

INFLUÊNCIA DA NUTRIÇÃO NA EXPRESSÃO DE GENES RELACIONADOS À OBESIDADE

Fernanda Fregato Cintra
Jessica Thais Pissinati
Luciano Seraphim Gasques
Rodrigo Leite Arrieira

CINTRA, F. F.; PISSINATI, J. T. GASQUES, L. S.; ARRIEIRA, R. L. Influência da nutrição na expressão de genes relacionados à obesidade. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 24, n. 2, p. 81-85, maio/ago. 2020.

RESUMO: A obesidade possui vários prejuízos para a saúde e está associada à inúmeras patologias e baixa expectativa de vida. O desequilíbrio alimentar é um fator que necessita de atenção especial, pois é capaz de alterar as interações entre nutrientes e genes. O objetivo deste trabalho foi verificar as principais linhas de pesquisa associadas à nutrigenômica, e evidenciar a relação da influência da nutrição na expressão de genes relacionados à obesidade. Realizou-se o levantamento bibliográfico e a análise cienciométrica por meio do banco de dados publicados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e do Centro Latino-Americano de Informação em Ciências da Saúde (BIREME). Identificou-se 118 artigos originais, os quais foram agrupados em cinco classes: restrição calórica, expressão gênica, alimentos, intervenção dietética e diversos. Os resultados evidenciaram que a restrição calórica possui relação direta da expressão gênica com o controle das células cancerígenas e a diminuição do excesso de tecido adiposo. Além disso, a análise cienciométrica relacionou a importância das fibras alimentares na redução do colesterol e sensibilidade à insulina, bem como a ação do jejum na regulação negativa de genes que contribuem para o crescimento do tecido adiposo. Dessa forma, este artigo fornece princípios ideológicos para auxiliar especialistas na aplicabilidade de estratégias para atingir a redução de peso sustentável por meio da expressão gênica.

PALAVRAS-CHAVE: Alimentos. Nutrigenética. Cienciométrica.

INFLUENCE OF NUTRITION ON THE EXPRESSION OF GENES RELATED TO OBESITY

ABSTRACT: Obesity has several health risks and is associated with numerous pathologies and low life expectancy. Food imbalance is a factor that needs special attention, as it is able to change the interactions between nutrients and genes. This study aimed at verifying the main lines of research associated with nutrigenomics, and at showing the relationship of the influence of nutrition on the expression of genes related to obesity. The bibliographic survey and scientometric analysis were carried out through the database published in the *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) and the *Centro Latino-Americano de Informação em Ciências da Saúde* (BIREME). A total of 118 articles of original research were identified, and were grouped into five categories: caloric restriction; gene expression; food; dietary intervention; and miscellaneous. The results showed that caloric restriction has a direct relationship between gene expression and the control of cancer cells and the reduction of excess adipose tissue. Furthermore, the scientometric analysis related the importance of dietary fibers in reducing cholesterol and insulin sensitivity as well as the action of fasting in the negative regulation of genes that contribute to the growth of adipose tissue. Thus, this paper provides ideological principles to assist specialists in the applicability of strategies to achieve sustainable weight reduction through gene expression.

KEYWORDS: Food. Nutrigenomics. Nutrigenetics.

Introdução

A obesidade é um episódio de grande proporção global e crescente prevalência, tornando-se um grande desafio de saúde pública em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde define a obesidade como uma condição caracterizada por um acúmulo anormal ou excessivo de gordura em tecidos adiposos (WHO, 2019). O excesso de peso é associado a inúmeras doenças, entre elas as patologias cardiovasculares, pulmonares, ortopédicas, neurológicas, gástricas e endócrinas, que propiciam uma baixa expectativa de vida (MAZZOCCANTE *et al.*, 2012).

Com etiologia multifatorial, a obesidade é resultante de uma interação complexa de fatores comportamentais, culturais, psicológicos, fisiológicos e genéticos. Atualmente, os efeitos da obesidade, da desnutrição e das mudanças climáticas são considerados como uma síndrome global, sendo um grande desafio à saúde pública em todo o mundo (SWINBURN *et al.*, 2019). Restringindo sua classificação etiológica a dois cenários, identificam-se a obesidade de

origem genética, dos fatores endócrinos e metabólicos, e a obesidade influenciada pelos fatores dietéticos, comportamentais ou ambientais (ROMERO; ZANESCO, 2006). A interação entre os fatores externos e genéticos tem se tornado o foco de vários estudos, cujos estímulos ambientais como alimentação, atividade física, estresse, tabagismo e alcoolismo, podem ativar ou silenciar genes envolvidos na obesidade. A interação dos fatores ambientais com o genoma se denomina fatores epigenéticos e ocupa um grande papel na prevenção e tratamento das doenças crônicas, atuando na modulação da expressão de vários genes associados à obesidade (KAPUT *et al.*, 2005).

O desequilíbrio alimentar é uma questão que requer atenção especial quando se trabalha com a prevenção a obesidade, no qual é capaz de alterar as interações entre nutrientes e genes. A nutrigenômica estuda a interação dos compostos dietéticos na modulação da expressão gênica, identificando suas variações genéticas (KAPUT *et al.*, 2005; STOVER, 2006). A nutrigenética analisa os efeitos da variação genética entre dieta e a expressão da doença,

DOI: 10.25110/arqsaude.v24i2.2020.7279

¹Universidade Paranaense. fernanda.cin@edu.unipar.br

²Universidade Paranaense. jessica.pissinati@edu.unipar.br

³Universidade Paranaense. lsgasques@prof.unipar.br

⁴Universidade Paranaense. rodrigoarrieira@prof.unipar.br

considerando as vantagens e desvantagens que determinado componente dietético oferece para o indivíduo, visando estabelecer recomendações dietéticas de acordo com os traços genéticos do indivíduo (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTINEZ, 2009). Dessa forma, torna-se importante um melhor entendimento da interação entre alimentos e genes ligados à patologia da obesidade, pois fornecerá suporte para a determinação do papel das dietas em indivíduos com diferentes genótipos.

Os objetivos deste trabalho foram verificar as principais linhas de pesquisa associadas à nutrigenômica, e evidenciar a relação da influência da nutrição na expressão de genes relacionados à obesidade.

Metodologia

A metodologia empregada para o levantamento de informações procedeu por meio de uma análise cienciométrica (MARCAS-CHAPULAS, 1998). Os estudos cienciométricos permitem compreender o desenvolvimento das atividades de pesquisa nas diferentes áreas do conhecimento, além de realizar uma abordagem quantitativa dos dados da divulgação científica (VANTI, 2002).

A pesquisa dos artigos foi realizada no banco de dados publicados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e do Centro Latino-Americano de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), no qual selecionaram somente os artigos originais. Para realizar a busca, utilizaram-se as palavras-chave “Obesidade”, “Alimento” e “Expressão de genes”. As palavras-chave foram pesquisadas sob os parâmetros “Busca Avançada” para incorporar toda a base de dados. Para concretizar a análise, consideraram-se como resultado todos os artigos originais publicados de 2001 até o mês de julho de 2018. Agruparam-se os trabalhos selecionados de acordo com as áreas de pesquisa relacionados ao tema pesquisado, utilizando a estatística descritiva.

Resultados e Discussão

Identificou-se 125 artigos, dos quais 118 (94,4%) eram de pesquisas originais, e sete (5,6%) artigos de revisão. As áreas de pesquisas foram agrupadas em cinco categorias na qual a restrição calórica (36,4%) apresentou a maior citação (Figura 1).

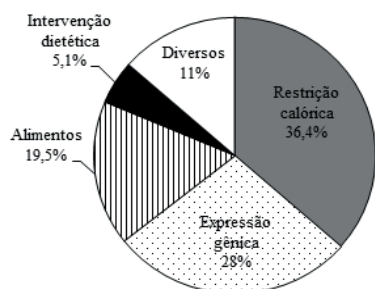


Figura 1: Áreas de estudo abordadas pela pesquisa cienciométrica.

Restrição calórica

A restrição calórica é uma das intervenções nutricionais mais conhecidas e pode ser definida como a diminuição da ingestão calórica, sem ocasionar a desnutrição (ROTH; INGRAM; LANE, 2001). Este tema foi abordado na maior parte das publicações, no qual se relaciona às dietas de baixas calorias com a expressão gênica do tecido adiposo, benefícios na redução do excesso de tecido adiposo, melhora da sensibilidade à insulina, diminuição das adipocinas inflamatórias e da leptina, melhora na coagulação do plasma e redução do estresse oxidativo (CRUJEIRAS *et al.*, 2009; SHARKEY *et al.*, 2009; MONTASTIER *et al.*, 2014; SRÁMKOVÁ *et al.*, 2016).

As intervenções dietéticas que reduzem as calorias da dieta apresentam estratégias para a prevenção e controle das células cancerígenas. Ratos submetidos a uma restrição calórica apresentaram uma menor incidência ao risco do câncer de mama (HER2+) relacionado ao gene HER2 (ROSSI *et al.*, 2017). Além disso, aumenta a expressão e a localização nuclear de p27 em lesões hiperplásicas do endométrio de ratos (MCCAMPBELL *et al.*, 2016) e diminuíram a tumorigênese do cólon de camundongos (OLIVO-MARSTON *et al.*, 2014). Em humanos, a restrição calórica pode suprimir o desenvolvimento e a progressão do câncer pancreático (LASHINGER *et al.*, 2013) e inibir o crescimento de células tumorais do cólon (MARINANGELI; JONES, 2012).

A restrição calórica durante a gestação relaciona-se com a obesidade nos filhos, indicando que a restrição alimentar leve de mães obesas durante a gravidez pode ter efeitos benéficos na redução do risco ou grau de obesidade dos recém-nascidos (GIRAUDO *et al.*, 2010). A restrição nutricional materna durante o início do desenvolvimento fetal do rim atenua os efeitos da nefropatia, relacionada à obesidade de início precoce, ao regular a resposta inflamatória (SHARKEY *et al.*, 2009); enquanto no período inicial de desenvolvimento do cérebro fetal, contribui para uma adaptação no balanço de energia, após a obesidade juvenil induzida, seguida pela expressão gênica hipotalâmica alta para os receptores de melanocortina-4 e insulina, AMP-quinase e acetil-CoA-carboxilase α (SÉBERT *et al.*, 2009).

Srámková *et al.* (2016) observaram durante 28 dias que a dieta hipocalórica modulou a função metabólica e endócrina do tecido adiposo pelo controle das enzimas lipogênicas (SCD1, FAS, DGAT2, ACLY, ACACA e ELOVL6), do fator de transcrição lipogênico SREBP1c; reguladores lipolíticos (MGL, G0S2, PLIN1 e DGAT1); genes associados a β -oxidação de ácidos graxos (CPT1, ACOX1 e ACAD); enzima fibrótica LOX; transportador de glicose GLUT4, e a leptina.

Expressão de genes

Alguns artigos destacaram sobre a expressão de genes relacionados à obesidade, evidenciando genes que podem ser prognósticos para o controle de peso bem-sucedido, tais como os genes codificadores de proteínas (EGFL6, FSTL3, CRYAB, TNMD e IGFBP3); codificadores de glicoproteínas (SPARC) e o receptor para ácidos biliares (TGR5), bem como os genes que pode indicar que a obesidade pode ser prevenida ou tratada pela reposição hormonal de GUCY2C (KIM *et al.*, 2016; SÉBÉDIO, 2017). Níveis

séricos reduzidos de omentina podem desempenhar um papel na etiopatogênese da obesidade e do Diabetes Mellitus tipo 2, além de reduzir a expressão de FGFR4 hepático, sugerindo uma terapia eficaz como adjuvante da restrição dietética ou um inibidor de apetite para o tratamento da obesidade e seus distúrbios metabólicos relacionados (KIM *et al.*, 2016).

Franck *et al.* (2011) ao analisarem a expressão gênica de humanos submetidos à restrição calórica ou a superalimentação, identificaram que os genes metabólicos envolvidos na lipogênese (ACLY, ACACA, FASN, SCD), controle da síntese proteica (ACL, 4EBP2), beta-oxidação (CPT1B) e resistência à insulina (PEDF, SPARC) são essenciais na respotadas mudanças na ingestão calórica, e não por alterações do peso.

Durante o jejum ocorre a diminuição do mRNA de Pyy e da leptina plasmática dependentes de mudanças na concentração plasmática de insulina (GELEGEN *et al.*, 2012). O estimulador de linfócitos B (BLYS) está aumentado na obesidade humana, contribuindo para a inflamação, entretanto o aumento do BLYS após a cirurgia bariátrica pode indicar atividade imunomoduladora benéfica do tecido adiposo (MÜLLER *et al.*, 2014).

Alimentos

Considerando os artigos que relacionaram os alimentos com a expressão gênica, alguns associaram a importância das fibras insolúveis do bagaço da pera sobre a microbiota intestinal (CHANG *et al.*, 2017), da fibra do farelo de trigo e a diminuição de triglicerídeos do fígado (KIEFFER *et al.*, 2016) e a alteração significativa da microbiota do intestino de camundongos com a suplementação de frutanos (LIU *et al.*, 2016). A suplementação de inulina possui efeitos positivos no metabolismo lipídico, assim como a indicação que uma dieta prolongada e rica em fibra probiótica reduziu o colesterol hepático, sugerindo uma relação com as alterações causadas na microbiota intestinal (MONTASTIER *et al.*, 2015). As fibras diminuem os níveis de colesterol, o peso corporal e aumenta a sensibilidade insulínica. As moléculas 1,3-beta-D-glicanos e 1,6-beta-D-glicanos aumentam a citocina anti-inflamatória (interleucina-10) em ratos sem interferir na sensibilidade à insulina (MONTASTIER *et al.*, 2015).

O consumo da proteína de soja reduziu o acúmulo de gordura corporal (LEE *et al.*, 2011), e níveis circulantes de mRNA de citocinas pró-inflamatórias (PARNELL; REIMER, 2010).

O resveratrol presente na uva, amora, mirtilo e no amendoim, exerce efeito sobre a expressão gênica de indivíduos obesos (RENES *et al.*, 2014; SRÁMKOVÁ *et al.*, 2016), regulando positivamente a FSP27 e negativamente a expressão do PPAR- γ , melhorando a sensibilidade à insulina, além de diminuir o acúmulo de gordura corporal em ratos. Os ácidos graxos eicosapentaenoicos (EPA), docosahexaenoicos (DHA) e miristoleicos apresentaram efeitos anti-inflamatórios e na redução do peso corporal (FLACHS *et al.*, 2006; BARIL-GRAVEL *et al.*, 2015).

A geleia de trigo serraceno reduziu o acúmulo de lipídios nos adipócitos (PARK *et al.*, 2016), a otimização da ingestão de grãos de leguminosas como alimentos funcionais que combatem obesidade (MARINANGELI; JONES, 2012), e que dietas ricas em cálcio provocam a redução do ganho de

peso em um estudo de realimentação (SUN; ZEMEL, 2004).

Intervenção dietética

As dietas obesogênicas promovem mudanças na expressão gênica em NPY, um vasoconstritor que contribui para o crescimento do tecido adiposo, no gene de codificação de proteínas CART e na neurotrofina dos fatores de crescimento BDNF (ARCHER *et al.*, 2005).

O jejum como intervenção dietética demonstrou uma regulação negativa da expressão do gene receptor KNDy, nos neurônios ARC e na neurocinina B (Tac2) (VARADY *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2016), sugerindo que o jejum em dias alternados gera modulações positivas na distribuição de gordura corporal como aquelas oriundas da restrição calórica diária.

Isken *et al.* (2010) identificaram que dieta hiperlipídica acompanhada da ingestão de fibra insolúvel, reduziu o peso corporal dos ratos.

Diversos

Os artigos que não se relacionaram a categorias específicas foram agrupados como diversos, em que possuíam informações que também contribuíram para esta pesquisa. Foi abordado que a cirurgia de gastrectomia vertical aumentou os ácidos biliares séricos relacionados à perda de peso após a cirurgia (MYRONOVYCH *et al.*, 2014). A perda de peso antes da cirurgia de câncer de próstata teve benefício para minimização do tumor, resultando em efeitos sobre biomarcadores circulantes, expressão gênica tumoral e marcadores proliferativos (DEMARK-WAHNEFRIED *et al.*, 2017).

Archer *et al.* (2005) descreveram sobre a comparação entre a transição de uma dieta suplementada em ratos para a dieta padrão, constatando que a volta à dieta padrão reverte as alterações metabólicas benéficas que a dieta suplementada tinha propiciado anteriormente. Steig *et al.* (2011) demonstraram o benefício do exercício regular no balanço de energia após dieta restritiva, comprovando que aumentam o gasto energético do armazenamento de nutrientes durante a diminuição dos nutrientes circulantes que podem afetar o apetite. Slocum *et al.* (2013) relacionaram a perda de peso com os diferentes tipos de estímulos, tais como aqueles induzidos por drogas e estilo de vida, observando que o transporte de ácidos graxos e os genes do metabolismo são regulados positivamente, o que sugere que a inibição das metaloproteinases pode melhorar a inflamação tecido adiposo durante a perda de peso.

Conclusão

A análise cientométrica relacionando a expressão gênica, alimentação e obesidade contribuíram para um melhor entendimento a respeito das abordagens e estratégias de combate à obesidade. Os temas abordados nos estudos são de grande contribuição ao se estabelecer novos meios de aplicabilidade, pelos quais especialistas podem usar como auxílio em estratégias de intervenção nutricional para atingir a redução de peso sustentável, tendo como ferramenta a nutrigenômica e a nutrigenética.

Referências

- ARCHER, Z. A. *et al.* Hypothalamic energy balance gene responses in the sprague-dawley rat to supplementation of high-energy diet with liquid ensure and subsequent transfer to chow. **J Neuroendocrinol**, v. 17, n. 11, p. 711-719, 2005.
- BARIL-GRAVEL, L. *et al.* Docosahexaenoic acid-enriched canola oil increases adiponectin concentrations: a randomized crossover controlled intervention trial. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 25, n. 1, p. 52-59, 2015.
- CHANG, S. *et al.* Insoluble dietary fiber from pearj pomace can prevent high-fat diet-induced obesity in rats mainly by improving the structure of the gut microbiota. **J Microbiol Biotechnol**, v. 27, n. 4, p. 856-867, 2017.
- CRUJEIRAS, A. B. *et al.* Tachyphylaxis effects on postprandial oxidative stress and mitochondrial-related gene expression in overweight subjects after a period of energy restriction. **Eur J Nutr**, v. 48, n. 6, p. 341-347, 2009.
- DEMARK, W. *et al.* Presurgical weight loss affects tumour traits and circulating biomarkers in men with prostate cancer. **Br J Cancer**, v. 117, n. 9, p. 1303-1313, 2017.
- FLACHS, P. *et al.* Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. **Diabetologia**, v. 49, n. 2, p. 394-397, 2006.
- FRANCK, N. *et al.* Identification of adipocyte genes regulated by caloric intake. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 96, n. 413, p. 413-418, 2011.
- GELEGEN, C. *et al.* Regulation of hindbrain Pyy expression by acute food deprivation, prolonged caloric restriction, and weight loss surgery in mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 303, n. 5, p. 659-668, 2012.
- GIRALDO, S. Q. *et al.* Maternal high fat feeding and gestational dietary restriction: effects on offspring body weight, food intake and hypothalamic gene expression over three generations in mice. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 97, n. 1, p. 121-129, 2010.
- ISKEN, F. *et al.* Effects of long-term soluble vs. insoluble dietary fiber intake on high-fat diet-induced obesity in C57BL/6J mice. **J Nutr Biochem**, v. 21, n. 4, p. 278-284, 2010.
- KAPUT, J. *et al.* The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. **Br J Nutr**, v. 94, p. 623-632, 2005.
- KIEFFER, D. A. *et al.* Obese mice fed a diet supplemented with enzyme-treated wheat bran display marked shifts in the liver metabolome concurrent with altered gut bacteria. **J Nutr**, v. 146, n. 12, p. 2445-2460, 2016.
- KIM, G. W. *et al.* Calorie-induced ER stress suppresses uroguanylin satiety signaling in diet-induced obesity. **Nutr Diabetes**, v. 6, n. 211, 2016.
- LASHINGER, L. M. *et al.* Dietary energy balance modulation of Kras- and Ink4a/Arf+/-driven pancreatic cancer: the role of insulin-like growth factor-I. **Cancer Prev Res**, v. 6, n. 10, p. 1046-1055, 2013.
- LEE, J. H. *et al.* Critical role of peroxisome proliferator activated receptor- δ on body fat reduction in C57BL/6J and human apolipoprotein E2 transgenic mice fed delipidated soybean. **J Agric Food Chem**, v. 59, n. 21, p. 11872-11881, 2011.
- LIU, T. *et al.* Nondigestible fructans alter gastrointestinal barrier function, gene expression, histomorphology, and the microbiota profiles of diet-induced obese C57BL/6J mice. **J Nutr**, v. 146, n. 5, p. 949-956, 2016.
- MARCIAS-CHAPULA, C. A. O papel da infometria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ci Inf**, v. 27, n. 2, p. 134-140, 1998.
- MARINANGELI, C. P. F.; JONES, P. J. H. Pulse grain consumption and obesity: effects on energy expenditure, substrate oxidation, body composition, fat deposition and satiety. **Br J Nutr**, v. 108, n. 1, p. 46-51, 2012.
- MAZZOCCANTE, R. P. *et al.* Gastos públicos diretos com a obesidade e doenças associadas no Brasil. **Rev Ciênc Méd**, v. 21, p. 25-34, 2012.
- MCCAMPBELL, A. S. *et al.* Loss of p27 associated with risk for endometrial carcinoma arising in the setting of obesity. **Curr Mol Med**, v. 15, n. 3, p. 79-91, 2016.
- MONTASTIER, E. *et al.* Adipose tissue CIDEA is associated, independently of weight variation, to change in insulin resistance during a longitudinal weight control dietary program in obese individuals. **PLoS One**, v. 9, n. 7, p. e98707, 2014.
- MONTASTIER, E. *et al.* System model network for adipose tissue signatures related to weight changes in response to calorie restriction and subsequent weight maintenance. **Plos Comput Biol**, v. 11, n. 1, p. 111-222, 2015.
- MULLER, N. *et al.* B lymphocyte stimulator (BLyS) is expressed in human adipocytes in vivo and is related to obesity but not to insulin resistance. **Plos One**, v. 9, n. 4, p. 111-222, 2014.
- MYRONOVYCH, A. *et al.* Vertical sleeve gastrectomy reduces hepatic steatosis while increasing serum bile acids in a weight-loss-independent manner. **Obesity**, v. 22, n. 2, p. 390-400, 2014.
- OLIVO-MARSTON, S. E. *et al.* Effects of calorie restriction and diet-induced obesity on murine colon carcinogenesis, growth and inflammatory factors, and microRNA expression. **Plos One**, v. 9, n. 4, p. e94765, 2014.

- PARK, G. *et al.* In vitro studies on anti-obesity activity of Korean memilmuk through ampk activation. **J Environ Biol**, v. 37, n. 1, p. 1-5, 2016.
- PARNELL, J. A.; REIMER, R. A. Effect of prebiotic fibre supplementation on hepatic gene expression and serum lipids: a dose-response study in JCR:LA-cp rats. **Brit J Nutr**, v. 103, n. 11, p. 1577-1584, 2010.
- RENES, J. *et al.* Calorie restriction-induced changes in the secretome of human adipocytes, comparison with resveratrol-induced secretome effects. **Biochim Biophys Acta**, v. 1844, n. 9, p. 1511-1522, 2014.
- ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev Nutr**, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006.
- ROSSI, E. L. *et al.* Energy balance modulation impacts epigenetic reprogramming, ER α and ER β expression, and mammary tumor development in MMTV-neu transgenic mice. **Cancer Res**, v. 77, n. 9, p. 2500-2511, 2017.
- ROTH G. S.; INGRAM, D. K.; LANE, M. A. Caloric restriction in primates and relevance to humans. **Ann N Y Acad Sci**, v. 928, p. 305-315, 2001.
- SÉBÉDIO, J. L. Metabolomics, nutrition, and potential biomarkers of food quality, intake, and health status. **Adv Food Nutr Res**, v. 82, n. 11, p. 83-116, 2017.
- SÉBERT, S. P. *et al.* Maternal nutrient restriction between early and midgestation and its impact upon appetite regulation after juvenile obesity. **Endocrinology**, v. 150, n. 2, p. 634-641, 2009.
- SHARKEY, D. *et al.* Maternal nutrient restriction during early fetal kidney development attenuates the renal innate inflammatory response in obese young adult offspring. **Am J Physiol Renal Physiol**, v. 297, n. 5, p. 199-207, 2009.
- SLOCUM, N. *et al.* Responses of brown adipose tissue to diet-induced obesity, exercise, dietary restriction and ephedrine treatment. **Exp Toxicol Pathol**, v. 65, n. 5, p. 549-557, 2013.
- SRÁMKOVÁ, V. *et al.* Comparison of early (2 days) and later (28 days) response of adipose tissue to very low-calorie diet in obese women. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 101, n. 12, p. 5021-5029, 2016.
- STEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTINEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.
- STEIG, A. J. *et al.* Exercise reduces appetite and traffics excess nutrients away from energetically efficient pathways of lipid deposition during the early stages of weight regain. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 301, n. 3, p. 656-667, 2011.
- STOVER, P. J. Influence of human genetic variation on nutritional requirements. **Am J Clin Nutr**, v. 86, p. 436-442, 2006.
- SUN, X.; ZEMEL, M. B. Calcium and dairy products inhibit weight and fat regain during ad libitum consumption following energy restriction in Ap2-agouti transgenic mice. **J Nutr**, v. 18, n. 3, p. 316-324, 2004.
- SWINBURN, B. A. *et al.* The Global Syndemic of obesity, undernutrition, and climate change: The Lancet Commission report. **Lancet**, v. 393, n. 10173, p. 791-846, 2019.
- VANTI, N. A. P. Da bibliometria à webometria: uma exploração conceitual dos mecanismos utilizados para medir o registro da informação e a difusão do conhecimento. **Ci Inf**, v. 31, n. 2, p. 152-162, 2002.
- VARADY, K. A. *et al.* Improvements in body fat distribution and circulating adiponectin by alternate-day fasting versus calorie restriction. **J Nutr Biochem**, v. 21, n. 2, p. 188-195, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Disponível em: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 14 out. 2019.
- YANG, J. A. *et al.* The interaction of fasting, caloric restriction, and diet-induced obesity with 17 β -estradiol on the expression of KNDy neuropeptides and their receptors in the female mouse. **Mol Cell Endocrinol**, v. 437, n. 11, p. 35-50, 2016.

Recebido em: 17/12/2018

Aceito em: 15/05/2020