

PAPEL DO EIXO INTESTINO-FÍGADO NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO LIPÍDICO E DA INFLAMAÇÃO EM PEIXES

**Stefania Caroline Claudino-Silva¹, Diogo de Oliveira Marques², Ismael Berti Ferreira²,
Filipe Antônio Monteiro²**

¹Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, Brasil (sccsilva2@uem.br)

²Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, Brasil

Resumo: O eixo intestino-fígado regula o metabolismo lipídico e a inflamação em peixes por meio da interação entre dieta, microbiota intestinal e metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e ácidos biliares. Dietas ricas em lipídios e carboidratos podem causar disbiose, aumento de LPS, esteatose e inflamação. A modulação da microbiota com prebióticos, probióticos e ácidos biliares é promissora, mas ainda requer estudos funcionais e abordagens multi-ômicas.

Palavras-chave: Aquicultura; Microbiota intestinal; Ácidos graxos de cadeia curta; Ácidos biliares; Esteatose hepática.

INTRODUÇÃO

A aquicultura destaca-se como o segmento da produção animal com maior taxa de crescimento global, sendo fundamental para atender à crescente demanda por alimentos proteicos de origem aquática. A aquicultura superou a pesca extrativa em volume de animais aquáticos e, junto com as capturas, o setor supre pelo menos 20% do consumo global de proteína (SOFIA, 2026). Para maximizar o desempenho produtivo e reduzir os custos de produção, dietas com elevados teores de lipídios e carboidratos são frequentemente utilizadas na alimentação de peixes cultivados. Contudo, essas formulações podem impor um desafio metabólico significativo, levando a distúrbios como acúmulo excessivo de lipídios no fígado (esteatose hepática), inflamação crônica de baixo grau e comprometimento da resposta imune. Tais alterações não apenas reduzem a eficiência produtiva, mas também aumentam a susceptibilidade a doenças, gerando perdas econômicas relevantes para o setor aquícola (Cao et al., 2025; Köse, 2025; Shen et al., 2023a, 2023b; Xie et al., 2026a, 2026b).

Nesse contexto, o eixo intestino-fígado emerge como uma via de comunicação bidirecional de extrema relevância fisiológica. Essa conexão, estabelecida principalmente pela circulação porta e pela secreção biliar, permite que o fígado seja continuamente exposto a nutrientes, metabólitos microbianos e sinais imunológicos oriundos do trato gastrointestinal (N. Wu et al., 2016; Yu et al., 2026). Estudos recentes têm demonstrado que a microbiota intestinal de peixes produz metabólitos bioativos que atuam como moléculas-sinalizadoras capazes de modular a função hepática e o estado inflamatório do hospedeiro (Liao et al., 2026). A interação entre a microbiota e o metabolismo lipídico do hospedeiro é amplamente mediada por lipases microbianas, ácidos

graxos de cadeia curta (AGCC) e pelo próprio eixo intestino-fígado, que regula o metabolismo de sais e ácidos biliares (Yoon et al., 2024; Z. Zhang et al., 2024).

Diante do exposto, esta revisão de literatura tem como objetivo sintetizar e integrar o conhecimento disponível sobre o papel do eixo intestino-fígado na regulação do metabolismo lipídico e da inflamação em peixes. Para tanto, serão abordados: (i) a composição e as funções metabólicas da microbiota intestinal; (ii) a produção e os mecanismos de ação dos ácidos graxos de cadeia curta e dos ácidos biliares; (iii) a influência da dieta sobre esses componentes; (iv) os efeitos sobre o metabolismo hepático e a resposta inflamatória; e (v) as evidências experimentais disponíveis e as perspectivas futuras para a nutrição aquícola.

DESENVOLVIMENTO

Eixo Intestino-Fígado em Peixes

O eixo intestino-fígado constitui um sistema de comunicação bidirecional que conecta o trato gastrointestinal ao fígado, sendo mediado por nutrientes, metabólitos microbianos, ácidos biliares e sinais imunológicos que trafegam pela circulação porta e pela secreção biliar (Albillos et al., 2020; Tripathi et al., 2018). Embora amplamente estudado em mamíferos, onde atua como regulador central da homeostase energética, do metabolismo lipídico e da resposta inflamatória, o conhecimento sobre o eixo intestino-fígado em peixes ainda é emergente (Wu et al., 2023). A compreensão desse eixo é fundamental para a aquicultura, uma vez que dietas com alto teor lipídico ou carboidratos podem comprometer a saúde



hepática dos peixes, afetando o desempenho produtivo e o bem-estar animal.

A tese central que orienta esta revisão é que a dieta modula a composição e a atividade da microbiota intestinal, que por sua vez regula o metabolismo lipídico e a inflamação hepática por meio da produção de metabólitos específicos, especialmente os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e os ácidos biliares modificados. Evidências crescentes indicam que a microbiota intestinal de peixes atua como um "órgão metabólico" que influencia ativamente o fígado, e que essa interação é crítica para a manutenção da homeostase metabólica e imunológica (Wu et al., 2023; Yoon et al., 2024).

Apesar dos avanços, a maioria dos estudos ainda é descritiva e baseada em correlações, havendo uma lacuna significativa no conhecimento sobre os mecanismos causais pelos quais os metabólitos microbianos induzem respostas metabólicas e inflamatórias em peixes. Essa lacuna representa uma oportunidade para futuras investigações que utilizem abordagens multi-ômicas e modelos experimentais mais robustos (Y. Li et al., 2025; Y. Wang et al., 2026; Wu et al., 2023).

Anatomia e Fisiologia da Comunicação Intestino-Fígado em Peixes

A comunicação entre o intestino e o fígado em peixes ocorre por meio de vias anatômicas e funcionais que, embora apresentem particularidades em relação aos mamíferos, compartilham princípios fundamentais. A circulação entero-hepática e a veia porta são responsáveis pelo transporte de nutrientes, metabólitos microbianos e ácidos biliares do intestino ao fígado, onde esses compostos modulam a expressão gênica e as vias metabólicas (Wu et al., 2023). A secreção biliar, por sua vez, desempenha um papel duplo: emulsifica lipídios para facilitar sua digestão e absorção, e atua como via de eliminação de toxinas e metabólitos (Romano et al., 2020).

Os peixes apresentam particularidades anatômicas que merecem destaque. Algumas espécies não possuem uma circulação porta verdadeira, e a estrutura do fígado pode ser difusa ou organizada de forma distinta da observada em mamíferos. Além disso, a morfologia intestinal varia consideravelmente entre espécies com diferentes hábitos alimentares, influenciando a composição e a atividade da microbiota residente (Jiao et al., 2023). A microbiota intestinal, colonizada por bactérias autóctones e alóctones, estimula funções metabólicas, o desenvolvimento gastrointestinal, melhora a digestão, potencializa a resposta imune e protege contra bactérias exógenas e doenças (Nayak, 2010).

Essas particularidades anatômicas e funcionais têm implicações diretas para a regulação do metabolismo lipídico e da inflamação, pois determinam quais metabólitos microbianos chegam ao

fígado e em que concentrações, bem como a magnitude da resposta hepática a esses sinais (Fu et al., 2026; Romano et al., 2020).

Microbiota Intestinal em Peixes

A microbiota intestinal de peixes é composta predominantemente por bactérias dos filos Proteobacteria, Firmicutes e Bacteroidetes, uma composição que difere da observada em mamíferos (onde Firmicutes e Bacteroidetes são dominantes) (Egerton et al., 2018; Talwar et al., 2018). Essa diferença reflete as particularidades filogenéticas, ecológicas e nutricionais dos peixes, bem como as condições ambientais em que vivem.

Diversos fatores modulam a composição da microbiota intestinal em peixes, incluindo a espécie, a idade, o ambiente (temperatura, salinidade, pH) e, principalmente, a dieta (Ringø et al., 2016). Fatores ambientais como mudanças de temperatura e poluentes podem desencadear disbiose microbiana, caracterizada pela perda de táxons benéficos e pela proliferação de patógenos oportunistas, comprometendo a eficiência digestiva e a defesa imunológica do hospedeiro (Mougin & Joyce, 2023).

As funções metabólicas da microbiota intestinal são diversas e essenciais para a fisiologia do hospedeiro. A microbiota fermenta substratos não digeridos (especialmente carboidratos), produz vitaminas, compete com patógenos por sítios de adesão e nutrientes, e gera metabólitos bioativos que atuam como moléculas-sinal (Nayak, 2010). Entre esses metabólitos, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e os ácidos biliares modificados, que são os principais mediadores da comunicação entre a microbiota e o fígado (Wu et al., 2023). A compreensão da composição e das funções da microbiota intestinal é, portanto, fundamental para o desenvolvimento de estratégias nutricionais que modulem positivamente o eixo intestino-fígado e promovam a saúde e o desempenho de peixes cultivados (Ringø et al., 2016; Wang et al., 2018).

Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC)

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são pequenos ácidos orgânicos presentes no trato gastrointestinal dos peixes, sendo principalmente o acetato, o propionato e o butirato. Esses metabólitos são produzidos por fermentação anaeróbica de carboidratos não digeríveis pela microbiota intestinal, especialmente no intestino posterior (Koh et al., 2016; Louis & Flint, 2017).

O mecanismo de ação dos AGCC envolve a ativação de receptores acoplados à proteína G (GPR41/GPR43) e a inibição de histona desacetilases (HDAC), o que modula a expressão gênica em células do hospedeiro (Koh et al., 2016). Em peixes, os AGCC têm sido associados à regulação da gliconeogênese hepática e à supressão da inflamação, com o butirato



destacando-se por seus efeitos anti-inflamatórios. Estudos recentes demonstram que o acetato e o propionato, em particular, atuam via receptores FFAR2/3 e pela via AMPK para reverter a desregulação metabólica induzida por dietas ricas em glicose e lipídios em peixes (Gao et al., 2025).

Os AGCC atravessam a barreira intestinal e chegam ao fígado via circulação portal, onde modulam a expressão de genes envolvidos no metabolismo energético, na lipogênese e na resposta inflamatória (Koh et al., 2016). Essa sinalização é crítica para a manutenção da homeostase metabólica e para a prevenção de distúrbios hepáticos associados a dietas de alta densidade energética (Gao et al., 2025; Z. Li et al., 2024).

Estudos experimentais com suplementação direta de AGCC em peixes têm mostrado resultados variados. Enquanto alguns estudos demonstram efeitos benéficos na redução da deposição lipídica e melhora da saúde intestinal (Z. Li et al., 2024), outros não encontraram efeitos significativos no crescimento ou metabolismo de juvenis de robalo europeu (*Dicentrarchus labrax*) (Fontinha et al., 2025), sugerindo que a eficácia da suplementação com AGCC pode ser espécie-específica e dependente da dose e da via de administração.

Ácidos Biliares e Sinalização FXR

Os ácidos biliares, tradicionalmente conhecidos por seu papel na emulsificação de lipídios, emergem como moléculas sinalizadoras de extrema importância no eixo intestino-fígado (Chiang, 2013; Kuipers et al., 2014). Em peixes, o ciclo entero-hepático dos ácidos biliares envolve sua síntese no fígado, secreção na bile, modificação pela microbiota intestinal (desconjugação, desidroxilação) e reabsorção no intestino.

Os ácidos biliares atuam como hormônios ativando receptores nucleares, especialmente o farnesoid X receptor (FXR), e receptores de membrana (TGR5) (Chiang, 2013; Kuipers et al., 2014). A ativação de FXR no fígado regula negativamente a lipogênese (reduzindo a expressão de SREBP-1c) e aumenta a beta-oxidação lipídica, promovendo a homeostase energética (Kuipers et al., 2014). Estudos em modelos murinos demonstraram que a ausência de sinalização FXR resulta em hepatomegalia, esteatose hepática e inflamação, efeitos que podem ser revertidos pela suplementação com óleo de peixe.

A microbiota intestinal desempenha um papel central na modulação do pool de ácidos biliares, desconjugando e modificando esses compostos e, assim, influenciando a sinalização FXR/TGR5. Em peixes, a suplementação dietética com ácidos biliares tem demonstrado efeitos benéficos sobre o metabolismo lipídico, incluindo a redução do conteúdo lipídico no fígado e no músculo, bem como

a diminuição dos níveis de triglicerídeos e colesterol plasmáticos. Esses efeitos estão associados à modulação da expressão de genes lipogênicos e à ativação de vias de oxidação lipídica, como a via PPAR α (Li et al., 2024; Wu et al., 2023).

Em peixes, a ativação de FXR por ligantes específicos (como CDCA ou GW4064) reduziu significativamente a expressão de genes pró-inflamatórios induzidos por ácido linoleico em até 87% em corvina amarela (*Larimichthys crocea*), e o knockdown de FXR (por siRNA) aumentou a inflamação em 64-96% (Cui et al., 2020). Esses achados demonstram que a sinalização FXR é um importante regulador da inflamação hepática em peixes.

Influência da Dieta na Microbiota e no Eixo Intestino-Fígado

A dieta é o fator modulador mais importante da microbiota intestinal e, consequentemente, do eixo intestino-fígado em peixes (Ringø et al., 2016; Wang et al., 2018). Diferentes perfis dietéticos exercem efeitos distintos sobre a composição e a atividade metabólica da microbiota, com implicações diretas para a saúde hepática e o estado inflamatório.

Dietas com alto teor de carboidratos favorecem certos grupos bacterianos (como Firmicutes e Bacteroidetes) e aumentam a produção de AGCC. No entanto, quando mal reguladas, essas dietas podem induzir esteatose hepática devido ao excesso de substrato para a lipogênese (Wu et al., 2020). Estudos em zebrafish e outras espécies têm demonstrado que dietas ricas em carboidratos alteram a microbiota intestinal e promovem o acúmulo de lipídios hepáticos (Wu et al., 2020; Xia et al., 2022).

Dietas hiperlipídicas alteram a diversidade microbiana, favorecendo a proliferação de bactérias associadas à inflamação e aumentando a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) da parede bacteriana, fenômeno conhecido como endotoxemia metabólica (Cani et al., 2007). A endotoxemia ativa receptores Toll-like (TLR4) no fígado, desencadeando uma resposta inflamatória que contribui para a esteatose e a resistência à insulina (Cani et al., 2007; Tilg & Moschen, 2014).

As fontes de proteína também influenciam o eixo: dietas baseadas em proteína vegetal (como farelo de soja) podem alterar a composição da microbiota e afetar a imunidade intestinal de forma diferente das dietas à base de proteína animal (Zhou et al., 2018; Ringø et al., 2016).

Prebióticos, probióticos e simbióticos têm sido explorados como estratégias para modular positivamente o eixo intestino-fígado (Mang et al., 2024). Em peixes, a suplementação com probióticos aumenta a produção de AGCC, melhora a homeostase glicêmica, exerce efeitos anti-lipidêmicos e aumenta a expressão de genes relacionados ao metabolismo de

carboidratos e à imunidade inata, ao mesmo tempo que reduz a expressão de genes associados ao estresse oxidativo (Mang et al., 2024). Além disso, probióticos promovem o alongamento das vilosidades intestinais e aumentam a expressão de transportadores de nutrientes, melhorando a eficiência digestiva e a saúde geral do hospedeiro (Mang et al., 2024).

Regulação do Metabolismo Lipídico Hepático pelo Eixo Intestino-Fígado

O fígado é o principal órgão responsável pela lipogênese e beta-oxidação em peixes, e sua função é finalmente regulada pelo eixo intestino-fígado (Ng & Romano, 2013; Wu et al., 2023). A microbiota intestinal, por meio da produção de AGCC e da modificação de ácidos biliares, exerce um controle direto sobre a expressão de genes hepáticos envolvidos na síntese e na oxidação de lipídios. Os AGCC atuam como precursores da síntese de ácidos graxos (especialmente o acetato) e como sinalizadores de saciedade, influenciando o balanço energético (Koh et al., 2016). Estudos in vitro com células hepáticas de *Coilia nasus* demonstraram que o acetato e o propionato revertem a desregulação metabólica induzida por dietas ricas em glicose e lipídios, reduzindo os níveis de triglicerídeos e colesterol intracelular e restaurando a capacidade antioxidante (SOD e CAT) (Gao et al., 2025). Em golden pompano (*Trachinotus ovatus*), a suplementação com acetato de sódio em dietas hiperlipídicas (16% de lipídios) reverteu o acúmulo de gordura no fígado, melhorou o metabolismo sanguíneo, inibiu patógenos (*Mycoplasma*, *Vibrio*) e aumentou probióticos (*Bacteroides*, *Cetobacterium*) (Liu et al., 2024).

Os ácidos biliares via FXR suprimem a lipogênese e promovem a oxidação lipídica por meio da ativação de PPAR α (Kuipers et al., 2014). A suplementação com ácidos biliares em peixes carnívoros, como o robalo (*Micropterus salmoides*), ativa a via FXR-FGFR4-CYP7A1, melhora a utilização de carboidratos, reduz o acúmulo de glicogênio hepático e modula a microbiota e a inflamação intestinal (Huo et al., 2024). Em zebrafish, o metabólito microbiano ácido indol-3-láctico (ILA) atenuou a esteatose hepática induzida por dieta hiperlipídica via regulação negativa de genes lipogênicos (como *SREBP1* e *Fasn*) e ativação do receptor de aril hidrocarboneto (*AhR*), além de preservar a integridade da barreira intestinal e reduzir a translocação de LPS (Tian et al., 2025).

A desregulação do eixo, causada por dietas inadequadas, pode romper esse equilíbrio delicado, resultando em acúmulo excessivo de lipídios hepáticos, caracterizando a síndrome do fígado gorduroso (Semova et al., 2012; Wu et al., 2023). Peixes carnívoros e onívoros apresentam respostas metabólicas distintas a estímulos dietéticos, o que deve ser considerado no desenvolvimento de

estratégias nutricionais específicas para cada espécie (Jiao et al., 2023).

Inflamação e Resposta Imune

O eixo intestino-fígado desempenha um papel central na modulação da inflamação e da imunidade em peixes, mediando o equilíbrio entre estímulos pró e anti-inflamatórios (Cui et al., 2020; Zhang et al., 2025). A translocação de endotoxinas (LPS) e de metabólitos bacterianos através da barreira intestinal pode desencadear a ativação de vias de sinalização imune inata no parênquima hepático, culminando na produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β e IL-6 (Wu et al., 2023). Esse processo de inflamação crônica de baixo grau induzido por componentes microbianos, cujas bases mecanísticas moleculares foram descritas originalmente como endotoxemia metabólica em modelos de mamíferos (Cani et al., 2007; Tilg & Moschen, 2010), constitui um fator-chave na patogênese da esteatose hepática crônica em peixes alimentados com dietas hiperlipídicas.

Em contrapartida, os AGCC, especialmente o butirato, exercem efeitos anti-inflamatórios ao inibir o fator de transcrição NF- κ B e promover a diferenciação de células T regulatórias (Koh et al., 2016). Esses metabólitos atuam como moléculas-sinal que modulam a resposta imune do hospedeiro, reduzindo a inflamação crônica de baixo grau.

Os ácidos biliares, por sua vez, ativam o receptor TGR5 em células imunes, exercendo efeito anti-inflamatório mediado pela inibição da polarização de macrófagos para o perfil M1 pró-inflamatório (Thomas et al., 2009). Estudos em peixes demonstram que a ativação de FXR por ligantes específicos reduz significativamente a expressão de genes pró-inflamatórios induzidos por ácido linoleico em até 87%, e que o knockdown de FXR (por siRNA) aumenta a inflamação em 64-96%. A inibição da inflamação ocorre tanto por repressão direta da atividade transcrricional de NF- κ B (P65) quanto indiretamente via SHP (Cui et al., 2020).

Em zebrafish, o metabólito microbiano ácido indol-3-láctico (ILA) atenua a esteatose hepática crônica via sinalização pelo receptor de hidrocarboneto de arila (AhR), resultando na redução de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) e na preservação da barreira intestinal contra a translocação de LPS (Tian et al., 2025).

Adicionalmente, a suplementação com ácidos biliares na ração atua como uma estratégia nutricional eficiente na aquicultura para modular a microbiota intestinal (Ruiz et al., 2023) e reverter distúrbios de adiposidade visceral em peixes (Li et al., 2024). O equilíbrio entre esses estímulos pró e anti-inflamatórios determina o estado de saúde hepática,



visto que o estresse crônico e dietas de alta densidade energética exacerbam a inflamação crônica de baixo grau, comprometendo o desempenho produtivo e aumentando a susceptibilidade a patógenos no setor aquícola (Wu et al., 2023).

Integração e Perspectivas Futuras

O eixo intestino-fígado emerge como um sistema integrado e complexo, no qual a dieta modula a microbiota intestinal, que por sua vez produz metabólitos bioativos (AGCC e ácidos biliares) que sinalizam ao fígado, regulando o metabolismo lipídico e a resposta inflamatória. A compreensão integrada desses processos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias nutricionais que promovam a saúde hepática e o desempenho produtivo em peixes cultivados (Huo et al., 2024; Li et al., 2024; Mang et al., 2024). A manipulação da microbiota intestinal por meio de prebióticos, probióticos, simbióticos e ácidos biliares exógenos representa uma estratégia promissora para melhorar a saúde hepática e a eficiência produtiva na aquicultura. Estudos demonstram que probióticos podem melhorar o crescimento, a saúde e a qualidade nutricional de peixes, regulando o metabolismo glicolipídico via eixo intestino-fígado.

CONCLUSÃO

A síntese do conhecimento disponível na literatura especializada permite afirmar que o eixo intestino-fígado constitui um sistema de regulação fisiológica indispensável para a homeostase metabólica e imunológica em peixes, atuando como um elo crítico entre a nutrição, a microbiota residente e a saúde hepática. As evidências consolidadas ao longo desta revisão demonstram, de forma inequívoca, que a composição da dieta, especialmente seus teores de lipídios e carboidratos, é o principal fator modulador da comunidade microbiana intestinal, determinando o perfil de metabólitos bioativos, como os ácidos graxos de cadeia curta e os ácidos biliares modificados, que por sua vez sinalizam ao fígado e orquestram respostas que vão desde a regulação da lipogênese e beta-oxidação até o controle da inflamação crônica de baixo grau.

Embora o conhecimento atual já forneça um arcabouço consistente sobre os mecanismos envolvidos, com destaque para as vias mediadas por AGCC, receptores FFAR2/3, FXR, TGR5 e a inibição de NF-κB, permanece uma lacuna significativa quanto à compreensão dos nexos causais e das especificidades espécie-dependentes. A maioria dos estudos ainda se baseia em correlações e abordagens descritivas, o que

limita a transposição direta desses achados para estratégias nutricionais de aplicação prática e segura na aquicultura.

Diante desse cenário, a manipulação intencional da microbiota intestinal por meio de prebióticos, probióticos, simbióticos e da suplementação com ácidos biliares exógenos desponta como uma fronteira promissora, porém ainda carente de validação experimental robusta em diferentes espécies de interesse zootécnico e sob condições de cultivo comerciais. Futuras investigações deverão necessariamente integrar abordagens multi-ômicas (metagenômica, metabolômica e transcriptômica) com modelos funcionais que permitam estabelecer relações de causa e efeito, além de considerar as particularidades anatômicas, fisiológicas e ecológicas de cada grupo de peixes.

REFERÊNCIAS

- Albillos, A., de Gottardi, A., & Rescigno, M. (2020). The gut-liver axis in liver disease. *Journal of Hepatology*, 72, 558–577. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.011>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes*, 56, 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cao, X., Huang, Y., Chu, X., Wang, X., Zheng, S., Shi, X., Xiang, X., Miao, L., Liu, W., & Jiang, G. (2025). Differential pathways to hepatic steatosis in fish: Divergent molecular mechanisms underlying high-carbohydrate versus high-lipid diet-induced lipid accumulation. *Aquaculture Reports*, 45, 103090. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2025.103090>
- Chiang, J. Y. L. (2013). Bile Acid Metabolism and Signaling. *Comprehensive Physiology*, 3, 1191–1212. <https://doi.org/10.1002/cphy.c120023>
- Cui, X., Zhao, P., Liang, W., Cheng, Q., Mu, B., Niu, F., Yan, J., Liu, C., Xie, H., Kav, N. N. V., Deyholos, M. K., Jiang, Y.-Q., & Yang, B. (2020). A Rapeseed WRKY Transcription Factor Phosphorylated by CPK Modulates Cell Death and Leaf Senescence by Regulating the Expression of ROS and SA-Synthesis-Related Genes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(28), 7348–7359. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02500>
- Egerton, S., Culloty, S., Whooley, J., Stanton, C., & Ross, R. P. (2018). The gut microbiota of



- marine fish. *Frontiers in Microbiology*, 9, 873. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00873>
- Fontinha, F., Martins, N., Magalhães, R., Couto, A., Peres, H., & Oliva-Teles, A. (2025). Dietary short-chain fatty acid supplementation does not affect growth performance, metabolism, and oxidative status of European seabass (*Dicentrarchus labrax*) juveniles. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2024.111078>
- Fu, L., Gu, Z., Hu, D., Zhang, J., Liu, C., Wang, S., Ye, T., Yan, J., Meng, J., Zheng, Y., Wu, R., & Zhu, X. (2026). Hepatic transcriptomic and lipidomic analyses reveal the responding mechanism of mandarin fish (*Siniperca chuatsi*) adapting to artificial feed in the early domestication periods. *Aquaculture Reports*, 46, 103316. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2025.103316>
- Gao, J., Sun, Y., Xu, G., & Mang, Q. (2025). Short-Chain Fatty Acids (SCFAs) Modulate the Hepatic Glucose and Lipid Metabolism of *Coilia nasus* via the FFAR/AMPK Signaling Pathway In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(8), 3654. <https://doi.org/10.3390/ijms26083654>
- Huo, X., Zhao, F., Liu, Q., Wang, P., Tian, Q., Tang, B., Yuan, G., Yang, C., & Su, J. (2024). Harnessing nano antimicrobial peptide C I20 for augmented intestinal mucosal barrier, serum immunity, and antioxidant capacity in bullfrog (*Rana catesbeiana*). *Aquaculture*, 591, 741121. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2024.741121>
- Jiao, F., Zhang, L., Limbu, S. M., Yin, H., Xie, Y., Yang, Z., Shang, Z., Kong, L., & Rong, H. (2023). A comparison of digestive strategies for fishes with different feeding habits: Digestive enzyme activities, intestinal morphology, and gut microbiota. *Ecology and Evolution*, 13(9). <https://doi.org/10.1002/ece3.10499>
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., & Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165, 1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
- Köse, Ö. (2025). Quercetin: a natural remedy against high-fat diet-induced liver steatosis in *Oncorhynchus mykiss*. *Frontiers in Marine Science*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmars.2025.1656703>
- Kuipers, F., Bloks, V. W., & Groen, A. K. (2014). Beyond intestinal soap—bile acids in metabolic control. *Nature Reviews Endocrinology*, 10, 488–498. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.60>
- Li, L., Liu, T., Li, J., Yang, Y., Liu, H., & Zhang, P. (2024). Effectiveness of bile acids as a feed supplement to improve growth performance, feed utilization, lipid metabolism, digestive enzymes, and hepatic antioxidant status in aquaculture animals: A meta-analysis. *Aquaculture Reports*, 36, 102121. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2024.102121>
- Li, W., Gong, Y., Liu, N., Chen, S., Yue, M., Li, J., Huang, X., Chen, N., & Li, S. (2024). Dietary bile acids inclusion improves dietary carbohydrate utilization, antioxidant capacity and intestinal microbiota and inflammation of largemouth bass (*Micropterus salmoides*). *Aquaculture*, 586, 740745. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2024.740745>
- Li, Y., Xiao, H., Liu, L., Jiang, F., & Yu, E. (2025). Multi-omics reveals the mechanism of environmental concentration of microcystin-LR-induced muscle damage and nutrient loss and the role of gut-muscle axis in Nile tilapia. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 306, 119352. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119352>
- Li, Z., Wang, S., Li, X., Zhang, M., Qian, Y., & Li, M. (2024). Effects of three short-chain fatty acids on growth, intestinal microbiota composition, and ammonia tolerance of juvenile yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*. *Aquaculture Reports*, 36, 102066. <https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2024.102066>
- Liao, Z., Chen, Y., Wang, L., Chen, A., Gu, X., Li, X., Guo, Y., Du, Z., Li, W., Zhu, B., Zhao, W., & Niu, J. (2026). Gut–Liver Axis Disruption Induced by Total Fish Oil Substitution with Black Soldier Fly Oil Impairs Growth and Health in Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*): Insights from Multiomics Analysis. *The Journal of Nutrition*, 156(6), 101545. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2026.101545>
- Liu, Y., Xu, J., Zhang, H., Wang, X., & Chen, Q. (2024). Sodium Acetate Supplementation on Growth, Lipid Deposition, and Intestinal Health of Juvenile Golden Pompano (*Trachinotus ovatus*) Fed High-Lipid Diets. *Aquaculture Nutrition*, 2024, 7904141. <https://doi.org/10.1155/2024/7904141>
- Louis, P., & Flint, H. J. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*, 19, 29–41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- Mang, Q., Gao, J., Li, Q., Sun, Y., Xu, G., & Xu, P. (2024). Probiotics Enhance *Coilia nasus* Growth Performance and Nutritional Value by Regulating Glucolipid Metabolism via the Gut–Liver Axis. *International Journal of Molecular*



- Sciences*, 25(22), 12196.
<https://doi.org/10.3390/ijms252212196>
- Mougin, J., & Joyce, A. (2023). Fish disease prevention via microbial dysbiosis-associated biomarkers in aquaculture. *Reviews in Aquaculture*, 15(2), 579–594.
<https://doi.org/10.1111/raq.12745>
- Nayak, S. K. (2010). Role of gastrointestinal microbiota in fish. *Aquaculture Research*, 41, 1553–1573. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2109.2010.02546.x>
- Ng, W., & Romano, N. (2013). A review of the nutrition and feeding management of farmed tilapia throughout the culture cycle. *Reviews in Aquaculture*, 5(4), 220–254.
<https://doi.org/10.1111/raq.12014>
- Ringø, E., Zhou, Z., Vecino, J. L. G., Wadsworth, S., Romero, J., Krogh, A., Olsen, R. E., Dimitroglou, A., Foey, A., Davies, S., Owen, M., Lauzon, H. L., Martinsen, L. L., De Schryver, P., Bossier, P., Sperstad, S., & Ringø, E. (2016). Effect of dietary components on the gut microbiota of aquatic animals. *Aquaculture Nutrition*, 22, 219–240.
<https://doi.org/10.1111/anu.12314>
- Romano, N., Kumar, V., Yang, G., Kajbaf, K., Rubio, M. B., Overturf, K., Brezas, A., & Hardy, R. (2020). Bile acid metabolism in fish: disturbances caused by fishmeal alternatives and some mitigating effects from dietary bile inclusions. *Reviews in Aquaculture*, 12(3), 1792–1817. <https://doi.org/10.1111/raq.12410>
- Ruiz, A., Andree, K. B., Furones, D., Holhorea, P. G., Caldach-Giner, J. A., Viñas, M., Pérez-Sánchez, J., & Gisbert, E. (2023). Modulation of gut microbiota and intestinal immune response in gilthead seabream (*Sparus aurata*) by dietary bile salt supplementation. *Frontiers in Microbiology*, 14.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1123716>
- Semova, I., Carten, J. D., Stombaugh, J., Mackey, L. C., Knight, R., Farber, S. A., & Rawls, J. F. (2012). Microbiota regulate intestinal absorption and metabolism of fatty acids in the zebrafish. *Cell Host & Microbe*, 12, 277–288.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.08.003>
- Shen, Y., Zhao, W., Monroig, Ó., Bao, Y., Zhu, T., Jiao, L., Sun, P., Tocher, D. R., Zhou, Q., & Jin, M. (2023a). High-fat-diet induced inflammation and apoptosis via activation of *Irf1* in liver and hepatocytes of black seabream (*Acanthopagrus schlegelii*). *Fish & Shellfish Immunology*, 143, 109212.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.109212>
- Shen, Y., Zhao, W., Monroig, Ó., Bao, Y., Zhu, T., Jiao, L., Sun, P., Tocher, D. R., Zhou, Q., & Jin, M. (2023b). High-fat-diet induced inflammation and apoptosis via activation of *Irf1* in liver and hepatocytes of black seabream (*Acanthopagrus schlegelii*). *Fish & Shellfish Immunology*, 143, 109212.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.109212>
- SOFIA. (2026). *The State of World Fisheries and Aquaculture 2026*. FAO.
<https://doi.org/10.4060/cd8357en>
- Talwar, C., Nagar, S., Lal, R., & Negi, R. K. (2018). Fish Gut Microbiome: Current Approaches and Future Perspectives. *Indian Journal of Microbiology*, 58, 397–414.
<https://doi.org/10.1007/s12088-018-0750-2>
- Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., Strehle, A., Oury, J., Rizzo, G., Macchiarulo, A., Yamamoto, H., Matak, C., Pruzanski, M., Pellicciari, R., Auwerx, J., & Schoonjans, K. (2009). TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*, 10(3), 167–177.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>
- Tian, C., Deng, S., Zhang, Z., Zheng, K., & Wei, L. (2025). *Bifidobacterium bifidum* 1007478 derived indole-3-lactic acid alleviates NASH via an aromatic hydrocarbon receptor-dependent pathway in zebrafish. *Life Sciences*, 369, 123557.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123557>
- Tilg, H., & Moschen, A. R. (2010). Evolution of Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Multiple Parallel Hits Hypothesis. *Hepatology*, 52(5), 1836–1846.
<https://doi.org/10.1002/hep.24001>
- Tripathi, A., Debelius, J., Brenner, D. A., Karin, M., Lomaba, R., Schnabl, B., & Knight, R. (2018). The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15, 397–411.
<https://doi.org/10.1038/s41575-018-0011-2>
- Wang, A. R., Ran, C., Ringø, E., & Zhou, Z. G. (2018). Progress in fish gastrointestinal microbiota research. *Reviews in Aquaculture*, 10, 626–640. <https://doi.org/10.1111/raq.12191>
- Wang, Y., Li, Q., Wang, J., Yun, X., Zhou, J., Zhang, W., & Fan, Z. (2026). Integrated analysis of zebrafish gut microbiota and liver transcriptome responses to polystyrene microplastics and cadmium. *Aquaculture Reports*, 47, 103456.
<https://doi.org/10.1016/j.aqrep.2026.103456>
- Wu, N., Song, Y.-L., Wang, B., Zhang, X.-Y., Zhang, X.-J., Wang, Y.-L., Cheng, Y.-Y., Chen, D.-D., Xia, X.-Q., Lu, Y.-S., & Zhang, Y.-A. (2016). Fish gut-liver immunity during homeostasis or inflammation revealed by integrative transcriptome and proteome studies. *Scientific Reports*, 6(1), 36048.
<https://doi.org/10.1038/srep36048>
- Wu, S., Pan, M., Zan, Z., Jakovlić, I., Zhao, W., Zou, H., Ringø, E., & Wang, G. (2023). Regulation



- of lipid metabolism by gut microbiota in aquatic animals. *Reviews in Aquaculture*.
<https://doi.org/10.1111/raq.12819>
- Xie, X., Zhang, C., Zulfahmi, I., Mbokane, E., & Cao, Q. (2026a). Fatty Liver in Fish: Metabolic Drivers, Molecular Pathways and Physiological Solutions. *Animals*, 16(2), 236.
<https://doi.org/10.3390/ani16020236>
- Xie, X., Zhang, C., Zulfahmi, I., Mbokane, E., & Cao, Q. (2026b). Fatty Liver in Fish: Metabolic Drivers, Molecular Pathways and Physiological Solutions. *Animals*, 16(2), 236.
<https://doi.org/10.3390/ani16020236>
- Yoon, D. S., Lee, Y., Kim, H., Choi, S., & Kim, J. (2024). Interactions between lipid metabolism and the microbiome in aquatic organisms: A review. *Marine Pollution Bulletin*.
<https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2024.116858>
- Yu, K., Yang, X., Guo, R., Huang, K., & Deng, J. (2026). Oleanolic Acid Modulates the Gut–Liver Axis to Alleviate High-Fat Diet-Induced Hepatic Lipid Deposition in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Microorganisms*, 14(6), 1247.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms14061247>
- Zhang, F., Tian, J., Li, J., Zhang, T., & Wang, X. (2025). ILA mitigates HFD-induced metabolic dysfunction via lipid-immune crosstalk and gut microbiota modulation in zebrafish. *Fish & Shellfish Immunology*, 110683.
<https://doi.org/10.1016/j.fsi.2025.110683>
- Zhang, Z., Miar, Y., Huyben, D., & Colombo, S. M. (2024). Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in Atlantic salmon: Functions, requirements, sources, de novo biosynthesis and selective breeding strategies. *Reviews in Aquaculture*, 16(3), 1030–1041.
<https://doi.org/10.1111/raq.12882>