

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Mestrado

**EFEITO DE GALACTOMANANA DE *Leucaena leucocephala*
(Lam.) de Wit NO METABOLISMO E NO EPITÉLIO
INTESTINAL PARA CONTROLE DE OBESIDADE EM
RATOS**

ANA PATRÍCIA FONTES DA SILVA

São Luís

2020

ANA PATRÍCIA FONTES DA SILVA

**EFEITO DE GALACTOMANANA DE *Leucaena leucocephala*
(Lam.) de Wit NO METABOLISMO E NO EPITÉLIO
INTESTINAL PARA CONTROLE DE OBESIDADE EM
RATOS**

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós- Graduação
em Ciências da Saúde da
Universidade Federal do
Maranhão, como requisito
parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências
da Saúde.

Orientadora: Prof. Dra.
Denise Fernandes Coutinho

Co-orientadora: Prof. Dra.
Kátia Danielle A. Lourenço
Viana.

São Luís

2020

ANA PATRÍCIA FONTES DA SILVA

**EFEITO DE GALACTOMANANA DE *Leucaena leucocephala*
(Lam.) de Wit NO METABOLISMO INTESTINAL E NO
EPITÉLIO INTESTINAL PARA CONTROLE DE OBESIDADE
EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós- Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Maranhão,
como requisito parcial para obtenção do
título de Mestre em Ciências da Saúde.

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Denise Fernandes Coutinho
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Kátia Danielle A. L. Viana
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Flávia Maria Mendonça do Amaral
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dra. Ana Karina Teixeira da Cunha França
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Rui Miguel Gil da Costa Oliveira
Universidade Federal do Maranhão

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Fontes da Silva, Ana Patrícia.

Efeito da galactomanana de *Leucaena leucocephala* Lam. de Wit no metabolismo e no epitélio intestinal para controle da obesidade em ratos / Ana Patrícia Fontes da Silva. - 2020.

80 f.

Coorientador(a): Kátia Danielle Araújo Lourenço Viana.

Orientador(a): Denise Fernandes Coutinho.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, Universidade Federal do Maranhão, 2020.

1. DHGNA. 2. Dislipidemia. 3. *Leucaena leucocephala*. 4. Sacarose. 5. Vilosidades intestinais. I. Araújo Lourenço Viana, Kátia Danielle. II. Fernandes Coutinho, Denise. III. Título.

“Ainda que a vida lhe cause dor, não abandone seu sorriso, pois ele é a marca da superação e o caminho para o recomeço.”

(Alexsandra Zulpo)

Dedico a quem mais amei, minha mãe Benedita
Nogueira Fontes (*in memoriam*), cujo esforço não
foi em vão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço á Deus, primeiramente, a quem devo o dom da vida e sem o qual não teria alcançado esse sonho.

À professora Dra. Denise Fernandes, pela orientação na realização desta pesquisa.

À prof. Dra. Kátia Danielle A. L. Viana, pelo apoio, carinho, amizade e confiança que depositados em mim durante todos esses anos.

À minha saudosa mãe Benedita Nogueira Fontes, a maior incentivadora dos meus sonhos, o meu porto seguro, que não desistiu de mim quando eu já havia desistido. Devo tudo a você.

Ao meu pai José Ribamar Morais, minhas irmãs Ariade Nazaré Fontes e Ana Caroline Fontes, e ao meu irmão Daniel Arthur Fontes, pela amizade e apoio incondicional. Amo vocês.

Ao meu namorado Erykson Marconny da Silva Costa, pelo amor, conselhos e paciência nas minhas crises existenciais.

À minha amiga Erika Meire dos Santos Martins, que sempre me socorreu nos momentos mais trágicos e cômicos dessa vida. Posso dizer que somos: “mais que amigas, friends”.

À equipe Biogomas, composta por Ana Vanessa, Karen, James, Pablo e Camila, que foram essenciais na realização dessa pesquisa e surtaram junto comigo no biotério.

Aos amigos do Laboratório de Estudos Botânicos (LEB/UFMA), na pessoa do Prof. Dr. Eduardo Almeida, agradeço pela acolhida, alimentação e pelos momentos de risos sinceros.

À Universidade Federal do Maranhão, pela oportunidade, estrutura e apoio técnico.

Ao Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação em Farmacologia (LPPF/UFMA), na pessoa da prof. Dra. Marilene Borges, pela estrutura e apoio técnico na realização desta pesquisa.

Ao Laboratório de Ensino e Pesquisa em Fisiologia (LeFisio), particularmente o prof. Dr. Bruno Araújo e o Dr. Lucas França, pela orientação e apoio na realização de análises.

Ao prof. Dr. Rui da Costa, do Banco de Tumores e DNA do Maranhão (HU/UFMA), pela orientação e participação na realização de análise.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo financiamento da pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, por proporcionar a oportunidade de obter mais um título.

Resumo

Introdução

Objetivo: Avaliar o efeito da galactomanana de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit no controle da obesidade em ratos alimentados com sacarose. **Métodos:** onde foram coletadas As galactomananas foram avaliadas quanto a composição monossacarídica e viscosidade. Vinte ratos machos (n=5/grupo) da linhagem *Wistar*, agrupados em: CN (Controle), OB (Obeso), GG (Goma Guar) e GL (Galactomanana de *L. leucocephala*) receberam, durante 14 semanas, dieta padrão (CN) ou dieta de sacarose (OB, GG, GL) a 14% e 500µl de água (CN e OB) ou gel de GG e GL por gavagem. O peso e consumo foi monitorado 3 vezes/semana. Kits laboratoriais foram usados para medição da glicemia, triglicerídeos e colesterol séricos e hepáticos. A resistência à insulina foi medida pelo Índice TyG e o estresse oxidativo pela quantidade de malondialdeído. A análise histológica do intestino foi realizada com o microscópio óptico. **Resultados:** A razão M/G das galactomananas foi idêntica (1,5:1) e a viscosidade aparente demonstrou um comportamento de fluidos pseudoplásticos não-newtonianos. O peso corporal, índice de Lee e consumo alimentar não diferiu entre os grupos. O OB (7,87±1,2) apresentou adiposidade% maior em comparação ao CN (4,6±0,6), entretanto a GG (5,86±0,6) e GL (6,14±0,4) apresentaram uma tendência de redução da adiposidade. A galactomanana de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit inibiu o desenvolvimento de alterações metabólicas provocadas pelo consumo de sacarose, entre elas, a hiperglicemia, visto que a glicemia média foi CN (85±1,9), OB (102±6,6), GG (90,5±6,3) e GL (91,25±4,4). O grupo OB apresentou aumento do triglicerídeos ($p=0,02$), colesterol sérico ($p=0,003$), estresse oxidativo ($p=0,02$) e resistência à insulina ($p<0,0001$), em comparação com GG e GL. Além disso, o grupo GL demonstrou uma tendência de inibição do TG e colesterol hepático. No epitélio intestinal do OB, observou-se atrofia e encurtamento das vilosidades, neovasos e a presença de células imunes infiltradas, evidenciando a presença da inflamação na mucosa. Os grupos GG e GL não apresentaram alterações histológicas. **Conclusão:** Estes dados reforçam que o consumo de galactomanana inibi alterações metabólicas desencadeadas pela dieta de sacarose, sendo assim uma alternativa relevante para o controle da obesidade.

Perspectivas futuras

Palavras-chave: sacarose, leucena, goma guar, vilosidades intestinais, fibras.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of *L. leucocephala* galactomannan (Lam.) From Wit on obesity control in rats fed with sucrose. **Methods:** Galactomannans were evaluated for monosaccharide composition and viscosity. Twenty male Wistar rats, grouped into: CN (Control), OB (Obese), GG (Guar Gum) and GL (Galactomannan of *L. leucocephala*) received, for 14 weeks, standard diet or sucrose diet (14%) and 500µl of water (CN and OB) or GG and GL gel per gavage. Weight and consumption were monitored 3 times / week. Laboratory kits were used to measure serum and hepatic blood glucose, triglycerides and cholesterol. Insulin resistance was measured by the TyG Index and oxidative stress by the amount of malondialdehyde. Histological analysis of the intestine was performed with an optical microscope. **Results:** The M / G ratio of galactomannans was identical (1.5: 1) and the apparent viscosity demonstrated a behavior of non-Newtonian pseudoplastic fluids. Body weight, Lee's index and food consumption did not differ between groups. The OB (7.87 ± 1.2) showed adiposity% higher compared to the CN (4.6 ± 0.6), however the GG (5.86 ± 0.6) and GL (6.14 ± 0.4) showed a tendency to reduce adiposity. The leucene galactomannan inhibited the development of metabolic changes caused by the consumption of sucrose, including hyperglycemia, since the mean glycemia was CN (85 ± 1.9), OB (102 ± 6.6), GG (90.5 ± 6.3) and GL (91.25 ± 4.4). The OB group showed an increase in triglycerides ($p = 0.02$), serum cholesterol ($p = 0.003$), oxidative stress ($p = 0.02$) and insulin resistance ($p < 0.0001$), compared to GG and GL. In addition, the GL group showed a tendency to inhibit TG and hepatic cholesterol. In the intestinal epithelium of the OB, atrophy and shortening of the villi, new vessels and the presence of infiltrated immune cells were observed, evidencing the presence of inflammation in the mucosa. Groups GG and GL did not present histological changes. **Conclusion:** These data reinforce that the consumption of galactomannan inhibits metabolic changes triggered by predisposing environmental factors, such as the sucrose diet. Becoming a relevant alternative for obesity prevention.

Keywords: sucrose, *Leucaena leucocephala*, dyslipidemia, NAFLD, intestinal villi, fibers.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

IMC	Índice de Massa Corporal
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
POMC -	Pró-opiomelanocortina
AgRP -	Peptídeo relacionado à <i>agouti</i>
NPY	Neuropeptídeo Y
TA	Tecido Adiposo
TAM	Tecido Adiposo Marrom
TAB	Tecido Adiposo Branco
RI	Resistência à Insulina
TG	Triglicerídeo
HDL-c	High-density lipoprotein / Lipoproteína de alta densidade
IFN	Interferon
PAI-1	Plasminogênio-1
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
IL	Interleucina
RE	Retículo endoplasmático
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
PCR	Proteína C reativa

NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Oxidase
LPS	Lipopolissacarídeos
TLR4	Receptor <i>toll-like 4</i>
LDL	Low density lipoprotein / Lipoproteína de baixa densidade
AGCCs	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon 1
PYY	Peptídeo YY
GM	Galactomananas
M/G	Razão Manose:Galactose
GG	Goma Guar
GL	Galactomanana de <i>L. leucocephala</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Agrupamento dos animais por dieta e tratamento recebido	37
Tabela 2	Composição Monossacarídica da Goma guar e galactomanana de <i>L. leucocephala</i>	42
Tabela 3	Efeito da galactomanana de <i>L. leucocephala</i> na gordura gonadal, retroperitoneal e mesentérica e percentual de adiposidade de ratos alimentados com sacarose e tratados com goma guar e galactomanana de <i>L. leucocephala</i> a 5%	46
Tabela 4	Efeito da galactomanana de <i>L. leucocephala</i> na glicemia, colesterol total e triglicerídeos séricos de ratos alimentados com sacarose e tratados com goma guar e galactomanana de <i>L. leucocephala</i> a 5%	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Inflamação no tecido adiposo	23
Figura 2	Função da barreira intestinal	25
Figura 3	Fibras e saúde intestinal	29
Figura 4	Semente, flor, vagem e a da planta <i>L. leucocephala</i> (Lam.) de Wit.	32
Figura 5	Fluxograma de extração da galactomanana	34
Figura 6	Viscosidade Aparente da galactomanana de <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit	42
Figura 7	Peso corporal médio semanal	43
Figura 8	A) Consumo alimentar. B) Área sob a curva (AUC) do consumo alimentar	44
Figura 9	Eficiência Energética	45
Figura 10	Índice TyG	47
Figura 11	A) Triglicerídeo hepático. B) Colesterol hepático	48
Figura 12	MDA Plasmático	49
Figura 13	Fusão das vilosidades intestinais	50
Figura 14	Mitose das criptas de Lieberkühn	51

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1 OBESIDADE.....	19
2.1 Fisiopatologia da Obesidade.....	22
2.2 Prevenção e Tratamento da Obesidade.....	27
2.2.1 Fibras Alimentares.....	28
2.2.2 Galactomananas.....	31
2.2.2.1 <i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit.....	33
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 Objetivo Geral.....	35
3.2 Objetivos específicos.....	35
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1 Coleta das sementes e Obtenção da Galactomanana.....	36
4.2 Caracterização físico-química da galactomanana.....	37
4.2.1 Composição Monossacarídica.....	37
4.2.2 Viscosidade Aparente.....	37
4.3 Animais.....	38
4.4 Dietas.....	39
4.5 Acompanhamento do peso corporal e consumo alimentar.....	39
4.6 Parâmetros bioquímicos.....	40
4.7 Lipídeos Hepáticos.....	40
4.8 Estresse Oxidativo.....	40
4.9 Análise histológica intestinal.....	41
4.10 Análise Estatística.....	42
5 RESULTADOS.....	43
5.1 Composição Monossacarídica das galactomananas.....	43
5.2 Viscosidade das galactomananas.....	43
5.3 Acompanhamento do Peso Corporal.....	44
5.4 Índice de Lee.....	44
5.5 Consumo Alimentar.....	45
5.6 Eficiência Energética.....	46

	16
5.7 Adiposidade.....	46
5.8 Glicemia e Lipídios Séricos.....	47
5.9 Índice TyG.....	48
5.10 Lipídeos Hepáticos.....	49
5.11 Estresse Oxidativo.....	49
5.12 Histologia intestinal.....	50
6 DISCUSSÃO.....	53
7 CONCLUSÃO.....	61
REFERÊNCIAS.....	62

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não-transmissível, que por estar associada à comorbidades que geram incapacidades, reduz a qualidade de vida (HAJIAN-TILAKI; HEIDARI, 2019). Em 2019, cerca de 1,8 bilhões de pessoas no mundo eram obesas (DAYAN et al., 2019). A obesidade pode ser causada por sedentarismo, alimentação inadequada, fatores genéticos, entre outros (BARBIERI; MELLO, 2012). A fisiopatologia da obesidade é composta pela expansão e disfunção do tecido adiposo com infiltração alterada de células imunes, maior estimulação da produção de mediadores pró-inflamatórios e redução dos anti-inflamatórios, hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia (MONK et al., 2019).

A obesidade é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde, como o Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (IACOBINI et al., 2019). Contudo, têm havido um crescimento de casos de indivíduos com peso normal e metabolicamente obesos. Estes possuem maior adiposidade, resistência à insulina, risco aumentado de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (LEE et al., 2015). Medina-Inojosa et al. (2018) demonstraram que as alterações metabólicas presentes em adultos com peso normal e metabolicamente obesos, não está relacionada a fatores predisponentes, mas sim ao excesso de gordura visceral, o que reforça a necessidade da utilização de outros métodos, além do IMC, na quantificação da adiposidade.

Ao longo do tempo, o consumo de alimentos e bebidas ricos em açúcares tornou-se muito comum, o que contribuiu para o aumento da obesidade, síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não-alcóolica (DHGNA), entre outras (KUHNLE et al., 2015; DE JONG; VANDERSCHUREN; ADAN, 2016). A sacarose ativa vias inflamatórias típicas da obesidade relacionada ao favorecimento de certas espécies de bactérias intestinais, o que altera a função da barreira e aumenta a permeabilidade intestinal com quebra das junções apertadas, prejuízo na camada de muco e maior circulação de lipopolissacarídeos, desencadeando respostas inflamatórias no epitélio intestinal e posteriormente em outros órgãos (ROSAS-VILLEGAS et al., 2017; ARAÚJO et al., 2017).

A utilização de métodos de intervenção com foco no ambiente intestinal, consiste numa alternativa promissora para o controle da disfunção inflamatória e metabólica associada

à obesidade (MONK et al., 2019). Entre estes métodos, o consumo de fibras alimentares solúveis é promissor devido a sua capacidade de modulação da microbiota, influência na morfologia da mucosa intestinal (KON et al., 2016; WU et al., 2018), manutenção da função da barreira epitelial intestinal e melhora de parâmetros metabólicos com redução da inflamação relacionada à obesidade (FULLER et al., 2016; MONK et al., 2019; MAYENGBAM et al., 2019).

As fibras alimentares são componentes da parede celular vegetal, categorizados de acordo com a solubilidade, dessa forma, podem ser: solúveis ou insolúveis capazes de promover benefícios à saúde (MACEDO; SCHMOURLO; VIANA, 2012; DAI; CHAU, 2017). Entre as fibras solúveis estão as gomas, que são polímeros hidrofílicos, capazes de formar géis no estômago, que fermentam no intestino grosso e modulam as respostas relacionadas à saciedade (BERNAUD; RODRIGUES, 2013; MACEDO, 2016). No grupo das gomas estão as galactomananas, que são extraídas do endosperma de sementes de certas leguminosas (BUSCH et al., 2015).

A galactomanana mais usada pela indústria de alimentos é a goma guar, que é derivada das sementes de *Cyamopsis tetragonolobus* (CERQUEIRA, 2011). O consumo de goma guar é capaz de reduzir o colesterol, por aumentar a excreção de ácidos biliares nas fezes; reduzir a glicemia, diminuindo o contato entre a superfície absorptiva e os nutrientes; inibir o ganho de peso por retardar o esvaziamento gástrico, diminuir o apetite e promover a saciedade, auxiliando no controle da obesidade (ESKIN, 2018).

Existem outras fontes de galactomanana, como por exemplo, *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. Esta é uma espécie nativa da América Central, cujo endosperma das sementes possui galactomanana como principal reserva energética (FERREIRA et al., 2016). O consumo de gel de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit reduziu a ingestão alimentar, o ganho de peso e adiposidade em animais alimentados com dieta hiperlipídica (VIANA, 2017). Dessa forma a hipótese da presente pesquisa é que o consumo de gel de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit é capaz inibir o desenvolvimento de alterações metabólicas que comprometem o funcionamento do intestino delgado e colaboram para a instalação do estado inflamatório presente na obesidade e outras doenças metabólicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 OBESIDADE

A obesidade é um problema de saúde pública extremamente prevalente a nível mundial e que pode ser evitado (WAGNER et al., 2018). O acúmulo excessivo de gorduras, principal característica da obesidade, afeta diversas funções fisiológicas, aumentando assim o risco de desenvolver a resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão, depressão, distúrbios musculoesqueléticos, doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA), ovários policísticos e câncer de mama, ovário, próstata, fígado, rim e cólon (CHOOI; DING; MAGKOS, 2019).

Durante o período de 1980 a 2008, no *ranking* mundial o Brasil obteve o terceiro acréscimo mais significativo no número de obesos, cerca de 20 milhões de pessoas (WAGNER et al., 2018). Existem países em que a prevalência da obesidade é maior que 50% da população, já em crianças e adolescentes de países desenvolvidos chega a 25%, enquanto que em países subdesenvolvidos é cerca de 13% (POLYZOS; MANTZOROS, 2019). Atualmente, cerca de 13% da população adulta no mundo, aproximadamente 650 milhões de pessoas, é obesa (OBRI et al., 2020). A previsão é que até 2030 cerca de 3,3 bilhões de pessoas no mundo serão obesas (FORSE; BETANCOURT-GARCIA; KISSEE, 2020).

Existem métodos que medem com precisão a adiposidade corpórea, como a ressonância magnética, tomografia computadorizada, absorptometria radiológica de energia (DEXA) e bioimpedância elétrica (BIA), porém estes são pouco utilizadas devido ao custo. Já o índice de massa corporal (IMC), método usado com frequência, é calculado a partir da divisão do peso (kg) pela sua altura (m^2), e possui categorias de classificação como excesso de peso (25-29 kg / m^2) e obesidade (> 30 kg / m^2), sendo a obesidade subdividida em classes I (30-34,9 kg / m^2), II (35-39,9 kg / m^2) e III (> 40 kg / m^2). Individualmente, o IMC não diferencia massa magra e gordura, porém, quando associado a circunferência da cintura, uma medida de adiposidade central correlacionada a doenças cardiovasculares, e dobras cutâneas, pode determinar se um IMC elevado é devido ao tecido muscular mais denso ou ao excesso de gordura. (ALBATAINEH; BADRAN; TAYYEM, 2019; MCCAFFERTY; HILL; GUNN, 2020; HEINRICH et al., 2020).

Existem indivíduos que apresentam peso e IMC normais, mas que possuem alterações metabólicas que incluem resistência insulínica, perfis lipídicos aterogênicos, tolerância à glicose diminuída e hipertensão, compondo o chamado fenótipo peso normal metabolicamente obeso (DU et al., 2015), que é causado principalmente pelo consumo exagerado de açúcares simples e gorduras (CIFRE; PALOU; OLIVER, 2018). Devido tais alterações presentes nesse fenótipo estarem associadas a adiposidade abdominal e acúmulo de gordura hepática, as medidas de circunferência da cintura e relação cintura-quadril são melhores preditores de risco de doenças, em comparação com o IMC (SCHULZE, 2019). Entretanto, a triagem desses indivíduos é dificultada pelo fato de não serem considerados de alto risco já que apresentam peso corporal normal (DU et al., 2015).

Os fatores que contribuem para o avanço alarmante da obesidade incluem a genética, fatores ambientais, ingestão de alimentos muito calóricos, sedentarismo, entre outros (RAO; RAO; BHATTAMISRA, 2019). Existe um consenso quanto à associação dos fatores ambientais e a predisposição genética no desenvolvimento da obesidade. Já foram identificadas 140 regiões cromossômicas (GADDE et al., 2018) e cerca de 426 combinações genéticas positivas para o fenótipo obesidade (AOYANA et al., 2018).

A associação entre a expressão gênica e a adiposidade, que influencia no IMC, está intimamente ligada ao sistema nervoso central, já que tais genes codificam componentes da sinalização de leptina e melanocortina (GADDE et al., 2018; KHERA et al., 2019). A leptina estimula a expressão de pró-opiomelanocortina (POMC) no núcleo arqueado dos neurônios hipotalâmicos, que gera peptídeos de melanocortina e aumenta o gasto energético e melhora da saciedade. Por outro lado, a leptina inibe a expressão do peptídeo relacionado à *agouti* (AgRP) antagonista da melanocortina e o neuropeptídeo Y (NPY), o que estimula a alimentação exagerada e redução do gasto energético (RAO; RAO; BHATTAMISRA, 2019).

Nesses casos, a fome exagerada desencadeia nos indivíduos uma obesidade severa, que pode levar ao desenvolvimento de outras síndromes relacionadas a esses genes, chegando a afetar cerca de 25% dos obesos (BAQAI; WILDING, 2015). As variações epigenéticas da obesidade podem se manifestar em fases específicas da vida (CORELLA; COLTELL, 2019). Nos primeiros anos de vida, a obesidade pode ocorrer de acordo com o ganho de peso gestacional materno, peso ao nascer, amamentação e ambiente familiar obesogênico (HEERMAN et al., 2019).

Bjelanovic et al. (2017) demonstraram o papel dos pais e seus grupos étnicos diversificados, cujos critérios estéticos culturais, veem a obesidade infantil como um atributo de saúde. Da mesma forma, a baixa escolaridade dos pais, desemprego, carência financeira, número de pessoas na família, ausência paterna (ALBATAINEH; BADRAN; TAYYEM, 2019) e tempo gasto em frente à televisão estão relacionados a ocorrência da obesidade infantil (AL-DOMI et al., 2019).

As consequências psicológicas geradas pela imposição de veículos de mídia quanto ao padrão estético, levam indivíduos obesos a depressão, distúrbios motivacionais, alimentares, de humor e comportamento, baixa auto-estima, alteração da imagem corporal e baixa qualidade de vida (ABBAS et al., 2016; CHU et al., 2019).

A relação entre obesidade e depressão é ambígua, ou seja, pessoas obesas estão mais propensas a terem depressão, devido à obesidade interferir na autoestima e a capacidade de autodepreciação diante dos padrões estéticos impostos pela sociedade. Da mesma forma, os sintomas depressivos que levam ao sedentarismo e hábitos alimentares inadequados, contribuem para a obesidade (MARTINS et al., 2019).

O consumo de carboidratos simples é comum na depressão, “melhorando” os sintomas e levando a obesidade, já o baixo consumo de frutas, verduras e saladas está associado significativamente a aumento dos períodos de estresse e depressão em ambos os sexos (EL ANSARI; ADETUNJI; OSKROCHI, 2014). Isso se deve a ativação do sistema cerebral opioide, ocasionado por alimentos palatáveis, que produz respostas hedônicas, além do que o carboidrato melhora o humor e interfere nos impulsos motivacionais e sistemas serotoninérgicos, através do aumento da disponibilidade do triptofano e da produção de serotonina no cérebro (MARTINS et al., 2019).

O crescimento dos casos de obesidade é paralelo ao aumento de situações com maior produção de cortisol, como estresse crônico, ingestão de alimentos de alto índice glicêmico e sono insuficiente, favorecendo a ação de glicocorticoides na deposição de gordura (VAN DER VALK; SAVAS; VAN ROSSUM, 2018).

O equilíbrio entre o consumo alimentar e o gasto energético, avaliado pelo somatório da energia consumida em processos fisiológicos essenciais e atividades físicas,

garante a homeostase energética. Quando o balanço energético é positivo, o excesso de nutrientes é armazenado no tecido adiposo (PARK, 2019).

Durante muito tempo acreditou-se que o “metabolismo lento” era a principal causa da deposição exagerada de gordura devido à contribuição da taxa metabólica em repouso, gasto energético com atividade e termogênese induzida por alimentos (OUSSAADA et al., 2019). Entretanto, indivíduos obesos apresentam maior gasto energético absoluto causado pelo aumento da massa magra e do esforço físico para movimentação de seus corpos mais pesados (CHOURDAKIS, 2020).

O consumo alimentar ocorre tanto por motivos fisiológicos quanto hedônicos, nesse sentido, a sensação de prazer promovida pela ingestão de uma comida saborosa é relacionada à recompensa, que pode anular a regulação homeostática e desencadear comportamentos excessivos (KENNY, 2011). O excesso de açúcar compromete mecanismos de sinalização central e periférica da saciedade, e pode gerar dependência por aumentar dopamina no sistema límbico. Além disso, pode contribuir para a inflamação de baixo grau e desenvolvimento da doença hepática por aumentar a permeabilidade intestinal (OCHOA et al., 2015).

2.1 Fisiopatologia da Obesidade

A homeostase energética é mantida, entre outros fatores, pelo tecido adiposo (TA) que regula o metabolismo a partir da secreção de diferentes adipocinas, cujas alterações na liberação levam à obesidade e outras doenças metabólicas, através do estado inflamatório crônico e alterações glicêmicas e lipídicas (SINGH; RAI, 2019).

Existem dois tipos de TA, o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo branco (TAB), com características e funções distintas. O TAM atua na manutenção da temperatura corporal por meio da termogênese, já o TAB é responsável pelo armazenamento do excesso de energia (captação de ácidos graxos livres) e da mobilização das reservas em períodos de restrição energética (SHORI; ALBAIK; BOKHARI, 2017; CORDEIRO et al., 2020). Esse tecido pode ser classificado, de acordo com a localização, em TA visceral e TA subcutâneo (BAUTISTA et al., 2019).

O TAB armazena o excesso energético na forma de triglicerídeos nos adipócitos, que leva a hipertrofia dessas células. O aumento dos adipócitos ocasiona a morte celular por hipóxia e estimula a infiltração de macrófagos. Os macrófagos M2 anti-inflamatórios, antes predominantes no tecido, são substituídos por proporções aumentadas de macrófagos pró-inflamatórios M1, que envolvem as células mortas, mas não conseguem engolir devido ao seu tamanho, formando estruturas do tipo coroa (TANAKA et al., 2018). Estes estão relacionados à resistência à insulina e ao estado inflamatório crônico leve (NIJHAWANS; BEHL; BHARDWAJ, 2020) (Figura 1).

A resistência à insulina (RI) é classificada pela menor sensibilidade do tecido adiposo, do músculo esquelético e fígado à insulina, sendo clinicamente avaliada pela ação reduzida da insulina no metabolismo da glicose. Diversas patologias estão relacionadas à RI, entre elas a síndrome metabólica, definida pela presença de no mínimo três dos seguintes fatores: hiperglicemia, triglicerídeo (TG) elevado, obesidade abdominal, pressão arterial elevada, baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) (BARAZZONI et al., 2018). O risco de desenvolver resistência à insulina e a síndrome metabólica está mais associados ao aumento do tecido adiposo visceral que o tecido adiposo subcutâneo, porque o visceral possui maior quantidade de citocinas, como interferon (IFN) γ , e diversas células imunes pró-inflamatórias, como células T *helper* tipo 1 e CD8⁺ na obesidade (JUNG; CHOI, 2014; PIROLA, FERRÁZ, 2017).

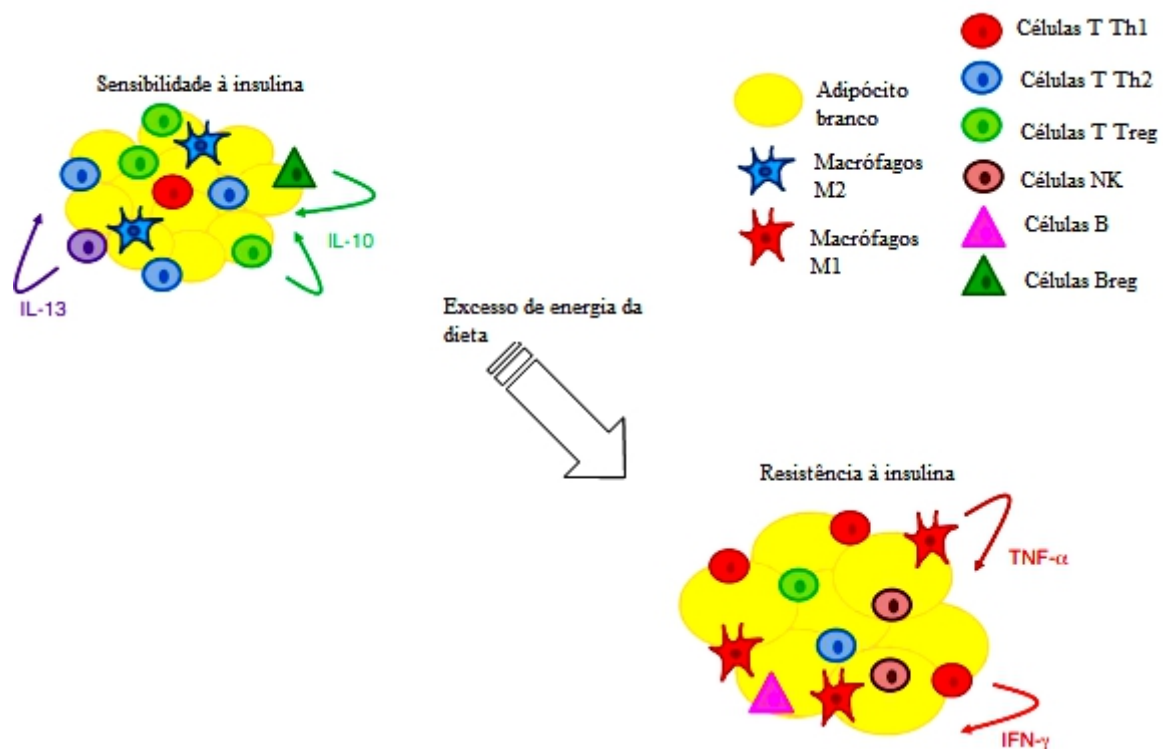


Figura. 1. Inflamação no tecido adiposo. Em indivíduos magros, as células imunes exibem um estado geral de resposta Th2 ou tipo 2, que mantêm o equilíbrio e integridade nos tecidos, coordenando a atividade de linfócitos T e subgrupos, eosinófilos, mastócitos e garantindo o estado polarizado de macrófagos residentes M2. Esses macrófagos secretam IL-10 que mantêm a sensibilidade à insulina nas células do tecido adiposo. Na obesidade a resposta imune é alterada para Th1 ou tipo 1, com recrutamento de macrófagos M1 e participação de linfócitos citotóxicos CD8+ e T *helper*, além de linfócitos B e células NK, levando ao aumento da produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, o tecido adiposo fica em estado pró-inflamatório caracterizado pela inflamação sistêmica e resistência à insulina. Abreviaturas: IL, interleucina; TNF α , fator de necrose tumoral alfa; Treg, linfócitos T reguladores; IFN- γ , interferon- γ . **Adaptado de Stolarczyk (2017).**

O estado inflamatório induzido pela obesidade leva também ao aumento da infiltração de monócitos, células natural *Killer* e linfócitos, que estimulam a secreção de adipocinas, entre elas, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), resistina e leptina (PIROLA; FERRAZ, 2017). O aumento da produção de PAI-1 e TNF- α nos depósitos de gordura facilita a ocorrência de trombose e resistência à insulina, que por sua vez, também pode ser causada pela diminuição na adiponectina plasmática (FURUKAWA et al., 2017; LEE; LAM, 2019). Estas adipocinas influenciam tanto

no tecido adiposo central como o periférico e sua produção são regulados pela insulina, catecolaminas e adiposidade (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011).

O aumento da expressão de TNF- α e outras citocinas (IL-8 e IL-6) pode ser ocasionado também pelo estresse oxidativo no retículo endoplasmático (RE). No RE é realizada a síntese protéica e formação de gotículas de triglicerídeos, no entanto, quando há o excesso de nutrientes disponíveis e o aumento do tecido adiposo, ocorre a "resposta protéica desdobrada" que estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e leva ao estresse oxidativo (DE HEREDIA; GÓMEZ-MARTÍNEZ; MARCOS, 2012; MCMURRAY; PATTEN; HARPER, 2016).

Presente em diversas doenças, como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e processos aterogênicos, o estresse oxidativo possui diversos mecanismos envolvidos, como: aumento da produção de oxigênio e nitrogênio reativos por macrófagos e monócitos; inibição da atividade da proteína C reativa (PCR) pelo TNF- α que aumenta a interação dos elétrons com o oxigênio para gerar o ânion superóxido; secreção de angiotensina II, que estimula a atividade da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH), principal via formadora de EROs nos adipócitos e também pela ingestão exagerada de gordura. Quando a produção de EROs supera a capacidade antioxidante da célula, ocorre a peroxidação lipídica, resultando no desenvolvimento da aterosclerose (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011; TAN; NORHAIZAN; LIEW, 2018).

A imunoativação que leva a condição inflamatória demonstra que a alimentação é um fator regulador importante na resposta imune (LEE; LEE; CHOUE, 2013). O consumo de açúcares, principalmente sacarose e xarope de milho com alto teor de frutose, os chamados açúcares adicionados, contribui fortemente para obesidade e doenças metabólicas, tanto pela alteração na regulação do metabolismo lipídico e de carboidratos, quanto pelo aumento da gordura e peso corporal, que levam a alterações no metabolismo (STANHOPE, 2016). Rosas-Villegas et al. (2017) afirmaram que durante o desenvolvimento da obesidade, animais que receberam sacarose, foram mais propensos a disbiose e consequente aumento da produção de lipopolissacarídeos (LPS), o que demonstra que as interações entre dieta e microbiota também afetam a integridade epitelial do intestino (WINER et al., 2016).

Dietas hipercalóricas e pobres em fibras alteram a microbiota, cujo metabolismo de degradação de fibras, na ausência destas, passa a metabolizar a camada de muco destruindo a primeira barreira física e bioquímica do intestino (DESAI et al., 2016; ARAÚJO ET AL., 2017; SCHROEDER et al., 2018). Dessa forma, a maior permeabilidade intestinal permite que LPS, ou endotoxinas, oriundas da membrana plasmática externa de bactérias Gram-negativas atravessem o epitélio intestinal, ativem o receptor *toll-like 4* (TLR4) e estimulem a liberação de citocinas pró-inflamatórias no intestino (BOULANGÉ et al., 2016).

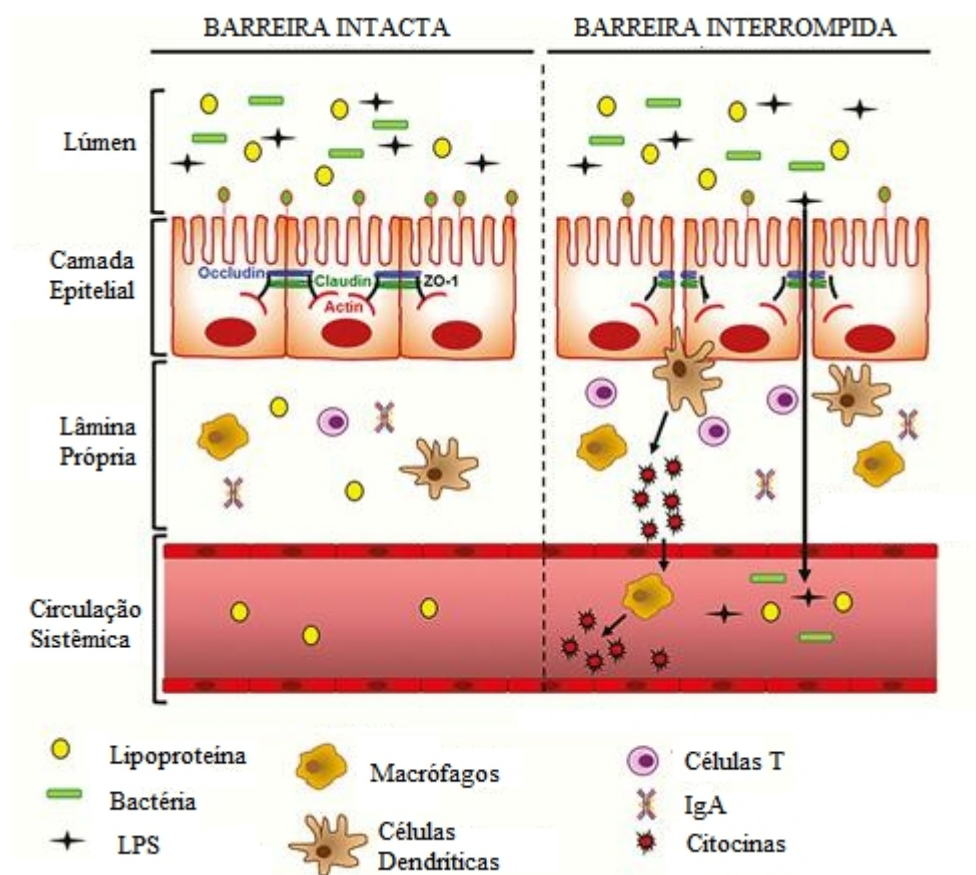


Figura 2: Função da barreira intestinal. A função da barreira epitelial é mantida por barreiras físicas compostas por epitélio e muco, barreiras químicas com peptídeos antimicrobianos e barreiras imunológicas, mantendo a presença de microrganismo apenas no lúmen intestinal. Quando a barreira está intacta, as junções estreitas, localizadas no espaço entre as duas células, impedem a passagem de bactérias e grandes moléculas. Se a barreira epitelial for rompida, tanto as bactérias quanto o LPS invadem o epitélio e podem chegar a circulação sistêmica, ativando as respostas inflamatórias das células imunes (macrófagos, células dendríticas, células T células plasmáticas produtoras de IgA) subjacentes na lâmina própria. As células dendríticas e macrófagos são ativados para produzir citocinas pró-inflamatórias que não apenas aumentam a infiltração adicional de células imunes na lâmina própria, como também na circulação. **Adaptado de GHOSH et al., 2020.**

O receptor TLR4 também é ativado no fígado após a chegada dos LPS através da circulação portal, levando ao estabelecimento do estado inflamatório com desenvolvimento de fibrose hepática e progressão para cirrose, DHGNA, esteato-hepatite não alcoólica e carcinoma hepatocelular (MÄNNISTÖ et al., 2019). No tecido adiposo e musculo esquelético o LPS estimula a inflamação e resistência à insulina contribuindo para o diabetes e nas artérias provoca o desenvolvimento de aterosclerose devido o aumento da infiltração de macrófagos ativados (ARAÚJO et al., 2017; GHOSH et al., 2020).

2.2 Prevenção e Tratamento da Obesidade

Considerando que alguns fatores que predis põem a obesidade adulta estão presentes desde a gestação, a prevenção dessa patologia aparenta ser mais eficaz que a promoção tardia de perda de peso na obesidade. De forma primária, a prevenção deve acontecer na infância, com abordagens comportamentais e ambientais focadas no consumo alimentar e prática de atividade física. A prevenção secundária é direcionada à família e adequadas a fase de desenvolvimento do indivíduo, abordando educação nutricional, aconselhamento dietético, estratégias comportamentais, promoção da atividade física, além da utilização de programas e políticas de prevenção da obesidade (CHOURDAKIS, 2020).

O tratamento clássico da obesidade inclui a mudança no estilo de vida, farmacoterapia e, se necessário, cirurgia bariátrica (VARGAS et al., 2018). A adoção de um estilo de vida saudável é estratégia básica, entretanto, a redução máxima percentual esperada para esse método é 5% do peso corporal (MCCAFFERTY; HILL; GUNN, 2020), devido a ação de mecanismos compensatórios no organismo que lutam com afinc o pela manutenção do balanço energético positivo. Somado a isso, a crescente expectativa de perda de peso imediata pelos indivíduos submetidos à terapia comportamental, impede o alcance de um desfecho satisfatório. O que ressalta a importância de intensificar pesquisas acerca de métodos preventivos, como forma de combater a epidemia da obesidade (ROSS et al., 2016).

A cirurgia bariátrica é indicada para pacientes com IMC ≥ 35 kg/ m² complicados metabolicamente pela presença de diabetes, hipertensão, artrite limitante, apneia obstrutiva do sono, DHGNA e insuficiência cardiopulmonar, cujo tratamento convencional não foi eficaz. De acordo com o tipo de cirurgia, que pode ser restritiva, disabsortiva e combinado (restritiva

e disabsortiva), tem-se a principal consequência negativa do procedimento que é a deficiência nutricional (MOHAPATRA; GANGADHARAN; PITCHUMONI 2019).

Já a farmacoterapia, indicada para indivíduos com $IMC > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg} / \text{m}^2$ com comorbidades relacionadas à obesidade (MCCAFFERTY; HILL; GUNN, 2020), possui três objetivos, são eles: a redução da ingestão energética; aumento do gasto energético e modulação dos adipócitos. Boa parte dos medicamentos liberados tratamento da obesidade diminui a ingestão oral agindo em neurotransmissores do sistema nervoso central (JONES; BLOOM, 2015; PICKETT-BLAKELY; NEWBERRY, 2016).

O tratamento nutricional da obesidade consiste na criação de um déficit de energia, associando o consumo seja reduzido e a prática de atividade física. Para isso, são realizadas adequações na distribuição de macronutrientes da dieta, no tamanho das porções, adoção de substitutos de refeição, ingestão de alimentos ricos em nutrientes e menos calóricos, aumento do consumo de fibras, avaliação do índice glicêmico / carga dos alimentos e frequência da alimentação (ARD; MILLER; KAHAN, 2016). Os benefícios do consumo das fibras na redução do ganho de peso e proteção contra a obesidade, já é relatado (HOSSEINI-ESFAHANI et al., 2017), porém é necessário avaliar qual o tipo de fibra alimentar que melhor produz tal efeito.

2.2.1 Fibras Alimentares

As fibras dietéticas são polissacarídeos não degradáveis e lignina, que não sofrem ação digestiva no intestino superior (WEICKERT; PFEIFFE, 2018). São polissacarídeos não amiláceos, oligossacarídeos, amido 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) (BERNAUD; RODRIGUES, 2013).

As fibras compõem em quantidades variadas, os alimentos de origem vegetal (SATIJA; HU, 2012) e seu consumo desencadeia diversos efeitos no trato gastrointestinal de acordo com suas propriedades físico-químicas. Por exemplo, a quantidade de ramificações e grupos iônicos na cadeia determina a sua solubilidade/capacidade de hidratação, que gera o

aumento do volume fecal. Já o peso molecular e comprimento da cadeia determinam a viscosidade (DHINGRA et al., 2012), que por sua vez, afeta a adsorção de gorduras, retarda o esvaziamento gástrico e a liberação pós-prandial da grelina (LYON; KACINIK, 2012).

A classificação das fibras é baseada na solubilidade, ou seja, elas podem ser insolúveis ou solúveis. As fibras insolúveis não gelificam, porém desencadeiam um efeito laxante no intestino grosso, aumentam o volume e a quantidade de água das fezes (MCRORIE JR; MCKEOWN, 2017). Já as solúveis são gelificantes, aumentam a mastigação gerando efeitos neurológicos e periféricos de saciedade, reduzem a adiposidade, o pH intestinal e a absorção de carboidratos (melhorando o aspecto glicêmico pós-prandial) (SHAN et al., 2020), os níveis séricos de colesterol total e LDL (pelo aumento da excreção fecal de ácidos biliares), promovem o aumento do bolo fecal, retardam o trânsito intestinal (FULLER et al., 2016; GOULART et al.; 2016) e melhoram a função imunológica (KLOSTERBUER; ROUGHHEAD; SLAVIN, 2011). Dessa forma auxiliam no combate a diversas doenças crônicas não-transmissíveis, incluindo obesidade (SOLIMAN, 2019).

A participação das fibras solúveis na imunidade se dá tanto pela manutenção da diversidade da microbiota quanto pela interação direta com células de proteção da barreira epitelial intestinal (CAI et al., 2019). A disponibilidade da fibra no intestino para a fermentação, permite que haja um maior crescimento de microrganismo considerados benéficos (efeito prebiótico) que a utilizam como substrato energético, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (BRAHE; ASTRUP; LARSEN, 2013; SLAVIN, 2013).

Estes AGCCs modulam a ingestão alimentar ao ligarem-se à receptores específicos e estimularem a liberação de peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e o peptídeo YY (PYY) que, além de atuarem no sistema nervoso na gestão do apetite e consumo alimentar, influenciam a produção e secreção de insulina e glucagon nas ilhotas pancreáticas (DIAMANT; BLAAK; DE VOS, 2011; CONTERNO et al., 2011; ADAM et al., 2014). Somado a isso, são a principal fonte de energia para as células intestinais, em especial o butirato, que atua na expressão gênica, diferenciação celular e apoptose (BRAHE; ASTRUP; LARSEN, 2013; PUERTOLLANO; KOLIDA; YAQOOB, 2014).

A acidificação intestinal resultante da fermentação das fibras estimula a proliferação acelerada das células caliciformes e consequente aumento da produção de mucina, que mantém a integridade da mucosa e evita a translocação bacteriana (HINO et al., 2012; KNAPP et al., 2013). O epitélio intestinal é formado por células que se diferenciam, inicialmente, em células de amplificação transitória a partir de células-tronco pluripotentes localizadas no fundo da cripta. Ao atingirem a junção cripto-vilosidade, diferenciam em células funcionais, por exemplo as células caliciformes, e continuam a migrar para a ponta da vilosidade, onde sofrem apoptose e são liberadas no lúmen intestinal (QI et al., 2020). A vida destas células é muito curta, por isso, o processo de renovação é constante (KIM, KHAN, 2013).

As células caliciformes tem papel central no reparo e defesa epitelial, através da produção de mucinas, que formam um muco protetor do epitélio contra patógenos e antígenos e são pontos de ligação das imunoglobulinas (LYON; KACINIK, 2012; HINO et al., 2012), colaborando para a homeostase epitelial intestinal juntamente com peptídeos antimicrobianos e as junções estreitas (CAI et al., 2019; BRANCA; GULISANO; NICOLETTI, 2019). Entretanto, a maior produção e secreção de mucina é influenciada pela quantidade e tipo de fibra alimentar ingerida (RAHMATNEJAD; SAKI, 2016).

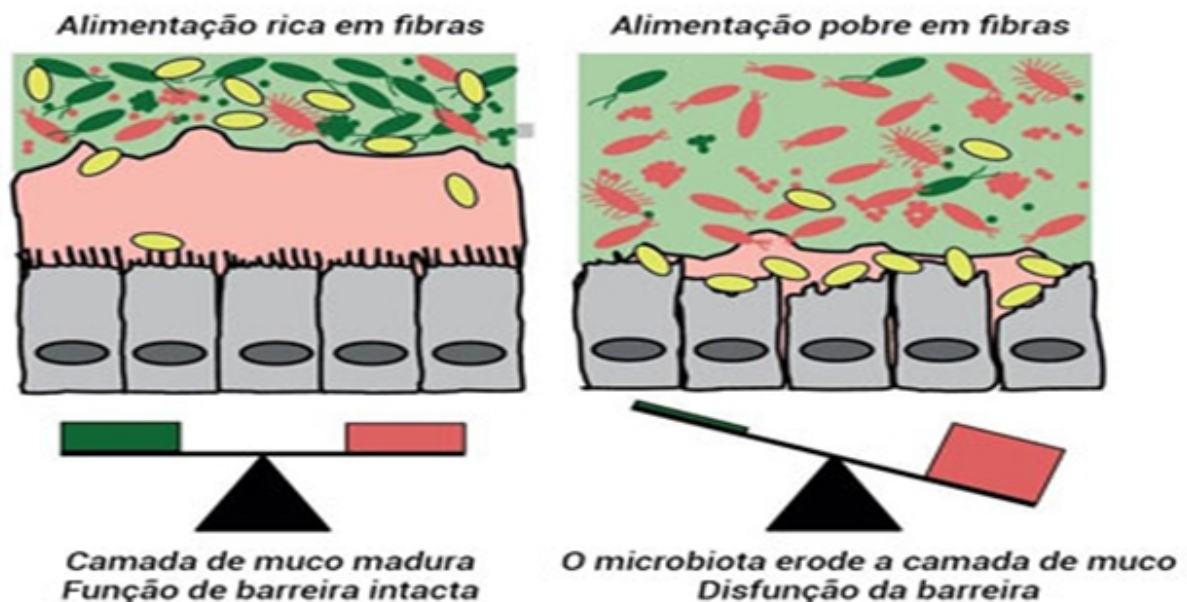


Figura 3: Fibras e saúde intestinal. As fibras alimentares por serem são substratos primários para a fermentação microbiana favorecem a diversidade de bactérias benéficas produtoras de AGCC que auxiliam na manutenção da homeostase intestinal. Entretanto, uma dieta pobre em fibras, pode leva ao aumento da

abundância de bactérias que podem alterar seu metabolismo de degradação de fibras para a degradação da mucina, contribuindo para disfunção da barreira intestinal (DAÏEN et al., 2017; XIAO et al., 2020).

As fibras alimentares do tipo solúveis são pectinas, oligossacarídeos, β -glucanas, dextranos e amidos resistentes e gomas (LYON; KACINIK, 2012). As gomas são polímeros de alto peso molecular, extraídos de vegetais terrestres ou marinhos, ou de microorganismos (PASQUEL, 2010) capazes de formar géis mesmo em baixas concentrações. Além disso, são inodoras, insípidas e não tóxicas (MACEDO, 2016). Possuem cadeias carbônicas ramificadas ou não, mas também podem ter ligações covalentes (CHAWLA; PATIL, 2010).

As características físico-químicas das gomas permitem que elas influenciem na textura, ligação de água, forma e outras propriedades sensoriais do alimento, o que permite uma ampla utilização pela indústria alimentícia, como agente gelificante, espessante, emulsificante e estabilizante. A capacidade de absorver água, o baixo valor calórico e a capacidade de formar filmes através de forças intermoleculares, aumenta o potencial industrial das gomas (SAHA et al., 2017). Na indústria de farmacêutica, as gomas servem de agentes de ligação em comprimidos, emulsificam cremes, loções e pomadas e são usadas de maneira específica na odontologia e medicina (MURUGESAN et al., 2011; PETER; OBOT; SHARMA, 2015).

2.2.2 Galactomananas

Dentro do grupo das gomas, estão as galactomananas (GM) que são polissacarídeos de estrutura linear, constituídos de cadeias de manose com ligações β - (1 $\rightarrow$ 4) na cadeia principal, unidas a um D-galactopiranosil por ligações α - (1 $\rightarrow$ 6) nas cadeias laterais. A razão manose:galactose (M/G) desses polímeros, é influenciada pelo tipo de planta, condições climáticas, maturação das sementes, solo, bem como a ação enzimática de gactosil e manosiltransferases e os processos de extração e purificação das GMs (VIANA, 2017). O grupo das GMs é o segundo maior de polissacarídeos de reserva encontrados no reino vegetal e está presente no endosperma de sementes leguminosas (MITTAL; MATTU; KAUR, 2016)

A M/G, a distribuição de resíduos de galactose e o peso molecular determinam as propriedades físico-químicas e reológicas desses polímeros (MIRHOSSEINI; AMID, 2012).

Tais propriedades garantem sua utilização na indústria como ligantes, estabilizantes e espessantes, revestimentos, liberadores de drogas (JIAN et al., 2012; PASSOS et al., 2016) e inibidores de corrosão (UMOREN; EDUOK, 2016). Os benefícios funcionais como a estimulação da microbiota, redução da glicemia e colesterol sérico, também estão relacionados à sua estrutura (HUSSAIN et al., 2015).

As sementes de alfarroba (*Ceratonia siliqua*), tara (*Caesalpinia spinosa Kuntze*), feno-grego (*Trigonella foenum-graecum*) e guar (*Cyamopsis tetragonoloba*) são as principais fontes de galactomananas (PRAJAPATI et al., 2013).

A goma guar (GG), espécie relevante nesta pesquisa, é obtida de sementes de *Cyamopsis tetragonoloba*, pertencente à família Leguminosae (Fabaceae), cujo nome popular é feijão-de-bruxa-da-índia e é originária da Índia e Paquistão. Sua utilização é bastante diversificada, incluindo uso como aditivo alimentar, emulsificante, inibidor de cristais de gelo em produtos congelados, espessante e estabilizante, sendo adicionada em sorvetes, molhos, mistura de bolos, pastas para queijo e bebidas à base de frutas (MUDGIL; BARAK; KHATKAR, 2014).

A razão manose:galactose da goma guar é de 2:1, o que confere uma alta viscosidade a essa galactomanana (MURWAN; ABDELWAHAB; SULFA, 2012). A viscosidade da GG é inversa a temperatura, ou seja, o aumento da temperatura reduz a viscosidade do gel. Da mesma forma, a viscosidade das soluções de GG é afetada pela taxa de cisalhamento, também chamada de viscosidade aparente, apresentando o gel de GG um comportamento pseudoplástico não newtoniano (maior taxa de cisalhamento reduz a viscosidade), característica comum de hidrocolóides (THOMBARE et al., 2016).

Existem relatos de benefícios provocados pelo consumo de GG prevenido a constipação e reduzindo a diverticulite, a prevalência de câncer de cólon (SAEED et al., 2012), as concentrações pós-prandiais de glicose, além de evitar o pico de insulina no sangue (WATSON et al., 2018). Tais benefícios, associados ao aumento da produção de AGCC (OHASHI et al., 2015), redução do peso corporal, do tecido adiposo e triglicerídeos (DEN BESTEN et al., 2014), além da sua ampla utilização na indústria, levou a adoção desta como galactomanana padrão nesta pesquisa.

A participação individual dos nutrientes na promoção da saciedade, e o embasamento dos mecanismos que levam a sensação de plenitude são a base para a adoção permanente de alimentos funcionais. Em meio à expansão da prevalência da obesidade, é indicado buscar novos alimentos que possam contribuir no controle de peso a partir da saciedade (SKOTNICKA; ŚMIECHOWSKA, 2016). Nesse sentido, investigar o potencial de novas fontes de galactomanana, como por exemplo, a *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit, nos parâmetros da obesidade constitui-se uma estratégia promissora de contenção do crescimento dessa patologia.

2.2.2.1 *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit

Leucaena leucocephala (Lam.) de Wit (*L. leucocephala*) é uma planta lenhosa e leguminosa perene, de cerca de 8m, pertencente à família Fabaceae e subfamília Mimosoidaeae, originária do México e disseminada em toda a região tropical. Altas temperaturas favorecem seu crescimento, para isso possui raízes profundas que permitem suportar até 7 meses de estação seca (NEHDI et al., 2014). Suas vagens são planas e possuem de 20 a 30 sementes de aproximadamente 0,7 cm cada uma (NWOKOCHA; WILLIAMS, 2012). (Figura 2).



Figura 4: Semente, flor, vagem e a planta *L. leucocephala* (Lam.) de Wit. Fonte: Autora.

A facilidade de dispersão das sementes permite sua utilização no reflorestamento de áreas degradadas, adubação verde, produção de madeira e celulose, além de forragem para animais domésticos e matéria-prima para o biodiesel (JUNIOR et al., 2012; HAKIMI; GOEMBIRA; ILHAM, 2017).

Em regiões de clima seco em que as pastagens são pobres em macro e micronutrientes, a utilização de *L. leucocephala* na forragem e produção de feno é associada ao ganho de peso dos rebanhos, pois esta possui uma palatabilidade agradável aos ruminantes e monogástricos (SILVA et al., 2013).

As folhas e talos possuem de 18 a 30% de proteína bruta, com aminoácidos em quantidades balanceadas, além de betacaroteno (MENEZES et al., 2018). As sementes possuem principalmente galactomanana no endosperma (MIGNONI, 2015), mas apresentam também ácidos graxos insaturados linoleico e oleico, taninos, ácido oxálico e a mimosina em grande quantidade. Estas são utilizadas na alimentação humana como substituta do café e em diversas outras preparações, possuindo propriedades anticancerígenas, antivirais, anticoagulantes, antitrombóticas, anti-inflamatórias, antidiabéticas, antioxidantes, e imunoestimuladoras, sendo que sua galactomanana possui efeito laxante e de controle de doenças estomacais (GAMAL-ELDEEN et al., 2007; MITTAL; MATTU; KAUR, 2016; CHOWTIVANNAKUL; SRICHAIKUL; TALUBMOOK, 2016).

A galactomanana de *L. leucocephala* (GL) é constituída por cadeias lineares de D-manose (1-4), unidas a unidades de D-galactose (O-6), sendo 57% de manose e 43% de galactose (NWOKOCHA; WILLIAMS, 2012) e a proporção de 1,3:1 manose para galactose (MITTAL;MATTU; KAUR, 2016). A viscosidade intrínseca da GL é de 3,5 dl/g e massa molecular média de viscosidade, $M_v 6,98 \times 10^5$ g/mol (NWOKOCHA; WILLIAMS, 2012).

A utilização da GL em estudo de obesidade induzida por dieta hiperlipídica em ratos, foi realizada de forma pioneira em nosso grupo de pesquisa e esta demonstrou capaz de reduzir a ingestão alimentar, o peso corporal e o acúmulo de gorduras visceral e gonadal, sendo considerada um potente colaborador no tratamento da obesidade (VIANA, 2017). Nesse sentido, elucidar outras propriedades dessa galactomanana que possam contribuir na terapêutica da obesidade torna-se de extrema importância.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar o efeito da galactomanana de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit no metabolismo e no epitélio intestinal para controle da obesidade em ratos alimentados com sacarose.

3.2 Objetivos específicos:

- Determinar características físico-químicas da galactomanana de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit;
- Avaliar os efeitos da galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit no consumo alimentar e composição corporal;
- Investigar os efeitos da galactomanana em parâmetros séricos e hepáticos de ratos obesos;
- Avaliar o efeito do consumo de galactomanana no epitélio intestinal.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente projeto é parte integrante da pesquisa “Efeito da galactomanana de sementes de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit no controle da obesidade”.

4.1 Coleta das sementes e Obtenção da Galactomanana

As sementes de *L. leucocephala* foram coletadas de outubro a dezembro de 2017, na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Campus Bacanga (2°33'14.1" S 44°18'19,9" W). Exsicatas desta espécie foram confeccionadas com ramos floridos e depositadas no Herbário Aprisco Viana da Universidade Federal do Ceará, sob o número 1065. Após a coleta, as sementes foram selecionadas e armazenadas em temperatura ambiente nos Laboratórios de Farmacognosia II e de Bromatologia e Microbiologia da UFMA, onde foram realizadas as etapas seguintes.

A GL foi extraída do endosperma das sementes segundo protocolo relatado por Viana (2017). As sementes (50g) foram submetidas a um tratamento térmico em água a 100°C por 20 minutos, em seguida hidratadas em água destilada por 24 horas em temperatura de refrigeração (4°C) e o endosperma removido manualmente. Em seguida, o endosperma obtido foi suspenso em água, em temperatura ambiente, na proporção de 1:26 (m/v) e homogeneizado durante 10 minutos até a formação de uma solução viscosa. A solução foi filtrada em tecido de nylon e o polissacarídeo obtido por precipitação em etanol 92,8% (v/v) na proporção 2:1 (álcool:suspensão), foi lavado com acetona para retirada do excesso de água, seco e pulverizado em fluxo de ar quente por uma hora para obtenção de um pó (Figura 4).

A GG, utilizada como galactomanana padrão, foi obtida comercialmente (Sigma®). O gel de galactomanana foi preparado utilizando-se 1,5g de GG ou GL diluído em 30ml de água destilada em aparelho Ultrasonic cleaner por 20 minutos.

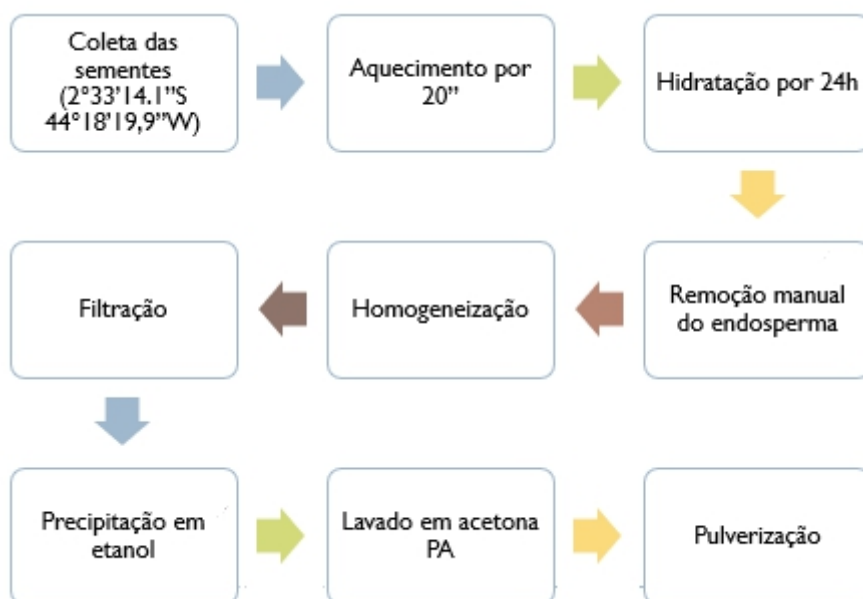


Figura 5: Fluxograma de extração das galactomananas.

4.2 Caracterização físico-química da galactomanana

4.2.1 Composição Monossacarídica

A análise da composição monossacarídica da galactomanana foi realizada com a finalidade de estabelecer a razão manose: galactose (M/G), que exerce a influência sobre a solubilidade relativa das galactomananas.

Esta foi determinada através da cromatografia gasosa (CG-EM) após hidrólise ácida total (TFA 2M a 100 °C por 8h), redução (NaBH₄) e acetilação. O cromatógrafo gasoso foi utilizado na temperatura 250 °C do detector de ionização de chama (FID) e injetor, coluna capilar DB-210 (30 m x 0,25 mm de diâmetro interno), com espessura de filme de 0,25µm a 220°C, e nitrogênio como gás de arraste em fluxo de 2mL/min. Os monômeros foram identificados por seus tempos de retenção comparados com os padrões (FERNANDES et al., 2004).

4.2.2 Viscosidade Aparente

A viscosidade aparente (Pa.s) foi avaliada em amostras de GL e GG, ambas a 5%, em reômetro HAAKE MARS II (Thermo Scientific) equipado com sistema Peltier e banho termo-circulante (DC5-HAAKE K15) para controle de temperatura. As determinações foram

realizadas em taxas de cisalhamento variando de $0,01\text{s}^{-1}$ a 100 s^{-1} a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ na faixa de 300 s (PANEGASSI, 1998).

4.3 Animais

Considerando os aspectos éticos da pesquisa envolvendo animais, o presente projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, de acordo com o protocolo N° 23115.008080/201625. Foram utilizados 20 ratos machos da linhagem *Wistar (Rattus norvegicus)* a partir do 21º dia vida, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Estes foram mantidos em sistema de confinamento no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação em Farmacologia (LPPF) da UFMA, acomodados por grupo em gaiolas de policarbonato medindo 18,5 cm de altura, 26,5 cm de largura e 43 cm de comprimento, com cama de xilana e tampas de arame de aço inoxidável. As condições ambientais foram controladas, sendo a temperatura ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$), luminosidade (claro/escuro – 12 horas), a dieta e o peso corporal controlados 3 vezes/semana e água filtrada *ad libitum* durante todo o período do estudo.

Os animais foram divididos aleatoriamente em 4 grupos ($n=5/\text{grupo}$):

Tabela 1: Agrupamento dos animais por dieta e tratamento recebido.

Controle (CN):	Obeso (OB):	Goma guar (GG):	Galactomanana de <i>L. leucocephala</i> (GL):
Dieta Padrão	Dieta de Sacarose	Dieta de Sacarose	Dieta de Sacarose
Água (500µl)	Água (500µl)	Gel de Goma Guar (500µl)	Gel de GM de <i>L. leucocephala</i> (500µl)

Os animais foram submetidos às mesmas condições de estresse, sendo realizada a administração oral por gavagem em todos os grupos, utilizando seringas de 3ml acopladas em cânulas de diâmetro 1,2 mm com esfera 2,3 mm e comprimento de 54 mm, com protetor na borda, contendo 500µl de gel de galactomanana (GG e GL), nos grupos tratados, e água os grupos não-tratados, sendo o CN controle negativo e OB o controle positivo. Após 14 semanas, os ratos foram eutanasiados por superdosagem de anestésico (300 mg/kg de cetamina/30mg/kg de xilasina). No dia da eutanásia o sangue foi coletado em tubos heparinizados, centrifugado e o plasma foi armazenado para realização das dosagens

bioquímicas; o fígado foi coletado para análise dos lipídeos hepáticos; O intestino delgado foi removido para análise microscópica da histologia do intestino.

4.4 Dietas

A dieta padrão para ratos, obtida comercialmente (Nuvilab®, Brasil), é constituída de 49,5% de carboidratos totais (10% sacarose), 25,9% de proteína, 8,1% de lipídeos, fornecendo 360 kcal/100g. A dieta de sacarose foi formulada conforme o protocolo descrito por Nascimento et al. (2008), utilizando ração padrão para ratos Nuvilab® e sacarose (300g/L) para indução da obesidade. A ração padrão foi triturada e misturada à solução de sacarose, em seguida os *pellets* foram remodelados manualmente e secos em estufa a 65°C por 72 horas. A composição centesimal da dieta de sacarose foi de 56,3% de carboidratos totais (14% de sacarose), 19,1% de proteína, 5,9% de lipídeos, totalizando 480 kcal/100g.

4.5 Acompanhamento do peso corporal e consumo alimentar

Durante as 14 semanas de estudo, tanto o peso corporal quanto o consumo alimentar dos animais foram mensurados 3 vezes/semana utilizando-se balança digital (BEL®), sendo obtido um consumo médio g/100g de peso corporal semanalmente. No dia da eutanásia, os animais foram anestesiados, a massa corpórea e o comprimento naso-anal foram mensurados para o cálculo do índice de Lee, que é a razão da raiz cúbica da massa corporal (g) pelo comprimento naso-anal (cm) (HARIRI; THIBAUT, 2010). Em seguida, foram removidos e pesados os tecidos adiposos retroperitoneal, gonadal e mesentérico, sendo posteriormente avaliados por g/100g do peso corporal. O percentual de adiposidade foi calculado utilizando os pesos do tecido retroperitoneal, gonadal e mesentérico dividido pelo peso corporal total, depois multiplicado por 100. A eficiência energética foi calculada pela fórmula: $[\text{consumo médio individual (g)} \times \text{energia metabolizável da dieta (kcal)} / 100]$, para avaliação da capacidade de conversão de energia da dieta em massa corporal. (ARBEX et al., 2018).

4.6 Parâmetros bioquímicos

Ao final do experimento, o sangue foi coletado em tubos heparinizados e o plasma obtido por centrifugação. As amostras de plasma foram armazenadas a -20 °C até a realização das análises. Foram realizadas dosagens de triglicerídeos (TG) e HDL-c utilizando kits comerciais Labtest®, seguindo os protocolos descritos pelo fabricante. As leituras foram realizadas em um analisador semiautomatizado Bioplus-2000®. A glicemia de jejum foi determinada por meio de um glicosímetro digital (Accu-Check Sensor Comfort® – Roche, Brasil), utilizando fitas reativas específicas. Para avaliar a resistência à insulina, foi calculado o Índice TyG = $\ln [\text{triglicerídeo em jejum (mg / dl)} \times \text{glicose em jejum (mg / dl)}] / 2$ (UNGER et al., 2014).

4.7 Lipídeos Hepáticos

Para a determinação dos lipídeos hepáticos utilizou-se protocolo previamente descrito por Freedman et al. (2005). Aproximadamente 500 mg do órgão foi pesado e homogeneizado em *mixer* juntamente com 5 ml de uma solução de clorofórmio:metanol (2:1 v/v). O homogeneizado foi mantido em repouso *overnight* (16 horas) em temperatura de refrigeração (~12°C) dentro de tubo previamente pesado, sendo em seguida filtrado. Adicionou-se solução salina 0,9% ao filtrado na proporção de 1:5 (salina:filtrado), seguido de repouso por 2 horas e centrifugação (1000 rpm). A fase superior foi descartada e o material seco em estufa. As dosagens de Colesterol e Triglicerídeos do tecido hepático também foram determinadas. Para tanto, ressuspendeu-se a gordura seca em 1 ml de solução de Triton X-100:metanol (2:1) e determinou-se as concentrações através de *kits* comerciais Labtest®, seguindo os protocolos descritos pelo fabricante, em um analisador de placas.

4.8 Estresse Oxidativo

A avaliação do estresse oxidativo foi realizada através da medição da peroxidação lipídica no plasma mensurada pela quantidade de malondialdeído (MDA). Resumidamente, utilizou-se 150µl de amostra adicionado a 300µl de ácido tricloroacético a 20% (TCA) homogeneizado em centrífuga. Em seguida, acrescentou-se 300µl de ácido tiobarbitúrico

(TBA) a 0,67%, a solução foi agitada e aquecida por uma hora e por fim resfriada imediatamente. A quantidade de MDA foi determinada com 200µl do sobrenadante, através de leitura a 532 nm por espectrofotômetro. Os resultados foram expressos em µMol/MDA por g de tecido (HAIDARI et al., 2013).

4.9 Análise histológica intestinal

Para avaliação morfométrica do intestino foi coletado 01 cm de diâmetro da mucosa do intestino delgado. As amostras, previamente lavadas com água destilada, serão fixadas em formol a 5% por 48 horas e posteriormente transferidas para soluções com concentrações crescentes de álcool (70, 80 e 90%) seguidas de duas baterias de álcool etílico absoluto (durante 6 horas cada), concluindo assim, o processo de desidratação. Na diafanização, o álcool presente nos tecidos será substituído por xilol, sendo as amostras mantidas em álcool:xilol (1:1) por uma hora e posteriormente imersas em duas sequências de xilol por 30 minutos cada.

Durante a impregnação, o xilol foi substituído por parafina fundida em estufa a 60°C. Uma vez impregnados, os tecidos foram colocados em formas de papel, à temperatura ambiente, obtendo-se os blocos de tecido de mucosa intestinal. Os cortes nos blocos foram feitos em micrótomo com a espessura de 6 mm e as fitas obtidas foram transferidas para o equipamento termostático a 40°C e posteriormente distendidas em meio aquoso para confecção das lâminas. Para a coloração, os cortes foram desparafinizados em estufa a 60°C por 30 minutos e colocados em duas baterias de xilol (5 minutos cada), depois mergulhados em soluções decrescentes de álcool a 90, 80 e 70%.

Os cortes foram então corados pela solução aquosa de hematoxilina durante um minuto e meio e deixados em água comum por cinco minutos. Em seguida, corados em solução de eosina por três minutos e então, hidratados novamente. Uma nova desidratação foi realizada com soluções crescentes de álcool (70, 80 e 90%) por dois minutos cada e duas baterias de álcool etílico absoluto pelo período de três minutos cada, iniciando-se a diafanização, com duas baterias de xilol (durante 5 minutos cada). As lâminas foram montadas com uma gota de bálsamo sobre o corte e recobertas com lamínulas (ARRUDA et

al., 2008). As amostras foram avaliadas histologicamente em microscopia optica de campo claro. O segmento presente (duodeno, jejuno e íleo) foi confirmado com base na histologia típica, ou seja, presença ou ausência de glândulas de Brunner e de placas de Peyer.

Foram avaliadas alterações na túnica mucosa, como fusão e atrofia de vilosidades, aumento da atividade mitótica nas criptas de Lieberkühn, infiltração leucocitária e presença de neovasos. As lesões foram avaliadas qualitativamente, ou seja, pela presença ou ausência. As imagens foram adquiridas em software (ENES et al., 2012).

4.10 Análise Estatística

As variáveis numéricas foram expressas em médias $\pm$ erro-padrão. Para a análise estatística foi utilizado o *software* GraphPad Prisma versão 8.0. A normalidade foi determinada pelo teste de Kolgomorov-Smirnov. Os valores obtidos nos diferentes grupos foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA), seguida do teste de Newnam- Keuls para comparações múltiplas dos dados paramétricos. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Composição Monossacarídica das galactomananas

A cromatografia gasosa demonstrou que a galactomanana de *L. leucocephala* possui uma composição monossacarídica semelhante à goma guar. Apesar da presença de traços de arabinose (Ara) e xilose (Xyl), os componentes majoritários encontrados foram manose (Man) e galactose (Gal), sendo esta uma característica específica das galactomananas (Tabela 2).

Tabela 2: Composição Monossacarídica percentual da Goma guar e da galactomanana de *L. leucocephala*.

	Man	Gal	Ara	Xyl	Razão Man:Gal
GL	59,44	39,60	0,97	-	1.5:1
GG	59,78	39,38	2.31	1.53	1.5:1

GL (galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit, GG (goma guar), Man (manose), Gal (galactose) Ara (arabinose), Xyl (xylose).

5.2 Viscosidade das galactomananas

Na figura 6 é apresentado o comportamento da viscosidade aparente (Pa.s) das amostras de galactomananas GL e GG em função da taxa de cisalhamento. A GG demonstrou ser mais viscosa que GL, porém ambas apresentaram uma diminuição na viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento. Tal comportamento é comum de fluidos viscosos, chamados pseudoplásticos não-newtonianos.

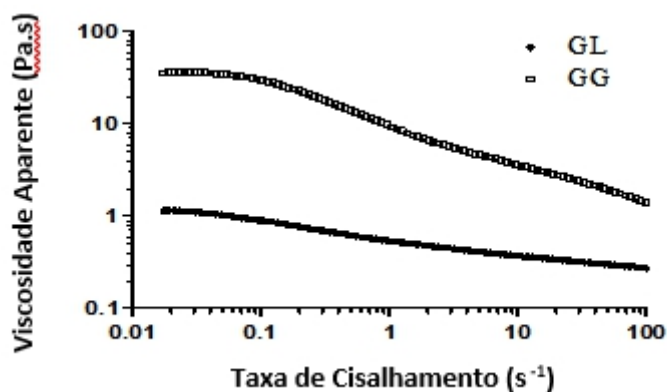


Figura 6: Viscosidade Aparente da galactomanana de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. GL (galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit, GG (goma guar).

5.3 Acompanhamento do Peso Corporal

O peso corporal dos animais foi avaliado 3 vezes/semana e observou-se que houve um ganho de peso de forma semelhante em todos os grupos, sendo que o peso corporal médio final foi CN ($458,92 \pm 15,3\text{g}$), OB ($500,35 \pm 18,9\text{g}$), GG ($504,5 \pm 6,7\text{g}$) e GL ($453,8 \pm 17,3\text{g}$). A evolução do peso corporal dos animais tratados com GL ficou mais próxima do grupo CN, demonstrando uma tendência da galactomanana de leucena de inibição do aumento do peso corporal pelo consumo de sacarose (Figura 7).

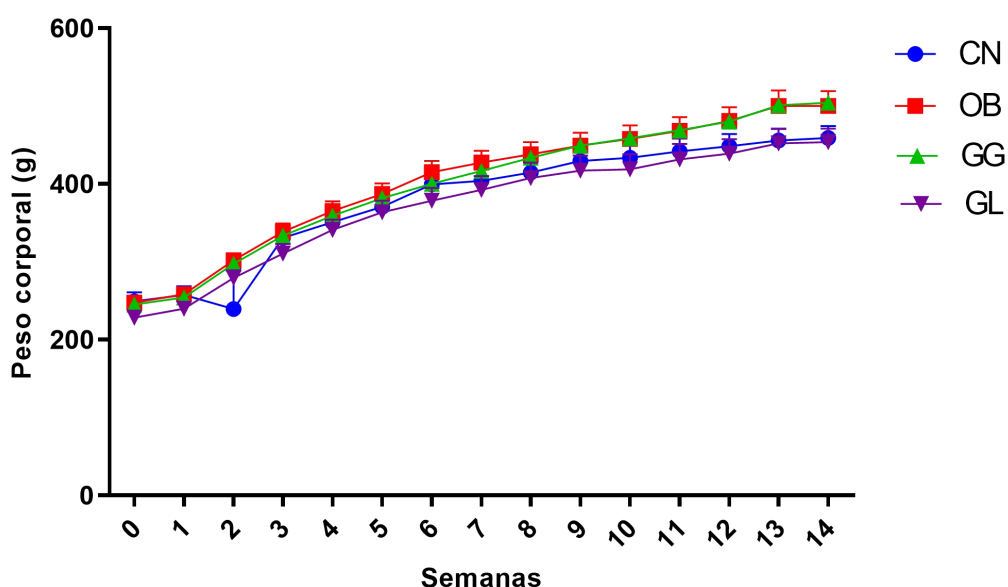


Figura 7: Peso corporal médio semanal. Os animais receberam por gavagem água (500μl), gel de goma guar a 5% (500μl) e gel de galactomanana de leucena a 5% (500μl). Os resultados são expressos em média±EPM. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.4 Índice de Lee

O Índice de Lee foi semelhante entre os grupos experimentais, sendo CN ($300 \pm 1,1$), OB ($303,5 \pm 8,8$), GG ($305,9 \pm 4,2$) e GL ($303,5 \pm 5,9$) não tendo sido observado efeito das galactomananas nesse parâmetro.

5.5 Consumo Alimentar

O consumo alimentar, avaliado por g/100g de peso corporal dos animais, apresentou um decréscimo ao longo das 14 semanas de estudo. Na terceira semana o grupo OB consumiu menos ($p<0,001$) que os demais grupos, visto CN ($56,5\pm1,7$), OB ($45,9\pm1,5$), GG ($52,7\pm1,3$) e GL ($57,1\pm1,9$) bem como o grupo GG na última semana, CN ($39,9\pm1,3$), OB ($35,2\pm1,5$), GG ($28,7\pm0,3$) e GL ($35,2\pm1,2$). O tratamento com GL não demonstrou efeito sobre o consumo alimentar. Através do gráfico da área sob a curva foi possível observar que os grupos alimentados com dieta de sacarose apresentaram uma maior saciedade, representada pelo menor consumo, em comparação com o grupo CN alimentado com dieta padrão para ratos, conforme apresentado na Figura 8.

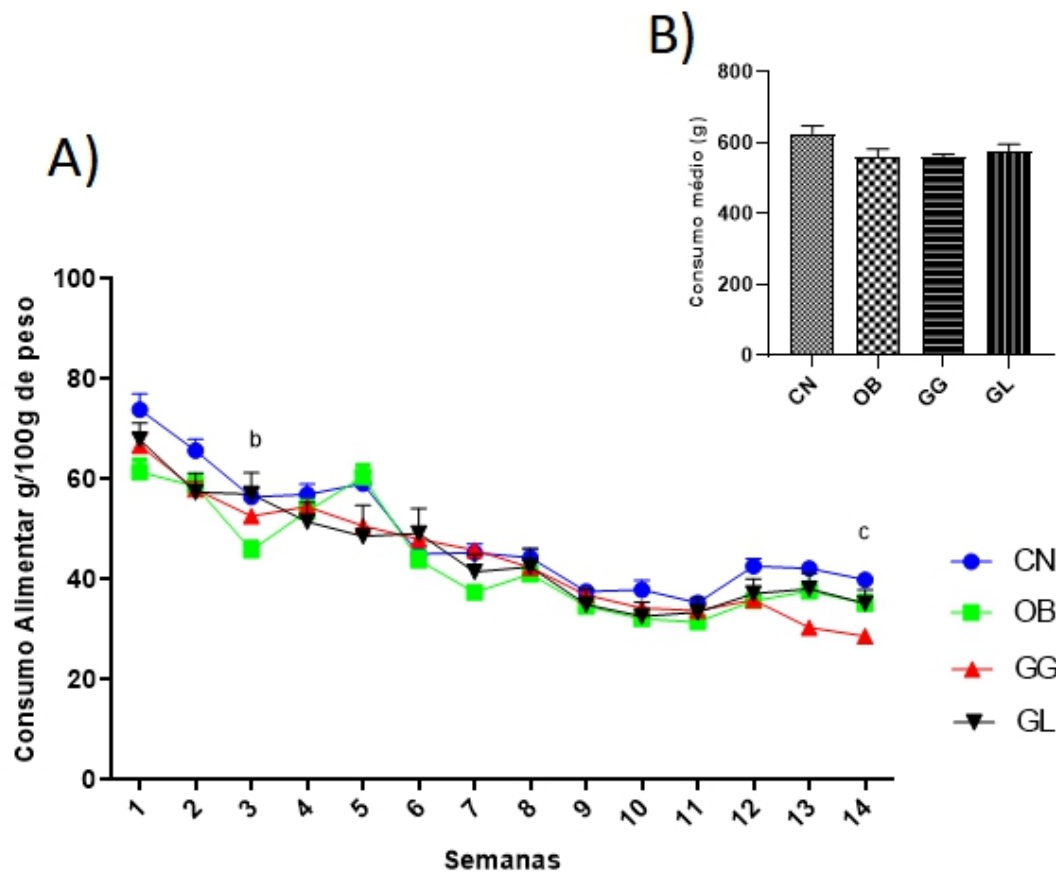


Figura 8: A) Consumo alimentar. B) Área sob a curva (AUC) do consumo alimentar. Os animais receberam por gavagem água (500μl), gel de goma guar a 5% (500μl) e gel de galactomana de *L. leucocephala* 5% (500μl). Os resultados são expressos em média±EPM. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo. ^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.6 Eficiência Energética

Durante as 14 semanas de estudo, os animais alimentados com sacarose apresentaram uma eficiência energética maior ($p < 0,0001$) que o controle negativo. Na última semana a média de eficiência do OB e GL foi igual, sendo CN ($143,7 \pm 4,8$), OB ($169,3 \pm 7,2$), GG ($137,9 \pm 1,8$) e GL ($169,1 \pm 5,9$), apesar do grupo GL ter apresentado ganho de peso semelhante ao CN. (Figura 9).

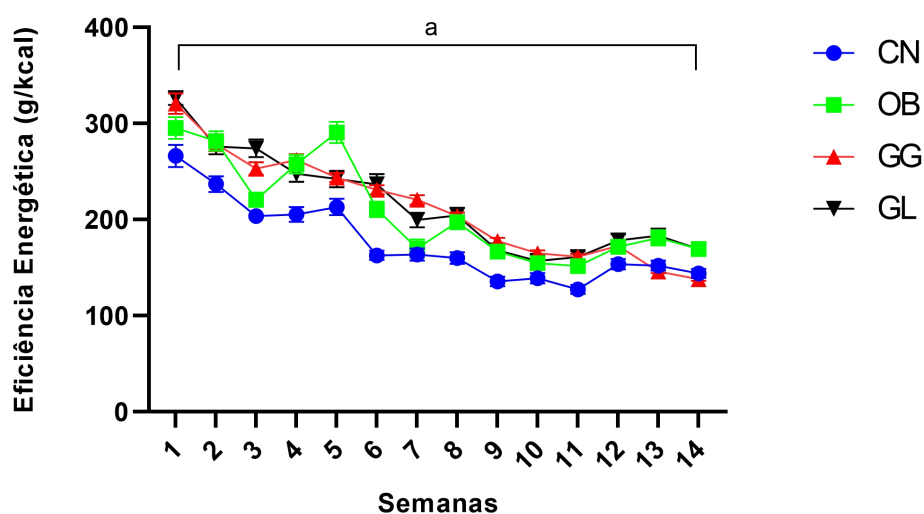


Figura 9: Eficiência Energética. Os animais receberam por gavagem água (500µl), gel de goma guar a 5% (500µl) e gel de galactomanana de leucena a 5% (500µl). Os resultados são expressos em média±EPM. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo. ^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.7 Adiposidade

A tabela 3 apresenta o peso relativo das gorduras gonadal, retroperitoneal e mesentérica, utilizadas para avaliar a adiposidade. A quantidade de gordura gonadal do grupo obeso e da retroperitoneal de todos os animais alimentados com dieta de sacarose (OB, GG e GL) foi significativamente maior em comparação com o controle negativo, $p = 0,025$ e $p = 0,022$, respectivamente. Nota-se que as galactomanas GG e GL, inibiram o acúmulo de gordura mesentérica em comparação com o grupo obeso ($p = 0,016$) e apresentaram uma tendência de inibição do acúmulo de gordura gonadal. Esses resultados refletiram uma

adiposidade percentual menor dos grupos GL e GG em comparação com o OB, demonstrando que o consumo de galactomananas impede o acúmulo excessivo de gordura visceral.

Tabela 3: Efeito da galactomanana de *L. leucocephala* na gordura gonadal, retroperitoneal e mesentérica e percentual de adiposidade de ratos alimentados com sacarose e tratados por gavagem com goma guar e *L. leucocephala* a 5%.

	CN	OB	GG	GL
GONADAL (g/100g peso)	1,85±0,2	3,13±0,2 ^a	2,3±0,3	2,63±0,1
RETROPERITONEAL (g/100g peso)	1,11±0,1	2,20±0,4 ^a	2,22±0,2 ^a	2,42±0,2 ^a
MESENTÉRICA (g/100g peso)	1,18±0,1 ^b	2,4±0,4	1,28±0,1 ^b	1,14±0,0 ^b
% ADIPOSIDADE	4,6±0,6	7,87±1,2 ^a	5,86±0,6	6,14±0,4

Os resultados são apresentados como média±E.P.M. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo.

^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.8 Glicemia e Lipídios Séricos

Na tabela 4, observa-se que a glicemia não diferiu entre os grupos, porém considerando-se valores de referência 70-100mg/dl para glicemia normal (SOUZA; MEDEIROS, 2015), houve uma hiperglicemia nos animais do grupo OB. Quanto aos grupos GL e GG notou-se uma tendência de melhora desse parâmetro. Com relação aos lipídeos séricos, houve um aumento significativo de colesterol total ($p=0,003$) e triglicerídeos ($p=0,02$) no OB, evidenciando que o consumo de sacarose provoca o aumento dos triglicerídeos e colesterol séricos, além da glicemia. Tanto GL quanto GG foram capazes de proteger contra o aumento do colesterol e TG séricos.

Tabela 4: Efeito da galactomanana de *L. leucocephala* na glicemia, colesterol total e triglicerídeos séricos de ratos alimentados com sacarose e tratados por gavagem com goma guar e *L. leucocephala* a 5%.

	CN	OB	GG	GL
GLICEMIA (mg/dl)	85±1,9	102±6,6	90,5±6,3	91,25±4,4
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	67,3±3,5	106,6±8 ^a	79±6,4 ^b	91,6±6,8 ^b
TRIGLICERÍDEOS (mg/dl)	36,9±4 ^b	185,1±61	65,8±14,2 ^b	57±6,5 ^b

Os resultados são apresentados como média±E.P.M. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo.

^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.9 Índice TyG

O índice TyG, preditor de resistência à insulina, esteve aumentado ($p<0,0001$) no grupo OB ($9\pm0,2$) em comparação com os demais grupos, CN ($7,3\pm0,1$), GG ($7,9\pm0,1$) e GL ($7,8\pm0$) refletindo o eficácia da dieta de sacarose no aumento dos triglicerídeos e desenvolvimento da hiperglicemia nestes animais, que levou ao desenvolvimento da resistência à insulina. O consumo de ambas as galactomananas permitiu a manutenção do TyG semelhante ao controle negativo, demonstrando uma inibição do desenvolvimento da resistência a insulina nesses animais. (Figura 10).

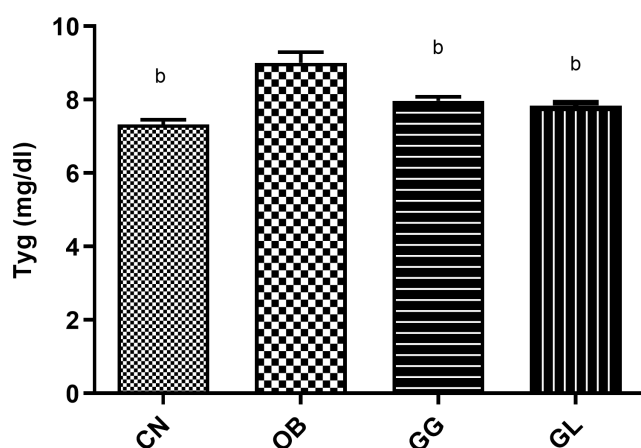


Figura 10: Índice TyG. Os animais receberam por gavagem água (500µl), gel de goma guar a 5% (500µl) e gel de galactomanana de *L. leucocephala* 5% (500µl). Os resultados são expressos em média±EPM. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo. ^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.10 Lipídeos Hepáticos

Na figura 11 observa-se que o triglicerídeo hepático foi maior no grupo obeso, em comparação com o controle negativo ($p=0,014$). Entretanto as galactomananas, em especial a leucena, demonstraram uma tendência inibitória do acúmulo de triglicerídeos no fígado. Podemos também notar que a o colesterol hepático GG foi maior ($p<0,001$) e o OB foi maior que CN ($p<0,01$). Apenas GL tendeu a reduzir o colesterol hepático.

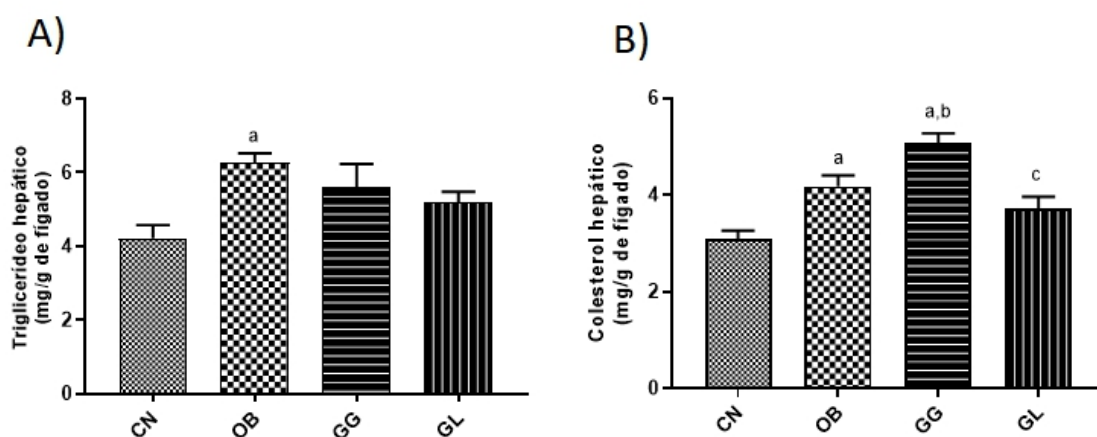


Figura 11: A) Triglicerídeo hepático. B) Colesterol hepático. Os animais receberam por gavagem água (500μl), gel de goma guar a 5% (500μl) e gel de galactomanana de *L. leucocephala* 5% (500μl). Os resultados são expressos em média±EPM. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo. ^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.11 Estresse Oxidativo

A quantidade de malondialdeído mensurada no plasma de animais do grupo OB ($19,5\pm7,2$) foi maior ($p=0,02$) em relação aos demais grupos, CN ($5,9\pm0,7$), GG ($9,3\pm1,7$) e GL ($5,7\pm0,1$) indicando a presença do estresse oxidativo nesse grupo. A galactomanana de *L. leucocephala* inibiu o desenvolvimento do estresse oxidativo provocado pelo consumo de sacarose (Figura 12).

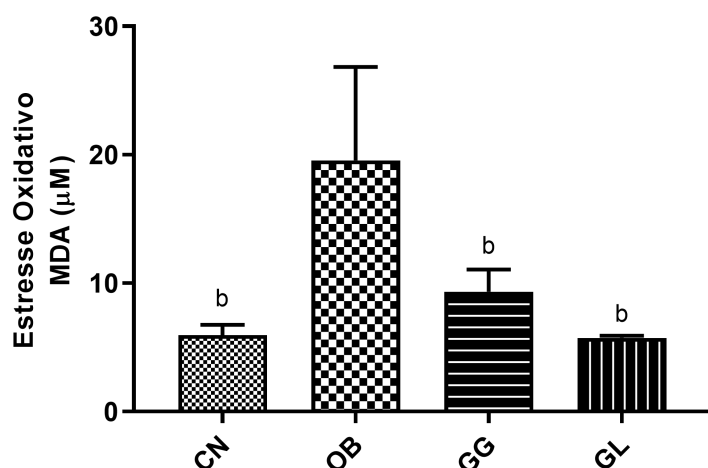


Figura 12: MDA Plasmático. Os animais receberam por gavagem água (500μl), gel de goma guar a 5% (500μl) e gel de galactomana de *L. leucocephala* 5% (500μl). Os resultados são expressos em média±EPM. ^a Diferenças significativas em relação ao controle negativo. ^b Diferença significativa em relação ao obeso. ^c Diferença significativa em relação ao Goma Guar. CN: controle negativo; OB: obeso; GG: goma guar e GL: galactomanana de *L. leucocephala*.

5.12 Histologia intestinal

Na análise microscópica da mucosa duodenal observou-se, com frequência, sinais de autólise mais ou menos severa, que levaram ao comprometimento das vilosidades e exigiram a avaliação e interpretação cautelosa das alterações. No grupo OB foi observada fusão e ligeira atrofia multifocais de vilosidades intestinais, associada a um aumento do número de figuras mitóticas nas criptas de Lieberkühn. Identificou-se a presença de neovasos nas túnica mucosa e submucosa, exibindo marcada congestão, além de ligeiro infiltrado inflamatório misto, difuso, composto por linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e macrófagos, que reforçam o estado inflamatório da mucosa. Já nos grupos tratados GG e GL não foram observadas alterações histológicas dignas de registro, identificando-se histologia intestinal normal semelhante ao CN (Figuras 13 e 14).

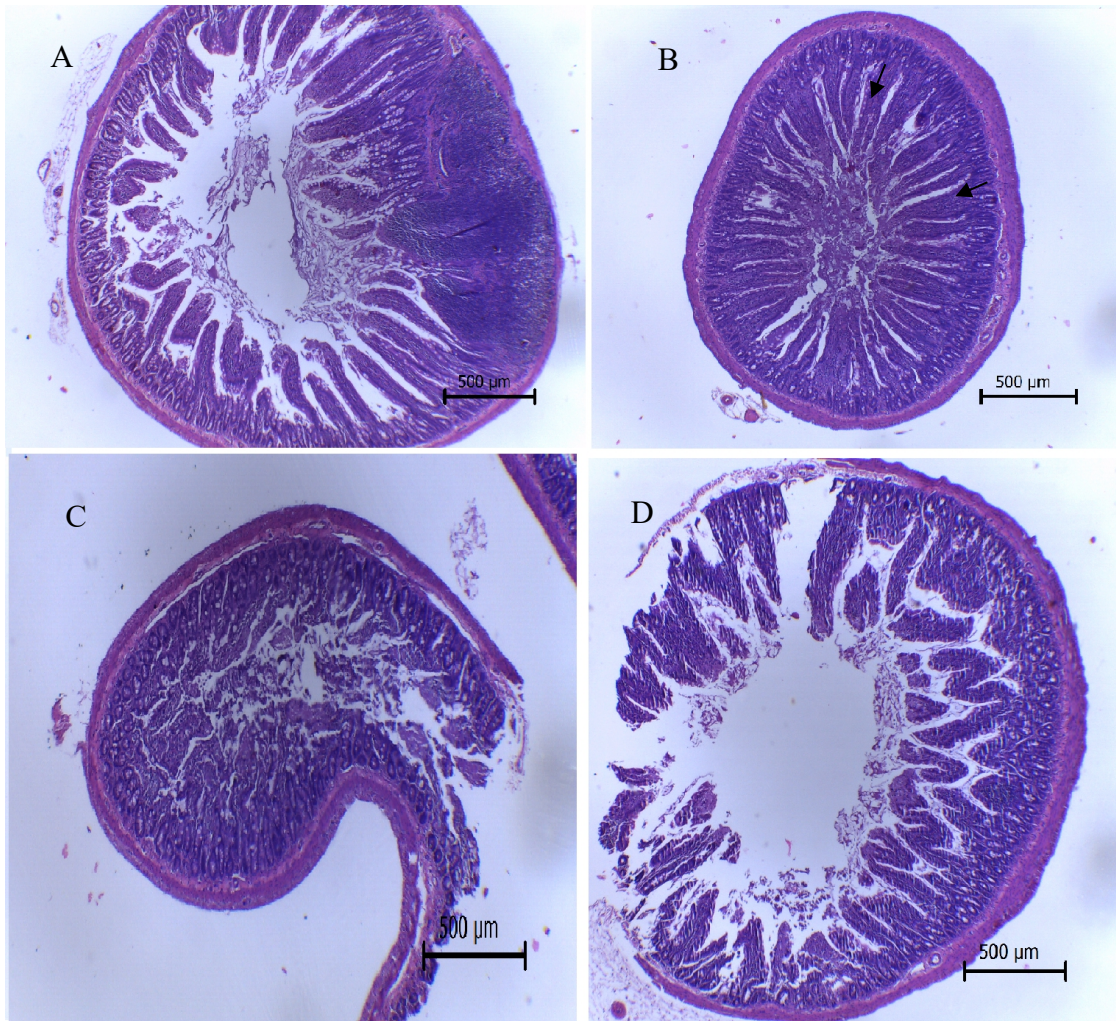
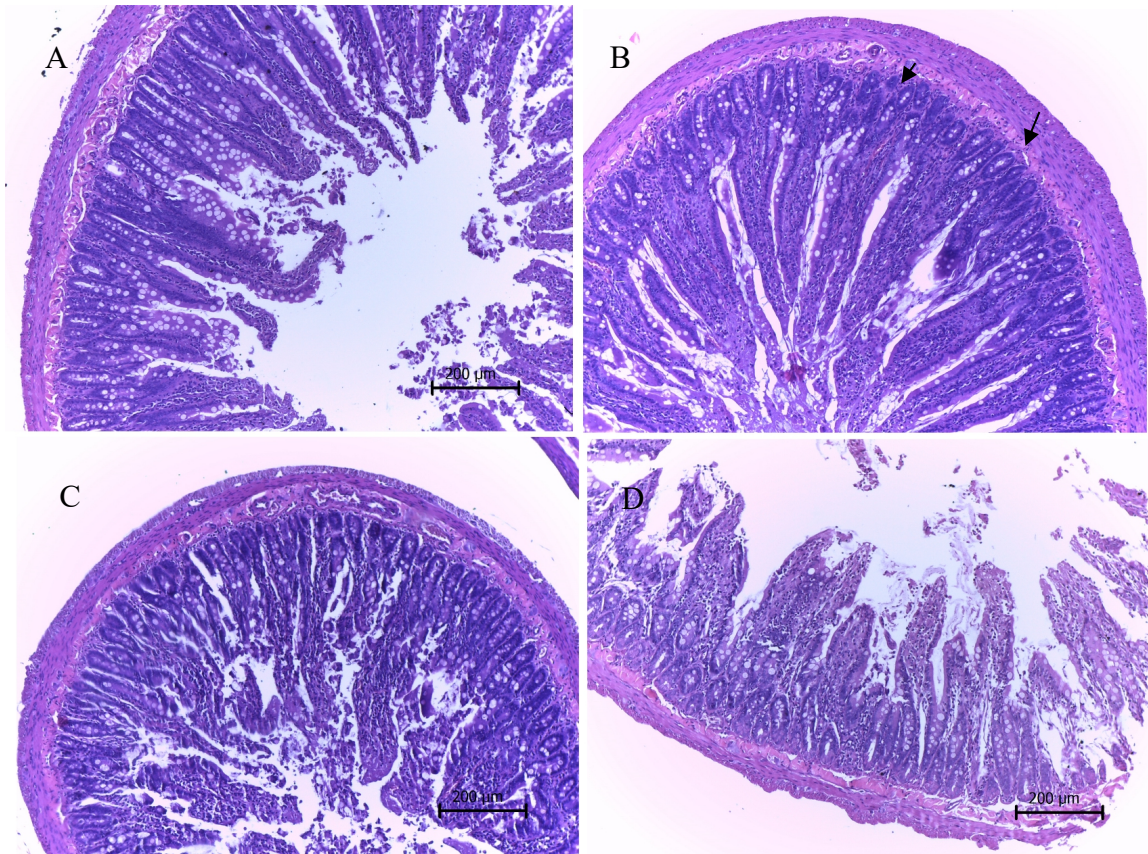


Figura 13: Fusão das vilosidade intestinais. Os animais receberam por gavagem água (500µl), gel de goma guar a 5% (500µl) e gel de galactomana de *L. leucocephala* a 5% (500µl). Na figura B as setas mostram a fusão de vilosidades intestinais. (A) Controle; (B) Obeso; (C) Goma Guar; (D) galactomanana de *L. leucocephala*. (Coloração H-E; ampliação original $\times 40$).



Fig

ura 14: Mitose das criptas de Lieberkühn . Os animais receberam por gavagem água (500µl), gel de goma guar a 5% (500µl) e gel de galactomana de *L. leucocephala* a 5% (500µl). Na figura B, as setas mostram a mitose das criptas de Lieberkühn. (A) Controle; (B) Obeso; (C) Goma Guar; (D) galactomanana de *L. leucocephala*. (Coloração H-E; ampliação original $\times 100$).

6 DISCUSSÃO

Alternativas terapêuticas não-invasivas para a obesidade têm sido buscadas com a finalidade de garantir a composição corporal saudável e tratar co-morbidades associadas (SOLAS, et al., 2016). O interesse em galactomananas de sementes de Leguminosae tem crescido devido às suas propriedades que variam entre as espécies e são determinadas pela relação manose:galactose da cadeia (DOS SANTOS et al., 2015).

A razão M/G associada ao equilíbrio e tamanho da cadeia, o tipo de ligação e a distribuição da galactose, determina a hidrossolubilidade das gomas (MIRHOSSEINI; AMID, 2012; LIYANAGE et al., 2015). No presente estudo, a razão man:gal da galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit encontrada foi de 1.5:1, corroboram com Buckeridge; Dietrich; De Lima (2000), porém existem estudos que apresentam uma razão de 1.6:1 (man:gal) (LOMBARDI, 2003; BENTO et al., 2013).

Com relação à GG, neste estudo essa razão M/G foi inferior ao demonstrado anteriormente (MURWAN; ABDELWAHAB; SULFA, 2012; WU et al., 2012) que encontraram uma relação de 2:1 da goma guar. Os valores percentuais de manose e galactose da GL, diferem dos apresentados por Nwokocha & Williams (2012) e Rahim et al. (2018) em que a quantidade de manose e galactose foram 57% e 43% e 51,1% e 50,4%, respectivamente. As diferenças percentuais de manose e galactose, que refletem na razão man:gal, são variam de acordo com a espécie, o clima, maturação das sementes, condições de cultivo e os métodos de extração e purificação (PRAJAPATI et al., 2013).

Com relação à viscosidade aparente, observou-se em ambas as galactomananas uma diminuição da espessura das amostras através da diminuição da viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, tal característica é comum de fluidos viscosos que apresentam comportamento pseudoplástico. Alguns estudos que avaliaram parâmetros reológicos de galactomananos leguminosos demonstraram característica semelhante (NWOKOCHA; WILLIAMS, 2012; BURITI et al., 2014). Segundo Grundy et al (2016) a taxa de cisalhamento ou deformação, traduz o peristaltismo intestinal envolvido na mistura do bolo alimentar e que tem consequências na digestão e absorção de nutrientes. No TGI a alta viscosidade, provocado pelo consumo de fibras solúveis, por exemplo, galactomananas, interfere na associação do quimo com enzimas digestivas, no esvaziamento gástrico e trânsito intestinal resultando em melhora da glicemia pós-prandial e diminuição do colesterol plasmático em jejum (MULLER; CANFORAE; BLAAK, 2018).

Na tentativa de reproduzir os hábitos alimentares humanos, foi utilizado o modelo experimental de indução da obesidade pela ingestão de sacarose. Dessa forma, o protocolo com utilização da solução de sacarose a 30%, foi adaptado para utilização do dissacarídeo pela alimentação, chegando-se à concentração de 14% de sacarose na dieta elaborada. Esse dissacarídeo é constituído de uma molécula de glicose ligada a uma de frutose por ligação glicosídica do tipo α 1-4 (TAPPY et al., 2010). No processo de digestão, essas moléculas seguem vias metabólicas distintas, sendo a frutose o principal contribuinte no desenvolvimento de distúrbios metabólicos relacionados à sacarose (WONG et al., 2016).

O consumo de sacarose por um período de 14 semanas não promoveu um aumento de peso significativo nos animais, bem como não alterou o índice de Lee, que apesar de utilizado para cálculo da massa corporal, não é eficaz em estudo de obesidade induzida por dieta (SANGES et al., 2016). Porém, o aumento significativo do percentual de adiposidade do grupo OB e as alterações metabólicas apresentadas, permitem a classificação desses animais como fenótipo peso normal metabolicamente obesos. Cao et al. (2012) afirmaram que, de certa forma, as características desse fenótipo são semelhantes no humano e no rato. Durante o experimento, esses autores concluíram que somente após 20 semanas o ganho de peso provocado pela sacarose torna-se significativo.

Contudo, a forma de apresentação do açúcar da dieta tem papel preponderante nas alterações em função do tempo de consumo, já que quando é ofertada a solução de sacarose a 30%, é possível observar esse aumento ponderal após duas semanas (MALAFAIA et al., 2013), isso se deve a menor saciedade promovida pelas bebidas açucaradas, em comparação com alimentos sólidos, que leva a ingestão em maior quantidade e consequente ganho de peso (SHELUDIAKOVA et al., 2011; KENDIG et al., 2013; MCCLUSKEY et al., 2020).

O presente estudo demonstrou que o tratamento com GL levou ao ganho de peso correspondente ao do controle negativo. Os estudos utilizando essa fonte de galactomanana em ensaios in vivo são escassos, não tendo sido encontrados outros estudos que avaliem as propriedades dessa galactomanana na obesidade, além do nosso grupo de pesquisa, cujo efeito no peso corporal foi relatado de forma semelhante em animais alimentados com dieta hiperlipídica (VIANA, 2017). O peso corporal e o consumo alimentar parecem estar associados quando se trata das fibras alimentares, já que estas exigem mastigação mais duradoura, aumentam a capacidade de ligação de água e viscosidade do bolo alimentar,

levando à saciedade e menor ganho de peso pelo retardo do esvaziamento gástrico (WANDERS et al., 2013; TAN et al., 2017).

Entretanto, neste estudo os efeitos do consumo da GL e GG não parecem estar relacionados somente a promoção da saciedade, visto que apesar dos animais tratados com GL apresentarem peso corporal semelhante ao controle negativo, mas o consumo alimentar e a eficiência energética foram semelhantes ao grupo obeso, enquanto que a goma guar manteve o peso igual ao obeso, mas consumiram significativamente menos que os demais na 14ª semana. É provável que exista uma associação entre a viscosidade, fermentação e saciedade pela liberação de hormônios dependente do tipo de fibra (SCHROEDER; MARQUART; GALLAHER, 2013).

Segundo Weitkunat et al. (2017) a goma guar e outras fibras alimentares solúveis, não garantem melhoras nos parâmetros da obesidade induzida por dieta apenas pela sua fermentação. Os verdadeiros inibidores do ganho de peso seriam os ácidos graxos de cadeia curta resultantes da fermentação das fibras. Visto que o propionato é um precursor essencial da gliconeogênese intestinal e inibidor da lipogênese hepática; e o acetato, estimulador do gasto energético pela ativação da AMPK hepática e muscular, além de induzir a formação de adipócitos beges.

Através do gráfico de área sob a curva (AUC) do consumo médio, é possível observar que os animais alimentados com dieta de sacarose consumiram menos que o grupo controle, corroborando com outros estudos (NASCIMENTO et al., 2008; NETO ANGÉLOCO et al., 2012; TREESUKOSOL; LIANG; MORAN, 2015). Diversos fatores podem ter contribuído para este resultado, entre eles a presença de carboidrato simples na dieta, que estimula a saciedade por retardar o esvaziamento gástrico e aumentar a secreção de leptina (SANTOS, 2018). Os receptores gustativos do sabor doce quando expostos a alto nível dietético de sacarose, respondem de forma positiva, gerando uma hipersensibilidade que diminui o consumo da dieta. Além disso, o consumo alimentar e a fome também sofrem influência dos níveis de glicose e frutose pós-prandial, liberadas na digestão da sacarose (TOGO et al., 2019).

A dieta de sacarose provoca distúrbios endócrinos e metabólicos através da deposição de tecido adiposo na região abdominal, aumentando a síntese hepática de triglicerídeos de glicose que serão transportados na forma de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) no sangue (JANKIEWICZ et al., 2015; GUSTAFSON et al., 2015). A

metabolização da glicose e frutose no fígado segue vias distintas, havendo uma maior disponibilidade de frutose para conversão em gordura pelo processo lipogênese de novo, que aumenta a liberação de triglicerídeos (QI; TESTER, 2019).

A frutose ativa sistemas de sinalização que aumentam a lipogênese, além de fornecer metabólitos que servem de substrato para formação de ácidos graxos e triglicerídeos, induzindo a esteatose hepática (HANNOU et al., 2018). Evidências sugerem que o efeito deletério da frutose no fígado pode estar relacionado também ao favorecimento de certas espécies de bactérias intestinais (disbiose), aumento da permeabilidade intestinal e endotoxemia de baixo grau. O aumento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), entre eles o LPS, instaura um quadro inflamatório com maior expressão de TLR-4 e CD14, infiltração de células imunes na mucosa e aumento do fator de transcrição fator nuclear kappa (NF- κ B), TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-1 β (CARLSON et al., 2019).

Como consequência, no intestino a produção da mucina e a expressão das proteínas das junções apertadas é afetada e a permeabilidade intestinal é maior, levando a endotoxemia (LAMBERTZ et al., 2017; SICARD et al., 2017; CHELAKKOT et al., 2018;). No fígado, a endotoxemia estimula a expressão de TNF- α pelos macrófagos e contribui para a progressão da esteatohepatite não alcoólica (SHANAB et al., 2011; KIRPICH; PARAJULI; MCCLAIN, 2015; CECCARELLI et al., 2015). Tanto o aumento dos lipídeos hepáticos quanto o dano epitelial intestinal apresentados no grupo OB, sugerem a associação da dieta a tais mecanismos.

Dietas hiperlipídica tem suas implicações a nível intestinal bem elucidadas, porém se tratando de obesidade induzida por dieta não gordurosa e alterações epiteliais intestinais, os mecanismos não estão bem estabelecidos. Nagpal et al. (2018) sugerem que em obesos há um aumento na permeabilidade intestinal independentemente do tipo de dieta, mas relacionada a disbiose, que reduz a expressão de proteínas da junção estanque (occludina e Zo1) e os genes de síntese de mucina (Muc2 e Muc6), permitindo a infiltração da mucosa, inflamação de baixo grau e anormalidades na renovação celular.

Alterações intestinais presentes no grupo OB, como a mitose das criptas, encurtamento e fusão das vilosidades e angiogênese demonstram uma tentativa de recuperação do epitélio. A mitose nas criptas de Lieberkühn ocorre continuamente para compensar a perda de células das vilosidades. Paralelo a isso, para encobrir toda a mucosa basal exposta, as células epiteliais são achatadas e o núcleo das vilosidades é contraído,

ocasionado a fusão das vilosidades adjacentes (WILLIANS et al., 2015). Para melhorar o fornecimento de nutrientes e oxigênio à mucosa excessivamente proliferativa ocorre a angiogênese (SHAW; GOHIL; BASSON, 2012).

Os depósitos de gordura avaliados nesta pesquisa, constituem o tecido adiposo visceral, onde genes ligados a lipogênese, lipólise e oxidação de ácidos graxos estão mais expressos (SALVIANO, 2017) e seu aumento, em tamanho e quantidade, resulta da maior necessidade de armazenar os lipídeos disponíveis (PINHEIRO, 2018). Alguns estudos relatam uma adiposidade significativamente maior em animais obesos, além do aumento de triglicerídeos séricos (BOQUE et al., 2009; BRASILINO ET AL., 2013; MATIAS et al., 2018).

O aumento da gordura visceral é associado à resistência à insulina e outras complicações relacionadas à obesidade, sendo esse tecido mais resistente a ação antilipolítica da insulina (PATEL; ABATE, 2013). Sua deposição aumenta quando o tecido adiposo subcutâneo atinge o limiar de expansão, levando ao armazenamento dos lipídeos no fígado, músculo esquelético, locais pericárdicos e viscerais, com consequência no aumento sérico do TG (LONGO et al., 2019). Ao ser metabolizada, a sacarose estimula o aumento da acetil-CoA hepática e leva a maior produção de TG endógeno e a menor remoção do TG do plasma (DÍAZ-AGUILA et al., 2016). O aumento dos triglicerídeos aumenta a disponibilidade de AGL, que leva à resistência à insulina e disfunção das células β (BURGUEIRO et al., 2017). Dessa forma, o aumento dos triglicerídeos e hiperglicemia do grupo OB, levou a resistência à insulina, confirmada pelo aumento do índice TyG.

A RI e deposição de gordura no fígado estimulam a β -oxidação mitocondrial de ácidos graxos e cetogênese, levando a peroxidação lipídica e excesso de formação de espécies radicais de oxigênio (EROs) resultando no estresse oxidativo (LIMA et al., 2016), avaliado neste estudo pela determinação da peroxidação lipídica pela reação colorimétrica de malondialdeído (MDA). Semelhante ao demonstrado nesta pesquisa, Matsuda & Shimomura (2013) observaram um aumento de MDA em animais que consumiram sacarose. O estresse oxidativo é ocasionado por um desequilíbrio entre mecanismos antioxidantes e oxidantes. A redução das enzimas antioxidantes, aumenta a formação de EROs e reduz a adiponectina, uma proteína anti-diabética e antiaterosclerótica.

Essa proteína atua na polarização de macrófagos do estado inflamatório de M1 para o estado de anti-inflamatório M2 no tecido adiposo, e a sua diminuição está relacionada

ao aumento dos TG e LDL oxidada na circulação sanguínea e a esteatose (OLIVEIRA et al., 2014; MAŠEK et al., 2017; BODUR et al., 2019), no entanto a adiponectina não foi avaliada nesta pesquisa. Por outro lado, o consumo de fibras solúveis pode reduzir a peroxidação lipídica e o MDA, como demonstrado por Anwar, Desai, Mandlik (2009) em ratos diabéticos que consumiram galactomanana de feno-grego.

Ambas as galactomananas demonstraram uma tendência de inibição do aumento da adiposidade, reduzindo a gordura gonadal, e impedindo o aumento da gordura mesentérica. Similar resultado já foi demonstrado anteriormente em nosso grupo de pesquisa, em animais alimentados com dieta hiperlipídica (VIANA, 2017). Hadri et al. (2015) ao estudarem o efeito da goma guar administrada no período pré-prandial em camundongos, observaram que este políssacarídeo controlou o aumento da adiposidade corporal. Isso pode estar relacionado à alta viscosidade da goma guar que gera uma ação mecânica e diminui o trânsito intestinal levando a sinalização associada no controle da homeostase energética; ou pelo bloqueio da disponibilidade de nutrientes para a absorção no intestino por meio da sua capacidade emulsificante (SANTAS et al., 2012). Brockman, Chen, Gallaher (2014) mostraram que a ingestão de goma guar reduz adiposidade através do aumento da excreção de lipídeos nas fezes, ocasionada pela maior massa bacteriana fecal ligada à fermentação da fibra viscosa. Tais propriedades podem ser associadas aos benefícios semelhantes provocados pela galactomanana de *L. leucocephala*.

O retardo do trânsito gerado pelas fibras solúveis viscosas interfere na deposição de gorduras também por dificultar a difusão da glicose no intestino e absorção pós-prandial, que ao reduzir a resposta glicêmica, reduz também à oxidação de ácidos graxos (ISLAM et al., 2012). Fak et al. (2015) afirmam que a viscosidade da goma guar dificulta a emulsificação lipídica, o que leva a redução dos níveis séricos de colesterol e TG.

No intestino delgado a reabsorção de água torna o gel viscoso, formado pela fibra, mais concentrado e impede a reabsorção da bile, diminui o colesterol sérico (GHAFFARZADEGAN et al., 2016). Isso faz com que as células hepáticas, de forma compensatória, estimulem a expressão do receptor de LDL e clearance do colesterol para formar mais ácidos biliares. Dessa forma, o LDL-c e o colesterol total séricos diminuem sem alterar o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (MCRORIE JR; MCKEOWN, 2017). Entretanto, esse mecanismo compensatório leva ao aumento do colesterol hepático nos animais tratados com goma guar, com uma provável relação entre a modulação da microbiota

e o aumento de ácido biliar nas células hepáticas (JANSSEN et al., 2017; SHTRIKER et al., 2018). Somado a isso, o aumento da produção de AGCCs que servem de substrato para lipogênese hepática e biossíntese de colesterol também tem sua contribuição no aumento do colesterol hepático (WAN SAUDI; SJÖBLOM, 2017).

Nossos resultados corroboram com Saeed et al. (2012), quando realizada a suplementação com a galactomanana por 28 dias, e com Mosa-Al-Reza, Sadat, Marziyeh (2011) em ratos hiperlipidêmicos tratados por 12 semanas. Os efeitos hipolipidêmicos da galactomanana de leucena, utilizando outras partes da planta já existem (TALUBMOOK; BUDDHAKALA, 2018). Porém, quando se trata dessa propriedade pela galactomanana presente no endosperma de suas sementes, apenas Viana (2017) já avaliou. Esta demonstrou uma redução significativa do TG em comparação ao controle, também do colesterol, associando a tendência inibitória do acúmulo de gordura.

Vieira et al. (2018) relataram que a galactomanana de *Adenanthera pavonina* L. possui efeito semelhante de redução do TG por reduzir a glicemia e a consequente a liberação da insulina, que acarreta em menor síntese de triglicerídeos. Os autores relacionaram a melhora da glicemia ao aumento da viscosidade intestinal causada pela galactomanana. Saeed et al. (2012) demonstraram uma evidente melhora na glicose sérica de ratos que receberam 20% de goma guar, e também associaram esses benefícios à viscosidade. A viscosidade, que é determinada pela razão man:gal, dificulta a absorção de monossacarídeos e dissacarídeos, diminuindo a superfície de contato entre o bolo alimentar e a mucosa intestinal. Por outro lado, o atraso na absorção dos nutrientes pode levá-los ao íleo distal, onde as células L da mucosa são estimuladas a liberar o peptídeo semelhante ao glucagon -1 no sangue (GLP-1). Esse hormônio diminui o apetite, aumenta o crescimento das células beta pancreáticas, aumenta a sensibilidade da insulina e diminui a produção de glucagon (MCRORIE JR; MCKEOWN, 2017). Isso pode ser associado à tendência de redução da hiperglicemia e do índice TyG promovida por GG e GL.

Os benefícios das fibras solúveis a nível intestinal são muitos mais amplos, como podemos observar neste estudo, houve uma tendência de preservação do epitélio nos grupos GG e GL. Apesar das amostras não apresentarem qualidade desejada, devido a erros na execução do protocolo que culminaram em degradação das mesmas, foi possível distinguir as alterações decorrentes de processos inflamatórios, das alterações post-mortem.

Hino et al. (2012) e Hino et al. (2013) afirmam que a ingestão de fibra estimula a renovação do epitélio, proliferação de células caliciformes e consequentemente a liberação de mucina intestinal. A secreção de mucina ocorre de forma proporcional à viscosidade ou ao volume de sedimentação na água (uma representação numérica das propriedades de formação de massa) das fibras (MURRAY et al., 2018).

Ito et al. (2009) ao utilizarem diversas fontes de fibras, entre elas a goma guar, demonstraram uma relação entre a viscosidade e a maior quantidade de células caliciformes, vinculando-a ao aumento da pressão intraluminal causado pela resistência da digesta viscosa aos movimentos peristálticos, o que estimularia a diferenciação de células imaturas de criptas “predestinadas” como células caliciformes. Por outro lado, a fibra afeta o epitélio intestinal também pela liberação pós-prandial de peptídeo semelhante ao glucagon 2 (GLP-2), um peptídeo que participa do gerenciamento da proliferação celular na cripta, inibi a apoptose de enterócitos, estimula o crescimento da mucosa e melhora a funções de barreira da mucosa (RUSSO et al., 2012).

Os principais produtos da fermentação das fibras, os AGCCs são tidos como promotores da saúde intestinal pela redução do pH que permite o equilíbrio do microbioma, além de manterem a integridade da barreira intestinal por meio da ativação do AMPK que reduz a permeabilidade das junções estreitas e induzem a síntese e secreção de mucina pelas células intestinais (CAI et al., 2019).

7 CONCLUSÃO

Neste estudo a galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit não alterou o consumo alimentar, mas inibiu o aumento da adiposidade, impedindo o acúmulo de gordura gonadal e mesentérica, que contribuiu para a tendência de menor ganho de peso corporal dos animais. Esta galactomanana impediu ainda, o aumento da glicemia, triglicerídeos e colesterol séricos e hepáticos, prevenindo o estresse oxidativo e a resistência à insulina. No intestino delgado, apesar a marcante autólise das amostras, observou-se que o consumo de galactomanana apresentou um caráter protetor da mucosa intestinal. Dessa forma a galactomanana de *L. leucocephala* (Lam.) de Wit demonstrou sua eficácia no controle do desenvolvimento da obesidade e comorbidades associadas provocadas pelo consumo frequente de sacarose.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, L. A.; SALAMEH, P.; MANSOUR, Z.; NASSER, Z.; ELIAS, E.; GODIN, I. Development and initial validation of a brief scale for assessing psychological distress in obese adults. **Clinical epidemiology and global health**, v. 4, n. 1, p. 16-22, 2016.
- ADAM, C. L.; WILLIAMS, P. A.; DALBY, M. J.; GARDEN, K.; THOMSON, L. M.; RICHARDSON, A. J.; GRATZ, S. W.; ROSS, A. W. Different types of soluble fermentable dietary fibre decrease food intake, body weight gain and adiposity in young adult male rats. **Nutrition & metabolism**, v. 11, n. 1, p. 36, 2014.
- AL-ASSAL, K.; MARTINEZ, A. C.; TORRINHAS, R. S.; CARDINELLI, C.; WAITZBERG, D. Gut microbiota and obesity. **Clinical Nutrition Experimental**, v. 20, p. 60-64, 2018.
- AL-DOMI, H. A.; FAQIH, A.; JARADAT, Z.; ANFAL, A. D.; JARADAT, S.; AMARNEH, B. Physical activity, sedentary behaviors and dietary patterns as risk factors of obesity among Jordanian schoolchildren. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 189-194, 2019.
- ANDRADE, V. L. Â.; REGAZZONI, L. A. D. A.; MOURA, M.; ANJOS, E. M. S. D.; OLIVEIRA, K. A. D.; PEREIRA, M. V. R.; ...; ISKANDAR, M. Obesidade e microbiota intestinal. **RevMed Rede Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 583-589, 2015.
- ANWAR, S.; DESAI, S.; MANDLIK, R. Exploring antidiabetic mechanisms of action of galactomannan: A carbohydrate isolated from fenugreek seeds. **Journal of complementary and integrative medicine**, v. 6, n. 1, 2009.
- AOYAMA, E. A.; MACEDO, W. D. L. R.; SOUSA, J. G.; FREITAS, M. M.; LEMOS, L. R. Genetics and the environment as major risk factors for obesity. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 1, n. 2, p. 477-484, 2018.
- ARBEX, P. M.; DE CASTRO MOREIRA, M. E.; TOLEDO, R. C. L.; DE MORAIS CARDOSO, L.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M.; DOS ANJOS BENJAMIN, L.; ...; MARTINO, H. S. D. Extruded sorghum flour (*Sorghum bicolor* L.) modulate adiposity and inflammation in high fat diet-induced obese rats. *Journal of functional foods*, v. 42, p. 346-355, 2018.
- ARD, J. D.; MILLER, G.; KAHAN, S. Nutrition interventions for obesity. **Medical Clinics**, v. 100, n. 6, p. 1341-1356, 2016.
- BAQAI, N.; WILDING, J. P. H. Pathophysiology and aetiology of obesity. **Medicine**, v. 43, n. 2, p. 73-76, 2015.
- BARAZZONI, R.; CAPPELLARI, G. G.; RAGNI, M.; NISOLI, E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eating and weight disorders-studies on anorexia, bulimia and obesity*, v. 23, n. 2, p. 149-157, 2018.

- BARBIERI, A. F.; MELLO, R. A. As causas da obesidade: uma análise sob a perspectiva materialista histórica. **Conexões**, v. 10, n. 1, p. 121-141, 2012.
- BELAHCEN, R. Nutrition transition and food sustainability. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 73, n. 3, p. 385-388, 2014.
- BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C. Dietary fiber: adequate intake and health effects of metabolism. **Brazilian archives of endocrinology and metabolism**. Vol. 57, N. 6 (ago 2013), p. 397-405, 2013.
- BJELANOVIC, J.; VELICKI, R.; POPOVIC, M.; BJELICA, A.; JEVTIC, M. Prevalence and some risk factors of childhood obesity. **Progress in Nutrition**, v. 19, n. 2, p. 138-145, 2017.
- BODUR, A.; İNCE, İ.; KAHRAMAN, C.; ABIDIN, İ.; AYDIN-ABIDIN, S.; ALVER, A. Effect of a high sucrose and high fat diet in BDNF (+/-) mice on oxidative stress markers in adipose tissues. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 665, p. 46-56, 2019.
- BOQUE, N.; CAMPIÓN, J.; PATERNAIN, L.; GARCÍA-DÍAZ, D. F.; GALARRAGA, M., PORTILLO, M. P.; ... & MARTÍNEZ, J. A. Influence of dietary macronutrient composition on adiposity and cellularity of different fat depots in Wistar rats. **Journal of physiology and biochemistry**, v. 65, n. 4, p. 387-395, 2009.
- BOULANGÉ, C. L.; NEVES, A. L.; CHILLOUX, J.; NICHOLSON, J. K.; DUMAS, M. E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome medicine**, v. 8, n. 1, p. 42, 2016.
- BRAHE, L. K.; ASTRUP, A.; LARSEN, L. H. Can we prevent obesity-related metabolic diseases by dietary modulation of the gut microbiota? **Advances in nutrition**, v. 7, n. 1, p. 90-101, 2016.
- BRAHE, L. K.; ASTRUP, A.; LARSEN, L. H. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases?. **Obesityreviews**, v. 14, n. 12, p. 950-959, 2013.
- BRANCA, J. J. V; GULISANO, M.; NICOLETTI, C. Intestinal epithelial barrier functions in ageing. *Ageing research reviews*, p. 100938, 2019.
- BRASILINO, M. S.; PEREIRA, A. A. F.; ZEPPONI, K. M. C.; NETO, A. H. C.; DE CARVALHO, A. A. F.; NAKAMUNE, A. C. D. M. S. Yerba Mate Minimizes Lipid Profile Alterations Promoted by High Consumption of Sucrose. **Archives of Health Investigation**, v. 2, n. 5, 2013.
- BROCKMAN, D. A.; CHEN, X.; GALLAHER, D. D. High-viscosity dietary fibers reduce adiposity and decrease hepatic steatosis in rats fed a high-fat diet. **The Journal of nutrition**, v. 144, n. 9, p. 1415-1422, 2014.

- BURGEIRO, A.; CERQUEIRA, M.; VARELA-RODRÍGUEZ, B.; NUNES, S.; NETO, P.; PEREIRA, F.; ...; CARVALHO, E. Glucose and lipids metabolism in a rat model of prediabetes induced by a high-sucrose diet. **Nutrients**, v. 9, n. 6, p. 638, 2017.
- BURITI, F. C.; FREITAS, S. C.; EGITO, A. S.; DOS SANTOS, K. M. Effects of tropical fruit pulps and partially hydrolysed galactomannan from *Caesalpinia pulcherrima* seeds on the dietary fibre content, probiotic viability, texture and sensory features of goat dairy beverages. **LWT-Food Science and Technology**, v. 59, n. 1, p. 196-203, 2014.
- CAI, Y.; FOLKERTS, J.; FOLKERTS, G.; MAURER, M.; BRABER, S. Microbiota-dependent and-independent effects of dietary fibre on human health. *British journal of pharmacology*, 2019.
- CAO, L.; LIU, X.; CAO, H.; LV, Q.; TONG, N. Modified high-sucrose diet-induced abdominally obese and normal-weight rats developed high plasma free fatty acid and insulin resistance. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2012, 2012.
- CARBERT, N. S.; BRUSSONI, M.; GELLER, J.; MÂSSE, L. C. Moderating effects of family environment on overweight/obese adolescents' dietary behaviours. **Appetite**, v. 134, p. 69-77, 2019.
- CARLSON, J. L., ERICKSON, J. M., LLOYD, B. B., & SLAVIN, J. L. Health effects and sources of prebiotic dietary fiber. **Current developments in nutrition**, v. 2, n. 3, p. nzy005, 2018.
- CAVALCANTE-SILVA, L. H.; GALVÃO, J. G.; SILVA, J. S. D. F. D.; SALES-NETO, J. M. D.; RODRIGUES-MASCARENHAS, S. Obesity-driven gut microbiota inflammatory pathway to metabolic syndrome. **Frontiers in physiology**, v. 6, p. 341, 2015.
- CECCARELLI, S., Panera, N., Mina, M., Gnani, D., De Stefanis, C., Crudele, A., ... & Stronati, L. LPS-induced TNF- α factor mediates pro-inflammatory and pro-fibrogenic pattern in non-alcoholic fatty liver disease. **Oncotarget**, v. 6, n. 39, p. 41434, 2015.
- CERDÓ, T.; GARCÍA-SANTOS, J. A.; G BERMÚDEZ, M.; CAMPOY, C. The role of probiotics and prebiotics in the prevention and treatment of obesity. *Nutrients*, v. 11, n. 3, p. 635, 2019.
- CHAKRABORTI, C. K. New-found link between microbiota and obesity. **World journal of gastrointestinal pathophysiology**, v. 6, n. 4, p. 110, 2015.
- CHAWLA, R. P. G. R.; PATIL, G. R. Soluble dietary fiber. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 9, n. 2, p. 178-196, 2010.
- CHOOI Y. C.; DING C.; MAGKOS F. The epidemiology of obesity. **Metabolism: Clinical and Experimental**, 92, pp. 6-10, 2019.

CHOURDAKIS, M. Obesity: Assessment and prevention: Module 23.2 from Topic 23 “Nutrition in obesity”. **Clinical Nutrition ESPEN**, 2020.

CHOWTIVANNAKUL, P.; SRICHAIKUL, B.; TALUBMOOK, C. Antidiabetic and antioxidant activities of seed extract from *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit. **Agriculture and Natural Resources**, v. 50, n. 5, p. 357-361, 2016.

CHU, D. T.; NGUYET, N. T. M.; NGA, V. T.; LIEN, N. V. T.; VO, D. D.; LIEN, N.; ...; VAN TO, T. An update on obesity: Mental consequences and psychological interventions. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 1, p. 155-160, 2019.

CIFRE, M.; PALOU, A.; OLIVER, P. Cognitive impairment in metabolically-obese, normal-weight rats: identification of early biomarkers in peripheral blood mononuclear cells. **Molecular neurodegeneration**, v. 13, n. 1, p. 14, 2018.

CONTERNO, L.; FAVA, F.; VIOLA, R.; TUOHY, K. M. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? **Genes & nutrition**, v. 6, n. 3, p. 241, 2011.

CORDEIRO, A.; COSTA, R.; ANDRADE, N.; SILVA, C.; CANABRAVA, N.; PENA, M. J.; ...; RAMALHO, A. Does adipose tissue inflammation drive the development of non-alcoholic fatty liver disease in obesity?. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2020.

CORELLA, D.; COLTELL, O. Genetic Basis of Obesity. *Encyclopedia of Endocrine Diseases* (Second Edition).v 1, 2019, p 346-352.

CRUZ, B. P. A.; ROSS, S. D.; SILVA, N. C. Há diferença entre homens e mulheres na escolha por alimentos de alta densidade calórica em um contexto de restrição orçamentária?. **Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa**, v. 1, n. 2, 2017.

CUREAU, F. V.; SPARRENBERGER, K.; BLOCH, K. V.; EKELUND, U.; SCHAAN, B. D. Associations of multiple unhealthy lifestyle behaviors with overweight/obesity and abdominal obesity among Brazilian adolescents: A country-wide survey. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 28, n. 7, p. 765-774, 2018.

DAI, F. J.; CHAI, C. F. Classification and regulatory perspectives of dietary fiber. *Journal of Food and Drug Analysis*. v. 25, n. 1, p 37-42, 2017.

DAÏËN, C. I.; PINGET, G. V.; TAN, J. K.; MACIA, L. Detrimental impact of microbiota-accessible carbohydrate-deprived diet on gut and immune homeostasis: an overview. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 548, 2017.

DARTOIS, A.; SINGH, J.; KAUR, L.; SINGH, H. Influence of guar gum on the in vitro starch digestibility—rheological and microstructural characteristics. **Food Biophysics**, v. 5, n. 3, p. 149-160, 2010.

DAYAN, P. H.; SFORZO, G. A.; BOISSEAU, N.; PEREIRA-LANCHI, L. O., LANCHI JR, A. H. A New Clinical Perspective: Treating Obesity with Nutritional Coaching v. Energy-restricted Diets. **Nutrition**, 2018.

DE ARRUDA, A. M. V.; FERNANDES, R. T. V.; DA SILVA, J. M.; LOPES, D. C. Avaliação morfo-histológica da mucosa intestinal de coelhos alimentados com diferentes níveis e fontes de fibra. **Revista Caatinga**, v. 21, n. 2, p. 1-11, 2008.

DE HEREDIA, F. P.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Obesity, inflammation and the immune system. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 71, n. 2, p. 332-338, 2012.

DE JESUS COSTA, A. M.; DUARTE, S. F. P. Principais Medicamentos Utilizados no tratamento da Obesidade e Vias de Ação: Uma Revisão Sistemática. **ID ON LINE REVISTA MULTIDISCIPLINAR E DE PSICOLOGIA**, v. 11, n. 35, p. 199-209, 2017.

DE JONG, J. W.; VANDERSCHUREN, L. J. M. J; ADAN, R. A. H. The mesolimbic system and eating addiction: what sugar does and does not do. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, v. 9, p. 118-125, 2016.

DELZENNE, N. M.; NEYRINCK, A. M.; BÄCKHED, F.; CANI, P. D. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 11, p. 639, 2011.

DEN BESTEN, G.; VAN EUNEN, K.; GROEN, A. K.; VENEMA, K.; REIJNGOUD, D. J.; BAKKER, B. M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **Journal of lipid research**, v. 54, n. 9, p. 2325-2340, 2013.

DEN BESTEN, G.; HAVINGA, R.; BLEEKER, A.; RAO, S.; GERDING, A.; VAN EUNEN, K.; GROEN, A. K.; REIJNGOUD, D. J; BAKKER, B. M. The short-chain fatty acid uptake fluxes by mice on a guar gum supplemented diet associate with amelioration of major biomarkers of the metabolic syndrome. **PloSone**, v. 9, n. 9, p. e107392, 2014.

DHINGRA, D. et al. Dietary fibre in foods: a review. **Journal of food science and technology**, v. 49, n. 3, p. 255-266, 2012.

DIAMANT, M.; BLAAK, E. E.; DE VOS, W. M. Do nutrient–gut–microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes?. **Obesity reviews**, v. 12, n. 4, p. 272-281, 2011.

DÍAZ-AGUILA, Y.; CASTELÁN, F.; CUEVAS, E.; ZAMBRANO, E.; MARTÍNEZ-GÓMEZ, M.; MUÑOZ, A.; ...; NICOLÁS-TOLEDO, L. Consumption of sucrose from infancy increases the visceral fat accumulation, concentration of triglycerides, insulin and

leptin, and generates abnormalities in the adrenal gland. **Anatomical science international**, v. 91, n. 2, p. 151-162, 2016.

DU, T.; YU, X.; ZHANG, J.; SUN, X. Lipid accumulation product and visceral adiposity index are effective markers for identifying the metabolically obese normal-weight phenotype. **Acta diabetologica**, v. 52, n. 5, p. 855-863, 2015.

EL ANSARI, W.; ADETUNJI, H.; OSKROCHI, R. Food and mental health: relationship between food and perceived stress and depressive symptoms among university students in the United Kingdom. **Central European journal of public health**, v. 22, n. 2, p. 90, 2014.

ENES, P.; PÉREZ-JIMÉNEZ, A.; PERES, H.; COUTO, A.; POUSÃO-FERREIRA, P.; OLIVA-TELES, A. Oxidative status and gut morphology of white sea bream, *Diplodus sargus* fed soluble non-starch polysaccharide supplemented diets. **Aquaculture**, v. 358, p. 79-84, 2012.

ESKIN, N. A. M. Bioactive Gums. 2018.

FÅK, F.; JAKOBSDOTTIR, G.; KULCINSKAJA, E.; MARUNGRUANG, N.; MATZIOURIDOU, C.; NILSSON, U.; ...; NYMAN, M. 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**, v. 10, n. 5, p. e0127252, 2015.

FERNANDES, C. A., NAKASHIMA, T., SERRA, G. E., & DE FARMÁCIA, C. Novas contribuições ao estudo da galactomanana bruta extraída de sementes de *Senna spectabilis* DC. **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 23, p. 353-358, 2004.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; MADRIGAL-SANTILLÁN, E.; BAUTISTA, M.; ESQUIVEL-SOTO, J.; MORALES-GONZÁLEZ, Á.; ESQUIVEL-CHIRINO, C., ...; MORALES-GONZÁLEZ, J. A. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011.

FORSE, R. A.; BETANCOURT-GARCIA, M. M.; KISSEE, M. C. Epidemiology and discrimination in obesity. In: *The ASMBS textbook of bariatric surgery*. Springer, Cham, 2020. p. 3-14.

FREEDMAN, B. D.; LEE, E. J.; PARK, Y.; JAMESON, J. L. A dominant negative peroxisome proliferator-activated receptor- γ knock-in mouse exhibits features of the metabolic syndrome. *Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 17, p. 17118-17125, 2005.

FULLER, S.; BECK, E.; SALMAN, H.; TAPSELL, L. New horizons for the study of dietary fiber and health: a review. **Plant foods for human nutrition**, v. 71, n. 1, p. 1-12, 2016.

GADDE, K. M.; MARTIN, C. K.; BERTHOUD, H. R.; HEYMSFIELD, S. B. Obesity: pathophysiology and management. **Journal of the American College of cardiology**, v. 71, n. 1, p. 69-84, 2018.

- GAMAL-ELDEEN, A. M.; AMER, H.; HELMY, W. A.; RAGAB, H. M.; TALAAT, R. M. Antiproliferative and cancer-chemopreventive properties of sulfated glycosylated extract derived from *Leucaena leucocephala*. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 69, n. 6, p. 805, 2007.
- GANGARAPU, V.; YILDIZ, K.; İNCE, A. T.; BAYSAL, B. Role of gut microbiota: obesity and NAFLD. **Turk J Gastroenterol**, v. 25, n. 2, p. 133-40, 2014.
- GÉRARD, P. Gut microbiota and obesity. **Cellular and molecular life sciences**, v. 73, n. 1, p. 147-162, 2016.
- GHAFFARZADEGAN, T.; MARUNGRUANG, N.; FÂK, F.; NYMAN, M. Molecular properties of guar gum and pectin modify cecal bile acids, microbiota, and plasma lipopolysaccharide-binding protein in rats. **PLoS One**, v. 11, n. 6, p. e0157427, 2016.
- GHOSH, S. S.; WANG, J.; YANNIE, P. J.; GHOSH, S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. **Journal of the Endocrine Society**, v. 4, n. 2, p. bvz039, 2020.
- GOULART, F. R.; ADORIAM, T. J.; MOMBACH, P. I.; DA SILVA, L. P. Importância da fibra alimentar na nutrição de animais não ruminantes. **Revista de Ciência e Inovação**, v. 1, n. 1, 2016.
- GRANDONE, A.; DI SESSA, A.; UMANO, G. R.; TORALDO, R.; DEL GIUDICE, E. M. New treatment modalities for obesity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 32, n. 4, p. 535-549, 2018.
- GRUNDY, M. M. L.; EDWARDS, C. H.; MACKIE, A. R.; GIDLEY, M. J.; BUTTERWORTH, P. J.; ELLIS, P. R. Re-evaluation of the mechanisms of dietary fibre and implications for macronutrient bioaccessibility, digestion and postprandial metabolism. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 5, p. 816-833, 2016.
- GUSTAFSON, B.; HEDJAZIFAR, S.; GOGG, S.; HAMMARSTEDT, A.; SMITH, U. Insulin resistance and impaired adipogenesis. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 26, n. 4, p. 193-200, 2015.
- GUZMÁN-GERÓNIMO, R. I.; ALARCÓN-ZAVALA, T. M.; OLIART-ROS, R. M.; MEZA-ALVARADO, J. E.; HERRERA-MEZA, S.; CHÁVEZ-SERVIA, J. L. Blue maize extract improves blood pressure, lipid profiles, and adipose tissue in high-sucrose diet-induced metabolic syndrome in rats. **Journal of medicinal food**, v. 20, n. 2, p. 110-115, 2017.
- HAJIAN-TILAKI, K.; HEIDARI, B. Variations in the pattern and distribution of non-obese components of metabolic syndrome across different obesity phenotypes among Iranian adults' population. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2019.

- HAKIMI, M. I.; GOEMBIRA, F.; ILHAM, Z. Engine-compatible biodiesel from *Leucaena leucocephala* seed oil. **Journal of the Society of Automotive Engineers Malaysia**, v. 1, n. 2, p. 86-93, 2017.
- HANNOU, S. A.; HASLAM, D. E.; MCKEOWN, N. M.; HERMAN, M. A. Fructose metabolism and metabolic disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 2, p. 545-555, 2018.
- HARIRI, N.; THIBAUT, L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*, v. 23, n. 2, p. 270-299, 2010.
- HEBE BRAND, J.; HINNEY, A. Environmental and genetic risk factors in obesity. **Child and adolescent psychiatric clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 83-94, 2009.
- HEERMAN, W. J.; SOMMER, E. C.; SLAUGHTER, J. C.; SAMUELS, L. R.; MARTIN, N. C.; BARKIN, S. L. Predicting Early Emergence of Childhood Obesity in Underserved Preschoolers. **The Journal of Pediatrics**, 2019.
- HEINRICH, K. M.; GUREVICH, K. G.; ARKHANGELSKAIA, A. N.; KARAZHELYASKOV, O. P.; POSTON, W. S. Despite Low Obesity Rates, Body Mass Index Under-Estimated Obesity among Russian Police Officers When Compared to Body Fat Percentage. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 6, p. 1937, 2020.
- HINO, S. TAKEMURA, N.; SONOYAMA, K.; MORITA, A.; KAWAGISHI, H.; AOE, S.; MORITA, T. Small intestinal goblet cell proliferation induced by ingestion of soluble and insoluble dietary fiber is characterized by an increase in sialylated mucins in rats. **The Journal of nutrition**, v. 142, n. 8, p. 1429-1436, 2012.
- HINO, S.; SONOYAMA, K.; BITO, H.; KAWAGISHI, H.; AOE, S.; MORITA, T. Low-methoxyl pectin stimulates small intestinal mucin secretion irrespective of goblet cell proliferation and is characterized by jejunum Muc2 upregulation in rats. **The Journal of nutrition**, v. 143, n. 1, p. 34-40, 2013.
- HOSSEINI-ESFAHANI, F.; KOOCHAKPOOR, G.; DANESHPOUR, M. S.; MIRMIRAN, P.; SEDAGHATI-KHAYAT, B.; AZIZI, F. The interaction of fat mass and obesity associated gene polymorphisms and dietary fiber intake in relation to obesity phenotypes. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 18057, 2017.
- HRUBY, A.; HU, F. B. The epidemiology of obesity: a big picture. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 7, p. 673-689, 2015.
- HUSSAIN, M.; BAKALIS, S.; GOUSETI, O.; ZAHOOR, T.; ANJUM, F. M.; SHAHID, M. Dynamic and shear stress rheological properties of guar galactomannans and its hydrolyzed derivatives. **International journal of biological macromolecules**, v. 72, p. 687-691, 2015.

IACOBINI, C.; PUGLIESE, G.; FANTAUZZI, C. B.; FEDERICI, M.; MENINI, S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*, v. 92, p. 51-60, 2019.

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**, v. 20, n. 2, p. 349-355, 2012.

JACQUES, A.; CHAAYA, N.; BEECHER, K.; ALI, S. A.; BELMER, A.; BARTLETT, S. The Impact of Sugar Consumption on Stress Driven, Emotional and Addictive Behaviors. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 2019.

JANKIEWICZ, A. K. C.; PEREDO, S. M. R.; SALDAÑA, G. C.; DÍAZ, E. D.; BARRERA, M. E. T.; DEL BOSQUE PLATA, L.; ZABALA, R. C. Adipose tissue redistribution caused by an early consumption of a high sucrose diet in a rat model. **Nutricion hospitalaria**, v. 31, n. 6, p. 2546-2553, 2015.

JIAN, H.; ZHU, L.; ZHANG, W.; SUN, D.; JIANG, J. Galactomannan (from *Gleditsiasinensis* Lam.) and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline: In vitro drug release and swelling behavior. **Carbohydrate polymers**, v. 87, n. 3, p. 2176-2182, 2012.

JIRAPINYO, P.; THOMPSON, C. C. Training in bariatric and metabolic endoscopic therapies. **Clinical endoscopy**, v. 51, n. 5, p. 430, 2018.

JONES, B. J.; BLOOM, S. R. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations. **Drugs**, v. 75, n. 9, p. 935-945, 2015.

JUNG, U.; CHOI, M. S. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International journal of molecular sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

JUNIOR, G. P. P.; PEREIRA FILHO, M.; ROUBACH, R.; DE SOUSA BARBOSA, P.; SHIMODA, E. Farinha de folha de leucena (*Leucaena leucocephala* Lam. de Wit) como fonte de proteína para juvenis de tambaqui (*Colossomamacropomum* CUVIER, 1818). **Acta Amazonica**, v. 43, n. 2, 2012.

KALLUS, S. J.; BRANDT, L. J. The intestinal microbiota and obesity. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 46, n. 1, p. 16-24, 2012.

KEMP, D. M. Does chronic low-grade endotoxemia define susceptibility of obese humans to insulin resistance via dietary effects on gut microbiota?. **Adipocyte**, v. 2, n. 3, p. 188-190, 2013.

KENDIG, M. D.; BOAKES, R. A.; ROONEY, K. B.; CORBIT, L. H. Chronic restricted access to 10% sucrose solution in adolescent and young adult rats impairs spatial memory and alters sensitivity to outcome devaluation. **Physiology & behavior**, v. 120, p. 164-172, 2013.

KENNY, P. J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. **Neuron**, v. 69, n. 4, p. 664-679, 2011.

KHERA, A. V.; CHAFFIN, M.; WADE, K. H.; ZAHID, S.; BRANCALE, J.; XIA, R.; ...; ARAGAM, K. G. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. **Cell**, v. 177, n. 3, p. 587-596. e9, 2019.

KIM, J.; KHAN, W. Goblet cells and mucins: role in innate defense in enteric infections. **pathogens**, v. 2, n. 1, p. 55-70, 2013.

KIM, K. A.; GU, W.; LEE, I. A.; JOH, E. H.; KIM, D. H. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. **PloS one**, v. 7, n. 10, p. e47713, 2012.

KIM, Y. S.; HO, S. B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress. **Current gastroenterology reports**, v. 12, n. 5, p. 319-330, 2010.

KIRPICH, I. A.; PARAJULI, D.; MCCLAIN, C. J. The gut microbiome in NAFLD and ALD. **Clinical liver disease**, v. 6, n. 3, p. 55, 2015.

KLANCIC, T.; REIMER, R.A. Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. **Journal of Sport and Health Science**, 2019.

KLOSTERBUER, A.; ROUGHEAD, Z. F.; SLAVIN, J. Benefits of dietary fiber in clinical nutrition. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 26, n. 5, p. 625-635, 2011.

KNAPP, B.; BAUER, L.; SWANSON, K.; TAPPENDEN, K.; FAHEY, G.; DE GODOY, M. Soluble fiber dextrin and soluble corn fiber supplementation modify indices of health in cecum and colon of Sprague-Dawley rats. **Nutrients**, v. 5, n. 2, p. 396-410, 2013.

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**, v. 165, n. 6, p. 1332-1345, 2016.

KUHNLE, G. G.; TASEVSKA, N.; LENTJES, M. A.; GRIFFIN, J. L.; SIMS, M. A.; RICHARDSON, L.; ...; KHAW, K. T. Association between sucrose intake and risk of overweight and obesity in a prospective sub-cohort of the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk). **Public health nutrition**, v. 18, n. 15, p. 2815-2824, 2015.

LEE, C. H.; LAM, K. S. L. Obesity-induced insulin resistance and macrophage infiltration of the adipose tissue: A vicious cycle. **Journal of diabetes investigation**, v. 10, n. 1, p. 29, 2019.

LEE, H.; LEE, I. S.; CHOUE, R. Obesity, inflammation and diet. **Pediatric gastroenterology, hepatology& nutrition**, v. 16, n. 3, p. 143-152, 2013.

LEE, S. H.; HAN, K.; YANG, H. K.; KIM, H. S.; CHO, J. H.; KWON, H. S.; ...; YOON, K. H. A novel criterion for identifying metabolically obese but normal weight individuals using the product of triglycerides and glucose. *Nutrition & diabetes*, v. 5, n. 4, p. e149-e149, 2015.

LEVINE, A. S.; KOTZ, C. M.; GOSNELL, B. A. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. **The American journal of clinical nutrition**, v. 78, n. 4, p. 834S-842S, 2003.

LIMA, M. L. R.; LEITE, L. H.; GIODA, C. R.; LEME, F. O.; COUTO, C. A.; COIMBRA, C. C.; ...; FERRARI, T. C. A. A novel Wistar rat model of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease induced by sucrose-rich diet. **Journal of diabetes research**, v. 2016, 2016.

LIU, T. H.; PI-SUNYER, F. X.; LAFERRERE, B. Physical disability and obesity. **Nutrition reviews**, v. 63, n. 10, p. 321-331, 2005.

LIYANAGE, Sumedha et al. Chemical and physical characterization of galactomannan extracted from guar cultivars (*Cyamopsis tetragonolobus* L.). **Industrial crops and Products**, v. 74, p. 388-396, 2015.

LONGO, M.; ZATTERALE, F.; NADERI, J.; PARRILLO, L.; FORMISANO, P.; RACITI, G. A.; ... MIELE, C. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2358, 2019.

LOURENÇO L.; RUBIATTI A. M. M. Perfil nutricional de portadores de obesidade de uma Unidade Básica de Saúde de Ibaté-SP. **Rev. Bras. de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v.10, n. 55, p. 25-39, 2016.

LYON, M. R.; KACINIK, V. Is there a place for dietary fiber supplements in weight management?. **Current obesity reports**, v. 1, n. 2, p. 59-67, 2012.

MACEDO, K. C. M. Obtenção de nanopartículas de goma do cajueiro acetilada com incorporação de tamoxifeno para o tratamento de quelóide. 2016.

MACEDO, T. M. B.; SCHMOURLO, G.; VIANA, K. D. A. L. Fibra alimentar como mecanismo preventivo de doenças crônicas e distúrbios metabólicos. 2012.

MAEKAWA, R.; SEINO, Y.; OGATA, H.; MURASE, M.; IIDA, A.; HOSOKAWA, K.; ...; OISO, Y. Chronic high-sucrose diet increases fibroblast growth factor 21 production and energy expenditure in mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 49, p. 71-79, 2017.

- MAKKI, K.; FROGUEL, P.; WOLOWCZUK, I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. **ISRN inflammation**, v. 2013, 2013.
- MÄNNISTÖ, V.; FÄRKKILÄ, M.; PUSSINEN, P.; JULA, A.; MÄNNISTÖ, S.; LUNDQVIST, A.; ...; ÅBERG, F. Serum lipopolysaccharides predict advanced liver disease in the general population. *JHEP Reports*, v. 1, n. 5, p. 345-352, 2019.
- MARTINS, F. O.; DELGADO, T. C.; VIEGAS, J.; GASPAR, J. M.; SCOTT, D. K.; O'DOHERTY, R. M.; ...; JONES, J. G. Mechanisms by which the thiazolidinedione troglitazone protects against sucrose-induced hepatic fat accumulation and hyperinsulinaemia. **British journal of pharmacology**, v. 173, n. 2, p. 267-278, 2016.
- MARTINS, L. B.; MONTEZE, N. M.; CALARGE, C.; FERREIRA, A. V. M.; TEIXEIRA, A. L. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. **Nutrition**, v. 66, p. 16-21, 2019.
- MAŠEK, T.; FILIPOVIĆ, N.; VUICA, A.; STARČEVIĆ, K. Effects of treatment with sucrose in drinking water on liver histology, lipogenesis and lipogenic gene expression in rats fed high-fiber diet. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA)**, v. 116, p. 1-8, 2017.
- MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity research & clinical practice**, v. 7, n. 5, p. e330-e341, 2013.
- MAYENGBAM, S.; LAMBERT, J. E.; PARNELL, J. A.; TUNNICLIFFE, J. M.; NICOLUCCI, A. C.; HAN, J.; ...; MADSEN, K. L. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota–host–metabolic axes in obesity. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 64, p. 228-236, 2019.
- MCCAFFERTY, B. J.; HILL, J. O.; GUNN, A. J. Obesity: scope, lifestyle interventions, and medical management. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, p. 100653, 2020.
- MCCLUSKEY, L. P.; HE, L.; DONG, G.; HARRIS, R. Chronic exposure to liquid sucrose and dry sucrose diet have differential effects on peripheral taste responses in female rats. **Appetite**, v. 145, p. 104499, 2020.
- MCRORIE JR, J. W.; MCKEOWN, N. M. Understanding the physics of functional fibers in the gastrointestinal tract: an evidence-based approach to resolving enduring misconceptions about insoluble and soluble fiber. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 117, n. 2, p. 251-264, 2017.
- MEDINA-INOJOSA, J. R.; BATSI, J.; SAEIDIFARD, F.; MAUGERI, A.; HOMOLKA, M.; ALLISON, T.; ...; LOPEZ-JIMENEZ, F. Debunking the Concept That the “Metabolically Obese Normal Weight” Phenotype is Independent of Fat: It is All About Central Obesity. *Circulation*, v. 138, n. Suppl_1, p. A16865-A16865, 2018.

- MENEZES, A. T.; SILVA, J. S.; SANTOS, J. L.; CANGUSSU, A. C. V.; CARDOSO, A. D.; MORAIS, O. M. Características biométricas de sementes de *Leucena*. **Cadernos de Agroecologia**, v. 13, n. 1, 2018.
- MIGNONI, D. S. B. **Potencial fitotóxico de sementes de *Sesbaniavirgata* (Cav.) Pers. sobre a germinação de sementes e o crescimento inicial de *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit**. 2015. Tese de Doutorado. Instituto de Botânica.
- MILAGRO, F. I. et al. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. **Molecular aspects of medicine**, v. 34, n. 4, p. 782-812, 2013.
- MILLION, M. LAGIER, J. C.; YAHAV, D.; PAUL, M. Gut bacterial microbiota and obesity. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 19, n. 4, p. 305-313, 2013.
- MIRHOSSEINI, H.; AMID, B. T.A review study on chemical composition and molecular structure of newly plant gum exudates and seed gums. **Food Research International**, v. 46, n. 1, p. 387-398, 2012.
- MITRA, A.; GOSNELL, B. A.; SCHIÖTH, H. B.; GRACE, M. K.; KLOCKARS, A.; OLSZEWSKI, P. K.; LEVINE, A. S. Chronic sugar intake dampens feeding-related activity of neurons synthesizing a satiety mediator, oxytocin. **Peptides**, v. 31, n. 7, p. 1346-1352, 2010.
- MITTAL, N.; MATTU, P.; KAUR, G. Extraction and derivatization of *Leucaena leucocephala* (Lam.) galactomannan: Optimization and characterization. **International journal of biological macromolecules**, v. 92, p. 831-841, 2016.
- MOHAPATRA, S.; GANGADHARAN, K.; PITCHUMONI, C. S. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. **Disease-a-month: DM**, 2019.
- MONK, J. M.; WU, W.; LEPP, D.; WELLINGS, H. R.; HUTCHINSON, A. L.; LIDDLE, D. M.; ...; POWER, K. A. Navy bean supplemented high-fat diet improves intestinal health, epithelial barrier integrity and critical aspects of the obese inflammatory phenotype. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 70, p. 91-104, 2019.
- MUDGIL, D.; BARAK, S.; KHATKAR, B. S. Guar gum: processing, properties and food applications—a review. **Journal of food science and technology**, v. 51, n. 3, p. 409-418, 2014.
- MULDERS, R. J. de Git, K. C. G., Schele, E., Dickson, S. L., Sanz, Y., & Adan, R. A. H. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. **Obesity reviews**, v. 19, n. 4, p. 435-451, 2018.
- MURRAY, S.; TULLOCH, A.; CRISCITELLI, K.; AVENA, N. M. Recent studies of the effects of sugars on brain systems involved in energy balance and reward: relevance to low calorie sweeteners. **Physiology & behavior**, v. 164, p. 504-508, 2016.

- MURUGESAN, K.; JAIN, S. H.; MOHAN, S.; NAIR, S. G. Wood exudates: an overview on aromatic gums and resins. **Journal of the Indian Academy of Wood Science**, v. 8, n. 2, p. 72-75, 2011.
- MURWAN, K. S.; ABDELWAHAB, H. A.; SULAF, H. N. Quality assessment of guar gum (endosperm) of guar (*Cyamopsis tetragonoloba*). **ISCA Journal of Biological Sciences**, v. 1, p. 67-70, 2012.
- MUSSO, G.; GAMBINO, R.; CASSADER, M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. **Annual review of medicine**, v. 62, p. 361-380, 2011.
- NAGPAL, R.; NEWMAN, T. M.; WANG, S.; JAIN, S.; LOVATO, J. F.; YADAV, H. Obesity-linked gut microbiome dysbiosis associated with derangements in gut permeability and intestinal cellular homeostasis independent of diet. **Journal of diabetes research**, v. 2018, 2018.
- NEHDI, I. A.; SBIHI, H.; TAN, C. P.; AL-RESAYES, S. I. *Leucaena leucocephala* (Lam.) de Wit seed oil: Characterization and uses. **Industrial crops and Products**, v. 52, p. 582-587, 2014.
- NETO ANGÉLOCO, L. R.; DEMINICE, R.; LEME, I. D. A.; LATARO, R. C.; JORDÃO, A. A. Bioelectrical impedance analysis and anthropometry for the determination of body composition in rats: effects of high-fat and high-sucrose diets. **Revista de Nutrição**, v. 25, n. 3, p. 331-339, 2012.
- NG, S. W.; POPKIN, B. M. Time use and physical activity: a shift away from movement across the globe. **Obesity reviews**, v. 13, n. 8, p. 659-680, 2012.
- NIJHAWANS, P.; BEHL, T.; BHARDWAJ, S. Angiogenesis in obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 126, p. 110103, 2020.
- NWOKOCHA, L. M.; WILLIAMS, P. A. Rheological characterization of the galactomannan from *Leucaena leucocephala* seed. **Carbohydrate polymers**, v. 90, n. 2, p. 833-838, 2012.
- OBRI, A.; SERRA, D.; HERRERO, L.; MERA, P. The role of epigenetics in the development of obesity. **Biochemical Pharmacology**, p. 113973, 2020.
- OHASHI, Y.; SUMITANI, K.; TOKUNAGA, M.; ISHIHARA, N.; OKUBO, T.; FUJISAWA, T. Consumption of partially hydrolysed guar gum stimulates Bifidobacteria and butyrate-producing bacteria in the human large intestine. **Beneficial microbes**, v. 6, n. 4, p. 451-455, 2015.
- OLIVEIRA, L. S. C.; SANTOS, D. A.; BARBOSA-DA-SILVA, S.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A.; AGUILA, M. B. The inflammatory profile and liver damage of a sucrose-rich diet in mice. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, n. 2, p. 193-200, 2014.

- OLSON, K. Behavioral approaches to the treatment of obesity. **Rhode Island Medical Journal**, v. 100, n. 3, p. 21, 2017.
- PANEGASSI, V. R. Extração e caracterização química e físico-química do galactomanano de sementes de faveiro (*Dimorphandra mollis*). 1998.
- PARK, A. Pathophysiology and aetiology and medical consequences of obesity. **Medicine**, 2019.
- PASQUEL, A. Gomas: una aproximación a la industria de alimentos. 2011.
- PASSOS, A. A. C.; SÁ, D. M. A. T.; MORAIS, G. M. D. D.; CHACON, L. S. D. S.; BRAGA, R. C. Evaluation of incorporating galactomannan from *Caesalpinia pucherrima* into ice cream and comparison with commercial stabilizers. **Revista Ciência Agronômica**, v. 47, n. 2, p. 275-282, 2016.
- PATEL, P.; ABATE, N. Body fat distribution and insulin resistance. **Nutrients**, v. 5, n. 6, p. 2019-2027, 2013.
- PETER, A.; OBOT, I. B.; SHARMA, Sanjay K. Use of natural gums as green corrosion inhibitors: an overview. **International Journal of Industrial Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 153-164, 2015.
- PICKETT-BLAKELY, O.; NEWBERRY, C. Future Therapies in Obesity. **Gastroenterology clinics of North America**, v. 45, n. 4, p. 705-714, 2016.
- PILITSIS, E.; FARR, O. M.; POLYZOS, S. A.; PERAKAKIS, N.; NOLEN-DOERR, E.; PAPATHANASIOU, A. E.; MANTZOROS, C. S. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. **Metabolism**, 2018.
- PINHEIRO, L. G. S. D. **Avaliação do efeito de uma dieta experimental na distribuição e aspecto de gordura visceral em ratos Wistar**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- PIROLA, L.; FERRAZ, J. C. Role of pro-and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. **World journal of biological chemistry**, v. 8, n. 2, p. 120, 2017.
- POLYZOS, S. A.; MANTZOROS, C. S. Obesity: seize the day, fight the fat. **Metabolism-Clinical and Experimental**, v. 92, p. 1-5, 2019.
- PRAJAPATI, V. D.; JANI, G. K.; MORADIYA, N. G.; RANDEIRA, N. P.; NAGAR, B. J.; NAIKWADI, N. N.; VARIYA, B. C. Galactomannan: a versatile biodegradable seed polysaccharide. **International journal of biological macromolecules**, v. 60, p. 83-92, 2013.

PUERTOLLANO, E.; KOLIDA, S.; YAQOOB, P. Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, v. 17, n. 2, p. 139-144, 2014.

QI, D.; SHI, W.; BLACK, A. R.; KUSS, M. A.; PANG, X.; HE, Y.; ...; DUAN, B. Repair and regeneration of small intestine: A review of current engineering approaches. *Biomaterials*, p. 119832, 2020.

QI, X.; TESTER, R. F. Fructose, galactose and glucose—In health and disease. **Clinical Nutrition ESPEN**, 2019.

RAHMATNEJAD, E; SAKI, A. A. Effect of dietary fibers on the histomorphology of the small intestine and on the lipid metabolism of young broiler chickens. **Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition**, v. 100, n. 4, p. 665-672, 2016.

RAO, V.R. B. V.; RAO, M. V.; BHATTAMISRA, S. K. Obesity an overview: Genetic conditions and recent developments in therapeutic interventions. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2019.

RASAD, H.; ENTEZARI, M. H.; GHADIRI, E.; MAHAKI, B.; PAHLAVANI, N. The effect of honey consumption compared with sucrose on lipid profile in young healthy subjects (randomized clinical trial). **Clinical nutrition ESPEN**, v. 26, p. 8-12, 2018.

ROSAS-VILLEGAS, A.; SÁNCHEZ-TAPIA, M.; AVILA-NAVA, A.; RAMÍREZ, V.; TOVAR, A. R.; TORRES, N. Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients*, v. 9, n. 4, p. 393, 2017.

ROSS, R.; HILL, J. O.; LATIMER, A.; DAY, A. G. Evaluating a small change approach to preventing long term weight gain in overweight and obese adults—Study rationale, design, and methods. *Contemporary clinical trials*, v. 47, p. 275-281, 2016.

SAEED, S.; MOSA-AL-REZA, H.; FATEMEH, A. N.; SAEIDEH, D. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats. **Pharmacognosy magazine**, v. 8, n. 29, p. 65, 2012.

SAHA, A.; TYAGI, S.; GUPTA, R. K.; TYAGI, Y. K. Natural gums of plant origin as edible coatings for food industry applications. **Critical reviews in biotechnology**, v. 37, n. 8, p. 959-973, 2017.

SAHOO, K.; SAHOO, B.; CHOUDHURY, A. K; SOFI, N. Y.; KUMAR, R. E.; BHADORIA, A. S. Childhood obesity: causes and consequences. **Journal of family medicine and primary care**, v. 4, n. 2, p. 187, 2015.

SALVIANO, B. D. P. D. **Análise Morfológica e Detecção de TNF- α em Tecido Adiposo Visceral de Ratos Wistar com Obesidade Induzida por Dieta.** 2017. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.

SANCHES, J. R.; FRANCA, L. M.; CHAGAS, V. T.; GASPAR, R. S.; DOS SANTOS, K. A.; GONCALVES, L. M.; ...; CAPPELLI, A. P. G. Polyphenol-rich extract of *Syzygium cumini* leaf dually improves peripheral insulin sensitivity and pancreatic islet function in monosodium L-glutamate-induced obese rats. *Frontiers in pharmacology*, v. 7, p. 48, 2016.

SÁNCHEZ, D.; QUIÑONES, M.; MOULAY, L.; MUGUERZA, B.; MIGUEL, M., E; ALEIXANDRE, A. Soluble fiber-enriched diets improve inflammation and oxidative stress biomarkers in Zucker fatty rats. **Pharmacological research**, v. 64, n. 1, p. 31-35, 2011.

SANTOS, L. A. A MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 2, 2018.

SANTOS, T. C. INVESTIGAÇÃO DO EFEITO DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Azadirachta indica* A. Juss SOBRE PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS, COGNITIVOS E MOTORES EM RATOS COM SÍNDROME METABÓLICA INDUZIDA POR DIETA RICA EM SACAROSE. 2018.

SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; GAUFFIN, P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, n. 3, p. 434-441, 2010.

SATIJA, A.; HU, F. B. Cardiovascular benefits of dietary fiber. **Current atherosclerosis reports**, v. 14, n. 6, p. 505-514, 2012.

SCHROEDER, B. O.; BIRCHENOUGH, G. M.; STÅHLMAN, M.; ARIKE, L.; JOHANSSON, M. E.; HANSSON, G. C.; BÄCKHED, F. Bifidobacteria or fiber protects against diet-induced microbiota-mediated colonic mucus deterioration. *Cell host & microbe*, v. 23, n. 1, p. 27-40. e7, 2018

SCHROEDER, N.; MARQUART, L.; GALLAHER, D. The role of viscosity and fermentability of dietary fibers on satiety-and adiposity-related hormones in rats. **Nutrients**, v. 5, n. 6, p. 2093-2113, 2013.

SCHULZE, M. B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. **Diabetologia**, v. 62, n. 4, p. 558-566, 2019.

SCOTTI, E.; BOUÉ, S.; SASSO, G. L.; ZANETTI, F.; BELCASTRO, V.; POUSSIN, C.; ...; HOENG, J. Exploring the microbiome in health and disease: Implications for toxicology. **Toxicology Research and application**, v. 1, p. 2397847317741884, 2017.

SELL, H.; HABICH, C.; ECKEL, J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 709, 2012.

SHAH, B. R.; LI, B.; AL SABBAH, H.; XU, W.; MRAZ, J. Effects of prebiotic dietary fibers and probiotics on human health: With special focus on recent advancement in their encapsulated formulations. **Trends in Food Science & Technology**, 2020.

SHAKIR, R. N.; COATES, A. M.; OLDS, T.; ROWLANDS, A.; TSIROS, M. D. Not all sedentary behaviour is equal: Children's adiposity and sedentary behaviour volumes, patterns and types. **Obesity research & clinical practice**, v. 12, n. 6, p. 506-512, 2018.

SHANAB, A. A.; SCULLY, P.; CROSBIE, O.; BUCKLEY, M.; O'MAHONY, L.; SHANAHAN, F.; ...; QUIGLEY, E. M. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8. **Digestive diseases and sciences**, v. 56, n. 5, p. 1524-1534, 2011.

SHAW, D.; GOHIL, K.; BASSON, M. D. Intestinal mucosal atrophy and adaptation. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 18, n. 44, p. 6357, 2012.

SHETTY, P. Nutrition transition and its health outcomes. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 80, n. 1, p. 21-27, 2013.

SHTRIKER, M. G.; HAHN, M.; TAIEB, E.; NYSKA, A.; MOALLEM, U.; TIROSH, O.; MADAR, Z. Fenugreek galactomannan and citrus pectin improve several parameters associated with glucose metabolism and modulate gut microbiota in mice. **Nutrition**, v. 46, p. 134-142. e3, 2018.

SILVA, M. G. C.; CAVALCANTI, J.S.; ESTEVÃO, F. C. Avaliação dos fenos de leucena, capim elefante e flor-de-seda no desempenho de aves caipira. **Revista Centauro**, v.4, n.1, p.01- 06, 2013.

SKOTNICKA, M.; ŚMIECHOWSKA, M. The possibility of using contemporary sources of dietary fiber in designing innovative food regulating the satiety level. **Towaroznawcze Problemy Jakości**, n. 3, p. 65-75, 2016.

SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1417-1435, 2013.

SOLIMAN, G. A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. **Nutrients**, v. 11, n. 5, p. 1155, 2019.

SOLAS, M.; MILAGRO, F. I.; MARTÍNEZ-URBISTONDO, D.; RAMIREZ, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Precision obesity treatments including pharmacogenetic and nutrigenetic approaches. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 37, n. 7, p. 575-593, 2016.

SOUZA, D. F. S.; MEDEIROS, J. P. AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE RATOS DIABÉTICOS SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO DA MICROALGA SPIRULINA. In: XXIII Conic, VII Coniti e IV Enic, 2015, Pernambuco, Brasil.

STANHOPE, K. L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, v. 53, n. 1, p. 52-67, 2016.

STOLARCZYK, E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response?. **Current opinion in pharmacology**, v. 37, p. 35-40, 2017.

TANAKA, M.; ITOH, M.; OGAWA, Y.; SUGANAMI, T. Molecular mechanism of obesity-induced 'metabolic' tissue remodeling. *Journal of diabetes investigation*, v. 9, n. 2, p. 256-261, 2018.

TAPPY, L.; LÊ, K. A.; TRAN, C.; PAQUOT, N. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. **Nutrition**, v. 26, n. 11-12, p. 1044-1049, 2010.

TAPPY, L.; EGLI, L.; LECOULTRE, V.; SCHNEIDER, P. Effects of fructose-containing caloric sweeteners on resting energy expenditure and energy efficiency: a review of human trials. **Nutrition & metabolism**, v. 10, n. 1, p. 54, 2013.

THOMBARE, N.; JHA, U.; MISHRA, S.; SIDDIQUI, M. Z. Guar gum as a promising starting material for diverse applications: A review. **International journal of biological macromolecules**, v. 88, p. 361-372, 2016.

TOGO, J.; HU, S.; LI, M.; NIU, C.; SPEAKMAN, J. R. Impact of dietary sucrose on adiposity and glucose homeostasis in C57BL/6J mice depends on mode of ingestion: liquid or solid. **Molecular metabolism**, 2019.

UMOREN, S. A.; EDUOK, U. M. Application of carbohydrate polymers as corrosion inhibitors for metal substrates in different media: a review. **Carbohydrate polymers**, v. 140, p. 314-341, 2016.

UNGER, G.; BENOZZI, S. F.; PERRUZZA, F.; PENNACCHIOTTI, G. L. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*, v. 61, n. 10, p. 533-540, 2014.

VAN DER VALK, E. S.; SAVAS, M.; VAN ROSSUM, E. F. C. Stress and obesity: are there more susceptible individuals?. *Current obesity reports*, v. 7, n. 2, p. 193-203, 2018.

VARGAS, E. J.; RIZK, M.; BAZERBACHI, F.; DAYYEH, B. K. A. Medical devices for obesity treatment: endoscopic bariatric therapies. **Medical Clinics**, v. 102, n. 1, p. 149-163, 2018.

VIANA, Kátia Danielle Araújo Lourenço et al. Caracterização físico-química e efeito da galactomanana de sementes de *Leucaena leucocephala* (Lam.) De Wit no controle da obesidade. 2017.

WAGNER, K. J. P.; BASTOS, J. L. D.; NAVARRO, A.; GONZALEZ-CHICA, D. A.; BOING, A. F. Socioeconomic status in childhood and obesity in adults: a population-based study. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 52, 15, 2018.

WAN SAUDI, W. S.; SJÖBLOM, M. Short-chain fatty acids augment rat duodenal mucosal barrier function. **Experimental physiology**, v. 102, n. 7, p. 791-803, 2017.

WATSON, L. E.; PHILLIPS, L. K.; WU, T.; BOUND, M. J.; CHECKLIN, H.; GRIVELL, J.; JONES, K. L.; HOROWITZ, M.; RAYNER, C. K. Differentiating the effects of whey protein and guar gum preloads on postprandial glycemia in type 2 diabetes. **Clinical Nutrition**, 2018.

WILLIAMS, J. M.; DUCKWORTH, C. A.; BURKITT, M. D.; WATSON, A. J. M.; CAMPBELL, B. J.; PRITCHARD, D. M. Epithelial cell shedding and barrier function: a matter of life and death at the small intestinal villus tip. **Veterinary pathology**, v. 52, n. 3, p. 445-455, 2015.

WINER, D. A. LUCK, H., TSAI, S., & WINER, S. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell metabolism*, v. 23, n. 3, p. 413-426, 2016.

WONG, S. K.; CHIN, K. Y.; SUHAIMI, F. H.; FAIRUS, A.; IMA-NIRWANA, S. Animal models of metabolic syndrome: a review. **Nutrition & metabolism**, v. 13, n. 1, p. 65, 2016.

XIAO, S.; JIANG, S.; QIAN, D.; DUAN, J. Modulation of microbially derived short-chain fatty acids on intestinal homeostasis, metabolism, and neuropsychiatric disorder. **Applied microbiology and biotechnology**, v. 104, n. 2, p. 589-601, 2020.

XU, H., BARNES, G. T., YANG, Q., TAN, G., YANG, D., CHOU, C. J., ...; CHEN, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821-1830, 2003.

ZENG, H.; LAZAROVA, D. L.; BORDONARO, M. Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention. **World journal of gastrointestinal oncology**, v. 6, n. 2, p. 41, 2014.

ZHOU, Q.; GLASGOW, N. J.; DU, W. Health-related lifestyles and obesity among adults with and without disability in Australia: Implication for mental health care. **Disability and health journal**, v. 12, n. 1, p. 106-113, 2019.