medidas europeias até que estejam disponíveis referências específicas
Leste-mediterrâneo e mundo árabe	Usar medidas europeias até que estejam disponíveis referências específicas

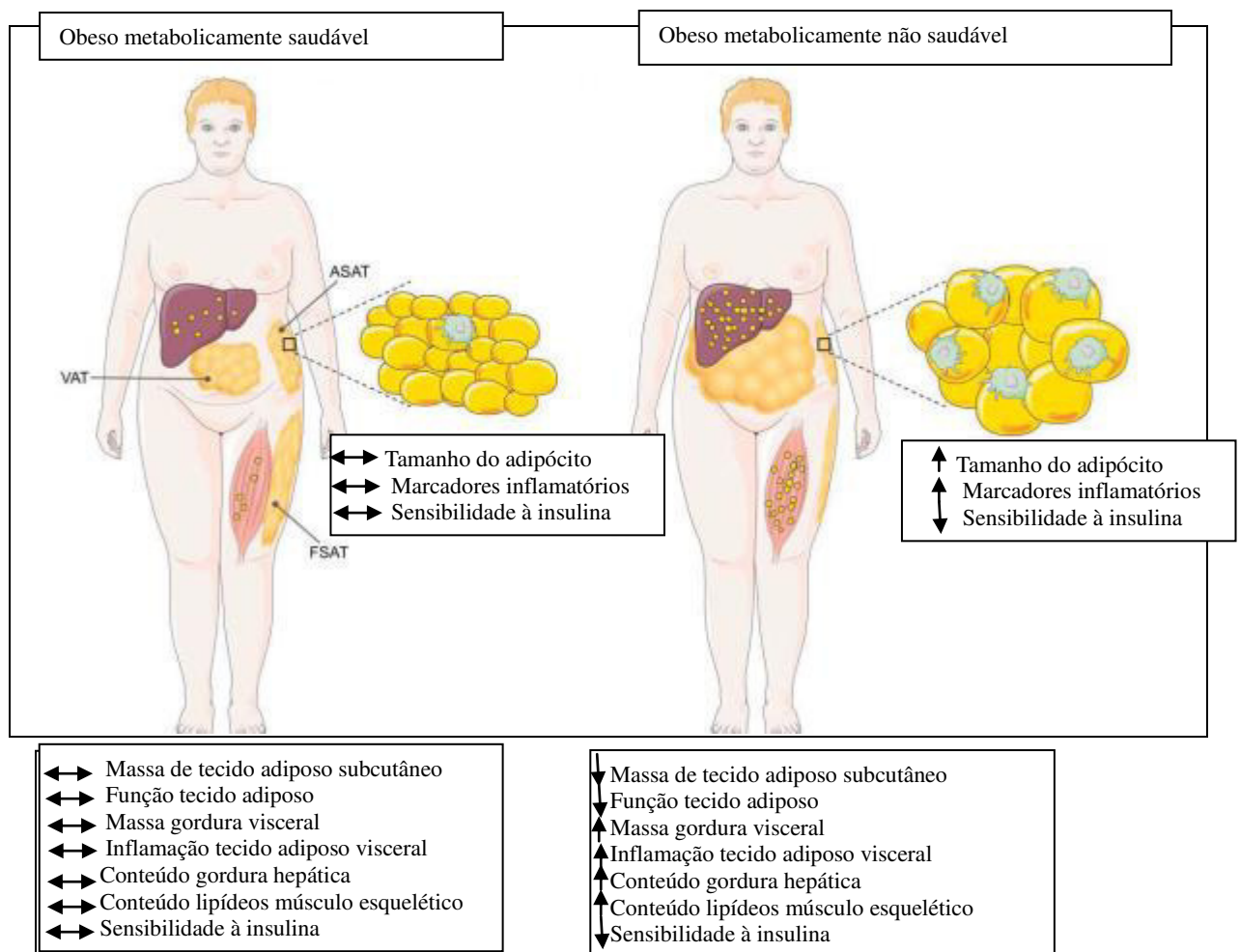
Fonte: Adaptado de IDF (2006)

A distribuição da gordura corporal é um forte fator de risco metabólico e cardiovascular, como citado anteriormente. O acúmulo de tecido adiposo na parte superior do corpo (região abdominal) está associado ao desenvolvimento de comorbidades relacionadas à obesidade e mesmo a mortalidade por todas as causas. Em contraste, o acúmulo de gordura na parte inferior do corpo (região glúteo femoral) está associado a um melhor perfil lipídico e glicêmico bem como a uma diminuição da prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas após ajuste da massa total de gordura corporal. Essas diferenças no risco de doença são devidas às propriedades funcionais divergentes desses depósitos de gordura associadas a disfunção do tecido adiposo, determinada por uma expansibilidade prejudicada do tecido adiposo, hipertrofia de adipócitos, metabolismo lipídico alterado e inflamação local (GOOSSENS, 2017).

Essas diferenças na distribuição de gordura corporal associadas às alterações das funções do tecido adiposo se traduzem em respostas metabólicas diferentes. Um subconjunto

de indivíduos obesos (~ 10-30% de indivíduos obesos), muitas vezes referido como "obesidade metabolicamente saudável" (MHO), parece ser relativamente protegido contra o agravamento da saúde metabólica. Os indivíduos com MHO são caracterizados por apresentar mais tecido adiposo subcutâneo abdominal, menor massa de gordura visceral, menor acúmulo de gordura no fígado e músculo esquelético, adipócitos menores (mais insulínérgicos), menor infiltração de macrófagos, menor inflamação no tecido adiposo (visceral) e inflamação mais favorável em comparação com pessoas obesas metabolicamente não saudáveis, combinadas para idade, sexo, IMC e massa gorda (Figura 2) (GOOSSENS, 2017).

Figura 2 – Diferenças na função do tecido adiposo e distribuição de gordura corporal entre obeso metabolicamente saudável (MHO) e obeso metabolicamente não saudável.



Fonte: Adaptado de Goossens (2017). ASAT = tecido adiposo subcutâneo abdominal; FSAT = tecido adiposo subcutâneo femoral; VAT = tecido adiposo visceral.

A MHO foi definida como obesidade, sem nenhum dos componentes da síndrome metabólica e nenhum diagnóstico prévio de doença cardiovascular. Então, na MHO ocorre ausência de distúrbios metabólicos, incluindo dislipidemia, resistência à insulina,

metabolismo de glicose prejudicado e diabetes tipo 2. A atividade física e o cumprimento das recomendações da pirâmide alimentar aumentam a probabilidade de MHO, embora os estudos sejam escassos e tenham produzido resultados contraditórios (PHILLIPS et al., 2013; VAN VLIET-OSTAPTCHOUK et al., 2014).

Embora os indivíduos com MHO estejam relativamente protegidos contra doenças crônicas, em comparação com indivíduos metabolicamente não saudáveis, eles apresentam um risco marcadamente aumentado de desenvolver doenças relacionadas à obesidade em comparação com indivíduos com peso normal. Os indivíduos com MHO também podem ter uma qualidade de vida reduzida devido a uma maior prevalência de outras comorbidades relacionadas à obesidade, como anormalidades psicológicas, osteoartrite, doenças respiratórias, anormalidades ginecológicas e problemas de pele. Portanto, a obesidade "metabolicamente saudável" não deve ser considerada como uma condição inofensiva (GOOSSENS, 2017).

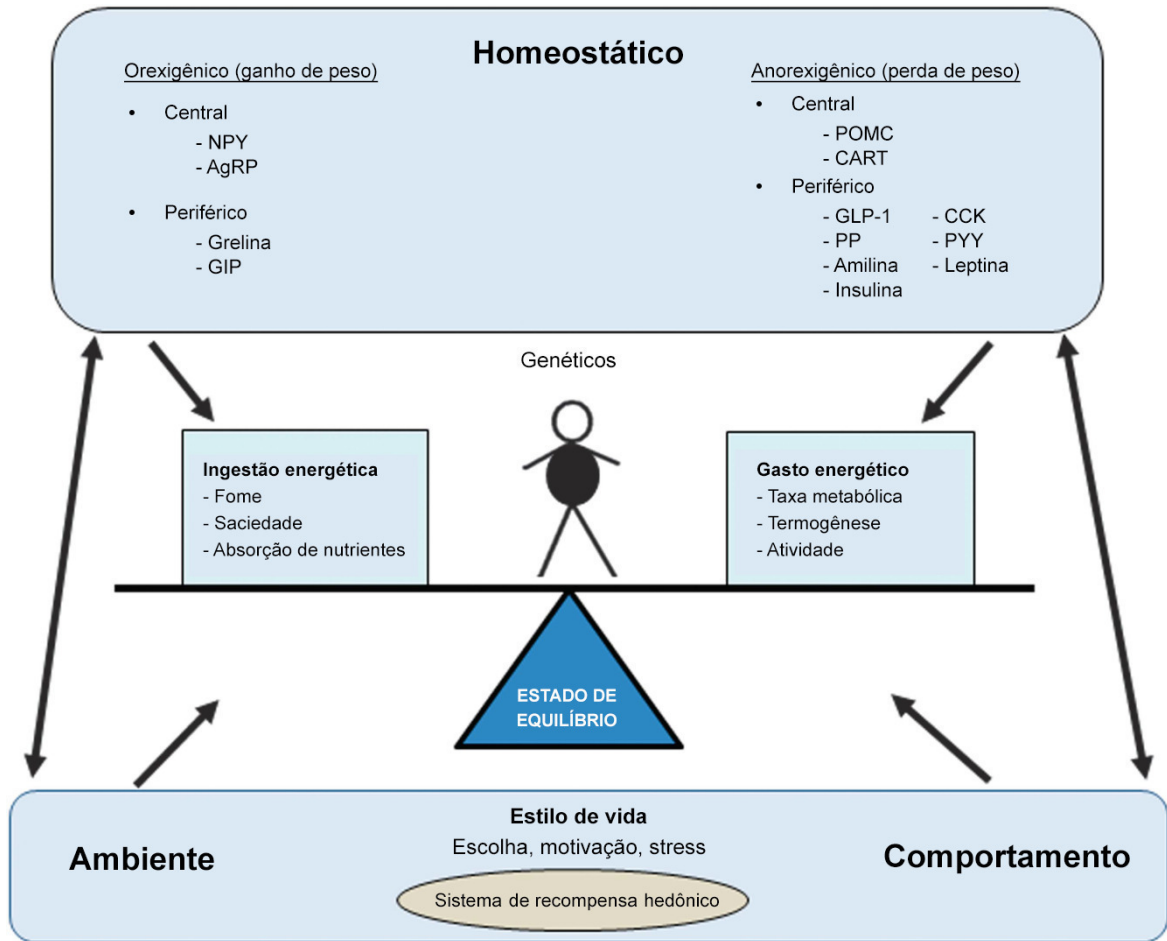
Por outro lado, há o conceito de indivíduos com peso normal e metabolicamente não saudável (MUH-NW) (AUNG et al., 2014) ou metabolicamente obesos (CHOI et al., 2013). Este conceito se refere a indivíduos que por tabelas de peso padrão não são obesos e nem com sobrepeso, no entanto, apresentam anormalidades metabólicas relacionadas à obesidade (AUNG et al., 2014). Indivíduos MUH-NW apresentam características como diminuição da sensibilidade à insulina, maior adiposidade visceral, perfis lipídicos aterogênicos e menores gastos com energia física, que juntos podem conferir um risco aumentado de doenças cardiometabólicas (CHOI et al., 2013). Sugere-se que uma anomalia no armazenamento de gordura no tecido adiposo poderia explicar o aumento dos níveis de triglicerídeos e a deposição de gordura ectópica no fígado e nos músculos (KARELIS et al., 2004).

É importante então, identificar a dissociação entre a obesidade e as anormalidades metabólicas relacionadas à obesidade. De um lado temos os indivíduos MUH-NW que apresentam maior risco de doenças cardiovasculares, diabetes e mortalidade total (AUNG et al., 2014) e, por outro lado, os indivíduos obesos metabolicamente saudáveis. Portanto, a estratificação de indivíduos obesos com base em seu fenótipo de saúde metabólica pode ser importante não só na identificação de indivíduos com maior risco, mas também na determinação da estratégia terapêutica ou de intervenção apropriada (PHILLIPS et al., 2013; VAN VLIET-OSTAPTCHOUK et al., 2014).

2.1.3 Fatores envolvidos na regulação do peso corporal

O ganho de peso é o resultado de um desequilíbrio entre a ingestão total de energia e o gasto energético total. Acredita-se que aumentos substanciais no consumo total de energia nas últimas décadas levaram ao aumento do peso corporal na população a nível global. Por conseguinte, parece que a obesidade é o resultado do comportamento de consumo alimentar inadequado combinado com um desequilíbrio na absorção e gasto energético que pode ser corrigido por restrição calórica e aumento da atividade física. De fato, as intervenções baseadas na modificação do estilo de vida (por exemplo, intervenção dietética e exercício) são componentes integrantes no manejo da obesidade. No entanto, embora a perda de peso possa ser alcançada através de adequação dietética e/ou aumento da atividade física, em longo prazo, muitos indivíduos recuperam o peso que perderam. Dado que os efeitos da dieta e das intervenções de exercícios por si só não parecem suficientes para promover a manutenção em longo prazo de um peso reduzido, é evidente que o problema é mais complexo, incluindo muitos fatores como os homeostáticos, o comportamento, a dieta, o meio ambiente e a genética. Alterações em qualquer um desses fatores resultarão em alterações nesse estado de equilíbrio e podem resultar em obesidade (Figura 3) (GREENWAY, 2015; MATHES; KELLY; POMP, 2011).

Figura 3 – Fatores envolvidos na regulação do peso corporal



Fonte: Adaptado de Greenway (2015). NPY = Neuropeptídeo Y; AgRP: Agouti; GIP: Polipeptídeo Inibitório Gástrico; POMC: Próopiomelanocortina; CART: Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina; GLP-1= Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1; PP = Polipeptídeo Pancreático; CCK = Colecistoquinina ; PYY = Peptídeo YY.

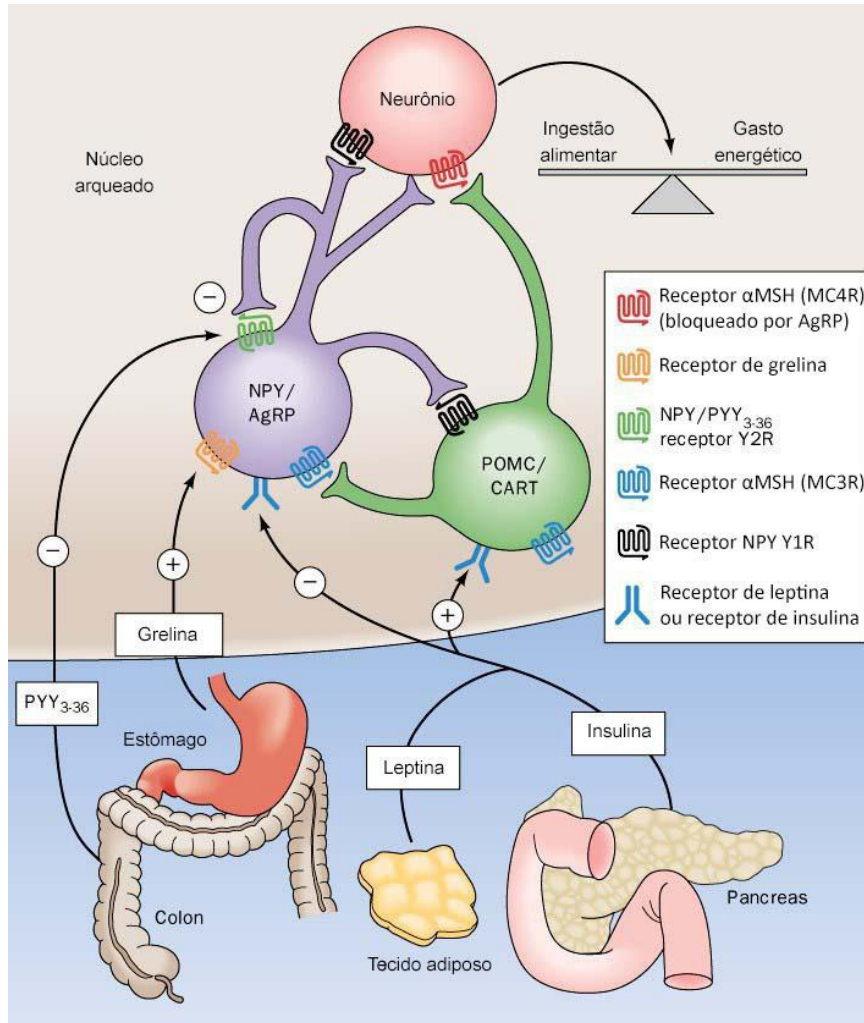
2.1.3.1 Fatores homeostáticos

O balanço energético é determinado pela energia adquirida por meio da ingestão de alimentos, a qual é utilizada para manter o gasto energético que compreende a taxa metabólica basal, a termogênese e a atividade muscular. Fisiologicamente, toda energia adquirida é metabolizada para manter o gasto, e a sobra energética é estocada como gordura para ser usada nos períodos de escassez (MANCINI, 2015). A regulação da homeostase energética é rigorosamente controlada pelo sistema nervoso central (SNC). Várias áreas-chave, como o hipotálamo e o tronco cerebral, recebem e integram sinais que transmitem o estado de energia periférico. Estes sinais incluem a leptina, insulina, grelina, hormônios tireoidianos, levando à modulação da ingestão de alimentos, ao gasto energético e metabolismo

periférico. O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel fundamental na resposta a tais sinais, inervando o tecido metabólico periférico, incluindo tecido adiposo marrom (BAT) e tecido adiposo branco (WAT), trato gastrointestinal, fígado, pâncreas e músculo esquelético (SEOANE-COLLAZO et al., 2015).

O núcleo arqueado (ARC), localizado na parte basal do hipotálamo, possui papel fundamental na detecção do estado energético global do organismo, contendo neurônios que respondem a estímulos periféricos, como leptina, insulina, grelina, glicose e ácidos graxos livres. Duas populações de neurônios do ARC apresentam ação antagonista: uma que produz os neurotransmissores orexigênicos neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada com o agouti (AgRP), e outra que produz os neurotransmissores anorexigênicos próopiomelanocortina (POMC) e transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART). Tais populações de neurônios interagem em diferentes níveis, e delas partem projeções para outros núcleos hipotalâmicos, especialmente o núcleo paraventricular (NPV) e o hipotálamo lateral (HL), do qual serão desencadeadas respostas endócrinas, autonômicas e comportamentais aos estímulos da fome e saciedade, envolvendo neurônios de várias áreas cerebrais e da medula espinhal (MANCINI, 2015; ZHANG; DODD; TIGANIS, 2015). Vários neurotransmissores produzidos nestes núcleos hipotalâmicos estão fisiologicamente envolvidos com a homeostase energética, incluindo hormônio liberador da corticotrofina (CRH), e da tireotrofina (TRH), hormônio concentrador de melanina (MCH), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e orexinas. O núcleo ARC recebe as informações nutricionais relevantes vindas da periferia por vias neuronais, metabólicas ou endócrinas, e as interpreta em conjunto com informações provenientes do córtex cerebral e do sistema límbico referente a estímulos do meio ambiente, incluindo desde aqueles captados pelos sentidos da visão, olfato e paladar, até outros relacionados com memória, aprendizado, emoções, hábitos e costumes alimentares (MANCINI, 2015). As interações entre as vias hormonais e neurais que regulam a ingestão alimentar e a gordura corporal encontram-se na figura 4.

Figura 4 - Interações entre as vias hormonais e neurais que regulam o balanço energético.



Fonte: Adaptado de Google imagens. NPY = Neuropeptídeo Y; PYY = Peptídeo YY ; α MSH = hormônio estimulante de alfa-melanócitos.

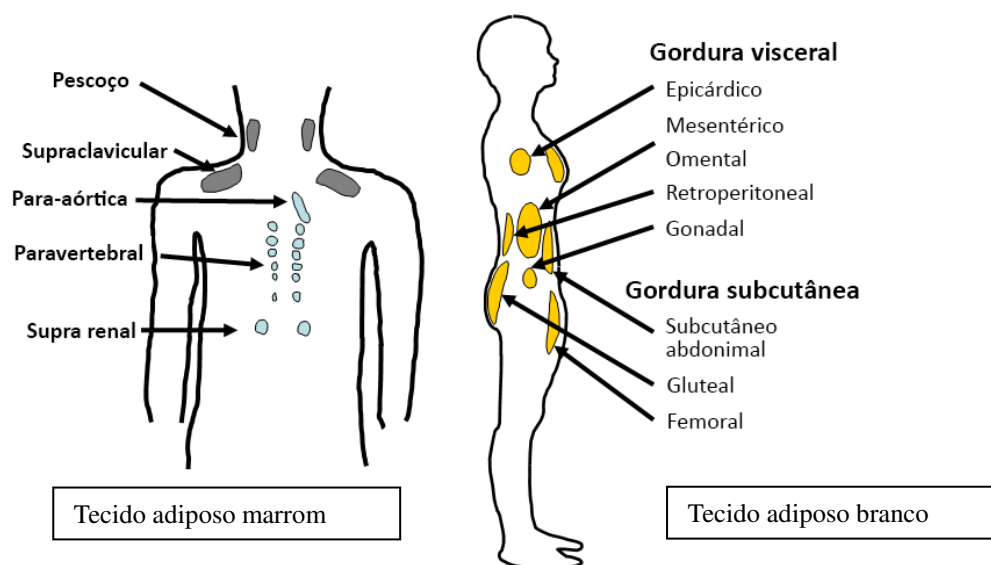
2.1.3.1.1 Papel do tecido adiposo

O tecido adiposo é um órgão extremamente complexo com efeitos profundos na fisiologia e fisiopatologia. A função mais importante do tecido adiposo é como regulador mestre do equilíbrio energético e homeostase nutricional, sendo regulado pelo sistema nervoso autônomo (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). A inervação simpática está relacionada principalmente com as ações catabólicas, como a lipólise, mediada pela atividade dependente do receptor β -adrenérgico da lipase hormônio sensível. Por outro lado, a ativação parasimpática está envolvida em efeitos anabólicos, como a absorção de glicose e ácidos graxos estimulada pela insulina (MOEHLECKE et al., 2016). Evidências demonstraram que o tecido adiposo também desempenha um papel importante na integração de sinais endócrinos,

metabólicos e inflamatórios para controlar a homeostase energética, através da produção de uma variedade de proteínas bioativas, as adipocinas, que incluem: leptina, adiponectina, resistina, visfatina fator de necrose tumoral - alfa (TNF-alfa), interleucina-6 (IL-6), entre outros. Alguns destes estão associados à disfunções do metabolismo e à obesidade e serão descritos nesta seção (MOEHLECKE et al., 2016).

O tecido adiposo pode ser classificado em dois tipos, tecido adiposo branco (WAT) e tecido adiposo marrom (BAT) e sua localização no organismo humano adulto está demonstrado na figura 5. O WAT é um importante órgão endócrino responsável pela produção de adipocinas, estando associado à obesidade e às doenças metabólicas (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). O BAT está localizado em locais mais distintos e medeia a termogênese adaptativa (CANNON; NEDERGAARD, 2004). Assim, enquanto o WAT desempenha um papel fundamental no armazenamento de energia, a função fundamental do BAT está associada ao aumento do gasto energético (SULSTON; CAWTHORN, 2016). Além disso, a ativação termogênica prolongada leva ao amarronzamento do WAT, em que células parecidas com os adipócitos marrons aparecem nos depósitos de WAT. Estes adipócitos parecidos com os marrons são chamados de adipócitos bege e produzem calor através do desacoplamento mediado pela UCP-1 da respiração mitocondrial, assim como a observada no BAT (VILLARROYA et al., 2017).

Figura 5 – Localização do tecido adiposo marrom e tecido adiposo branco no organismo humano adulto



Fonte: Adaptado de Google imagens

O perfil secretório específico do BAT é bastante distinto do WAT, explicando, em grande parte, os papéis fisiológicos opostos no metabolismo energético. As adipocinas são produzidas pelo WAT e a sua localização desempenha um papel significativo na extensão ou mesmo na presença de padrões específicos de adipocinas. Como tal, o WAT subcutâneo parece contribuir com 80% da secreção total de leptina, enquanto o WAT visceral constitui a principal fonte de IL-6, adiponectina, omentin e visfatina. Já o BAT, secreta efetivamente níveis baixos de adipocinas e citocinas inflamatórias, mas é uma fonte específica de moléculas reguladoras, entre elas as chamadas "adipocinas marrons". A associação permanente entre a atividade BAT e proteção contra obesidade, hiperglicemia e hiperlipidemia não pode ser explicado apenas pela capacidade deste tecido de utilizar glicose e lipídios para a termogênese; No entanto, sua capacidade de sinalizar outros órgãos e o metabolismo sistêmico também pode contribuir para este mecanismo (AGUILAR-VALLES et al., 2015).

As adipocinas foram classificadas em uma variedade de grupos de proteínas com papéis na coagulação, pressão arterial, metabolismo lipídico, apetite e balanço energético, angiogênese, sensibilidade à insulina, imunidade e inflamação/resposta de fase aguda. As adipocinas incluem moléculas pró-inflamatórias: IL-6, TNF- α , a adipocina aP2 (proteína ligadora de ácidos graxos), resistina, visfatina, adipina e leptina; e mediadores anti-inflamatórios: proteínas relacionadas ao factor 1q/TNF do complemento (CTRP), omentin, apelina e adiponectina. Parece que o desequilíbrio entre essas duas classes de mediadores provoca um estado pró-inflamatório durante a obesidade e, eventualmente, contribui para o desenvolvimento das doenças associadas (AGUILAR-VALLES et al., 2015).

Leptina

A leptina é um hormônio proteico envolvido na regulação dos parâmetros fisiológicos, incluindo a ingestão alimentar, o gasto energético, a reprodução, a função imune e a homeostase da glicose (PARK; AHIMA, 2015). A descoberta da leptina a mais de duas décadas nos trouxe a informação de que poderia ser efetiva no tratamento da obesidade; contudo, exceto casos raros de deficiência de leptina, o tratamento isolado com o hormônio não reduz o peso corporal na maioria dos indivíduos obesos que tem hiperleptinemia (LEE et al., 2016).

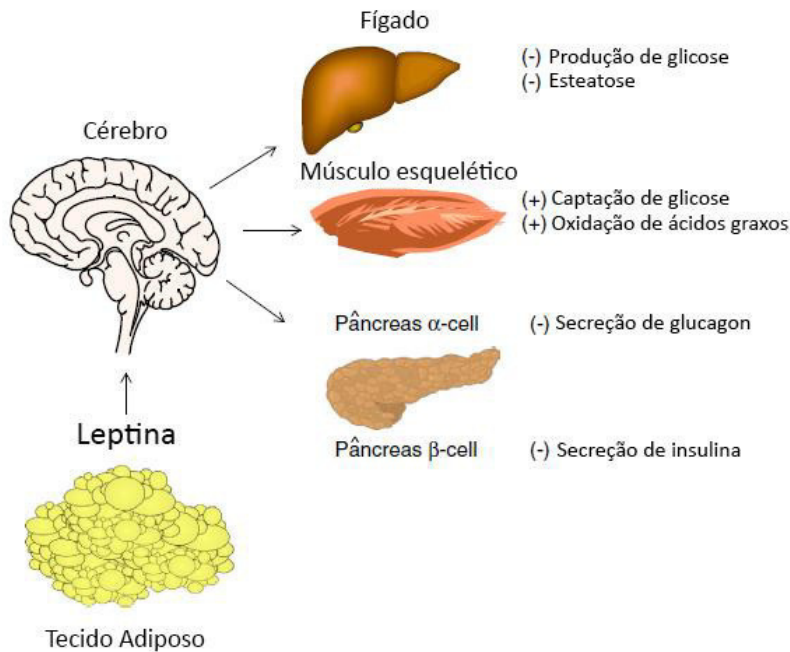
A leptina é produzida principalmente no tecido adiposo e seus níveis circulantes são diretamente proporcionais à quantidade de gordura corporal, refletindo assim o estado de armazenamento de energia em longo prazo (CONSIDINE et al., 1996). A leptina é secretada

de uma maneira pulsátil, exibindo um ritmo circadiano, com níveis mais baixos no meio da tarde e os níveis mais altos à meia-noite. O padrão pulsátil da secreção de leptina é semelhante em indivíduos obesos e magros, mas a amplitude do pulso é maior em indivíduos obesos (LICINIO et al., 1997).

A leptina age sobre os neurônios no cérebro, controlando a ingestão de alimentos através da ativação de neurônios anorexígenos que sintetizam a POMC e o CART, e inibição dos hormônios orexígenos que sintetizam o NPY e o AgRP. Durante o jejum, os níveis circulantes de leptina diminuem rapidamente. A queda na leptina estimula a expressão de AgRP e NPY e suprime POMC e CART, aumentando assim a ingestão de alimentos e diminuição do gasto energético (COWLEY et al., 2001).

Além da atuação da leptina a nível central, ela age também a nível periférico. Assim, entre outras funções, a leptina é implicada na regulação da absorção de nutrientes, e no metabolismo dos lipídeos e homeostase da glicose no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético (SÁINZ et al., 2015). A leptina suprime potentemente a produção de glicose hepática e aumenta a absorção de glicose periférica, através de múltiplos mecanismos, incluindo a expressão de neurônios POMC e AgRP no núcleo arqueado. Além disso, a leptina altera a homeostase da glicose através da inibição da expressão gênica da insulina e da secreção de insulina estimulada pela glicose (PARK; AHIMA, 2015). Evidências sugerem que a leptina afeta a sensibilidade periférica à insulina via sistema nervoso central, independente dos efeitos na ingestão alimentar e no peso corporal (COPPARI; BJØRBAEK, 2012). A leptina também regula o metabolismo dos lipídeos independente da ingestão alimentar. Esse hormônio inibe a lipogênese e estimula a lipólise no tecido adiposo e fígado via ativação do sistema nervoso simpático. Além disso, estimula a oxidação dos ácidos graxos pela ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) no músculo esquelético, e previne o acúmulo de metabólitos lipídicos associados a lipotoxicidade (PARK; AHIMA, 2015). A figura 6 ilustra os efeitos da leptina no metabolismo da glicose e dos lipídeos.

Figura 6 – Efeitos da leptina no metabolismo da glicose e lipídeos.



Fonte: Adaptado de Park; Ahima (2015).

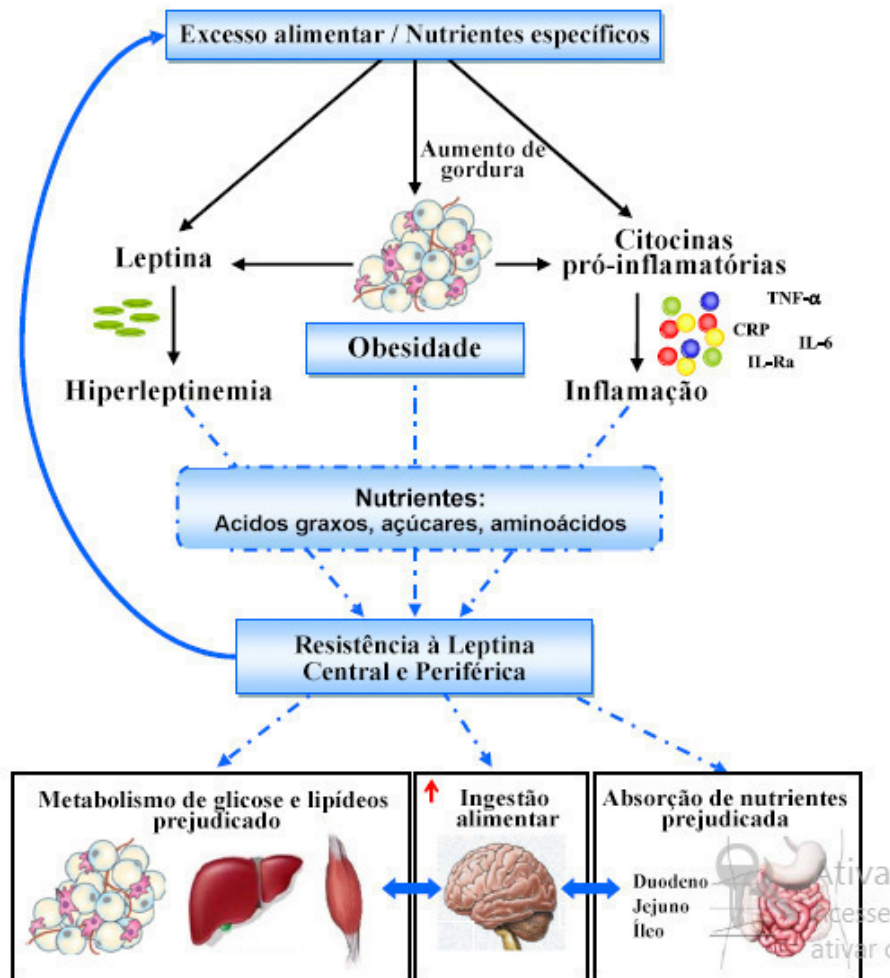
No entanto, a resistência à leptina está implicada na patogênese da obesidade induzida por dieta. O termo resistência à leptina é comumente usado para definir estados de obesidade onde a hiperleptinemia e/ou a diminuição da capacidade de resposta à administração de leptina são observadas. Neste contexto, a resistência à leptina está correlacionada com o desenvolvimento da obesidade, e a dessensibilização encontrados em pessoas obesas podem afetar a regulação fisiológica de lípidos e da glicose no tecido adiposo, músculo e fígado, assim como a absorção de nutrientes no trato gastrointestinal, contribuindo para o agravamento do estado obeso (SÁINZ et al., 2015). Os mecanismos reais à resistência subjacente à leptina ainda não é clara, mas há várias hipóteses: i) uma falha na leptina circulante para atravessar a barreira hematoencefálica e atingir seus alvos neuronais no cérebro, ii) uma inibição da cascata de sinalização de leptina dentro dos neurônios em áreas específicas do cérebro, iii) uma diminuição "defensiva" na expressão de receptores de leptina, e iv) uma dessensibilização da sinalização celular no nível central e periférico. Além disso, vários fatores, incluindo inflamação ou processos de estresse oxidativo, e o tipo de dieta, podem contribuir para a resistência à leptina (SÁINZ et al., 2015). A representação esquemática do desenvolvimento da resistência à leptina e o envolvimento dos nutrientes encontra-se na figura 7.

Alguns estudos têm demonstrado que o desenvolvimento da resistência à leptina

pode ser dependente do tipo de alimento e da duração da dieta (HARING; HARRIS, 2011; HEUVEL et al., 2014; SHAPIRO et al., 2011). A dieta contendo líquido açucarado com xarope de milho de elevada frutose promove resistência a leptina e sensibilidade ao NPY aumentada após 4 semanas quando comparada a outras dietas contendo gordura saturada e líquidos açucarados (HEUVEL et al., 2014).

Muitos estudos também têm demonstrado a relação da fibra dietética com a redução plasmática da leptina. A presença da fibra dietética (pectina) reduz a leptina plasmática proporcionalmente com a diminuição da massa relativa de gordura melhorando a saúde metabólica em ratos obesos induzidos por dieta hiperlipídica (ADAM et al., 2016). A fibra de cereal (aveia e farelo de trigo) reduziu os níveis de leptina, melhorando a resistência à leptina em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica; associado a esse efeito, houve redução do peso corporal e dos lipídeos séricos (ZHANG et al., 2016) . O arroz germinado integral com teor elevado de fibra (9%) reduz os níveis de leptina em ratos obesos; essa redução está associada a quantidade de massa de tecido adiposo branco (LIM et al., 2016). Camundongos alimentados com dieta hiperlipídica adicionada de fibra apresentam redução plasmática da leptina; esse mecanismo foi atribuído ao grau de fermentação e produção de ácidos graxos de cadeia curta da fibra (WANG et al., 2007). Redução da leptina também foi observada com o consumo da fibra insolúvel do bagaço de pera em ratos alimentados com dieta hiperlipídica (CHANG et al., 2017).

Figura 7 – Representação esquemática do desenvolvimento de resistência à leptina



Fonte: Adaptado de Sáinz et. al (2015). TNF- α = Fator de Necrose Tumoral α ; IL-6 = Interleucina 6; CRP = Proteína C Reativa; IL-1Ra = Receptor Antagonista da Interleucina 1.

Adiponectina

A adiponectina é um hormônio derivado da gordura que tem exibido importante papel na manutenção da homeostase metabólica. A diminuição do nível de adiponectina plasmática tem sido associado a uma variedade de anormalidades metabólicas, incluindo obesidade e distúrbios associados, como resistência a insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão e doenças cardiovasculares (LEE; HUNG, 2015).

A adiponectina é uma proteína secretada exclusivamente pelo tecido adiposo com atividade antiinflamatória, anti-aterogênica e sensibilizadora de insulina. Suas ações estão relacionadas com a melhoria da sensibilidade à insulina através da ativação da proteína cinase AMP (AMPK) no fígado e no músculo esquelético (LEE; HUNG, 2015) e redução da expressão de enzima da gliconeogênese hepática (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005). Além

disso, a adiponectina exerce a função de proteção vascular e reduz a resposta inflamatória de células endoteliais por meio da inibição do TNF- α induzido por ativação do fator de transcrição nuclear-kappaB (NF-kB) (OUCHI et al., 2000). Estudos indicam que a adiponectina exerce papel protetor contra a síndrome metabólica (GRADIDGE et al., 2016) e que sua concentração está correlacionada inversamente com a obesidade e a adiposidade visceral (TURER et al., 2011).

Vários estudos demonstraram que os níveis de adiponectina aumentam com a ingestão de fibra dietética. Estudo transversal demonstrou associação inversa de adiponectina com gordura visceral, circunferência abdominal e relação cintura/altura em 68 pacientes com doença cardiovascular com idade entre 35-57 anos (POURMOGHADDAS et al., 2012). Ratos alimentados com pectina mostraram menor ganho de peso corporal e menor ingestão de alimentos do que os controles e sofreram uma diminuição nos níveis de leptina e um aumento nos níveis de adiponectina (PALOU et al., 2015). Ratos Zucker obesos alimentados com Pysillium a 3,5% diminuíram o ganho de peso corporal, reduziram a hiperinsulinemia e a dislipidemia e restauraram a concentração plasmática de adiponectina (GALISTEO; DUARTE; ZARZUELO, 2008).

Fator de necrose tumoral - α (TNF- α)

O TNF- α parece desempenhar um papel central no desenvolvimento da resistência à insulina e inflamação e também na gênese da obesidade (AGUILAR-VALLES et al., 2015). Ele exerce um efeito importante na ativação e recrutamento de células inflamatórias e parece estar relacionado à resistência à insulina no músculo esquelético e no tecido adiposo, podendo acelerar a aterosclerose através da indução da expressão da molécula de adesão em células do músculo liso endotelial e vascular. Além disso, o TNF- α induz uma ativação mais forte de NF-KB, um fator de transcrição vital que regula uma série de genes associados à inflamação (DE OLIVEIRA LEAL; MAFRA, 2013).

Evidências mostram que a perda significativa de peso (principalmente gordura visceral) está altamente correlacionada com uma diminuição do estado inflamatório. Estudo com 18 adolescentes obesos que perderam mais de 5% de massa gorda após terapia de 1 ano verificou que ao diminuir a massa gordurosa visceral, os marcadores inflamatórios diminuíram significativamente. O estudo também mostrou uma associação positiva entre IL-6 e TNF- α e uma associação negativa entre esses marcadores inflamatórios e níveis de adiponectina (LIRA et al., 2011).

Tem sido demonstrado o papel da fibra dietética na redução das concentrações

séricas de TNF- α . O consumo de grão do trigo integral reduziu a inflamação em um ensaio controlado aleatório em indivíduos com sobrepeso e obesidade com comportamentos alimentares e de estilo de vida não saudáveis. Houve redução concomitante do TNF- α após 8 semanas e aumento da interleucina IL -10 após 4 semanas do consumo do trigo integral em comparação com refinado. A redução do TNF- α foi correlacionada com o aumento dos Bacterioides e Lactobacillus na microbiota fecal e os efeitos foram associados à presença dos polifenóis ligados à fibra alimentar do cereal (VITAGLIONE et al., 2014).

Interleucina 6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória produzida por várias células (fibroblastos, células endoteliais, monócitos) e tecido adiposo e seu conteúdo está aumentado na obesidade. Aproximadamente 30% da IL-6 circulante é derivado do tecido adiposo branco, com gordura visceral produzindo níveis mais altos de IL-6 do que a gordura subcutânea. Além disso, a IL-6 plasmática está altamente correlacionada com a massa corporal e inversamente relacionada à sensibilidade à insulina (SÁNCHEZ; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012).

A ingestão de carboidratos e fibras modula a inflamação. Uma maior resposta inflamatória prolongada após refeições ricas em gordura e com alto teor de carboidratos foi descrito em indivíduos obesos (PATEL et al., 2007). Estudo também evidencia que uma maior ingestão de carboidratos com elevado índice glicêmico e menor consumo de grãos inteiros, durante a puberdade, prevê prospectivamente maiores concentrações de IL-6 na idade adulta jovem (GOLETZKE et al., 2014). Em contraste, a fibra dietética tem sido relacionada a uma diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e pode reduzir de forma aguda a atividade inflamatória (SÁNCHEZ; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012). Resultados de estudo mostraram efeitos positivos da farinha de arroz e da suplementação da casca de arroz em pó, combinada com uma dieta com restrição de energia, em marcadores inflamatórios, dentre eles a IL-6, em adultos obesos ou com sobrepeso (EDRISI et al., 2017).

2.1.3.1.2 Papel do trato digestório

No intestino, quimio e mecanorreceptores fornecem informações sobre a quantidade de nutrientes que é temporariamente armazenada no trato gastrointestinal. No estômago, peptídeos intestinais são percebidos pelo estiramento vagal e sensores presente na

mucosa gástrica. Além disso, peptídeos intestinais, estimulados pela ingestão alimentar, medeiam o centro da saciedade no tronco cerebral (MOEHLECKE et al., 2016). Nesta seção, serão abordados os peptídeos do trato digestório grelina e insulina como fatores homeostáticos na regulação do peso corporal.

Grelina

A grelina é um peptídeo estimulante de apetite de 28 aminoácidos que é liberada principalmente pelo estômago e pelo trato gastrointestinal. Ela funciona como um modulador chave da homeostase energética exercendo importante papel na regulação do apetite, peso corporal, e homeostase da glicose. Equilibra a ação dos hormônios anorexígenos e neuropeptídios, como leptina, peptídeo YY, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), colecistoquinina e o CART (BRIGGS et al., 2010).

A grelina é o único composto circulante orexigênico conhecido e, conseqüentemente, recebeu atenção substancial como fator importante na regulação da fome nos mamíferos e do equilíbrio energético. Grelina é produzida em muitos tecidos diferentes, incluindo cérebro, pituitária, gônadas, intestino, pâncreas, linfócitos, placenta, rim e pulmão. No entanto, mais de 65% da grelina circulante é liberada pela mucosa do estômago. Além de sua função hormonal, pensa-se que a grelina possui ações autocrinas/paracrinas locais que ajudam a regular processos como proliferação celular, adipogênese, função cardiovascular, secreção gástrica e motilidade, metabolismo da glicose e produção de insulina (SÁNCHEZ; MIGUEL; ALEIXANDRE, 2012).

Grelina mostra um efeito orexigênico através da sua ação nas vias hipotalâmicas reguladoras do apetite, enquanto na periferia a grelina aumenta o acúmulo de tecido adiposo e tem efeito diabetogênico no fígado e no pâncreas. Os níveis plasmáticos de grelina dependem do índice de massa corporal, bem como dos padrões de ingestão alimentar, sendo geralmente reduzidos em indivíduos obesos e em indivíduos com resistência à insulina (SCERIF; GOLDSTONE; KORBONITS, 2011).

A suplementação de fibra dietética está associada a regulação dos níveis de grelina em animais e humanos no metabolismo normal e na obesidade. Estudo utilizando dieta hiperlipídica suplementada com 10% de fibra da cana de açúcar ou *Psyllium* na alimentação de camundongos reduziu significativamente os níveis de mRNA de grelina quando comparado com dietas ricas em gordura sem fibra ou dietas ricas em gordura contendo 10% de celulose (WANG et al., 2007). Estudo com mulheres obesas verificou que a ingestão de fibra é um importante regulador dos níveis de grelina no jejum e em condições hiperinsulinêmicas (ST-

PIERRE et al., 2009). Também, a inulina, fibra fermentável, reduz os níveis de grelina em indivíduos saudáveis; os mecanismos implicados nos efeitos da fibra poderiam estar relacionados neste estudo com o aumento do conteúdo de ácidos graxos de cadeia curta e a redução dos níveis de ácidos graxos livres no cólon (TARINI; WOLEVER, 2010). Mais recentemente, a fibra insolúvel do caju também promoveu redução de grelina em camundongos normais (CARVALHO et al., 2017).

Insulina

A insulina é considerada o segundo mais importante sinalizador periférico para o hipotálamo. É um hormônio produzido pelas células beta das ilhotas pancreáticas com função intermediária entre o controle da adiposidade e o controle imediato da fome (saciedade) e age através do receptor de insulina (IR-PTK) e a via PI3K / AKT no fígado, músculo, e WAT para diminuir os níveis de glicose no sangue e prevenir a hiperglicemia pós-prandial. Os níveis sanguíneos desse hormônio oscilam em função da ingestão imediata de alimentos, mas também em função da massa adiposa total do organismo. Além disso, atua como potencializador do sinal da leptina (MANCINI, 2015; ZHANG; DODD; TIGANIS, 2015).

O metabolismo da glicose e dos lipídeos é regulado pela insulina. Em indivíduos com sensibilidade normal à insulina, as células beta-pancreáticas liberam insulina em resposta ao aumento dos níveis de glicose em circulação, como pode ser visto no estado pós-prandial. A insulina, subsequentemente, diminui as concentrações de glicose no plasma por coordenar a supressão da produção de glicose hepática a partir dos aminoácidos e outros intermediários do metabolismo (gliconeogênese) e do glicogênio (glicogenólise), e aumenta a captação de glicose no músculo e tecido adiposo. Nestes tecidos, a insulina aumenta a mobilização do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) a partir de vesículas de armazenamento intracelular para a superfície da célula, aumentando assim a absorção de glicose (KARNIELI et al., 1981). Em relação ao metabolismo dos lipídeos, a insulina inibe a lipólise no tecido adiposo por inibição da lipase hormônio sensível, uma enzima que medeia a hidrólise de triglicerídeos (TG) em ácidos graxos e glicerol (GALLAGHER; LEROITH; KARNIELI, 2011). A insulina também promove a adipogênese e diferenciação do tecido adiposo, estimulando os receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR γ). As tiazolidinedionas (TZDs) são agonistas de PPAR γ que promovem a sensibilidade à insulina através da ativação da adipogênese, resultando no armazenamento da glicose como triglicerídeos (TG) (LAM; LEROITH, 2015).

A insulina atua como hormônio anabólico nos tecidos periféricos, principalmente músculo e tecido adiposo. A insulina age principalmente por estimular a absorção de glicose

no BAT e WAT, músculo e fígado, que são importantes no metabolismo e no armazenamento de nutrientes. O BAT é um dos tecidos mais sensíveis à insulina em relação à estimulação da absorção de glicose. Assim, em condições fisiológicas, os níveis plasmáticos de insulina estão elevados após a alimentação e a absorção de glicose pelo BAT é aumentada. Sob a fome ou o jejum, por outro lado, os níveis de insulina estão baixos e o BAT mostra redução da absorção de glicose. Além do seu efeito no BAT, a insulina também atua como um dos principais reguladores do metabolismo do WAT. A insulina estimula a absorção de glicose e ácidos graxos e inibe a atividade da lipase hormônio sensível (HSL) e, portanto, inibe a lipólise no WAT (SEOANE-COLLAZO et al., 2015). A insulina também ativa a lipase lipoproteica no tecido adiposo, uma enzima que hidrolisa TG presente em lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e partículas de quilomícrons a ácidos graxos, mediando a sua absorção subsequente para dentro das células (STEFAN; KANTARTZIS; HÄRING, 2008).

No tecido muscular, a insulina estimula o transporte de glicose e aminoácidos nas células musculares. A glicose é armazenada como glicogênio, uma molécula de armazenamento que pode fornecer energia para a contração muscular durante o exercício e energia durante o jejum. Os aminoácidos transportados para células musculares em resposta à estimulação de insulina são utilizados para a síntese de proteínas. Em contraste, na ausência de insulina, a proteína das células musculares é utilizada para fornecer aminoácidos ao fígado para transformação em glicose. A insulina não é necessária para o transporte de glicose para células do fígado, mas tem efeitos profundos sobre o metabolismo da glicose nessas células. Estimula a formação de glicogênio e inibe a degradação do glicogênio (glicogenólise) e a síntese de glicose a partir de aminoácidos e glicerol (gliconeogênese). Portanto, o efeito geral da insulina é aumentar o armazenamento de glicose e diminuir a produção de glicose pelo fígado (SEOANE-COLLAZO et al., 2015).

Além de seus efeitos periféricos, a insulina também age centralmente. A insulina regula o apetite influenciando a expressão do NPY e da AgRP, além do hormônio anorexígeno POMC. A insulina diminui a síntese de NPY e AgRP, enquanto aumenta a síntese de POMC no núcleo arqueado do hipotálamo, levando a uma diminuição na ingestão de alimentos (WOODS; D'ALESSIO, 2008). Tem sido também sugerido que na obesidade e resistência à insulina, existe uma resistência relativa à insulina no sistema nervoso central que pode favorecer o aumento de peso e aumento da resistência periférica à insulina (SCHERER et al., 2011).

O estado de resistência à insulina promove alteração da homeostase do metabolismo da glicose e dos lipídeos. Assim, na resistência à insulina, ocorre hiperglicemia

pela ativação da gliconeogênese e supressão da proliferação das células β e adipogênese (STANHOPE et al., 2009). A resistência à insulina também pode levar a uma diminuição da sensibilidade do músculo e tecido adiposo à insulina (CHENG; WHITE, 2011). Além disso, o estado de resistência à insulina está associado com alterações em quilomicrons VLDL e LDL (VERGÈS, 2015).

A obesidade induzida por dieta está associada à hiperinsulinemia e resistência à insulina (BROUSSARD et al., 2016). A resistência à insulina refere-se à diminuição da resposta a ações celulares mediadas pela insulina, fazendo com que a insulina seja incapaz de induzir a captação de glicose nos tecidos alvo e de suprimir a produção e a liberação da glicose hepática (JONES et al., 2016). Além disso, ela está de fato associada com uma resistência à ação da insulina sobre o metabolismo lipídico e proteico e sobre a função endotelial vascular e expressão de genes (EINHORN, 2003).

2.1.3.2 Fatores ambientais e comportamentais

O ambiente em que vivemos tem um papel importante na influência da homeostase energética e, conseqüentemente, no desenvolvimento da obesidade. Os níveis atuais de obesidade são atribuíveis, pelo menos em parte, a um ambiente "obesogênico". Os fatores contribuintes para este ambiente incluem comercialização intensa de alimentos densos em energia, aumento da disponibilidade desses alimentos e aumento do tamanho das porções, que levam as pessoas a consumirem grandes porções de alimentos açucarados e com alto teor de gordura. Esse aumento na ingestão de alimentos é acompanhado de diminuição da atividade física (GREENWAY, 2015). Níveis de atividade física podem ser influenciados pelo acesso a instalações recreativas ou esportivas, espaços verdes ou parques, bem como infraestrutura de transporte e uso da terra (MACKENBACH et al., 2014). Um ambiente "obesogênico" torna mais difícil para os indivíduos manterem um índice de massa corporal saudável (IMC) através de restrição dietética ou manutenção de níveis saudáveis de atividade física (GREENWAY, 2015).

As crianças são grandes alvos desse ambiente "obesogênico". Crianças que vivem em bairros com maior uso da terra, menos crime, maior segurança no trânsito e maior acesso a instalações recreativas são mais propensas a serem fisicamente ativas e menos propensas a se envolverem em atividades sedentárias, como assistir TV, navegar na internet e jogar jogos de computador. Além disso, as crianças que vivem em localidades com abundância de estabelecimentos de *fast food* e pouco acesso a alimentos saudáveis são mais propensas a ter

dietas pouco saudáveis (YANG et al., 2017).

Além disso, uma sociedade com elevado estresse impacta as áreas cerebrais cortico-límbicas relacionadas com aprendizado e memória, recompensa, humor e emoção, e estimula a ingestão alimentar compensatória. O hipotálamo integra sinais de caminhos de recompensas "hedônicos" no sistema corticolímbico, associados à palatabilidade (por exemplo, visão, cheiro e sabor) dos alimentos (GREENWAY, 2015). A ativação do sistema de recompensa do cérebro pode levar ao consumo de alimentos bem além da necessidade homeostática através da "fome hedônica" que age mesmo na presença de sinais de saciedade (HALL; HAMMOND; RAHMANDAD, 2014). Este sistema atua através do sistema mesolímbico e tem uma base neurobiológica em paralelo com o sistema de *feedback* homeostático (HALL; HAMMOND; RAHMANDAD, 2014).

Além do ambiente obesogênico, a forma como nos comportamos também influencia a nossa homeostase energética. É evidente que simplesmente saber que uma dieta saudável e exercício resultará em perda de peso não é suficiente para alcançar e manter um estilo de vida saudável e reduzir o excesso de peso corporal. Os padrões comportamentais são um contribuinte fundamental para a etiologia da obesidade e, portanto, a terapia comportamental é muitas vezes uma parte fundamental do manejo de indivíduos obesos. Uma proporção de indivíduos obesos mantém com sucesso a perda de peso e isso está associado a mudanças específicas de comportamento, particularmente no que se refere à dieta e ao exercício (GREENWAY, 2015).

A motivação pessoal para a mudança pode ter um papel fundamental na implantação de hábitos e estilo de vida pouco saudáveis (GREENWAY, 2015). A importância de promover a auto-eficácia no aumento da atividade física e na redução do consumo alimentar em indivíduos obesos tem sido destacada. O conceito de auto-eficácia é fundamental para intervenções de mudança de comportamento baseadas na teoria social cognitiva. A auto-eficácia refere-se às crenças dos indivíduos em relação à sua capacidade e competência para fazer as mudanças de comportamento necessárias para atingir metas como perda de peso e exercício (BYRNE; BARRY; PETRY, 2012; OLANDER et al., 2013). Em metaanálise de 61 estudos, quatro técnicas de mudança de comportamento ("planejamento de ação", "gerenciamento de tempo", "auto-monitoramento rápido do resultado comportamental" e "plano de apoio social/mudança social") foram significativamente associados com mudanças positivas na auto-eficácia para realização de exercícios físicos (OLANDER et al., 2013). Estudo em mulheres com obesidade abdominal, verificou que os aumentos na auto-eficácia da dieta tiveram um efeito indireto significativo na perda de peso inicial através de

aumentos no comportamento de promoção da saúde (CHOO; KANG, 2015).

2.1.3.2.1 Componentes dietéticos

Evidências obtidas ao longo dos anos indicam que praticamente todas as chamadas doenças da civilização têm elementos alimentares multifatoriais subjacentes à sua etiologia, juntamente com outros agentes ambientais e susceptibilidade genética (CORDAIN et al., 2005). A dieta ocidental, caracterizada pelo consumo excessivo de açúcares refinados, sal, gorduras saturadas e baixo teor de fibras, promove o excesso de consumo de energia e o ganho de peso corporal, contribuindo para o surgimento da síndrome metabólica e outras doenças crônicas (KANOSKI; DAVIDSON, 2011).

É bem estabelecido que dietas hiperlipídicas são obesogênicas (HEINONEN et al., 2014; MOZAFFARIAN et al., 2011). As gorduras possuem alta densidade energética, alta palatabilidade e baixa saciedade pós-absortiva, conjunto de características que justificam uma provável associação com o ganho de peso (SAMPAIO; SABRY, 2013). Além disso, a energia proveniente das gorduras pode ser mais efetivamente absorvida no intestino do que a dos carboidratos e proteínas. A gordura pode também reduzir o gasto energético, dificultando a redução de peso, por diminuir o efeito termogênico quando comparado com carboidratos e proteínas (ASTRUP et al., 2002). Mais recentemente, evidências mostraram que a dieta rica em gordura, mesmo quando oferecida de forma isocalórica, provoca alterações na expressão de gens no hipotálamo que provavelmente desregula o controle da homeostase energética, reduzindo o efeito termogênico (MORETTO et al., 2017).

Também os carboidratos vêm sendo estudados vastamente quanto a sua participação na etiologia da obesidade, no aumento das doenças cardiovasculares e na mortalidade (EBBELING et al., 2012; MALIK; HU, 2012; YANG et al., 2014). Os alimentos que mais têm contribuído para essa situação são as bebidas adoçadas com açúcar, sobremesas à base de grãos, bebidas de frutas, sobremesas lácteas e doces (ABURTO et al., 2016; SÁNCHEZ-PIMIENATA et al., 2016; WANSINK; HANKS; KAIPAINEN, 2016).

O consumo de bebidas açucaradas tem sido bastante estudado na etiologia da obesidade. Os estudos mostram que seu consumo resulta num aumento rápido nas concentrações séricas de glicose e insulina que, em conjunto com as grandes quantidades que são muitas vezes consumidas, contribuem para um elevado índice glicêmico da dieta. As dietas com elevado índice glicêmico estimulam o apetite e promovem o ganho de peso, além de induzir a intolerância à glicose e resistência à insulina. Um aumento do índice glicêmico

também exacerba os níveis de marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (MALIK et al., 2010).

Estudos em humanos e animais também sugerem que a frutose consumida, na forma de sacarose ou de bebidas açucaradas, pode ter efeitos particularmente negativos sobre a deposição seletiva de gordura visceral e ectópica, metabolismo de lípideos, lipogênese, pressão arterial, e sensibilidade à insulina. A frutose sozinha é mal absorvida, mas a absorção é aumentada pela presença da glicose no intestino, ocorrendo absorção rápida e completa tanto da frutose como da glicose. Além disso, a frutose é preferencialmente metabolizada em lípideos no fígado, levando a um aumento dos níveis de triglicerídeos, os quais estão associados com o desenvolvimento de resistência à insulina e doença cardiovascular (STANHOPE et al., 2009; TAPPY et al., 2010; WEI et al., 2007).

Um estudo comparou o efeito entre o consumo de glicose e de bebidas açucaradas (contendo frutose) fornecendo 25% dos requerimentos energéticos em adultos com excesso de peso. Os autores verificaram que após 10 semanas, ambos os grupos apresentaram ganho de peso similar. No entanto, apenas o grupo de frutose apresentou um aumento significativo da adiposidade visceral. Embora os níveis de triglicerídeos no plasma em jejum aumentaram apenas no grupo de glicose, a lipogênese hepática, os triglicéridos pós-prandiais, e marcadores de alterações no metabolismo lipídico e lipoproteínas de remodelação, como apolipoproteína B e partículas de lipoproteínas de baixa densidade aumentaram significativamente no grupo de frutose. Além disso, os níveis de glicose no plasma em jejum e de insulina estavam aumentados e a sensibilidade à insulina diminuiu no grupo de frutose (STANHOPE et al., 2009).

Já as fibras dietéticas têm sido associadas a um menor índice de massa corporal por diversos mecanismos, como promoção da saciedade, aumento da excreção de gordura nas fezes, aumento da lipólise e termogênese no tecido adiposo, alteração da taxa de absorção de glicose no intestino, modulação de citocinas envolvidas no processo inflamatório, além da produção de ácidos graxos de cadeia curta, principalmente acetato e propionato, formados como resultado da fermentação da fibra dietética no intestino (ADAM et al., 2016; HAN et al., 2017; LIM et al., 2016; WANG et al., 2007; WEITKUNAT et al., 2017; WU; WU; CHAU, 2009a). Os estudos têm sido conduzidos em animais obesos com indução de obesidade proveniente de dieta elevada em gordura.

As proteínas são os macronutrientes mais associados à maior plenitude e ao menor desejo de comer. No entanto, em estudo recente que comparou, dentre outros aspectos, o efeito da proteína e da fibra na saciedade, verificou-se que a fibra fermentável solúvel

(pectina) foi mais eficaz do que a proteína animal (caseína) ou vegetal (ervilha) para aumentar a saciedade e diminuir a ingestão calórica e adiposidade em ratos (ADAM et al., 2016). Além disso, o excesso da ingestão de proteína está associado à estimulação de hiperplasia dos adipócitos por estimular o fator de crescimento insulina-like (IGF-1) e, conseqüentemente, a secreção de insulina (JEOR et al., 2001).

Com relação aos micronutrientes, a deficiência de vitamina D tem sido associada à obesidade e à síndrome metabólica (GAGNON et al., 2012; LEE et al., 2013). No entanto, as evidências sobre a associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de síndrome metabólica permanece inconclusiva. Há evidências de que a vitamina A, zinco (Zn) e magnésio (Mg) desempenham papéis importantes na ativação e função de vitamina D e interagem com a expressão dos genes. Além disso, estes micronutrientes também estão relacionados com vários componentes da síndrome metabólica, incluindo intolerância à glicose, a dislipidemia e obesidade. Assim, pode haver uma interação entre estes micronutrientes, vitamina D e síndrome metabólica (KHOSRAVI-BOROUJENI; AHMED; SARRAFZADEGAN, 2016).

2.1.3.3 Fatores genéticos

A epidemia da obesidade é amplamente explicada por fatores ambientais, com consumo excessivo de energia e inatividade física como as principais causas, como visto anteriormente. No entanto, mesmo em ambientes compartilhados, apenas uma parcela de indivíduos desenvolve obesidade. Parece haver uma propensão diferencial à obesidade no nível individual, com fatores biológicos como sexo, idade e ambiente in utero contribuindo para essa variabilidade. As taxas de obesidade também diferem entre os grupos étnicos que vivem em condições ambientais semelhantes (QASIM et al., 2018). As populações asiáticas são geralmente mais suscetíveis ao desenvolvimento de doenças e morbidade relacionadas à obesidade do que populações caucasianas (HUXLEY et al., 2008). Na meta-análise de Deurenberg, Deurenberg-Yap e Guricci (2002) os autores mostraram que, entre os diferentes grupos étnicos, a percentagem de gordura corporal foi de 3-5% maior em populações asiáticas em comparação com populações caucasianas para o mesmo IMC e que o IMC foi de 3-4 unidades menor em populações asiáticas em comparação com populações caucasianas para o mesmo percentual de gordura corporal (DEURENBERG; DEURENBERG-YAP; GURICCI, 2002). Embora as escolhas de estilo de vida possam explicar algumas dessas variações, há evidências que genes específicos também contribuam para o risco de obesidade étnico-

dependente (QASIM et al., 2018).

As formas genéticas de obesidade foram historicamente subdivididas em três diferentes subtipos: obesidade sindrômica (monogênica) mendeliana, obesidade não sindrômica mendeliana e obesidade poligênica. As formas mendelianas de obesidade resultam de anormalidades cromossômicas e de variantes patogênicas raras em genes que codificam proteínas fundamentais na regulação do balanço energético. Eles seguem um padrão mendeliano de herança e são autossômicos ou ligados ao cromossomo X. Uma síndrome é definida como uma coleção de sinais e sintomas que freqüentemente aparecem juntos. Formas sindrômicas de obesidade mendeliana, também conhecidas como síndromes pleiotrópicas, são relativamente raras na população em geral. A obesidade sindrômica é definida como a presença de obesidade juntamente com características adicionais, como deficiência intelectual, características dismórficas e anormalidades congênitas que afetam sistemas de órgãos específicos. As síndromes de Prader-Willi e Bardet-Biedl estão entre as síndromes de obesidade mais conhecidas. As formas não-sindrômicas de obesidade mendeliana reconhecidas até o momento são caracterizadas principalmente por defeitos genéticos na via da leptina/melanocortina levando a obesidade hiperfágica. Os exemplos incluem mutações em genes que codificam leptina, o receptor de leptina, prohormônio convertase 1, receptor de POMC ou melanocortina 4. Em contraste com a obesidade monogênica, a obesidade poligênica não é causada por um único gene com um efeito importante no desenvolvimento da obesidade. As formas poligênicas de obesidade são determinadas pelo efeito conjunto de múltiplas variantes genéticas, cada uma com efeitos modestos. Por exemplo, se um indivíduo abriga muitas variantes poligênicas que aumentam o peso corporal, a obesidade pode acontecer. Variantes comuns no intron 1 da massa gorda e do gene associado à obesidade (FTO) são os contribuintes mais importantes para a obesidade poligênica, representando 1% da variância do IMC na população em geral. Também, o FTO é altamente sensível aos fatores ambientais, como dieta e atividade física (HINNEY; VOGEL; HEBEBRAND, 2010; KAUR et al., 2017). A predisposição genética na maioria das pessoas é a obesidade poligênica, enquanto as causas monogênicas da obesidade são raras (ELLS; DEMAIO; FARPOUR-LAMBERT, 2018).

Análises importantes de interações ambiente-gene mostram claramente o efeito prejudicial do nosso ambiente obesogênico. Resultados de estudo sugerem que o consumo de alimentos fritos pode interagir com antecedentes genéticos em relação à obesidade, destacando a importância particular de reduzir o consumo de alimentos fritos em indivíduos geneticamente predispostos à obesidade (QI et al., 2014). Também, foi visto que a associação

genética com adiposidade pareceu ser mais pronunciada com maior consumo de bebidas açucaradas (QI et al., 2012). Resultados de outros estudos indicam que melhorar a adesão a padrões alimentares saudáveis pode atenuar a associação genética com ganho de peso. Além disso, o benefício da melhoria da qualidade da dieta no controle do peso é particularmente mais pronunciado em pessoas com alto risco genético para a obesidade (WANG et al., 2018b).

2.1.4 Tratamento da obesidade

A principal estratégia para o tratamento do sobrepeso e obesidade é a intervenção do estilo de vida, consistindo em intervenção dietética, exercício e tratamento comportamental. Em 2004, a OMS anunciou uma estratégia global de dieta, atividade física e saúde que recomendou uma abordagem multissetorial para aumentar o consumo de frutas e vegetais, diminuir a ingestão de gordura, açúcar e sal, promover a atividade física e alcançar um peso saudável. As estratégias de intervenção recomendadas foram de natureza comportamental (modificação de estilo de vida) e sociais / ambientais (para criar condições positivas para a mudança) (“WHO | Obesity and overweight”, 2017). No entanto, definir uma meta para a perda de peso é o primeiro passo no planejamento de um programa de emagrecimento. É importante que a meta seja razoável, realista e atingível. Uma perda de peso inicial de 5-7% do peso corporal dentro de 6 meses é realizável (FOCK; KHOO, 2013).

Embora a perda de peso seja importante, não se deve ter o foco do tratamento na perda de peso corporal, por si só. Dieta, atividade física e modificação comportamental devem ser incluídas em todo tratamento da obesidade. Na presença de falência da intervenção mudança de estilo de vida ou em pacientes com uma história prévia de falência com tentativas de dieta com restrição calórica e aumento de atividade física, o tratamento medicamentoso deve ser indicado na presença de sobrepeso associado a fatores de risco ou de obesidade (ABESO, 2016).

2.1.4.1 Tratamento nutricional

A promoção de práticas alimentares e modos de vida saudáveis baseia-se no novo modo de viver da sociedade que tem determinado um padrão alimentar que, em geral não é favorável à saúde. Padrões de alimentação estão mudando rapidamente na grande maioria dos países e, em particular, naqueles economicamente emergentes. As principais mudanças envolvem a substituição de alimentos *in natura* ou minimamente processados de origem

vegetal (arroz, feijão, mandioca, batata, legumes e verduras) e preparações culinárias à base desses alimentos por produtos industrializados prontos para consumo. Essas transformações, observadas com grande intensidade no Brasil, determinam, entre outras consequências, o desequilíbrio na oferta de nutrientes e a ingestão excessiva de calorias, levando ao surgimento de doenças crônicas e à obesidade (BRASIL, 2014).

Para o enfrentamento desse cenário, a promoção da saúde com foco no comportamento individual e nas intervenções sociais e ambientais através de políticas públicas e condições sociais é necessária (“WHO | Organization”, [s.d.]). Dentre as políticas públicas de saúde no Brasil, a Política Nacional de Alimentação e Nutrição (PNAN), homologada em 1999, integra a Política Nacional de Saúde e tem como diretrizes a promoção de práticas alimentares saudáveis e a prevenção e o controle dos distúrbios nutricionais e das doenças associadas à alimentação e nutrição (BRASIL, 2008). A diretriz de promoção da alimentação adequada e saudável compreende um conjunto de estratégias que objetivam proporcionar aos indivíduos e coletividades a realização de práticas alimentares apropriadas. Essa diretriz também é uma prioridade na Política Nacional de Promoção da Saúde e, como tal, deve ser implementada pelos gestores e profissionais do Sistema Único de Saúde em parceria com atores de outros setores, privilegiando a participação popular (BRASIL, 2014).

O guia alimentar para a população brasileira, publicado em 2014 pelo ministério da saúde, constitui-se em uma das estratégias para implementação da diretriz de promoção da alimentação adequada e saudável que integra a Política Nacional de Alimentação e Nutrição. Assim, o guia funciona como instrumento para apoiar e incentivar práticas alimentares saudáveis no âmbito individual e coletivo, bem como para subsidiar políticas, programas e ações que visem a incentivar, apoiar, proteger e promover a saúde e a segurança alimentar e nutricional da população (BRASIL, 2014).

O guia alimentar orienta os aspectos da alimentação saudável e equilibrada de forma abrangente, levando em conta os alimentos, nutrientes, combinações de alimentos, refeições e dimensões culturais e sociais das práticas alimentares. Dentre as orientações, o guia recomenda que alimentos *in natura* ou minimamente processados, em grande variedade e predominantemente de origem vegetal, sejam a base da alimentação. Aborda a regularidade e a duração adequada das refeições em ambiente apropriado e em companhia. Outras orientações importantes se referem a como lidar com os obstáculos que dificultam a realização de uma alimentação saudável, incluindo a escassez de informações confiáveis sobre alimentação, problemas relacionados à oferta de alimentos *in natura* ou minimamente processados, o custo relativamente alto de legumes, verduras e frutas, o enfraquecimento da

transmissão de habilidades culinárias, a falta de tempo das pessoas e a exposição incessante da população, em particular crianças e adolescentes, à publicidade de alimentos ultraprocessados (BRASIL, 2014). Enfim, o guia alimentar aborda aspectos referentes a modificações no estilo de vida e no comportamento alimentar.

Com relação aos estudos, muito se tem pesquisado sobre as intervenções do estilo de vida, envolvendo intervenções dietéticas e/ou atividade física, alguns deles voltados ao processo de educação nutricional nas escolas atingindo principalmente o público infantil, já que é na infância que os hábitos alimentares começam a se formar e se mantêm durante a adolescência, a fase adulta e a terceira idade (ELVSAAS et al., 2017; VINCHA et al., 2014). Em estudo de revisão realizado por Silveira et al (2011), os quais avaliaram a efetividade de intervenções de educação nutricional nas escolas para prevenção e redução do ganho excessivo de peso em crianças e adolescentes, concluíram que as intervenções para reduzir o sobrepeso e a obesidade e aumentar o consumo de frutas e verduras são efetivas quando os estudos são bem conduzidos (SILVEIRA et al., 2011). Duarte (2013) propôs e avaliou um programa de educação nutricional em atendimento coletivo para mulheres com excesso de peso e concluiu que o programa auxiliou em mudanças na alimentação no aspecto qualitativo e quantitativo, bem como atingiu seu objetivo de conscientizar as participantes da importância de mudanças mais amplas no estilo de vida para perda de peso e manutenção da saúde (DUARTE, 2013).

Fica evidente então que o tratamento dietético é bem sucedido quando aliado a um programa de modificação do comportamento e aumento do gasto energético, devendo-se manter as mudanças por toda vida. Dietas muito restritas e rígidas não são sustentáveis. As dietas de redução de peso devem considerar a quantidade de calorias, as preferências alimentares do paciente, o aspecto financeiro, o estilo de vida e os aspectos individuais de cada indivíduo para a manutenção da saúde (ABESO, 2016).

As diretrizes de tratamento da obesidade emitidas pelo *National Institute of Health* (NIH) (1998) recomendam que as pessoas com excesso de peso ou que têm obesidade de classe I e que têm dois ou mais fatores de risco devem reduzir sua ingestão de energia em 500 kcal / dia. As pessoas com obesidade classe II e classe III devem se esforçar para redução de 500-1000 kcal/dia. Com uma redução de 500 kcal/dia de consumo de energia, pode-se conseguir uma redução de peso de 0,5 kg/semana (BMI, 1998). Para fornecer uma dieta que resulte no déficit desejado de energia, é necessário determinar a quantidade de energia diária do paciente, que pode ser estimado usando a equação de Harris-Benedict (HARRIS; BENEDICT, 1919) ou a equação da OMS ou as orientações dietéticas da Associação

Americana de Gastroenterologia (FOCK; KHOO, 2013; KLEIN; WADDEN; SUGERMAN, 2002).

Algumas dietas de emagrecimento são nutricionalmente corretas e consistentes com bons hábitos alimentares. Como exemplo, podemos citar as dietas balanceadas que se caracterizam por serem compostas de 20% a 30% de gorduras, 55% a 60% de carboidratos e 15% a 20% de proteínas, adequado teor de fibras e de micronutrientes. Essas dietas são calculadas para promover um déficit de 500 a 1.000 kcal/d. O objetivo das dietas balanceadas é permitir ao paciente a escolha de maior variedade de alimentos, adequação nutricional, maior aderência, resultando em perda de peso pequena, mas sustentada. Quando a escolha de alimentos é apropriada, as dietas hipocalóricas balanceadas são nutricionalmente adequadas, reduzem o LDL colesterol, normalizam os triglicerídeos e diminuem a pressão arterial. Uma dieta planejada individualmente para criar um déficit de 500 a 1.000 kcal deve ser parte integrante de programas de perda de peso objetivando uma diminuição de 0,5 a 1 kg por semana, com metas realistas (ABESO, 2016).

É importante salientar nas dietas balanceadas a participação das fibras alimentares na prevenção e no tratamento da obesidade. Os principais efeitos fisiológicos e nutricionais que explicam a ação benéfica das fibras na obesidade são: densidade energética diminuída, maior saciedade, menor eficiência de absorção de energia, além dos efeitos hipocolesterolêmicos e controle da glicemia (PARK; ARAYA, 2001).

Em geral, podemos classificar as dietas em quatro tipos de regimes alimentares utilizados no tratamento de pessoas com sobrepeso ou obesidade: dieta com baixas calorias (LCD), dieta de baixo teor de gordura, dieta com baixo teor de carboidratos e dieta muito baixa em calorias (VLCD). As primeiras três dietas possuem 800-1500 kcal / dia, enquanto a VLCD o conteúdo energético é < 800 kcal / dia (FOCK; KHOO, 2013).

As LCD, com 800 a 1.500 kcal por dia, reduzem em média 8% do peso corporal, em três a doze meses (FOCK; KHOO, 2013). As VLCD, com 400 a 800 kcal por dia, produzem perda de peso maior em curto prazo, em comparação às dietas de baixas calorias, mas em longo prazo, no período de um ano, a perda de peso é similar (ABESO, 2016). As VLCDs não são recomendadas para uso geral, pois há efeitos adversos significativos, como desequilíbrio eletrolítico, baixa pressão arterial e aumento do risco de cálculos biliares. Seu uso precisa ser supervisionado por pessoal médico capacitado. Já as *low-fat diets* reduzem a ingestão diária de gordura para 20-25% da ingestão energética total. Para pessoas com ingestão de 1500 kcal/dia, isto se traduz em 30-37 g de gordura por dia (FOCK; KHOO, 2013).

As dietas de baixo teor de carboidratos (*low-carbohydrates*) (60-150 g de carboidratos / dia) e dietas com muito baixo teor de carboidratos (*very low-carbohydrate*) (0 a <60 g) têm se popularizado nos últimos anos e têm sido utilizado no tratamento da obesidade e do sobrepeso. O teor de carboidratos da dieta é um determinante importante da perda de peso a curto prazo (menos de 2 semanas). A utilização de glicogênio ocorre quando a ingestão de carboidratos é restrita. Quando a ingestão de carboidratos é inferior a 50 g / dia, a cetose irá ocorrer a partir de glicogenólise, resultando em perda de fluido. Muitas das atuais dietas com baixo teor de carboidratos (por exemplo, dieta Atkins) limitam a ingestão de carboidratos para 20 g / dia, mas permitem quantidades irrestritas de gordura e proteínas (FOCK; KHOO, 2013). Estudo de coorte em mulheres verificou que o consumo prolongado de dietas com baixo teor de carboidratos e alto teor de proteína foi associado a um aumento da mortalidade total (LAGIOU et al., 2007). Estudo em animais verificou que o efeito pro-aterogênico da dieta com baixo teor de carboidrato e elevado em proteína está associado a um aumento do colesterol LDL e VLDL, triglicérides, VLDL, e inflamação sistêmica (KOSTOGRYS et al., 2015).

Há uma controvérsia intensa sobre se as dietas com baixo teor de carboidratos ou dietas balanceadas ou com baixo teor de gordura são mais eficazes para o controle de peso. Em um estudo de revisão sistemática e metanálise, os ensaios mostraram perda de peso a curto prazo, independentemente de a dieta ser baixa em carboidratos ou dieta balanceada. Provavelmente há pouca ou nenhuma diferença na perda de peso e alterações nos fatores de risco cardiovascular até dois anos de seguimento quando adultos com sobrepeso e obesos, com ou sem diabetes tipo 2, são randomizados para dietas baixas de carboidratos e dietas balanceadas para perda de peso (NAUDE et al., 2014). Além disso, Hall et al. (2015) demonstraram que uma dieta com baixo teor de carboidratos promoveu maior oxidação de gordura do que uma dieta isocalórica com pouca gordura, mas não causou maior perda de gordura corporal (HALL et al., 2015). Estes achados são importantes para nutricionistas especializados em obesidade poderem se concentrar na definição do equilíbrio ideal de macronutrientes para conseguir uma redução sustentável da ingestão de energia, e os consumidores poderem incorporar uma quantidade moderada de carboidratos na dieta diária. No entanto, como ainda faltam dados essenciais de qualidade comparável nos efeitos da composição da dieta no consumo de energia a longo prazo, o mais importante, provavelmente, é a inclusão de carboidratos saudáveis na dieta diária, como exemplo, a inclusão de uma variedade de grãos com baixo índice glicêmico (ROBERTS; DAS, 2015).

Outras dietas se apresentam como milagrosas, encorajam práticas irracionais, algumas vezes perigosas, e passam a ser feitas pela população, devido à promoção da mídia, ou porque são praticadas por celebridades. Não há nenhuma evidência científica de longo prazo sobre a efetividade dessas dietas, sem que se estabeleça um balanço energético negativo. Na percepção popular, a velocidade e a quantidade de perda de peso geralmente se confundem com o sucesso da dieta. Deve-se medir esse sucesso pela condição de se atingir e manter perda de peso clinicamente significativa (ABESO, 2016).

2.1.4.2 Atividade física

A inatividade física é agora identificada como o quarto principal fator de risco para a mortalidade global. Os níveis de inatividade física estão aumentando em muitos países, com importantes implicações para a prevalência de doenças não transmissíveis (DNTs) e a saúde geral da população em todo o mundo (“WHO | Global recommendations on physical activity for health”, [s.d.]). No entanto, a atividade física, por si só, não é um método eficaz para atingir a perda de peso inicial, embora a maioria das pessoas com sobrepeso ou obesas tenha a tendência de escolher o exercício como a primeira opção intervencionista. Sem restrição calórica, a perda de peso apenas com exercício é muito pequena, cerca de 0,1 kg / semana (FOCK; KHOO, 2013). Evidências de metanálise sugerem superioridade moderada da dieta sobre o exercício em relação aos desfechos antropométricos em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Além disso, as evidências também sugerem que a dieta associada ao exercício pode ser altamente recomendado para o manejo da obesidade a longo prazo (SCHWINGSHACKL; DIAS; HOFFMANN, 2014).

O aumento da atividade física em indivíduos obesos é problemático devido aos altos custos metabólicos que precisam ser mantidos. De fato, indivíduos obesos são normalmente menos ativos fisicamente e passam mais tempo sentados do que controles magros da mesma idade, mas o gasto de energia para atividade física não é significativamente diferente. A razão é que os custos metabólicos de muitas atividades, como atividades de levantamento de peso, caminhar e atividades de intensidade leve, são proporcionais ao peso corporal. Assim, indivíduos obesos utilizam significativamente mais energia do que os magros em realizar a mesma tarefa física. Isso indica que o aumento da atividade física em indivíduos obesos é um desafio devido à maior intensidade de atividade por conta do excesso de peso corporal. Nesse contexto, medidas objetivas e precisas da atividade física e das respostas fisiológicas relacionadas são urgentemente necessárias para possibilitar o planejamento de

estratégias de intervenção bem-sucedidas e personalizadas para aumentar a atividade física e estabelecer a quantidade de atividade física necessária para obter um benefício de saúde específico. Embora o conceito de “quanto mais, melhor” tenha sido adotado pelas atuais diretrizes de saúde pública sobre atividade física, muitos indivíduos que provavelmente não participariam de atividades físicas poderiam obter benefícios para a saúde simplesmente seguindo recomendações de atividades mais eficazes e personalizadas. Isso certamente nos ajudaria a vencer o desafio global de reverter a disseminação epidêmica de condições adversas de saúde (BONOMI; WESTERTERP, 2012).

O Colégio Americano de Medicina Esportiva recomendou em 2009 que exercícios de intensidade moderada entre 150 e 250 minutos semanais sejam eficazes na prevenção do ganho de peso. Para fornecer e manter uma perda de peso clinicamente significativa, pelo menos 200-300 min / semana de exercício aeróbico de intensidade moderada é necessário. O treinamento de resistência não aumenta a perda de peso, mas pode aumentar a massa livre de gordura, o que aumenta o gasto energético. Mesmo na ausência de perda de peso significativa, exercícios aeróbicos e de resistência regulares melhoram a aptidão cardiovascular (DONNELLY et al., 2009). A OMS também faz recomendações semelhantes para adultos com idade de 18 a 64 anos com o objetivo de melhorar a aptidão cardiorrespiratória e muscular, a saúde óssea e reduzir o risco de DCNTs e depressão (“WHO | Global recommendations on physical activity for health”, [s.d.]).

2.1.4.3 Tratamento farmacológico

Segundo ABESO (2016) são adotados alguns critérios para tratamento medicamentoso da obesidade com base no IMC. Os critérios aceitos são: IMC de 30 kg/m^2 ou 25 kg/m^2 na presença de comorbidades ou falha em perder peso com o tratamento não farmacológico (ABESO, 2016).

Existem atualmente quatro medicamentos disponíveis no Brasil para o controle da obesidade: orlistat, sibutramina, liraglutida e a lorcasserina. A aprovação da lorcasserina é mais recente e condiz com a publicação do registro do cloridrato de lorcasserina que é comercializado sob o nome de belviq®. O registro deste medicamento foi aprovado pela Agência Sanitária em dezembro de 2016, conforme a resolução RE 3.385/16. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o medicamento é indicado como auxiliar em tratamentos que também envolvem dietas de redução de calorias e aumento da atividade física para controle crônico do peso (ANVISA, 2017).

Esses fármacos possuem diversos efeitos colaterais, tendo sido a sibutramina retirada do mercado europeu e também dos EUA em 2010 por representar riscos cardiovasculares aos pacientes (JAMES et al., 2010). Os efeitos secundários do orlistat são gastrintestinais e incluem diarreia, flatulência, distensão abdominal e dispepsia, com consequente menor adesão do paciente ao tratamento (KANG; PARK, 2012). Os efeitos adversos da liraglutina também envolvem eventos gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia (ABESO, 2016). Já o tratamento com Belviq pode causar efeitos secundários graves, incluindo a síndrome da serotonina, particularmente quando tomado com certos medicamentos que aumentam os níveis de serotonina ou ativam os receptores da serotonina. Estes incluem, mas não se limitam a, fármacos comumente utilizados para tratar a depressão e a enxaqueca. Belviq também pode causar distúrbios na atenção ou memória (FDA.U.S, 2012).

2.1.5 Efeitos fisiológicos e nutricionais da fibra dietética e sua relação com a obesidade

Os principais efeitos fisiológicos e nutricionais que explicam a ação benéfica da fibra na prevenção e tratamento da obesidade são: densidade energética diminuída, maior saciedade e menor eficiência de absorção de energia. Outros efeitos fisiológicos da fibra que são benéficos para o obeso, se vinculam a prevenção e tratamento da constipação e a seu efeito hipocolesterolêmico e menor resposta glicêmica e insulinêmica (PARK; ARAYA, 2001).

Para melhor compreensão desses efeitos fisiológicos, faz necessária a conceituação e classificação de fibra dietética, também denominada de fibra alimentar. O *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Washington DC* publicou em 2002 uma nova definição de fibra dietética. A nova definição sugere que o termo fibra dietética descreve os carboidratos não digeríveis e a lignina que são intrínsecos e intactos em plantas; enquanto a fibra funcional consiste de carboidratos não digeríveis isolados que tem efeitos fisiológicos benéficos em humanos. Com relação a sua classificação, as fibras podem se agrupar em duas categorias em solúveis e insolúveis em água. As insolúveis incluem a celulose, lignina e muitas hemiceluloses. As solúveis incluem a pectina, certas hemiceluloses, gomas. Em geral as frutas e vegetais são ricas em fibras solúveis e, em alguns estudos, apresentam-se mais benéficas à saúde que as fibras insolúveis (TAO et al., 2014; ZHANG; WANG, 2013).

A fibra dietética é resistente a ação das enzimas digestivas humana e é constituída de polímeros de carboidratos, com três ou mais unidades monoméricas e mais a lignina (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 2008; HOWLETT et al., 2010). Os

componentes da fibra alimentar dividem-se em polissacarídeos não amido, oligossacarídeos, carboidratos análogos (amido resistente e maltodextrinas resistentes), lignina, compostos associados à fibra alimentar (compostos fenólicos, proteína de parede celular, oxalatos, fitatos, ceras, cutina e suberina) e fibras de origem animal (quitina, quitosana, colágeno e condroitina) (TUNGLAND; MEYER, 2002).

O consumo de fibra promove redução de energia da dieta por sua menor densidade energética. Dada sua capacidade de fermentar pela flora bacteriana do cólon (40 a 80% da fibra insolúvel e praticamente 100% da fibra solúvel) (PARK; ARAYA, 2001); o valor energético atribuído a fibra dietética e amidos que fermentam no cólon é de 2Kcal/g (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 2008). Portanto, a troca de 10g de carboidrato por 10g de fibra implica em uma diminuição de energia metabolizada de 20kcal. Aparentemente esta redução não seria importante em termos energéticos, no entanto, estima-se que esta diferença se traduz em uma diminuição de 2% as mortes prematuras por todas as causas, em população de indivíduos obesos (PARK; ARAYA, 2001).

Outra ação benéfica da fibra na obesidade é a promoção da saciedade. Alimentos ricos em fibra requerem mastigação, o que demora mais tempo para serem consumidos, se produz maior salivação, aumento da produção de suco gástrico e aumento da distensão do estômago, o que se manifesta em maior sensação de saciedade (PARK; ARAYA, 2001).

Tanto as fibras insolúveis como as solúveis são capazes de diminuir a digestibilidade de energia. Esta ação se explica pela propriedade da fibra insolúvel em acelerar o tempo de trânsito intestinal, pela menor atividade das enzimas pancreáticas, por maior dificuldade para a difusão das enzimas e dos nutrientes e uma menor interação enzima-substrato, pela barreira física apresentada pela parede celular vegetal, capaz de dificultar a digestão. Já as fibras solúveis podem retardar o processo de digestão e absorção, implicando em maiores proporções de nutrientes na parte inferior do intestino delgado, onde podem induzir respostas alteradas dos hormônios gastrintestinais ou ativar o “freio ileal”, que retarda o movimento do alimento através do estômago e intestino delgado (PARK; ARAYA, 2001).

Outros efeitos fisiológicos no tratamento da obesidade se vinculam a prevenção e tratamento da constipação e a seu efeito hipocolesterolêmico. O tratamento para combater a obesidade, que utiliza dietas restritas em energia, produzem usualmente constipação e a adição de fibras reduz esse problema. Isso se explica pelo aumento do volume fecal produzido pela fibra que são eliminadas como tais e que tem capacidade de captar água e aumento da massa bacteriana e de gases, pela fermentação da fibra (PARK; ARAYA, 2001).

A American Dietetic Association recomenda que a população deva consumir

quantidades adequadas de fibra dietética de uma variedade de alimentos de origem vegetal. O consumo de alimentos ricos em fibras, tais como grãos integrais, legumes e frutas deve ser amplamente encorajado. Os consumidores também estão se voltando para o consumo de suplementos de fibras como fontes de fibras adicionais. Alguns suplementos de fibras têm sido estudados para sua eficácia fisiológica (SLAVIN, 2008).

A Adequate Intake (AI) para a fibra total é baseada no nível de ingestão observada para proteger contra a doença coronária com base em estudos epidemiológicos. Então, é recomendado o consumo de 14 g de fibra dietética por 1.000 kcal, ou 25 g para mulheres adultas e 38 g para homens adultos. No entanto, observa-se baixo consumo de fibra, com ingestão habitual de fibra dietética nos Estados Unidos de apenas 15g/ dia (SLAVIN, 2008) e no Brasil, dados da POF (2008/2009) indicam que 68% da população brasileira apresenta consumo abaixo do recomendado de fibras, sendo o consumo médio da população adulta masculina de 23,5g/dia e feminina de 18,2g/dia (IBGE, 2010).

A ingestão de fibra alimentar tem efeitos benéficos sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de várias doenças crônicas e muitos são os estudos que relacionam a fibra dietética na obesidade e na síndrome metabólica. A ingestão de fibra dietética proveniente de alimentos integrais ou suplementos pode diminuir a pressão sanguínea, melhorar os níveis séricos de lipídios e reduzir os indicadores de inflamação. Os benefícios podem ocorrer com ingestão de 12 a 33g de fibra por dia ou até 42,5g/dia proveniente de suplementos (SLAVIN, 2008).

Os benefícios da fibra na saúde humana se devem as propriedades físico-químicas e biológicas da fibra dietética que estão associadas a ações fisiológicas no intestino delgado e grosso. Estas propriedades incluem capacidade de dispersão de água e solubilidade, efeitos de viscosidade, absorção e fermentação, e a ligação de outros compostos. Estas características podem levar a várias ações fisiológicas tais como a redução do colesterol e atenuação de glicose no sangue, a manutenção da saúde gastrointestinal, e afetar positivamente a biodisponibilidade do cálcio e a função imunológica (TUNGLAND; MEYER, 2002).

Outros mecanismos da fibra alimentar que podem estar envolvidos nos efeitos positivos da saúde metabólica têm relação com a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFA). Esses efeitos são particularmente atribuídos aos ácidos propiônico e butírico, formados pela degradação microbiana de fibras dietéticas, e pela sua capacidade para reduzir a inflamação de baixo grau (JAKOBSDOTTIR et al., 2013). Além disso, esses ácidos graxos são absorvidos pela veia porta inibindo a síntese hepática e periférica do colesterol, acelerando o *clearance* de colesterol ligado a lipoproteína de baixa densidade (LDL). O

aumento da excreção dos sais biliares e colesterol e a menor formação de micelas são outros mecanismos que explicam o efeito hipocolesterolêmico da fibra solúvel (PARK; ARAYA, 2001).

Com relação a resposta glicêmica e insulinêmica, existem mecanismos que promovem o retardamento da digestão e absorção dos carboidratos. As fibras solúveis viscosas como a pectina, goma guar e alginato retardam o esvaziamento gástrico o que pode contribuir para a redução da glicemia pós-prandial e a insulinemia, influenciando na saciedade. Os alimentos que contém esses polissacarídeos viscosos reduzem a velocidade de absorção da glicose possivelmente porque dificultam o acesso dos nutrientes ao epitélio do intestino delgado. As razões que explicam isso são a elevação da viscosidade que reduz a difusão da glicose no lúmen intestinal e também produz uma menor interação amilase pancreática-substrato, a diminuição dos efeitos de peristaltismo intestinal e a manutenção da integridade da parede celular do alimento, que impede a ação da amilase aos carboidratos que estão protegidos dentro da célula (PARK; ARAYA, 2001). Além disso, o mecanismo de ação da fibra solúvel no controle glicêmico tem sido atribuído à modulação da atividade de transportadores intestinais de glicose (ABBASI et al., 2016a).

Estudos têm avaliado o efeito das fibras solúveis e insolúveis e os mecanismos de ação em modelo experimental de obesidade utilizando dietas hiperlipídicas ((HAN et al., 2017; JAKOBSDOTTIR et al., 2013; LIM et al., 2016; TANAKA et al., 2016). Ambas as fibras têm sido eficientes na redução do peso corporal e síndrome metabólica por melhorar o perfil lipídico, a sensibilidade à insulina e à leptina, modular a secreção de GLP-1 e da grelina, aumentar a lipólise, reduzir a gordura visceral, aumentar as citocinas anti-inflamatórias (IL-10), alterar a composição da flora intestinal e aumentar bactérias produtoras de butirato, além de reduzir gordura, triglicérides e colesterol no fígado, atenuar os efeitos nocivos da gordura e reduzir a inflamação.

Já os estudos clínicos são em número mais reduzido. Uebelhack et al (2014) verificaram que a fibra do cacto (*Opuntia ficus-indica*) promoveu aumento da excreção de gordura nas fezes em estudo clínico com voluntários saudáveis durante um período de 45 dias. Os resultados desse estudo suportam a hipótese de que a fibra do cacto ajuda a reduzir o peso corporal por se ligar a gordura da dieta e aumentar sua excreção, diminuindo a disponibilidade para absorção (UEBELHACK et al., 2014).

Os estudos em animais a longo prazo e metanálises de estudo de coorte prospectivos (DE MUNTER et al., 2007; SCHULZE et al., 2007) têm revelado efeito superior da fibra insolúvel em comparação com a fibra solúvel nos efeitos positivos à saúde. Isken et al

(2010) questionam em seu estudo a atribuição dada aos efeitos benéficos do consumo de fibras às propriedades viscosas e de formação de gel da fibra solúvel ou que são partilhados por fibra solúvel e insolúvel. Os autores investigaram em camundongos C57BL/6J propensos à obesidade se um suplemento a longo prazo de uma dieta rica em gorduras com fibra viscosa solúvel (goma guar) versus fibra insolúvel de cereais altamente purificada afeta o peso corporal, gordura no fígado, as estimativas da sensibilidade à insulina e o gene de expressão de marcadores metabólicos em tecido de fígado e tecido adiposo. Os resultados do estudo indicaram que a suplementação de longo prazo com a goma guar solúvel conduz a um fenótipo de obesidade em camundongos propensos à obesidade alimentados com uma dieta hiperlipídica, estilo ocidental. Em contraste, suplementando a mesma dieta com fibras insolúveis de cereais resultou em ganho de peso significativamente mais baixo e melhorou a sensibilidade à insulina e foi ainda associado a um padrão da expressão do gene hepático consistente com o aumento da oxidação dos ácidos graxos. O aumento da digestão de energia com o consumo de fibra solúvel, altamente fermentável e aumento da expressão de genes alvo SCFA pode afetar desfavoravelmente a homeostase energética a longo prazo (ISKEN et al., 2010).

Os efeitos conflitantes dos diferentes tipos de fibras na obesidade são discutidos no trabalho de Weitkunat et al (2017). Fibras dietéticas incluem uma variedade de substâncias, em particular, carboidratos complexos. Isto pode explicar porque os efeitos de diferentes tipos de fibra na obesidade induzida por dieta parecem contraditórios. Além disso, os autores afirmam que dependendo do tipo de fibra, várias quantidades de SCFAs totais e diferentes razões acetato:propionato (Ac:Pr) são formados os quais podem ser responsáveis pelos dados conflitantes da literatura (WEITKUNAT et al., 2017). A relação da fibra dietética com a microbiota intestinal e obesidade será discutida na próxima seção.

Outros estudos em animais têm investigado a utilização de fibra insolúvel de frutas após tratamento tecnológico para potencializar as funções fisiológicas das fibras alimentares. O estudo de Wu, Wu e Chau (2009) investigou e comparou a atividade hipocolesterolêmica de diferentes fibras insolúveis do bagaço da carambola e da laranja com ou sem o processo de micronização. O estudo verificou que a habilidade dessas fibras de frutas micronizadas em reduzir as concentrações séricas de colesterol e triglicerídeos foram significativamente melhoradas. Os autores concluíram que o tamanho da partícula é um fator importante no que afeta as características e funções fisiológicas de fibras insolúveis (WU; WU; CHAU, 2009b). Em outro estudo, a fibra do bagaço da cana submetida a redução das partículas à escala nanométrica, teve efeito positivo na obesidade no estudo de Wang et al.

(2007). O processo de micronização pode oferecer à indústria uma oportunidade para melhorar as funções fisiológicas de fibras alimentares em aplicações de alimentos funcionais ricos em fibras (WANG et al., 2007).

Por outro lado, observa-se nos estudos que as fibras de frutas, na ausência de processamento tecnológico, mostram-se incapazes de promover redução de peso e efeitos positivos no metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Bajerska et al (2015) utilizaram o bagaço de tomate para enriquecer o pão de centeio. Os autores investigaram a absorção de gordura e o metabolismo dos lipídeos em ratos alimentados com dieta elevada em gordura. Os autores encontraram forte evidência de que a influência sobre o metabolismo de lípídeos pode estar relacionada com os ingredientes de pão de centeio, em vez do bagaço de tomate (BAJERSKA et al., 2015). Ojo et al (2016) investigaram o efeito da polpa da manga liofilizada, rica em fibra, combinada com uma dieta elevada em gordura na microbiota cecal e sua relação com a composição corporal, lipídeos, glicose, produção de ácidos graxos de cadeia curta e marcadores de inflamação intestinal em modelo animal de obesidade induzida por dieta durante 12 semanas. O estudo demonstrou a incapacidade da polpa da manga liofilizada em prevenir o ganho de peso corporal, a acumulação de gordura, intolerância à glicose e a dislipidemia induzida por uma dieta elevada em gordura (OJO et al., 2016). A tabela 2 faz um resumo dos principais efeitos de fibras dietéticas no metabolismo normal e na obesidade em modelo experimental.

Tabela 2 – Resumo dos efeitos da fibra dietética no metabolismo normal e na obesidade em modelo experimental.

Tipo de fibra	Modelo do estudo	Efeito	Autores
Fibra insolúvel do bagaço de pêra	Ratos obesos induzido por dieta hiperlipídica	Redução peso corporal; redução do tamanho de adipócitos; efeito anti-hiperglicêmico; aumento de bacteroides.	(CHANG et al., 2017)
Bagaço maçã, laranja, e casca de maracujá	Ratos em metabolismo normal	Redução triglicerídeos e colesterol hepático; controle da glicemia pós-prandial e glicemia de jejum	(MACAGNAN et al., 2015)
Fibra insolúvel micronizada de fruta (bagaço da carambola e da laranja doce)	Hamsters hipercolesterolêmicos induzidos por dieta hiperlipídica	Redução triglicerídeos e colesterol total; aumento da excreção de colesterol e ácidos biliares nas fezes	(WU; WU; CHAU, 2009b)
Fibra da cana de açúcar	Camundongos alimentados	Diminuição peso corporal; melhora da sensibilidade à	(WANG et al., 2007)

micronizada e Psyllium	com dieta hiperlipídica	insulina; modulação da secreção de leptina, GLP-1 e do gene de expressão da grelina	
Fibra solúvel de cacau	Ratos Zucker	obesos	Diminuição da razão colesterol/HDL; diminuição de triglicerídeos; diminuição da glicose e insulina (SANCHEZ et al., 2009)
Fibra solúvel	Ratos metabolismo normal		Redução consumo alimentar e aumento da saciedade; aumento dos SCFA (acético e propiônico) no conteúdo cecal (TAN et al., 2016)
Pectina	Ratos induzido por dieta hiperlipídica	obesos	Diminuição da ingestão alimentar; redução de gordura corporal; aumento da concentração dos hormônios da saciedade (PYY e GLP-1); aumento de SCFA no ceco (ADAM et al., 2016)
Pectina e goma guar	Ratos alimentados com dieta hiperlipídica		Diminuição do peso corporal; diminuição da gordura hepática, do colesterol e triglicerídeos hepáticos; redução da inflamação sistêmica; modificou a formação de SCFA e aumentou bacterioides. (JAKOBSDOTTIR et al., 2013)
B-glucan da aveia	Células epiteliais do intestino de ratos		Redução da glicose pós-prandial (ABBASI et al., 2016b)
Polissacarídeo de farelo de arroz	Camundongos alimentados com dieta hiperlipídica		Redução do peso corporal; redução da deposição de gordura; redução do acúmulo de gordura hepática; redução tamanho adipócito; modulação da expressão de genes alvo do metabolismo lipídico; inibição dos níveis de expressão dos fatores inflamatórios. (NIE et al., 2017)
Arroz integral germinado	Ratos induzido por dieta hiperlipídica	obesos	Redução do ganho de peso corporal e da ingestão alimentar; melhora perfil lipídico; redução de

		leptina e do tecido adiposo branco.	
Fibra de cereal	Camundongos alimentados com dieta hiperlipídica	Redução peso corporal e do tecido adiposo; aumento de adiponectina; aumento das proteínas envolvidas no processo de lipólise e “browning”	(HAN et al., 2017)

Fonte: Elaborado pelo autor

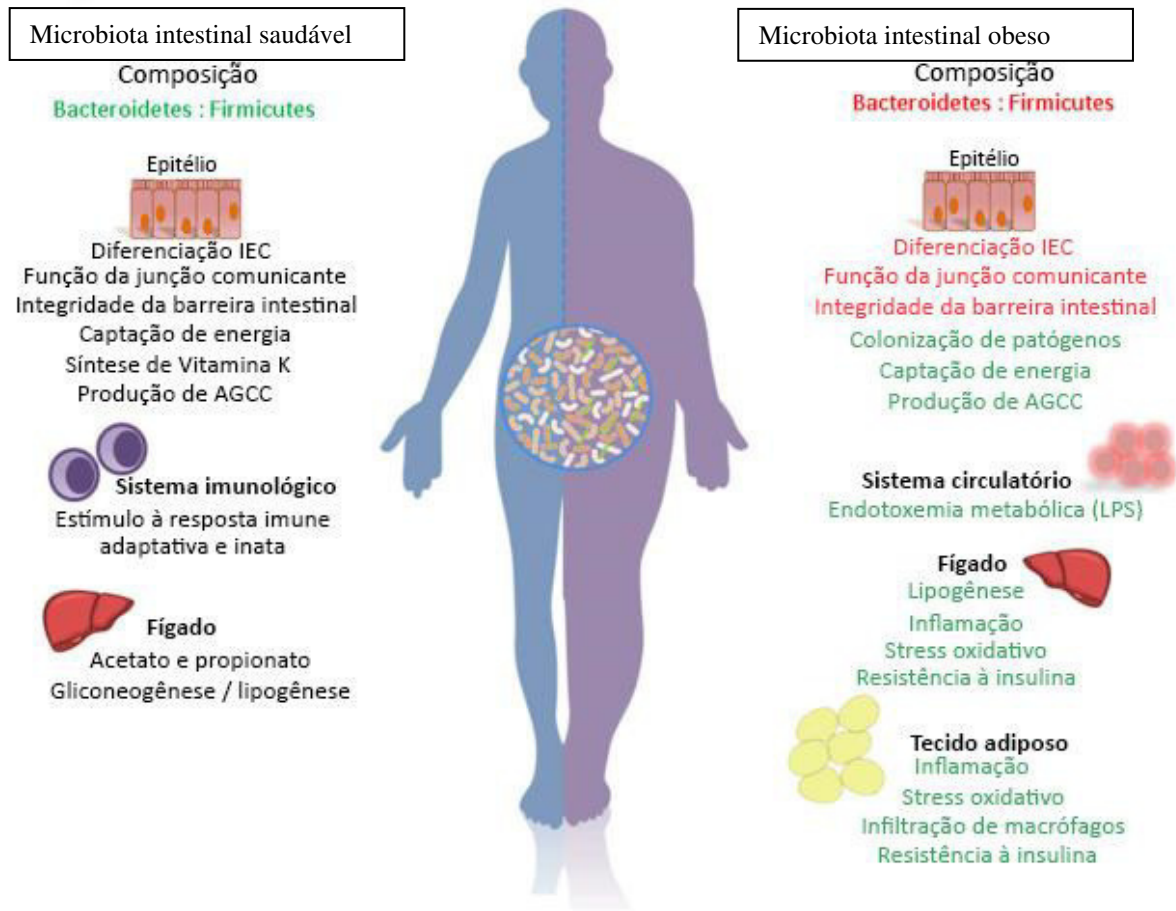
2.1.5.1 Fibra dietética, microbiota intestinal e obesidade

Alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal desempenham um papel importante no desenvolvimento da obesidade (ALARD et al., 2016). Os mecanismos potenciais pelos quais a microbiota intestinal contribuem para a obesidade envolvem as mudanças no consumo energético da dieta e no metabolismo lipídico, a secreção alterada de hormônios intestinais e o comprometimento da barreira intestinal (CLUNY et al., 2015).

A obesidade está associada a mudanças nas razões de dois dos filos mais dominantes (constituindo > 90% das categorias filogenéticas conhecidas), nomeadamente Firmicutes e Bacteroidetes. No entanto, enquanto alguns estudos descreveram aumentos na proporção de Firmicutes para Bacteroidetes no fenótipo obeso, em comparação com indivíduos com peso normal e a perda de peso reduz a razão Firmicutes para Bacteroidetes em humanos, esses achados não são universais e, portanto, a utilidade do Firmicutes: Bacteroidetes como biomarcador composicional para a obesidade ainda não está clara (PATTERSON et al., 2016).

A alteração do perfil da microbiota associado ao fenótipo obeso promove aumento da adiposidade, inflamação, estresse oxidativo, resistência à insulina e lipogênese (PATTERSON et al., 2016). Na obesidade, a microbiota intestinal produz muitos subprodutos metabólicos, como os lipopolissacarídeos que são secretados por bactérias gram-negativas e foi demonstrado que correlacionam-se negativamente com o número de bifidobactérias, e que está associado ao aumento dos níveis de fator de necrose tumoral α (TNF- α). Isso tem sido denominado endotoxemia metabólica (PARNELL; REIMER, 2012). As alterações funcionais e de composição na microbiota intestinal saudável versus a microbiota obeso encontram-se na figura 8 (PATTERSON et al., 2016).

Figura 8 - Alterações funcionais e de composição da microbiota intestinal saudável versus a microbiota obeso



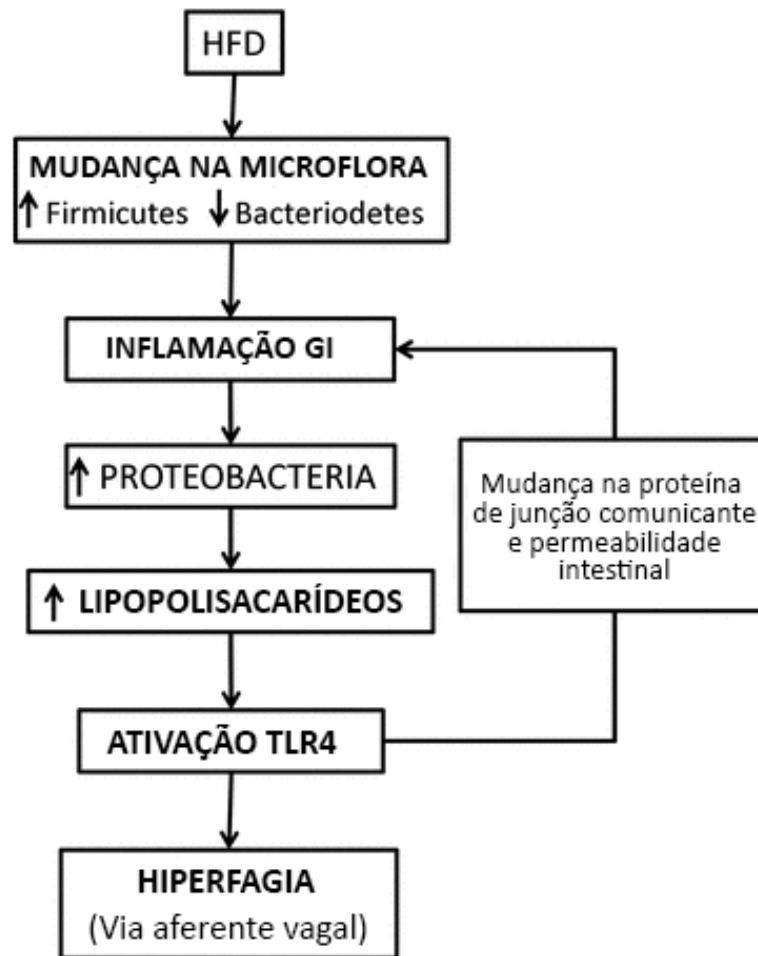
Fonte: Adaptado Patterson et.al (2016). IEC = Célula Epitelial Intestinal; AGCC = Ácidos Graxos de Cadeia Curta.

Dietas de estilo ocidental, rica em gorduras, açúcares e baixo teor de fibra ou várias combinações de dietas elevada em gordura (HFD), como HFD-alta-sacarose e HFD-baixa em polissacarídeo têm efeitos profundos na composição microbiana do intestino de animais e humanos (SIMPSON; CAMPBELL, 2015). Análises metabolômica e microbiômica revelaram que dieta hiperlipídica induz a mudanças dinâmicas na composição da microbiota intestinal e nos fenótipos metabólicos fecais. Tais mudanças foram detectáveis bem antes de atingir o estado de obesidade (ou seja, uma e quatro semanas após a ingestão de dieta hiperlipídica). As alterações metabólicas fecais induzidas por HFD foram destacadas por mudanças de nível nos aminoácidos aromáticos fecais e seus metabólitos microbianos, monossacarídeos da hidrólise microbiana de fibras alimentares, SCFAs derivados da fermentação microbiana desses carboidratos, aminas orgânicas derivadas do metabolismo microbiano da colina, intermediários do ciclo do ácido tricarboxílico, ácidos biliares e nucleotídeos. A dieta hiperlipídica provocou aumento de Firmicutes e redução de

Bacteroidetes, enquanto as fezes apresentaram diminuição de SCFA (formato, acetato, butirato), além de outros componentes (LIN et al., 2016).

Um modelo proposto pelo qual a ingestão de uma dieta rica em gordura levará a hiperfagia e obesidade é demonstrado na figura 9. A ingestão de uma dieta rica em gordura (HFD) leva a alterações na microbiota intestinal. Em indivíduos susceptíveis, o intestino pode ficar inflamado, resultando em alterações nas proteínas da junção comunicante (TJ) e um aumento na permeabilidade intestinal. A presença de inflamação permite o aumento de Proteobactérias gram-negativas, aumentando assim a quantidade de lipopolissacarídeo no lúmen do intestino. O aumento da permeabilidade do intestino permite um aumento na passagem do lipopolissacarídeo do lúmen intestinal para o interstício intestinal, onde pode ativar o receptor *Toll-like 4* (TLR4) em uma variedade de tecidos-alvo, incluindo aqueles localizados em terminais nervosos aferentes vagais provocando a hiperfagia (Figura 9) (RAYBOULD, 2012).

Figura 9 – Modelo proposto pelo qual a ingestão de dieta hiperlipídica levará a hiperfagia e obesidade



Fonte: Adaptado de Raybould (2012). TLR4 = receptor *Toll-like 4*.

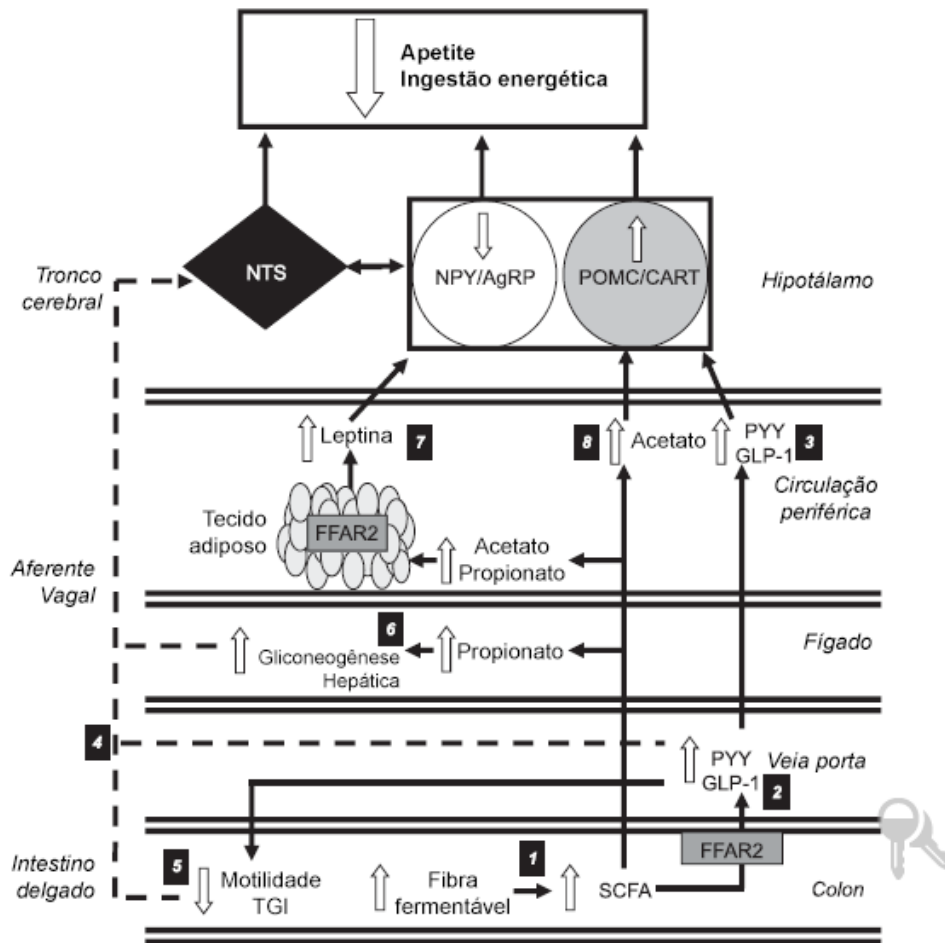
A microbiota intestinal é um ecossistema microbiano complexo, e a manutenção de uma relação mutualística com ele é fundamental para a saúde humana. Um exemplo notável de tal relação é a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) através da fermentação bacteriana de fibra dietética. A dieta do hospedeiro humano fornece carboidratos não digeríveis para promover o crescimento bacteriano e, em troca, as bactérias geram SCFAs que fornecem substrato energético aos colonócitos, atenuam a inflamação, regulam a saciedade e atuam no metabolismo da glicose e lipídeos (ZHAO et al., 2018).

Os SCFA afetam uma variedade de processos biológicos em múltiplos órgãos e tecidos, sendo os grandes responsáveis pelos efeitos positivos na prevenção da obesidade (WEITKUNAT et al., 2017). O acetato, o propionato e o butirato são os SCFA predominantes no lúmen intestinal em seres humanos e roedores. Evidências demonstram que o butirato e o

propionato regulam a liberação de hormônios intestinais, reduzem a ingestão alimentar e protegem contra a obesidade induzida pela dieta hiperlipídica (LIN et al., 2012). O ácido butírico também têm exibido efeitos anti-inflamatórios, os quais influenciam nos parâmetros associados à síndrome metabólica (MACFARLANE; MACFARLANE, 2012). Além disso, elevadas concentrações de SCFA diminuem a taxa de esvaziamento gástrico, através do “freio ileocolônico”, o qual pode ser importante para a resposta glicêmica e saciedade (CHERBUT, 2003).

O aumento da produção colônica de SCFA pelo consumo de fibra dietética estimula múltiplos efeitos hormonais e mecanismos neurais que suprimem o apetite e a ingestão de energia, como demonstrado na figura 10. (1) O aumento da ingestão de fibra dietética aumenta a quantidade de substrato fermentável que chega ao cólon, que é fermentado pela microbiota residente elevando a produção de SCFA. (2) Os SCFAs estimulam a liberação de PYY e GLP-1 via ativação do receptor de ácidos graxos livres 2 (FFAR2) nas células-L do cólon. (3) Dentro do núcleo arqueado hipotalâmico, o PYY periférico e o GLP-1 aumentam a atividade dos neurônios POMC / CART e inibem o NPY / (AgRP). (4) O aumento do PYY circulatório e do GLP-1 modulam a regulação central do apetite por meio da estimulação de aferentes vagais periféricos. (5) O PYY e o GLP-1 também mostraram inibir a motilidade do trato gastrintestinal superior (GI). Isso retarda o esvaziamento gástrico dos alimentos ingeridos e prolonga a estimulação dos mecanorreceptores e quimiorreceptores no trato gastrointestinal que sinalizam centralmente via aferentes vagais. (6) O aumento das concentrações de propionato na veia porta seria absorvido pelo fígado e estimularia a gliconeogênese hepática. Um estado de energia hepática aumentada pode modular o comportamento alimentar através da estimulação de aferentes do nervo vago hepático. (7) O aumento do acetato e do propionato na circulação periférica estimula a liberação de leptina dos adipócitos via ativação do FFAR2. A leptina inibe os neurônios NPY / AgRP e ativa os neurônios POMC / CART. (8) O acetato pode atravessar a barreira hematoencefálica e aumentar o POMC e reduzir a expressão de AgRP (CHAMBERS; MORRISON; FROST, 2015)

Figura 10 – A produção de AGCC estimula mecanismos hormonais e neurais que suprimem o apetite e a ingestão energética.



Fonte: Adaptado de Chambers; Morrison; Frost (2015). NTS = Núcleo Trato Solitário; NPY = Neuropeptídeo Y; AgRP = Agouti; POMC = Proópiomelanocortina; CART = Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina; FFAR2 = Receptor de Ácidos Graxos Livres 2; PYY = Peptídeo YY; GLP-1 = Peptídeo semelhante ao Glucagon 1; TGI = Trato Gastrointestinal; SCFA = Ácidos Graxos de Cadeia Curta.

As fibras prébióticas são carboidratos não digeríveis que promovem o crescimento de bactérias benéficas no intestino. O consumo prebiótico pode normalizar as alterações metabólicas do estado obeso e comorbidades associadas, melhorando ou normalizando a disbiose da microbiota intestinal (PARNELL; REIMER, 2012). Muitos estudos em animias avaliaram a resposta a uma dieta prebiótica na microbiota intestinal, composição corporal e fatores de risco associados à obesidade. Resultados desses estudos mostram que alterações induzidas por frutooligossacarídeo (FOS) nos perfis de microbiota intestinal em ratos obesos, juntamente com alterações nos níveis hormonais do intestino, provavelmente contribuem para os menores pesos corporais observados (CLUNY et al., 2015). Em outro estudo, foi visto que

a fibra dietética solúvel melhora a homeostase da energia e previne a obesidade, aumentando a diversidade da microbiota intestinal e a colonização de bactérias benéficas (WANG et al., 2018a). Também foi visto que a suplementação dietética de pectina modula a composição da microbiota intestinal e a produção de SFCA promovendo efeitos favoráveis à saúde (TIAN et al., 2016). Fibra insolúvel de fruta também tem demonstrado efeito protetor contra a obesidade através da modulação da microbiota intestinal. A fibra insolúvel da pêra na presença de uma dieta hiperlipídica melhorou a estrutura da microbiota intestinal. Especificamente, promoveu o crescimento de Bacteroidetes e inibiu o crescimento de Firmicutes (CHANG et al., 2017).

2.2 Caju

O cajueiro é uma planta rústica, originária do Brasil, sendo típica de regiões de clima tropical. Na Amazônia tropical, as árvores apresentam porte bastante elevado; nos estados do Nordeste brasileiro, a principal espécie de ocorrência é o *Anacardium occidentale* L., cujas árvores apresentam pequeno e médio porte, sendo a única espécie do gênero que é cultivada com finalidade comercial, enquanto que as demais espécies são exploradas apenas por extrativismo (SANCHO, 2006). A planta foi introduzida na América do Sul a oeste dos Andes, América Central, Índias Ocidentais e, em seguida, para o Leste através de viajantes. Atualmente é encontrada extensamente nos trópicos em torno do mundo entre latitudes 27°N e 28°S. Os principais produtores e exportadores de caju são a Índia, Tanzânia, Moçambique, Angola e Vietnã (LIM, 2012).

A cajucultura tem relevante importância socioeconômica para o Brasil. Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) referente a safra de 2016 apontam a exploração de aproximadamente 594.936 hectares de cajueiros e uma produção anual de 79.765 toneladas de castanha (IBGE, 2017) e 1.743.020 t de pedúnculo (FAO, 2014), gerando elevada quantidade de empregos no campo e na agroindústria, além de produtos destinados à exportação (PAIVA; GARRUTTI; DA SILVA NETO, 2000).

O caju é formado pelo pedúnculo desenvolvido preso à castanha (fruto real). O pedúnculo, que também é chamado de pseudo-fruto, falsa fruta ou simplesmente caju, representa a porção comestível, *in natura* e também como sucos, polpa e conserva (LIM, 2012). A composição química do pedúnculo do caju é rica em compostos bioativos como carotenoides, ácido ascórbico e compostos fenólicos, os quais permanecem no bagaço (ASSUNÇÃO; MERCADANTE, 2003). O pedúnculo contém de três a cinco vezes mais

vitamina C que a laranja, além de cálcio, fósforo e outros nutrientes (PAIVA; GARRUTTI; DA SILVA NETO, 2000). Além disso, Brito et al (2007) identificaram flavonóides no caju. Uma antocianina e treze flavonóis glicosilados foram detectados em um extrato metanol-água. Entre eles, o 3 - galactosídeo, 3 - glicosídeo, 3 - ramnosídeo, 3 - xilopiranosídeo, 3 - arabinopiranosídeo e 3 - arabinofuranosídeo de quercetina e miricetina, bem como o 3 - glucosídeo de campferol foram identificados. A antocianina foi o 3-hexosídeo de metilcianidina (DE BRITO et al., 2007). O consumo desses compostos está relacionado a efeitos benéficos à saúde na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis através de suas propriedades antioxidantes, evitando o início ou a propagação das reações de oxidação em cadeia (AYALA-ZAVALA et al., 2011).

2.2.1 Bagaço de caju

Termos da União Europeia (91/156 / CEE) Orientação 91/156 / CEE de 18 de março 1991 define resíduos como qualquer substância ou objeto que o detentor rejeita ou pretende ou é necessário descartar, considerando resíduo como tudo o que não é o produto final (principal) do processo. Mesmo quando um dado processo gera dois produtos, o principal é considerado o produto e o outro é o desperdício. Assim, os termos co-produto e subproduto foram empregados para nomear produtos secundários. (“United States Environmental Protection Agency | US EPA”, [s.d.]

Apenas uma pequena parte de todos os resíduos gerados durante os processos agroindustriais é recuperada como subprodutos, e a grande maioria deles não é considerada viável para uso posterior e é descartada diretamente no meio ambiente ou é responsável por grandes despesas com resíduos. No entanto, os resíduos podem conter substâncias valiosas, como pigmentos, açúcares, ácidos orgânicos, aromas e compostos bioativos, como antioxidantes, enzimas, compostos antimicrobianos e fibras que poderiam ser aplicados a bioprocessos para gerar produtos com maior valor agregado (OKINO DELGADO; FLEURI, 2016).

Em peso, o caju é composto por 10% de castanha e 90% de pedúnculo. Destas duas partes, o pedúnculo apresenta a menor percentagem de industrialização. Estima-se que 10 a 15 toneladas de pedúnculo de caju são produzidas como co-produto para cada tonelada de castanha de caju (TALASILA; SHAIK, 2015), das quais 65- 80% do suco é recuperado resultando em 2 a 4 toneladas de bagaço de caju (DAS; ARORA, 2017). O bagaço de caju é o produto obtido após remoção da castanha (fruto) e extração do suco do pedúnculo, sendo

constituído pela película e polpa do pedúnculo remanescente. O grande desperdício do pedúnculo é devido ao reduzido período de pós-colheita, associada à pequena capacidade de absorção da indústria, curto período de safra e inexistência de métodos econômicos de preservação da matéria-prima (PAIVA; GARRUTTI; DA SILVA NETO, 2000). O aproveitamento tanto do pedúnculo como do bagaço é extremamente interessante, pois estes constituem uma fonte de compostos de alto valor agregado em razão de suas propriedades funcionais em alimentos (ABREU, 2001).

Estudo recente caracterizou a composição físico-química e o perfil lipídico do bagaço de caju e mostrou a abundância dos compostos químicos a serem valorizados. As peles e a polpa têm substancialmente as mesmas características físico-químicas. As variedades de cor amarela e vermelha não mostram diferenças suficientes nos parâmetros analisados pelo estudo. Além disso, as quantidades de pectinas no bagaço e o perfil lipídico mostram que o bagaço do caju é um resíduo agroindustrial de elevado potencial. A caracterização físico-química e a composição de ácidos graxos encontram-se nas tabelas 3 e 4 respectivamente (KOUASSI et al., 2018).

Tabela 3 – Caracterização físico-química do bagaço de caju (g/100g de amostra seca).

Parâmetro analisado	P	R	Y
Água e voláteis	8.26 ± 0.01	9.27 ± 0.03	9.07 ± 0.06
Cinzas	3.71 ± 0.11	2.22 ± 0.06	2.20 ± 0.09
Proteína	16.31 ± 0.08	16.83 ± 0.05	18.20 ± 0.02
Lipídeos	7.59 ± 0.37	10.47 ± 0.05	12.06 ± 0.23
Pectina	9.28 ± 0.77	10.11 ± 0.48	8.56 ± 0.39
Celulose	19.19 ± 0.30	18.00 ± 0.61	19.92 ± 0.36
Hemicelulose	41.12 ± 0.24	51.65 ± 0.11	51.10 ± 0.18
Lignina	4.86 ± 0.23	4.27 ± 0.41	3.65 ± 0.24
pH	4.30 ± 0.01	4.30 ± 0.01	4.40 ± 0.02

Fonte: Adaptado Kouassi et. al (2018). P = mistura de polpa das duas variedades, R = pele vermelha, Y = pele amarela.

Tabela 4 – Composição de ácidos graxos do bagaço de caju.

Ácidos graxos		P %	R %	Y %
Saturado				
C16:0	Palmítico	19.36 ± 0.12	20.61 ± 0.33	20.77 ± 0.01
C18:0	Estearíco	2.35 ± 0.16	2.56 ± 0.40	1.98 ± 0.22
C20:0	Araquidônico	0.44 ± 0.02	0.76 ± 0.03	0.66 ± 0.01
C22:0	Behênico	0.80 ± 0.01	0.81 ± 0.01	0.95 ± 0.26
Total		22.94 ± 0.08	24.73 ± 0.19	24.34 ± 0.07
Insaturado				
C16:1n7c	Palmitoleico	1.33 ± 0.03	1.29 ± 0.04	1.45 ± 0.01
C18:1n7c		3.94 ± 0.04	3.65 ± 0.11	3.69 ± 0.04
C18:1n9c	Oleico	64.44 ± 0.06	64.10 ± 0.33	64.69 ± 0.15
C18:2n6c	Linoleico	2.29 ± 0.06	2.15 ± 0.06	1.80 ± 0.01
C18:3n3a	Linolenico	2.43 ± 0.03	1.90 ± 0.13	1.75 ± 0.01
C20:1n9c	Eicosenoico	2.65 ± 0.01	2.20 ± 0.16	2.30 ± 0.02
Total		77.06 ± 0.04	75.27 ± 0.19	75.66 ± 0.04

Fonte: Adaptado Kouassi et. al (2018). P = mistura de polpa das duas variedades, R = pele vermelha, Y = pele amarela.

Outros dados sobre a composição nutricional do caju e do bagaço de caju evidenciam potencial nutricional e de saúde. O caju contém polifenóis extraíveis (28 g kg^{-1} d.m.) e uma grande quantidade de taninos condensados não extraíveis (52 g kg^{-1} d.m.), ambos conferindo uma elevada capacidade antioxidante. Uma parte significativa destes polifenóis está associada à fibra dietética, mostrando propriedades específicas de saúde. Além disso, o caju apresenta alto teor de fibra dietética (cerca de 200 g kg^{-1} d.m.), com predominância de fibra insolúvel (88%) (RUFINO et al., 2010). Infante et al (2013) avaliaram o teor de compostos fenólicos e atividade antioxidante do resíduo do caju e de outras frutas, identificando no bagaço do caju maior teor de compostos fenólicos, além de elevada atividade antioxidante (INFANTE et al., 2013). Barreto et al (2008) identificou no bagaço de caju elevado teor de compostos fenólicos e carotenoides, além de apresentar atividade anti-radical livre e que 75% do ácido ascórbico presente no pedúnculo permanecem no bagaço, podendo ser considerado fonte de ácido ascórbico (BARRETO et al., 2008). Lopes et al (2012) atribuem a atividade antioxidante do caju ao seu conteúdo de polifenóis, podendo conferir efeitos benéficos à saúde seja na forma *in natura* ou no desenvolvimento de diversos produtos

pela indústria alimentícia (LOPES et al., 2012). A identificação dos compostos associados à fibra do pedúnculo do caju revelou que o extrato hexânico é rico em ácidos graxos e ácidos anacárdicos e o extrato metanólico, rico em compostos fenólicos, identificados como sendo quercetina e miricetina (SIQUEIRA, 2013).

Estudos evidenciam que o bagaço de caju apresenta potencial uso como corante na indústria alimentícia (MACEDO et al., 2015), para a produção biotecnológica de xilitol (DE ALBUQUERQUE et al., 2015) e como fonte de açúcares para a produção de etanol (ROCHA et al., 2011). Além disso, na alimentação humana, a fibra do bagaço de caju tem sido utilizada na elaboração de vários produtos como barra de cereais (DE OLIVEIRA et al., 2013), hambúrguer (LIMA, 2008), biscoitos (SANTANA; SILVA, 2008) ou simplesmente desidratado e triturado, constituindo-se em matéria-prima utilizada em misturas com outras farinhas de cereais (LIMA, 2008).

É importante ressaltar também que a fibra do bagaço de caju apresenta potencial de utilização como fibra dietética antioxidante, pelo elevado conteúdo de compostos antioxidantes associados a matriz da fibra (RUFINO et al., 2010). Saura-Calixto e Jiménez-Escrig (2001) introduziram o conceito de fibra alimentar antioxidante como aquela que contém quantidades apreciáveis de antioxidantes naturais, principalmente de polifenóis associados à matriz da fibra (SAURA-CALIXTO; JIMÉNEZ-ESCRIG, 2001). A fibra dietética transporta uma quantidade apreciável de antioxidantes, principalmente compostos polifenólicos, através do trato gastrointestinal. Os polifenóis associados com a fibra dietética apresentam propriedades fisiológicas semelhantes aos constituintes primários da fibra: resistência de enzimas digestivas para a hidrólise e a fermentação parcial no cólon. Os polifenóis conferem propriedades específicas à fibra que decorrem principalmente da sua capacidade antioxidante. Alguns estudos mostraram que estes compostos fenólicos sofrem fermentação colônica libertando metabólitos absorvíveis e exercem diferentes benefícios potenciais para a saúde (BLANCAS-BENITEZ et al., 2015; SAURA-CALIXTO et al., 2010).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência de fibras do bagaço de caju no metabolismo normal e na obesidade em camundongos.

3.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a influência da fibra do bagaço de caju integral (FcI) e da fibra do bagaço de caju sem metabólitos de baixo peso molecular (FcSM) nas alterações de peso corporal e gordura abdominal, consumo alimentar e ingestão de água no metabolismo normal e na obesidade;
2. Avaliar a influência da FcI e da FcSM nos parâmetros séricos de glicose e perfil lipídico, na avaliação tecidual hepática e estresse oxidativo hepático no metabolismo normal e na obesidade;
3. Avaliar o efeito da FcI e da FcSM no comportamento de hormônios insulina, leptina e grelina no metabolismo normal e na obesidade;
4. Analisar a ação da FcSM na inflamação associada à obesidade através da análise das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α e da citocina anti-inflamatória adiponectina;
5. Identificar o efeito da FcSM na metabolômica do soro e das fezes dos animais alimentados com dieta hiperlipídica.

- 4 **ARTIGO 1 - *Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (*Anacardium occidentale L.*) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice*** – Publicado na revista *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*



Contents lists available at ScienceDirect

Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bcdf

Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (*Anacardium occidentale* L.) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice

Diana Valesca Carvalho^a, Flávia Almeida Santos^b, Renan Pereira de Lima^c, Ana Flávia Seraine Custódio Viana^b, Said Gonçalves Cruz Fonseca^d, Paulo Iury Gomes Nunes^b, Tiago Sousa de Melo^e, Maria Izabel Gallão^f, Edy Sousa de Brito^{g,*}

^a Instituto de Cultura e Arte, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^b Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brazil

^c Faculdade de Farmácia, Universidade de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brazil

^d Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^e Faculdade de Farmácia, Instituto Superior de Teologia Aplicada, Sobral, CE, Brazil

^f Departamento de Biologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^g Embrapa Agroindústria Tropical, R. Dra Sara Mesquita, 2270, Pici, 60511-110 Fortaleza, CE, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Abdominal fat
Dietary fiber
Fruit
Insulin
Obesity

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of cashew fiber whether or not associated with low molecular weight compounds on lipid profile, abdominal adiposity, glycemia and insulinemia and serum concentration of ghrelin and leptin hormones from normal mice. We evaluated the cashew fiber in its integral form (ICF) and the cashew fiber after being submitted to the process of extraction of low molecular weight metabolites (cFSM). The two fibers were incorporated into the feed of male Swiss mice for 15 weeks. At the end of the treatment, blood glucose, total cholesterol and fractions, triglycerides, urea, AST, ALT, hormone levels of insulin, leptin and ghrelin were analyzed, as well as GSH and hepatic MDA. The consumption of cFSM diet promoted reduction of glycemia, insulin and ghrelin. Animals fed the ICF diet showed hyperlipidemia, hyperleptinemia and increased abdominal fat. In addition, no changes were observed in the lipid profile of the animals, in the abdominal adiposity and in the leptin hormone in the group that received cFSM diet. We conclude that the removal of small molecules is fundamental to use cashew fiber as a functional food with possible health benefits.

1. Introduction

Dietary fiber has a major role in nutrition and health, reducing risk factors associated in the development of various chronic diseases, such as obesity, cardiovascular disease and type 2 diabetes, by promoting weight, blood glucose and lipid profile reduction (American Dietetic Association, 2008). Fiber is the most used ingredient in the elaboration of functional foods, representing more than 50% of the total ingredients on the market. Fiber products are also expanding as a dietary and pharmacological supplement (Saura-Calixto, 2006). In this context, fruit by-products from industrial processes are potential sources of dietary fiber that can be incorporated into food products or used in the manufacture of supplements (Mildner-Szkudlarz et al., 2016; Tańska et al., 2016).

Compared with the dietary fiber of cereals, fruit fiber is reported to have a better quality due to its higher content of total and soluble fibers, water and oil retention capacity and colon fermentability, as well as its lower levels of phytic acid and caloric value (Zhang et al., 2017). In addition, fruit fiber has significant amounts of secondary compounds associated with it, such as polyphenols and other bioactive compounds (Martín-Carrón, Goñi, Larrauri, García-Alonso, & Saura-Calixto, 1999). Studies have determined that fruit bagasse could be used as a potential food ingredient to develop healthy, safe, tasty, sustainable and socially acceptable food products. This is mainly due given that fruit bagasse is rich in total dietary fiber with high content in phenolic compounds and flavonoids that provide interesting technological and antioxidants properties (Cerdeira-Tapia, Pérez-Chabela, Pérez-Álvarez, Fernández-López, & Viuda-Martos, 2015; Mildner-Szkudlarz et al., 2016; Tańska

* Corresponding author.

E-mail addresses: dianacarvalho@ufc.br (D.V. Carvalho), fasufc@gmail.com (F.A. Santos), renan1647@edu.unifor.br (R.P. de Lima), said@ufc.br (S.G.C. Fonseca), tiagosousam@gmail.com (T.S. de Melo), izabelgallao@ufc.br (M.I. Gallão), edy.brito@embrapa.br (E.S. de Brito).

<https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2017.12.001>

Received 31 July 2017; Received in revised form 16 November 2017; Accepted 20 December 2017
2212-6198/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

5 ARTIGO 2 - *Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: a NMR metabolomic evaluation* – Submetido à revista *Scientific Reports*

Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: a NMR metabolomic evaluation

Diana V. Carvalho¹, Lorena Mara A. Silva², Elenilson G. Alves Filho², Flávia A. Santos¹, Renan P. de Lima¹, Ana Flávia S. C. Viana¹, Paulo Iury G. Nunes, Said G. C. Fonseca¹, Tiago S. de Melo³, Daniel A. Viana⁴, Maria I. Gallão¹, Edy S. de Brito^{2*}

¹ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.

² EMBRAPA Agroindústria Tropical, Fortaleza, CE, Brazil.

³ Instituto Superior de Teologia Aplicada, Sobral, CE, Brazil.

⁴ Pathovet Anatomia Patológica e Patologia Clínica Veterinária, Fortaleza, CE, Brazil.

* Corresponding author

E-mail: edy.brito@embrapa.br

Phone: 55 85 3391-7393

Abstract

The dietary fibers intake plays an important role in the prevention of obesity and associated metabolic disorders. The aim of this study was to investigate the antiobesity and metabolomic effect of cashew apple fiber without low molecular weight compounds (CABwc) in a diet-induced obesity mouse model. Mice were fed a normal diet (ND), high-fat diet (HFD) or high-fat diet supplemented CABwc (10%) (HFD-CABwc) for 15 weeks. Body weight, abdominal fat, serum glucose levels, insulin and lipid profile, satiety hormones leptin and ghrelin, amylase and lipase digestive enzymes, inflammatory mediators TNF- α , IL-6 and adiponectin were measured, besides serum and tissue hepatic analyses. Metabolomic analysis was based on nuclear magnetic resonance (NMR) in serum and feces. We found that CABwc exerted antiobesity effect, reducing glycemia, insulinemia, serum triglycerides and hepatic steatosis. Fiber modulated the secretion of satiety hormones, digestive enzymes and the cytokines involved in the inflammatory process. In addition, the NMR showed a probable prebiotic effect with the production of propionic, butyric and acetic acids. These findings suggest that CABwc exerts an antiobesity effect through hormonal modulation, enzymatic secretions related to fat and carbohydrate metabolism, inflammatory response and production of short chain fatty acids.

Keywords: Dietary fiber, Cashew apple bagasse, *Anacardium occidentale*, Antiobesity, Metabolomic analysis

Introduction

The role of dietary components in health promotion has received considerable attention in the prevention of chronic diseases. On this behalf, overweight and obesity have become one of the major global health issue and is often correlated with the increase of several diseases, including cardiovascular and metabolic disorders as diabetes, hepatic steatosis, and cancers ¹. Dietary fibers have been linked with beneficial effects in gastrointestinal inflammatory disorders, reduction of visceral fat and blood lipids, postprandial response of insulin and glucose, and modulation of the inflammatory response ^{2,3}. The physico-chemical properties of dietary fiber determine metabolic responses, short-chain fatty acid profiles (SCFAs), and gut microbiota composition in rats fed high-fat diets ⁴, and act as substrate for the modification of the intestinal microbiota, which results in protection against health disorders ⁵⁻⁷.

Agro-industrial residues (that include food by-products and wastes) are an important abundant renewable resource, seen as a viable solution to the crescent population growth problem ⁸. The efficient reutilization of those by-products is essential in order to maximize the use of the food matrices, and mandatory in creating a number of valuable added products, such as food, fuel, and a variety of chemicals ⁹. In this regard, cashew apple is a pseudo fruit attached to the cashew nut of the cashew tree (*Anacardium Occidentale* L.), with 10 to 15 tons of cashew apples produced as a by-product for every ton of cashew nuts ¹⁰, which 65-80% of juice is recovered resulting in 2 to 4 ton of cashew apple bagasse (CAB) ¹¹. The accumulation of this biomass results in deterioration of the environment and loss of a potentially valuable material. The CAB is rich in fibers (dietary fiber content corresponding to 60% of the dry weight), nutrients, and bioactive compounds ¹². Previous studies report that cashew apple extract can inhibit fat storage and insulin resistance in the diet-induced obesity mouse model ¹³. Therefore, this by-product can be reused to provide nutraceuticals, dietary additives, and supplements.

The effect of dietary fiber on obesity of humans and animals has been studied ¹⁴⁻¹⁶. However, most of the studies have focused on soluble dietary fiber, neglecting the insoluble fibers. In our previous study ¹⁷, it was evaluated the physiological effect of CAB fiber in mice submitted to the isocaloric diet. We verified that the CAB fiber without low molecular weight compounds (CABwc) reduced abdominal fat gain, as well as metabolic alterations of lipids profile. Therefore, the aim of this study is to investigate the antiobesity effect of CABwc in mice fed high-fat diet. To further explore the actions of CABwc in the obese mice, we

performed a metabolomic evaluation of the serum and feces through Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy in order to study the metabolic state of the organism in a comprehensive approach.

Results

Effects of HFD-CABwc on body weights, net food, energy and water consumption, relative liver and abdominal adipose tissue weights

The effect of CABwc on obesity prevention was investigated in mice fed with a HFD for 15 weeks. Initial body weights were not significantly different between groups, but after 15 weeks, significant differences were observed in final body weights, food and energy consumption. Those fed an HFD gained significantly more weight (25.8%, $P < 0.05$) than those fed with ND, and final body weights were significantly lower in mice fed HFD-CABwc (15.3%, $P < 0.05$). For net food and energy consumption, the mice fed with HFD consumed significantly more energy, while those fed with HFD-CABwc showed significant less food intake (11%, $P < 0.05$) and energetic consumption (13%, $P < 0.05$) when compared with HFD group. Also, water intake was considerably lower for HFD (37.27 ± 1.34 mL/week) and HFD-CABwc (37.45 ± 0.84 mL/week) than the ND (56.51 ± 2.33 mL/week) (Table 1).

Additionally, relative weight of accumulated abdominal fat in mice fed an HFD was significantly higher (1.7-fold) than in those fed with ND, while mice fed with CABwc, had a relative accumulation 1.2-fold. Relative hepatic weights among those fed an HFD were higher (12.8%, $P < 0.05$) when compared to ND. This was not seen in mice treated with CABwc (Table 1). In general, the group that ingested CABwc, presented lower body weight gain, reduced food intake and energetic consumption, alongside lower relative weight of abdominal fat and liver, when compared to the HFD group.

Table 1

Effects of HFD-CABwc on serum and hepatic parameters

The effects of HFD-CABwc on serum and hepatic parameters were also evaluated (Table 2). The amylase and lipase activities were significantly higher in mice fed HFD (23.4%, and 28.9%, respectively; $P < 0.05$) than the ND-fed mice, but were significantly lower in mice fed with HFD-CABwc (32.6%, and 18.5%, respectively; $P < 0.05$). Glucose and serum insulin for mice fed HFD increased significantly (67.44%, and 198.5%

respectively; $P < 0.05$) compared to ND. However, HFD-CABwc effectively reduced serum glucose levels (28.1%, $P < 0.05$) and serum insulin (62.8%, $P < 0.05$).

Table 2

For blood lipids parameters, mice fed with HFD significantly increased ($P < 0.05$) total cholesterol (52.9%), the serum triglyceride concentrations (23.9%), HDL (17.5%), and LDL (75.7%) compared to ND. For mice fed HFD-CABwc, it was observed a decrease in serum triglyceride concentrations (24.0%; $P < 0.05$), but not total cholesterol and LDL. However, CABwc increased HDL when compared to ND (38.6%, $P < 0.05$) and HFD (17.9%, $P < 0.05$) (Table 2).

For hepatic parameters, ALT and AST increased for HFD (72.2% and 27.4% U/L, respectively; $P < 0.05$), compared to ND. For mice fed with HFD-CABwc, the ALT and AST were significantly reduced (39.7% and 36.8% respectively; $P < 0.05$). Furthermore, HFD intake resulted in the increase of MDA (38.2%, $P < 0.05$), but the NP-SH remained unaltered, while HFD-CABwc intake reduced MDA (16.8%, $P < 0.05$) and increased NP-SH (42.9%, $P < 0.05$). Both, HFD and HFD-CABwc, increased total hepatic cholesterol (Table 2).

Serum profiling through NMR coupled to chemometrics

The serum of mice fed different diets was evaluated in order to reach an overall comprehension of the composition variability within the experiments. Figure 1 presents a comparison among the ^1H NMR spectra with identified compounds in serum samples between δ 0.8 and 5.5 (aliphatic and carbinolic region), since there are no signals in aromatic region (between δ 6.0 and 9.0). The molecular structures, ^1H and ^{13}C chemical shifts, multiplicity, constant coupling, 2D NMR data acquisition and processing are available in the Supplementary Information.

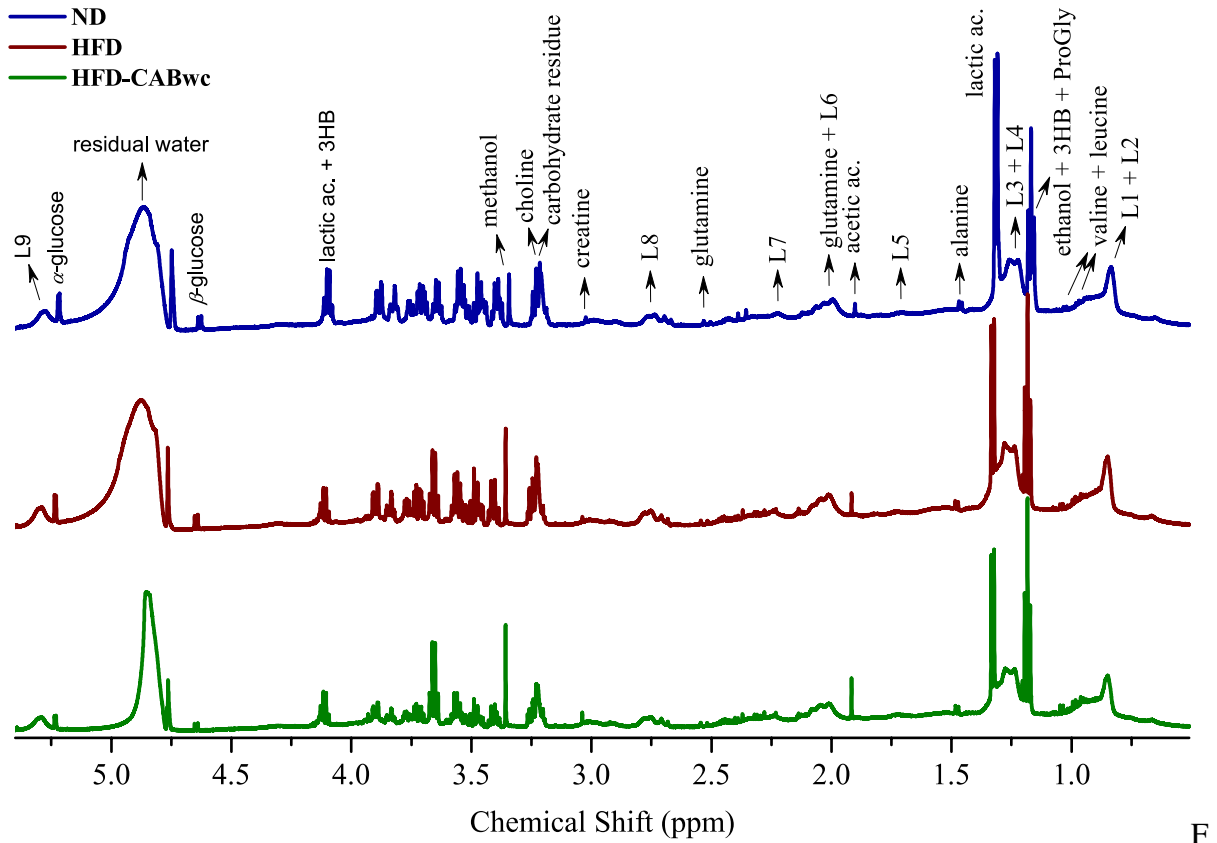


Figure 1. Comparison among the ^1H NMR spectra with identified compounds in serum samples from: mice fed normal diet (ND) in blue; mice fed high fat diet (HFD) in red; mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in green. Legend: signals from LDL and VLDL - L1/L2: $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ of LDL and VLDL; L3/L4: $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ of LDL and VLDL; L5: $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$; L6: $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-}$; L7: $\text{-CH}_2\text{-C=O}$; L8: $\text{=CH-CH}_2\text{-CH=}$; L9: -CH=CH- ; 3HB: 3-hydroxybutyric acid; ProGly – propylene glycol.

In general, the major compounds detected in serum were ethanol and lactic acid. However, due to the elevated dimensionality of the dataset (81 spectra \times 20,370 variables – 1,649,970) and the inherent similarity among the samples composition, chemometric evaluation was developed for deep understanding of the serum variability. The advantage of the multivariate evaluation was the association of outcome variable inter-correlations with the resultant clustering among serum samples with similar composition¹⁸. Therefore, the unsupervised modeling by Principal Component Analysis (PCA) was applied on numerical matrix from the ^1H NMR analysis. Figure 2 illustrates PCA results that retained 70.6 % of the total variance in three PCs. Figure 2b illustrates the loadings with majority responses for the experimental propose (PC1 axis) plotted in lines form. The loadings graphs for PC2 and PC3

axes are available in Supplementary Figure S1.

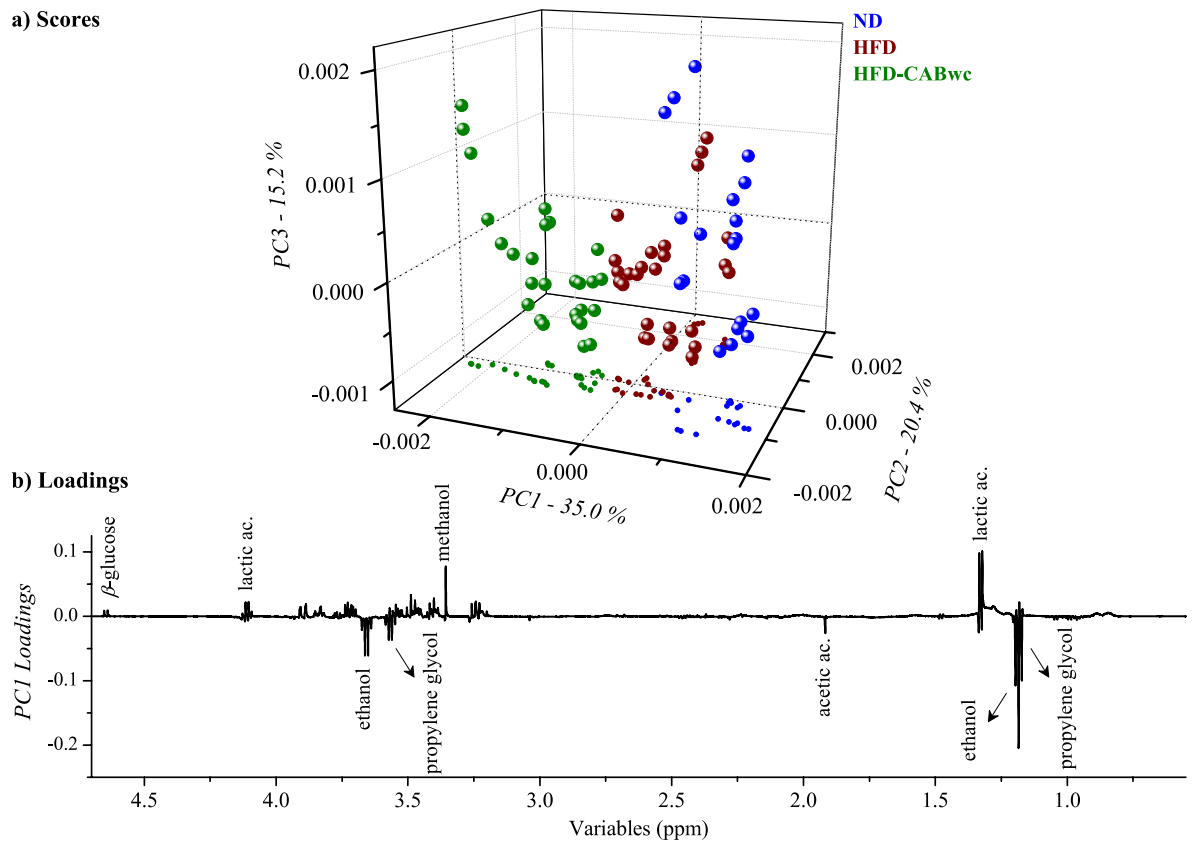


Figure 2. a) PC1 \times PC2 \times PC3 scores coordinate system from the aliphatic and carbinolic region, with projections in PC1 \times PC2 plane, for serum: mice fed normal diet (ND) in blue color; mice fed high fat diet (HFD) in red; mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in green; b) PC1 loadings plotted in lines form.

The Figure 2a exhibits a clear separation among the serum samples mainly according to PC1 axis, with serum from ND at positive scores, HFD at null values, and HFD-CABwc negative scores. The respective loadings presented that the serum from mice fed HFD-CABwc presented higher amounts of the alcohols (ethanol and propylene glycol), acetic acid and lower amount of glucose. In addition, the insertion of cashew fiber on high fat diet induces a decrease in the amount of lactic acid compared to serum from mice fed with HFD.

Effects of CABwc on serum levels of Ghrelin, Leptin, TNF- α , IL-6 and Adiponectin

It was analyzed hormones involved in the satiety of ghrelin and leptin, as well as cytokines involved in the inflammatory process (TNF-, IL-6 and adiponectin). Figure 3

presents the content of serum leptin (a), ghrelin (b), TNF- α (c), IL-6 (d), and adiponectin (e) in mice fed with ND, HFD or HFD-CABwc.

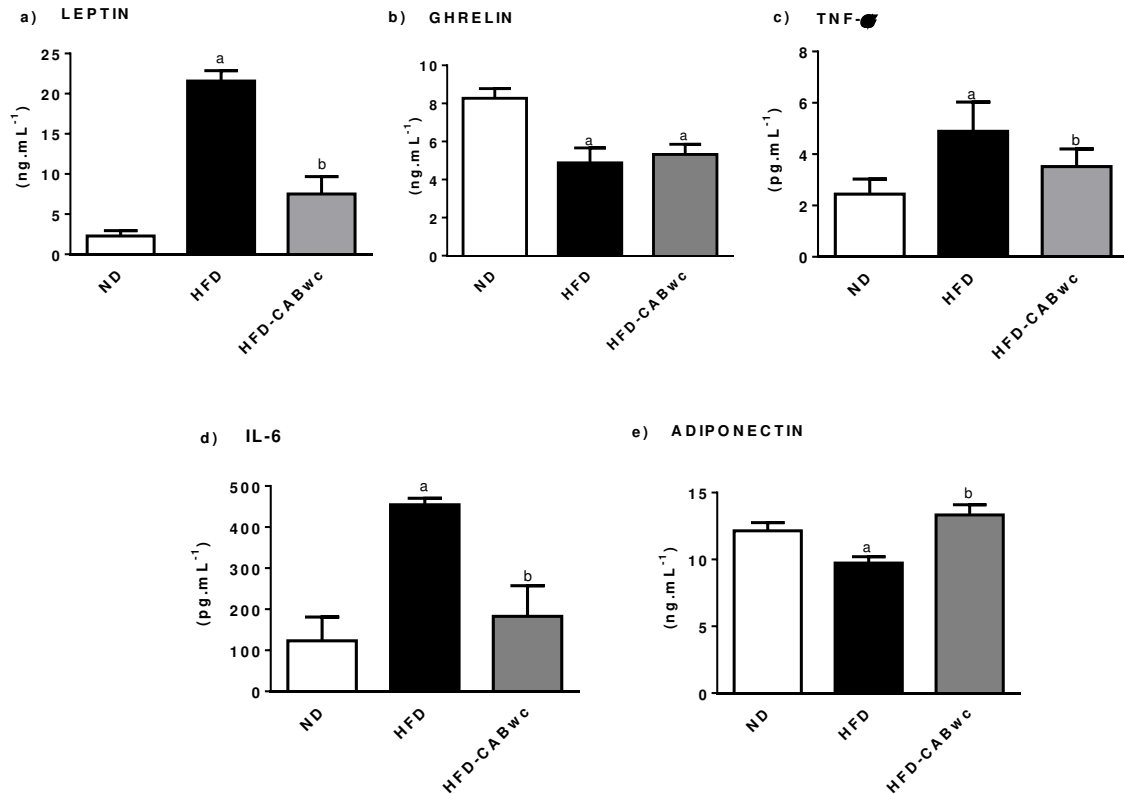


Figure 3. Content of serum leptin (a), ghrelin (b), TNF- α (c), IL-6 (d), and adiponectin (e) from mice fed normal diet (ND) in white, mice fed high fat diet (HFD) in black, and mice fed with HFD supplemented with cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in gray. Results are expressed as mean \pm standard error of the mean. ^a $P < 0.05$ versus ND; ^b $P < 0.05$ vs HFD.

Mice fed on HFD had a lower level of ghrelin (58.9%, $P < 0.05$), but an expressively higher-level of leptin (850.6%, $P < 0.05$) than those fed with ND. The HFD-CABwc reduced the ghrelin (35.8 %, $P < 0.05$) and leptin concentrations (65.2%, $P < 0.05$). Mice fed with HFD had higher levels TNF- α and IL-6 (100.0% and 48.3%, respectively; $P < 0.05$) than those fed with ND. Additionally, HFD reduced adiponectin (19.9%, $P < 0.05$), while HFD-CABwc effectively decreased TNF- α and IL-6 (28.0% and 59.8%, respectively; $P < 0.05$) and increased adiponectin (37.1%, $P < 0.05$).

Effects of HFD-CABwc on liver histology

It was observed that mice fed with ND presented hepatic tissue without evidence of

microscopic lesion, while mice fed with HFD presented a accentuated hydropic degeneration and steatosis diffusely distributed throughout all areas of hepatic acinus (Figure 4). On the other hand, mice fed with HFD-CABwc showed a discrete hydropic degeneration and steatosis observed only in zone 3 of the hepatic acinus.

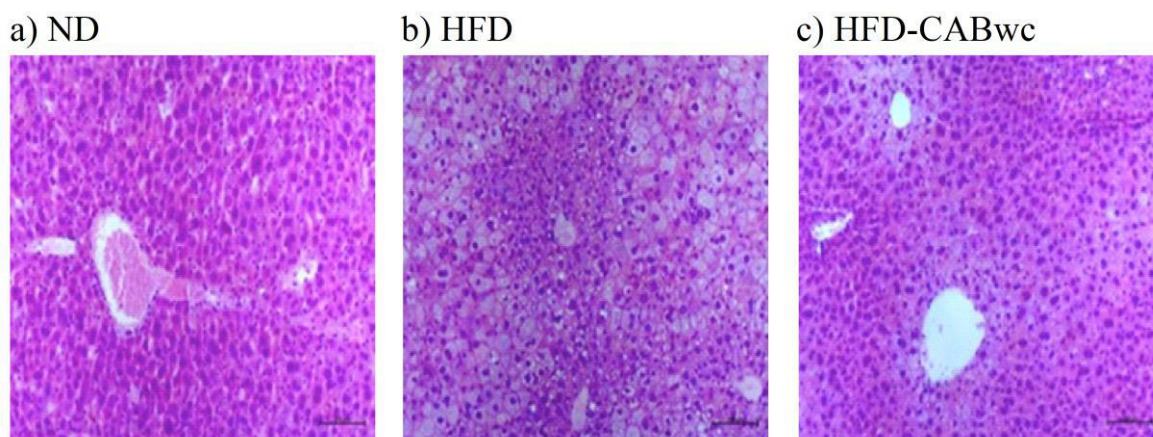


Figure 4. Photomicrography of liver of mice fed normal diet (ND) (a), mice fed high fat diet (HFD) (b), and mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) (c). (Hematoxylin-Eosin, 200X).

Fecal profiling through NMR coupled to chemometrics

It is well known that feeding based on different sources causes deep changes in microbiota through the alteration of gut microbiota metabolism. Therefore, in order to observe changes on fecal metabolic profile of mice fed different diets (ND, HFD or HFD-CABwc) a NMR analysis of feces for each type of diet was performed. Figure 5 presents a comparison of the fecal profiling by ^1H NMR from mice fed different diets, with amplified regions (NMR identification is available on Supplementary Information). Comparison among the spectra presented that the feces are mainly composed of short chain organic acids (acetic, propionic, butyric, lactic, succinic, and formic), amino acids (leucine, alanine, uracil, tyrosine, and phenylalanine), sugars (sucrose, glucose, and fructose), and methanol.

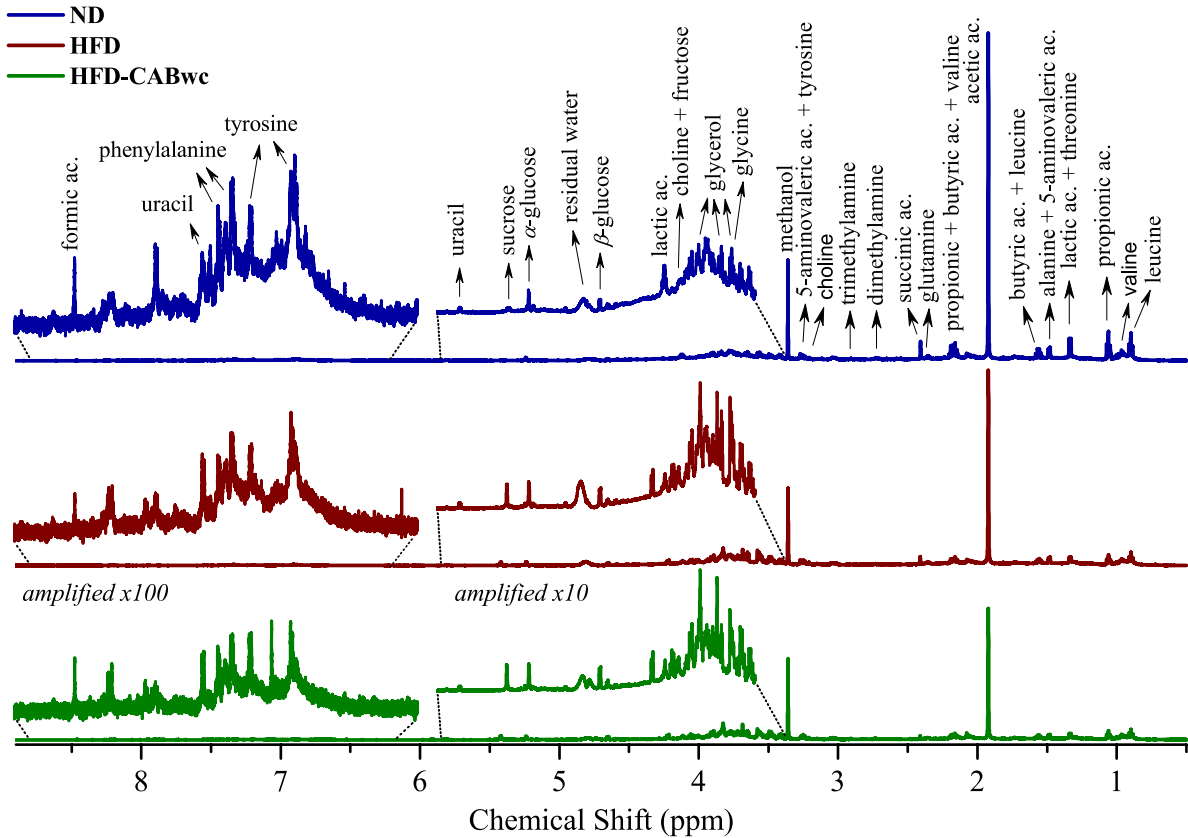


Figure 5. Comparison among the ^1H NMR spectra with identified compounds in feces from: mice fed normal diet (ND) in blue color; mice fed high fat diet (HFD) in red; mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in green.

The unsupervised PCA modeling was applied for a distinct evaluation of the aliphatic and carbinolic region (between δ 0.8 and 5.5 – Fig. 6), and for aromatic region (between δ 6.0 and 9.0 – see Supplementary Fig. S3). Figure 6a illustrates the 3D scores using PC1, PC2, and PC3 axes (91.7 % of the total variance) with projections in PC1 \times PC2 plane. Figure 6b presents the PC2 loadings plotted in lines, which retained the most significant responses. The loadings graphs for PC1 and PC3 axes are available in Supplementary Figure S2.

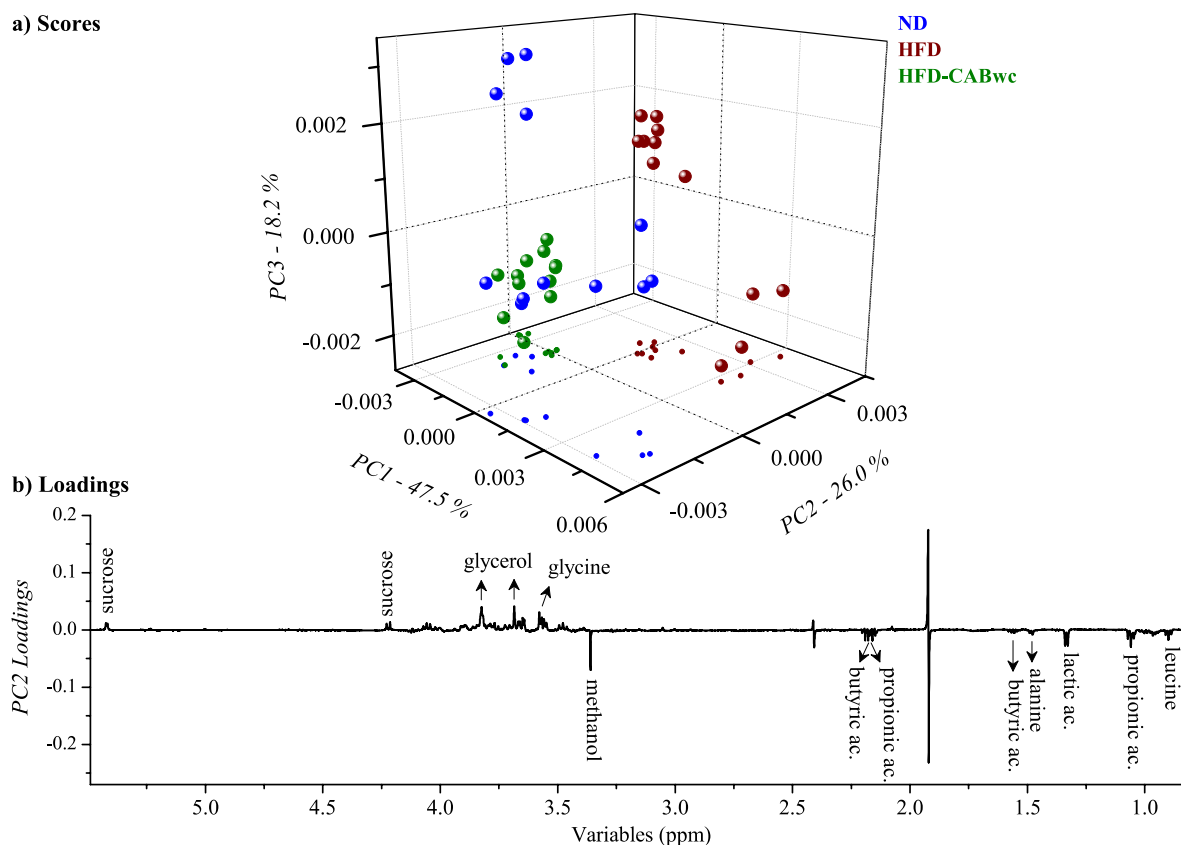


Figure 6. a) PC1 \times PC2 \times PC3 scores coordinate system from the aliphatic and carbinolic region, with projections in PC1 \times PC2 plane for samples of feces: mice fed normal diet (ND) in blue color; mice fed high-fat diet (HFD) in red; mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in green; b) PC2 loadings plotted in lines form.

The scores plot presented two clustering among the feces samples (PC2 axis) with feces from mice fed ND and mice fed HFD-CABwc clustered at negative scores, and feces from mice fed HFD at positive scores. The respective loading presented the higher amount of sucrose, glycerol, and glycine in feces from mice fed HFD. The feces from mice fed ND and those fed HFD-CABwc presented the higher amounts of leucine, alanine, methanol, and the acids lactic, acetic, propionic, and butyric (to a better observation of the variation of those metabolites, see Supplementary Fig. S2).

Complementarily, the PCA evaluation of aromatic region (between δ 6.0 and 9.0) showed the 3D scores (PC1, PC2, and PC3 axes) with 63.3 % of the total variance, and the relevance responses to experiment on PC3 loadings (see Supplementary Fig. S3). The scores graph highlighted two principal clustering among the feces samples according to PC2 and PC3 axes. The feces from mice fed HFD-CABwc grouped with those from mice fed ND in

positive scores of PC3. The feces from mice fed HFD placed at negative scores of PC3. The respective loadings from PC3 axis mainly highlighted the higher amount of tyrosine, phenylalanine, and formic acid in feces from mice fed HFD-CABwc and ND.

Discussion

In the present study, we evaluated the potential of the cashew apple fiber without low molecular weight metabolites to prevent obesity in mice fed with a high-fat diet for fifteen weeks. At the end of the experiment, the HFD increased body weight and abdominal fat, decreased concentrations of the hormone orexigen ghrelin, and increased anorectic leptin, leading to resistance to leptin as previously reported^{19,20}. The intake of HFD-CABwc reduced those metabolic changes in the same way as in rats fed with soluble and insoluble fibers associated to a high-fat diet^{15,21}. However, the HFD-CABwc ingestion also promoted the reduction of the food intake, which was not previously reported^{14,21}. This feature corroborates the increasing on satiety, evidenced by the prevention of leptin resistance caused by HFD and reduction of the hormone ghrelin when compared to ND. Those hormones act synergistically in regulation of appetite and energy homeostasis²². Several studies have demonstrated that the fiber ingestion is inversely associated with serum leptin concentration^{21,23} while the soluble fiber decreases the expression of ghrelin genes²⁴. Therefore, the HFD-CABwc induced satiety in diet-induced obesity in mice, leading a lower food and energy intake and as a consequence, reduction of obesity.

The HFD-CABwc performance on reducing body weight and abdominal fat was followed by a reduction in circulating levels of glucose and insulin, indicating improvement on insulin resistance and control of glucose metabolism as observed by Ylönen et al.,²⁵ which shows that the dietary intake of total, soluble and insoluble fiber is inversely associated with insulin resistance. Chang et al.,²¹ disclosed that insoluble fruit bagasse fiber associated with a high-fat diet improve glucose tolerance and glucose homeostasis. In the present study, the reduction of glucose and insulin serum was followed by reduction of amylase enzyme activity. Further, we observed reduction of the proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6, the increase of adiponectin and reduction of leptin associated with CABwc intake. The adiponectin is an adipokine with properties anti-inflammatory, anti-atherogenic and insulin sensitizer. Its low levels have been connected to obesity and insulin resistance while high levels of TNF- α and IL-6 are associated with obesity and insulin resistance²⁶. In addition it is

also reported that leptin regulates glucose homeostasis regardless its effects on food intake²⁷. In summary, the control of glucose metabolism with HFD-CABwc intake might be associated to alterations in cytokine concentrations as reduction of TNF- α , increasing on adiponectin, reduction of leptin and inhibition of amylase activity. In addition, the HFD-CABwc promoted a significant reduction in serum triglyceride concentrations and slight increase in HDL, but it was not observed reduction in total and LDL cholesterol. The triglyceride reduction may be correlated to the inhibition of the activity of lipase and glycemic control. The hypotriglyceridemic effects of dietary fiber are correlated to reduction and delay on the absorption of triglycerides and sugars at small intestine, modulation of the activity of fatty acid synthetase enzyme, decreasing on glycemic index of foods, and impact on homeostasis and insulin secretion²⁸.

The changes on lipid metabolism associated with changes on hepatic tissue as cholesterol, concentration of serum liver enzymes ALT and AST, and lipid peroxidation products increased levels observed for mice fed HFD was consistent with changes observed in liver histology that exhibited hepatic steatosis. The HFD-CABwc intake indicated a decrease in hepatic steatosis and lipid peroxidation, the antioxidant effect observed through the reduction of MDA and elevation of NP-SH. The HFD-CABwc also prevented the increase of liver enzymes ALT and AST, while normalizes the liver weight of the animals. In 2010, Rufino et al.,²⁹ evaluated the content of non-extractable polyphenols associated to cashew fiber showing high amount of these compounds (88 g.kg⁻¹ d.m. of condensed tannins associated with the fiber). Therefore, the antioxidant effect of the CABwc in the liver of the animals along with the positive effects on the metabolic response of glucose, triglycerides, and modulation of the inflammatory response might be correlated to the presence of non-extractable polyphenols associated with insoluble cashew fiber that have high antioxidant potential. These non-extractable polyphenols (associated to the insoluble fiber) go through the gastrointestinal tract and arrive unmodified in the colon, where are fermented to absorbable metabolites or non-absorbable antioxidant metabolites³⁰.

The higher content of ethanol and propylene glycol observed in the serum of mice fed with HFD-CABwc might arise from the fiber intestinal bacterial fermentation since ethanol can be produced by intestinal microorganisms under different nutritional conditions³¹. As a consequence, the alcohols specially ethanol is easily absorbed by the gastrointestinal tract³² flowing to the blood. The endogenous ethanol production by the intestinal microbiota has been associated with non-alcoholic hepatic steatosis in humans and animals³³. It was shown that the incidence of hepatic steatosis increases the amount of alcohol-producing bacteria

(particularly *E. coli*) and, as a consequence, increasing on ethanol concentration³⁴. The hepatic injury is associated to high levels of pro-inflammatory cytokines³³. However, despite the ethanol increasing on serum, it was observed an improvement on hepatic parameters as normalization of pro-inflammatory cytokines (TNF- α) with the HFD-CABwc consumption. Our hypothesis is that the HFD-CABwc stimulates the propagation of different types of ethanol-producing bacteria, which increases the bacteria-derived products as ethanol without inducing hepatic steatosis.

The metabolomic analysis of the serum from mice that ingested HFD-CABwc also detected the presence of short chain fatty acid (SCFA) as acetic, propionate and butyric acids. The aforementioned SCFA are the main metabolites for the fermentative activities of intestinal microorganisms and play an important role on energy regulation and metabolism³⁵. These compounds contribute to the healthy colon, with the of cancerous cells growth inhibition (as result of pH reduction) and affect several biological processes leading to positive effects on obesity prevention³⁶. Acetate is the most abundant SCFA in peripheral circulation and can cross the blood-brain barrier reducing appetite through the central homeostatic mechanism. Butyrate is the preferred energy source of the colonocytes and is consumed locally, while propionate is metabolized in the liver, and therefore, is present in low concentration in the periphery³⁵.

The NMR fecal profiling shows that the mice fed with HFD-CABwc presented higher content of several compounds as leucine, alanine, methanol, lactic acid, and SCFA (acetic, propionic, and butyric acids). Previous studies indicate that human rectal environment (inferred from feces analysis) depend on the dietary composition³⁷. High-fat diets are related to SFCA reduction in the feces (Lin et al., 2016), while non-digestible polysaccharides increase SFCA concentrations in the feces of obese subjects³⁸. Evidence shows that butyrate and propionate regulate the release of intestinal hormones, reduce food intake and protect against obesity induced by the high-fat diet. In addition, the butyric acid has also exhibited anti-inflammatory properties, which improve the parameters associated to metabolic syndromes³⁹ and high concentrations of SCFA decrease the rate of gastric emptying through the "ileocolonic brake", which may be important for glycemic response and satiety⁴⁰. The supplementation with dietary fiber stimulates the increasing on large intestine beneficial bacteria populations and its metabolic activity⁴¹ and as a consequence reduce levels of toxic microbial metabolites, and increases SCFA⁴². Recent reports have shown that insoluble fruit fiber can prevent obesity induced by high-fat diet in rats by improving the diversity of the intestinal microbiota²¹. Another observed alteration in the feces of the group that consumed

HFD-CABwc was the presence of tyrosine and phenylalanine, similar to ND. This result was different from other studies that showed an increase in fecal phenylalanine and tyrosine of rats fed a high-fat diet. The presence of these amino acids was possibly related to metabolic activities of intestinal bacteria from the *Adlercreutzia*, *Anaerostipes*, *Coprococcus* genus of the Lachnospiraceae family⁴³.

Therefore, the CABwc might exerted a prebiotic effect on the intestinal microbiota of the mice, modifying their composition by promoting the formation of propionic and butyric fatty acids in feces and acetic acid in the serum of mice fed with the HFD-CABwc. Mice microbiota is composed of members from 8 families in decreasing proportions: Lactobacillaceae, uncultured Bacteroidales Family S24-7, Bacteroidaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae, Rikenellaceae and Bifidobacteriaceae⁴⁴. Evidence indicates that the use of a mix of probiotics, *Lactobacillus rhamnosus* LMG S-28148 (Lactobacillaceae family) and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LMG P-28149 (Bifidobacteriaceae family), improved the production of total SCFAs, increasing propionate and butyrate, in the *in vitro* intestinal model⁴⁵.

To wrap up, the biological and metabolomic analyses revealed that the CABwc presented antiobesity effect in mice fed HFD including reduction of body weight and abdominal adiposity, reduction of glucose and insulin serum and reduction of serum triglycerides and hepatic steatosis. It also modulates the secretion of digestive enzymes, satiety hormones (leptin and ghrelin) and proinflammatory cytokines, leading to improved carbohydrate metabolism, increased satiety, and reduced inflammation. The metabolomics of serum and feces identified the presence of SCFA showing a probable prebiotic effect of CABwc. These findings suggest that CABwc exerts an antiobesity effect through hormonal modulation, enzymatic secretions related to fat and carbohydrate metabolism, inflammatory response and production of short chain fatty acids.

Materials and methods

Cashew apple fiber without low molecular weight compounds (CABwc)

The cashew fiber was kindly provided by NATVITA juice industry, located in the state of Ceará, Brazil. The used methodology for CABwc obtainment followed the protocol previously described¹⁷. The CAB was immersed in water in a ratio of 1:2 (fiber:water), followed by filtration, frozen and freeze-dried. The dried CAB was grounded (0.595 mm of diameter) to obtaining a cashew fiber powder. This powder was subjected to sequential

extraction using a Soxhlet extractor with organic solvents (hexane and methanol) resulting in the CABwc, which was dried out and stored under refrigeration until the formulation of the feed.

Diet composition

The standardized high-fat diet (HFD) used for the study⁴⁶ comprised the following hypercaloric constituents: 15 g laboratory animal chow, 10 g roasted ground nuts, 10 g milk chocolate, and 5 g maizen biscuits. These ingredients were ground and prepared in the form of pellets. To avoid autoxidation of the components, food was stored at ~ 24 °C. Laboratory pellet chow was obtained from commercial source (Biobase, Biotec, SC, Brazil) and used as a control diet. The parameters of the pellet chow are showed in the section 1 of the Supplementary Information. The high-fat diet supplemented with cashew fiber without low molecular weight compounds (HFD-CABwc) was prepared by mixing the HFD and CABwc (10%) in 9:1 ratio and prepared in the form of pellets. The centesimal composition of the HFD and HFD-CABwc are shown in Supplementary Table S1.

Animals

Male Swiss albino mice (n = 10 per group) weighing between 20-25 g were obtained in Nucleus of Experimental Biology (NUBEX) of the University of Fortaleza (UNIFOR). Throughout the experimental period, the animals were remained in controlled conditions of light (12 h light - 12 h dark) and average temperature of 23-24 °C, humidity of 55 ± 5%, receiving water and food *ad libitum*. The Federal University of Ceará institutional committees on care and use of animals approved experimental protocols (number 21/15) for experimentation. All experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

Experimental protocol

The animals were randomly divided into three experimental groups (n = 10) matched for body weight after one week of being fed laboratory pellet chow: The control group continued to be fed laboratory pellet chow and was designated Normal diet (ND). The remaining mice consumed an HFD or HFD-CABwc (9:1). The body weight of each mouse was measured once a week. The total amount of food consumption was recorded every day for 15 weeks, and weekly consumption of food (g/week) and water intake (mL/week) was recorded. Energy intake (kcal/mouse/day) was also evaluated during 15 weeks of feeding

trial. At the end of this period, animals were starved for 6 h, where blood samples were taken by venous puncture under light anesthesia with diethyl ether, and then, sacrificed by cervical dislocation. The serum was used within a few hours and frozen at $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ until analysis. The liver and abdominal adipose tissues were dissected, weighed, and expressed in mg per 10 g body weight. In addition, the feces of the mice were sampled one week before euthanasia for NMR analysis.

Serum parameters

The concentrations of glucose, lipid profile (triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), amylase, and lipase were analyzed in serum by the COBAS analyzer (Roche, Basel, Switzerland). Roche's enzymatic colorimetric kits were used. The levels of glucose and lipid profile were expressed in mg per deciliter (mg.dL^{-1}). Serum concentrations of AST, ALT, amylase, and lipase activities were expressed in units per liter (U.L^{-1}). Serum levels of insulin, leptin, ghrelin, and adiponectin (Millipore, Burlington, MA, EUA), TNF- α (Biolegend, San Diego, CA, EUA), and IL-6 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) performed in duplicate and expressed as ng.mL^{-1} or pg.mL^{-1} . Serum samples were also used to Nuclear Magnetic Resonance experiments.

Hepatic Lipids and Antioxidants

Hepatic lipids were extracted by the Folch method⁴⁷. The liver total cholesterol concentration was determined using commercial kit (Labtest, Minas Gerais, Brazil), and the results were expressed as mg/g of tissue). The quantification of malondialdehyde (MDA) in the liver was performed according to the method of Ohkawa, Ohishi and Yagi⁴⁸ and the results were expressed in nmoL.g^{-1} of tissue. The determination of reduced glutathione (GSH) concentration was performed by the reaction of Ellman reagent, 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) (DTNB) with the free thiol. The reaction product was measured at 412 nm. The concentration of the non-protein sulfhydryl groups (NP-SH) was calculated by a standard reduced glutathione (GSH) curve and the results were expressed as $\mu\text{g NP-SH/mg of tissue}$ ⁴⁹.

All results were expressed as mean \pm standard error using One-way ANOVA followed by Tukey's test, with significance level set at $P < 0.05$. All statistical analyzes were performed using GraphPad Prism 6.0 software (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA).

Histological analysis

The liver was fixed in formaldehyde (10%) for 24 h and transferred to an alcohol (70%) solution, where the material was conditioned until the sections were made. For preparation of the material, the dehydration and inclusion of the samples in Histo-resin Leica were performed. A 5 μm cut tissue was obtained and then stained with Hematoxylin-Eosin (HE). The image acquisition was performed under a light microscope (Model Axio Scope.A1, Zeiss, Germany) and the images were photographed with a magnification of 200x.

NMR spectroscopy evaluation

For feces evaluation, approximately 108.6 ± 5.9 mg of samples was solubilized in 1000 μL of D_2O (deuterated water 99.9 %) containing 1.9 mM of Na_2PO_4 , 8.16 mM of NaH_2PO_4 , 151 mM of NaCl , and 0.25 mM of TMS- $\text{P}-2,2,3,3\text{-d}_4$ (sodium-3-trimethylsilyl propionate)⁵⁰. The ^1H NMR experiments were performed on Agilent 600-MHz spectrometer equipped with a 5 mm (H-F/ ^{15}N - ^{31}P) inverse detection One Probe™ with actively shielded z-gradient. The data were acquired in quintuplicate with calibrated pulses to 90° , 48 scans, 48 k of time domain points with a spectral window of 20.0 ppm, acquisition time of 5.0 s, relaxation delay of 25.0 s, and pre-fixed receiver gain value of 46. The pre-fixed value of the receiver gain was used to amplify the raw FID (free induction decay) at the same intensity. The spectra were processed by applying exponential multiplication of the FIDs by a factor of 0.3 Hz and Fourier transformation of 64k points. Phase correction was manually performed and the baseline correction was applied over the entire spectral range. For the serum evaluation, approximately 150 μL was mixed with 350 μL of D_2O (deuterated water 99.9 %)⁵¹. The lactic acid at 1.33 ppm and 22.9 ppm (for ^1H and ^{13}C resonances, respectively) was used as internal reference. The data were acquired in triplicate with calibrated pulses to 90° , 72 scans, 96 k of time domain points with a spectral window of 30.0 ppm, acquisition time of 5.3 s, relaxation delay of 20.0 s, and pre-fixed receiver gain value of 40. The spectra were processed using the same parameters of the feces analysis.

Molecular identification

The identification of the constituents was performed through 2D NMR such as gradient correlation spectroscopy (COSY), gradient heteronuclear single quantum coherence (HSQC), and gradient heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) (molecular structures, ^1H and ^{13}C chemical shifts, multiplicity, correlations and constant coupling, 2D NMR data acquisition and processing are available in Supplementary Information), and the assessments using an open access database (www.hmdb.ca)⁵² and literature reports^{43,53-57}. The complete

signaling is presented in Supplementary Tables S2 and S3.

Chemometric analysis

The ^1H NMR spectra were converted to American Standard Code for Information Interchange (ASCII) files to create three numerical matrices. Two matrices were built for feces analysis: from aliphatic and carbinolic region – δ 0.8 to 5.5, and from aromatic region - δ 6.0 – 9.0. Another matrix was built for serum analysis only using the aliphatic and carbinolic protons – δ 0.8 to 5.5, since there are no signals from aromatic region. The three matrices were exported for chemometric analysis using The Unscrambler X™ program 10.4 (CAMO software, Woodbridge, NJ, USA). The Singular Value Decomposition algorithm (SVD) was applied to decompose all the matrices and Principal Component Analysis (PCA) algorithm was applied after baseline correction and normalization over the samples to minimize the effect of minor analytical inaccuracies, and the mean-centered processing over the variables to prevent the negative effect of noises and non-identified low signals on the samples distribution^{58,59}.

Competing interests

The authors declare no competing financial interests.

Data availability

All data generated or analyzed during this study are included in this published article (and its Supplementary Information files)

Acknowledgements

The authors thank CNPq and FUNCAP for the financial support and the award of the postdoctoral scholarships (303791/2016-0; DCR-0024-01686.01.00/15). Thanks to Dr. Alice Maria Costa Martins and Dr. Ramon de Paula Pessoa of the Department of Clinical and Toxicological Analysis of the Federal University of Ceará (UFC) for the biochemical analyzes.

References

- 1 Kushner, R. F. & Kahan, S. Introduction: The State of Obesity in 2017. *Med Clin North Am* **102**, 1-11, doi:10.1016/j.mcna.2017.08.003 (2018).
- 2 Fak, F. *et al.* The Physico-Chemical Properties of Dietary Fibre Determine Metabolic Responses, Short-Chain Fatty Acid Profiles and Gut Microbiota Composition in Rats Fed Low- and High-Fat Diets. *PLoS One* **10**, e0127252, doi:10.1371/journal.pone.0127252 (2015).
- 3 Kieffer, D. A. *et al.* Mice Fed a High-Fat Diet Supplemented with Resistant Starch Display Marked Shifts in the Liver Metabolome Concurrent with Altered Gut Bacteria. *J Nutr* **146**, 2476-2490, doi:10.3945/jn.116.238931 (2016).
- 4 Zhang, R. *et al.* Effects of cereal fiber on leptin resistance and sensitivity in C57BL/6J mice fed a high-fat/cholesterol diet. *Food Nutr Res* **60**, 10.3402/fnr.v3460.31690, doi:10.3402/fnr.v60.31690 (2016).
- 5 Trompette, A. *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med* **20**, 159, doi:10.1038/nm.3444 (2014).
- 6 Zhao, L. *et al.* Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science* **359**, 1151-1156, doi:10.1126/science.aao5774 (2018).
- 7 Fujisaka, S. *et al.* Diet, Genetics, and the Gut Microbiome Drive Dynamic Changes in Plasma Metabolites. *Cell Rep* **22**, 3072-3086, doi:10.1016/j.celrep.2018.02.060 (2018).
- 8 Kasapidou, E., Sossidou, E. & Mitlianga, P. Fruit and Vegetable Co-Products as Functional Feed Ingredients in Farm Animal Nutrition for Improved Product Quality. *Agriculture* **5**, 1020 (2015).

- 9 Pfaltzgraff, L. A., De bruyn, M., Cooper, E. C., Budarin, V. & Clark, J. H. Food waste biomass: a resource for high-value chemicals. *Green Chem* **15**, 307-314, doi:10.1039/C2GC36978H (2013).
- 10 Talasila, U. & Shaik, K. B. Quality, spoilage and preservation of cashew apple juice: A review. *J Food Sci Technol* **52**, 54-62, doi:10.1007/s13197-013-0931-0 (2015).
- 11 Das, I. & Arora, A. Post-harvest processing technology for cashew apple – A review. *J Food Eng* **194**, 87-98, doi:10.1016/j.jfoodeng.2016.09.011 (2017).
- 12 Fonteles, T. V., Leite, A. K. F., da Silva, A. R. A., Fernandes, F. A. N. & Rodrigues, S. Sonication Effect on Bioactive Compounds of Cashew Apple Bagasse. *Food Bioprocess Tech* **10**, 1854-1864, doi:10.1007/s11947-017-1960-x (2017).
- 13 Beejmohun, V. *et al.* Cashew apple extract inhibition of fat storage and insulin resistance in the diet-induced obesity mouse model. *J Nutr Sci* **4** (2015).
- 14 Jurgoński, A., Juśkiewicz, J., Sójka, M. & Karlińska, E. Diet-induced disorders in rats are more efficiently attenuated by initial rather than delayed supplementation with polyphenol-rich berry fibres. *J Funct Foods* **22**, 556-564, doi:10.1016/j.jff.2016.02.018 (2016).
- 15 Adam, C. L., Williams, P. A., Garden, K. E., Thomson, L. M. & Ross, A. W. Dose-Dependent Effects of a Soluble Dietary Fibre (Pectin) on Food Intake, Adiposity, Gut Hypertrophy and Gut Satiety Hormone Secretion in Rats. *PLoS One* **10**, e0115438, doi:10.1371/journal.pone.0115438 (2015).
- 16 Sarma, S. M. *et al.* Kodo millet whole grain and bran supplementation prevents high-fat diet induced derangements in a lipid profile, inflammatory status and gut bacteria in mice. *Food Funct* **8**, 1174-1183, doi:10.1039/C6FO01467D (2017).
- 17 Carvalho, D. V. *et al.* Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (*Anacardium occidentale* L.) fiber on lipid metabolism, glycemia and

- insulinemia of normal mice. *Bioact Carbohydr Dietary Fibre* **13**, 1-6, doi:10.1016/j.bcdf.2017.12.001 (2018).
- 18 Freitas, J. V. B. *et al.* Chemometric analysis of NMR and GC datasets for chemotype characterization of essential oils from different species of *Ocimum*. *Talanta*, doi:10.1016/j.talanta.2017.12.053 (2017).
- 19 Cano, P. *et al.* Effect of a High-fat Diet on 24-Hour Pattern of Circulating Adipocytokines in Rats. *Obesity* **17**, 1866-1871, doi:10.1038/oby.2009.200 (2009).
- 20 Moehlecke, M. *et al.* Determinants of body weight regulation in humans. *Arch Endocrinol Metab* **60**, 152-162, doi:10.1590/2359-3997000000129 (2016).
- 21 Chang, S. *et al.* Insoluble Dietary Fiber from Pear Pomace Can Prevent High-Fat Diet-Induced Obesity in Rats Mainly by Improving the Structure of the Gut Microbiota. *J Microbiol Biotechnol* **27**, 856-867, doi:10.4014/jmb.1610.10058 (2017).
- 22 Brennan, A. M. & Mantzoros, C. S. Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology—emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2**, 318, doi:10.1038/ncpendmet0196 (2006).
- 23 Islam, A., Civitarese, A. E., Hesslink, R. L. & Gallaher, D. D. Viscous dietary fiber reduces adiposity and plasma leptin and increases muscle expression of fat oxidation genes in rats. *Obesity (Silver Spring)* **20**, 349-355, doi:10.1038/oby.2011.341 (2012).
- 24 Wang, Z. Q. *et al.* Effects of Dietary Fibers on Weight Gain, Carbohydrate Metabolism and Gastric Ghrelin Gene Expression in High Fat Diet Fed Mice. *Metabolism* **56**, 1635-1642, doi:10.1016/j.metabol.2007.07.004 (2007).
- 25 Ylonen, K. *et al.* Associations of dietary fiber with glucose metabolism in nondiabetic relatives of subjects with type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. *Diabetes Care* **26**, 1979-1985, doi:10.2337/diacare.26.7.1979 (2003).

- 26 Sanchez, D., Miguel, M. & Aleixandre, A. Dietary fiber, gut peptides, and adipocytokines. *J Med Food* **15**, 223-230, doi:10.1089/jmf.2011.0072 (2012).
- 27 Rabe, K., Lehrke, M., Parhofer, K. G. & Broedl, U. C. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med* **14**, 741-751, doi:10.2119/2008-00058.Rabe (2008).
- 28 Galisteo, M., Duarte, J. & Zarzuelo, A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* **19**, 71-84, doi:10.1016/j.jnutbio.2007.02.009 (2008).
- 29 Rufino, M. d. S. M. *et al.* Acerola and cashew apple as sources of antioxidants and dietary fibre. *Int J Food Sci Tech* **45**, 2227-2233, doi:10.1111/j.1365-2621.2010.02394.x (2010).
- 30 Arranz, S., Silvan, J. M. & Saura-Calixto, F. Nonextractable polyphenols, usually ignored, are the major part of dietary polyphenols: a study on the Spanish diet. *Mol Nutr Food Res* **54**, 1646-1658, doi:10.1002/mnfr.200900580 (2010).
- 31 Elshaghabee, F. M. F. *et al.* Ethanol Production by Selected Intestinal Microorganisms and Lactic Acid Bacteria Growing under Different Nutritional Conditions. *Front Microbiol* **7**, doi:10.3389/fmicb.2016.00047 (2016).
- 32 Kinoshita, H. *et al.* Inhibitory mechanism of intestinal ethanol absorption induced by high acetaldehyde concentrations: effect of intestinal blood flow and substance specificity. *Alcohol Clin Exp Res* **20**, 510-513, doi:10.1111/j.1530-0277.1996.tb01084.x (1996).
- 33 Bibbò, S. *et al.* Gut Microbiota as a Driver of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Mediators Inflamm* **2018**, 7, doi:10.1155/2018/9321643 (2018).
- 34 Zhu, L. *et al.* Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* **57**, 601-609, doi:10.1002/hep.26093 (2013).

- 35 Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. & Bäckhed, F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell* **165**, 1332-1345 (2016).
- 36 Weitkunat, K. *et al.* Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice. *Sci Rep* **7**, 6109, doi:10.1038/s41598-017-06447-x (2017).
- 37 Blachier, F., de Sá Resende, A., Leite, G. d. S. F., da Costa, A. V. & Junior, A. H. L. Colon epithelial cells luminal environment and physiopathological consequences: impact of nutrition and exercise. *Nutrire* **43**, 2 (2018).
- 38 Duncan, S. H. *et al.* Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol* **73**, 1073-1078 (2007).
- 39 Macfarlane, G. T. & Macfarlane, S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J AOAC Int* **95**, 50-60, doi:10.5740/jaoacint.SGE_Macfarlane (2012).
- 40 Cherbut, C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc* **62**, 95-99, doi:10.1079/PNS2002213 (2007).
- 41 Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. & Backhed, F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* **165**, 1332-1345, doi:10.1016/j.cell.2016.05.041 (2016).
- 42 Sanchez, J. I. *et al.* Arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) affect the protein/carbohydrate fermentation balance and microbial population dynamics of the Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem. *Microb Biotechnol* **2**, 101-113, doi:10.1111/j.1751-7915.2008.00064.x (2009).

- 43 Lin, H., An, Y., Hao, F., Wang, Y. & Tang, H. Correlations of Fecal Metabonomic and Microbiomic Changes Induced by High-fat Diet in the Pre-Obesity State. *Sci Rep* **6**, 21618, doi:10.1038/srep21618 (2016).
- 44 Osaka, T. *et al.* Meta-Analysis of Fecal Microbiota and Metabolites in Experimental Colitic Mice during the Inflammatory and Healing Phases. *Nutrients* **9**, 1329 (2017).
- 45 Alard, J. *et al.* Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. *Environ Microbiol* **18**, 1484-1497 (2016).
- 46 Estadella, D., Oyama, L. M., Dâmaso, A. R., Ribeiro, E. B. & Oller Do Nascimento, C. M. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition* **20**, 218-224, doi:10.1016/j.nut.2003.10.008.
- 47 Folch, J., Lees, M. & Stanley, G. H. S. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* **226**, 497-509 (1957).
- 48 Ohkawa, H., Ohishi, N. & Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* **95**, 351-358, doi:10.1016/0003-2697(79)90738-3 (1979).
- 49 Sedlak, J. & Lindsay, R. H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* **25**, 192-205, doi:10.1016/0003-2697(68)90092-4 (1968).
- 50 Kostidis, S. *et al.* (1)H-NMR analysis of feces: new possibilities in the helminthes infections research. *BMC Infect Dis* **17**, 275, doi:10.1186/s12879-017-2351-7 (2017).
- 51 Pontes, J. G. M., Brasil, A. J. M., Cruz, G. C. F., de Souza, R. N. & Tasic, L. NMR-based metabolomics strategies: plants, animals and humans. *Anal Methods* **9**, 1078-1096, doi:10.1039/C6AY03102A (2017).

- 52 Wishart, D. S. *et al.* HMDB 3.0 - the human metabolome database in 2013. *Nucl Acids Res* **41**, D801-D807 (2012).
- 53 Guleria, A. *et al.* NMR based serum metabolomics reveals a distinctive signature in patients with Lupus Nephritis. *Sci Rep* **6**, 35309, doi:10.1038/srep35309 (2016).
- 54 Calvani, R. *et al.* Fecal and urinary NMR-based metabolomics unveil an aging signature in mice. *Exp Gerontol* **49**, 5-11, doi:10.1016/j.exger.2013.10.010 (2014).
- 55 He, Q. *et al.* Comparison of serum metabolite compositions between obese and lean growing pigs using an NMR-based metabonomic approach. *J Nutr Biochem* **23**, 133-139, doi:10.1016/j.jnutbio.2010.11.007 (2012).
- 56 Alves Filho, E. G., Alexandre e Silva, L. M. & Ferreira, A. G. in *eMagRes* (John Wiley & Sons, Ltd, 2007).
- 57 Alves Filho, E. G. *et al.* Non-targeted analyses of organic compounds in urban wastewater. *Magn Reson Chem* **53**, 704-710, doi:10.1002/mrc.4169 (2015).
- 58 Beebe, K. R., Pell, R. J. & Seasholtz, M. B. *Chemometrics: a practical guide*. Vol. 4 (Wiley-Interscience, 1998).
- 59 Sucupira, N. *et al.* NMR spectroscopy and chemometrics to evaluate different processing of coconut water. *Food Chem* **216**, 217-224, doi:10.1016/j.foodchem.2016.08.035 (2017).

Author contribution statements:

All authors contributed to the interpretation and discussed the results, supervised the findings of this work, and contributed to the final manuscript. In addition, all authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript.

The researchers Dr. Edy S. de Brito (Chemist), Dr. Flávia A. Santos (Pharmaceutical), Dr. Maria I. Gallão (Biologist), conceived of the presented idea and developed the theory.

They were in charge of overall direction and planning.

Msc. Diana V. Carvalho (Nutritionist), Renan P. de Lima (Pharmaceutical), Dr. Ana Flávia S. C. Viana (Biomedical), Paulo Iury G. Nunes (Pharmaceutical), Dr. Tiago S. de Melo (Pharmaceutical), and Dr. Said G. C. Fonseca (Pharmaceutical), conducted the entire experimental protocol and the analyzes performed. The author Dr. Daniel A. Viana (Veterinary) performed histological analysis. The authors Dr. Elenilson G. Alves Filho (Chemist), and Dr. Lorena Mara A. Silva (Chemical Analyst), contributed to sample preparation and carried out the chemical experiments.

Msc. Diana V. Carvalho, Dr. Elenilson G. Alves Filho, and Dr. Lorena Mara A. Silva wrote the manuscript with support from Dr. Edy S. de Brito, Dr. Flávia A. Santos, and Dr. Maria I. Gallão.

List of tables

Table 1 – Effects of CABwc on body weight, net food, energy and water intake and relative weights of abdominal fat and livers in mice fed experimental diets for 15 weeks.

Parameters	ND	HFD	HFD-CABwc
<i>Initial body weight (g)</i>	21.35 ± 0.58	21.45 ± 0.45	21.05 ± 0.57
<i>Final body weight (g)</i>	43.36 ± 0.77	54.54 ± 1.02 ^a	46.18 ± 1.32 ^b
<i>Net food intake (g/week)</i>	42.20 ± 0.22	44.13 ± 0.83	39.29 ± 0.92 ^b
<i>Net energetic intake (kcal/day)</i>	19.91 ± 0.16	29.7 ± 0.54 ^a	25.84 ± 0.83 ^{a,b}
<i>Net water intake (mL/week)</i>	56.51 ± 2.33	37.27 ± 1.34 ^a	37.45 ± 0.84 ^a
<i>Abdominal fat (mg/10 g)</i>	489.00 ± 45.26	836.8 ± 41.05 ^a	563.5 ± 41.86 ^b
<i>Liver weight (mg/10 g)</i>	368.70 ± 7.92	416.10 ± 18.89 ^a	346.60 ± 5.33 ^b

Results are expressed as mean ± SEM. ^a*P* < 0.05 vs ND; ^b*P* < 0.05 vs HFD (ANOVA followed by Tukey test). ND = normal diet, HFD = high fat diet, HFD-CABwc = HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites

Table 2 – Effects of CABwc on serum and hepatic parameters in mice fed experimental diets for 15 weeks.

Parameters	ND	HFD	HFD-CABwc
<i>Amylase (U/L)</i>	401.10 ± 20.36	494.80 ± 17.23 ^a	333.50 ± 36.47 ^b
<i>Lipase (U/L)</i>	26.10 ± 1.30	33.65 ± 1.56 ^a	27.42 ± 1.61 ^b
<i>ALT (U/L)</i>	37.40 ± 2.29	64.40 ± 10.45 ^a	38.83 ± 3.54 ^b
<i>AST (U/L)</i>	102.00 ± 5.53	130.00 ± 7.60 ^a	82.10 ± 4.53 ^b
<i>Glucose (mg/dL)</i>	115.20 ± 6.08	192.90 ± 10.45 ^a	138.70 ± 5.02 ^b
<i>Insulin (ng/mL)</i>	1.35 ± 0.31	4.03 ± 0.79 ^a	1.50 ± 0.37 ^b
<i>Total Cholesterol (mg/dL)</i>	92.68 ± 3.81	141.70 ± 8.06 ^a	134.40 ± 2.52 ^a
<i>Triglycerides (md/dL)</i>	72.80 ± 3.92	90.20 ± 3.21 ^a	68.50 ± 2.79 ^b
<i>HDL (mg/dL)</i>	92.48 ± 3.18	108.7 ± 3.43 ^a	128.20 ± 2.04 ^{a,b}
<i>LDL (mg/dL)</i>	11.2 ± 0.56	19.68 ± 1.13 ^a	21.94 ± 1.00 ^a
<i>Liver total cholesterol (mg/g)</i>	0.5 ± 0.02	0.6 ± 0.02 ^a	0.58 ± 0.00
<i>Liver MDA (nmol/g)</i>	12.64 ± 0.92	17.47 ± 0.42 ^a	14.54 ± 0.72 ^b
<i>Liver NP-SH (µg/mg)</i>	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.00	0.20 ± 0.02 ^{a,b}

Results are expressed as mean ± SEM. ^a*P* < 0.05 vs ND; ^b*P* < 0.05 vs HFD (ANOVA followed by Tukey test). ND = normal diet, HFD = high fat diet, HFD-CABwc = HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites

Supplementary Information

Cashew apple fiber prevents high fat diet-induced obesity in mice: a NMR metabolomic evaluation

Diana V. Carvalho¹, Lorena Mara A. Silva², Elenilson G. Alves Filho², Flávia A. Santos¹, Renan P. de Lima¹, Ana Flávia S. C. Viana¹, Paulo Iury G. Nunes, Said G. C. Fonseca¹, Tiago S. de Melo³, Daniel A. Viana⁴, Maria I. Gallão¹, Edy S. de Brito^{2*}

¹ Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brazil.

² EMBRAPA Agroindústria Tropical, Fortaleza, CE, Brazil.

³ Instituto Superior de Teologia Aplicada, Sobral, CE, Brazil.

⁴ Pathovet Anatomia Patológica e Patologia Clínica Veterinária, Fortaleza, CE, Brazil.

* Corresponding author

E-mail: edy.brito@embrapa.br

Phone: 55 85 3391-7393

1. Experimental

The chow used in this study consisted in: humidity (maximum) 12 g.100 g⁻¹; crude

protein (minimum) 22 g.100 g⁻¹; ethereal extract (minimum) 5 g.100 g⁻¹; mineral content (maximum) 10 g.100 g⁻¹; fibrous content (maximum) 8 g.100 g⁻¹; and energy content of 3.25 kcal.g⁻¹. In addition, the centesimal composition of HFD and HFD-CABwc are shown in Supplementary Table S1

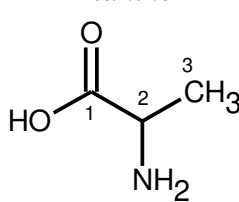
Table S1. Centesimal composition (%) for high fat diet (HFD) and high fat diet supplemented cashew fiber without low molecular weight compounds (HFD-CABwc): humidity; lipids; crude protein; ash; total carbohydrates; energy value (kcal/100 g); fibrous content.

Samples	Humidity	Lipids	Protein	Ash	Carbohydrates	Energy	Fibrous
HFD	4.57	24.03	17.36	4.17	49.85	485.29	2.95
HFD-CABwc	4.53	23.94	17.15	3.50	50.88	487.58	4.00

2. NMR data from the identification of the organic compounds

Tables S2 and S3 show the structures, ¹H and ¹³C chemical shifts (δ), multiplicity, correlations, and constant coupling (J in HZ) of the compounds identified in the serum and feces, respectively. The identified compounds exhibit characteristics signals at aliphatic region (between δ 0.66 to 2.60) from aliphatic alicyclic, allylic, β -substituted aliphatic, and alkyne protons; carbinolic region (between δ 2.60 to 5.50) from olefinic, α -monosubstituted and α -disubstituted aliphatic protons; and aromatic region (between δ 6.80 to 9.22) from alkene, heteroaromatic and aldehydic protons ¹⁻⁸.

Table S2. Organic compounds identified in the mice serum samples.

Structures	δ^1H (multip.* J in Hz)	$\delta^{13}C$ (HSQC)	δ^1H ref.	$\delta^{13}C$ ref.
<i>AMINO ACIDS</i>				
<p style="text-align: center;"><i>Alanine</i></p> 	<p>2 -3.80 (o) 3 - 1.49 (d 7.2)</p>	<p>no 19.2</p>	<p>3.90 (q 7.3) 1.52 (d 7.3)</p>	<p>53.4 19.1</p>

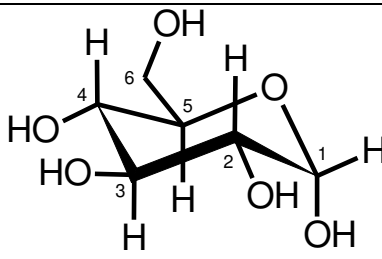
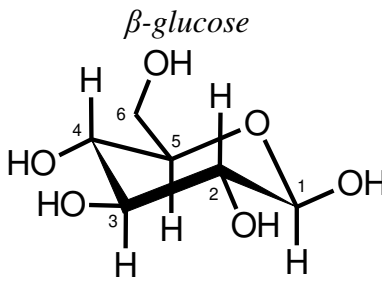
<p><i>Valine</i></p>	2 - 3.62 (o) 3 - 2.28 (o) 4 - 0.98 (d 7.2) 5 - 1.05 (d 7.2)	o o 19,3 20,8	3.82 (d 4,4) 2.33 (m) 1.02 (d 7,1) 1.06 (d 7,1)	n 32.0 19.1 20.9
<p><i>Leucine</i></p>	2,3,4 - no 5,6 - 0.97 (d 6.0)	no 42.7 23.4 24.7	3.90 (no) 1.73 (m) 0.96 (dt)	n 42.8 23.9 27.0
<p><i>Glutamine</i></p>	4 - 2.30 a 2.47 (m) 3 - 2.00 a 2.14 (m) 2 - 3.73 (o)	34.1 30.0 57.6	3.77 (o) 2.12 (m) 2.45 (m)	57.2 29.3 33.9

ORGANIC ACIDS

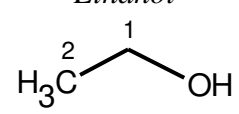
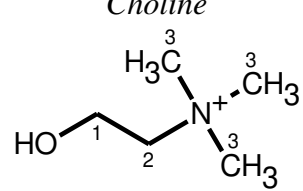
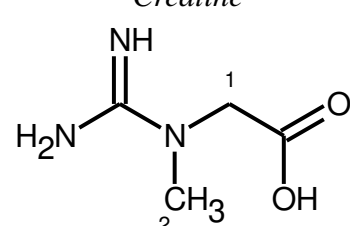
<p><i>Lactic</i></p>	2 - 4.11 (q 7.20) 3 - 1.33 (d 7.20)	71.9 22.9	4.10 (q 6.93) 1.32 (d 6.93)	71.4 22.9
<p><i>3-hydroxybutyric</i></p>	5 - 1.20 (o) 3 - 2.31 (m) 2 - 2.40 (m) 4 - 4.15 (o)	24.6 49.4 49.4 68.7	1.18 (d 6.26) 2.29 (m) 2.39 (m) 4.14 (m)	24.4 49.2 49.2 68.5
<p><i>Acetic</i></p>	2 - 1.92 (s)	26.3	1.90 (s)	26.1
<p><i>Formic</i></p>	1 - 8.46 (s)	no	8.46 (s)	173. 9

CARBOHYDRATES

<p><i>α-glucose</i></p>	1 - 5.23 (d 3,8) 2 - 3.47 (m) 3 - 3.77 (m)	95.0 72.3 75.6	5.25 (d 3.80) 3.89-3.36 (o) n	95.4 72.2 76.0
-------------------------	--	----------------------	-------------------------------------	----------------------

	4 - 3.56 (m) 5 - 3.72 (m) 6 - 3.85 (m)	74.0 63.9 75.5	n n n	72.8 64.2 74.5
<p style="text-align: center;"><i>β-glucose</i></p> 	1 - 4.65 (<i>d</i> 7,90) 2 - 3.26 (m) 3 - 3.75 (m) 4 - 3.48 (m) 5 - 3.41 (m) 6 - 3.90 (m)	98.6 77.5 63.6 78.8 72.2 63.7	4.66 (<i>d</i> 8.10) 3.25 (<i>t</i> 8.40) n n n n	99.2 77.6 56.1 79.0 72.8 63.1

OTHER COMPOUNDS

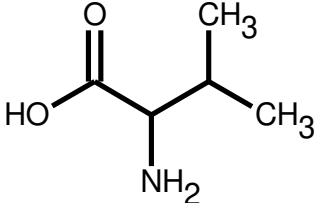
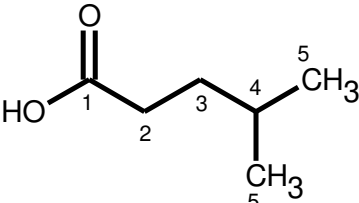
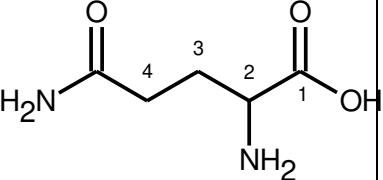
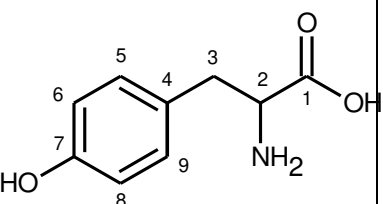
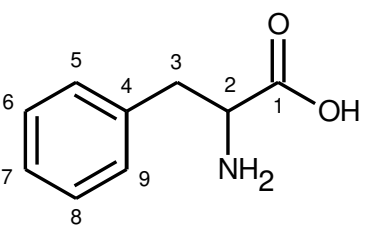
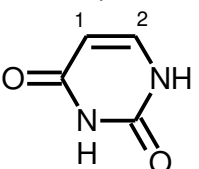
<p style="text-align: center;"><i>Ethanol</i></p> 	1 - 3.66 (o) 2 - 1.19 (o)	60.3 19.6	3.64 (o) 1.17 (o)	60.3 19.6
<p style="text-align: center;"><i>Choline</i></p> 	3 - 3.22 (o) 2 - 3.52 (o) 1 - 4.07 (o)	56.8 70.4 58.8	3.19 (<i>s</i>) 3.50 (<i>dd</i> 5.8; 4.2) 4.05 (<i>m</i>)	56.7 70.1 58.5
<p style="text-align: center;"><i>Creatine</i></p> 	2 - 3.04 (<i>s</i>) 1 - 3.93 (o)	39.8 56.6	3.03 (<i>s</i>) 3.92 (<i>s</i>)	39.5 56.4

<i>Fatty acids LDL and VDL'</i>				
	L1/L2 - 0.86 (o) L3/L4 - 1.27 (o) L5 - 1.70 (o) L6 - 2.01 L7 - 2.25 L8 - 2.76 L9 - 5.29	17.0 25.7; 32.5 29.7 30.5 36.4 20.06 29.0 131.8		

s – simplet; *d* – duplet; *t* – triplet; *q* – quadruplet; *quin* – quintet; *dd* – double of duplets; *dt* – double of triplets; *o* – overlapping signal; *n* – no information; *no* – not observed.

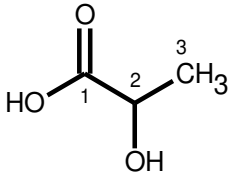
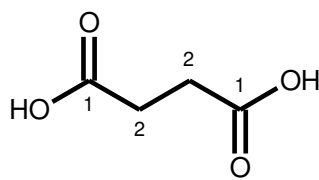
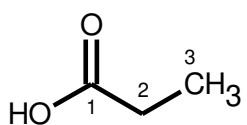
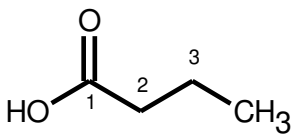
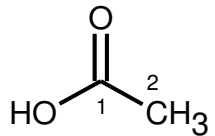
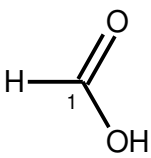
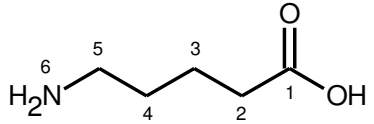
Table S3. Organic compounds identified in the mice feces samples.

<i>Structures</i>	δ^1H (<i>multip.* J in Hz</i>)	$\delta^{13}C$ (<i>HSQC</i>)	<i>Ref.</i> 1H	<i>Ref.</i> ^{13}C
<i>AMINO ACIDS</i>				
<i>Methanol</i> H_3C-OH	1 - 3.36 (<i>s</i>)	52.6	3.37 (<i>s</i>)	51.4
<i>Alanine</i> $HO-C(=O)-CH(NH_2)-CH_3$	2 - 3.80 (o) 3 - 1.49 (<i>d</i> 7.8)	54.1 19.5	3.9 (<i>q</i> 7.3) 1.52 (<i>d</i> 7.3)	53.4 19.1
<i>Threonine</i> $HO-C(=O)-CH(NH_2)-CH(OH)-CH_3$	2 - 3.9 (o) 3 - 4.3 (o) 4 - 1.33 (<i>d</i> 6.6)	63.3 68.9 23.4	3.81 (<i>d</i> 4.2) 4.35 (<i>m</i>) 1.35 (<i>d</i> 6.5)	63.4 69.3 22.3

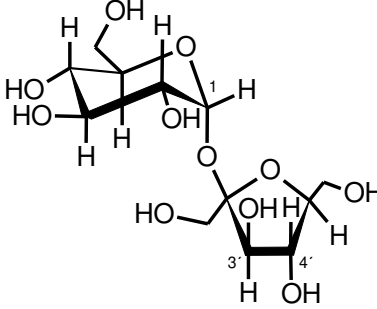
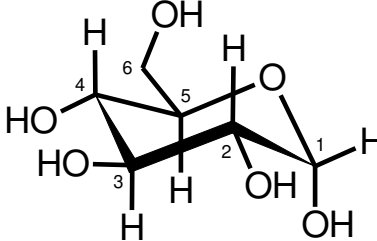
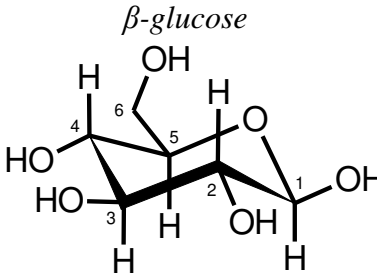
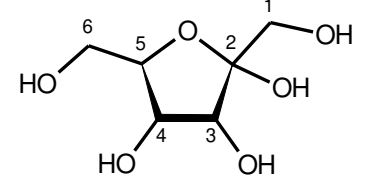
<p><i>Valine</i></p> 	2 - 3.78 (o) 3 - 2.30 (o) 4 - 1.00 (o) 5 - 1.05 (o)	63.2 32.3 19.5 20.7	3.82 (<i>d</i> 4.4) 2.33 (<i>m</i>) 1.02 (<i>d</i> 7.1) 1.06 (<i>d</i> 7.1)	n 32.0 19.1 20.9
<p><i>Leucine</i></p> 	2 - no 3,4 - 1.70 (o) 5,6 - 0.97 (<i>t</i> 6.0)	42.8 25.0 23.8	3.90 (no) 1.73 (<i>m</i>) 0.96 (<i>t</i> 5.9)	42.6 26.8 23.6
<p><i>Glutamine</i></p> 	2 - 3.77 (o) 3 - 2.11 (o) 4 - 2.36 (<i>m</i>)	57.4 29.8 36.0	3.77 (o) 2.12 (<i>m</i>) 2.45 (<i>m</i>)	57.2 29.3 33.9
<p><i>Tyrosine</i></p> 	6,8 - 6.91 (<i>m</i>) 5,9 - 7.20 (<i>m</i>) 2 - (o) 3 - 3.04 (o)	118.7 133.7 no no	6.89 (<i>m</i>) 7.19 (<i>m</i>) 3.93 (<i>dd</i>) 3.06 (<i>dd</i>)	118.9 133. 5 59.0 38.3
<p><i>Phenylalanine</i></p> 	5,9 - 7.24 (<i>m</i>) 6,8 - 7.42 (<i>m</i>) 7 - 7.32 (<i>m</i>)	132.0 131.8 131.7	7.32 (<i>d</i> 6.98) 7.42 (<i>m</i>) 7.37 (<i>m</i>)	132. 1 131. 8 130. 4
<p><i>Uracyl^{1,2}</i></p> 	1 - 5.80 (<i>d</i> 7.80) 2 - 7.54 (<i>d</i> 7.80)	104.2 no	5.79 (<i>d</i> 7.69) 7.56 (<i>d</i> 7.69)	103. 7 146. 2

ORGANIC ACIDS

<p><i>Lactic</i></p>	2 - 4.06 (<i>q</i> 7.30) 3 - 1.33 (o)	72.1 20.7	4.10 (<i>q</i> 6.93) 1.32 (<i>d</i> 6.93)	71.4 22.9
----------------------	---	--------------	--	--------------

				
<i>Succinic</i>				
	2 - 2.42 (s)	36.9	2.39 (s)	36.8
<i>Propionic</i>				
	2 - 2.19 (o) 3 - 1.05 (o)	34.1 13.3	2.17 (q 7.41) 1.06 (t 7.41)	33.4 13.0
<i>Butyric</i>				
	2 - 2.19 (o) 3 - 1.56 (m) 4 - 0.90 (t 7.8)	42.7 22.6 16.6	2.16 (t 7.41) 1.56 (sex 7.41) 0.90 (t 7.41)	42.1 21.9 16.1
<i>Acetic</i>				
	2 - 1.93 (s)	27.2	1.90 (s)	26.1
<i>Formic</i>				
	1 - 8.46 (s)	173.5	8.46 (s)	173.9
<i>5-Aminovaleric acid</i>				
	2 - 40.7 3 - 25.0 4 - 29.8 5 - 42.4	40.7 25.0 29.8 42.4	2.21 (t 6.86) 1.62(m) 1.65 (m) 3.00 (t, 7.09)	39.4 25.2 29.3 42.2

CARBOHYDRATES

<p style="text-align: center;"><i>Sucrose</i></p> 	1 - 5.42 (<i>d</i> 3.70) 2 - 3.56 (o) 3 - 3.76 (o) 4 - 3.48 (o) 5 - 3.85 (o) 6 - 3.82 (o) 1' - 3.82 (o) 2' - 3.89 (o) 3' - 4.05 (<i>m</i>) 4' - 4.22 (<i>m</i>) 6' - 3.68 (<i>m</i>)	95.1 74.1 75.5 72.3 75.5 63.1 65.2 84.3 77.0 79.3 64.5	5.44 (<i>d</i> 3.80) 3.89-3.57 (<i>m</i>) n n n n n 4.08 (<i>t</i> 8.40) 4.24 (<i>d</i> 9.0) n	94.7 73.5 75.0 71.8 74.9 62.8 64.0 83.7 76.6 79.0 65.0
<p style="text-align: center;"><i>α-glucose</i></p> 	1 - 5.24 (<i>d</i> 3.80) 2 - 3.47 (<i>m</i>) 3 - 3.77 (<i>m</i>) 4 - 3.56 (<i>m</i>) 5 - 3.72 (<i>m</i>) 6 - 3.85 (<i>m</i>)	95.1 72.3 75.6 74.0 63.9 75.5	5.25 (<i>d</i> 3.80) 3.89-3.36 (o) n n n n	95.4 72.2 76.0 72.8 64.2 74.5
<p style="text-align: center;"><i>β-glucose</i></p> 	1 - 4.66 (<i>d</i> 7.90) 2 - 3.26 (<i>m</i>) 3 - 3.75 (<i>m</i>) 4 - 3.48 (<i>m</i>) 5 - 3.41 (<i>m</i>) 6 - 3.90 (<i>m</i>)	98.8 77.5 63.6 78.8 72.2 63.7	4.66 (<i>d</i> 8.10) 3.25 (<i>t</i> 8.40) n n n n	99.2 77.6 56.1 79.0 72.8 63.1
<p style="text-align: center;"><i>Fructose</i></p> 	3 - 4.12 (o) 4 - 4.12 (o) 5 - 3.81 (o) 1 - 3.48 (o) 6 - 3.82; 3.72 (o)	78.3 77.1 84.2 65.3; 66.5	3 - 4.10 (o) 4 - 4.10 (o) 5 - 3.81 (o) 7 - 3.48 (o) 11 - 3.8; 3.66 (o)	78.2 77.4 83.6 65.4 65.6

OTHER COMPOUNDS

<p><i>Dimethylamine</i></p> $\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ 1 \quad 1 \end{array}$	1 - 2.73 (s)	37.6	2.76 (s)	39.2
<p><i>Trimethylamine</i></p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}-\text{CH}_3 \\ \quad \\ 1 \quad 1 \end{array}$	1 - 2.91 (s)	47.7	2.88 (s)	47.2

s – simplet; *d* – duplet; *t* – triplet; *q* – quadruplet; *quin* – quintet; *dd* – double duplet; *dt* – double triplet; *o* – overlapping signal; *n* – no information; *no* – not observed.

Figure S1 illustrates the loadings of the PC2 and PC3 axes (between δ 0.8 and 5.5 – aliphatic and carbinolic region) plotted in lines from PCA evaluation of serum.

Supplementary Figure S2 illustrates the loadings of the PC1 and PC3 axes (between δ 0.8 and 5.5 – aliphatic and carbinolic region) plotted in lines from PCA evaluation of feces.

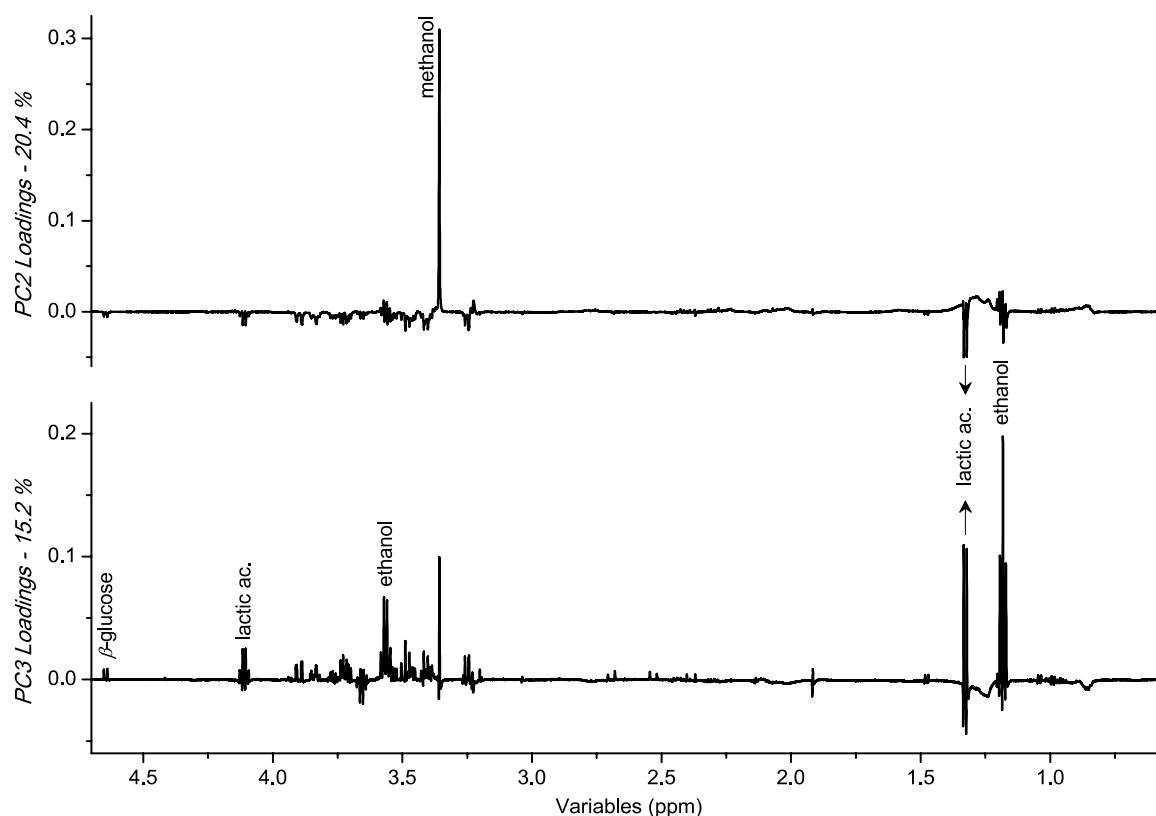


Figure S1. PC2 and PC3 loadings of the aliphatic and carbinolic region plotted in lines from serum evaluation.

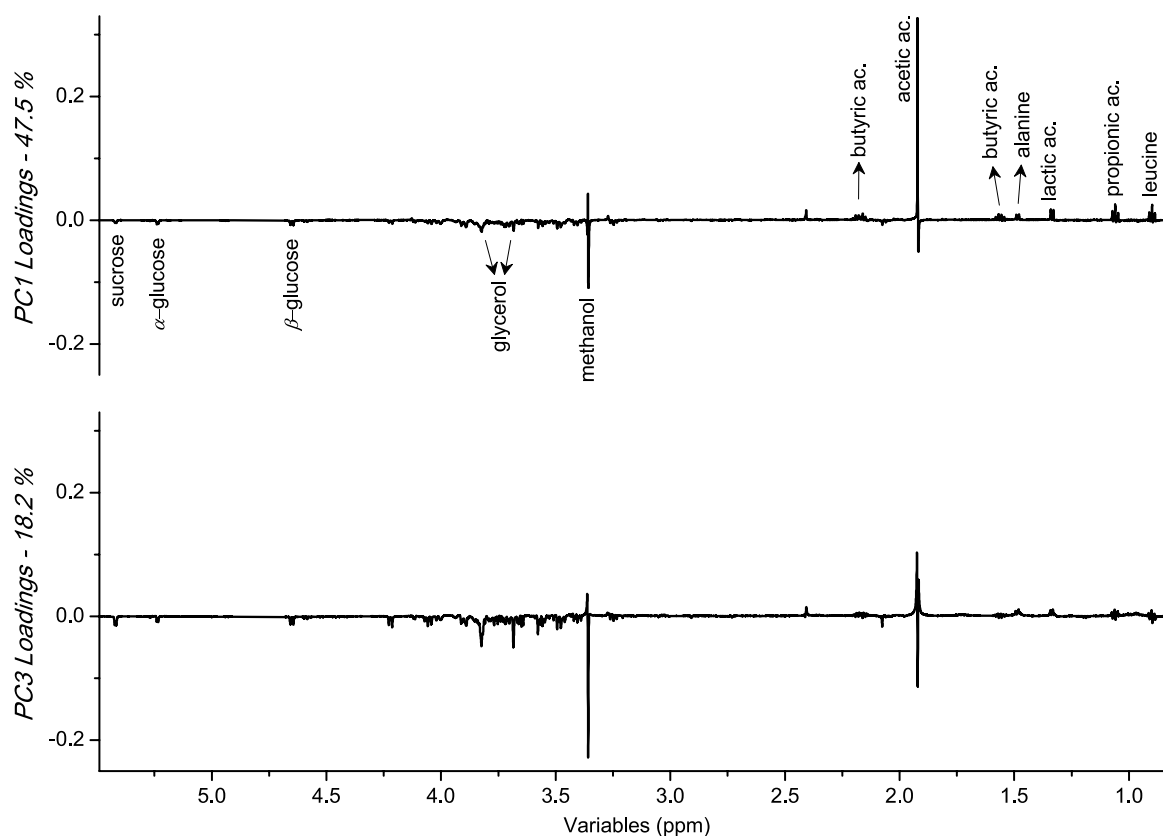


Figure S2. PC1 and PC3 loadings of the aliphatic and carbinolic region plotted in lines from feces evaluation.

Figure S3a illustrates the 3D scores from feces samples using PC1, PC2, and PC3 axes (63.3 % of the total variance) with projections in PC2 \times PC3 plane, and Supplementary Figure 3b presents the PC3 loadings plotted in lines that retained the most significant responses. The ND samples were symbolized by blue color, those from HFD in red, and from HFD-CABwc in green. The loading from PC1 and PC2 axes were presented separately at Supplementary Figure S4 due to the low contribution for the experiment.

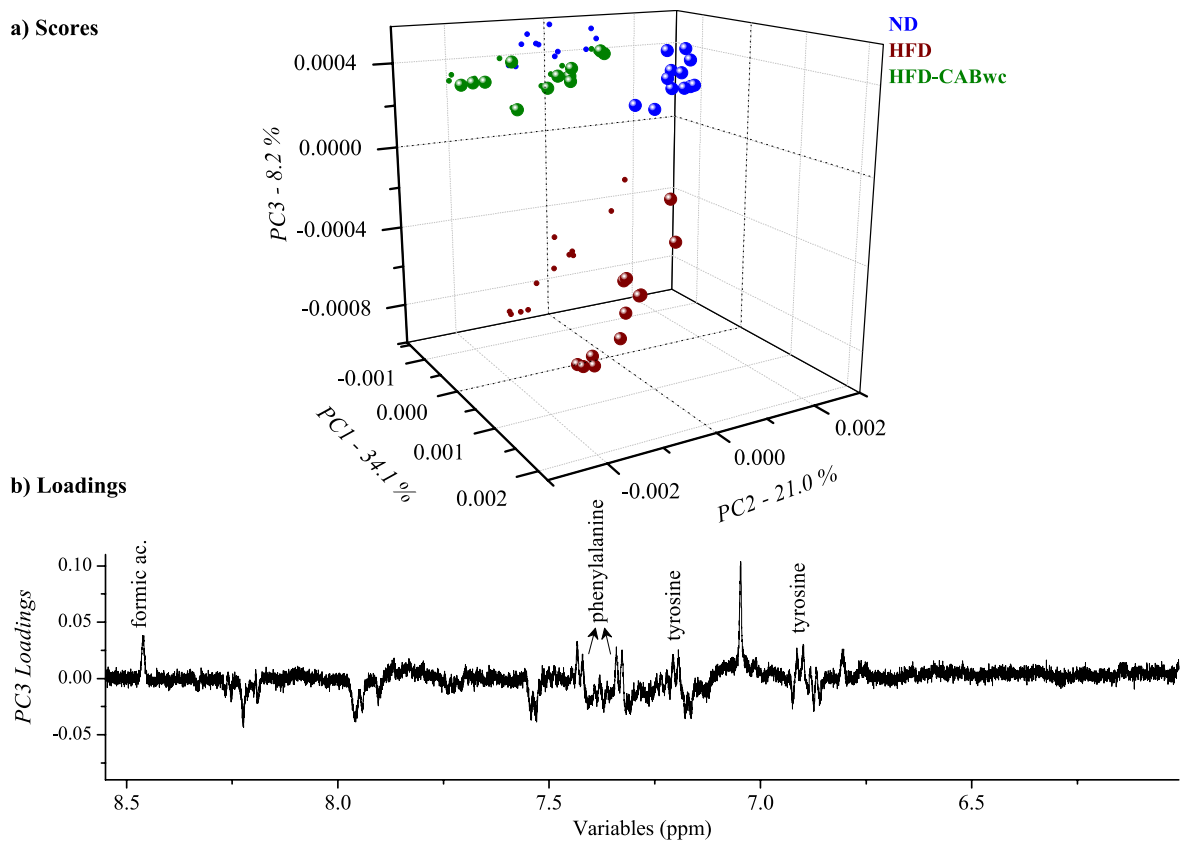


Figure S3 a) PC1 \times PC2 \times PC3 scores coordinate system from aromatic region, with projections in PC2 \times PC3 plane for feces samples: mice fed normal diet (ND) in blue color, mice fed high fat diet (HFD) in red, and mice fed HFD supplemented cashew apple fiber without low molecular weight metabolites (HFD-CABwc) in green; b) PC3 loadings plotted in lines form.

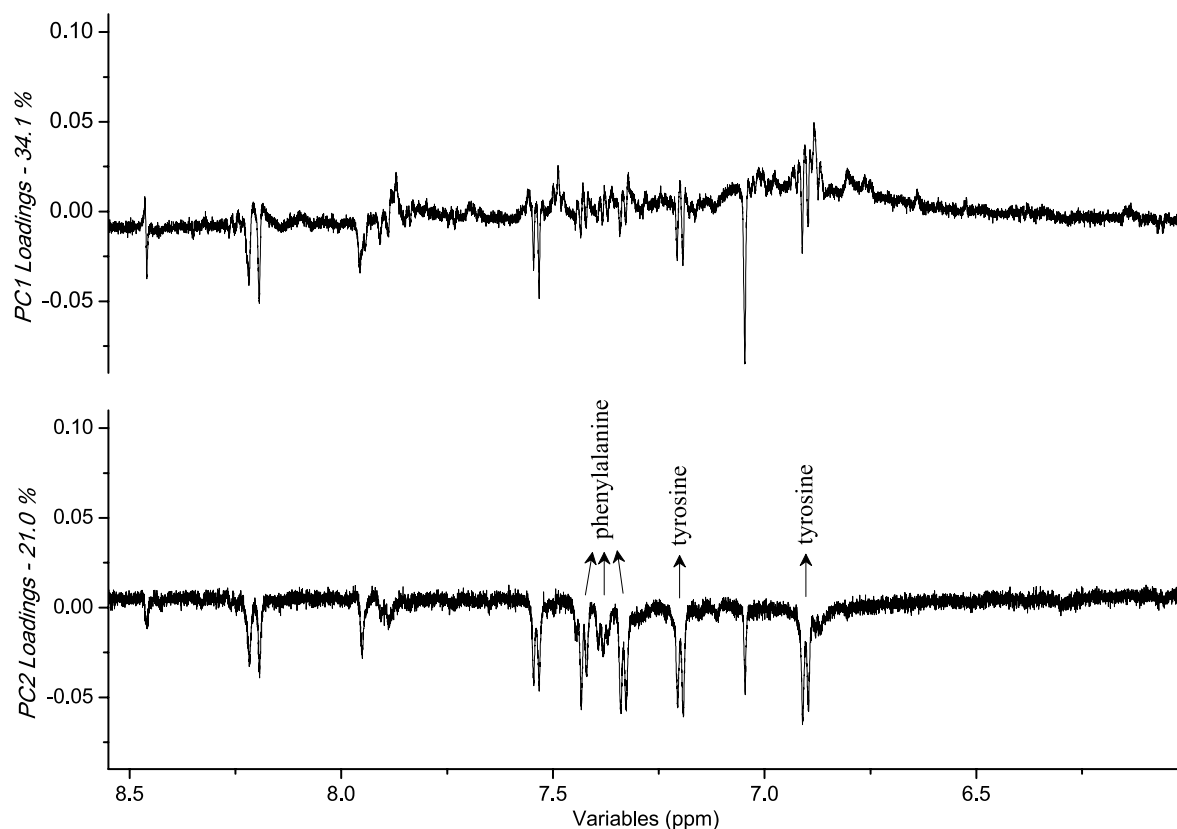


Figure S4. PC1 and PC2 loadings of the aromatic region plotted in lines from feces evaluation.

3. References

- 1 Wishart, D. S. *et al.* HMDB 3.0 - the human metabolome database in 2013. *Nucleic Acids Res* **41**, D801-D807, doi:10.1093/nar/gks1065 (2012).
- 2 Alves Filho, E. G. *et al.* Non-targeted analyses of organic compounds in urban wastewater. *Magn Reson Chem* **53**, 704-710, doi:10.1002/mrc.4169 (2015).
- 3 Alves Filho, E. G. *et al.* ¹H qNMR and Chemometric Analyses of Urban Wastewater. *J Braz Chem Soc* **26**, 1257-1264, doi:10.5935/0103-5053.20150091 (2015).
- 4 Ye, Y. *et al.* Effects of food processing on the nutrient composition of *Pyropia yezoensis* products revealed by NMR-based metabolomic analysis. *J Food Nutr Res* **2**, 749-756, doi:10.12691/jfnr-2-10-15 (2014).

- 5 Nord, L. I., Vaag, P. & Duus, J. Ø. Quantification of organic and amino acids in beer by ¹H NMR spectroscopy. *Anal Chem* **76**, 4790-4798, doi:10.1021/ac0496852 (2004).
- 6 Balayssac, S. *et al.* 2D and 3D DOSY ¹H NMR, a useful tool for analysis of complex mixtures: application to herbal drugs or dietary supplements for erectile dysfunction. *J Pharm Biomed Anal* **50**, 602-612, doi:10.1016/j.jpba.2008.10.034 (2009).
- 7 Davis, A. L., Cai, Y., Davies, A. P. & Lewis, J. ¹H and ¹³C NMR assignments of some green tea polyphenols. *Magn Reson Chem* **34**, 887-890, doi:10.1002/(SICI)1097-458X(199611)34:11<887::AID-OMR995>3.0.CO;2-U (1996).
- 8 Alves Filho, E. G., Silva, L. M., Teofilo, E. M., Larsen, F. H. & de Brito, E. S. ¹H NMR spectra dataset and solid-state NMR data of cowpea (*Vigna unguiculata*). *Data in Brief* **11**, 136-146, doi:10.1016/j.dib.2017.01.013 (2017).

6 CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o efeito de fibras do bagaço de caju em duas situações metabólicas distintas: no metabolismo normal de camundongos alimentados com dieta isocalórica e na obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos. No metabolismo normal foram avaliadas a fibra de caju integral (FcI) e a fibra de caju sem metabólitos de baixo peso molecular (FcSM). Na obesidade, somente a FcSM foi avaliada por apresentar resultados positivos no metabolismo dos animais normais.

No metabolismo normal, ambas as fibras não provocaram alterações do peso corporal e da ingestão alimentar, sugerindo que as fibras permitiram o desenvolvimento normal dos animais, excluindo a possibilidade de efeito antinutricional. Além disso, somente os animais que consumiram a FcSM aumentaram o consumo de água significativamente.

Ainda no metabolismo normal, a FcI promoveu redução da glicemia e ausência de dano renal e hepático. No entanto, o consumo da FcI aumentou a gordura abdominal dos camundongos e alterou o metabolismo lipídico, promovendo hiperlipidemia (aumento do colesterol, LDL e triglicerídeos) e hiperleptinemia. Este resultado nos leva a crer que as orientações de incentivo ao enriquecimento ou a elaboração de produtos com fibra de caju devem ser realizadas com cautela, apesar de ser um alimento rico em fibras e compostos antioxidantes.

Por outro lado, a extração dos metabólitos de baixo peso molecular melhorou a qualidade fisiológica da fibra de caju. O consumo de FcSM em camundongos normais submetidos à dieta isocalórica levou a uma redução nos níveis de glicemia, insulinemia e hormônio grelina. Além disso, não foram observadas alterações no perfil lipídico dos animais, na adiposidade abdominal e no hormônio leptina. Associado a estes resultados, a FcSM também promoveu ausência de dano hepático e renal. Assim, a FcSM pode ser usada como um alimento funcional com possíveis benefícios à saúde.

Como somente a FcSM apresentou efeitos benéficos no metabolismo dos animais normais, utilizamos esta fibra para avaliar seu efeito em modelo experimental de obesidade induzida por dieta hiperlipídica. A FcSM preveniu a obesidade em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica, com redução do peso corporal e adiposidade abdominal, controle da glicemia e insulinemia, redução dos triglicerídeos séricos e da esteatose hepática, além de atividade antioxidante no tecido hepático. Os mecanismos envolvidos incluíram a modulação da secreção dos hormônios da saciedade (leptina e grelina), das enzimas digestivas (amilase e

lipase) e das citocinas envolvidas no processo inflamatório, reduzindo TNF- α e IL-6 e aumentando adiponectina. Além disso, verificamos através da RMN, provável efeito prebiótico da FcSM com produção dos ácidos propiônico e butírico verificados nas fezes e do ácido acético identificado no soro dos animais, o que também pode ter contribuído para os efeitos positivos na prevenção da obesidade observados neste estudo. Estes achados sugerem que a FcSM previne obesidade induzida por dieta hiperlipídica em camundongos através da modulação hormonal, enzimática, resposta inflamatória e produção de ácidos graxos de cadeia curta. Como perspectiva de futuras pesquisas, estudos adicionais em modelo experimental e ensaios clínicos são importantes e necessários para elucidar a influência de fibra de caju na microbiota intestinal na obesidade e em outras condições metabólicas com identificação dos microrganismos envolvidos.

REFERÊNCIAS

- A. PARNELL, J.; A. REIMER, R. Prebiotic fiber modulation of the gut microbiota improves risk factors for obesity and the metabolic syndrome. **Gut microbes**, v. 3, n. 1, p. 29–34, 2012.
- ABBASI, N. N. et al. Oat β -glucan depresses SGLT1-and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). **Nutrition research**, v. 36, n. 6, p. 541–552, 2016a.
- ABBASI, N. N. et al. Oat β -glucan depresses SGLT1-and GLUT2-mediated glucose transport in intestinal epithelial cells (IEC-6). **Nutrition research**, v. 36, n. 6, p. 541–552, 2016b.
- ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. – 4.ed. - São Paulo, SP, 2016.**
- ABREU, F. DE. Extrato de bagaço de caju rico em pigmento. **Patente Brasileira, n PI**, p. 0103885–0, 2001.
- ABURTO, T. C. et al. Discretionary Foods Have a High Contribution and Fruit, Vegetables, and Legumes Have a Low Contribution to the Total Energy Intake of the Mexican Population—4. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 9, p. 1881S–1887S, 2016.
- ADAM, C. L. et al. Dose-dependent effects of a soluble dietary fibre (pectin) on food intake, adiposity, gut hypertrophy and gut satiety hormone secretion in rats. **PLoS One**, v. 10, n. 1, p. e0115438, 2015.
- ADAM, C. L. et al. Effects of dietary fibre (Pectin) and/or increased protein (Casein or Pea) on satiety, body weight, adiposity and caecal fermentation in high fat diet-induced obese rats. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. e0155871, 2016.
- AGUILAR-VALLES, A. et al. Obesity, adipokines and neuroinflammation. **Neuropharmacology**, v. 96, p. 124–134, 2015.
- ALARD, J. et al. Beneficial metabolic effects of selected probiotics on diet-induced obesity and insulin resistance in mice are associated with improvement of dysbiotic gut microbiota. **Environmental microbiology**, v. 18, n. 5, p. 1484–1497, 2016.
- ANVISA. **Anvisa libera novo insumo farmacêutico para obesidade - Busca - Anvisa.** Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3195652&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=anvisa-libera-novo-insumo-farmacutico-para-obesidade&inheritRedirect=true>. Acesso em: 31 mar. 2018.
- ASSUNÇÃO, R. B.; MERCADANTE, A. Z. Carotenoids and ascorbic acid composition from commercial products of cashew apple (*Anacardium occidentale* L.). **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 16, n. 6, p. 647–657, 2003.
- ASTRUP, A. et al. Low-fat diets and energy balance: how does the evidence stand in 2002? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 61, n. 2, p. 299–309, 2002.

AUNG, K. et al. Risk of developing diabetes and cardiovascular disease in metabolically unhealthy normal-weight and metabolically healthy obese individuals. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 2, p. 462–468, 2014.

AYALA-ZAVALA, J. F. et al. Agro-industrial potential of exotic fruit byproducts as a source of food additives. **Food Research International**, v. 44, n. 7, p. 1866–1874, 2011.

BAJERSKA, J. et al. Effect of rye bread enriched with tomato pomace on fat absorption and lipid metabolism in rats fed a high-fat diet. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 95, n. 9, p. 1918–1924, 2015.

BARRETO, G. P. M. et al. Compostos bioativos em sub-produtos da castanha de caju. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 18, n. 2, p. 207–213, 2008.

BLANCAS-BENITEZ, F. J. et al. Bioaccessibility of polyphenols associated with dietary fiber and in vitro kinetics release of polyphenols in Mexican ‘Ataulfo’ mango (*Mangifera indica* L.) by-products. **Food & function**, v. 6, n. 3, p. 859–868, 2015.

BMI, O. C. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. **NOE Initiative**, 1998.

BONOMI, A. G.; WESTERTERP, K. R. Advances in physical activity monitoring and lifestyle interventions in obesity: a review. **International journal of obesity**, v. 36, n. 2, p. 167, 2012.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável** 1 ed. Brasília: Editora MS, , 2008.

BRASIL. **Guia alimentar para a população brasileira** Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica 2. ed. – Brasília, , 2014.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Morbidade e informações epidemiológicas**, 2015. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10 abr. 2015

BRASIL. **Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016** Brasília, , 2017.

BRIGGS, D. I. et al. Diet-induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. **Endocrinology**, v. 151, n. 10, p. 4745–4755, 2010.

BROUSSARD, J. L. et al. Insulin access to skeletal muscle is impaired during the early stages of diet-induced obesity. **Obesity**, v. 24, n. 9, p. 1922–1928, 2016.

BYRNE, S.; BARRY, D.; PETRY, N. M. Predictors of weight loss success. Exercise vs. dietary self-efficacy and treatment attendance. **Appetite**, v. 58, n. 2, p. 695–698, 2012.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. A. N. Brown adipose tissue: function and physiological

significance. **Physiological reviews**, v. 84, n. 1, p. 277–359, 2004.

CARVALHO, D. V. et al. Influence of low molecular weight compounds associated to cashew (*Anacardium occidentale* L.) fiber on lipid metabolism, glycemia and insulinemia of normal mice. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, 2017.

CHAMBERS, E. S.; MORRISON, D. J.; FROST, G. Control of appetite and energy intake by SCFA: what are the potential underlying mechanisms? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 74, n. 3, p. 328–336, 2015.

CHANG, S. et al. Insoluble Dietary Fiber from Pear Pomace Can Prevent High-Fat Diet-Induced Obesity in Rats Mainly by Improving the Structure of the Gut Microbiota. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 27, n. 4, p. 856, 2017.

CHEN, J.-P. et al. Dietary Fiber and Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis and Review of Related Mechanisms. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 24, 2017.

CHENG, Z.; WHITE, M. F. Targeting Forkhead box O1 from the concept to metabolic diseases: lessons from mouse models. **Antioxidants & redox signaling**, v. 14, n. 4, p. 649–661, 2011.

CHERBUT, C. Motor effects of short-chain fatty acids and lactate in the gastrointestinal tract. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 62, n. 1, p. 95–99, 2003.

CHOI, K. M. et al. Higher mortality in metabolically obese normal-weight people than in metabolically healthy obese subjects in elderly Koreans. **Clinical endocrinology**, v. 79, n. 3, p. 364–370, 2013.

CHOO, J.; KANG, H. Predictors of initial weight loss among women with abdominal obesity: a path model using self-efficacy and health-promoting behaviour. **Journal of advanced nursing**, v. 71, n. 5, p. 1087–1097, 2015.

CLUNY, N. L. et al. Interactive effects of oligofructose and obesity predisposition on gut hormones and microbiota in diet-induced obese rats. **Obesity**, v. 23, n. 4, p. 769–778, 2015.

COLLABORATION, N. R. F. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016.

COLLABORATORS, G. 2015 O. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13–27, 2017.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Commission directive 2008/100/EC of 28 october 2008 amending council directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions. p. 9–12, 2008.

CONSIDINE, R. V. et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v. 334, n. 5, p. 292–295, 1996.

COPPARI, R.; BJØRBA EK, C. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for

- treating diabetes. **Nature reviews Drug discovery**, v. 11, n. 9, p. 692, 2012.
- CORDAIN, L. et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 2, p. 341–354, 2005.
- COWLEY, M. A. et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature**, v. 411, n. 6836, p. 480, 2001.
- DAS, I.; ARORA, A. Post-harvest processing technology for cashew apple—A review. **Journal of Food Engineering**, v. 194, p. 87–98, 2017.
- DE ALBUQUERQUE, T. L. et al. Xylitol production from cashew apple bagasse by *Kluyveromyces marxianus* CCA510. **Catalysis Today**, v. 255, p. 33–40, 2015.
- DE BRITO, E. S. et al. Determination of the flavonoid components of cashew apple (*Anacardium occidentale*) by LC-DAD-ESI/MS. **Food chemistry**, v. 105, n. 3, p. 1112–1118, 2007.
- DE MUNTER, J. S. et al. Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. **PLoS medicine**, v. 4, n. 8, p. e261, 2007.
- DE OLIVEIRA, C. F. P. et al. Desenvolvimento, avaliação sensorial e físico-química de barra de cereal de caju. **Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial**, v. 7, n. 1, 2013.
- DE OLIVEIRA LEAL, V.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. **Clinica Chimica Acta**, v. 419, p. 87–94, 2013.
- DE OLIVEIRA, M. L.; SANTOS, L. M. P.; DA SILVA, E. N. Direct healthcare cost of obesity in Brazil: an application of the cost-of-illness method from the perspective of the public health system in 2011. **PloS one**, v. 10, n. 4, p. e0121160, 2015.
- DELVARIANZADEH, M. et al. Appropriate anthropometric indices of obesity and overweight for diagnosis of metabolic syndrome and its relationship with oxidative stress. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 11, p. S907–S911, 2017.
- DEURENBERG, P.; DEURENBERG-YAP, M.; GURICCI, S. Asians are different from Caucasians and from each other in their body mass index/body fat per cent relationship. **Obesity reviews**, v. 3, n. 3, p. 141–146, 2002.
- DONNELLY, J. E. et al. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 2, p. 459–471, 2009.
- DUARTE, A. N. Avaliação de grupo de educação nutricional para mulheres com excesso de peso. 2013.
- EBBELING, C. B. et al. A randomized trial of sugar-sweetened beverages and adolescent body weight. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 15, p. 1407–1416, 2012.
- EDRISI, F. et al. Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on

inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. **European journal of nutrition**, p. 1–11, 2017.

EINHORN, D. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine practice**, v. 9, n. Supplement 2, p. 5–21, 2003.

ELLS, L. J.; DEMAIO, A.; FARPOUR-LAMBERT, N. **Diet, genes, and obesity**. [s.l.] British Medical Journal Publishing Group, 2018.

ELVSAAS, I. K. et al. Multicomponent Lifestyle Interventions for Treating Overweight and Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analyses. **Journal of Obesity**, v. 2017, 2017.

FAO. **FAOSTAT**, 2014. Disponível em: <<http://www.fao.org/faostat/en/#data/QC>>. Acesso em: 17 fev. 2017

FDA.U.S. **Food and Drug Administration**, 2012. Disponível em: <<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm309993.htm>>. Acesso em: 8 mar. 2017

FOCK, K. M.; KHOO, J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 28, n. S4, p. 59–63, 2013.

GAGNON, C. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 6, p. 1953–1961, 2012.

GALISTEO, M.; DUARTE, J.; ZARZUELO, A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 19, n. 2, p. 71–84, 2008.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. **Medical Clinics**, v. 95, n. 5, p. 855–873, 2011.

GEARON, E. et al. Changes in waist circumference independent of weight: Implications for population level monitoring of obesity. **Preventive medicine**, 2017.

GHO | By category | Overweight / Obesity. Disponível em: <<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A896?lang=en>>. Acesso em: 7 fev. 2018.

GOLETZKE, J. et al. Increased Intake of Carbohydrates from Sources with a Higher Glycemic Index and Lower Consumption of Whole Grains during Puberty Are Prospectively Associated with Higher IL-6 Concentrations in Younger Adulthood among Healthy Individuals—3. **The Journal of nutrition**, v. 144, n. 10, p. 1586–1593, 2014.

GOOSSENS, G. H. The metabolic phenotype in obesity: Fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. **Obesity facts**, v. 10, n. 3, p. 207–215, 2017.

GRADIDGE, P. J.-L. et al. Metabolic and body composition risk factors associated with

metabolic syndrome in a cohort of women with a high prevalence of cardiometabolic disease. **PloS one**, v. 11, n. 9, p. e0162247, 2016.

GREENWAY, F. L. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. **International journal of obesity**, v. 39, n. 8, p. 1188, 2015.

HALL, K. D. et al. Calorie for calorie, dietary fat restriction results in more body fat loss than carbohydrate restriction in people with obesity. **Cell metabolism**, v. 22, n. 3, p. 427–436, 2015.

HALL, K. D.; HAMMOND, R. A.; RAHMANDAD, H. Dynamic interplay among homeostatic, hedonic, and cognitive feedback circuits regulating body weight. **American journal of public health**, v. 104, n. 7, p. 1169–1175, 2014.

HAN, S.-F. et al. Lipolysis and thermogenesis in adipose tissues as new potential mechanisms for metabolic benefits of dietary fiber. **Nutrition**, v. 33, p. 118–124, 2017.

HARING, S. J.; HARRIS, R. B. The relation between dietary fructose, dietary fat and leptin responsiveness in rats. **Physiology & behavior**, v. 104, n. 5, p. 914–922, 2011.

HARRIS, J. A.; BENEDICT, F. G. Standard basal metabolism constants for physiologists and clinicians. **Carnegie Institute of Washington Publication, editor. A biometric study of basal metabolism in man. Philadelphia: Lippincott**, p. 223–50, 1919.

HEINONEN, I. et al. The effects of equal caloric high fat and western diet on metabolic syndrome, oxidative stress and vascular endothelial function in mice. **Acta Physiologica**, v. 211, n. 3, p. 515–527, 2014.

HELENA ALVES DE CARVALHO SAMPAIO; MARIA OLGANÊ DANTAS SABRY. **Nutrição em Doenças Crônicas - Prevenção e Controle**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.

HEUVEL, J. K. et al. Neuropeptide Y and leptin sensitivity is dependent on diet composition. **Journal of neuroendocrinology**, v. 26, n. 6, p. 377–385, 2014.

HINNEY, A.; VOGEL, C. I.; HEBEBRAND, J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. **European child & adolescent psychiatry**, v. 19, n. 3, p. 297–310, 2010.

HOLANDA, J. S. et al. DA CARNE DE CAJU À CARNE DE CORDEIRO. p. 41, 2010.

HOWLETT, J. et al. The definition of dietary fiber—discussions at the Ninth Vahouny Fiber Symposium: building scientific agreement. **Food & nutrition research**, v. 54, n. 1, p. 5750, 2010.

HUXLEY, R. et al. Ethnic comparisons of the cross-sectional relationships between measures of body size with diabetes and hypertension. **Obesity Reviews**, v. 9, n. s1, p. 53–61, 2008.

IBGE. **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**Rio de Janeiro: MS, , 2010.

Disponível em:

<www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/comentario.pdf>. Acesso em: 25 out. 2013

IBGE. **Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas** Rio de Janeiro, , 2014.

IBGE. **Levantamento sistemático da produção agrícola**, 2017. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/1618#resultado>>. Acesso em: 8 mar. 2017

IDF. **The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome** International Diabetes Federation, , 2006.

INFANTE, J. et al. Atividade antioxidante de resíduos agroindustriais de frutas tropicais. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 24, n. 1, p. 92, 2013.

ISKEN, F. et al. Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 21, n. 4, p. 278–284, 2010.

JAKOBSDOTTIR, G. et al. High-fat diet reduces the formation of butyrate, but increases succinate, inflammation, liver fat and cholesterol in rats, while dietary fibre counteracts these effects. **PloS one**, v. 8, n. 11, p. e80476, 2013.

JAMES, W. P. T. et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. **New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 10, p. 905–917, 2010.

JEOR, S. T. S. et al. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association. **Circulation**, v. 104, n. 15, p. 1869–1874, 2001.

JONES, K. T. et al. Impact of acute psychological stress on cardiovascular risk factors in face of insulin resistance. **Stress**, v. 19, n. 6, p. 585–592, 2016.

JURGOŃSKI, A. et al. Diet-induced disorders in rats are more efficiently attenuated by initial rather than delayed supplementation with polyphenol-rich berry fibres. **Journal of Functional Foods**, v. 22, p. 556–564, abr. 2016.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. **Endocrine reviews**, v. 26, n. 3, p. 439–451, 2005.

KANG, J. G.; PARK, C.-Y. Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. **Diabetes & metabolism journal**, v. 36, n. 1, p. 13–25, 2012.

KANOSKI, S. E.; DAVIDSON, T. L. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. **Physiology & behavior**, v. 103, n. 1, p. 59–68, 2011.

KARELIS, A. D. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2569–2575, 2004.

- KARNIELI, E. et al. Insulin-stimulated translocation of glucose transport systems in the isolated rat adipose cell. Time course, reversal, insulin concentration dependency, and relationship to glucose transport activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 256, n. 10, p. 4772–4777, 1981.
- KAUR, Y. D et al. A systematic review of genetic syndromes with obesity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 6, p. 603–634, 2017.
- KHOSRAVI-BOROUJENI, H.; AHMED, F.; SARRAFZADEGAN, N. Is the association between vitamin D and metabolic syndrome independent of other micronutrients. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.**, v. 20, n. 1, p. 1, 2016.
- KLEIN, S.; WADDEN, T.; SUGERMAN, H. J. AGA technical review on obesity. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 882–932, 2002.
- KOSTOGRYS, R. B. et al. Characterisation of atherogenic effects of low carbohydrate, high protein diet (LCHP) in apoE/LDLR-/- mice. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 19, n. 7, p. 710–718, 2015.
- KOUASSI, E. K. A. et al. CHEMICAL COMPOSITION AND SPECIFIC LIPIDS PROFILE OF THE CASHEW APPLE BAGASSE. v. 11, n. 1, p. 386–391, 2018.
- KOUDA, K. et al. Relative Importance of Central and Peripheral Adiposities on Cardiometabolic Variables in Females: A Japanese Population-Based Study. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 20, n. 1, p. 58–65, 2017.
- KUSHNER, R. F.; KAHAN, S. Introduction: The State of Obesity in 2017. **Medical Clinics**, v. 102, n. 1, p. 1–11, 2018.
- LAGIOU, P. et al. Low carbohydrate–high protein diet and mortality in a cohort of Swedish women. **Journal of internal medicine**, v. 261, n. 4, p. 366–374, 2007.
- LAM, D. W.; LEROITH, D. Metabolic syndrome. 2015.
- LEE, C.-H.; HUNG, Y.-J. Possible new therapeutic approach for obesity-related diseases: Role of adiponectin receptor agonists. **Journal of diabetes investigation**, v. 6, n. 3, p. 264–266, 2015.
- LEE, J. et al. Withaferin A is a leptin sensitizer with strong antidiabetic properties in mice. **Nature medicine**, v. 22, n. 9, p. 1023–1032, 2016.
- LEE, S. H. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 23, n. 8, p. 785–791, 2013.
- LICINIO, J. et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function. **Nature medicine**, v. 3, n. 5, p. 575, 1997.
- LIM, S. M. et al. Germinated brown rice ameliorates obesity in high-fat diet induced obese rats. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 1, p. 140, 2016.

- LIM, T. K. **Edible medicinal and non-medicinal plants**. [s.l.] Springer, 2012. v. 1
- LIMA, J. R. Caracterização físico-química e sensorial de hambúrguer vegetal elaborado à base de caju Physical chemical and sensory characterization of vegetal hamburger elaborated from cashew apple. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 32, n. 1, p. 191–195, 2008.
- LIN, H. et al. Correlations of fecal metabonomic and microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. **Scientific reports**, v. 6, p. 21618, 2016.
- LIN, H. V. et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. **PloS one**, v. 7, n. 4, p. e35240, 2012.
- LIRA, F. S. et al. Visceral fat decreased by long-term interdisciplinary lifestyle therapy correlated positively with interleukin-6 and tumor necrosis factor- α and negatively with adiponectin levels in obese adolescents. **Metabolism-clinical and Experimental**, v. 60, n. 3, p. 359–365, 2011.
- LIU, C. et al. The physicochemical properties, in vitro binding capacities and in vivo hypocholesterolemic activity of soluble dietary fiber extracted from soy hulls. **Food & function**, v. 7, n. 12, p. 4830–4840, 2016.
- LOPES, M. M. DE A. et al. Bioactive compounds and total antioxidant capacity of cashew apples (*Anacardium occidentale* L.) during the ripening of early dwarf cashew clones. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 36, n. 3, p. 325–332, 2012.
- MACAGNAN, F. T. et al. Biological properties of apple pomace, orange bagasse and passion fruit peel as alternative sources of dietary fibre. **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**, v. 6, n. 1, p. 1–6, 2015.
- MACEDO, M. et al. Influence of pectinolytic and cellulolytic enzyme complexes on cashew bagasse maceration in order to obtain carotenoids. **Journal of food science and technology**, v. 52, n. 6, p. 3689–3693, 2015.
- MACFARLANE, G. T.; MACFARLANE, S. Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. **Journal of AOAC International**, v. 95, n. 1, p. 50–60, 2012.
- MACKENBACH, J. D. et al. Obesogenic environments: a systematic review of the association between the physical environment and adult weight status, the SPOTLIGHT project. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 233, 2014.
- MALIK, V. S. et al. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. **Circulation**, v. 121, n. 11, p. 1356–1364, 2010.
- MALIK, V. S.; HU, F. B. Sweeteners and risk of obesity and type 2 diabetes: the role of sugar-sweetened beverages. **Current diabetes reports**, v. 12, n. 2, p. 195–203, 2012.
- MANCINI, MÁRCIO C. **Tratado de Obesidade**. 2. ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2015.
- MATHES, W. F.; KELLY, S. A.; POMP, D. Advances in comparative genetics: influence of

- genetics on obesity. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. S1, p. S1–S10, 2011.
- MEHTA, S. K. Waist circumference to height ratio in children and adolescents. **Clinical pediatrics**, v. 54, n. 7, p. 652–658, 2015.
- MOEHLECKE, M. et al. Determinants of body weight regulation in humans. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 60, n. 2, p. 152–162, 2016.
- MORETTO, T. L. et al. The effects of calorie-matched high-fat diet consumption on spontaneous physical activity and development of obesity. **Life sciences**, v. 179, p. 30–36, 2017.
- MORRISON, C. D. et al. Implications of crosstalk between leptin and insulin signaling during the development of diet-induced obesity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1792, n. 5, p. 409–416, 2009.
- MOZAFFARIAN, D. et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p. 2392–2404, 2011.
- NAUDE, C. E. et al. Low carbohydrate versus isoenergetic balanced diets for reducing weight and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 9, n. 7, p. e100652, 2014.
- NCEP. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)** National Cholesterol Education Program (NCEP), , 2002.
- NIE, Y. et al. Anti-hyperlipidemic effect of rice bran polysaccharide and its potential mechanism in high-fat diet mice. **Food & function**, v. 8, n. 11, p. 4028–4041, 2017.
- OJO, B. et al. Mango Supplementation Modulates Gut Microbial Dysbiosis and Short-Chain Fatty Acid Production Independent of Body Weight Reduction in C57BL/6 Mice Fed a High-Fat Diet–3. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 8, p. 1483–1491, 2016.
- OKINO DELGADO, C. H.; FLEURI, L. F. Orange and mango by-products: agro-industrial waste as source of bioactive compounds and botanical versus commercial description—a review. **Food Reviews International**, v. 32, n. 1, p. 1–14, 2016.
- OLANDER, E. K. et al. What are the most effective techniques in changing obese individuals' physical activity self-efficacy and behaviour: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 10, n. 1, p. 29, 2013.
- OLIVEIRA, L. G. L.; IPIRANGA, A. S. R. A inovação sustentável e a dinamização do sistema local do agronegócio do caju cearense. **Contextus-Revista Contemporânea de Economia e Gestão**, v. 7, n. 1, p. 55–68, 2009.
- OUCHI, N. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1296–1301, 2000.

- PAIVA, F. DE A.; GARRUTTI, D. DOS S.; DA SILVA NETO, R. M. Aproveitamento industrial do caju. **Embrapa Agroindústria Tropical-Documentos (INFOTECA-E)**, 2000.
- PALOU, M. et al. Pectin supplementation in rats mitigates age-related impairment in insulin and leptin sensitivity independently of reducing food intake. **Molecular nutrition & food research**, v. 59, n. 10, p. 2022–2033, 2015.
- PARK, D. N.; ARAYA, L. H. Fibra dietética Y obesidad. In: LAJOLO, F.M et al. (Eds.). . **Fibra dietética en iberoamérica: tecnología y salud**. São Paulo: Livraria Varela, 2001. p. Cap. 27, 371-384.
- PARK, H.-K.; AHIMA, R. S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 24–34, 2015.
- PATEL, C. et al. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear factor- κ B activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 11, p. 4476–4479, 2007.
- PATTERSON, E. et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. **Postgraduate medical journal**, p. postgradmedj–2015, 2016.
- PHILLIPS, C. M. et al. Defining metabolically healthy obesity: role of dietary and lifestyle factors. **PloS one**, v. 8, n. 10, p. e76188, 2013.
- POURMOGHADDAS, Z. et al. Different measurements of the obesity, adiponectin and coronary heart disease: a single-center study from Isfahan. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 17, 2012.
- QASIM, A. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. **Obesity Reviews**, v. 19, n. 2, p. 121–149, 2018.
- QI, Q. et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 15, p. 1387–1396, 2012.
- QI, Q. et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. **Bmj**, v. 348, p. g1610, 2014.
- RAYBOULD, H. E. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. **The Journal of physiology**, v. 590, n. 3, p. 441–446, 2012.
- ROBERTS, S. B.; DAS, S. K. One strike against low-carbohydrate diets. **Cell metabolism**, v. 22, n. 3, p. 357–358, 2015.
- ROCHA, M. V. P. et al. Cashew apple bagasse as a source of sugars for ethanol production by *Kluyveromyces marxianus* CE025. **Journal of industrial microbiology & biotechnology**, v. 38, n. 8, p. 1099–1107, 2011.
- ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. What we talk about when we talk about fat. **Cell**, v. 156, n. 1, p. 20–44, 2014.

- ROTHBERG, A. E. et al. Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 5, n. 1, p. e000341, 2017.
- RTVELADZE, K. et al. Health and economic burden of obesity in Brazil. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e68785, 2013.
- RUFINO, M. DO S. M. et al. Acerola and cashew apple as sources of antioxidants and dietary fibre. **International journal of food science & technology**, v. 45, n. 11, p. 2227–2233, 2010.
- SÁINZ, N. et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 64, n. 1, p. 35–46, 2015.
- SALAZAR, N. et al. Inulin-type fructans modulate intestinal Bifidobacterium species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. **Clinical nutrition**, v. 34, n. 3, p. 501–507, 2015.
- SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic syndrome. **Endocrinology and Metabolism Clinics**, v. 43, n. 1, p. 1–23, 2014.
- SÁNCHEZ, D.; MIGUEL, M.; ALEIXANDRE, A. Dietary fiber, gut peptides, and adipocytokines. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 3, p. 223–230, 2012.
- SANCHEZ, J. I. et al. Arabinoxylan-oligosaccharides (AXOS) affect the protein/carbohydrate fermentation balance and microbial population dynamics of the Simulator of Human Intestinal Microbial Ecosystem. **Microbial biotechnology**, v. 2, n. 1, p. 101–113, 2009.
- SÁNCHEZ-PIMIENITA, T. G. et al. Sugar-Sweetened Beverages Are the Main Sources of Added Sugar Intake in the Mexican Population–5. **The Journal of nutrition**, v. 146, n. 9, p. 1888S–1896S, 2016.
- SANTANA, M.; SILVA, E. Elaboração de biscoitos com resíduo da extração de suco de caju. **Embrapa Amazônia Oriental-Comunicado Técnico (INFOTECA-E)**, 2008.
- SARMA, S. M. et al. Kodo millet whole grain and bran supplementation prevents high-fat diet induced derangements in a lipid profile, inflammatory status and gut bacteria in mice. **Food & function**, v. 8, n. 3, p. 1174–1183, 2017.
- SAURA-CALIXTO, F. et al. Proanthocyanidin metabolites associated with dietary fibre from in vitro colonic fermentation and proanthocyanidin metabolites in human plasma. **Molecular nutrition & food research**, v. 54, n. 7, p. 939–946, 2010.
- SAURA-CALIXTO, F.; JIMÉNEZ-ESCRIG, A. Compuestos bioactivos asociados a la fibra dietética. **Fibra dietética en Iberoamérica: tecnología y salud**. Lajolo, M. F., Saura-Calixto, F., Wittig de Penna, E. y Wenzel de Menezes, E. Eds. Varela. Cap. v. 7, p. 103–126, 2001.
- SCERIF, M.; GOLDSTONE, A. P.; KORBONITS, M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 340, n. 1, p. 15–25, 2011.

SCHERER, T. et al. Brain insulin controls adipose tissue lipolysis and lipogenesis. **Cell metabolism**, v. 13, n. 2, p. 183–194, 2011.

SCHULZE, M. B. et al. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 9, p. 956–965, 2007.

SCHWINGSHACKL, L.; DIAS, S.; HOFFMANN, G. Impact of long-term lifestyle programmes on weight loss and cardiovascular risk factors in overweight/obese participants: a systematic review and network meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 3, n. 1, p. 130, 2014.

SEOANE-COLLAZO, P. et al. Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. **Endocrine**, v. 50, n. 2, p. 276–291, 2015.

SHAPIRO, A. et al. Prevention and reversal of diet-induced leptin resistance with a sugar-free diet despite high fat content. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. 3, p. 390–397, 2011.

SILVEIRA, J. A. et al. Effectiveness of school-based nutrition education interventions to prevent and reduce excessive weight gain in children and adolescents: a systematic review. **Jornal de pediatria**, v. 87, n. 5, p. 382–392, 2011.

SIMPSON, H. L.; CAMPBELL, B. J. dietary fibre–microbiota interactions. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 42, n. 2, p. 158–179, 2015.

SIQUEIRA, ANA MARIA DE ABREU. **Caracterização de fibra antioxidante obtida a partir do bagaço de caju**. [s.l.] Universidade Estadual do Ceará, 2013.

SLAVIN, J. L. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 10, p. 1716–1731, 2008.

SORAYA O. SANCHO. **Efeito do processamento sobre características de qualidade do suco de caju (Anacardium occidentale L.)**. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Alimentos)—Fortaleza: Departamento de Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal do Ceará, 2006.

STANHOPE, K. L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. **The Journal of clinical investigation**, v. 119, n. 5, p. 1322–1334, 2009.

STEFAN, N.; KANTARTZIS, K.; HÄRING, H.-U. Causes and metabolic consequences of fatty liver. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 7, p. 939–960, 2008.

STENHOLM, S. et al. Smoking, physical inactivity and obesity as predictors of healthy and disease-free life expectancy between ages 50 and 75: a multicohort study. **International journal of epidemiology**, v. 45, n. 4, p. 1260–1270, 2016.

ST-PIERRE, D. H. et al. Fiber intake predicts ghrelin levels in overweight and obese postmenopausal women. **European journal of endocrinology**, v. 161, n. 1, p. 65–72, 2009.

SULSTON, R. J.; CAWTHORN, W. P. Bone marrow adipose tissue as an endocrine organ:

close to the bone? **Hormone molecular biology and clinical investigation**, v. 28, n. 1, p. 21–38, 2016.

TALASILA, U.; SHAIK, K. B. Quality, spoilage and preservation of cashew apple juice: A review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 1, p. 54–62, 2015.

TAN, C. et al. Soluble fiber with high water-binding capacity, swelling capacity, and fermentability reduces food intake by promoting satiety rather than satiation in rats. **Nutrients**, v. 8, n. 10, p. 615, 2016.

TANAKA, S. et al. Relationship of Enhanced Butyrate Production by Colonic Butyrate-Producing Bacteria to Immunomodulatory Effects in Normal Mice Fed an Insoluble Fraction of Brassica rapa L. **Applied and environmental microbiology**, v. 82, n. 9, p. 2693–2699, 2016.

TAO, B. et al. Phenolic profile and in vitro antioxidant capacity of insoluble dietary fiber powders from citrus (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka) pomace as affected by ultrafine grinding. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 29, p. 7166–7173, 2014.

TAPPY, L. et al. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. **Nutrition**, v. 26, n. 11, p. 1044–1049, 2010.

TARINI, J.; WOLEVER, T. M. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. **Applied physiology, nutrition, and metabolism**, v. 35, n. 1, p. 9–16, 2010.

TIAN, L. et al. Effects of pectin supplementation on the fermentation patterns of different structural carbohydrates in rats. **Molecular nutrition & food research**, v. 60, n. 10, p. 2256–2266, 2016.

TUNGLAND, B. C.; MEYER, D. Nondigestible oligo- and polysaccharides (Dietary Fiber): their physiology and role in human health and food. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 1, n. 3, p. 90–109, 2002.

TURER, A. T. et al. Adipose tissue mass and location affect circulating adiponectin levels. **Diabetologia**, v. 54, n. 10, p. 2515, 2011.

UEBELHACK, R. et al. Effects of cactus fiber on the excretion of dietary fat in healthy subjects: a double blind, randomized, placebo-controlled, crossover clinical investigation. **Current Therapeutic Research**, v. 76, p. 39–44, 2014.

United States Environmental Protection Agency | US EPA. Disponível em: <<https://www.epa.gov/>>. Acesso em: 31 mar. 2018.

VAN VLIET-OSTAPTCHOUK, J. V. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. **BMC endocrine disorders**, v. 14, n. 1, p. 9, 2014.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? **Diabetologia**, v. 58, n. 5, p. 886–899, 2015.

VILLARROYA, F. et al. Brown adipose tissue as a secretory organ. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 26–35, 2017.

VINCENT, H. K.; TAYLOR, A. G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International journal of obesity**, v. 30, n. 3, p. 400–418, 2006.

VINCHA, K. R. R. et al. Grupos de educação nutricional em dois contextos da América Latina: São Paulo e Bogotá. **Interface-Comunicação, Saúde, Educação**, v. 18, p. 507–520, 2014.

VITAGLIONE, P. et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber-. **The American journal of clinical nutrition**, v. 101, n. 2, p. 251–261, 2014.

WANG, H. et al. Soluble dietary fiber improves energy homeostasis in obese mice by remodeling the gut microbiota. **Biochemical and biophysical research communications**, 2018a.

WANG, T. et al. Improving adherence to healthy dietary patterns, genetic risk, and long term weight gain: gene-diet interaction analysis in two prospective cohort studies. **bmj**, v. 360, p. j5644, 2018b.

WANG, Z. Q. et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. **Metabolism**, v. 56, n. 12, p. 1635–1642, 2007.

WANSINK, B.; HANKS, A. S.; KAIPAINEN, K. Slim by design: kitchen counter correlates of obesity. **Health Education & Behavior**, v. 43, n. 5, p. 552–558, 2016.

WEI, Y. et al. Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2007.

WEITKUNAT, K. et al. Short-chain fatty acids and inulin, but not guar gum, prevent diet-induced obesity and insulin resistance through differential mechanisms in mice. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 6109, 2017.

WHO | Global recommendations on physical activity for health. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/>. Acesso em: 22 mar. 2018.

WHO | Obesity and overweight. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 25 jan. 2018.

WHO | Organization. Disponível em: <<http://www.who.int/healthpromotion/about/organization/units/en/>>. Acesso em: 20 mar. 2018.

WU, S.-C.; WU, S.-H.; CHAU, C.-F. Improvement of the hypocholesterolemic activities of

two common fruit fibers by micronization processing. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5610–5614, 2009a.

WU, S.-C.; WU, S.-H.; CHAU, C.-F. Improvement of the hypocholesterolemic activities of two common fruit fibers by micronization processing. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5610–5614, 2009b.

YANG, Q. et al. Added sugar intake and cardiovascular diseases mortality among US adults. **JAMA internal medicine**, v. 174, n. 4, p. 516–524, 2014.

YANG, Y. et al. A cross-sectional study of the influence of neighborhood environment on childhood overweight and obesity: Variation by age, gender, and environment characteristics. **Preventive medicine**, 2017.

ZENG, Q. et al. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist: height ratio for defining obesity in Chinese adults. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 10, p. 1735–1744, 2014.

ZHANG, J.; WANG, Z.-W. Soluble dietary fiber from *Canna edulis* Ker by-product and its physicochemical properties. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 1, p. 289–296, 2013.

ZHANG, R. et al. Effects of cereal fiber on leptin resistance and sensitivity in C57BL/6J mice fed a high-fat/cholesterol diet. **Food & nutrition research**, v. 60, n. 1, p. 31690, 2016.

ZHANG, W.; FU, C.-L.; QIN, L.-Q. Lipolysis and thermogenesis in adipose tissues as new potential mechanisms for metabolic benefits of dietary fiber Shu-Fen Han Ph. D., MD", Jun Jiao MM", Wei Zhang MM", Jia-Ying Xu Ph. D.". **Nutrition**, v. 30, p. 1–7, 2016.

ZHANG, Z.-Y.; DODD, G. T.; TIGANIS, T. Protein tyrosine phosphatases in hypothalamic insulin and leptin signaling. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 10, p. 661–674, 2015.

ZHAO, L. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. **Science**, v. 359, n. 6380, p. 1151–1156, 2018.

