

EFEITO DA OBESIDADE NO NÍVEL ÓSSEO ALVEOLAR DE RATOS

EFFECT OF OBESITY ON THE ALVEOLAR BONE LEVEL OF RATS

Alice Ferreira Gonçalves¹, Daniela da Costa Ribeiro¹, Maria Thereza Zanin¹, Claudemir de Carvalho², Daniela Martins de Souza^{2*}

¹ Curso de Odontologia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

² Professor Doutor, Curso de Odontologia, FUNVIC/Faculdade de Pindamonhangaba, Pindamonhangaba, SP.

*Correspondência: danimart.voy@gmail.com

RECEBIMENTO: 28/05/17 - ACEITE: 30/05/17

Resumo

A obesidade está diretamente relacionada a alterações nas funções endócrinas e metabólicas devido ao acúmulo de tecido adiposo. Este tecido aumenta a capacidade de síntese de adipocinas com ação pró-inflamatória. Este tipo de inflamação é denominada metainflamação, definida por alto grau de inflamação crônica. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da obesidade no nível ósseo alveolar de ratos. Os animais foram divididos em dois grupos: controle (dieta normal) e obeso (dieta hipercalórica por nove semanas). As alterações semanais de peso foram calculadas em gramas e em percentual de ganho de peso. Após o período experimental, foi realizada a eutanásia e remoção das mandíbulas, as quais foram dissecadas e submetidas à análise morfométrica. Os espécimes foram fotografados e a perda óssea alveolar foi mensurada por medidas lineares no centro de cada raiz seguindo seu longo eixo, da JEC à crista óssea. A análise dos dados de perda óssea não indicou diferença estatística ($p < 0,05$; $p = 0,3375$) nas médias entre o grupo obeso e o controle. Conclui-se que a obesidade não acarretou alteração no nível ósseo alveolar.

Palavras-chave: Obesidade. Dieta hipercalórica. Nível ósseo alveolar. Doença periodontal.

Abstract

Obesity is directly related to changes in endocrine and metabolic functions due to fat accumulation of adipose tissue. This tissue increases the capability of synthesis adipokines with pro-inflammatory action. This type of inflammation is called meta-inflammation, defined by high-grade chronic inflammation. This study aimed to evaluate the effect of obesity on the alveolar bone level in rats. The animals were divided into two groups: control (normal diet) and obesity (hypercaloric diet for 9 weeks). The weekly weight changes were calculated in grams and in percentage of weight gain. After the trial period, euthanasia was realized and the jaws were removed, dissected and subjected to morphometric analysis. The specimens were photographed and alveolar bone loss was measured by linear measurements at the center of each root following its long axis from JEC to bone crest. Analysis of bone loss data indicated no significant difference ($p < 0.05$; $p = 0.3375$) in the measurements between fat animals compared to the control. It was concluded that obesity did not induced alteration in the alveolar bone level.

Keywords: Obesity. Hypercaloric diet. Alveolar bone level. Periodontal disease.

Introdução

A obesidade está aumentando em todo o mundo e representa um desafio para a comunidade científica, abrangendo grande público e acarretando problema de saúde.¹ A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 400 milhões de adultos no mundo estejam obesos, de acordo com o índice de massa corporal (IMC), sendo considerados obesos indivíduos com $IMC \geq 30$ kg/m. É uma doença heterogênea, com grandes variações de riscos para complicações de saúde² e tem sido associada a risco aumentado de graves doenças como as cardiovasculares, diabetes mellitus e alguns tipos de câncer.³

A obesidade está diretamente relacionada a alterações nas funções endócrinas e metabólicas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos, este tecido aumenta a capacidade de síntese de adipocitocinas ou adipocinas com ação pró-inflamatória.⁴ A descoberta de que a obesidade resulta em estados inflamatórios nos tecidos metabólicos, como adiposo e hepático, iniciou a pesquisa que examina os mecanismos inflamatórios na obesidade. Este estado metabólico inflamatório possui características únicas em comparação à inflamação clássica, por exemplo, induzida por patógeno. Este tipo de inflamação é denominada metainflamação ou inflamação metabólica; é definida por alto grau de inflamação crônica guiada pelas células metabólicas em resposta ao excesso de nutrientes e energia.⁵

O tecido adiposo é um órgão endócrino complexo metabolicamente ativo que secreta mais de cinquenta moléculas bioativas. Algumas delas são citocinas clássicas do processo inflamatório. O aumento destas citocinas na corrente sanguínea pode causar um processo inflamatório subclínico, o qual interfere em outros processos inflamatórios pré-existentis.⁶

Considerando que a obesidade é causada principalmente por hábitos de alimentação inadequados, a correlação entre cuidados com a saúde bucal e hábitos saudáveis para preservar a saúde geral podem mudar o entendimento em relação às causas da associação entre as doenças bucais com fatores sistêmicos.⁷

O estilo de vida pode influenciar fortemente na relação entre hábitos saudáveis de alimentação e condições de higiene oral. As doenças periodontais são o resultado da resposta inflamatória a micro-organismos localizados no biofilme supra e subgingival. A resposta pode ser confinada aos tecidos gengivais ou pode progredir, levando a perda de inserção de suporte periodontal. Tem sido sugerido que a progressão da doença é o resultado de uma combinação de fatores, incluindo a presença de

bactérias periodonto patogênicas e altos níveis de citocinas pró-inflamatórias.⁸

Por razões ainda não totalmente claras, na condição do excesso do aporte de energia o potencial inflamatório pode ser ativado. De fato, o tecido adiposo de indivíduos obesos tem sido demonstrado a produzir níveis elevados de citocinas e outros fatores pró inflamatórios.⁹ Dietas com alto teor de gordura animal e carboidratos são comuns na dieta atual brasileira, como já descritos pelos dados da POF (Pesquisa Orçamentária Familiar),¹⁰ e estão associados ao desenvolvimento de doenças crônicas,¹¹ bem como marcadores de inflamação.¹²

Embora os mecanismos biológicos desta possível relação periodontal ainda não ser bem conhecido, é provável que as citocinas derivadas do tecido adiposo tenham um papel chave neste processo, de associação da obesidade com a doença periodontal.¹³

Mathur et al.¹⁴ examinaram 300 indivíduos dentados de 20 a 60 anos de idade, que foram atendidos no ambulatório de periodontia da Faculdade de Odontologia Pacífico. Os autores registraram a idade e o gênero dos indivíduos, além da avaliação do peso corpóreo e da avaliação periodontal. Observou que a prevalência da doença periodontal foi maior em indivíduos obesos do que nos não obesos, concluindo que a obesidade pode atuar como um fator de risco para a doença periodontal em todas as faixas etárias.

Dalla-Vechia et al.¹⁵ avaliaram 706 indivíduos de 30 a 65 anos de idade, clinicamente e por meio de entrevista a correlação entre obesidade e doença periodontal. Os indivíduos com maior ou igual a 30% dos dentes com perda de inserção maior ou igual a 5 mm foram classificados como tendo periodontite. Em pacientes obesos do gênero feminino foram observadas alterações do periodonto como sangramento e aumento da profundidade á sondagem, o que não foi evidenciado em pacientes do gênero masculino. Concluiu-se que a obesidade tem grande influência para a progressão da doença periodontal principalmente em indivíduos do gênero feminino.

Estudos transversais^{14,15} em humanos vêm sugerindo que a obesidade é um dos possíveis indicadores de risco que podem influenciar significativamente na severidade e progressão da doença periodontal. Considerando que existe a necessidade de futuros estudos para avaliar essa associação. O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito da obesidade, no nível ósseo alveolar de ratos.

Método

Para este experimento foram utilizados 25 ratos Wistar machos, com 180 dias de vida, pesando em média 415 gramas, procedentes do Biotério da Faculdade de Pindamonhangaba-SP, que foram alimentados com dieta hipercalórica palatável (grupo Obesidade, n=15) ou com dieta padrão (grupo Controle, n=10), por 9 semanas. Durante o período experimental, os ratos foram mantidos em gaiolas individuais, em ambiente com temperatura constante de $24 \pm 2^\circ\text{C}$, foto período artificial de 12/12 horas, tendo livre acesso à água e ao alimento.

O modelo experimental atendeu as exigências da legislação brasileira e internacional para experimentação animal, tendo sido previamente aprovado pelo Comitê de Ética da instituição (Prot. CEUA/FUNVIC -0033/2012).

Indução da Obesidade

A dieta normocalórica (Controle) consistiu de ração comercial para ratos (Nuvilab®), contendo por peso: 19,0% de proteína, 56,0% de carboidrato, 3,5% de lipídeos, 4,5% de celulose, 5,0% de vitaminas e minerais, totalizando 17,03 kJ/g. A dieta hipercalórica, previamente padronizada conforme Duarte et al.,¹⁶ consistiu de mistura de alimentos hipercalóricos, na seguinte proporção: 15 g de ração padrão (Nuvilab®), 10 g de amendoim torrado, 10 g de chocolate ao leite e 5 g de biscoito maisena. Estes ingredientes foram moídos, misturados e oferecidos na forma de péletes, contendo por peso: 20% de proteína, 48% de carboidrato, 20% de lipídeos, 4% de celulose, 5% de vitaminas e minerais. O conteúdo energético da dieta hipercalórica foi de 21,40 kJ/g.

Decorridas nove semanas experimentais, a eutanásia foi realizada por exsanguinação após anestesia (cloridrato de xilasina 2% mais cloridrato de quetamina 10%).

Durante a necropsia foram coletadas as mandíbulas de cada rato e fixadas em solução de formaldeído a 10% tamponada.

Controle Nutricional e Alterações de Peso Corpóreo

Os animais foram pesados em balança digital semanalmente para comparação das taxas durante todo o período experimental. Além disso, utilizando o peso no início do experimento e imediatamente antes do sacrifício foi calculada a alteração de peso ocorrida. O percentual de alteração de peso (%) foi calculado pela fórmula: $(PF-PI) \times 100/PI$.

A classificação de obesos para os ratos no grupo tratado foi baseada no ganho de peso 15% superior ao do grupo controle.¹⁶

Análise Morfométrica da Perda Óssea Alveolar

As mandíbulas direitas foram cuidadosamente dissecadas por meio de procedimento que incluiu imersão em solução de hipoclorito de sódio (1%) por cinco horas e remoção mecânica de todos os remanescentes de tecido mole. Em seguida, as peças foram coradas com azul de metileno (1 g/100 ml) por 1 minuto para delimitar a junção esmalte-cimento (JEC).

Os espécimes foram fotografados em microscópio Axiostar (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha) (50x ampliação) e a perda óssea alveolar foi mensurada através de imagens obtidas por AxioVision Rel. 4.6 Software (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemanha).

O método descrito por Crawford¹⁷ foi utilizado para mensurar a perda óssea vertical. Através das imagens digitais foram realizadas medidas lineares no centro de cada raiz seguindo seu longo eixo, da JCE à crista óssea. Três medições foram obtidas para o primeiro molar, duas para o segundo molar e duas para o terceiro molar.

A média destas medições foi utilizada para se obter a perda óssea por rato. Todas as medições foram realizadas pelo mesmo examinador, que desconhecia a origem dos espécimes. As Figuras 1 e 2 mostram as imagens macroscópicas referentes aos grupos controle e obesidade, respectivamente:

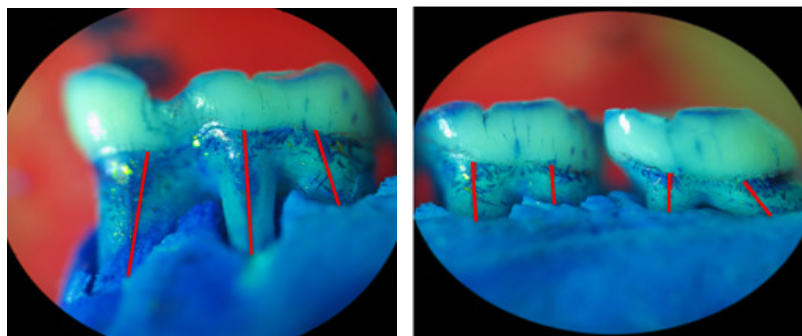


Figura 1- Pontos de mensuração da JCE à Crista Óssea do Grupo Controle

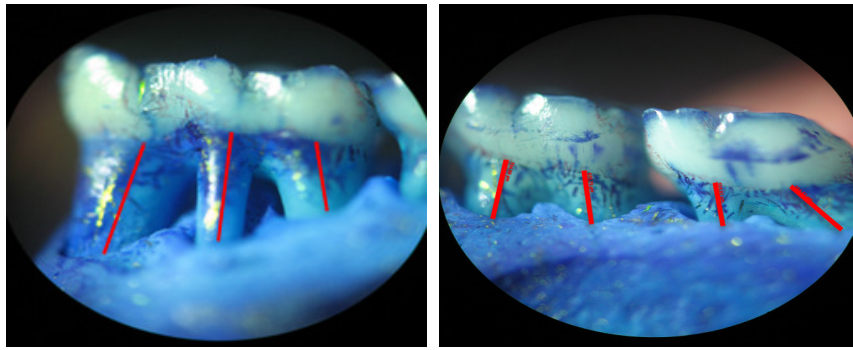


Figura 2- Pontos de mensuração da JCE à Crista Óssea do Grupo Obeso

Análise Estatística

A partir dos dados obtidos, calcularam-se as médias e desvio padrão por grupo experimental para serem submetidos à análise estatística com nível de significância de 5%.

Aplicou-se o *teste t* não pareado ($p < 0,05$) para avaliar as alterações de perda óssea ocorridas entre o grupo Controle e o grupo com dieta Hipercalórica.

Resultado

Análise de Peso Corpóreo dos Ratos

Na Tabela 1 observam-se as médias e desvio-padrão dos valores de peso (g) inicial e após a 9ª semana, indicando aumento significativo ($p < 0,05$; $p = 0,0000$) de peso tanto no grupo controle quanto no grupo obesidade.

Tabela 1- Valores médios e desvio padrão dos pesos corpóreos (g) no início e no final do experimento

Grupo	peso inicial (PI)	peso final (PF)	p*
Controle	*398,5 ± 4,9	425,5 ± 7,8	0,0000
Obesidade	*429,33 ± 14,98	528,00 ± 44,17	0,0000

* teste *t* pareado ($p < 0,05$).

Na Tabela 2 observam-se as médias e desvio-padrão dos valores de alteração de peso corpóreo, expresso em gramas (g) e em percentual

(%). Indicando aumento significativo ($p < 0,05$; $p = 0,0000$) de ganho de peso no grupo obeso em relação ao controle.

Tabela 2- Valores médios e desvio padrão da alteração de peso corpóreo, expresso em gramas (g) e em percentual (%)

Grupo	PF- PI (g)	% alteração de peso
Controle	*27 ± 2,8	*6,78 ± 0,6
Obesidade	98,67 ± 30,07	22,98 ± 6,16
p*	0,0000	0,0000

* teste *t* não pareado ($p < 0,05$).

Análise Morfométrica de Alteração da Distância do Nível Ósseo Alveolar

A Figura 3 mostra as médias e desvio padrão referentes às medidas lineares de alteração óssea

alveolar (mm) nos grupos controle ($0,91 \pm 0,15$ mm) e obesidade ($0,92 \pm 0,09$ mm). Não houve diferença estatística ($p < 0,05$; $p = 0,3375$) entre os grupos.

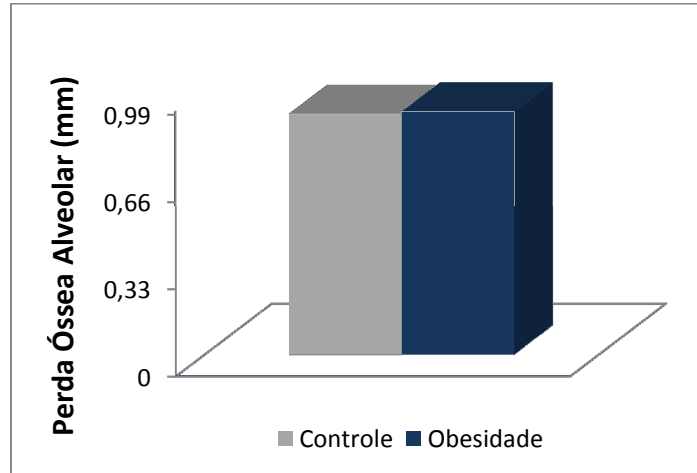


Figura 3- Médias da perda óssea alveolar (mm) dos Grupos Controle e Obesidade

Discussão

A perda óssea alveolar é um sinal característico da doença periodontal destrutiva, a inflamação crônica que afeta os tecidos periodontais pode ocorrer de modo episódico, intermitente e com períodos de inatividade e exacerbação, como descrita por Goodson et al.¹⁸ e por Socransky et al.¹⁹

Pacientes com periodontite crônica severa, apresentam níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α . Estas citocinas também se encontram elevadas em indivíduos com grande conteúdo de tecido adiposo.²⁰ A obesidade como indicados de risco para as periodontites vem sendo suportada por meio de estudos de revisões sistemáticas da literatura e meta-análises de estudos clínicos.²¹

No estudo epidemiológico de Al-Zahrani et al.,²² no qual foram avaliados a condição periodontal e os índices IMC e CC de indivíduos entre 18 a 90 anos, os autores demonstraram que a periodontite teve associação positiva com a obesidade em indivíduos jovens, o mesmo não ocorreu com indivíduo de meia idade e idosos. Entretanto, Reeves et al.²³ demonstraram por meio de estudo de caso controle que os indivíduos com aumento da circunferência da cintura entre 13 a 16 anos não apresentavam risco aumentado para a doença periodontal. O mesmo não ocorreu com jovens de 17

a 21 anos de idade, indicando o aumento do risco da associação entre obesidade e doença periodontal com o aumento da idade dos indivíduos, mesmo em adultos jovens.

Diferentemente dos estudos de Al-Zahrani et al.²² e Reeves et al.,²³ Mathur et al.¹⁴ examinaram 300 indivíduos e concluíram que a prevalência da doença periodontal foi relativamente maior em indivíduos obesos do que nos não obesos, em todas as faixas etárias. Esses resultados diversos nas idades apresentadas nos estudos indicam a maior necessidade de futuros estudos associando idade, com obesidade e doença periodontal.

Dalla-Vechia et al.,¹⁵ observaram a correlação entre a obesidade e doença periodontal em indivíduos de 30 a 65 anos e concluíram que os indivíduos do gênero feminino tiveram maior influência para a progressão da doença periodontal quando associado á obesidade do que os indivíduos do gênero masculino. O estudo de Verzeletti et al.²⁴ avaliou o efeito da indução de obesidade em ratas fêmeas e não observou o agravamento da perda óssea alveolar nos animais. No presente estudo, os animais utilizados foram ratos machos e da mesma forma que Dalla-Vechia et al.¹⁵ em humanos e Verzeletti et al.²⁴ em ratas, não identificamos aumento da perda óssea alveolar associado a indução de obesidade.

Segundo Romanova et al.,²⁵ utilizando a taxa de conversão da idade entre ratos e humanos, cada 10 a 12 dias do rato equivale a 1 ano do humano. Sendo assim, a idade dos animais utilizados nesse experimento correspondia aproximadamente, a de jovens entre 15 a 18 anos no início do experimento. Após nove semanas (63 dias) experimentais, foram sacrificados aos 243 dias o que representou aproximadamente 20 a 24 anos, correspondendo a adultos jovens.

Segundo Svensson et al.,²⁶ para que os animais sejam considerados obesos, devem apresentar diferença de peso de pelo menos 15% em relação ao peso dos animais do grupo controle. No presente estudo, a diferença de alteração de peso entre ratos alimentados com dieta hipercalórica e controle foi de 16%, o que demonstrou a indução do estado de obesidade.

Favero et al.²⁷ avaliaram a progressão da doença periodontal em ratos submetidos a dieta hipercalórica durante 120 dias (16 semanas) e após esse período foi induzida a doença periodontal por meio de ligadura no período de sete, 15 e 30 dias. Os autores concluíram que a obesidade esteve associada ao metabolismo inflamatório ósseo local, gerando maior exacerbação da doença no estágio inicial de sete dias. O que não foi observado nos maiores períodos.

O presente trabalho avaliou morfometricamente o efeito do consumo prolongado de 63 dias (nove semanas) na perda óssea alveolar em ratos submetidas a dieta hipercalórica, e apesar de termos alcançado a obesidade dos ratos, os resultados demonstraram que essa dieta não foi capaz de induzir perda óssea alveolar. Porém, existem limitações por temporalidade entre

exposição dos animais ao estado de obesidade e no desenvolvimento da doença periodontal, uma vez que diferentes estágios de obesidade e inflamação sistêmica são diretamente proporcionais. Estudos mostraram que menos de oito semanas de alimentação com dieta hipercalórica resultam em leve inflamação sistêmica,²⁸ enquanto 16 ou mais semanas de indução resultam em obesidade de moderada a mórbida, com resposta inflamatória moderada ou severa.²⁹ Assim, podemos considerar que os ratos testados no presente estudo com indução por nove semanas, apresentaram grau de obesidade e inflamação leve o que não leva a perdas ósseas significativas.

Ainda devemos considerar que, neste modelo, não foi induzida a doença periodontal por meio de ligadura, como citado em estudo anterior, o que seria um fator favorecedor para a ocorrência de doença periodontal mais severa em ratos. Diferentes resultados podem ser justificados pelas diferenças na metodologia, uma vez que no experimento o método utilizado foi análise morfométrica, e o padrão-ouro para análises dos tecidos de suporte periodontais em ratos é a análise histomorfométrica.

Outros estudos prospectivos são necessários para avaliar o mecanismo do efeito da obesidade sobre o periodonto, controlando os fatores que geram confusão, como períodos de exposição, diferentes faixas etárias dos ratos e gêneros.

Conclusão

Pode-se concluir que a obesidade induzida por dieta hipercalórica administrada para ratos por período de nove semanas não foi suficiente para que ocorresse perda no nível ósseo alveolar dos ratos.

Referências

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 894. Geneva: WHO Technical Report Series; 2000. Part I: The problem of overweight and obesity.
2. Pasquali R: Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006;54(4):363-71.
3. Vischer TL, Seidell JC: The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 2001;22(1):355-75.
4. Bullo M, Casas-Agunstench P, Micorreig P, Aanceta J, Salas-Salvado J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutrition*.2007;10(10):1164-72.
5. Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum end metabolic disease. *Jlipid Res* 2007;48(9):1905-14.
6. Rithchie CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontology* 2000.2007;44:154-63.
7. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Kressin NR. Spurious associations in oral epidemiological research: the case of dental flossing and obesity. *J Clin Periodontol*.2006; 33:520-3.
8. Gemmel E, Seymour GJ. Immunoregulatory control of Th1/Th2 cytokine profiles in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2004;35:21-41.
9. Lee YS. The role of genes in the current obesity epidemic. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(1):45-3.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: Avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar

- de alimentos no Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro, 2010.
11. Heidmann C, Schulze MB, Franco OH, van Dam RM, Mantzoros CS, Hu FB. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008; 118(3): 230-7.
 12. Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burk GL, Jacobs DR, Jr. A priori defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the multi-Ethnic Study of atherosclerosis (MESA). *Am J Clinical Nutrition* 2008; 88 (1): 185-94.
 13. Pischon N, Heng N, Bernimoulin JP, Kleber BM, Willich SN, Pischon . Obesity, inflammation, and periodontal disease. *J Dent Res* 2007; 86; 400-9.
 14. Mathur LK, Manohar B, Shankarapillai R, Pandya D. Obesity and periodontitis: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2011;15(3):240-4.
 15. Dalla Vecchia CF, Susin C, Rösing CK, Oppermann RV, Albandar JM. Overweight and obesity as risk indicators for periodontitis in adults. *Periodontol.* 2005;76(10):1721-8.
 16. Duarte ACGO, Fonseca DF, Soave CF, Fiorese MS, Dâmaso AR. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. *Rev Nutr.* 2006; 19(3): 341-8. doi: 10.1590/S1415-52732006000300005.
 17. Crawford JM, Taubman MA, Smith DJ. The natural history of periodontal bone loss in germfree and gnotobiotic rats infected with periodontopathic microorganisms. *J Periodontol Res.* 1978 jul;13(4):316-25.
 18. Goodson JM, Tanner AC, Haffajee AD, Sornberger GC, Socransky SS. Patterns of progression and regression of advanced destructive periodontal disease. *J. Clin Periodontol.*1982;9:472-81.
 19. Socransky SS, Haffajee AD, Goodson JM, Lindhe J. New concepts of destructive periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*1984;11:21-32.
 20. Bittencourt BF, Silva RM, Dos Santos FA, Pilatti GL. Influência da obesidade na doença Periodontal- Revisão da Literatura. *Braz. J. Periodontol.*2011;21(2):18-24.
 21. Suvan J, D'Auto F, Moles DR, Petrie A, Donos N. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obesity reviews.*2011; 12:381-404.
 22. Al-Zahrani MS1, Bissada NF, Borawski EA. Obesity and periodontal disease in young, middle-aged, and older adults. *J Periodontol.* 2003;74(5):610-5.
 23. Reeves G, Rees JM, Schiff M, Hujoel P. Total body weight and waist circumference associated with chronic periodontitis among adolescent in the United States. *Arch Ped and Adolesc Med.* 2006; 160(9): 894-9.
 24. Verzeletti GN, Gaio EJ, Linhares DS, Rosing CK. Effect of obesity on alveolar bone loss in experimental periodontitis in Wistar rats. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(2): 218-21.
 25. Romanova IV, Ramos EJ, Xu Y, Quin R, Chen C, George ZM. Neurobiological changes in the hypothalamus associated with weight loss after gastric bypass. *J Am Coll Surg.*2004; 199:887-95.
 26. Svensson AM, Hellerström C, Jansson L. Diet-induced obesity and pancreatic islet blood flow in the rat: a preferential increase in islet blood perfusion persists after withdrawal of the diet and normalization of body weight. *J Endocrinol.*1996;151:507-11.
 27. Favero LFV. Efeito da obesidade na progressão e severidade da doença periodontal experimentalmente induzida em ratos: Avaliação histomorfométrica e imunoistoquímica. Barretos:UNIFEB 2015.
 28. Stanton MC, Chen SC, Jackson JV, Cui L, Kinsley D, Fine JS et al. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. *J Inflamm* 2011;8:8.
 29. Buckman LB, Hasty AH, Flaherty DK, Buckman CT, Thompson MM, Matlock BK, et al. Obesity induced by a high-fat diet is associated with increased immune cell entry into the central nervous system. *Brain Behav Immun.*2014;35:33-42.