

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Systematische Sichtung von wissenschaftlichen Publikationen zum Einsatz  
von Hochfettdiäten bei Versuchstieren**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Diana Virginia Adam, geb. Schmidt

geboren am 15.12.1990 in Hannover

Betreuerin: Prof. Dr. Heike Kielstein

Gutachterin/Gutachter: Prof. Dr. H. Kielstein

Prof. Dr. B. Hiebl (Hannover)

Prof. Dr. A. Schürmann (Nuthetal)

08.10.2019

13.07.2020

## Referat

Die seit 1975 verdreifachte Anzahl der an Adipositas erkrankten Menschen macht die Relevanz der heutigen Adipositasforschung deutlich. Um Folgen und Zusammenhänge zu untersuchen, werden in zahlreiche Studien Hochfettdiäten zur Induktion einer Fettleibigkeit bei Versuchstieren eingesetzt. Bislang war die Definition, Diätzusammensetzung und Fütterungsdauer der gefütterten Diäten in den publizierten Studien jedoch sehr heterogen und untereinander wenig vergleichbar. Um die Forschungsarbeit auf dem Gebiet der experimentellen Adipositasforschung zu unterstützen, war es Ziel dieser Arbeit, den Einsatz von Hochfettdiäten zur Induktion von Adipositas bei Versuchstieren in wissenschaftlichen Publikationen zu analysieren und darzustellen. Kernaspekte der Untersuchungen dieser Arbeit sind Beschreibungen von Gemeinsamkeiten und Unterschieden bezüglich Diätzusammensetzung, Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung in vorhandenen Publikationen. Diese Analysen wurden exemplarisch bei männlichen Wistar-Ratten durchgeführt.

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche in der Online-Datenbank PubMed wurden insgesamt 2184 Veröffentlichungen zusammengestellt, in welchen bei Wistar-Ratten durch Fütterung einer Hochfettdiät eine Adipositas induziert wurde. Einbezogen wurden dabei alle Studien die bis zum Jahr 2013 veröffentlicht wurden. Nach systematischer und kritischer Durchsicht der 2184 Veröffentlichungen anhand von definierten Ausschlusskriterien, konnten 183 (8,4 %) der gesichteten Publikationen zur vergleichenden Auswertung herangezogen werden.

In der Gesamtheit der gesichteten Literatur war auffällig, dass die Diätzusammensetzungen in den verschiedenen Experimenten sehr inhomogen waren. Jedoch ergaben sich bei der Auswertung Hinweise, dass sowohl eine Fütterung *ad libitum*, als auch die Einzeltierhaltung etabliert sind. Ein Alter der Tiere zu Diätbeginn von acht Wochen und eine Fütterungszeit von acht Wochen stellten sich als am weitesten verbreitete Versuchsaufbauten dar.

Bislang gibt es nur wenige systematische Literaturanalysen, die sich mit der Vergleichbarkeit von Tierexperimenten zu Diät-induzierter Adipositas beschäftigen. Um die Vergleichbarkeit zukünftiger wissenschaftlicher Forschungsarbeiten mit Tierexperimenten zu dieser Thematik zu steigern und damit die Aussagekraft ihrer Ergebnisse zu erhöhen, ist es notwendig standardisierte Test- und Kontrolldiäten zu definieren und zu etablieren. Um dies in zufriedenstellendem Umfang zu erreichen, sind weitere systematische Literaturarbeiten notwendig.

Adam, Diana: Systematische Sichtung von wissenschaftlichen Publikationen zum Einsatz von Hochfettdiäten bei Versuchstieren, Halle (Saale), Univ., Med. Fak.; Diss., 76 Seiten, 2019

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Adipositas beim Menschen	1
1.2	Bedeutung von Tierversuchen in der Adipositasforschung	3
1.3	Diätformen zur Induktion einer Adipositas bei Nagetieren	3
1.4	Diät-induzierte Adipositas durch Fütterung einer Hochfettdiät	4
1.5	Tierstämme und Geschlecht der Versuchstiere	5
2	Zielstellung	5
3	Material und Methodik	6
3.1	Datenakquirierung	6
3.2	Ausschlusskriterien	6
3.2.1	Ausschlusskriterien in Durchgang 1	8
3.2.2	Ausschlusskriterien in Durchgang 2	9
3.3	Einbezogene Quellen und Datenauswertung	12
3.3.1	Gewichtsauswertung	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	15
4.2	Fütterungsregime	15
4.3	Geschlecht der Versuchstiere	16
4.4	Herkunft der Versuchstiere	17
4.5	Tieranzahl pro Käfig	19
4.6	Alter zu Diätbeginn	20
4.7	Diätdauer	21
4.8	Diätzusammensetzung	21
4.9	Initialgewichte in Bezug auf das Alter zu Diätbeginn	23
4.10	Endgewichte	26
4.11	Gewichtszunahme gesamt	29
4.11.1	Einfluss verschiedener Faktoren auf die Gewichtsentwicklung	32
4.11.2	Einfluss der Höhe der Initialgewichte auf die Gewichtsentwicklung	33
4.11.3	Einfluss des Alters der Wistar-Ratten zu Diätbeginn auf die Gewichtsentwicklung	36
4.12	Gewichtszunahme - Vergleich Hochfettdiät vs. Kontrolldiät	37
4.13	Körperzusammensetzung	38
4.14	Aspekt Kontrolldiät	39
5	Diskussion	42

5.1	Vergleichbarkeit von Studien	42
5.2	Verbreitete Versuchsaufbauten	43
5.3	Aspekte zur Hochfettdiät und adäquaten Kontrolldiät	44
5.4	Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung	45
5.5	Empfehlungen für zukünftige Versuche mit Diät-induzierter Adipositas	46
5.6	Vergleichbare Literatur	48
5.7	Limitationen dieser Arbeit und Ausblick	49
6	Zusammenfassung	51
	Literaturverzeichnis	53
	Thesen	69
	Anlagen	71
	Selbstständigkeitserklärung mit Unterschrift	I
	Erklärung über frühere Promotionsversuche	I
	Lebenslauf	II
	Danksagung	III

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

<b>ad lib.</b>	<i>Ad libitum</i> , nach Belieben
<b>ARRIVE</b>	<i>Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments</i> , Tierforschung: Berichterstattung über In vivo-Experimente
<b>BMI</b>	<i>Body-Mass-Index</i> , Körpermasse-Index
<b>bzw.</b>	Beziehungsweise
<b>CD</b>	<i>Control diet</i> , Kontrolldiät
<b>CRL</b>	<i>Charles River Laboratories</i> , Firma Charles River
<b>DIO</b>	<i>Diet-induced obesity</i> , Diät-induzierte Adipositas
<b>Dr.</b>	Doktor
<b>et al.</b>	<i>Et alii</i> , unter anderem
<b>etc.</b>	<i>Et cetera</i> , und Weiteres
<b>g</b>	Gramm
<b>HFD</b>	<i>High-fat diet</i> , Hochfettdiät
<b>Inc.</b>	<i>Incorporated</i> , (im Handelsregister) eingetragen
<b>kcal</b>	Kilokalorien
<b>MD</b>	Median
<b>M. soleus</b>	<i>Musculus soleus</i> , Schollenmuskel (Muskel der unteren Extremität)
<b>MW</b>	Mittelwert
<b>NC3Rs</b>	<i>The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research</i> ; Das nationale Zentrum für den Austausch, die Verfeinerung und die Reduzierung von Tieren in der Forschung
<b>NIN</b>	<i>National Institute of Nutrition</i> , Nationales Institut für Ernährung
<b>PUFA</b>	<i>Polyunsaturated fatty acid</i> , mehrfach ungesättigte Fettsäuren
<b>SD</b>	<i>Standard deviation</i> , Standardabweichung
<b>Slc</b>	<i>Sankyo Labo Service Corporation</i> , Firma Sankyo Labo Service Corporation
<b>SPF</b>	<i>Specific-pathogen-free</i> , spezifisch pathogenfrei
<b>vgl.</b>	Vergleiche
<b>VPN</b>	<i>Virtual private network</i> , virtuelles privates Kommunikationsnetz
<b>vs.</b>	Versus
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i> , Weltgesundheitsorganisation
<b>WU</b>	Wistar-Unilever
<b>z.B.</b>	Zum Beispiel

# 1 Einleitung

## 1.1 Adipositas beim Menschen

Die ernährungsbedingte Adipositas, welche im Rahmen des metabolischen Syndroms eine zentrale Rolle spielt, ist eines der größten Gesundheitsprobleme der westlichen Industrienationen und betrifft auch zunehmend Entwicklungsländer (Slawik und Beuschlein, 2006; Kimura et al., 2018). Im Jahr 2016 waren weltweit bereits mehr als 1,9 Milliarden Erwachsene übergewichtig. Hiervon galten definitionsgemäß über 650 Millionen Erwachsene als adipös (World Health Organization, 2018).

Für Erwachsene definiert die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*; WHO) einen Körpermasse-Index (*Body-Mass-Index*; BMI) von  $25 \text{ kg/m}^2$  oder mehr als Übergewicht. Eine Adipositas liegt definitionsgemäß bei einem BMI von  $30 \text{ kg/m}^2$  oder mehr vor. Die Hauptursache für die Entstehung von Übergewicht und Adipositas ist ein Energieungleichgewicht zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch. Eine erhöhte Aufnahme von energiereichen Lebensmitteln und die Zunahme der körperlichen Inaktivität aufgrund der steigenden Anzahl an Arbeitsplätzen mit sitzenden Tätigkeiten und die vermehrte Nutzung von Transportmitteln sind maßgebliche Gründe für die Entstehung von Fettleibigkeit (World Health Organization, 2018).

Die gesundheitlichen Folgen von Übergewicht und Adipositas stellen sowohl Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Erkrankungen des Bewegungsapparates als auch einige Krebsarten dar (World Health Organization, 2018). Weltweit hat sich die Anzahl an Adipositas erkrankter Menschen seit 1975 nahezu verdreifacht (World Health Organization, 2018). Da die genetische Empfänglichkeit für bestimmte Erkrankungen über viele Generationen hinweg stabil bleibt, wird eine Ursache für die steigende Prävalenz der Adipositas in entwickelten und sich entwickelnden Gesellschaften hauptsächlich in Lebensstiländerungen vermutet (Alfredo Martínez et al., 2007).

Besonders der langfristige Konsum energiereicher Lebensmittel mit hohem Gehalt an Fetten und einfachen Kohlenhydraten führt zur Entstehung von Übergewicht und Adipositas. Die Prävalenz und der Grad der Adipositas beim Menschen korrelieren vor allem mit der Menge des Fettanteils in den konsumierten Nahrungsmitteln (Reinehr et al., 2010). Da die Regulation des Sättigungs- und Hungergefühls hauptsächlich durch das Volumen der verzehrten Nahrung bestimmt wird, ist ein wichtiger Ansatzpunkt zur Prävention der Adipositas der vermehrte

Verzehr von Speisen mit niedrigerer Energiedichte (Bechthold, 2014). Lebensmittel mit niedriger und mittlerer Energiedichte, wie beispielsweise Gemüse, Obst, Getreide- und Milchprodukte, sollten den Hauptbestandteil der täglichen Ernährung darstellen. Der Konsum von Lebensmitteln mit hoher Energiedichte sollte dagegen nur in geringem Maß erfolgen (Bechthold, 2014). Hierbei ist jedoch anzumerken, dass nicht alle energiereichen Lebensmittel grundsätzlich zu vermeiden sind. Der Konsum mehrfach ungesättigter Fettsäuren (*polyunsaturated fatty acid*; PUFA) kann das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen senken. So sind beispielsweise Nüsse, Pflanzenöle und fettreiche Fischarten durch ihren hohen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren ernährungsphysiologisch wertvolle Lebensmittel, obwohl sie als energiedicht gelten (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2018). Die Klassifikation mehrfach ungesättigter Fettsäuren erfolgt anhand der Lokalisation ihrer ersten Doppelbindung, ausgehend vom Omega-Ende des Fettmoleküls. Auch das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren (n-6 zu n-3 PUFAs) ist entscheidend und sollte zwischen 5:1 und 15:1 liegen. Hingegen sind Lebensmittel wie Gebäck, Süßwaren oder Kartoffelchips, welche einen hohen Zucker- und Fettgehalt aufweisen, nur eingeschränkt zu verzehren. Auch die Energiezufuhr über zuckergesüßte Getränke, wie Limonaden, Eistees, Säfte und Nektare sowie der Konsum alkoholischer Getränke sollte auf ein Minimum reduziert werden, da sie ebenfalls zur Entstehung von Adipositas beitragen. Stattdessen sollten Wasser und ungezuckerte Tees als energiefreie Getränke bevorzugt werden (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2018). Die Tatsache, dass in vielen Ländern jene Lebensmittel mit hoher Energiedichte verhältnismäßig preiswert im Vergleich zu energiearmen und ernährungsphysiologisch qualitativ hochwertigeren Lebensmitteln angeboten werden, trägt dazu bei, dass Personen mit niedrigem sozioökonomischem Status ein erhöhtes Risiko für Adipositas aufweisen (Bechthold, 2014).

Körperliche Bewegung ist ein weiterer wichtiger Grundpfeiler der Prävention von Adipositas. Programme zur Ernährungs- und Bewegungstherapie am Arbeitsplatz sollten verstärkt angeboten werden, um der körperlichen Inaktivität durch sitzende Tätigkeiten entgegenzuwirken (Anderson et al., 2009).

Adipositas ist ein weit verbreitetes Krankheitsbild mit steigender Prävalenz und ist mit all ihren gesundheitlichen Folgen und Konsequenzen, wie beispielsweise Folgeerkrankungen, Klinikaufhalten und Arbeitsausfällen, zu einem zentralen Gesundheits- und Kostenproblem hoch entwickelter Industrienationen geworden (Knoll, 2010). Daher ist die Forschung zur Entstehung und Prävalenz von Adipositas von großer Relevanz. Eine Kostensenkung im

Gesundheitswesen wird auf lange Sicht vermutlich nur durch die Adipositasprävention im Kindes- und Jugendalter umsetzbar sein (Wechsler, 2007).

## **1.2 Bedeutung von Tierversuchen in der Adipositasforschung**

Eine fettreiche Ernährung kann sowohl bei Nagetieren als auch bei Menschen eine Fettleibigkeit auslösen (Fernandes et al., 2016; Kimura et al., 2018). Da Informationsbias in epidemiologischen Studien zu Ernährung und Adipositas bei Menschen einen wichtigen Einflussfaktor auf die Ergebnisse darstellt, werden für Experimente zu Diät-induzierter Adipositas häufig Tiermodelle genutzt (Hariri und Thibault, 2010). Neben Nagetieren werden auch Schweine, Affen oder Hunde für derartige Fütterungsversuche verwendet (West und York, 1998). Allgemeine Vorteile von Tierstudien im Vergleich zur Forschung am Menschen sind die geringeren genetischen Unterschiede sowie die Möglichkeit der Standardisierung der Versuchsbedingungen. So können beispielsweise das Klima und der Hell-Dunkel-Zyklus der Tiere einheitlich gewählt werden und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen ermöglichen. Tierversuche ermöglichen außerdem ein höheres Untersuchungsspektrum, da beispielsweise Organentnahmen, Operationen oder Injektionen krebserregender Stoffe vorgenommen werden können. Zudem können durch Tierversuche innerhalb kurzer Zeiträume mit weniger finanziellem und personaltechnischem Aufwand Forschungsergebnisse zu Auswirkungen von Adipositas auf den Organismus erzielt werden.

## **1.3 Diätformen zur Induktion einer Adipositas bei Nagetieren**

Zur Erzeugung einer Diät-induzierten Adipositas können sowohl Diäten mit hohem Fettgehalt als auch kohlenhydratreiche Diäten mit hohem Anteil an einfachen Kohlenhydraten, wie Saccharose, beitragen. Hochfettdiäten mit einem Fettgehalt von mehr als 40 % des gesamten Energiegehaltes, welche als Fettressource tierische Fette und Pflanzenöle mit n-6 und n-9 Fettsäuren enthalten, führen zu Fettleibigkeit, dem hingegen ist dieser Effekt bei Diäten mit einem hohem Anteil an n-3 Fettsäuren in den meisten Studien nicht zu beobachten (Buettner et al., 2007). Der Einsatz von Diäten, welche sowohl einen hohen Gehalt an Saccharose als auch an Fetten (*high-fat high-sucrose diets*) aufweisen, führt in Tierversuchen ebenfalls zu Fettleibigkeit (Sato et al., 2010). Die Fütterung von kohlenhydratreichen und fettarmen Diäten (*low-fat high-carbohydrate diets* und *low-fat high-sucrose diets*) hat sich bei Nagetieren im

Vergleich zur Fütterung fettreicher und kohlenhydratarmer Diäten als weniger effizient für die Induktion von Fettleibigkeit erwiesen (Surwit et al., 1995; Ghibaudi et al., 2002).

Bei der Fütterung von Diäten mit einem hohen Fettgehalt (*high-fat diets*) zur Induktion einer Adipositas bei Nagetieren werden entweder von diversen Herstellern angefertigte und kommerziell angebotene Hochfettdiäten gefüttert oder die Hochfettdiäten werden vom Experimentator selbst hergestellt, beispielsweise durch Zugabe bestimmter fettreicher Nahrungsmittel zu einer Kontrolldiät (Frier et al., 2012; Borges et al., 2013b).

Darüber hinaus gibt es weitere etablierte Diäten zur Erzeugung von Fettleibigkeit bei Versuchstieren, welche sowohl einen erhöhten Gehalt an Fett als auch Saccharose aufweisen. Geläufig ist der Einsatz sogenannter „Cafeteria-Diäten“, welche aus kommerziell erhältlichen fett- und zuckerreichen Nahrungsmitteln vom Experimentator selbst angefertigt werden (Cavagni et al., 2013). Auch die Fütterung von durch die Experimentatoren selbst zubereiteten Diäten, bestehend aus Kontrolldiät und Zugabe von beispielsweise Kondensmilch und Saccharose (sog. „schmackhafte“ Diäten; *palatable diets*) ist verbreitet (Fatani et al., 2012). Die Fütterung von kommerziell erhältlichen Diäten mit, im Vergleich zu den Kontrolldiäten, erhöhtem Fett- und Saccharosegehalt (*high-fat high-sucrose diets*) findet ebenfalls vielfach Verwendung (Sanchez et al., 2012).

#### **1.4 Diät-induzierte Adipositas durch Fütterung einer Hochfettdiät**

Der Einsatz von Hochfettdiäten zur Induktion einer Adipositas bei Versuchstieren stellt ein breites Feld der Adipositasforschung dar. Die Induktion einer Diät-bedingten Adipositas bei Nagetieren durch Fütterung von Hochfettdiäten ist bislang nicht standardisiert und die Ergebnisse variieren deutlich zwischen verschiedenen Studien. Welche Art von Hochfettdiät am besten geeignet ist, um die metabolischen Veränderungen, die durch Fettleibigkeit bei Menschen entstehen, nachzunahmen, ist bislang unklar (Buettner et al., 2007).

Daher war es Ziel dieser Arbeit die vorherrschende Vielfalt an Versuchsaufbauten unter anderem in Hinblick auf die verwendeten Fütterungsregime, Haltungsbedingungen und Diätzusammensetzungen aufzuzeigen und zu untersuchen.

## **1.5 Tierstämme und Geschlecht der Versuchstiere**

In der Vielzahl der wissenschaftlichen Experimente werden ausschließlich männliche Tiere verwendet. Zum einen sollen durch die Untersuchung ausschließlich männlicher Versuchstiere die zyklusabhängigen Schwankungen des Metabolismus bei weiblichen Tieren ausgeschlossen werden, welche die Messparameter der Experimente beeinflussen könnten. Die Präferenz bezüglich des Geschlechts liegt zum anderen in den männlichen Hormonen begründet, die zu einem stärkeren Körperwachstum und zu einer höheren Gewichtszunahme führen, während die weiblichen Hormone zu einem geringeren Körperwachstum führen (Fernandes et al., 2016).

Ein in Tierexperimenten mit Diät-induzierter Adipositas häufig verwendeter Rattenstamm ohne genetische Mutation stellt die Wistar-Ratte dar (Buettner et al., 2007; Rosini et al., 2012). Des Weiteren werden beispielsweise Sprague Dawley-Ratten und Long Evans-Ratten für derartige Experimente genutzt (Nagy et al., 2018; Yang et al., 2018). In den letzten Jahren werden zunehmend auch verschiedene Mäusestämme, wie beispielsweise C57BL/6J-Mäuse (Inzuchtstamm von Labormäusen) für Experimente mit Diät-induzierter Adipositas verwendet (Fernandes et al., 2016). Aufgrund der großen Menge an Publikationen zu Diät-induzierter Adipositas durch Fütterung von Hochfettdiäten bei Nagetieren und um einen ersten Überblick zu gewinnen, wurden in dieser Arbeit ausschließlich Experimente, in denen mit männlichen Wistar-Ratten gearbeitet wurde, betrachtet.

## **2 Zielstellung**

Ziel dieser Arbeit war es den Einsatz von Hochfettdiäten zur Induktion von Adipositas bei Versuchstieren in wissenschaftlichen Forschungsarbeiten zu untersuchen. Dabei sollten mittels standardisierter Literaturrecherche entsprechende Publikationen, bei denen Hochfettdiäten zur Induktion von Adipositas eingesetzt wurden, hinsichtlich Diätzusammensetzung, Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung exemplarisch bei männlichen Wistar-Ratten charakterisiert werden. Die Analyse und Diskussion von Gemeinsamkeiten und Unterschieden bei der Induktion von Fettleibigkeit durch Hochfettdiäten bei Wistar-Ratten sollte Hinweise auf die Effekte und Vergleichbarkeit diät- und haltungsrelevanter Parameter verschiedener Studien liefern.

## **3 Material und Methodik**

### **3.1 Datenakquirierung**

Für die Datenakquirierung wurde die englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank PubMed verwendet. Die Eingrenzung der analysierten Publikationen erfolgte systematisch unter Verwendung folgender Schlagwortsuche:

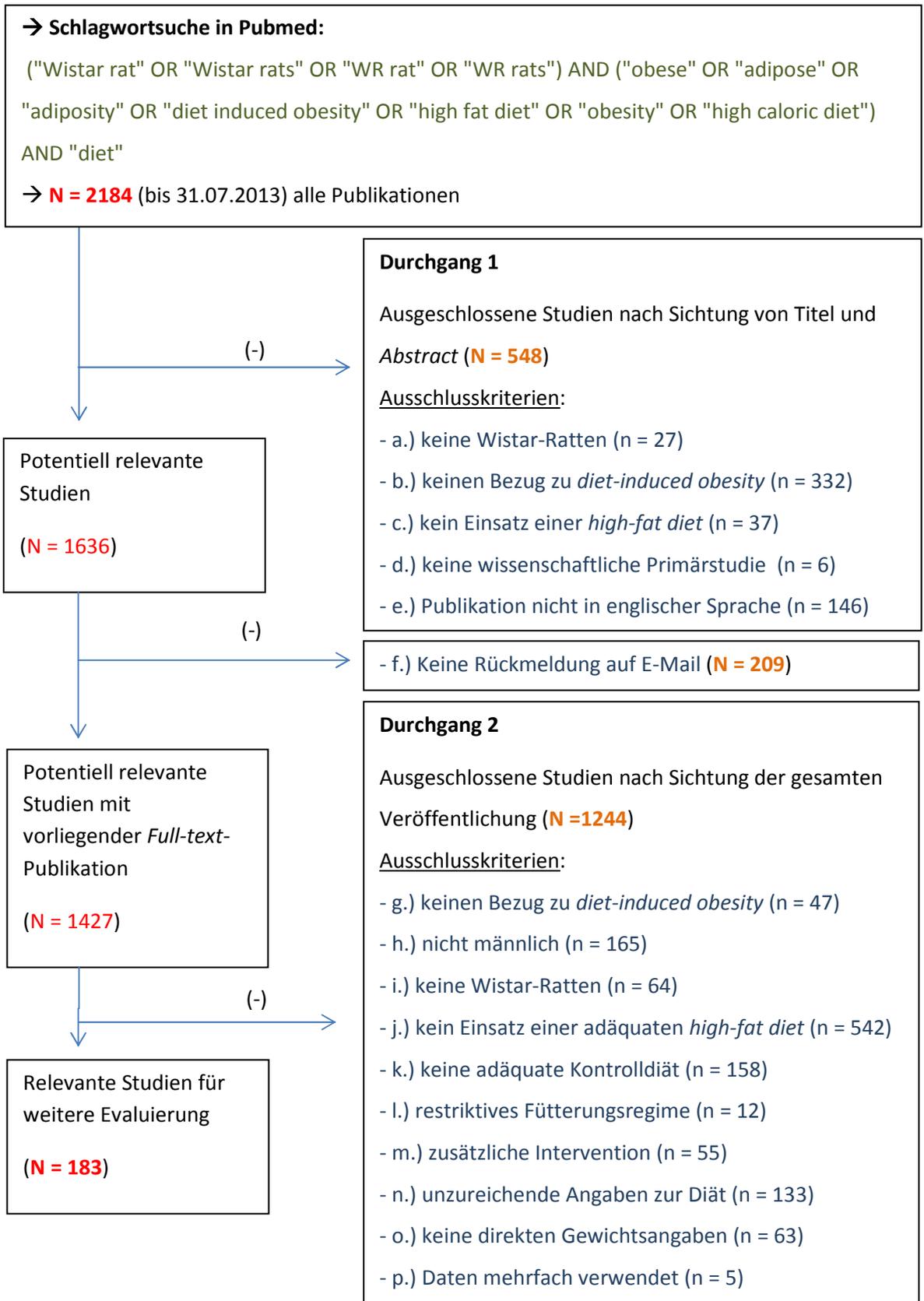
("Wistar rat" OR "Wistar rats" OR "WR rat" OR "WR rats") AND ("obese" OR "adipose" OR "adiposity" OR "diet induced obesity" OR "high fat diet" OR "obesity" OR "high caloric diet") AND "diet".

Alle bei PubMed bis zum 31.07.2013 unter dieser Schlagwortsuche gelisteten Originalarbeiten wurden als Grundlage für diese Arbeit herangezogen. Die Datenbankrecherche erfolgte am 23.09.2013; es wurden insgesamt 2148 Publikationen ermittelt und untersucht.

### **3.2 Ausschlusskriterien**

Um die Vielzahl an Publikationen hinsichtlich Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Diätzusammensetzung, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung zu untersuchen, wurden diese systematisch anhand von definierten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet und sortiert. In zwei aufeinander folgenden Durchgängen wurden Publikationen zur weiteren vergleichenden Auswertung eingeschlossen oder unter insgesamt 16 Kategorien von der Auswertung ausgeschlossen.

Publikationen, auf die innerhalb eines Durchgangs mehrere der Ausschlusskriterien zutrafen, wurden unter dem ersten im Fließschema zutreffenden Kriterium ausgeschlossen (Abbildung 1). Die Abfolge der Literaturrecherche mit Aufführen der Gliederung der Ausschlusskriterien (a.) bis p.)) sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1:** Fließschema zum Ausschlussverfahren der Publikationen.

Im ersten Durchgang der Sortierung wurden ausschließlich die Titel und *Abstracts* der 2184 Publikationen studiert.

Nach erfolgter Durchsicht aller *Abstracts* wurden sämtliche Autor\*innen, deren Publikationen über den VPN-Zugang der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nicht zugänglich waren, per E-Mail kontaktiert und um Zusendung eines Exemplares der entsprechenden Arbeit gebeten. Publikationen von Autoren, die auf diese E-Mail keine Rückmeldung gaben, wurden im Folgenden unter dem separaten Ausschlusskriterium „keine Rückmeldung auf E-Mail“ (f.) ausgeschlossen.

In einem anschließenden zweiten Durchgang erfolgte jeweils die Sichtung der gesamten Publikation nach weiteren Ausschlusskriterien (Abbildung 1). Die Ausschlusskriterien „keine Wistar-Ratten“, „keinen Bezug zu *diet-induced obesity* (DIO)“ und „keine *high-fat diet* (HFD)“ wurden im zweiten Durchgang erneut aufgegriffen, da bei zahlreichen Arbeiten ein Ausschluss unter diesen Kriterien erst durch Sichten der Gesamtpublikation möglich war.

Nach Sichtung aller Publikationen des zweiten Durchganges wurden diejenigen Autoren, in deren Arbeiten Informationen zu Alter, Geschlecht, Diätformen oder Körpergewicht der Wistar-Ratten fehlten, per E-Mail kontaktiert und um Zusendung der fehlenden Informationen gebeten.

Um den Ein- und Ausschluss der Publikationen entsprechend der festgelegten Kriterien qualitativ zu sichern, wurden alle Publikationen zusätzlich von zwei wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg unabhängig voneinander gesichtet.

### **3.2.1 Ausschlusskriterien in Durchgang 1**

a.) Bei Verwendung anderer Rattenstämme als Wistar-Ratten, beispielsweise Sprague Dawley-Ratten oder Fischer-Ratten, wurden die entsprechenden Arbeiten unter dem Ausschlusskriterium „keine Wistar-Ratten“ ausgeschlossen.

b.) Bei fehlendem Bezug zum Thema „Diät-induzierte Adipositas“ wurden die entsprechenden Publikationen unter der Rubrik „keinen Bezug zu *diet-induced obesity* (DIO)“ ausgeschlossen. Dies betraf beispielsweise Publikationen, bei denen bereits im *Abstract* ersichtlich war, dass Diäten mit hohem oder niedrigem Proteingehalt (*high-* oder *low-protein diet*) gefüttert wurden oder Arbeiten, bei denen keine Fütterung von Testdiäten ersichtlich war.

c.) Bei Veröffentlichungen, in denen bereits im *Abstract* ersichtlich war, dass es sich nicht um den Einsatz einer adäquaten Hochfettdiät handelte, da beispielsweise eine Diät mit viel Fruktose (*high-fructose diet*) oder eine Diät mit Zusatz von Lebensmitteln wie Schinken oder Gebäck (*cafeteria diet*) verfüttert wurde, wurden unter der Rubrik „kein Einsatz einer adäquaten *high-fat diet* (HFD)“ ausgeschlossen.

d.) Publikationen, welche keine Originalarbeiten waren (Metaanalysen, *Short communications* und systematische Reviews) wurden unter der Kategorie „keine wissenschaftliche Primärstudie (Originalarbeit)“ ausgeschlossen.

e.) Sämtliche Publikationen, die nicht in englischer Sprache verfasst waren, wurden in der Rubrik „Publikation nicht in englischer Sprache“ zusammengefasst und ausgeschlossen.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien in Durchgang 2**

Arbeiten, bei denen erst nach Sichtung des gesamten Publikationstextes festgestellt werden konnte, dass kein Bezug zu Diät-induzierter Adipositas bestand, die verwendeten Tiere keine spezifischen Wistar-Ratten waren oder die gefütterten Hochfettdiäten nicht den unter 3.2.1 genannten Kriterien entsprachen, wurden unter den entsprechenden Kategorien im Durchgang 2 ausgeschlossen. Des Weiteren galten folgende Ausschlusskriterien:

g.) Unter der Rubrik „keinen Bezug zu *diet-induced obesity* (DIO)“ wurden Publikationen ausgeschlossen, bei denen beispielsweise Diäten mit hohem oder niedrigem Proteingehalt (*high-* oder *low-protein diet*) gefüttert wurden oder Arbeiten, bei denen keine Fütterung von Testdiäten durchgeführt wurde.

h.) Bei fehlender Geschlechtsdefinition der Wistar-Ratten und fehlender Rückmeldung der Autoren auf explizite Nachfrage wurden die Publikationen unter der Rubrik „nicht männlich“ ausgeschlossen. Ebenso wurde verfahren, wenn nur weibliche Wistar-Ratten mit Testdiäten gefüttert wurden oder die mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Tiere ein unterschiedliches Geschlecht hatten. Bei Fütterung von Wistar-Ratten beider Geschlechter wurden lediglich die Daten der männlichen Versuchstiere in die weitere Auswertung eingeschlossen.

i.) Wenn bei Sichtung des Gesamttextes auffiel, dass es sich bei den verwendeten Tieren nicht um spezifische Wistar-Ratten handelte, wurden diese unter der Kategorie „keine Wistar-Ratten“ ausgeschlossen. Demnach wurden Publikationen, in denen Ratten mit der

Bezeichnung Goto-Kakizaki-Ratten (Wistar-Ratten, welche an Diabetes Typ 2 erkranken), Lou/C-Ratten (ein Adipositas-resistenter Wistar-Rattenstamm), *Hooded Wistar-Rats* (Wistar-Ratten mit kappenartiger Fellzeichnung und verringerter Körpergröße), *Wistar diabetic fatty rats* (ein Insulin-resistenter Wistar-Rattenstamm) oder Wistar-Kyoto-Ratten (Wistar-Ratten mit hormonellen Veränderungen und depressiven Verhaltensauffälligkeiten) verwendet wurden, ausgeschlossen.

Arbeiten in denen Wistar (CRL:(WI)BR) Ratten (Wistar-Ratten der Firma *Charles River Laboratories, Inc.*, Wilmington, USA), Wistar-King-Ratten (gemeine Farbratten, benannt nach Dr. Helen Dean King), WU-Ratten (Wistar-Unilever Ratten, welche normalen Farbratten entsprechen), NIN-Wistar-Ratten (Wistar-Ratten des *National Institute of Nutrition*), SPF Wistar-Ratten (spezifisch-pathogenfreie Wistar-Ratten) sowie Slc:Wistar-Ratten (Wistar-Ratten der *Sankyo Labo Service Corporation, Inc.*, Tokyo, Japan) verwendet wurden, wurden beibehalten, da bei diesen Ratten keine genetischen Veränderungen bekannt sind, die einen Einfluss auf die Gewichtsentwicklung vermuten ließen. Des Weiteren erfolgte ein Ausschluss unter der Kategorie „keine Wistar-Ratten“, wenn in einer Publikation neben Wistar-Ratten noch weitere Tierspezies- oder Tierstämme verwendet wurden; die Wistar-Ratten im Speziellen jedoch nicht mit einer Hochfett- oder Kontrolldiät gefüttert wurden.

j.) Bei Fütterung von Diäten mit einem Cholesterolgehalt von  $\geq 0,5$  % wurde die entsprechende Publikation unter der Rubrik „kein Einsatz einer adäquaten *high-fat diet* (HFD)“ ausgeschlossen. Die Nutzung unterschiedlicher Fettressourcen in Hochfett- und Kontrolldiät führte nicht zu einem Ausschluss. Bei Publikationen, in denen sowohl eine Diät mit hohem Anteil an gesättigten Fettsäuren (*high-saturated fat diet*) als auch eine Diät mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren (*high-unsaturated fat diet*) verwendet wurde, wurden für weitere Auswertungen die Daten der Fütterung der Diät mit hohem Anteil ungesättigter Fettsäuren mit den Daten der Fütterung der Kontrolldiät verglichen. Bei Verwendung von Hochfettdiäten mit verschiedenen Fettquellen wie n-3 PUFA und n-6 PUFA, wurde die Hochfettdiät mit n-6 PUFA zum Vergleich mit der Kontrolldiät herangezogen.

Die Verwendung einer Hochfettdiät ohne Kohlenhydratanteil in der Diät (*no-carbohydrate diet*), führte zu einem Ausschluss unter „kein Einsatz einer adäquaten *high-fat diet* (HFD)“.

Hochfett- und Kontrolldiäten mit einem Fruktose- oder Saccharose-Gehalt von  $\geq 17,5$  % wurden als „nicht adäquate Hochfettdiät“ definiert. Sofern sowohl die Hochfettdiät als auch die Kontrolldiät einen Fruktose- oder Saccharose-Gehalt bis maximal 17,5 % enthielten, wurden die Daten dieser Publikationen zur Auswertung berücksichtigt. Wenn jedoch nur eine der

beiden Diäten eine entsprechende Menge von Fruktose oder Saccharose enthielt, wurde die Publikation unter der Rubrik „keine adäquate Kontrolldiät“ (k.) ausgeschlossen.

Der Zusatz von Saccharose oder Fruktose zum Trinkwasser führte zum Ausschluss unter der Rubrik „kein Einsatz einer adäquaten *high-fat diet* (HFD)“.

Die Herstellung von Hochfettdiäten unter Zugabe von Fetten zur Kontrolldiät wurde grundsätzlich toleriert und die entsprechenden Publikationen wurden für die weitere Analyse beibehalten. Wenn der Kontrolldiät jedoch Fett und zusätzlich Kondensmilch oder Milchpulver zugesetzt wurde, wurden diese Publikationen unter der Rubrik „kein Einsatz einer adäquaten *high-fat diet* (HFD)“ ausgeschlossen. Ebenso wurden selbst hergestellte Hochfettdiäten bestehend aus Kontrolldiät, Fett und Saccharose ausgeschlossen, wenn der Saccharose-Gehalt der Hochfettdiät dadurch über 17,5 % lag. Diäten mit Zugabe von Lebensmitteln, wie beispielsweise Schinken oder Gebäck, sogenannte „Cafeteria-Diäten“, wurden als „nicht adäquate *high-fat diets* (HFD)“ ausgeschlossen.

Bei Fütterung isokalorischer Hochfett- und Kontrolldiäten wurden die Publikationen nicht ausgeschlossen und die Daten in die Auswertung mit einbezogen.

k.) Veröffentlichungen, bei denen zusätzlich zur Hochfettdiät Substanzen, wie beispielsweise Ethanol, Chrom oder das Thyreostatikum Propylthiouracil verabreicht wurden, wurden unter der Kategorie „keine adäquate Kontrollgruppe“ ausgeschlossen. Des Weiteren wurden Publikationen mit stark voneinander abweichenden Diätzusammensetzungen der Hochfett- und Kontrolldiät unter diesem Kriterium ausgeschlossen. Ein Beispiel hierfür wäre die Fütterung einer Kontrolldiät ohne Saccharose im Vergleich zu einer Saccharose-haltigen Hochfettdiät. Die Fütterung verschiedener Hochfettdiäten ohne Mitführen einer Versuchsgruppe mit Fütterung einer entsprechenden Kontrolldiät führte ebenfalls zum Ausschluss unter dieser Rubrik.

l.) Für die weiteren Auswertungen wurden nur Publikationen verwendet, in denen die Wistar-Ratten *ad libitum* gefüttert wurden. Publikationen, in denen nicht explizit vermerkt war, dass es sich um eine Fütterung *ad libitum* handelte, jedoch keinerlei Hinweis auf ein restriktives Fütterungsregime ersichtlich war, wurden beibehalten und in die Auswertung mit einbezogen.

m.) Eine Behandlung der Tiere mit Medikamenten galt als Intervention und führte zum Ausschluss der Publikation. Zudem wurden Arbeiten, in denen die Wistar-Ratten operiert wurden und keine Kontrollgruppe mit Durchführung einer Schein-Operation mitgeführt wurde, in der Kategorie „zusätzliche Intervention“ ausgeschlossen. Publikationen mit schein-

operierten Tieren, welche jeweils mit einer Kontroll- und Hochfettdiät gefüttert wurden, wurden für die Auswertung beibehalten. Weiterhin wurden auch Studien, bei welchen die Versuchstiere Sporteinheiten absolvierten, unter der Kategorie „zusätzliche Intervention“ ausgeschlossen.

n.) Wenn nach Kontaktaufnahme zum Autor aufgrund fehlender Diätinformationen entweder keinerlei Rückmeldung erfolgte oder der Autor keinerlei Angaben zur Zusammensetzung der Diät gegeben hatte, wurden diese Publikationen in der Kategorie „unzureichende Angaben zur Diät“ ausgeschlossen. Die prozentuale Zusammensetzung von Fett, Kohlenhydrat und Protein der Hochfett- und Kontrolldiät waren die Mindestvoraussetzung zum Einschluss der Publikation für weitere Auswertungen.

o.) Bei fehlenden Angaben zum Körpergewicht der Versuchstiere am Ende der Fütterung von Kontroll- und Hochfettdiät und fehlender Rückmeldung der Autoren auf entsprechende Nachfrage wurden die entsprechenden Publikationen unter der Rubrik „keine direkten Gewichtsangaben“ ausgeschlossen. Bei fehlenden Initialgewichten wurden die Publikationen beibehalten und eingeschränkt zur Auswertung herangezogen.

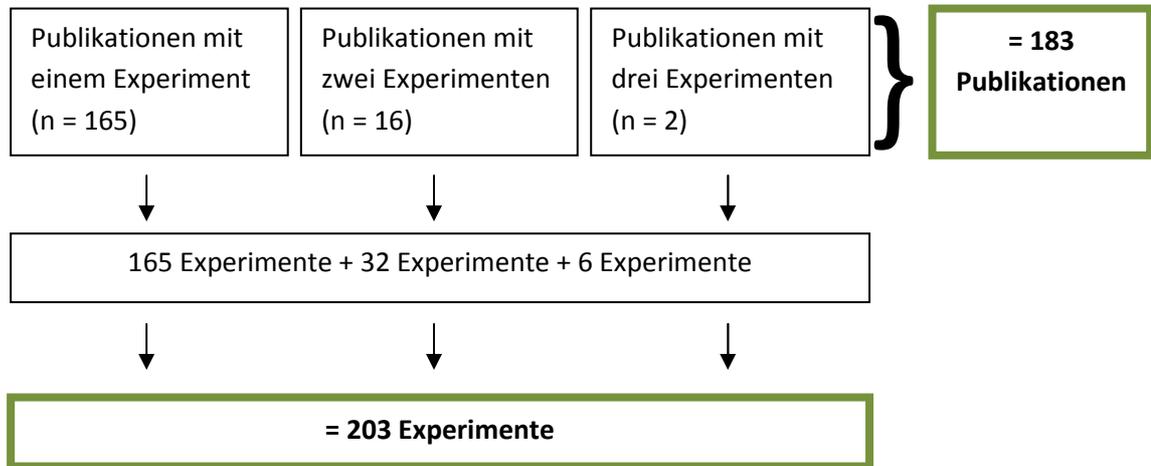
p.) Bei offensichtlicher doppelter Publikation von identischen Daten eines Tierversuches in mehreren Veröffentlichungen wurde diejenige Arbeit, die weniger Informationen zu Diäten, Gewichten, Herkunft der Tiere etc. enthielt, unter der Kategorie „Daten mehrfach verwendet“ ausgeschlossen.

### **3.3 Einbezogene Quellen und Datenauswertung**

Nach Durchsicht der *Abstracts* der 2184 Arbeiten sowie Sichtung der gesamten Publikationen der 1427 vorliegenden Veröffentlichungen und Ausschluss von Arbeiten unter den entsprechenden Kriterien, wurden 183 (8,4 %) der 2184 Publikationen zur Auswertung bezüglich der Diätzusammensetzung, Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung genutzt (Abbildung 1). Die zur Auswertung herangezogenen 183 Publikationen sind in Tabelle 9 (siehe Anlagen) aufgeführt.

Bei Publikationen, in denen innerhalb dieser Publikation mehrere Experimente mit männlichen Wistar-Ratten und adäquaten Diäten durchgeführt wurden und sich Parameter, wie das Alter der Tiere zu Diätbeginn oder die Anzahl der pro Käfig gehaltenen Tiere, unterschieden, wurden alle passenden Einzelexperimente der Publikation zur Auswertung verwendet. Dies traf auf 18

Publikationen zu, wobei 16 Publikationen jeweils zwei genau gleichartige Versuche und zwei Publikationen jeweils genau drei gleichartige Versuchsreihen mitführten. Die Auswertung fand daher auf Grundlage von 183 Publikationen bzw. 203 Experimenten statt (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Anzahl an ausgewerteten Publikationen bzw. Experimenten.

**Tabelle 1:** Anzahl an Publikationen bzw. Experimenten als Grundlage für die Auswertung der verschiedenen Aspekte.

<b>Auswertung auf Grundlage der 183 Publikationen</b>	<b>Auswertung auf Grundlage der 203 Experimente</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fütterungsregime</li> <li>- Geschlecht der Versuchstiere</li> <li>- Herkunftsländer der Wistar-Ratten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tieranzahl pro Käfig</li> <li>- Alter zu Diätbeginn</li> <li>- Diätdauer</li> <li>- Diätzusammensetzung</li> <li>- Gewichtsauswertung (siehe 3.3.1)</li> <li>- Körperzusammensetzung</li> </ul>

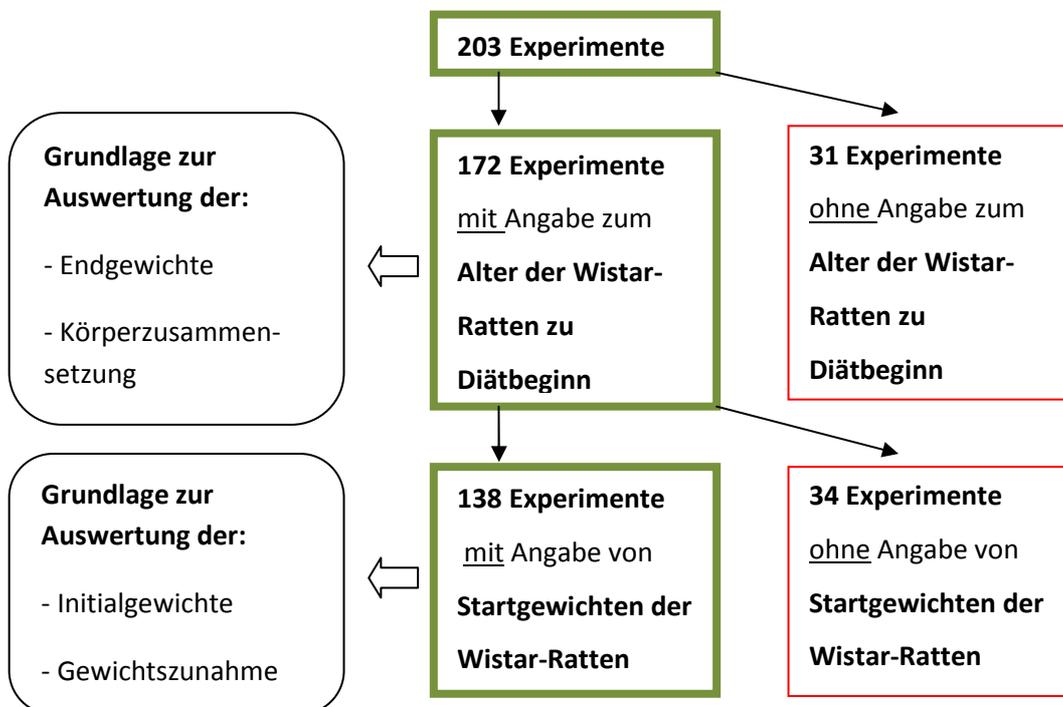
Da es innerhalb der einzelnen Publikationen, in denen mehrere Experimente zur Auswertung herangezogen wurden, keine Unterschiede bei den Parametern zum Fütterungsregime, zum Geschlecht der Wistar-Ratten sowie zum Herkunftsland der Ratten gab, wurde die Auswertung dieser Aspekte auf Basis der 183 Publikationen vorgenommen, um eine Verzerrung der Ergebnisse durch doppelte bzw. dreifache Wertung zu vermeiden (Tabelle 1).

Auf Basis der 203 Experimente wurde die Anzahl der Tiere pro Käfig, das Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn, die Diätdauer, die Diätzusammensetzung, die Gewichtsauswertung sowie die Körperzusammensetzung der Versuchstiere analysiert.

### 3.3.1 Gewichtsauswertung

Bei fehlendem Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn wurde die Publikation nicht zur Gewichtsauswertung herangezogen. Dies traf auf 31 Experimente zu. Somit wurde die Auswertung der Endgewichte und der Körperzusammensetzung auf Basis von 172 Experimenten durchgeführt (Abbildung 3).

Wenn keine Startgewichte verfügbar waren ( $n = 34$ ), wurden die Experimente von der Auswertung der Initialgewichte und der Gewichtszunahme ausgeschlossen. Zur Betrachtung der Initialgewichte in Bezug auf das Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn und zur Betrachtung der Gewichtszunahme konnten daher nur 138 Experimente herangezogen werden (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Anzahl an ausgewerteten Experimenten entsprechend der Ergebniskriterien.

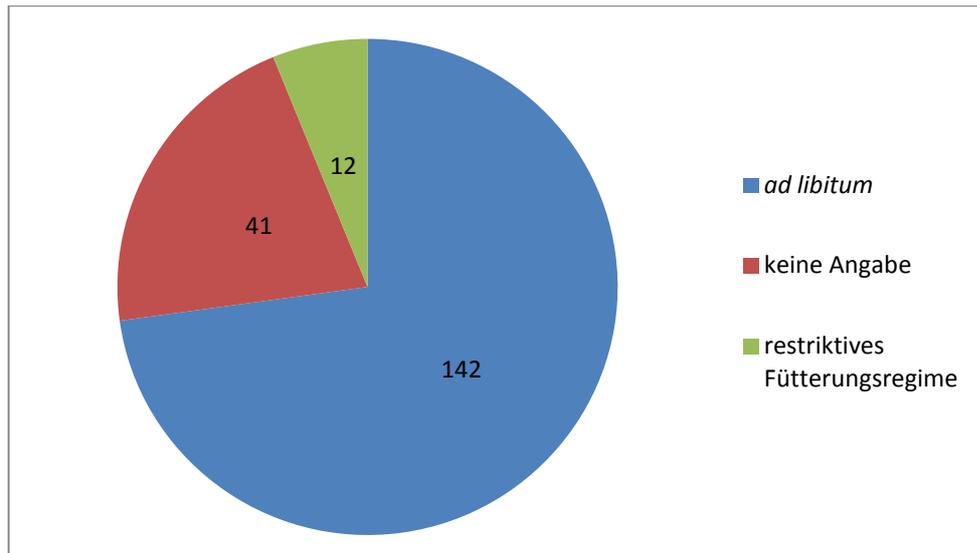
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Unter dem Suchbegriff ("Wistar rat" OR "Wistar rats" OR "WR rat" OR "WR rats") AND ("obese" OR "adipose" OR "adiposity" OR "diet induced obesity" OR "high fat diet" OR "obesity" OR "high caloric diet") AND "diet" wurden bei der Datenbankrecherche bei Pubmed insgesamt 2184 Veröffentlichungen gefunden. Durch Sichtung der Titel und *Abstracts* und Ausschluss von 548 (25,1 %) Arbeiten verringerte sich die Anzahl potentiell relevanter Publikationen auf 1636 Arbeiten (Abbildung 1). Von diesen wurde jeweils die vollständige Publikation zur weiteren Analyse herangezogen, was bei 1427 Arbeiten gelang. Die 209 (9,6 %) Arbeiten, bei denen keine Volltexte von den Autoren zur Verfügung gestellt wurden, wurden ausgeschlossen. Nach weiterer Durchsicht des Gesamttextes der Publikationen wurden 1244 (57 %) Arbeiten anhand der oben genannten Kriterien ausgeschlossen. Insgesamt konnten 183 (8,4 %) der 2184 Publikationen zur Auswertung von Diätzusammensetzung, Haltungsbedingungen, Fütterungsregime, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung herangezogen werden.

### 4.2 Fütterungsregime

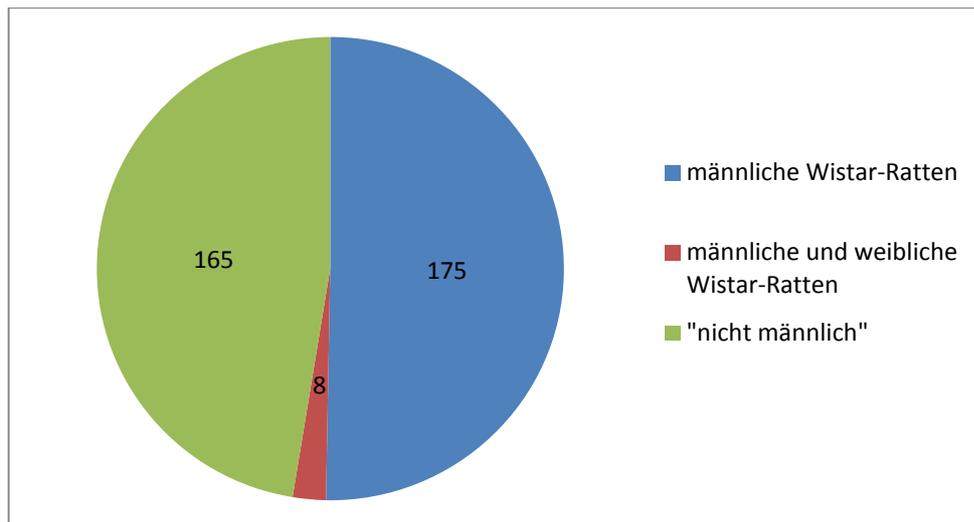
Bei dem Vergleich von Publikationen unter dem Gesichtspunkt des Fütterungsregimes wurde deutlich, dass eine *ad libitum*-Fütterung bei Studien mit Diät-induzierter Adipositas deutlich verbreiteter ist als ein restriktives Fütterungsregime (Abbildung 4). In insgesamt 142 (77,6 %) der 183 ausgewerteten Publikationen wurde im Text auf eine *ad libitum*-Fütterung hingewiesen. Keine explizite Aussage zum Fütterungsregime war bei 41 (22,4 %) der ausgewerteten Veröffentlichungen angegeben. Eine Restriktion der Fütterung wurde in 12 Arbeiten beschrieben. Hiervon wurde bei neun Publikationen die Restriktion so gestaltet, dass die Hochfettdiät täglich in einer Menge verabreicht wurde, die der durchschnittlichen Energieaufnahme von Ratten mit Fütterung einer Kontrolldiät entsprach. In zwei Publikationen wurde als Restriktion eine definierte Menge der Hochfett- und Kontrolldiät (in g) verfüttert. In einer Arbeit wurden die Tiere restriktiv mit 90 % ihrer täglichen *ad libitum*-Futtermenge gefüttert.



**Abbildung 4:** Angaben zum Fütterungsregime der 183 ausgewerteten Publikationen sowie der 12 unter dem Ausschlusskriterium „restriktives Fütterungsregime“ ausgeschlossenen Arbeiten.

#### 4.3 Geschlecht der Versuchstiere

Im Rahmen der Auswertung zum Geschlecht der verwendeten Versuchstiere wurde das Verhältnis von Versuchen an männlichen und weiblichen Wistar-Ratten betrachtet (Abbildung 5). In 175 (95,6 %) der 183 ausgewerteten Publikationen wurden ausschließlich männliche Wistar-Ratten untersucht. Sowohl männliche als auch weibliche Wistar-Ratten wurden bei acht (4,4 %) Arbeiten mit einer adäquaten Hochfett- und Kontrolldiät gefüttert. Unter dem Ausschlusskriterium „nicht männlich“ wurden insgesamt 165 Arbeiten identifiziert. Unter diesen 165 Publikationen sind sowohl Arbeiten, in denen nur weibliche Tiere verwendet wurden, ebenso wie Publikationen, in denen keine Geschlechtsangabe auffindbar war sowie Arbeiten, bei denen sowohl männliche als auch weibliche Tiere für Fütterungsversuche verwendet wurden, jedoch bei den Körpergewichten keine Differenzierung zwischen männlichen und weiblichen Tiere angegeben war.



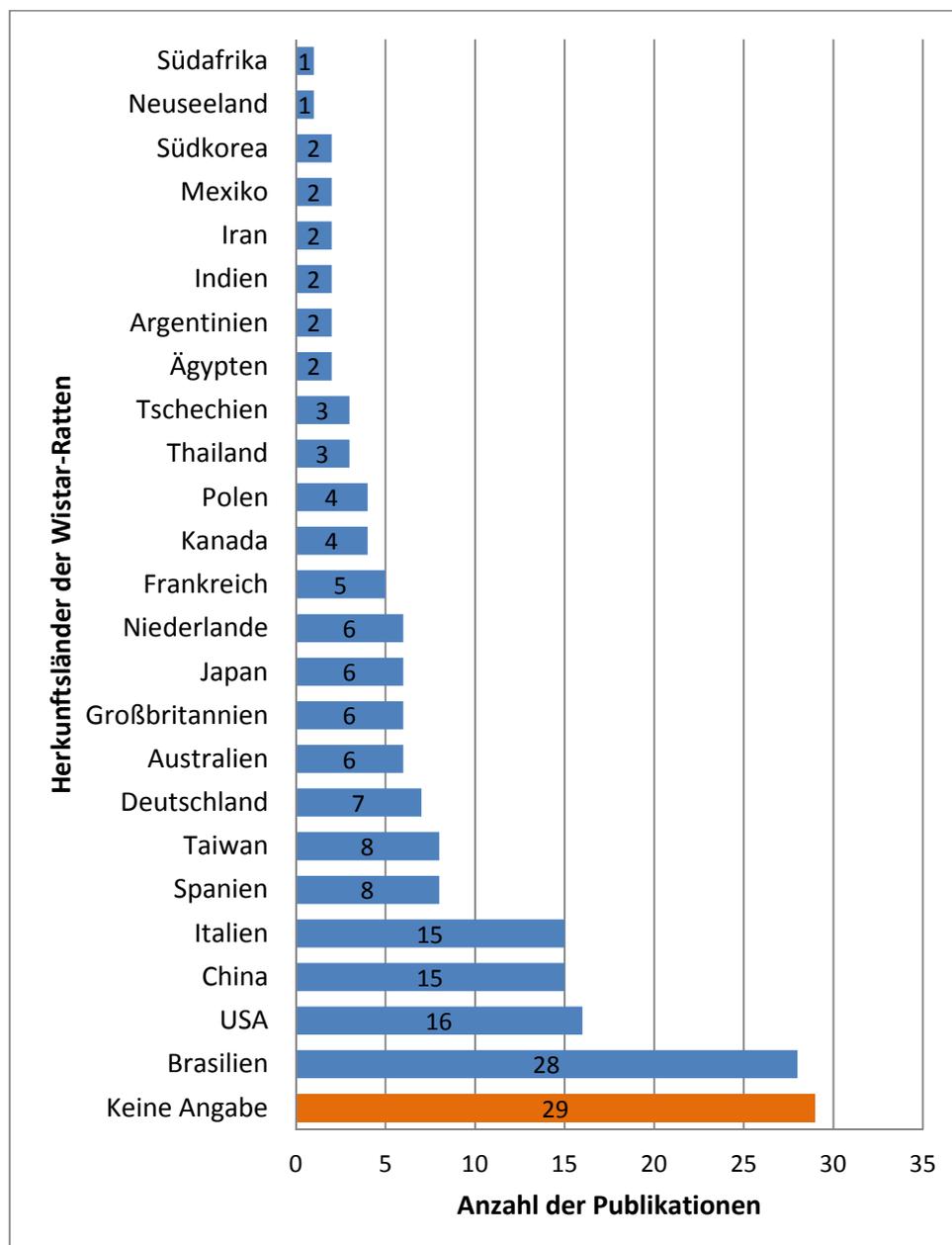
**Abbildung 5:** Angaben zum Geschlecht der Wistar-Ratten der 183 ausgewerteten Publikationen sowie der 165 unter dem Ausschlusskriterium „nicht männlich“ ausgeschlossenen Arbeiten.

#### 4.4 Herkunft der Versuchstiere

Die Herkunft der in den 183 Veröffentlichungen verwendeten Wistar-Ratten ist der Abbildung 6 zu entnehmen. Studien an Wistar-Ratten aus Züchtungen in Brasilien sind mit 28 (15,3 %) Publikationen am weitesten verbreitet, gefolgt von Wistar-Ratten aus den Ländern USA (n = 16; 8,7 %), China und Italien (je n = 15; 8,2 %).

Sowohl bei Wistar-Ratten aus unterschiedlichen Herkunftsländern als auch bei Wistar-Ratten von verschiedenen Lieferanten, ebenso wie bei Wistar-Ratten von demselben Lieferanten konnten physiologische Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren beobachtet werden. Beispielsweise reagierten Wistar-Ratten von verschiedenen Anbietern in einem Modell für akute Myokardinfarkte unterschiedlich und zeigten sowohl unterschiedliche Überlebensrate ebenso wie unterschiedliche Empfindlichkeiten bezüglich der Kardiomyozytenschädigung (Naaijken et al., 2014). Es konnten Unterschiede bei Experimenten zur Hippocampus-Ischämie und Unterschiede in der Anfallsanfälligkeit, der pharmakologischen Reaktion und der basalen Neurochemie von Wistar-Ratten festgestellt werden (Marosi et al., 2006; Portelli et al., 2009). Unterschiede im circadianen Rhythmus als auch unterschiedliche Verhaltensprofile in Bezug auf Aktivität und Risikobereitschaft konnten Barassin et al. (1999) und Palm et al. (2011a) belegen. Des Weiteren beschrieben Palm et al. (2011b, 2012) und Goepfrich et al. (2013) erhebliche Unterschiede im freiwilligen Ethanolkonsum und konnten Unterschiede in der Hypophyse, im Hypothalamus, in der Frontalrinde, im dorsalen Striatum und im Hippocampus feststellen. Da diese Strukturen alle am Übergang zur Sucht beteiligt sind liegt es nahe, dass

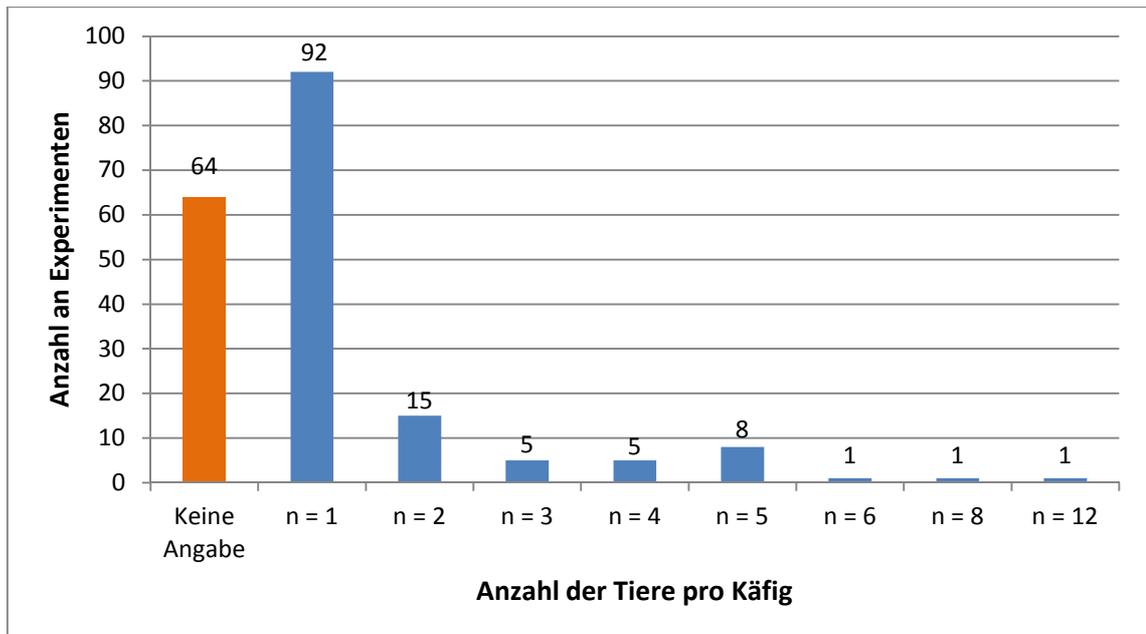
die entdeckten Unterschiede zu unterschiedlichen Neigungen und Anfälligkeiten für die Entwicklung einer Sucht führen können. Es konnten jedoch keine Unterschiede bei einer Belohnung in Form von schmackhaften Lebensmitteln festgestellt werden (Goepfrich et al., 2013). Studien zu Wistar-Ratten aus verschiedenen Herkunftsländern bezüglich einer unterschiedlichen Anfälligkeit gegenüber Diät-induzierter Adipositas durch Fütterung einer Hochfettdiät liegen bislang nicht vor. Die oben genannten Erkenntnisse zeigen jedoch, dass die Auswahl der Wistar-Ratten bezüglich Herkunftsland und Lieferant bei bestimmten Fragestellungen Auswirkungen auf die Ergebnisse haben können und Vergleiche zwischen Studien erschweren. Daher sollten Lieferant und Herkunftsland der Wistar-Ratten bei der Planung und Durchführung von Experimenten berücksichtigt werden (Palm et al., 2011b).



**Abbildung 6:** Verteilung der Herkunftsländer der Wistar-Ratten.

#### 4.5 Tieranzahl pro Käfig

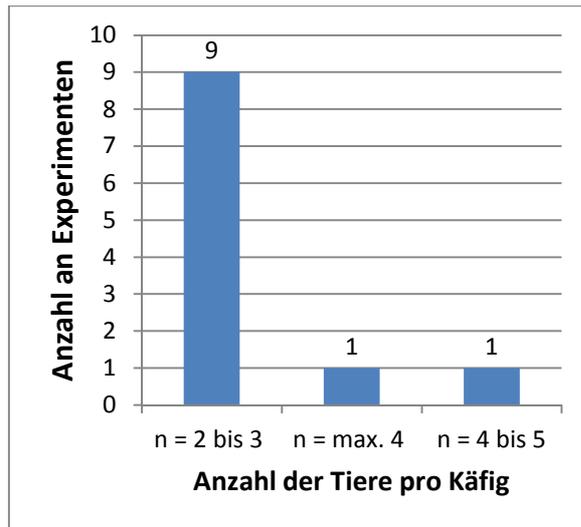
Die Anzahl der Tiere pro Käfig variierte in den insgesamt 203 Experimenten von einem bis zu 12 Tieren pro Käfig. Bei 128 (63,1 %) Experimenten wurde eine exakt definierte Anzahl an Tieren pro Käfig beschrieben (Abbildung 7). Die Einzelhaltung der Tiere war mit 92 (45,3 %) Versuchen am häufigsten vertreten. Keine Angabe zur Tieranzahl pro Käfig wurde bei 64 (31,5 %) Versuchen gemacht.



**Abbildung 7:** Darstellung der Anzahl der Tiere pro Käfig in den einzelnen Experimenten.

In insgesamt 11 (5,4 %) Experimenten wurde die Anzahl der Tiere nicht exakt definiert, sondern variable Tierzahlen pro Käfig beschrieben. In neun Experimenten wurden zwei bis drei Tiere pro Käfig gehalten und in jeweils einer Studie wurden maximal vier bzw. vier bis fünf Tiere pro Käfig gehalten (Abbildung 8).

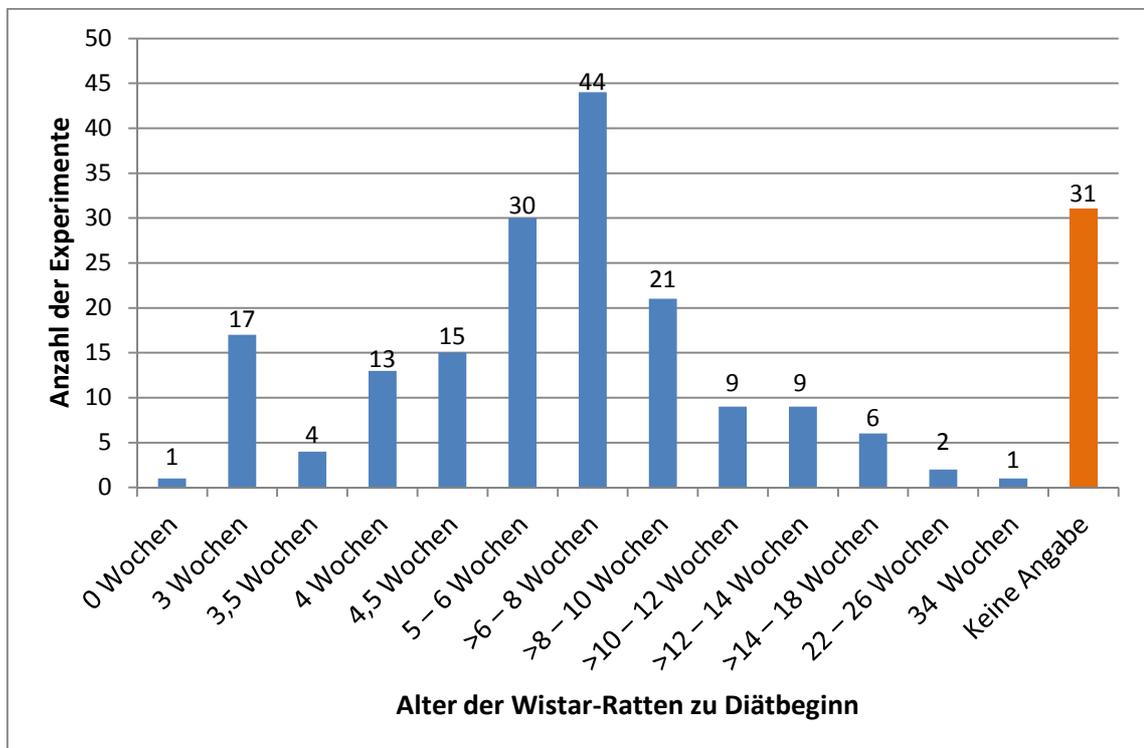
Von den neun Experimenten mit jeweils zwei bis drei Tieren pro Käfig wurden die Tiere in einem Versuchsaufbau für die ersten 15 Tage zu zweit bis dritt in einem Käfig gehalten; danach folgte eine Einzelhaltung. In zwei weiteren Experimenten aus dieser Gruppe wurden die mit Kontrolldiät gefütterten Tiere zu zweit bis dritt gehalten, wohingegen die mit Hochfettdiät gefütterten Tiere nur zu zweit gehalten wurden.



**Abbildung 8:** Anzahl an Experimenten mit unterschiedlicher Anzahl an Tieren pro Käfig.

#### 4.6 Alter zu Diätbeginn

Bei 31 (15,2 %) Experimenten wurde keine Angabe zum Alter der Versuchstiere bei Beginn der Fütterung gemacht. Das Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn variierte in den zur Auswertung herangezogenen Studien von null bis 34 Wochen (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Verteilung der 203 Experimente nach Alter der Wistar-Ratten zu Beginn der Fütterung einer Kontroll- bzw. Hochfettdiät.

Am häufigsten wurden Tiere im Startalter von exakt acht Wochen für Fütterungsversuche verwendet (n = 29; 14,3 %). Sie sind Bestandteil der größten Altersgruppe, welche Tiere im Alter von über sechs bis acht Wochen beinhaltet. Ein weiterer häufiger Zeitpunkt des Beginns der spezifischen Fütterung waren zudem exakt sechs Wochen (n = 18; 8,9 %), drei Wochen (n = 17; 8,4 %), viereinhalb Wochen (n = 15; 7,4 %) und vier Wochen (n = 13; 6,4 %).

In einem Experiment wurden Wistar-Ratten unmittelbar nach der Geburt einer Hochfett- bzw. Kontrolldiät ausgesetzt. In zwei weiteren Studien waren die Wistar-Ratten zwischen 22 und 26 Wochen alt; in einer Studie begann die Fütterung der Hochfett- bzw. Kontrolldiät in einem Alter von 34 Wochen.

#### **4.7 Diätdauer**

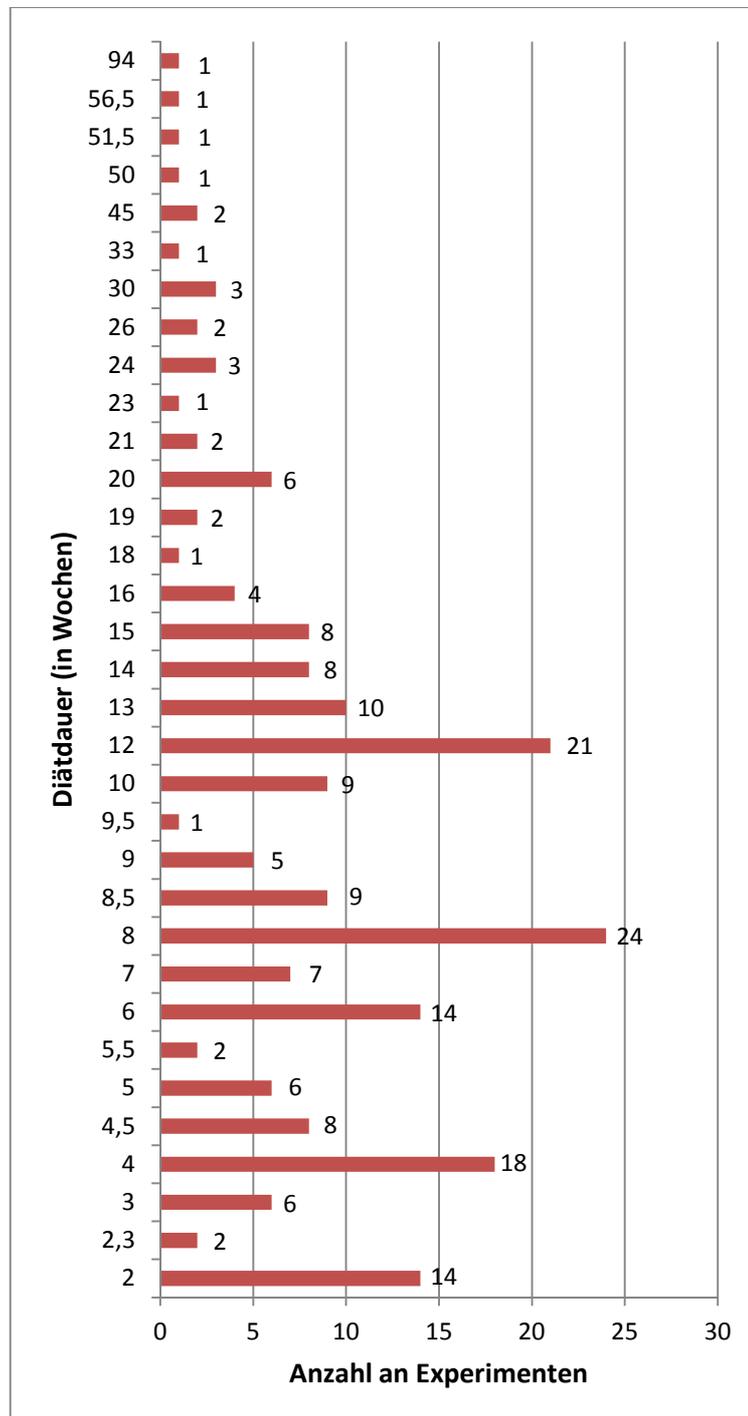
Die Fütterungsdauer variierte zwischen zwei und 94 Wochen. Am häufigsten wurde eine Fütterungszeit von acht Wochen (n = 24; 11,8 %) verwendet, gefolgt von 12 (n = 21; 10,3 %) und vier Wochen (n = 18; 8,9 %). Zwei weitere häufig verwendete Diätdauern waren zwei und sechs Wochen (je n = 14; 6,9 %). Eine Fütterungsdauer von über 20 Wochen wurde nur vereinzelt verwendet (Abbildung 10).

#### **4.8 Diätzusammensetzung**

Zur Auswertung der Diätzusammensetzung wurden, sofern vorhanden, die Angaben zum Anteil der Nährstoffe der Hochfett- und Kontrolldiäten in g pro 100 g Diät (% g) verwendet. Dies traf auf 134 (66 %) der 203 Experimente zu. Wenn diese nicht vorlagen, wurden die Angaben zu den Diätkomponenten in Kilokalorien pro 100 Kilokalorien Diät (% kcal) zur Auswertung herangezogen (n = 69; 34 %).

Die Proteinanteile der Hochfett- und Kontrolldiäten unterschieden sich nur in geringem Maße (Tabellen 2 und 3) und variierten zwischen 7,5 und 32 % g (bzw. 13,5 und 29 % kcal) bei den Hochfett-diäten und zwischen 7,6 und 30 % g (bzw. 14,1 und 37 % kcal) bei den Kontrolldiäten. Die Hochfett-diäten enthielten 10 bis 66 % g (bzw. 30 bis 62,5 % kcal) Fett; die Kontrolldiäten variierten hingegen zwischen 0,4 und 10 % g (bzw. 3 und 19,8 % kcal) Fett. Der Kohlenhydratgehalt der Hochfett-diäten betrug zwischen 12 und 59 % g (bzw. 14,3 und 50 % kcal); die Kontrolldiäten enthielten 33 bis 77 % g (bzw. 52 bis 75,9 % kcal) Kohlenhydrate.

Der Kilokaloriengehalt pro Gramm (kcal/g) Hochfettdiät variierte von 2,6 bis 7,7. Bei den Kontrolldiäten war die Spannweite mit 2,1 bis 4,7 kcal/g Diät etwas geringer.



**Abbildung 10:** Verteilung der Experimente entsprechend der durchgeführten Diätdauer (in Wochen).

**Tabelle 2:** Zusammensetzung der Hochfettdiäten

	<b>Proteine</b>	<b>Fette</b>	<b>Kohlenhydrate</b>	<b>Ballaststoffe</b>
Diätanteil (in % g)	7,5 - 32	10 - 66	12 - 59	0 - 24,7
Diätanteil (in % kcal)	13,5 - 29	30 - 62,5	14,3 - 50	

kcal = Kilokalorien; g = Gramm; % kcal = kcal/100 kcal Diät; % g = g/100g Diät.

**Tabelle 3:** Zusammensetzung der Kontrolldiäten

	<b>Proteine</b>	<b>Fette</b>	<b>Kohlenhydrate</b>	<b>Ballaststoffe</b>
Diätanteil (in % g)	7,6 - 30	0,4 - 10	33 - 77	1 - 10,9
Diätanteil (in % kcal)	14,1 - 37	3 - 19,8	52 - 75,9	

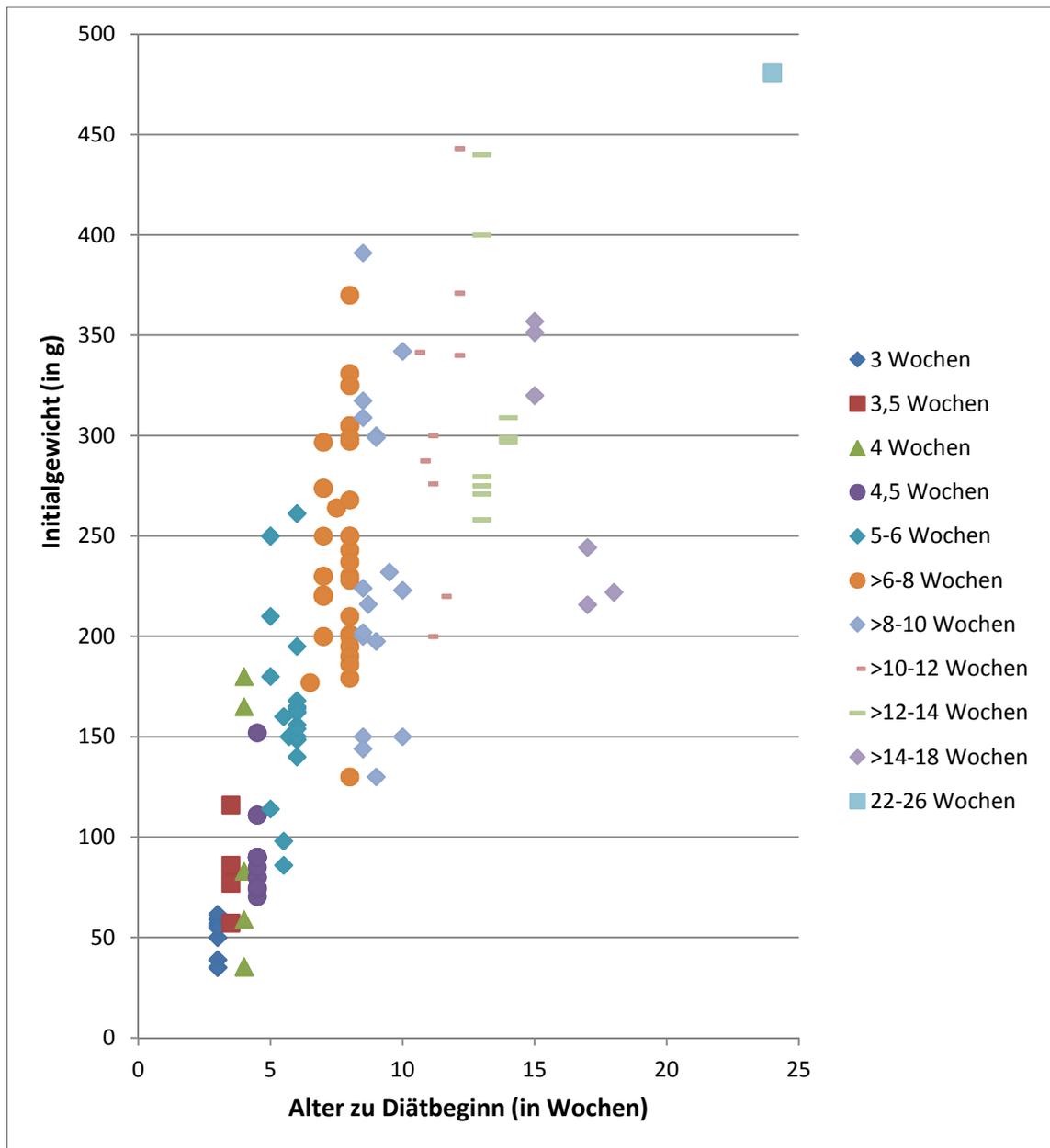
kcal = Kilokalorien; g = Gramm; % kcal = kcal/100 kcal Diät; % g = g/100g Diät.

#### **4.9 Initialgewichte in Bezug auf das Alter zu Diätbeginn**

Wie unter 3.3.1 beschrieben, konnten 138 Experimente für die Auswertung der Initialgewichte genutzt werden. Da sich die Initialgewichte der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten bei allen ausgewerteten Experimenten nur um wenige Gramm unterschieden, wurden im Folgenden nur die Initialgewichte der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten dargestellt.

Die Initialgewichte der Wistar-Ratten variierten von 35 g, im Alter von drei Wochen, bis 480,8 g, im Alter von 24 Wochen (Abbildung 11). Das Startgewicht der drei Wochen alten Tiere lag zwischen 35 und 61,6 g; das der dreieinhalb Wochen alten Tiere zwischen 57,2 und 116 g. Die vier Wochen alten Wistar-Ratten wogen 35,2 bis 180 g; die viereinhalb Wochen alten Wistar-Ratten hingegen 70,4 bis 152 g. Bei der Altersgruppe der fünf bis sechs Wochen alten Tiere variierte das Initialgewicht zwischen 86 und 261,3 g. Startgewichte von 130 bis 370 g und 130 bis 391 g wiesen die über sechs bis acht Wochen alten und über acht bis zehn Wochen alten Wistar-Ratten auf. Die über zehn bis 12 Wochen alten Versuchstiere wogen zu Beginn der Fütterung 200 bis 443 g; die über 12 bis 14 Wochen alten Tiere wogen 271 bis 440 g. Die Altersgruppe der über 14 bis 18 Wochen alten Wistar-Ratten wies Startgewichte von 215,8 bis 357 g auf. Die Versuchstiere des einen Experimentes der Altersgruppe der 22 bis 26 Wochen alten Wistar-Ratten wogen 480,8 g.

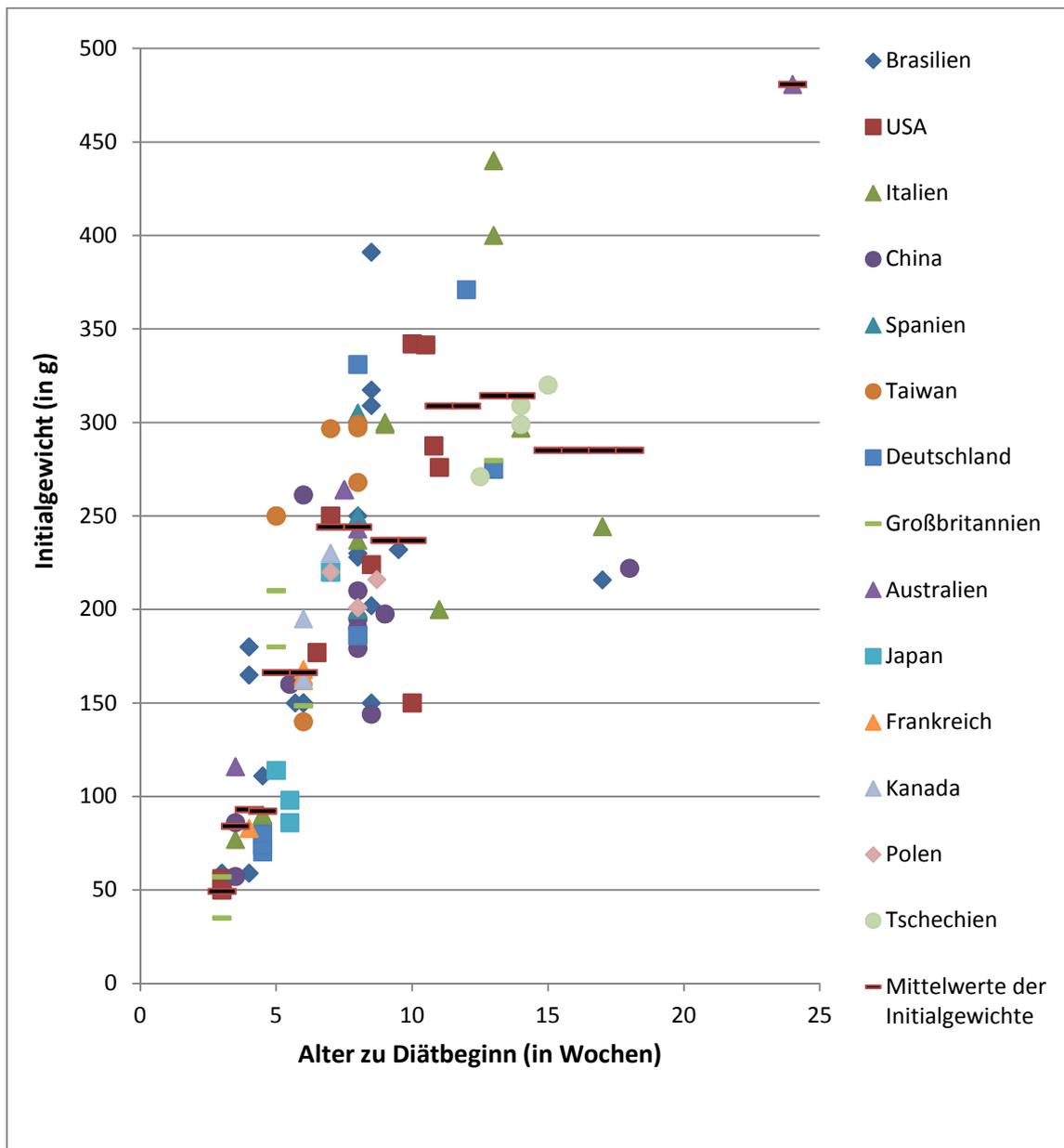
Von der Datenwolke abweichende Initialgewichte fielen insbesondere in der Altersgruppe der über 14 bis 18 Wochen alten Tiere auf. Die Herkunftsländer der in diesen drei Experimenten verwendeten Wistar-Ratten waren Brasilien, Italien und China (Zhou et al., 2008; Gniuli et al., 2010; Macedo et al., 2013).



**Abbildung 11:** Initialgewichte der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten in Bezug auf das Alter der Tiere zu Diätbeginn. Farbliche Markierung entsprechend der Altersgruppen.

Die Verteilung der Initialgewichte in Bezug auf das Alter der Tiere zu Diätbeginn unter dem Aspekt der Herkunftsländer ist in Abbildung 12 dargestellt. Zur Einordnung, ob die Initialgewichte der Wistar-Ratten der einzelnen Herkunftsländer überdurchschnittlich hoch oder gering waren, wurden die Mittelwerte der Initialgewichte der jeweiligen Altersgruppe der Wistar-Ratten mit Herkunft aus allen Ländern herangezogen (Tabelle 4). Die Startgewichte der Wistar-Ratten mit Herkunft aus Brasilien, den USA, Spanien, Großbritannien, Australien, Frankreich und Tschechien entsprachen weitestgehend den Mittelwerten oder lagen jeweils zur Hälfte darüber und darunter verteilt. Bei den 15 Experimenten, in denen mit Wistar-Ratten

aus Italien gearbeitet wurde, lagen 11 der Initialgewichte unterhalb der Mittelwerte und vier darüber. Die aus China, Deutschland, Japan, Kanada, Polen und Tschechien bezogenen Wistar-Ratten wiesen tendenziell etwas geringere Initialgewichte im Vergleich zu den errechneten Mittelwerten auf. Wistar-Ratten aus Taiwan wogen zu Diätbeginn überdurchschnittlich viel.



**Abbildung 12:** Verteilung der Initialgewichte der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten in Bezug auf das Alter der Tiere zu Diätbeginn unter dem Aspekt der Herkunftsländer. Farbliche Markierung entsprechend der Herkunftsländer. Die Mittelwerte der Initialgewichte der Wistar-Ratten mit Herkunft aus allen Ländern sind entsprechend der jeweiligen Altersgruppe dargestellt. Der Übersicht halber sind hier nur diejenigen Herkunftsländer dargestellt, aus denen mindestens vier Experimente ihre Wistar-Ratten bezogen.

**Tabelle 4:** Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Initialgewichte der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten entsprechend dem Alter der Tiere zu Diätbeginn, sowie Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Experimente.

Alter zu Diätbeginn (in Wochen)	Initialgewichte			Anzahl an Experimenten
	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	
3	52,5	49,3	9,7	n = 12
3,5	81,5	84,1	24,5	n = 4
4	71	93	64,3	n = 6
4,5	90	92,2	21,9	n = 13
5 bis 6	160	166,3	43,8	n = 23
> 6 bis 8	233,5	244,1	51,9	n = 38
> 8 bis 10	223	236,9	76,8	n = 17
> 10 bis 12	300	308,8	75,2	n = 9
> 12 bis 14	297	314,3	62,7	n = 9
> 14 bis 18	282,2	285,1	65,2	n = 6
22 bis 26	480,8	480,8		n = 1

MD = Median; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; g = Gramm.

#### 4.10 Endgewichte

Beispielhaft für die Angaben zu den Endgewichten der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten wurden die Daten der zu Diätbeginn exakt acht Wochen alten Ratten ausgewertet, da diese das größte Kollektiv bildeten.

In der Abbildung 13 sind die Gewichtsverläufe der zu Diätbeginn acht Wochen alten, mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten, Wistar-Ratten (n = 29) dargestellt. Bei fünf dieser Experimente waren keine Initialgewichte angegeben. Sofern vorhanden, wurden ebenfalls Zwischengewichte (Gewichtsangaben im Verlauf der Fütterungsperiode) der Wistar-Ratten dargestellt.

Die Spannweite der Zwischen- und Endgewichte der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Bei den in Tabelle 5 angegebenen Körpergewichten nach zwei Wochen langer Fütterung der Diät handelt es sich ausschließlich um Zwischengewichte. Die Endgewichte der mit Hochfettdiät bzw. Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten des Experimentes mit der kürzesten Fütterungsdauer von drei Wochen betragen 348 g bzw. 323 g (Abbildung 13; Experiment 7; Reznick et al., 2012); die des Experimentes mit der längsten Fütterungsdauer von 94 Wochen betragen 773 g bzw. 649 g (Bollheimer et. al, 2012). Aufgrund der sehr langen Fütterungsdauer von 94 Wochen und

der daraus resultierenden langen x-Achse, wurde auf die Darstellung der Endgewichte dieser Studie in der Abbildung 13 verzichtet.

Mit Ausnahme von Versuchstieren eines Experimentes, in dem die mit Hochfett- bzw. Kontrolldiät gefütterten Versuchstiere nur 231 g bzw. 197,3 g wogen, wogen die Wistar-Ratten nach einer zehn Wochen langen Fütterung zwischen 500 und 547,1 g bzw. zwischen 342 und 501,9 g. Die Zwischen- und Endgewichte nach 12-wöchiger Fütterungszeit einer Hochfett- bzw. Kontrolldiät variierten, mit Ausnahme eines Endgewichtes von 320 g bzw. 220 g, zwischen 453 und 587,3 g bzw. zwischen 423 und 522,3 g (Tabelle 5).

**Tabelle 5:** Spannweite der Zwischen- und Endgewichte (in g) der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten, sowie Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Experimente.

<b>Zeitpunkt nach Diätbeginn (in Wochen)</b>	<b>Körpergewichte der mit Hochfett-diät gefütterten Wistar-Ratten (in g)</b>	<b>Körpergewichte der mit Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten (in g)</b>	<b>Anzahl an Experimenten</b>
2	182,5 - 231	180,4 – 205	n = 2
3	348	323	n = 1
4	277 - 455	225 – 409	n = 9
6	320 - 488,3	246 - 451,6	n = 8
7	426 - 445,8	321 - 381,8	n = 2
8	337 - 537	259 - 486,6	n = 11
10	231 - 547,1	197,3 - 501,9	n = 6
12	320 - 587,3	220 - 522,3	n = 8
13	535,2 - 572,1	530,2	n = 2
14	470 - 564	452 – 521	n = 5
15	640,9	506,7	n = 1
16	593	536	n = 1
24	692,3	521,3	n = 1
26	546	316	n = 1
94	773	649	n = 1

g = Gramm.

Mit Ausnahme des Experimentes 24 haben bei allen Experimenten sowohl die mit Hochfett-diät als auch die mit Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten an Gewicht zugenommen. Die Gewichtsanstiege der mit Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten waren im Vergleich zu denen der mit Hochfett-diät gefütterten Ratten weniger stark.

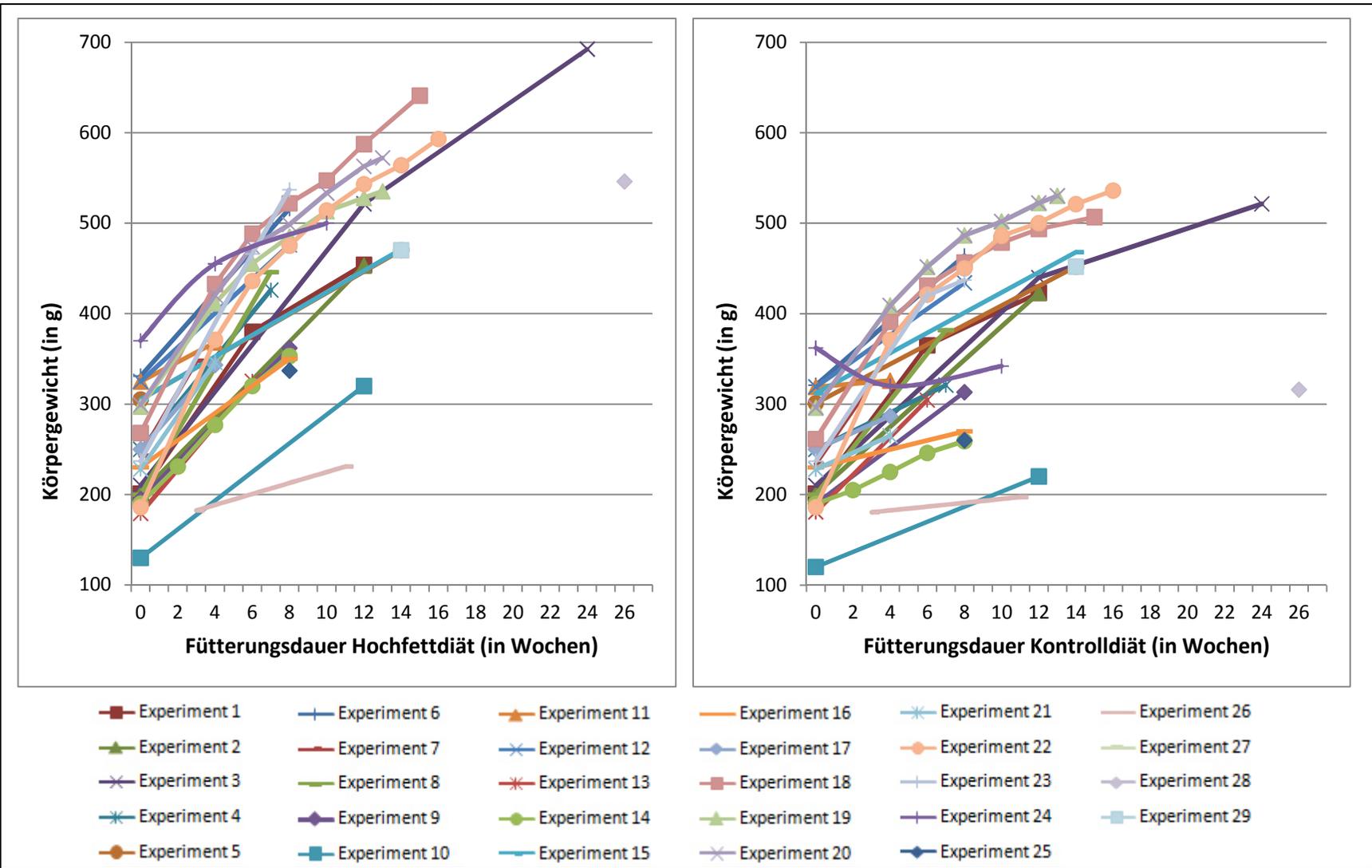


Abbildung 13: Gewichtsentwicklung der mit Hochfett-diät (links) und Kontroll-diät (rechts) gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen.

In Tabelle 9 (siehe Anlagen) sind die in den Abbildungen 13 bis 15 dargestellten 29 Experimente mit ihren entsprechenden Quellen aufgeführt. Bei den Experimenten 11 und 12 sowie bei den Experimenten 19 und 20 handelt es sich jeweils um Publikationen, bei denen je zwei Experimente zur Auswertung herangezogen wurden.

Die Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Zwischen- und Endgewichte der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten ebenso wie die Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Zwischen- und Endgewichte sind entsprechend dem zeitlichen Verlauf in Tabelle 6 aufgeführt.

**Tabelle 6:** Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Initial-, Zwischen- und Endgewichte der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten, sowie Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Zwischen- und Endgewichte.

Zeitpunkt nach Diätbeginn (in Wochen)	Hochfettdiät			Kontrolldiät			Anzahl an Experimenten
	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	
0	240	248,1	60,2	235,5	245,6	59,2	n = 24
2	206,7	206,7	34,4	192,7	192,7	17,4	n = 2
3	348	348		323	323		n = 1
4	371	380,5	55,1	326	333,6	66,1	n = 9
6	445,6	418,1	67,3	420,5	386,3	75,3	n = 8
7	435,9	435,9	14	351,4	351,4	43	n = 2
8	476	446,5	78,6	437	392,4	95,2	n = 11
10	513,5	473,1	119,7	482,3	417,9	124	n = 6
12	524,6	496,2	85,6	466,7	443	99,2	n = 8
13	553,6	553,6	26,1	530,2	530,2	0	n = 2
14	470	489	41,9	452	469	29,9	n = 5
15	640,9	640,9		506,7	506,7		n = 1
16	593	593		536	536		n = 1
24	692,3	692,3		521,3	521,3		n = 1
26	546	546		316	316		n = 1
94	773	773		649	649		n = 1

MD = Median; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; g = Gramm.

#### 4.11 Gewichtszunahme gesamt

Die Entwicklung der Gewichtszunahme, der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten wurde am Beispiel der zu Diätbeginn exakt acht Wochen alten Wistar-Ratten (n = 29) ausgewertet und in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt. Grundlage dieser Auswertung sind 24 dieser 29 Experimente, da bei fünf Experimenten keine Startgewichte verfügbar waren und

diese Versuche daher, wie unter 3.3.1 beschrieben, nicht zur Auswertung herangezogen werden konnten.

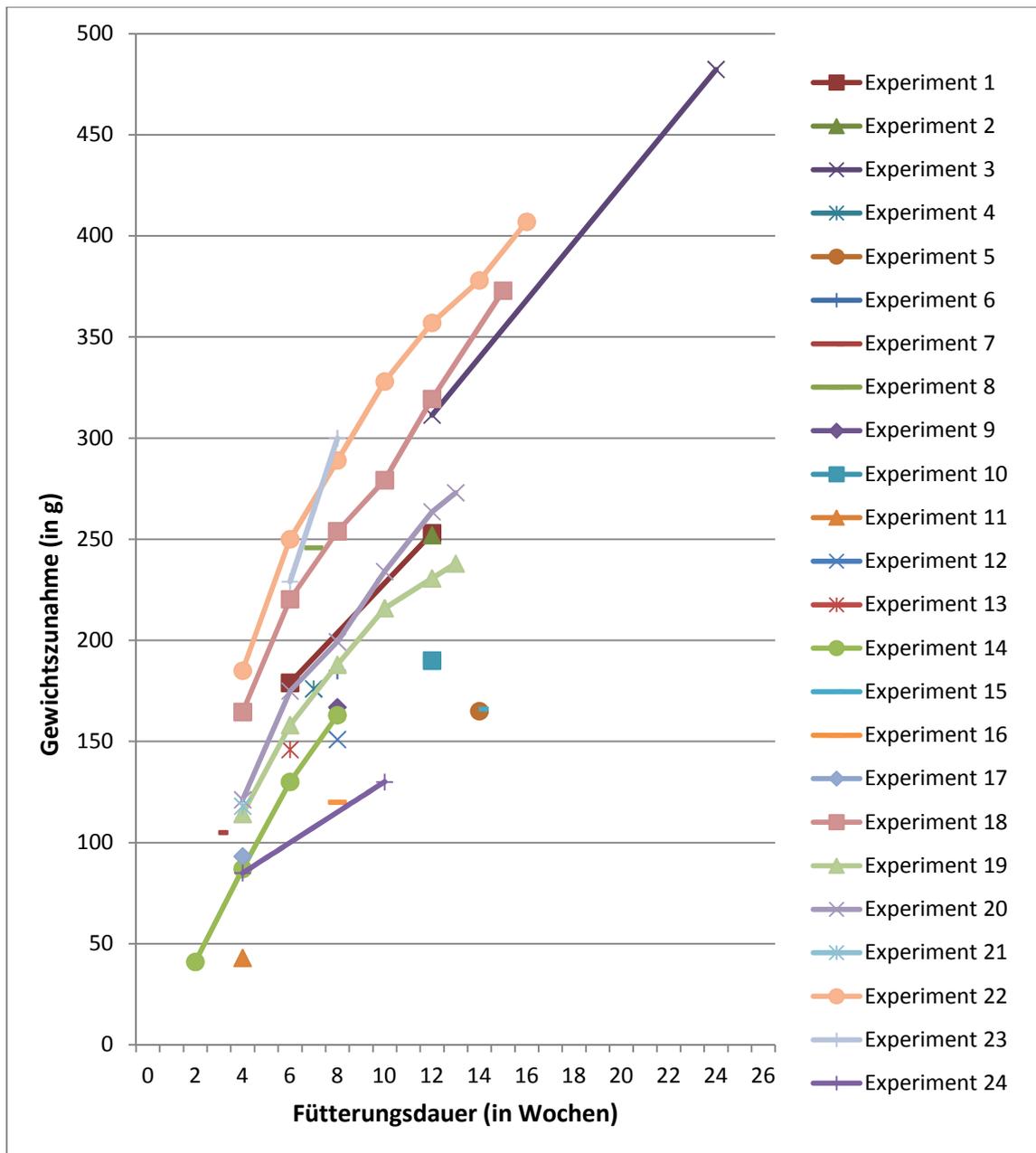
In Tabelle 7 sind die Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Körpergewichtszunahme der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten ebenso wie die Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Werte zur Gewichtszunahme entsprechend dem zeitlichen Verlauf dargestellt.

**Tabelle 7:** Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gewichtszunahme der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten, sowie Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Werte zur Gewichtszunahme.

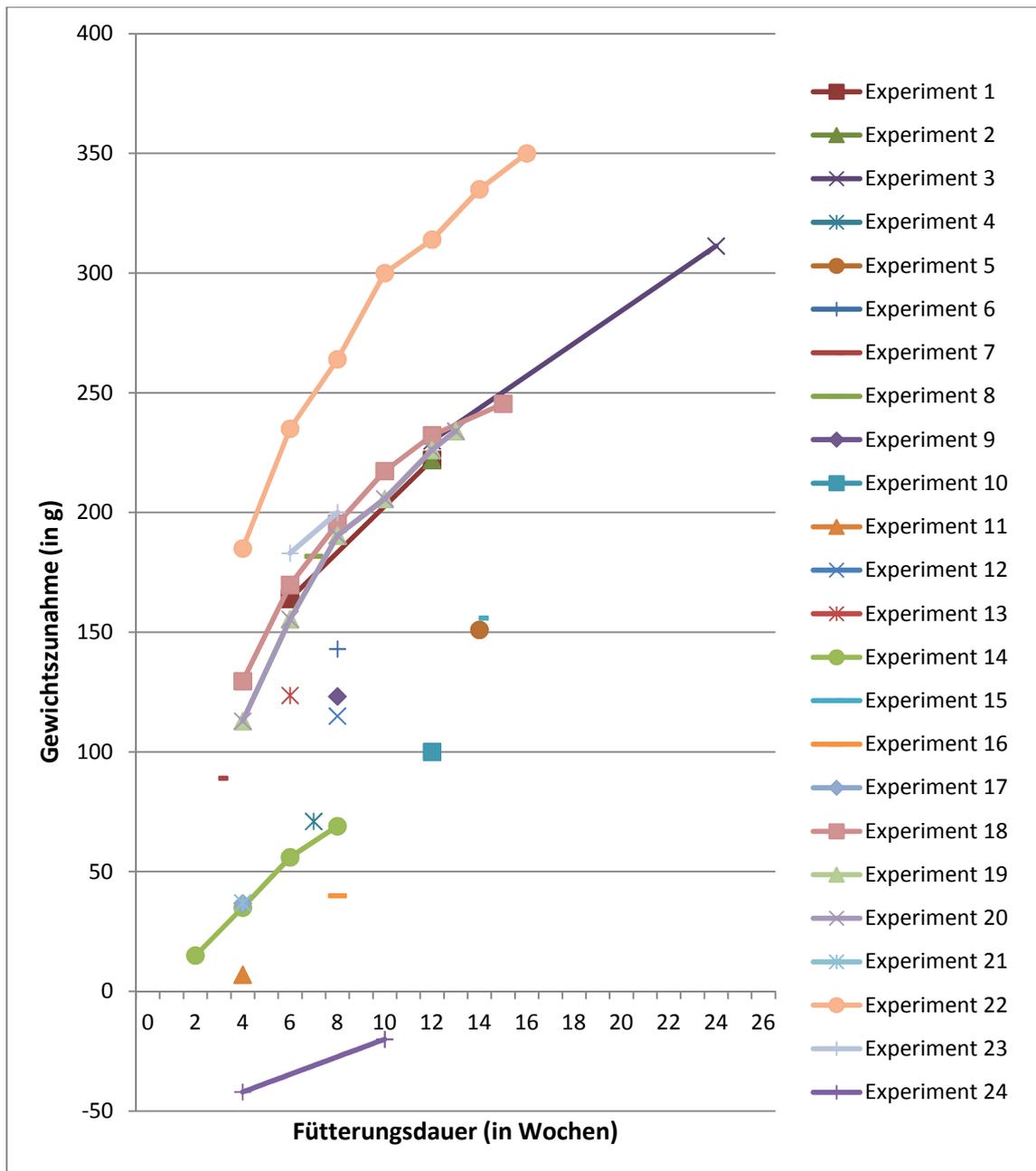
Zeitpunkt nach Diätbeginn (in Wochen)	Hochfettdiät			Kontrolldiät			Anzahl an Experi- menten
	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	
2	41	41		15	15		n = 1
3	105	105		89	89		n = 1
4	114,2	112,3	42,8	37	68,2	71	n = 9
6	177	185,9	42,8	159,7	155,3	51,1	n = 8
7	210,9	210,9	49,4	126,4	126,4	78,3	n = 2
8	186,5	201,6	60	166,7	153	67,8	n = 10
10	234	237,4	74,1	205,7	181,8	119,5	n = 5
12	258,3	272,1	53,8	226,1	221,5	58	n = 8
13	255,5	255,5	24,7	234	234	0	n = 2
14	166	236,3	122,7	156	214	104,8	n = 3
15	373	373		245,4	245,4		n = 1
16	407	407		350	350		n = 1
24	482,3	482,3		311,3	311,3		n = 1
94	442	442		328	328		n = 1

MD = Median; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; g = Gramm.

Eine signifikante Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten ebenso wie eine signifikante Gewichtszunahme der mit Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten konnte bei zwei der 24 Experimente festgestellt werden. Bei einem Experiment wurde die Gewichtszunahme der mit Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten als nicht signifikant angegeben. In den übrigen Experimenten wurde diesbezüglich keine Signifikanzprüfung vorgenommen.



**Abbildung 14:** Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen.



**Abbildung 15:** Gewichtszunahme der mit Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen.

#### 4.11.1 Einfluss verschiedener Faktoren auf die Gewichtsentwicklung

Die Gewichtsentwicklung, der zu Diätbeginn acht Wochen alten Wistar-Ratten nach einer Fütterungsdauer von vier, sechs, acht und 12 Wochen wurde genauer analysiert, da nach diesen Fütterungszeiten bei einer Vielzahl von Studien Gewichtsdaten verfügbar waren.

Es wurde betrachtet ob Faktoren, wie beispielsweise die Anzahl der pro Käfig gehaltenen Tiere oder die Futterzusammensetzung Einfluss auf die Gewichtsentwicklung nehmen.

Bei dem einzigen, in diesem Rahmen ausgewerteten Experiment mit Haltung von vier Tieren pro Käfig nahmen die Tiere nur verhältnismäßig wenig zu und lagen bezüglich der Gewichtszunahme nach acht Wochen langer Fütterung mit 185 g bei den mit Hochfett-diät gefütterten Tieren und mit 143 g bei den mit Kontroll-diät gefütterten Tieren unterhalb des Durchschnittes (siehe Tabelle 7; Bollheimer et al., 2012).

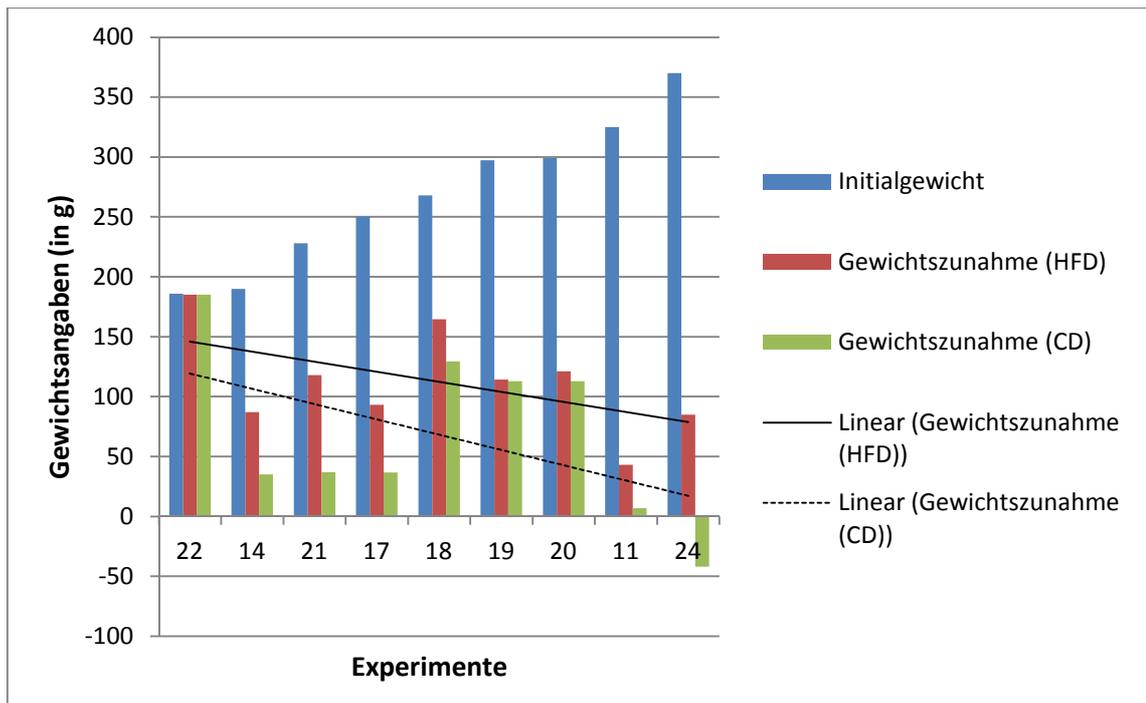
Die stärkste Gewichtszunahme nach einer Fütterungsdauer von vier, sechs, zehn und 12 Wochen wiesen die mit Hochfett- und Kontroll-diät gefütterten Tiere eines Experimentes mit einem verhältnismäßig geringen Initialgewichte von 186 g auf (vgl. Abbildungen 14 und 15; Experiment 22; Kretschmer et al., 2005).

Bei einer Arbeit, welche sich mit verschiedenen Fettgehalten von Hochfett-diäten beschäftigte, wiesen die Wistar-Ratten, welche eine Hochfett-diät mit 30 % g Fett erhielten, erwartungsgemäß stetig höhere Körpergewichte auf als diejenigen Wistar-Ratten, denen eine Hochfett-diät mit nur 20 % g Fett gefüttert wurde (vgl. Abbildung 13; Experimente 19 und 20; Hsu und Huang, 2007).

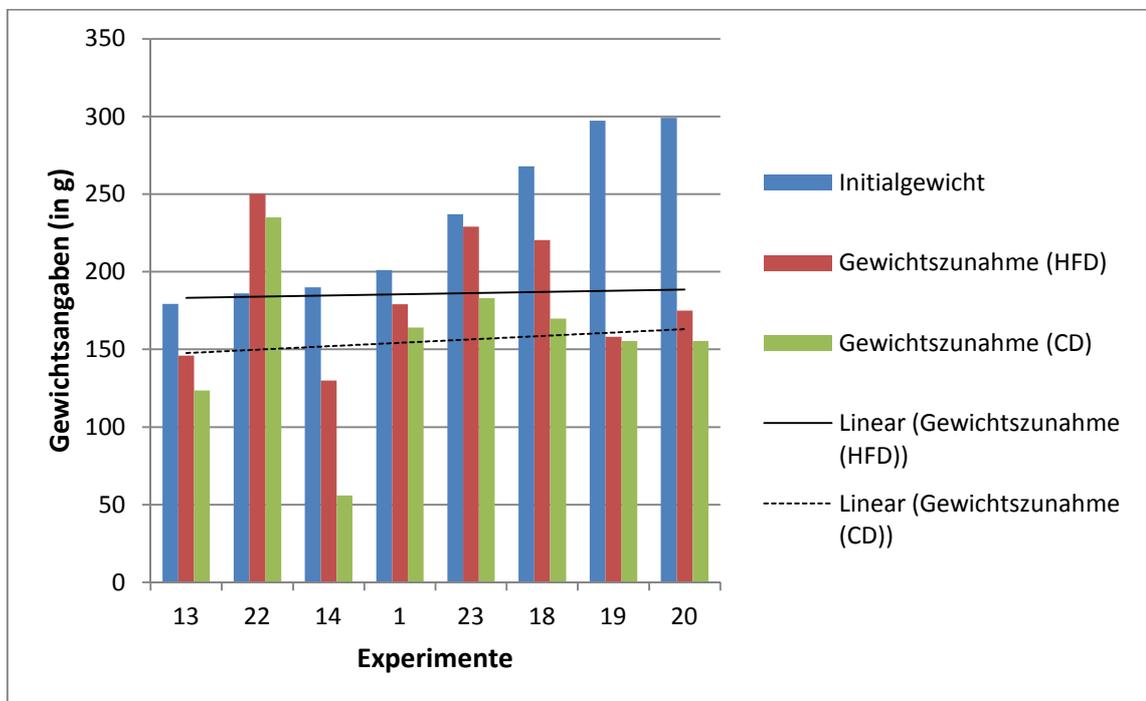
Die größte Differenz zwischen den Körpergewichten der mit Hochfett- und Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten nach acht Wochen langer Fütterungszeit wiesen die Tiere eines Experimentes mit einer selbst hergestellten Hochfett-diät, bestehend aus Kontroll-diät, Butter, Fleisch und Zellulose, auf (vgl. Abbildungen 13 bis 15; Experiment 23; Mancini et al., 2001).

#### **4.11.2 Einfluss der Höhe der Initialgewichte auf die Gewichtsentwicklung**

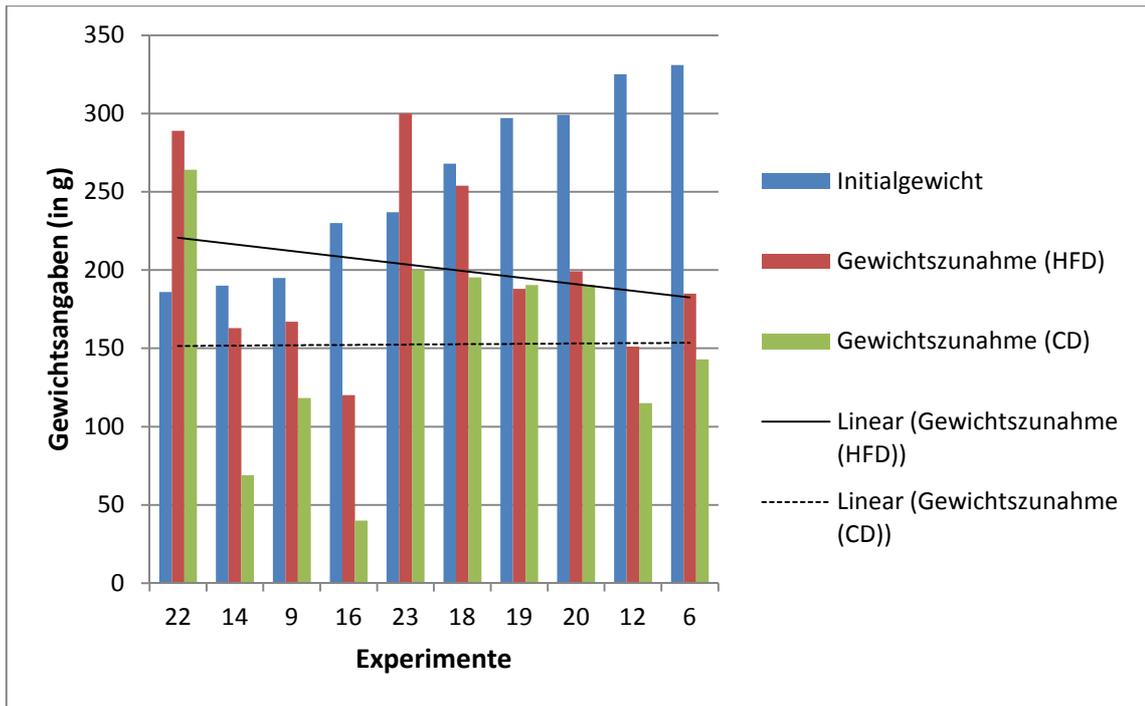
Es wurde betrachtet, ob ein hohes oder niedriges Initialgewicht der Wistar-Ratten einen Einfluss auf die Gewichtszunahme nimmt. Die entsprechenden Gewichtsangaben sowie Trendlinien der Gewichtszunahme durch Gabe einer Hochfett- und Kontroll-diät über vier, sechs, acht und 12 Wochen werden in den Abbildungen 16 bis 19 dargestellt. Die Nummerierung der Experimente entspricht hier derjenigen aus Tabelle 9 (siehe Anlagen). Die Anordnung der Experimente in den Abbildungen 16 bis 19 erfolgt entsprechend der Initialgewichte in aufsteigender Reihenfolge.



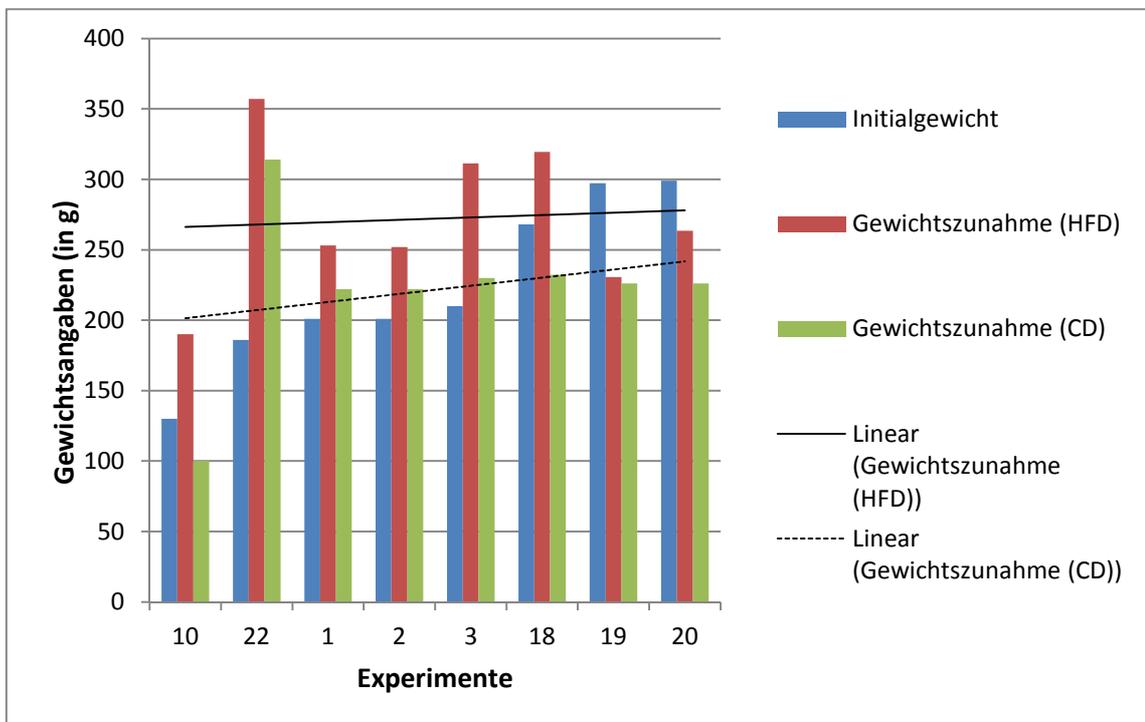
**Abbildung 16:** Initialgewichte sowie Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät (HFD) und Kontrolldiät (CD) gefütterten Wistar-Ratten von neun Experimenten mit einem Startalter von acht Wochen, nach einer Fütterungsdauer von vier Wochen. Die Anordnung der Experimente erfolgt hier entsprechend der Initialgewichte in aufsteigender Reihenfolge.



**Abbildung 17:** Initialgewichte sowie Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät (HFD) und Kontrolldiät (CD) gefütterten Wistar-Ratten von acht Experimenten mit einem Startalter von acht Wochen, nach einer Fütterungsdauer von sechs Wochen. Die Anordnung der Experimente erfolgt hier entsprechend der Initialgewichte in aufsteigender Reihenfolge.



**Abbildung 18:** Initialgewichte sowie Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät (HFD) und Kontrolldiät (CD) gefütterten Wistar-Ratten von zehn Experimenten mit einem Startalter von acht Wochen, nach einer Fütterungsdauer von acht Wochen. Die Anordnung der Experimente erfolgt hier entsprechend der Initialgewichte in aufsteigender Reihenfolge.

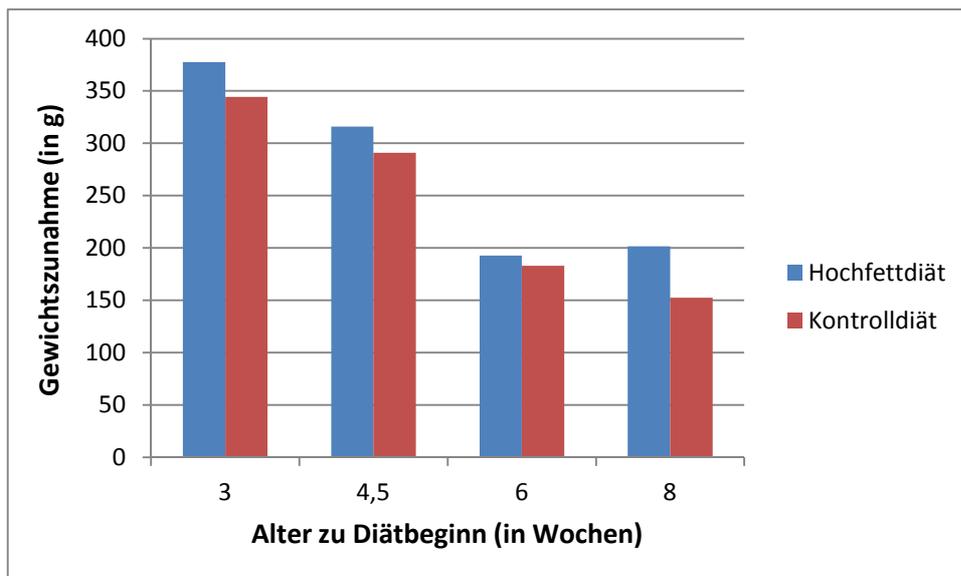


**Abbildung 19:** Initialgewichte sowie Gewichtszunahme der mit Hochfettdiät (HFD) und Kontrolldiät (CD) gefütterten Wistar-Ratten von acht Experimenten mit einem Startalter von acht Wochen, nach einer Fütterungsdauer von 12 Wochen. Die Anordnung der Experimente erfolgt hier entsprechend der Initialgewichte in aufsteigender Reihenfolge.

Während die Trendlinien der Gewichtszunahme durch Gabe einer Hochfett- und Kontrolldiät über vier Wochen negative Steigungen aufweisen, verlaufen die Trendlinien der Gewichtszunahme nach sechs, acht und 12 Wochen langer Fütterung nahezu waagrecht oder mit einer flach positiven oder flach negativen Steigung.

#### 4.11.3 Einfluss des Alters der Wistar-Ratten zu Diätbeginn auf die Gewichtsentwicklung

Es wurde darüber hinaus analysiert, inwiefern das Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn einen Einfluss auf die Gewichtszunahme der Tiere nimmt. Die Mittelwerte der Gewichtszunahme der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten nach acht Wochen langer Fütterungszeit sind, entsprechend des Alters der Wistar-Ratten zu Diätbeginn, in der Abbildung 20 dargestellt. Die Gewichtszunahme der Wistar-Ratten mit den am häufigsten verwendeten Startaltern von drei, viereinhalb, sechs und acht Wochen wurden hinsichtlich der am häufigsten verwendeten Fütterungsdauer von acht Wochen betrachtet.



**Abbildung 20:** Mittelwerte der Gewichtszunahme der drei (n = 6), viereinhalb (n = 4), sechs (n = 4) und acht (n = 10) Wochen alten Wistar-Ratten nach Fütterung einer Hochfett- und Kontrolldiät über acht Wochen.

Die Mittelwerte der Gewichtszunahme nach acht Wochen langer Fütterung waren bei den mit Hochfett-diät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von drei Wochen am höchsten, danach folgten die Gewichtswerte der zu Fütterungsbeginn viereinhalb, acht und sechs Wochen alten Wistar-Ratten in absteigender Reihenfolge. Die mit Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Alter von drei Wochen zu Diätbeginn wiesen die höchste

Gewichtszunahme nach achtwöchiger Fütterung auf. Die Tiere mit einem Startalter von viereinhalb, sechs und acht Wochen nahmen durch die acht Wochen lange Fütterung einer Kontrolldiät weniger stark an Körpergewicht zu.

#### 4.12 Gewichtszunahme - Vergleich Hochfett- vs. Kontrolldiät

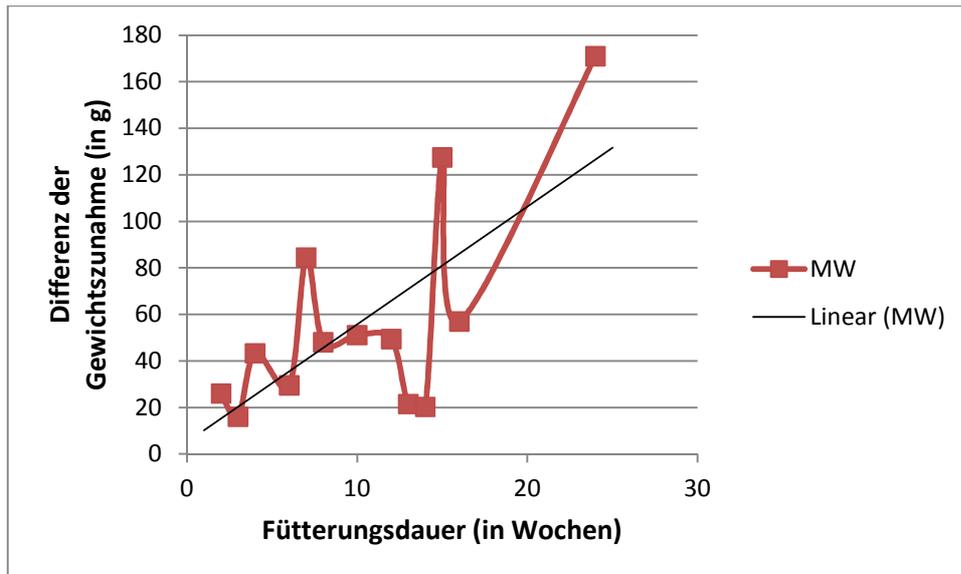
Der Vergleich der Gewichtszunahme der mit Hochfett- oder Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen ist in Tabelle 7 dargestellt. Grundlage dieser Auswertung sind dieselben 24 Experimente, welche bereits unter 4.11 definiert wurden. Die Gewichtszunahme der mit Hochfett- vs. Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten war zu jedem Zeitpunkt höher als die der Kontrolltiere. Die größte Differenz der Werte der Gewichtszunahme war nach einer Fütterungsdauer von 24 Wochen zu beobachten (Tabelle 8).

**Tabelle 8:** Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenz der Gewichtszunahmen der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten mit einem Startalter von acht Wochen, sowie Anzahl der zur Auswertung herangezogenen Werte der Gewichtszunahme.

Zeitpunkt nach Diätbeginn (in Wochen)	Differenz der Gewichtszunahme durch Hochfett- vs. Kontrolldiät			Anzahl an Experimenten
	MD (in g)	MW (in g)	SD (in g)	
2	26	26		n = 1
3	16	16		n = 1
4	36	43,3	41,3	n = 9
6	21	29,6	23,8	n = 8
7	84,5	84,5	29	n = 2
8	42,9	48,1	34,6	n = 10
10	28,3	51,1	55,9	n = 5
12	40,2	49,4	31,6	n = 8
13	21,5	21,5	24,7	n = 2
14	14	20,3	18	n = 3
15	127,5	127,5		n = 1
16	57	57		n = 1
24	171	171		n = 1
94	114	114		n = 1

MD = Median; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; vs. = versus; g = Gramm.

Der Verlauf der Mittelwerte der Differenz der Gewichtszunahme durch Hochfett- versus Kontrolldiät sowie die zugehörige Trendlinie sind in der Abbildung 21 dargestellt. Die Werte nach einer 94-wöchigen Fütterung (Experiment 6; Bollheimer et al., 2012) sind der Übersicht halber nicht dargestellt.



**Abbildung 21:** Mittelwerte der Differenz der Gewichtszunahme durch Hochfett-diät versus Kontroll-diät, sowie Trendlinie der Mittelwerte von 24 Experimenten. MW = Mittelwert; g = Gramm.

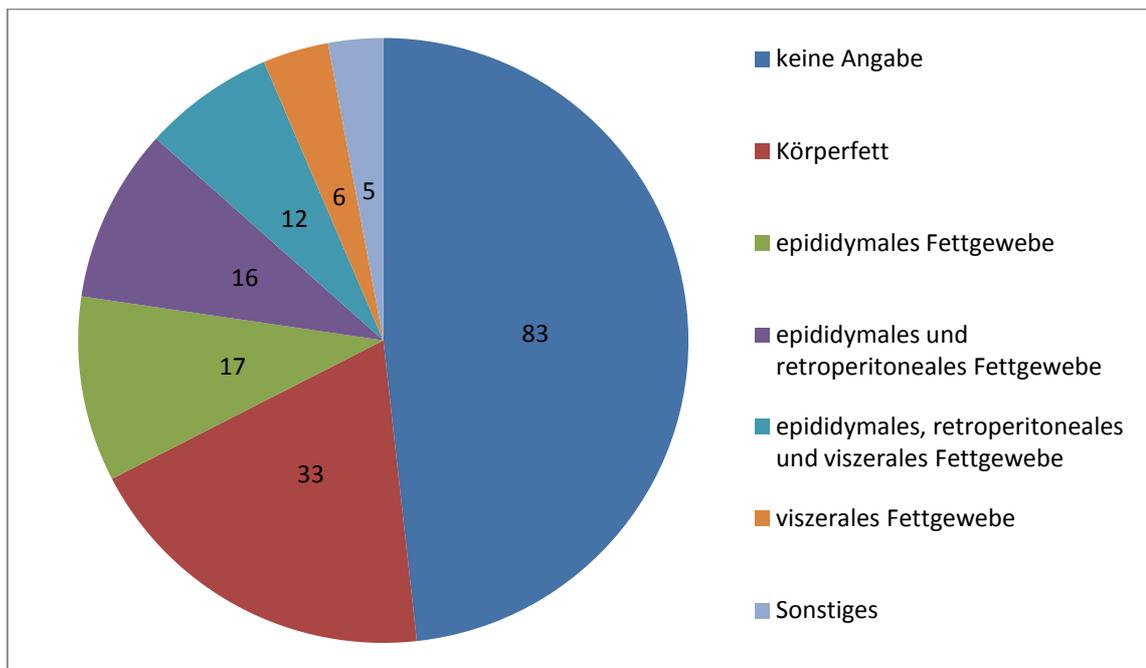
Eine signifikant höhere Gewichtszunahme der mit Hochfett-diät gefütterten Wistar-Ratten gegenüber den mit Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten konnte bei 19 der 24 Experimente festgestellt werden. Bei drei Experimenten war die Gewichtszunahme zwischen diesen Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In den übrigen zwei Experimenten wurde diesbezüglich keine Signifikanzprüfung vorgenommen.

#### 4.13 Körperzusammensetzung

Die Auswertung der Körperzusammensetzung erfolgte auf Basis von 172 Experimenten (Abbildung 3).

Bei 83 (48,3 %) der 172 Experimente wurden keine Angaben zur Körperzusammensetzung gemacht. Angaben zur Körperzusammensetzung wurden entsprechend bei 89 (51,7 %) Experimenten dokumentiert (Abbildung 22). Von diesen 89 Experimenten wurden wiederum bei 33 (37,1 %) Versuchen Angaben zum Körperfett der mit Hochfett- und Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten gemacht. Bei 17 (19,1 %) Versuchen wurden Gewichtsangaben zum epididymalen Fettgewebe gemacht; bei 16 (18 %) Versuchen wurden sowohl Gewichtsangaben zum epididymalen als auch zum retroperitonealen Fettgewebe angegeben. Angaben zum epididymalen, retroperitonealen und viszeralen Fettgewebe wurden bei 12 (13,5 %) Experimenten veröffentlicht. Gewichte des viszeralen Fettgewebes der mit Hochfett- und Kontroll-diät gefütterten Wistar-Ratten wurden bei sechs (6,7 %) Versuchen dargestellt. Die in

der Abbildung 22 unter „Sonstiges“ zusammengefassten fünf Experimente enthielten jeweils unterschiedliche Angaben zur Körperzusammensetzung. Angaben zum Gewicht des Musculus soleus sowie zum epididymalen, retroperitonealen und inguinalen Fettgewebe, ausschließlich zum Gewicht des Musculus soleus, zur Muskelmasse sowie zum viszeralen und inguinalen Fettgewebe, zum Gewicht des retroperitonealen Fettgewebes oder des Body-Mass-Index (BMI) wurden jeweils nur in einem Experiment gemacht (1,1 %).



**Abbildung 22:** Überblick der Angaben zur Körperzusammensetzung der 172 Experimente.

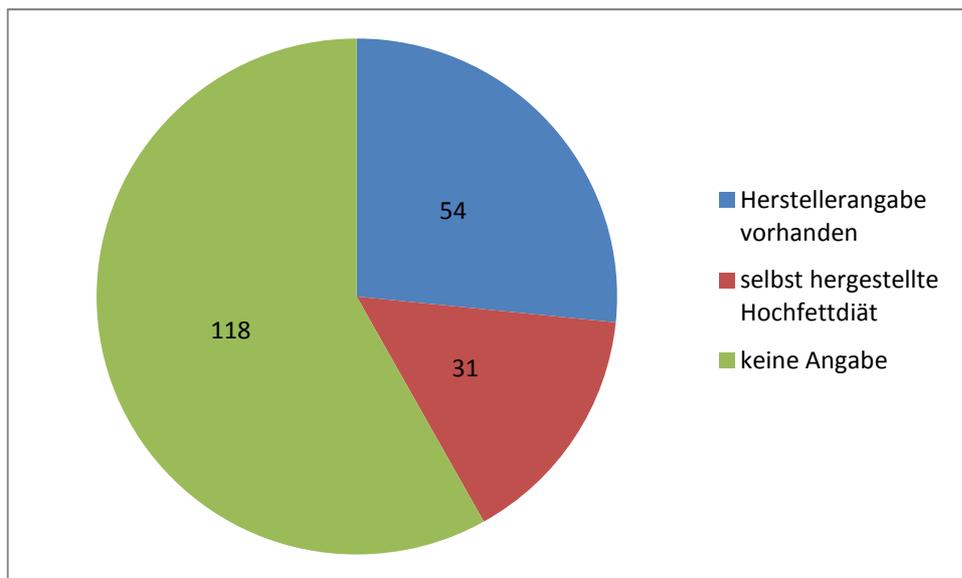
#### 4.14 Aspekt Kontrolldiät

In der Abbildung 23 ist die Herkunft der Hochfettdiäten dargestellt. Bei 118 der 203 Experimente wurde keine Angabe zur Herkunft der Hochfettdiät gemacht (58,1 %) und bei 54 Experimenten wurde eine Angabe zum Hersteller der kommerziellen Hochfettdiät gegeben (26,6 %). Zudem wird aufgezeigt, bei wie vielen Experimenten die verwendete Hochfettdiät selbst hergestellt wurde (n = 31; 15,3 %), beispielsweise durch Zugabe von Fett in Form von Schmalz, Butter oder Ölen zu einer Kontrolldiät.

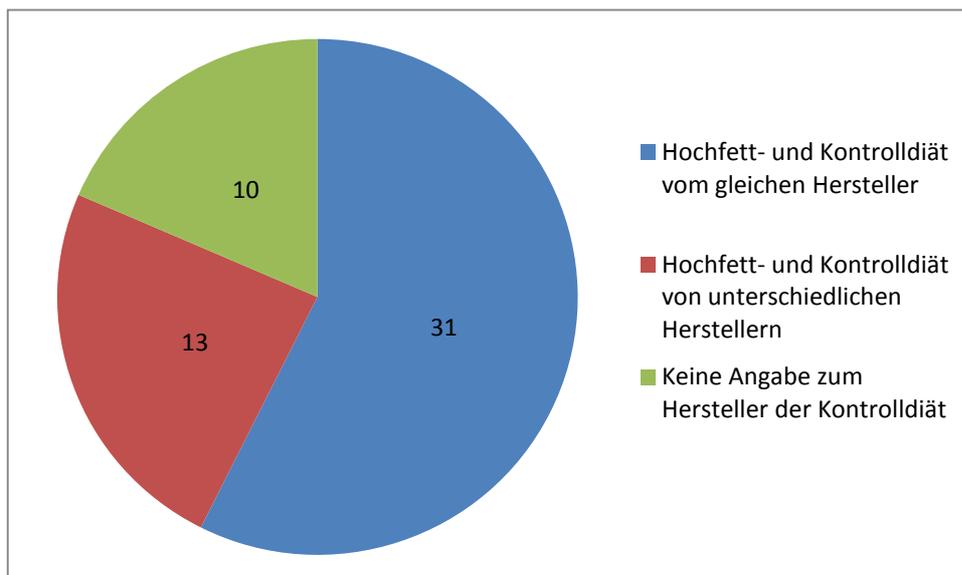
Von den 54 Experimenten (Abbildung 23), in denen Angaben zu den Herstellern der verwendeten Hochfettdiäten gegeben waren, wurde bei 31 Experimenten (57,4 %) eine Kontrolldiät des gleichen Herstellers gefüttert. Bei 13 Experimenten (24,1 %) wurde eine

Kontrolldiät von einem anderen Hersteller verwendet und bei zehn Experimenten (18,5 %) wurde keine Angabe zum Hersteller der Kontrolldiät gemacht (Abbildung 24).

Von den 31 Experimenten, in denen eine selbst hergestellte Hochfettdiät gefüttert wurde, wurde bei 30 Experimenten (96,8 %) die gleiche Kontrolldiät verwendet, welche als Grundlage zur Herstellung der Hochfettdiät diente. Bei einem Experiment (3,2 %) wurde keine Angabe dazu gemacht, ob es sich bei der gefütterten Kontrolldiät um die gleiche handelte, welche die Basis zur Herstellung der Hochfettdiät darstellte.



**Abbildung 23:** Angaben zum Aufbau der Hochfettdiäten in den 203 Experimenten.



**Abbildung 24:** Angabe zu den Herstellern der verwendeten Kontrolldiäten bei den 54 Experimenten mit vorhandener Angabe zum Hersteller der Hochfettdiät.

Zu den relativ häufig gefütterten Hochfettdiäten D12451 und D12492 (*Research Diets, Inc.*, New Brunswick, USA) werden vom Hersteller spezifisch auf die Hochfettdiäten abgestimmte Kontrolldiäten angeboten, die den Hochfettdiäten im Hinblick auf die Zusammensetzung auch vom Saccharosegehalt entsprechen. Die Verwendung einer solchen, im Saccharosegehalt angepassten, Hochfettdiät könnte die Betrachtung der isolierten Auswirkung der Fütterung eines erhöhten Fettgehaltes unabhängig vom Saccharosegehalt ermöglichen. Die adäquaten, im Saccharosegehalt angepassten, Kontrolldiäten zu den oben genannten Hochfettdiäten wurden jedoch bei keinem der Experimente verfüttert. Dahingegen wurde in einer Vielzahl an Experimenten die deutlich Saccharose-haltigere Diät D12450B (35 % Saccharosegehalt; *Research Diets, Inc.*), Kontrolldiäten von anderen Herstellern oder kommerzielle Kleintiernahrung aus dem Supermarkt als Kontrolldiät verfüttert.

## 5 Diskussion

Die steigende Prävalenz der Adipositas sowie die damit einhergehenden gesundheitlichen Folgen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes, Erkrankungen des Bewegungsapparates sowie einige Krebserkrankungen machen Adipositas zu einem bedeutenden Schwerpunkt der wissenschaftlichen Forschung (Prugger und Keil, 2007; World Health Organization, 2018). Da Forschungen am Menschen bei zahlreichen wissenschaftlichen Fragestellungen ethisch problematisch sein können, häufig finanziell und zeitlich aufwendig sind und eine Informationsbias sowie genetische und umweltbedingte Varianzen die Ergebnisse von Humanstudien beeinflussen können, sind Tierversuche in dem Feld der Adipositasforschung unabdingbar. Die Durchführung von Tierversuchen an Ratten ermöglicht es innerhalb kurzer Zeiträume Forschungsergebnisse zu Auswirkungen von Adipositas auf den Organismus zu erzielen und liefert aufgrund der physiologischen, anatomischen und metabolischen Ähnlichkeit von Laborratten mit dem Menschen Erkenntnisse, die zumindest teilweise auf den Menschen übertragbar sind (Fernandes et al., 2016). Im Jahr 1949 wurde erstmals Fettleibigkeit durch Fütterung einer halbflüssigen „schmackhaften“ Diät (*palatable diet*) bei Ratten induziert (Ingle, 1949). Seit dem Ende der 1990er Jahre stieg die Zahl der Studien zu Diät-induzierter Adipositas bei Versuchstieren und damit das wissenschaftliche Interesse rapide an. In dieser Arbeit sollten alle bis 2013 auf PubMed veröffentlichten Studien, bei denen Hochfett-diäten zur Induktion einer Adipositas eingesetzt wurden, hinsichtlich Diätzusammensetzung, Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung exemplarisch bei männlichen Wistar-Ratten charakterisiert werden, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede dieser Arbeiten zu analysieren und zu diskutieren.

### 5.1 Vergleichbarkeit von Studien

Die Auswahl der zur Auswertung herangezogenen Publikationen erfolgte durch Sichtung der, anhand einer spezifischen Schlagwortsuche gefundenen, 2184 Veröffentlichungen in zwei aufeinander folgenden Durchgängen und durch systematische Sortierung der Publikationen anhand von insgesamt 16 Ausschlusskriterien.

Im ersten Durchgang wurden 332 Publikationen (15,2 %) wegen eines fehlenden Bezugs zu Diät-induzierter Adipositas von der Auswertung ausgeschlossen. Weitere 146 Arbeiten (6,7 %)

konnten in der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da sie nicht in englischer Sprache verfasst waren.

Die weitaus größte Menge an Veröffentlichungen (n = 542; 24,8 %) wurde im zweiten Durchgang von der Auswertung ausgeschlossen, da die verwendeten Hochfettdiäten nicht den dieser systematischen Sichtung vorgegebenen Kriterien, wie beispielsweise einem Saccharosegehalt von maximal 17,5 % oder einem Cholesterolgehalt von maximal 0,5 %, entsprachen. Der Einsatz einer nicht adäquaten Kontrolldiät führte zum Ausschluss weiterer 158 Publikationen (7,2 %) von der Auswertung. Fehlende Angaben zu den verwendeten Diäten waren der Grund zum Ausschluss von insgesamt 133 Arbeiten (6,1 %). Aufgrund unzureichender Gewichtsangaben wurden 63 Publikationen (2,9 %) ausgeschlossen und wegen eines restriktiven Fütterungsregimes mussten 12 Publikationen (0,5 %) ausgeschlossen werden. Weitere 55 Arbeiten (2,5 %) konnten aufgrund der Durchführung einer Intervention nicht im Rahmen der Auswertung berücksichtigt werden.

Insgesamt 183 der 2184 analysierten Publikationen (8,4 %) konnten zur Auswertung herangezogen werden, was auf eine eher geringe Vergleichbarkeit der Studien hindeutet.

## **5.2 Verbreitete Versuchsaufbauten**

Wie im Folgenden beschrieben, ist bei einigen experimentellen Parametern erkennbar, dass sie von einer Vielzahl von Autoren präferiert wurden. Diese könnten als Grundlage für die Etablierung eines einheitlichen Standards diskutiert werden, was die Vergleichbarkeit zukünftiger Arbeiten dieses Themengebietes deutlich verbessern könnte.

Bei den angewandten Fütterungsregimen und Haltungsbedingungen lässt sich erkennen, dass eine Fütterung *ad libitum* bevorzugt verwendet wurde, da in 142 (77,6 %) der 183 ausgewerteten Publikationen auf eine *ad libitum*-Fütterung hingewiesen wurde. Ebenso wurde eine Einzelhaltung der Tiere präferiert. Diese fand bei 92 (45,3 %) von 203 ausgewerteten Versuchen Anwendung. Männliche Versuchstiere wurden insgesamt häufiger als weibliche Tiere für Fütterungsversuche genutzt. Bei der Fütterungsdauer fiel auf, dass insbesondere Fütterungszeiten von acht, 12, vier, zwei und sechs Wochen, in absteigender Häufigkeit, bevorzugt wurden.

Wie unter 4.6 beschrieben, wurden am häufigsten Versuchstiere im Alter von acht, sechs, drei und viereinhalb Wochen verwendet. Die Initialgewichte der Tiere einer Altersgruppe wichen jedoch zum Teil stark voneinander ab, was wiederum die Vergleichbarkeit der

Gewichtsentwicklung der Tiere erschwert. Ein Grund für die unter 4.9 beschriebenen geringen Startgewichte der 17 und 18 Wochen alten Versuchstiere konnte aus den vorliegenden Daten nicht entnommen werden.

Angaben zur Körperzusammensetzung wurden bei 89 der 172 Experimente (51,7 %) dokumentiert. Die geläufigste von den Autoren gemachte Angabe zur Körperzusammensetzung stellt die Angabe zum Körperfett der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Wistar-Ratten dar (n = 33). Die Angabe von Parametern der Körperzusammensetzung der Versuchstiere kann weitere Erkenntnisse über die Auswirkungen der Fütterung z.B. auf den Körperfettanteil liefern und stellt daher einen interessanten Aspekt der Versuchsergebnisse dar.

### **5.3 Aspekte zur Hochfettdiät und adäquaten Kontrolldiät**

Da sich die verwendeten Kontrolldiäten häufig im Proteingehalt, im Verhältnis einfacher zu komplexer Kohlenhydrate und im Gehalt weiterer Diätbestandteile wie beispielsweise Ballaststoffe, Vitamine und Mineralien von den verfütterten Hochfettdiäten unterscheiden, ist die Definition als adäquate oder nicht adäquate Kontrolldiät oft schwer zu beurteilen.

Bei einer idealen Kontrolldiät sollte der höheren Fettanteil der Hochfettdiät im besten Fall durch einen höheren Anteil an komplexe Kohlenhydraten (z.B. in Form von Stärke) ausgeglichen sein und sich bezüglich des prozentualen Proteinanteils und aller anderen Diätbestandteile möglichst nicht von der Hochfettdiät unterscheiden (Buettner et al., 2007; Hariri und Thibault, 2010; Borges et al., 2013b). Durch solch eine „adäquate“ Kontrolldiät könnte der Effekt des größeren Fettanteils der Hochfettdiät auf die Gewichtsentwicklung der Versuchstiere bestmöglich beurteilt werden. In kaum einer Publikation wurde eine solche, meist vom Diät-Hersteller angegebene, adäquate Kontrolldiät zur verwendeten Hochfettdiät verfüttert. Bei lediglich 31 der 203 ausgewerteten Experimente (15,3 %) wurden Hochfett- und Kontrolldiät vom gleichen Hersteller bezogen.

Bei den von den Experimentatoren selbst hergestellten Hochfettdiäten, beispielsweise durch den Zusatz von Schmalz zur Kontrolldiät, gilt es zu bedenken, dass sich durch die Zugabe von diesen Zusätzen der prozentuale Proteinanteil der Hochfettdiät verringert und dies wiederum Einfluss auf die Gewichtsentwicklung sowie in der Studie analysierter Parameter der Versuchstiere nehmen kann (Barrientos et al., 2010; Hariri und Thibault, 2010; Song et al.,

2010). Des Weiteren können bei der Fütterung selbst hergestellter Diäten Schwankungen in der Diätzusammensetzung auftreten, was die Vergleichbarkeit mit anderen Studien limitiert.

Da in den analysierten Studien viele Autor\*innen keine Herstellerangaben zu den Hochfett- und Kontrolldiäten dokumentierten, sondern lediglich die prozentuale Zusammensetzung der Diäten bezüglich Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen angaben, ist die Vergleichbarkeit der verwendeten Hochfett- und Kontrolldiät nur eingeschränkt möglich. Insgesamt variierte die Diätzusammensetzung der in den verschiedenen Studien eingesetzten Hochfett- und Kontrolldiäten, wie unter 4.8 ersichtlich ist, recht stark. Die Fettgehalte der gefütterten Hochfett-diäten variierten zwischen 10 und 66 g pro 100 g Diät, die der Kontrolldiäten zwischen 0,4 und 10 g pro 100 g Diät.

Welche prozentuale Zusammensetzung einer Hochfett-diät aus Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen die größtmögliche Gewichtszunahme ermöglicht, ist aufgrund der geringen Anzahl miteinander vergleichbarer Experimente aus den im Rahmen dieser Studie ausgewerteten Publikationen nicht abzuleiten. Lediglich durch Veröffentlichungen, in denen innerhalb einer Studie gleichzeitig Hochfett-diäten mit unterschiedlichen Fettgehalten verfüttert wurden, lassen sich Anhaltspunkte für den Effekt des Fettgehaltes unterschiedlicher Hochfett-diäten auf die Gewichtsentwicklung erkennen (Hsu und Huang, 2007). Erwartungsgemäß nahmen diejenigen Versuchstiere, die eine Hochfett-diät mit einem höheren Fettgehalt erhielten mehr Körpergewicht zu, als diejenigen Tiere, die eine Hochfett-diät mit einem geringeren Fettgehalt erhielten.

#### **5.4 Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung**

Es gibt eine Vielzahl von Einflussfaktoren auf die Gewichtsentwicklung von Versuchstieren. In dieser Arbeit wurden insbesondere der Einfluss der Herkunftsländer der Ratten auf die Initialgewichte und der Einfluss unterschiedlich hoher Initialgewichte, des Alters der Ratten zu Diätbeginn und der Haltungsbedingungen auf die Gewichtszunahme der Tiere betrachtet.

Auffällig war, dass lediglich die Ratten mit Herkunft aus Taiwan überdurchschnittlich hohe Initialgewichte aufwiesen. Ob womöglich genetische Faktoren dieser Zucht aus Taiwan der Grund für diese überdurchschnittlich hohen Initialgewichte waren, konnte nicht eruiert werden. Wie unter 4.9 beschrieben, sind bei einigen Herkunftsländern leichte Tendenzen zu niedrigen oder hohen Initialgewichten der verwendeten Wistar-Ratten erkennbar.

Ein Trend, dass besonders hohe oder geringe Initialgewichte einen Einfluss auf die Gewichtszunahme hätten, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor. Anzumerken ist, dass eine geringe Anzahl von Studien in die Auswertung einbezogenen wurde und die Aussagekraft der Ergebnisse daher limitiert ist.

Entsprechend der Erwartungen zeigen die Daten, dass das Alter der Wistar-Ratten zu Diätbeginn einen Einfluss auf die Gewichtszunahme hat. So nehmen jüngere Versuchstiere aufgrund des jugendlichen Wachstums stärker an Körpergewicht zu als ältere Tiere.

Eine Aussage zu dem Effekt der Haltung mehrerer Tiere pro Käfig auf die Gewichtsentwicklung ist aufgrund der geringen Anzahl miteinander vergleichbarer Studien mit Haltung mehrerer Tiere pro Käfig, die im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden, nicht möglich. Dass die Haltung mehrerer Tiere in einem Käfig möglicherweise zu einer geringeren Gewichtszunahme führt, da sich die Tiere durch Interaktion miteinander mehr bewegen und sozialem Stress ausgesetzt sind und dadurch einen höheren Energieverbrauch aufweisen, ist zu vermuten (Yildiz et al., 2007). Auch die Rangfolge der Tiere hat einen Einfluss auf die Gewichtszunahme. Diejenigen Tiere, die in der Rangfolge niedriger angesiedelt sind, konsumieren weniger Futter und weisen dementsprechend eine geringere Gewichtszunahme auf (Gamallo et al., 1986; Restrepo und Armario, 1989). Dies führt wiederum zu einer höheren Spannweite der Körpergewichte innerhalb der Gruppe, was die Standardabweichung, bezüglich des Mittelwerts des Körpergewichts, vergrößert (Tamashiro et al., 2007; Barker et al., 2017).

Erwartungsgemäß nahmen die Versuchstiere nach Fütterung einer Hochfettdiät gegenüber den mit Kontrolldiät gefütterten Tieren mehr an Gewicht zu. Dieser Effekt war bei den im Rahmen dieser Studie analysierten Daten sowohl bei Studien mit kürzerer Fütterungsdauer von zwei bis vier Wochen als auch bei längerer Fütterungsdauer von mehr als vier Wochen zu beobachten. Die Gewichtszunahme der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Tiere unterscheidet sich zudem mit steigender Länge der Fütterungsdauer immer mehr.

Die großen Schwankungen der Gewichtsentwicklung der Versuchstiere zwischen den einzelnen Studien könnten somit in der Herkunft der Tiere, den unterschiedlich hohen Initialgewichten, dem Alter der Ratten zu Diätbeginn und der Käfighaltung begründet liegen.

## **5.5 Empfehlungen für zukünftige Versuche mit Diät-induzierter Adipositas**

Um eine bessere Vergleichbarkeit zukünftiger Arbeiten zu ermöglichen, wäre es, sofern es die Zielstellung der jeweiligen Arbeit zulässt, wünschenswert, eine Fütterung *ad libitum* bei einzeln

gehaltenen männlichen Wistar-Ratten als Standard einzuführen. Bei Studien mit Durchführung von Interventionen vor oder innerhalb des Fütterungszeitraumes wäre es wichtig, immer eine unbehandelte Kontrollgruppe mit Fütterung von Hochfett- und Kontrolldiät ohne Intervention mitzuführen, um festzustellen ob die Intervention oder die Diät die gemessenen Effekte bewirkt. Da eine einheitliche Fütterungsdauer nicht allen Zielstellungen wissenschaftlicher Forschungsarbeiten gerecht werden kann, wäre es sicherlich nicht sinnvoll diesbezüglich einen Standard festzulegen. Anzumerken ist, dass eine Fütterungsdauer von acht Wochen bereits vielfach Anwendung findet und dadurch bereits eine gewisse Vergleichbarkeit gegeben ist.

Des Weiteren könnte die einheitliche Verwendung von definierten Hochfettdiäten und adäquaten Kontrolldiäten die Vergleichbarkeit zukünftiger Studien erheblich verbessern. Bezüglich der von den Autoren gemachten Angaben wäre eine detaillierte Angabe zu den verwendeten Diäten mit Angabe der Fett-, Protein-, Kohlenhydrat- und Ballaststoffgehalte sowie der Energiegehalte wünschenswert, ebenso wie die Nennung der Hersteller und der exakten Diätbezeichnungen.

Die Angabe von Körpergewichten der Versuchstiere vor und nach Gabe der Hochfett- und Kontrolldiäten, sowie nach Möglichkeit auch die Angabe von Zwischengewichten, beispielsweise in wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Abständen, würde die Gewichtsentwicklung der Tiere aus verschiedenen Versuchen vergleichbarer machen.

Da eine unzureichende Berichterstattung über Tierversuche die Qualität der Forschung und das Potenzial sie in die Klinik zu übertragen behindert, wurden im Rahmen einer „NC3Rs“-Initiative (*The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*; Das nationale Zentrum für den Austausch, die Verfeinerung und die Reduzierung von Tieren in der Forschung) die „ARRIVE“-Richtlinien (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*; Tierforschung: Berichterstattung über In vivo-Experimente) entwickelt, um die Durchführung und Berichterstattung über Tierversuche zu verbessern, um maximalen Nutzen zu erzielen und unnötige Tierstudien zu minimieren (*The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research*, 2014). Obwohl die „ARRIVE“-Richtlinien bereits eine gute Basis zur Vereinheitlichung der Berichterstattung über Tierversuche darstellen, liegen die Standards für Tierversuche immer noch hinter denen von randomisierten kontrollierten Studien am Menschen (Muhlhausler et al., 2013). Die Zielsetzung für die Berichterstattung über Tierversuche sollte sein, die durchgeführten Interventionen für jede Gruppe so ausführlich zu dokumentieren, dass eine Replikation des Versuchsaufbaus möglich wäre (Muhlhausler et al., 2013).

Einige wissenschaftliche Zeitschriften zu Ernährungsfragen fordern von den Autoren inzwischen beim Einreichen von Publikationen genaue Angaben zur Diätzusammensetzung der verfütterten Diäten, was zukünftig eine bessere Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Studien zu Fütterungsversuchen ermöglicht. Die Zeitschrift „*The Journal of Nutrition*“ („Die Zeitschrift für Ernährung“) verlangt beispielsweise die Vorlage der Zusammensetzung der Kontroll- und Versuchsdiäten mit Angabe des Protein-, Fett- und Ballaststoffgehalts in g/kg Diät sowie der Energiedichte. Bei erstmaliger Veröffentlichung einer Diätzusammensetzung fordert sie die vollständigen Informationen zu allen Diätbestandteilen in Form einer Tabelle (The Journal of Nutrition, 2018).

Die aktuellen Bemühungen zur Etablierung von allgemeine Empfehlungen für Modelle der Diät-induzierten Adipositas bei Versuchstieren sind nicht nur für eine einheitlichere Planung und Durchführung von Studien sinnvoll, sondern sollen auch den Lesern wissenschaftlicher Arbeiten ermöglichen die von ihm gesichtete Literatur besser einordnen zu können. Eine kritische Betrachtung der verwendeten Diätzusammensetzungen zur Induktion einer Adipositas ist zur Beurteilung der Effekte der Hochfettdiät im Vergleich zur Kontrolldiät obligat.

## **5.6 Vergleichbare Literatur**

Die Anzahl wissenschaftlicher Arbeiten, welche sich bereits mit der Thematik der Vergleichbarkeit von Tierexperimenten und im Speziellen mit Versuchen zu Diät-induzierter Adipositas beschäftigen, ist bislang gering. Die Notwendigkeit weiterer solcher Arbeiten beschrieb Buettner et al. (2007) bereits eingehend. Es ist offensichtlich, dass geeignete Tiermodelle eine wichtige Grundlage für Studien zur Pathogenese und Therapie dieser komplexen metabolischen Störung sind, aber die Definition des Begriffes "geeignet" ist bislang nicht in vollem Umfang erfolgt (Buettner et al., 2007).

Bisherige Veröffentlichungen zu dieser Thematik weisen zwar bezüglich der ausgewerteten Literatur teilweise Überschneidungen auf, sind jedoch nicht komplett vergleichbar, da sie sich beispielsweise auf verschiedene Spezies, wie Ratten und Mäuse, beziehen (Fernandes et al., 2016). Zudem wurde teilweise bei der Schlagwortsuche nach hochkalorischen Diäten gesucht und daher nicht nur reine Hochfettdiäten eingeschlossen (Rosini et al., 2012). Außerdem schließen einige der bisherigen Arbeiten nur Publikationen aus relativ kurzen Zeiträumen, beispielsweise von 2010 bis 2016 ein und werteten insgesamt deutlich weniger Veröffentlichungen aus (Fernandes et al., 2016).

Eine weitere Arbeit befasste sich zwar ebenfalls mit Veröffentlichungen zu Diät-induzierter Adipositas, betrachtete jedoch verschiedene Effekte einer Fütterung von Hochfettdiäten der Mütter auf den Nachwuchs (Ainge et al., 2011).

Mit dieser Arbeit übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der Diätzusammensetzungen der Hochfettdiäten und der stark eingeschränkten Vergleichbarkeit der eingesetzten Kontrolldiäten mit den verfütterten Hochfettdiäten sowie der teilweise unvollständigen Dokumentation der Autoren bezüglich der eingesetzten Kontrolldiäten lieferten sowohl Buettner et al. (2007) als auch Hariri und Thibault (2010). Angesichts der Vielzahl von in der Literatur beschriebenen Ernährungsregimes ist es nicht möglich, eine einheitliche Diätzusammensetzung für Hochfettdiäten zu definieren (Buettner et al., 2007). Darüber hinaus unterschieden sich die verwendeten Hochfett- und Kontrolldiäten oftmals in der Makronährstoffzusammensetzung und dem Energiegehalt obgleich sie von ein- und demselben oder unterschiedlichen Herstellern bezogen wurden (Hariri und Thibault, 2010). In zahlreichen Tierstudien wurde zudem die Zusammensetzung der Kontrolldiäten nicht detailliert beschrieben, was bei Vergleichen zu den mit Hochfettdiät gefütterten Tieren zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen könnte (Hariri und Thibault, 2010).

Eine Präferenz der Experimentatoren gegenüber männlichen Tieren bei Versuchen zu Diät-induzierter Adipositas beschrieb bereits Fernandes et al. (2016) und kam damit zu einem übereinstimmenden Ergebnis mit dieser Arbeit.

## **5.7 Limitationen dieser Arbeit und Ausblick**

Einige Limitationen in der Betrachtung der Ergebnisse sind zu berücksichtigen. Einerseits konnten im Rahmen dieser Arbeit nur Veröffentlichungen im Zeitraum bis zum 31.07.2013 berücksichtigt werden; neuere Publikationen wurden in die Auswertung nicht einbezogen. Auch durch die steigende Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen in dem nachfolgenden Zeitraum wurden damit zahlreiche Studien zur Fütterung von Hochfettdiäten nicht eingeschlossen. Da sich die Anforderungen der wissenschaftlichen Literatur bezüglich der Angaben zu den Diätzusammensetzungen in den letzten wenigen Jahren stark verschärft haben, wäre mit zusätzlichem Einschluss aktuellerer Publikationen vermutlich eine bessere Vergleichbarkeit der Arbeiten möglich.

In dieser Arbeit wurde mit der Analyse der Wistar-Ratten nur ein Tierstamm betrachtet und von diesem nur die männlichen Tiere. Die zusätzliche Betrachtung anderer Rattenstämme oder

Mäusestämme könnte die Erkenntnisse erweitern und einen Vergleich zwischen verschiedenen Spezies und Tierstämmen ermöglichen. Eine Betrachtung von Experimenten an weiblichen Versuchstieren oder der direkte Vergleich von Effekten einer Diät-induzierten Adipositas auf weibliche und männliche Tiere könnte geschlechtsspezifische Effekte offenlegen.

Eine statistische Auswertung der in dieser Studie analysierten Parameter wurde aufgrund der zu geringen Anzahl miteinander vergleichbarer Veröffentlichungen nicht durchgeführt. Die Erweiterung des Untersuchungszeitraumes und damit der eingeschlossenen Studien könnte auch eine statistische Auswertung der untersuchten Parameter ermöglichen. Auch der Einschluss weiterer Suchdatenbanken wäre eine Möglichkeit eine größere Anzahl miteinander vergleichbarer Publikationen zu akquirieren.

Zudem wurde die Induktion der Adipositas im Rahmen dieser Arbeit lediglich bei mit Hochfettdiäten gefütterten Tieren untersucht, nicht aber die Fütterung anderer Diätformen. Die Analyse von Arbeiten die sich der Diät-induzierten Adipositas durch Gabe von beispielsweise Hochfettdiäten mit hohem Saccharosegehalt (*high-fat high-sucrose diets*) widmen, wäre ebenso von wissenschaftlichem Interesse, da fettreiche Ernährung mit zusätzlich hohem Gehalt an Einfachzuckern auch beim Menschen die Entstehung von Adipositas begünstigt.

## 6 Zusammenfassung

Die ernährungsbedingte Adipositas stellt eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit dar und ist daher Inhalt vieler wissenschaftlicher Forschungsarbeiten. In dieser Arbeit wurden mittels standardisierter Literaturrecherche Publikationen, in denen bei männlichen Wistar-Ratten durch Fütterung von Hochfettdiäten eine Adipositas induziert werden sollte, ausgewählt und hinsichtlich diät- und haltungsrelevanter Parameter untersucht.

Die Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen Forschungsarbeiten zum Einsatz von Hochfettdiäten zur Induktion von Adipositas bei männlichen Wistar-Ratten ist gering. Dies erkennt man unter anderem anhand der Tatsache, dass nur 183 der 2184 analysierten Publikationen (8,4 %) in ihrem Aufbau vergleichbar waren und zur Auswertung bestimmter Parameter herangezogen werden konnten.

Da in den verschiedenen Studien kein einheitliches Vorgehen bei Versuchen zu Diät-induzierter Adipositas verwendet wurde, ist die Vergleichbarkeit der analysierten Publikationen bezüglich der Diätzusammensetzung, Fütterungsregime, Haltungsbedingungen, Alter, Gewichtsentwicklung und Körperzusammensetzung limitiert. Eine Einzeltierhaltung, eine Fütterung *ad libitum*, ein Alter der Tiere zu Diätbeginn von acht Wochen sowie eine Fütterungsdauer von acht Wochen wurden insgesamt am häufigsten von den Experimentatoren gewählt und könnten als Anhaltspunkte für zukünftige Versuchsaufbauten dienen.

Mit Versuchstieren aus Brasilien, den USA, China und Italien wurde am häufigsten gearbeitet. Männliche Wistar-Ratten wurden insgesamt häufiger als weibliche für Experimente zu Diät-induzierter Adipositas durch Fütterung einer Hochfettdiät verwendet.

In der Gesamtheit der gesichteten Literatur war auffällig, dass die Zusammensetzung der Hochfett- und Kontrolldiäten in den verschiedenen Experimenten sehr inhomogen war und oft nur unzureichend dokumentiert wurde. Durch die unvollständige Dokumentation der Zusammensetzung der Kontrolldiät in vielen Veröffentlichungen können die Versuchsergebnisse bei Vergleichen zu den mit Hochfettdiät gefütterten Tieren verzerrt werden, was die Aussagekraft der Ergebnisse dieser Studien verringert. Eine detaillierte Dokumentation der Zusammensetzungen der Hochfett- und Kontrolldiäten ist daher unabdingbar, um die Effekte der Fütterung transparent zu veranschaulichen. Aufgrund der hohen Anzahl an unterschiedlichen Diätzusammensetzungen kann anhand der

Literaturrecherche keine abschließende Empfehlung für die Diätzusammensetzung zukünftiger Experimente mit Fütterung von Hochfettdiäten gegeben werden.

Die Mittelwerte der Endgewichte der zu Diätbeginn acht Wochen alten Tiere betragen bei den über acht Wochen mit Hochfettdiät gefütterten Ratten 446,5 g und bei den mit Kontrolldiät gefütterten Ratten 392,4 g. Dies entsprach einer Gewichtszunahme von durchschnittlich 201,6 g bzw. 153 g der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Tiere.

Die Korrelation der Differenz der Körpergewichte der mit Hochfett- und Kontrolldiät gefütterten Ratten mit der Fütterungsdauer zeigt die Effektivität von Hochfettdiäten zur Induktion einer Adipositas. So lagen die Mittelwerte der Differenz der Gewichtszunahme durch Fütterung einer Hochfett- vs. Kontrolldiät nach sechs Wochen langer Fütterung bei 29,6 g und nach acht Wochen langer Fütterung bei 48,1 g. Um die Auswirkungen von Fütterungsversuchen nachvollziehen zu können ist die Dokumentation der Startgewichte ebenso wie die der Endgewichte wichtig.

Bisherige Bemühungen zur Verbesserung der Durchführung und Berichterstattung über Tierversuche, wie beispielsweise die „ARRIVE“-Richtlinien müssen weiter ausgebaut werden. Als Zielsetzung für die Berichterstattung über Tierversuche sollte die ausführliche Dokumentation der durchgeführten Interventionen gelten, welche eine Replikation des Versuchsaufbaus ermöglicht.

Weitere systematische Übersichtsarbeiten zu Diät-induzierter Adipositas bei Versuchstieren sind notwendig, um ein zukünftig einheitlicheres Vorgehen bei der Durchführung von Tierversuchen zu etablieren, welches die Grundlage für eine bessere Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Forschungsarbeiten bildet. Eine kritische Betrachtung der von den Experimentatoren verwendeten Versuchsaufbauten durch den Leser ist zur Einordnung der Versuchsergebnisse zwingend erforderlich.

## Literaturverzeichnis

Ainge H, Thompson C, Ozanne SE, Rooney KB (2011) A systematic review on animal models of maternal high fat feeding and offspring glycaemic control. *Int J Obes (Lond)* 35:325-335.

Akbay E, Ulusu NN, Töröner F, Ayvaz G, Taneri F, Aktürk M, Arslan M, Karasu C (2004) Effects of rosiglitazone treatment on the pentose phosphate pathway and glutathione-dependent enzymes in liver and kidney of rats fed a high-fat diet. *Curr Ther Res Clin Exp* 65:79-89.

Alfredo Martínez J, Enríquez L, Moreno-Aliaga MJ, Martí A (2007) Genetics of obesity. *Public Health Nutr* 10:1138-1144.

Amin KA, Kamel HH, Abd Eltawab MA (2011a) The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxy citric acid. *Lipids Health Dis* 10:74.

Amin KA, Kamel HH, Abd Eltawab MA (2011b) Protective effect of Garcinia against renal oxidative stress and biomarkers induced by high fat and sucrose diet. *Lipids Health Dis* 10:6.

Anderson LM, Quinn TA, Glanz K, Ramirez G, Kahwati LC, Johnson DB, Buchanan LR, Archer WR, Chattopadhyay S, Kalra GP, Katz DL; Task Force on Community Preventive Services (2009) The effectiveness of worksite nutrition and physical activity interventions for controlling employee overweight and obesity: a systematic review. *Am J Prev Med* 37:340-357.

Aoun M, Feillet-Coudray C, Fouret G, Chabi B, Crouzier D, Ferreri C, Chatgililoglu C, Wrutniak-Cabello C, Cristol JP, Carbonneau MA, Coudray C (2012a) Rat liver mitochondrial membrane characteristics and mitochondrial functions are more profoundly altered by dietary lipid quantity than by dietary lipid quality: effect of different nutritional lipid patterns. *Br J Nutr* 107:647-659.

Aoun M, Fouret G, Michel F, Bonafos B, Ramos J, Cristol JP, Carbonneau MA, Coudray C, Feillet-Coudray C (2012b) Dietary fatty acids modulate liver mitochondrial cardiolipin content and its fatty acid composition in rats with non alcoholic fatty liver disease. *J Bioenerg Biomembr* 44:439-452.

Appel MJ, Woutersen RA (1994) Modulation of growth and cell turnover of preneoplastic lesions and of prostaglandin levels in rat pancreas by dietary fish oil. *Carcinogenesis* 15:2107-2112.

Artiss JD, Brogan K, Brucal M, Moghaddam M, Jen KL (2006) The effects of a new soluble dietary fiber on weight gain and selected blood parameters in rats. *Metabolism* 55:195-202.

Azuma T, Tomofuji T, Endo Y, Tamaki N, Ekuni D, Irie K, Kasuyama K, Kato T, Morita M (2011) Effects of exercise training on gingival oxidative stress in obese rats. *Arch Oral Biol* 56:768-774.

Barassin S, Saboureau M, Kalsbeek A, Bothorel B, Vivien-Roels B, Malan A, Buijs RM, Guardiola-Lemaitre B, Pévet P (1999) Interindividual differences in the pattern of melatonin secretion of the Wistar rat. *J Pineal Res* 27:193-201.

Barazzoni R, Zanetti M, Semolic A, Cattin MR, Pirulli A, Cattin L, Guarnieri G (2011) High-fat diet with acyl-ghrelin treatment leads to weight gain with low inflammation, high oxidative capacity and normal triglycerides in rat muscle. *PLoS One* 6:e26224.

- Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA (2007) Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. *J Endocrinol* 194:539-550.
- Barker TH, George RP, Howarth GS, Whittaker AL (2017) Assessment of housing density, space allocation and social hierarchy of laboratory rats on behavioural measures of welfare. *PLoS One* 12:e0185135.
- Barnes MJ, Lapanowski K, Conley A, Rafols JA, Jen KL, Dunbar JC (2003) High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic mu opioid receptors. *Brain Res Bull* 61:511-519.
- Barrientos C, Racotta R, Quevedo L (2010) Glucosamine attenuates increases of intraabdominal fat, serum leptin levels, and insulin resistance induced by a high-fat diet in rats. *Nutr Res* 30:791-800.
- Bechthold A (2014) Energiedichte der Nahrung und Körpergewicht. Wissenschaftliche Stellungnahme der DGE. *Ernährungs Umschau international* 61:2-11.
- Beltowski J, Wójcicka G, Górny D, Marciniak A (2000) The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity. *J Physiol Pharmacol* 51:883-896.
- Bernal CA, Rovira J, Colandré ME, Cussó R, Cadefau JA (2006) Effects of dietary cis and trans unsaturated and saturated fatty acids on the glucose metabolites and enzymes of rats. *Br J Nutr* 95:947-954
- Bertelli DF, Coope A, Caricilli AM, Prada PO, Saad MJ, Velloso LA, Araujo EP (2013) Inhibition of 72 kDa inositol polyphosphate 5-phosphatase E improves insulin signal transduction in diet-induced obesity. *J Endocrinol* 217:131-140.
- Betz MJ, Bielohuby M, Mauracher B, Abplanalp W, Müller HH, Pieper K, Ramisch J, Tschöp MH, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Slawik M (2012) Isoenergetic feeding of low carbohydrate-high fat diets does not increase brown adipose tissue thermogenic capacity in rats. *PLoS One* 7:e38997.
- Bhandari U, Kumar V, Khanna N, Panda BP (2011) The effect of high-fat diet-induced obesity on cardiovascular toxicity in Wistar albino rats. *Hum Exp Toxicol* 30:1313-1321.
- Ble-Castillo JL, Aparicio-Trapala MA, Juárez-Rojop IE, Torres-Lopez JE, Mendez JD, Aguilar-Mariscal H, Olvera-Hernández V, Palma-Cordova LC, Diaz-Zagoya JC (2012) Differential effects of high-carbohydrate and high-fat diet composition on metabolic control and insulin resistance in normal rats. *Int J Environ Res Public Health* 9:1663-1676.
- Boden MJ, Brandon AE, Tid-Ang JD, Preston E, Wilks D, Stuart E, Cleasby ME, Turner N, Cooney GJ, Kraegen EW (2012) Overexpression of manganese superoxide dismutase ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303:E798-805.
- Boivin A, Montplaisir I, Deshaies Y (1994) Postprandial modulation of lipoprotein lipase in rats with insulin resistance. *Am J Physiol* 267:E620-627.
- Bollheimer LC, Buettner R, Pongratz G, Brunner-Ploss R, Hechtel C, Banas M, Singler K, Hamer OW, Stroszczynski C, Sieber CC, Fellner C (2012) Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: a pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology* 13:609-620.

- Borges MC, Vinolo MA, Crisma AR, Fock RA, Borelli P, Tirapegui J, Curi R, Rogero MM (2013a) High-fat diet blunts activation of the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway in lipopolysaccharide-stimulated peritoneal macrophages of Wistar rats. *Nutrition* 29:443-449.
- Borges MC, Vinolo MA, Nakajima K, de Castro IA, Bastos DH, Borelli P, Fock RA, Tirapegui J, Curi R, Rogero MM (2013b) The effect of mate tea (*Ilex paraguariensis*) on metabolic and inflammatory parameters in high-fat diet-fed Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr* 64:561-569.
- Borst SE, Conover CF (2005) High-fat diet induces increased tissue expression of TNF- $\alpha$ . *Life Sci* 77:2156-2165.
- Briaud I, Kelpel CL, Johnson LM, Tran PO, Poitout V (2002) Differential effects of hyperlipidemia on insulin secretion in islets of langerhans from hyperglycemic versus normoglycemic rats. *Diabetes* 51:662-668.
- Cahová M, Daňková H, Páleníčková E, Papáčeková Z, Kazdová L (2010) The autophagy-lysosomal pathway is involved in TAG degradation in the liver: the effect of high-sucrose and high-fat diet. *Folia Biol (Praha)* 56:173-182.
- Català-Niell A, Estrany ME, Proenza AM, Gianotti M, Lladó I (2008) Skeletal muscle and liver oxidative metabolism in response to a voluntary isocaloric intake of a high fat diet in male and female rats. *Cell Physiol Biochem* 22:327-336.
- Cavagni J, Wagner TP, Gaio EJ, Rêgo RO, Torres IL, Rösing CK (2013) Obesity may increase the occurrence of spontaneous periodontal disease in Wistar rats. *Arch Oral Biol* 58:1034-1039.
- Cerf ME, Chapman CS, Louw J (2012) High-fat programming of hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperleptinemia, and altered islet architecture in 3-month-old wistar rats. *ISRN Endocrinol* 2012:627270.
- Chen GC, Huang CY, Chang MY, Chen CH, Chen SW, Huang CJ, Chao PM (2011) Two unhealthy dietary habits featuring a high fat content and a sucrose-containing beverage intake, alone or in combination, on inducing metabolic syndrome in Wistar rats and C57BL/6J mice. *Metabolism* 60:155-164.
- Cheng Y, Li W, McElfresh TA, Chen X, Berthiaume JM, Castel L, Yu X, Van Wagoner DR, Chandler MP (2011) Changes in myofilament proteins, but not  $Ca^{2+}$  regulation, are associated with a high-fat diet-induced improvement in contractile function in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301:H1438-1446.
- Choi CS, Lee FN, McDonough AA, Youn JH (2002) Independent regulation of in vivo insulin action on glucose versus  $K^{+}$  uptake by dietary fat and  $K^{+}$  content. *Diabetes* 51:915-920.
- Christopher BA, Huang HM, Berthiaume JM, McElfresh TA, Chen X, Croniger CM, Muzic RF Jr, Chandler MP (2010) Myocardial insulin resistance induced by high fat feeding in heart failure is associated with preserved contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299:H1917-1927.
- Cintra DE, Ropelle ER, Moraes JC, Pauli JR, Morari J, Souza CT, Grimaldi R, Stahl M, Carnevali JB, Saad MJ, Velloso LA (2012) Unsaturated fatty acids revert diet-induced hypothalamic inflammation in obesity. *PLoS One* 7:e30571.
- Cole MA, Murray AJ, Cochlin LE, Heather LC, McAleese S, Knight NS, Sutton E, Jamil AA, Parassol N, Clarke K (2011) A high fat diet increases mitochondrial fatty acid oxidation and uncoupling to decrease efficiency in rat heart. *Basic Res Cardiol* 106:447-457.

- de Assis AM, Rieger DK, Longoni A, Battu C, Raymundi S, da Rocha RF, Andrezza AC, Farina M, Rotta LN, Gottfried C, Gonçalves CA, Moreira JC, Perry ML (2009) High fat and highly thermolyzed fat diets promote insulin resistance and increase DNA damage in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 234:1296-1304.
- de las Heras N, Valero-Muñoz M, Ballesteros S, Gómez-Hernández A, Martín-Fernández B, Blanco-Rivero J, Cachafeiro V, Benito M, Balfagón G, Lahera V (2013) Factors involved in rosuvastatin induction of insulin sensitization in rats fed a high fat diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 23:1107-1114.
- De Sibio MT, Luvizotto RA, Olimpio RM, Corrêa CR, Marino J, de Oliveira M, Conde SJ, Ferreira AL, Padovani CR, Nogueira CR (2013) A comparative genotoxicity study of a supraphysiological dose of triiodothyronine (T<sub>3</sub>) in obese rats subjected to either calorie-restricted diet or hyperthyroidism. *PLoS One* 8:e56913.
- De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA (2005) Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 146:4192-4199.
- De Souza CT, Pereira-da-Silva M, Araujo EP, Morari J, Alvarez-Rojas F, Bordin S, Moreira-Filho DC, Carvalheira JB, Saad MJ, Velloso LA (2008) Distinct subsets of hypothalamic genes are modulated by two different thermogenesis-inducing stimuli. *Obesity (Silver Spring)* 16:1239-1247.
- De Vogel-van den Bosch J, Hoeks J, Timmers S, Houten SM, van Dijk PJ, Boon W, Van Beurden D, Schaart G, Kersten S, Voshol PJ, Wanders RJ, Hesselink MK, Schrauwen P (2011) The effects of long- or medium-chain fat diets on glucose tolerance and myocellular content of lipid intermediates in rats. *Obesity (Silver Spring)* 19:792-799.
- Deshaies Y, Arnold J, Lalonde J, Richard D (1988) Lipoprotein lipase in white and brown adipose tissues of exercised rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol* 255:R226-231.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2018) Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE. <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/10-regeln-der-dge/> (Abrufdatum: 24.09.2018).
- Diniz YS, Burneiko RM, Seiva FR, Almeida FQ, Galhardi CM, Filho JL, Mani F, Novelli EL (2008) Diet compounds, glycemic index and obesity-related cardiac effects. *Int J Cardiol* 124:92-99.
- Dong YM, Li Y, Ning H, Wang C, Liu JR, Sun CH (2011) High dietary intake of medium-chain fatty acids during pregnancy in rats prevents later-life obesity in their offspring. *J Nutr Biochem* 22:791-797.
- Drake AJ, Livingstone DE, Andrew R, Seckl JR, Morton NM, Walker BR (2005) Reduced adipose glucocorticoid reactivation and increased hepatic glucocorticoid clearance as an early adaptation to high-fat feeding in Wistar rats. *Endocrinology* 146:913-919.
- Drake AJ, Raubenheimer PJ, Kerrigan D, McInnes KJ, Seckl JR, Walker BR (2010) Prenatal dexamethasone programs expression of genes in liver and adipose tissue and increased hepatic lipid accumulation but not obesity on a high-fat diet. *Endocrinology* 151:1581-1587.
- Duda MK, O'Shea KM, Lei B, Barrows BR, Azimzadeh AM, McElfresh TE, Hoit BD, Kop WJ, Stanley WC (2008) Low-carbohydrate/high-fat diet attenuates pressure overload-induced ventricular remodeling and dysfunction. *J Card Fail* 14:327-335.

- Ellis-Hutchings RG, Zucker RM, Grey BE, Norwood J Jr, Richards JH, Lau C, Rogers JM (2010) Altered health outcomes in adult offspring of Sprague Dawley and Wistar rats undernourished during early or late pregnancy. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 89:396-407.
- Estrany ME, Proenza AM, Gianotti M, Lladó I (2013) High-fat diet feeding induces sex-dependent changes in inflammatory and insulin sensitivity profiles of rat adipose tissue. *Cell Biochem Funct* 31:504-10.
- Estrany ME, Proenza AM, Lladó I, Gianotti M (2011) Isocaloric intake of a high-fat diet modifies adiposity and lipid handling in a sex dependent manner in rats. *Lipids Health Dis* 10:52.
- Fachinnetto R, Burger ME, Wagner C, Wondracek DC, Brito VB, Nogueira CW, Ferreira J, Rocha JB (2005) High fat diet increases the incidence of orofacial dyskinesia and oxidative stress in specific brain regions of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 81:585-592.
- Fatani S, Abubakari AR, Itua I, Wong C, Thomas C, Naderali EK (2012) Effects of diet-induced obesity on protein expression in insulin signaling pathways of skeletal muscle in male Wistar rats. *Int J Gen Med* 5:573-582.
- Férézou-Viala J, Roy AF, Sérougne C, Gripois D, Parquet M, Bailleux V, Gertler A, Delplanque B, Djiane J, Riottot M, Taouis M (2007) Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:R1056-1062.
- Fernandes MR, Lima NV, Rezende KS, Santos IC, Silva IS, Guimarães RC (2016) Animal models of obesity in rodents. An integrative review. *Acta Cir Bras* 31:840-844.
- Fernandez CD, Bellentani FF, Fernandes GS, Perobelli JE, Favareto AP, Nascimento AF, Cicogna AC, Kempinas WD (2011) Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol Endocrinol* 9:32.
- Frier BC, Jacobs RL, Wright DC (2011) Interactions between the consumption of a high-fat diet and fasting in the regulation of fatty acid oxidation enzyme gene expression: an evaluation of potential mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R212-221.
- Frier BC, Wan Z, Williams DB, Stefanson AL, Wright DC (2012) Epinephrine and AICAR-induced PGC-1 $\alpha$  mRNA expression is intact in skeletal muscle from rats fed a high-fat diet. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1772-1779.
- Gamallo A, Villanua A, Beato MJ (1986) Body weight gain and food intake alterations in crowd-reared rats. *Physiol Behav* 36:835-837.
- Garcia-Diaz DF, Campion J, Arellano AV, Milagro FI, Moreno-Aliaga MJ, Martinez JA (2012) Fat intake leads to differential response of rat adipocytes to glucose, insulin and ascorbic acid. *Exp Biol Med (Maywood)* 237:407-416.
- Gayles EC, Pagliassotti MJ, Prach PA, Koppenhafer TA, Hill JO (1997) Contribution of energy intake and tissue enzymatic profile to body weight gain in high-fat-fed rats. *Am J Physiol* 272:R188-194.
- Ghibaudi L, Cook J, Farley C, van Heek M, Hwa JJ (2002) Fat intake affects adiposity, comorbidity factors, and energy metabolism of sprague-dawley rats. *Obes Res* 10:956-963.

- Ghosh S, An D, Pulinilkunnil T, Qi D, Lau HC, Abrahani A, Innis SM, Rodrigues B (2004) Role of dietary fatty acids and acute hyperglycemia in modulating cardiac cell death. *Nutrition* 20:916-923.
- Ghosh S, Kewalramani G, Yuen G, Pulinilkunnil T, An D, Innis SM, Allard MF, Wambolt RB, Qi D, Abrahani A, Rodrigues B (2006) Induction of mitochondrial oxidative damage and cardiac dysfunction by chronic provision of dietary omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Free Radic Biol Med* 41:1413-1424.
- Gil K, Bugajski A, Kurnik M, Thor P (2013) Electrical chronic vagus nerve stimulation activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats fed high-fat diet. *Neuro Endocrinol Lett* 34:314-321.
- Gniuli D, Calcagno A, Dalla Libera L, Calvani R, Leccesi L, Caristo ME, Vettor R, Castagneto M, Ghirlanda G, Mingrone G (2010) High-fat feeding stimulates endocrine, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)-expressing cell hyperplasia in the duodenum of Wistar rats. *Diabetologia* 53:2233-2240.
- Goepfrich AA, Gluch C, Friemel CM, Schneider M (2013) Behavioral differences in three Wistar Han rat lines for emotional reactivity, cognitive processing and ethanol intake. *Physiol Behav* 110-111:102-108.
- Gong Y, Li J, Li C, Mu Y, Xiao Y, Tian H, Pan C, Liu Y (2012) The adipose tissue endocrine mechanism of the prophylactic protective effect of pioglitazone in high-fat diet-induced insulin resistance. *J Int Med Res* 40:1304-1316.
- Gottardello Zecchin H, De Souza CT, Oliveira Prada P, Campello Carnevali JB, Augusto Velloso L, Abdalla Saad MJ (2005) Effect of obesity on insulin signaling through JAK2 in rat aorta. *Vascul Pharmacol* 43:346-352.
- Haimeur A, Ulmann L, Mimouni V, Guéno F, Pineau-Vincent F, Meskini N, Tremblin G (2012) The role of *Odontella aurita*, a marine diatom rich in EPA, as a dietary supplement in dyslipidemia, platelet function and oxidative stress in high-fat fed rats. *Lipids Health Dis* 11:147.
- Han L, Yu Y, Sun X, Wang B (2012) Exendin-4 directly improves endothelial dysfunction in isolated aortas from obese rats through the cAMP or AMPK-eNOS pathways. *Diabetes Res Clin Pract* 97:453-460.
- Hao J, Liu SX, Zhao S, Liu QJ, Liu W, Duan HJ (2012) High-fat diet causes increased serum insulin and glucose which synergistically lead to renal tubular lipid deposition and extracellular matrix accumulation. *Br J Nutr* 107:74-85.
- Hariri N, Thibault L (2010) High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 23:270-299.
- He YH, Li ST, Wang YY, Wang G, He Y, Liao XL, Sun CH, Li Y (2012) Postweaning low-calcium diet promotes later-life obesity induced by a high-fat diet. *J Nutr Biochem* 23:1238-1244.
- Helge JW, Ayre K, Chaunчайyakul S, Hulbert AJ, Kiens B, Storlien LH (1998) Endurance in high-fat-fed rats: effects of carbohydrate content and fatty acid profile. *J Appl Physiol* (1985) 85:1342-1348.
- Hill-Pryor C, Dunbar JC (2006) The effect of high fat-induced obesity on cardiovascular and physical activity and opioid responsiveness in conscious rats. *Clin Exp Hypertens* 28:133-145.

- Howie GJ, Sloboda DM, Kamal T, Vickers MH (2009) Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol* 587:905-915.
- Hsu CL, Wu CH, Huang SL, Yen GC (2009) Phenolic compounds rutin and o-coumaric acid ameliorate obesity induced by high-fat diet in rats. *J Agric Food Chem* 57:425-431.
- Hsu CL, Yen GC (2007) Effect of gallic acid on high fat diet-induced dyslipidaemia, hepatosteatosis and oxidative stress in rats. *Br J Nutr* 98:727-735.
- Hsu SC, Huang CJ (2006) Reduced fat mass in rats fed a high oleic acid-rich safflower oil diet is associated with changes in expression of hepatic PPARalpha and adipose SREBP-1c-regulated genes. *J Nutr* 136:1779-1785.
- Hsu SC, Huang CJ (2007) Changes in liver PPARalpha mRNA expression in response to two levels of high-safflower-oil diets correlate with changes in adiposity and serum leptin in rats and mice. *J Nutr Biochem* 18:86-96.
- Huang HL, Hong YW, Wong YH, Chen YN, Chyuan JH, Huang CJ, Chao PM (2008) Bitter melon (*Momordica charantia* L.) inhibits adipocyte hypertrophy and down regulates lipogenic gene expression in adipose tissue of diet-induced obese rats. *Br J Nutr* 99:230-239.
- Ichi I, Nakahara K, Kiso K, Kojo S (2007) Effect of dietary cholesterol and high fat on ceramide concentration in rat tissues. *Nutrition* 23:570-574.
- Ingle DJ (1949) A simple means of producing obesity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 72:604.
- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Barletta A, Liverini G (1999) Fat balance and hepatic mitochondrial function in response to fat feeding in mature rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23:1122-1128.
- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G (2000) Effect of long-term high-fat feeding on energy balance and liver oxidative activity in rats. *Br J Nutr* 84:377-385.
- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Barletta A, Liverini G (2001) Effect of cold exposure on energy balance and liver respiratory capacity in post-weaning rats fed a high-fat diet. *Br J Nutr* 85:89-96.
- Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, Botta M, Barletta A, Liverini G (2003) Effect of high-fat feeding on metabolic efficiency and mitochondrial oxidative capacity in adult rats. *Br J Nutr* 90:953-960.
- Iossa S, Mollica MP, Lionetti L, Barletta A, Liverini G (1995) Hepatic mitochondrial respiration and transport of reducing equivalents in rats fed an energy dense diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19:539-543.
- Iossa S, Mollica MP, Lionetti L, Barletta A, Liverini G (1997) Energy balance and liver respiratory activity in rats fed on an energy-dense diet. *Br J Nutr* 77:99-105.
- Iossa S, Mollica MP, Lionetti L, Crescenzo R, Botta M, Liverini G (2002) Skeletal muscle oxidative capacity in rats fed high-fat diet. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:65-72.
- Jacob PS, de Meneses Fujii TM, Yamada M, Borges MC, Pantaleão LC, Borelli P, Fock R, Rogero MM (2013) Isocaloric intake of a high-fat diet promotes insulin resistance and inflammation in Wistar rats. *Cell Biochem Funct* 31:244-253.

- Jodynis-Liebert J, Bennisir HA (2005) Effect of dietary fat on selected parameters of toxicity following 1- or 3-month exposure of rats to toluidine isomers. *Int J Toxicol* 24:365-376.
- Kaneko S, Iida RH, Suga T, Fukui T, Morito M, Yamane A (2011) Changes in triacylglycerol-accumulated fiber type, fiber type composition, and biogenesis in the mitochondria of the soleus muscle in obese rats. *Anat Rec (Hoboken)* 294:1904-1912.
- Kawasaki T, Igarashi K, Koeda T, Sugimoto K, Nakagawa K, Hayashi S, Yamaji R, Inui H, Fukusato T, Yamanouchi T (2009) Rats fed fructose-enriched diets have characteristics of nonalcoholic hepatic steatosis. *J Nutr* 139:2067-2071.
- Kijima Y, Yoshinaka H, Owaki T, Aikou T (2005) Effect of nutritional state on postoperative axillary leakage after axillary lymph node dissection in a new rat model. *Surg Today* 35:295-299.
- Kimura Y, Yamada A, Takabayashi Y, Tsubota T, Kasuga H (2018) Development of a new diet-induced obesity (DIO) model using Wistar lean rats. *Exp Anim* 67: 155–161.
- Knoll KP. 2010. *Kosten der Adipositas in der Bundesrepublik Deutschland [Dissertation]. München: Universität*
- Koshinaka K, Oshida Y, Han YQ, Kubota M, Viana AY, Nagasaki M, Sato Y (2004) Insulin-nonspecific reduction in skeletal muscle glucose transport in high-fat-fed rats. *Metabolism* 53:912-917.
- Kretschmer BD, Schelling P, Beier N, Liebscher C, Treutel S, Krüger N, Scholz HP, Haus A (2005) Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. *Life Sci* 76:1553-1573.
- Król E, Krejpcio Z (2011) Evaluation of anti-diabetic potential of chromium(III) propionate complex in high-fat diet fed and STZ injected rats. *Food Chem Toxicol* 49:3217-3223.
- Lalli CA, Pauli JR, Prada PO, Cintra DE, Ropelle ER, Velloso LA, Saad MJ (2008) Statin modulates insulin signaling and insulin resistance in liver and muscle of rats fed a high-fat diet. *Metabolism* 57:57-65.
- Lanni A, Moreno M, Lombardi A, de Lange P, Silvestri E, Ragni M, Farina P, Baccari GC, Fallahi P, Antonelli A, Goglia F (2005) 3,5-diiodo-L-thyronine powerfully reduces adiposity in rats by increasing the burning of fats. *FASEB J* 19:1552-1554.
- Lee HS, Kim MK (2009) Effect of *Chlorella vulgaris* on glucose metabolism in Wistar rats fed high fat diet. *J Med Food* 12:1029-1037.
- Lee HS, Park HJ, Kim MK (2008) Effect of *Chlorella vulgaris* on lipid metabolism in Wistar rats fed high fat diet. *Nutr Res Pract* 2:204-210.
- Leopoldo AS, Sugizaki MM, Lima-Leopoldo AP, do Nascimento AF, Luvizotto Rde A, de Campos DH, Okoshi K, Dal Pai-Silva M, Padovani CR, Cicogna AC (2010) Cardiac remodeling in a rat model of diet-induced obesity. *Can J Cardiol* 26:423-429.
- Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK, Burgess JR, Teegarden D (2008) 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 112:122-126.

- Lima-Leopoldo AP, Sugizaki MM, Leopoldo AS, Carvalho RF, Nogueira CR, Nascimento AF, Martinez PF, Luvizotto RA, Padovani CR, Cicogna AC (2008) Obesity induces upregulation of genes involved in myocardial Ca<sup>2+</sup> handling. *Braz J Med Biol Res* 41:615-620.
- Lionetti L, Mollica MP, Crescenzo R, D'Andrea E, Ferraro M, Bianco F, Liverini G, Iossa S (2007) Skeletal muscle subsarcolemmal mitochondrial dysfunction in high-fat fed rats exhibiting impaired glucose homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 31:1596-1604.
- Liu IM, Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ (2012) Regulation of obesity and lipid disorders by extracts from *Angelica acutiloba* root in high-fat diet-induced obese rats. *Phytother Res* 26:223-230.
- Liverini G, Iossa S, Lionetti L, Mollica MP, Barletta A (1995) Sympathetically-mediated thermogenic response to food in rats. *Int J Obes Relat Metab Disord* 19:87-91.
- Loebens M, Barros HM (2003) Diet influences cocaine withdrawal behaviors in the forced swimming test. *Pharmacol Biochem Behav* 74:259-267.
- Luvizotto Rde A, do Nascimento AF, de Sábio MT, Olímpio RM, Conde SJ, Lima-Leopoldo AP, Leopoldo AS, Cicogna AC, Nogueira CR (2012) Experimental hyperthyroidism decreases gene expression and serum levels of adipokines in obesity. *ScientificWorldJournal* 2012:780890.
- MacDonald RS, Thornton WH Jr (1993) Influence of dietary fat quantity and composition on insulin binding to rat intestine. *J Am Coll Nutr* 12:274-280.
- Macedo LF, Rogero MM, Guimarães JP, Granato D, Lobato LP, Castro IA (2013) Effect of red wines with different in vitro antioxidant activity on oxidative stress of high-fat diet rats. *Food Chemistry* 137:122–129.
- Machado H, Pinheiro HS, Terra MM, Guerra Mde O, de Paula RB, Peters VM (2012) Dissociation of antihypertensive and metabolic response to losartan and spironolactone in experimental rats with metabolic syndrome. *J Bras Nefrol* 34:328-336.
- Macri EV, Gonzales Chaves MM, Rodriguez PN, Mandalunis P, Zeni S, Lifshitz F, Friedman SM (2012) High-fat diets affect energy and bone metabolism in growing rats. *Eur J Nutr* 51:399-406.
- Mancini FP, Lanni A, Sabatino L, Moreno M, Giannino A, Contaldo F, Colantuoni V, Goglia F (2001) Fenofibrate prevents and reduces body weight gain and adiposity in diet-induced obese rats. *FEBS Lett* 491:154-158.
- Marçal AC, Leonelli M, Fiamoncini J, Deschamps FC, Rodrigues MA, Curi R, Carpinelli AR, Britto LR, Carvalho CR (2013) Diet-induced obesity impairs AKT signalling in the retina and causes retinal degeneration. *Cell Biochem Funct* 31:65-74.
- Marosi M, Rákos G, Robotka H, Németh H, Sas K, Kis Z, Farkas T, Lür G, Vécsei L, Toldi J (2006) Hippocampal (CA1) activities in Wistar rats from different vendors. Fundamental differences in acute ischemia. *J Neurosci Methods* 156:231-235.
- Marotta M, Ferrer-Martínez A, Parnau J, Turini M, Katherine Macé K, Gómez Foix AM (2004) Fiber type- and fatty acid composition-dependent effects of high-fat diets on rat muscle triacylglyceride and fatty acid transporter protein-1 content. *Metabolism* 53:1032–1036.

- Marsset-Baglieri A, Fromentin G, Tomé D, Bensaid A, Makkarios L, Even PC (2004) Increasing the protein content in a carbohydrate-free diet enhances fat loss during 35% but not 75% energy restriction in rats. *J Nutr* 134:2646-2652.
- McNeilly AD, Williamson R, Balfour DJ, Stewart CA, Sutherland C (2012) A high-fat-diet-induced cognitive deficit in rats that is not prevented by improving insulin sensitivity with metformin. *Diabetologia* 55:3061-3070.
- Medei E, Lima-Leopoldo AP, Pereira-Junior PP, Leopoldo AS, Campos DH, Raimundo JM, Sudo RT, Zapata-Sudo G, Bruder-Nascimento T, Cordellini S, Nascimento JH, Cicogna AC (2010) Could a high-fat diet rich in unsaturated fatty acids impair the cardiovascular system? *Can J Cardiol* 26:542-548.
- Medeiros C, Frederico MJ, da Luz G, Pauli JR, Silva AS, Pinho RA, Velloso LA, Ropelle ER, De Souza CT (2011) Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet-induced obesity rats. *J Cell Physiol* 226:666-674.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DM, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, Curi R, Oliveira HC, Carvalheira JB, Bordin S, Saad MJ, Velloso LA (2009) Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 29:359-370.
- Miwa K, Kinami S, Miyazaki I, Hattori T (1996) Positive association between dietary fat intake and risk of gastric stump carcinoma in rats. *Carcinogenesis* 17:1885-1889.
- Mollica MP, Iossa S, Liverini G, Soboll S (1998) Steady state changes in mitochondrial electrical potential and proton gradient in perfused liver from rats fed a high fat diet. *Mol Cell Biochem* 178:213-217.
- Mollica MP, Iossa S, Liverini G, Soboll S (1999) Stimulation of oxygen consumption following addition of lipid substrates in liver and skeletal muscle from rats fed a high-fat diet. *Metabolism* 48:1230-1235.
- Monteiro PF, Morganti RP, Delbin MA, Calixto MC, Lopes-Pires ME, Marcondes S, Zanesco A, Antunes E (2012) Platelet hyperaggregability in high-fat fed rats: a role for intraplatelet reactive-oxygen species production. *Cardiovasc Diabetol* 11:5.
- Morens C, Keijzer M, de Vries K, Scheurink A, van Dijk G (2005) Effects of high-fat diets with different carbohydrate-to-protein ratios on energy homeostasis in rats with impaired brain melanocortin receptor activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R156-163.
- Morens C, Sirot V, Scheurink AJ, van Dijk G (2006) Low-carbohydrate diets affect energy balance and fuel homeostasis differentially in lean and obese rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291:R1622-1629.
- Muhlhausler BS, Bloomfield FH, Gillman MW (2013) Whole animal experiments should be more like human randomized controlled trials. *PLoS Biol* 11:e1001481.
- Naaijken BA, van Dijk A, Meinster E, Kramer K, Kamp O, Krijnen PA, Niessen HW, Juffermans LJ (2014) Wistar rats from different suppliers have a different response in an acute myocardial infarction model. *Res Vet Sci* 96:377-379.

- Nagy CT, Koncsos G, Varga ZV, Baranyai T, Tuza S, Kassai F, Ernyey AJ, Gyertyán I, Király K, Oláh A, Radovits T, Merkely B, Bukosza N, Szénási G, Hamar P, Mathé D, Szigeti K, Pelyhe C, Jelemenský M, Onódi Z, Helyes Z, Schulz R, Giricz Z, Ferdinandy P (2018) Selegiline reduces adiposity induced by high-fat, high-sucrose diet in male rats. *Br J Pharmacol* 175:3713-3726.
- Nascimento AF, Luvizotto RA, Leopoldo AS, Lima-Leopoldo AP, Seiva FR, Justulin LA Jr, Silva MD, Okoshi K, Wang XD, Cicogna AC (2011) Long-term high-fat diet-induced obesity decreases the cardiac leptin receptor without apparent lipotoxicity. *Life Sci* 88:1031-1038.
- Nascimento EB, Fodor M, van der Zon GC, Jazet IM, Meinders AE, Voshol PJ, Vlasblom R, Baan B, Eckel J, Maassen JA, Diamant M, Ouwens DM (2006) Insulin-mediated phosphorylation of the proline-rich Akt substrate PRAS40 is impaired in insulin target tissues of high-fat diet-fed rats. *Diabetes* 55:3221-3228.
- Nicholson ML, Neoptolemos JP, Clayton HA, Talbot IC, Bell PR (1990) Inhibition of experimental colorectal carcinogenesis by dietary N-6 polyunsaturated fats. *Carcinogenesis* 11:2191-2197.
- Niu Y, Li S, Na L, Feng R, Liu L, Li Y, Sun C (2012) Mangiferin decreases plasma free fatty acids through promoting its catabolism in liver by activation of AMPK. *PLoS One* 7:e30782.
- Olek RA, Ziolkowski W, Flis DJ, Fedeli D, Fiorini D, Wierzba TH, Gabbianelli R (2013a) The effect of ethyl pyruvate supplementation on rat fatty liver induced by a high-fat diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 59:232-237.
- Olek RA, Ziolkowski W, Wierzba TH, Kaczor JJ (2013b) Effect of ethyl pyruvate on skeletal muscle metabolism in rats fed on a high fat diet. *Nutrients* 5:2372-2383.
- Ouwens DM, Boer C, Fodor M, de Galan P, Heine RJ, Maassen JA, Diamant M (2005) Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia* 48:1229-1237.
- Ouwens DM, Diamant M, Fodor M, Habets DDJ, Pelsers MMAL, El Hasnaoui M, Dang ZC, van den Brom CE, Vlasblom R, Rietdijk A, Boer C, Coort SLM, Glatz JFC, Luiken JJFP (2007) Cardiac contractile dysfunction in insulin-resistant rats fed a high-fat diet is associated with elevated CD36-mediated fatty acid uptake and esterification. *Diabetologia* 50:1938-1948.
- Pagliassotti MJ, Pan D, Prach P, Koppenhafer T, Storlien L, Hill JO (1995) Tissue oxidative capacity, fuel stores and skeletal muscle fatty acid composition in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Obes Res* 3:459-464.
- Palm S, Hävermark Å, Meyerson BJ, Nylander I, Roman E (2011a) When is a Wistar a Wistar? Behavioral profiling of outbred Wistar rats from five different suppliers using the MCSF test. *Appl Anim Behav Sci* 135:128-137.
- Palm S, Roman E, Nylander I (2011b) Differences in voluntary ethanol consumption in Wistar rats from five different suppliers. *Alcohol* 45:607-614.
- Palm S, Roman E, Nylander I (2012) Differences in basal and ethanol-induced levels of opioid peptides in Wistar rats from five different suppliers. *Peptides* 36:1-8.
- Pande S, Srinivasan K (2012) Potentiation of hypolipidemic and weight-reducing influence of dietary tender cluster bean (*Cyamopsis tetragonoloba*) when combined with capsaicin in high-fat-fed rats. *J Agric Food Chem* 60:8155-8162.

- Papáčková Z, Daňková H, Páleníčková E, Kazdová L, Cahová M (2012a) Effect of short- and long-term high-fat feeding on autophagy flux and lysosomal activity in rat liver. *Physiol Res* 61 Suppl 2:S67-76.
- Papáčková Z, Páleníčková E, Daňková H, Zdychová J, Skop V, Kazdová L, Cahová M (2012b) Kupffer cells ameliorate hepatic insulin resistance induced by high-fat diet rich in monounsaturated fatty acids: the evidence for the involvement of alternatively activated macrophages. *Nutr Metab (Lond)* 9:22.
- Peiser C, McGregor GP, Lang RE (2000) Leptin receptor expression and suppressor of cytokine signaling transcript levels in high-fat-fed rats. *Life Sci* 67:2971-2981.
- Picchi MG, Mattos AM, Barbosa MR, Duarte CP, Gandini Mde A, Portari GV, Jordão AA (2011) A high-fat diet as a model of fatty liver disease in rats. *Acta Cir Bras* 26 Suppl 2:25-30.
- Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC (2012) Effects of metformin on learning and memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sci* 91:409-414.
- Pipatpiboon N, Pintana H, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC (2013) DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption. *Eur J Neurosci* 37:839-849.
- Pipatpiboon N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC (2012) PPAR $\gamma$  agonist improves neuronal insulin receptor function in hippocampus and brain mitochondria function in rats with insulin resistance induced by long term high-fat diets. *Endocrinology* 153:329-338.
- Podolin DA, Wei Y, Pagliassotti MJ (1999) Effects of a high-fat diet and voluntary wheel running on gluconeogenesis and lipolysis in rats. *J Appl Physiol* (1985) 86:1374-1380.
- Portelli J, Aourz N, De Bundel D, Meurs A, Smolders I, Michotte Y, Clinckers R (2009) Intrastrain differences in seizure susceptibility, pharmacological response and basalneurochemistry of Wistar rats. *Epilepsy Res* 87:234-246.
- Prada PO, Pauli JR, Ropelle ER, Zecchin HG, Carvalheira JB, Velloso LA, Saad MJ (2006) Selective modulation of the CAP/Cbl pathway in the adipose tissue of high fat diet treated rats. *FEBS Lett* 580:4889-4894.
- Prugger C, Keil U (2007) Development of obesity in Germany-prevalence, determinants and perspectives. *Dtsch Med Wochenschr* 132:892-897.
- Reinehr T, Dobe M, Kersting M: *Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter*. 2. Aufl. Hogrefe, Göttingen, 2010, S. 10.
- Rennison JH, McElfresh TA, Chen X, Anand VR, Hoit BD, Hoppel CL, Chandler MP (2009) Prolonged exposure to high dietary lipids is not associated with lipotoxicity in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 46:883-890.
- Rennison JH, McElfresh TA, Okere IC, Patel HV, Foster AB, Patel KK, Stoll MS, Minkler PE, Fujioka H, Hoit BD, Young ME, Hoppel CL, Chandler MP (2008) Enhanced acyl-CoA dehydrogenase activity is associated with improved mitochondrial and contractile function in heart failure. *Cardiovasc Res* 79:331-340.

- Restrepo C, Armario A (1989) Comparison of crowding and food restriction effects on growth, body weight gain and endocrine status in the rat. *Reprod Nutr Dev* 29:339-345.
- Reznick J, Preston E, Wilks DL, Beale SM, Turner N, Cooney GJ (2012) Altered feeding differentially regulates circadian rhythms and energy metabolism in liver and muscle of rats. *Biochim Biophys Acta* 1832:228–238.
- Ribeiro DL, Pinto ME, Maeda SY, Taboga SR, Góes RM (2012) High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. *Cell Tissue Res* 349:577-588.
- Rivera P, Luque-Rojas MJ, Pastor A, Blanco E, Pavón FJ, Serrano A, Crespillo A, Vida M, Grondona JM, Cifuentes M, Bermúdez-Silva FJ, de la Torre R, de Fonseca FR, Suárez J (2013) Diet-dependent modulation of hippocampal expression of endocannabinoid signaling-related proteins in cannabinoid antagonist-treated obese rats. *Eur J Neurosci* 37:105-117.
- Rodríguez A, Becerril S, Valentí V, Moncada R, Méndez-Giménez L, Ramírez B, Lancha A, Martín M, Burrell MA, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Frühbeck G (2012) Short-term effects of sleeve gastrectomy and caloric restriction on blood pressure in diet-induced obese rats. *Obes Surg* 22:1481-1490.
- Ropelle ER, Pauli JR, Cintra DE, Frederico MJ, de Pinho RA, Velloso LA, De Souza CT (2009a) Acute exercise modulates the Foxo1/PGC-1alpha pathway in the liver of diet-induced obesity rats. *J Physiol* 587:2069-2076.
- Ropelle ER, Pauli JR, Prada P, Cintra DE, Rocha GZ, Moraes JC, Frederico MJ, da Luz G, Pinho RA, Carnevali JB, Velloso LA, Saad MA, De Souza CT (2009b) Inhibition of hypothalamic Foxo1 expression reduced food intake in diet-induced obesity rats. *J Physiol* 587:2341-2351.
- Ropelle ER, Pauli JR, Prada PO, de Souza CT, Picardi PK, Faria MC, Cintra DE, Fernandes MF, Flores MB, Velloso LA, Saad MJ, Carnevali JB (2006) Reversal of diet-induced insulin resistance with a single bout of exercise in the rat: the role of PTP1B and IRS-1 serine phosphorylation. *J Physiol* 577:997-1007.
- Rosini TC, Silva AS, Moraes CD (2012) Diet-induced obesity: rodent model for the study of obesity-related disorders. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 58:383-387.
- Rutter K, Hennoste L, Ward LC, Cornish BH, Thomas BJ (1998) Bioelectrical impedance analysis for the estimation of body composition in rats. *Lab Anim* 32:65-71.
- Saidpour A, Kimiagar M, Zahediasl S, Ghasemi A, Vafa M, Abadi A, Daneshpour M, Zarkesh M (2012) The modifying effects of fish oil on fasting ghrelin mRNA expression in weaned rats. *Gene* 507:44-49.
- Saidpour A, Zahediasl S, Kimiagar M, Vafa M, Ghasemi A, Abadi A, Daneshpour MS, Zarkesh M (2011) Fish oil and olive oil can modify insulin resistance and plasma desacyl-ghrelin in rats. *J Res Med Sci* 16:862-871.
- Saito T, Yamane A, Kaneko S, Ogawa T, Ikawa T, Saito K, Sugisaki M (2010) Changes in the lingual muscles of obese rats induced by high-fat diet feeding. *Arch Oral Biol* 55:803-808.
- Sanchez C, Poggi M, Morange PE, Defoort C, Martin JC, Tanguy S, Dutour A, Grino M, Alessi MC (2012) Diet modulates endogenous thrombin generation, a biological estimate of thrombosis risk, independently of the metabolic status. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 32:2394-2404.

- Sato A, Kawano H, Notsu T, Ohta M, Nakakuki M, Mizuguchi K, Itoh M, Suganami T, Ogawa Y (2010) Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity: importance of hepatic lipogenesis. *Diabetes* 59:2495-2504.
- Seyfried F, Miras AD, Bueter M, Prechtel CG, Spector AC, le Roux CW (2013) Effects of preoperative exposure to a high-fat versus a low-fat diet on ingestive behavior after gastric bypass surgery in rats. *Surg Endosc* 27:4192-4201.
- Shigematsu N, Asano R, Shimosaka M, Okazaki M (2001a) Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* R. Br leaves on lipid metabolism in rats. *Biol Pharm Bull* 24:713-717.
- Shigematsu N, Asano R, Shimosaka M, Okazaki M (2001b) Effect of long term-administration with *Gymnema sylvestre* R. BR on plasma and liver lipid in rats. *Biol Pharm Bull* 24:643-649.
- Silvestri E, Glinni D, Cioffi F, Moreno M, Lombardi A, de Lange P, Senese R, Ceccarelli M, Salzano AM, Scalon A, Lanni A, Goglia F (2012) Metabolic effects of the iodothyronine functional analogue TRC150094 on the liver and skeletal muscle of high-fat diet fed overweight rats: an integrated proteomic study. *Mol Biosyst* 8:1987-2000.
- Simončíkova P, Wein S, Gasperikova D, Ukropec J, Certik M, Klimes I, Sebkova E (2002) Comparison of the extrapancreatic action of gamma-linolenic acid and n-3 PUFAs in the high fat diet-induced insulin resistance. *Endocr Regul* 36:143-149.
- Singh R, Singh AP, Singh M, Krishan P (2011) Impact of obesity on hypertension-induced cardiac remodeling: role of oxidative stress and its modulation by gemfibrozil treatment in rats. *Free Radic Biol Med* 50:363-370.
- Skilton MR, Gosby AK, Wu BJ, Ho LM, Stocker R, Caterson ID, Celermajer DS (2006) Maternal undernutrition reduces aortic wall thickness and elastin content in offspring rats without altering endothelial function. *Clin Sci (Lond)* 111:281-287.
- Slawik M, Beuschlein F (2006) Genetik und Pathophysiologie der Adipositas. *Internist* 47:120-129.
- So M, Gaidhu MP, Maghdoori B, Ceddia RB (2011) Analysis of time-dependent adaptations in whole-body energy balance in obesity induced by high-fat diet in rats. *Lipids Health Dis* 10:99.
- Soares da Costa CA, Alves EG, de Paula Lopes Gonzalez G, Barbosa TB, Carlos AS, Lima VD, Nascimento R, de Moura EG, Alves do Nascimento-Saba CC (2009) Evaluation of body development, fat mass and lipid profile in rats fed with high-PUFA and -MUFA diets, after neonatal malnutrition. *Br J Nutr* 101:1639-1644.
- Song GY, Gao Y, Di YW, Pan LL, Zhou Y, Ye JM (2006) High-fat feeding reduces endothelium-dependent vasodilation in rats: differential mechanisms for saturated and unsaturated fatty acids? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 33:708-713.
- Song GY, Gao Y, Wang C, Hu SG, Wang J, Qu DM, Ma HJ (2010) Rosiglitazone reduces fatty acid translocase and increases AMPK in skeletal muscle in aged rats: a possible mechanism to prevent high-fat-induced insulin resistance. *Chin Med J* 123:2384-2391.
- Sun X, Yu Y, Han L (2013) High FFA levels related to microalbuminuria and uncoupling of VEGF-NO axis in obese rats. *Int Urol Nephrol* 45:1197-1207.

Surwit RS, Feinglos MN, Rodin J, Sutherland A, Petro AE, Opara EC, Kuhn CM, Rebuffé-Scrive M (1995) Differential effects of fat and sucrose on the development of obesity and diabetes in C57BL/6J and A/J mice. *Metabolism* 44:645-651.

Sutherland LN, Capozzi LC, Turchinsky NJ, Bell RC, Wright DC (2008) Time course of high-fat diet-induced reductions in adipose tissue mitochondrial proteins: potential mechanisms and the relationship to glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1076-1083.

Tamashiro KL, Nguyen MM, Ostrander MM, Gardner SR, Ma LY, Woods SC, Sakai RR (2007) Social stress and recovery: implications for body weight and body composition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293:R1864-1874.

Taouis M, Dagou C, Ster C, Durand G, Pinault M, Delarue J (2002) N-3 polyunsaturated fatty acids prevent the defect of insulin receptor signaling in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E664-671.

The Journal of Nutrition (2018) Instructions to Authors. [https://academic.oup.com/jn/pages/General\\_Instructions](https://academic.oup.com/jn/pages/General_Instructions) (Abrufdatum: 10.11.2018).

The National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research (2014) ARRIVE Guidelines: Moving beyond endorsement. <https://www.nc3rs.org.uk/news/arrive-guidelines-moving-beyond-endorsement> (Abrufdatum: 10.11.2018).

Thomàs-Moyà E, Gianotti M, Proenza AM, Lladó I (2007) Paraoxonase 1 response to a high-fat diet: gender differences in the factors involved. *Mol Med* 13:203-209.

Torrens C, Hanson MA, Gluckman PD, Vickers MH (2009) Maternal undernutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet. *Br J Nutr* 101:27-33.

Wan G, Ohnami S, Kato N (2000) Increased hepatic activity of inducible nitric oxide synthase in rats fed on a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 64:555-561.

Wan Z, Frier BC, Williams DB, Wright DC (2012) Epinephrine induces PDK4 mRNA expression in adipose tissue from obese, insulin resistant rats. *Obesity (Silver Spring)* 20:453-456.

Watanabe RL, Andrade IS, Telles MM, Albuquerque KT, Nascimento CM, Oyama LM, Casarini DE, Ribeiro EB (2010) Long-term consumption of fish oil-enriched diet impairs serotonin hypophagia in rats. *Cell Mol Neurobiol* 30:1025-1033.

Wechsler JG (2007) Stellenwert der Ernährung bei Adipositas. *Internist* 48:1093-1100.

West DB, York B (1998) Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am J Clin Nutr* 67:505S-512S.

World Health Organization (2018) Obesity and overweight. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Abrufdatum: 29.08.2018).

Xu RY, Wan YP, Tang QY, Wu J, Cai W (2008) The effects of high fat on central appetite genes in Wistar rats: a microarray analysis. *Clin Chim Acta* 397:96-100.

Yan ZC, Liu DY, Zhang LL, Shen CY, Ma QL, Cao TB, Wang LJ, Nie H, Zidek W, Tepel M, Zhu ZM (2007) Exercise reduces adipose tissue via cannabinoid receptor type 1 which is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-delta. *Biochem Biophys Res Commun* 354:427-433.

- Yang X, Zhang Y, Lin J, Pen A, Ying C, Cao W, Mao L (2012) A lower proportion of dietary saturated/monounsaturated/polyunsaturated fatty acids reduces the expression of adiponectin in rats fed a high-fat diet. *Nutr Res* 32:285-291.
- Yang XY, Gu YJ, An T, Liu JX, Pan YY, Mo FF, Miao JN, Zhao DD, Zhang DW, Gao SH, Jiang GJ (2018) Proteomics Analysis of Testis of Rats Fed a High-Fat Diet. *Cell Physiol Biochem* 47:378-389.
- Yao HT, Lii CK, Chou RH, Lin JH, Yang HT, Chiang MT (2010) Effect of chitosan on hepatic drug-metabolizing enzymes and oxidative stress in rats fed low- and high-fat diets. *J Agric Food Chem* 58:5187-5193.
- Yaspelkis BB 3rd, Davis JR, Saberi M, Smith TL, Jazayeri R, Singh M, Fernandez V, Trevino B, Chinookoswong N, Wang J, Shi ZQ, Levin N (2001) Leptin administration improves skeletal muscle insulin responsiveness in diet-induced insulin-resistant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280:E130-142.
- Yildiz A, Hayirli A, Okumus Z, Kaynar O, Kisa F (2007) Physiological profile of juvenile rats: effects of cage size and cage density. *Lab Anim (NY)* 36:28-38.
- Zecchin HG, Priviero FB, Souza CT, Zecchin KG, Prada PO, Carvalheira JB, Velloso LA, Antunes E, Saad MJ (2007) Defective insulin and acetylcholine induction of endothelial cell-nitric oxide synthase through insulin receptor substrate/Akt signaling pathway in aorta of obese rats. *Diabetes* 56:1014-1024.
- Zeeni N, Chaumontet C, Moyse E, Fromentin G, Tardivel C, Tome D, Jean A, Darcel N (2009) A positive change in energy balance modulates TrkB expression in the hypothalamus and nodose ganglia of rats. *Brain Res* 1289:49-55.
- Zhang XH, Hua JZ, Wang SR, Sun CH (2007) Post-weaning isocaloric hyper-soybean oil versus a hyper-carbohydrate diet reduces obesity in adult rats induced by a high-fat diet. *Asia Pac J Clin Nutr* 16 Suppl 1:368-373.
- Zhang XJ, Zhou LH, Ban X, Liu DX, Jiang W, Liu XM (2011) Decreased expression of CD36 in circumvallate taste buds of high-fat diet induced obese rats. *Acta Histochem* 113:663-667.
- Zhou XR, Sun CH, Liu JR, Zhao D (2008) Dietary conjugated linoleic acid increases PPARc gene expression in adipose tissue of obese rat, and improves insulin resistance. *Growth Horm IGF Res* 18:361-368.
- Zhu T, Zhao R, Zhang L, Bernier M, Liu J (2012) Pyrrolidine dithiocarbamate enhances hepatic glycogen synthesis and reduces FoxO1-mediated gene transcription in type 2 diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302:E409-416.
- Zulkafli IS, Waddell BJ, Mark PJ (2013) Postnatal dietary omega-3 fatty acid supplementation rescues glucocorticoid-programmed adiposity, hypertension, and hyperlipidemia in male rat offspring raised on a high-fat diet. *Endocrinology* 154:3110-3117.

## Thesen

1. Die Etablierung von allgemeinen Empfehlungen für Modelle der Diät-induzierten Adipositas bei Versuchstieren ist für die Vergleichbarkeit von Ergebnissen verschiedener wissenschaftlicher Studien miteinander unabdingbar.
2. Männliche Wistar-Ratten werden häufiger als weibliche Wistar-Ratten für Experimente zu Diät-induzierter Adipositas durch Fütterung einer Hochfettdiät verwendet.
3. Studien an Wistar-Ratten mit Herkunft aus den Ländern Brasilien, USA, China und Italien sind am weitesten verbreitet.
4. Die Haltung mehrerer Tiere pro Käfig führt, im Vergleich zu einer Einzelhaltung, aufgrund von sozialem Stress und der Interaktion der Tiere untereinander zu einer geringeren Gewichtszunahme der Tiere.
5. Je jünger die Wistar-Ratten zu Diätbeginn sind, desto eher sind sie zugänglich zu Diät-induzierter Adipositas.
6. Am häufigsten wurden Tiere mit einem Startalter von acht Wochen für Fütterungsversuche über einen Zeitraum von acht Wochen genutzt. Nach einer Fütterungszeit von vier Wochen sind bereits deutliche Gewichtsunterschiede zwischen den mit Hochfett- oder Kontrolldiät gefütterten Tieren erkennbar.
7. Je höher der prozentuale Fettanteil einer Hochfettdiät ist, desto eher führt diese zu Diät-induzierter Adipositas. Trotz starker Schwankungen im Fettgehalt der gefütterten Hochfettdiäten wird eine größere Gewichtszunahme durch die Fütterung einer Hochfettdiät im Vergleich zur Fütterung einer Kontrolldiät erreicht.
8. Die in einer Studie gefütterten Hochfett- und Kontrolldiäten sollten sich nach Möglichkeit nur im Fettanteil und Gehalt komplexer Kohlenhydrate unterscheiden. Der Proteingehalt sowie die Anteile aller weiteren Nährstoffe sollten sich nach Möglichkeit nicht zwischen den Diäten unterscheiden, um auf spezifische Effekte einer Hochfettdiät im Tiermodell zurückschliessen zu können.

9. Es werden selten adäquate Kontrolldiäten gefüttert, wodurch die Effekte der Hochfettdiäten durch andere Faktoren verschleiert werden können.
  
10. Zukünftige Studien an weiteren Ratten- oder Mäusestämmen sowie die zeitliche Erweiterung mit Einschluss aktuellerer Publikationen sind notwendig um die Ergebnisse erweitern und konkretisieren zu können.

## Anlagen

**Tabelle 9:** Zur Auswertung herangezogene Publikationen mit Angabe der Autoren und der Veröffentlichungsjahre. Sortierung entsprechend der von PubMed herausgegebenen Reihenfolge zu dem unter 3.1 genannten Suchbegriff. Die zur Gewichtsauswertung herangezogenen Experimente wurden entsprechend der Legende in den Abbildungen 13-15 nummeriert.

<b>Autor, Jahr</b>	<b>Experiment</b>
Olek et al., 2013a	1
Olek et al., 2013b	2
Gil et al., 2013	
Zulkafli et al., 2013	
Seyfried et al., 2013	
Sun et al., 2013	3
De Sibio et al., 2013	
de Las Heras et al., 2013	4
Bertelli et al., 2013	25
Machado et al., 2012	
Borges et al., 2013b	
Pipatpiboon et al., 2013	
Macedo et al., 2013	
Papáčková et al., 2012a	
Estrany et al., 2013	5
Haimeur et al., 2012	
Borges et al., 2013a	
Bollheimer et al., 2012	6
Rivera et al., 2013	
Jacob et al., 2013	
Cerf et al., 2012	
Gong et al., 2012	
Reznick et al., 2012	7
Pintana et al., 2012	
Marçal et al., 2013	
McNeilly et al., 2012	

Saidpour et al., 2012	
Pande und Srinivasan, 2012	
Boden et al., 2012	
Rodríguez et al., 2012	
Ble-Castillo et al., 2012	
Betz et al., 2012	
Aoun et al., 2012b	
Ribeiro et al., 2012	
Luvizotto et al., 2012	
Yang et al., 2012	
Han et al., 2012	
Silvestri et al., 2012	
Frier et al., 2012	
Garcia-Diaz et al., 2012	8
Papáčková et al., 2012b	
Niu et al., 2012	
Cintra et al., 2012	
Saidpour et al., 2011	
Monteiro et al., 2012	
He et al., 2012	
Zhu et al., 2012	9
Pipatpiboon et al., 2012	
Picchi et al., 2011	
Barazzoni et al., 2011	
Kaneko et al., 2011	
Król und Krejpcio, 2011	
Wan et al., 2012	
Aoun et al., 2012a	
Cheng et al., 2011	
Hao et al., 2012	
Macri et al., 2012	
So et al., 2011	
Liu et al., 2012	26

Amin et al., 2011a	10
Estrany et al., 2011	27
Nascimento et al., 2011	
Fernandez et al., 2011	
Cole et al., 2011	
Azuma et al., 2011	11 und 12
Amin et al., 2011b	
Medei et al., 2010	
Barrientos et al., 2010	
Singh et al., 2011	
Dong et al., 2011	13
Frier et al., 2011	
Bhandari et al., 2011	
Song et al., 2010	
Cahová et al., 2010	
Ellis-Hutchings et al., 2010	
Leopoldo et al., 2010	
Zhang et al., 2011	14
Christopher et al., 2010	
Medeiros et al., 2011	
Saito et al., 2010	24
De Vogel-van den Bosch et al., 2011	
Gniuli et al., 2010	
Watanabe et al., 2010	
Yao et al., 2010	
Drake et al., 2010	
Chen et al., 2011	28
Lee und Kim, 2009	
de Assis et al., 2009	
Kawasaki et al., 2009	
Zeeni et al., 2009	
Ropelle et al., 2009b	

Ropelle et al., 2009a	
Rennison et al., 2009	
Milanski et al., 2009	
Hsu et al., 2009	
Howie et al., 2009	
Soares da Costa et al., 2009	
Li et al., 2008	
Sutherland et al., 2008	
Català-Niell et al., 2008	15
Xu et al., 2008	
Lima-Leopoldo et al., 2008	
Torrens et al., 2009	
Duda et al., 2008	
De Souza et al., 2008	
Rennison et al., 2008	
Zhou et al., 2008	
Lee et al., 2008	
Lalli et al., 2008	
Barbuio et al., 2007	
Huang et al., 2008	
Ouwens et al., 2007	
Lionetti et al., 2007	
Thomàs-Moyà et al., 2007	29
Ichi et al., 2007	
Férézou-Viala et al., 2007	
Hsu und Yen, 2007	
Zhang et al., 2007	
Diniz et al., 2008	
Zecchin et al., 2007	16
Yan et al., 2007	
Nascimento et al., 2006	
Ghosh et al., 2006	
Ropelle et al., 2006	

Prada et al., 2006	17
Morens et al., 2006	
Song et al., 2006	
Hsu und Huang, 2006	18
Skilton et al., 2006	
Hsu und Huang, 2007	19 und 20
Bernal et al., 2006	
Hill-Pryor und Dunbar, 2006	
Artiss et al., 2006	
Jodynis-Liebert und Bennisir, 2005	
Gottardello Zecchin et al., 2005	21
Lanni et al., 2005	
De Souza et al., 2005	
Fachinnetto et al., 2005	
Borst und Conover, 2005	
Ouwens et al., 2005	
Kijima et al., 2005	
Morens et al., 2005	
Kretschmer et al., 2005	22
Drake et al., 2005	
Ghosh et al., 2004	
Marsset-Baglieri et al., 2004	
Marotta et al., 2004	
Koshinaka et al., 2004	
Akbay et al., 2004	
Iossa et al., 2003	
Barnes et al., 2003	
Loebens und Barros, 2003	
Simončíkova et al., 2002	
Choi et al., 2002	
Briaud et al., 2002	
Taouis et al., 2002	
Iossa et al., 2002	

Shigematsu et al., 2001a	
Shigematsu et al., 2001b	
lossa et al., 2001	
Mancini et al., 2001	23
Bełtowski et al., 2000	
Peiser et al., 2000	
Yaspelkis 3rd et al., 2001	
lossa et al., 2000	
Wan et al., 2000	
lossa et al., 1999	
Mollica et al., 1999	
Podolin et al., 1999	
Helge et al., 1998	
Mollica et al., 1998	
Rutter et al., 1998	
lossa et al., 1997	
Gayles et al., 1997	
Miwa et al., 1996	
Pagliassotti et al., 1995	
lossa et al., 1995	
Liverini et al., 1995	
Appel und Woutersen, 1994	
Boivin et al., 1994	
MacDonald und Thornton, 1993	
Nicholson et al., 1990	
Deshaies et al., 1988	

et al. = unter anderem (*et alii*).

## **Selbstständigkeitserklärung mit Unterschrift**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Hannover, den

---

Diana Adam

## **Erklärung über frühere Promotionsversuche**

Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe. Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

Hannover, den

---

Diana Adam

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name Diana Virginia Adam, geb. Schmidt  
Geburtsdatum 15.12.1990  
Geburtsort Hannover

## Ausbildungsdaten

2003 – 2010 Gymnasium Humboldtschule Hannover mit Abschluss Abitur  
2010 – 2016 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Studiengang: Humanmedizin  
2016 – 2017 Universität Leipzig, Studiengang: Humanmedizin  
März 2013 1. Ärztliche Prüfung  
April 2016 2. Ärztliche Prüfung  
Mai 2017 3. Ärztliche Prüfung

## Praktisches Jahr

Mai - August 2016 Klinik und Poliklinik für Urologie im Universitätsklinikum Leipzig  
August – Dez. 2016 Department für Innere Medizin im Universitätsklinikum Leipzig  
Dez. – April 2016/17 Kliniken für Viszeral-, Gefäßchirurgie, OTZ im Park-Klinikum Leipzig

## Beruflicher Werdegang

Aug. – Sept. 2017/18 Assistenzärztin in der Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Seit Oktober 2018 Assistenzärztin in der Urologischen Klinik im Diakoverie Friederikenstift, Hannover

Hannover, den

---

Diana Adam

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Heike Kielstein, Direktorin des Instituts für Anatomie und Zellbiologie und Leiterin des Weiterbildungszentrums für Klinische Anatomie, für die Möglichkeit der Durchführung und Betreuung dieser Dissertation.

Darüber hinaus danke ich ganz herzlich meinen beiden Betreuerinnen Frau Dr. troph. Ina Bähr und Frau Dr. troph. Julia Spielmann für ihre ständige Dialogbereitschaft, ihre Ausdauer bei der Supervision zum Ein- und Ausschluss von Publikationen in diese Arbeit, ihre hilfreichen Vorschläge bei der schriftlichen Ausarbeitung dieser Dissertation und ihre allzeit freundliche und motivierende Art.

Meinem Mann und meinen Eltern möchte ich für ihre ständige Unterstützung und Entlastung in allen Lebensbereichen danken, die es mir ermöglicht hat genügend Zeit für die Ausarbeitung dieser Arbeit zu finden.

Zudem gilt mein Dank den Autoren, die mir freundlicherweise ihre Publikationen und teilweise darüber hinausgehendes Datenmaterial zur Verfügung gestellt haben.