



OBESIDADE EM RATOS CAUSADA POR DIETA HIPERLIPÍDICA NA VIDA ADULTA É AGRAVADA PELA MÁ NUTRIÇÃO MATERNA NO ÚLTIMO TERÇO DA GESTAÇÃO.

Gabriel Bortoli Ramos (PIBIC/CNPq-UEM), Isabela Peixoto Martins (UEM), Ananda Malta (UEM), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: pcfmathias@gmail.com.

Laboratório de Biologia Celular da Secreção, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Universidade Estadual de Maringá – Maringá/PR, Brasil.

Área do conhecimento: Ciências Biológicas. Sub-área do conhecimento: Fisiologia Geral

Palavras-chave: dieta hipoproteica, dieta hiperlipídica, programação metabólica.

Resumo

Investigamos os efeitos de uma dieta hiperlipídica sobre o metabolismo energético e homeostase da glicose em animais adultos desnutridos na vida uterina. Ratos Wistar machos, provenientes de mães alimentadas com dieta hipoproteica durante o último terço da gestação, foram alimentados com uma dieta rica em gordura durante a vida adulta. Os grupos controles foram alimentados com dieta normoproteica/normolipídica durante os mesmos períodos. Aos 90 dias foram avaliados os parâmetros biométricos e controle glicêmico pela tolerância à glicose. Os ratos submetidos apenas à desnutrição fetal não desenvolveram obesidade na vida adulta, mesmo apresentando aumento da ingestão alimentar. No entanto, quando a desnutrição durante a gestação foi associada com a dieta hiperlipídica na vida adulta, os animais tiveram acerbado peso corporal, estoques de gordura, ingestão alimentar e glicemia. Deste modo, a presença da programação metabólica foi confirmada, mostrando sinergismo entre a má nutrição materna durante a gestação e o consumo de dietas ricas em gordura de sua prole na vida adulta.

Introdução

A epidemia da obesidade, além dos países desenvolvidos, atinge também países em desenvolvimento e um dos grandes desafios é reduzir a prevalência das doenças metabólicas provocadas pelo excesso de peso. Estudos experimentais têm mostrado que indivíduos submetidos à restrição



calórico/proteica no início da vida apresentam alterações no controle do balanço energético, e conseqüentemente alterações metabólicas que permanecem ao longo da vida (Levin, 2006). Porém, os conhecimentos sobre os mecanismos moleculares/fisiológicos envolvidos são ainda insuficientes. Dessa forma, investigamos os possíveis desajustes metabólicos em ratos desnutridos na vida uterina e que foram submetidos a uma dieta hipercalórica na vida adulta.

Materiais e Métodos

Durante a gestação ratas fêmeas foram divididas em dois grupos, os quais se subdividiram em outros dois grupos logo após a fase da adolescência (60 dias de vida). O grupo controle (NP/NL, de dieta normoproteica/normolipídica), cujas mães receberam dieta comercial para ratos normoproteica (23% de proteína) e normolipídica (4,5% de gordura) durante o último terço da gestação. Aos 60 dias de vida, metade destes animais receberam uma dieta hiperlipídica, indutora de obesidade (35% de banha de porco; grupo NP/HL, de dieta normoproteica/hiperlipídica) a qual foi ofertada até os 90 dias de vida quando os animais foram submetidos aos procedimentos experimentais. O outro grupo de animais foi obtido a partir do tratamento materno com uma dieta restrita de proteína (4% de proteínas; grupo HP/NL, de dieta hipoproteica/normolipídica) durante o último terço da gestação. Dos 60-90 dias de vida, metade desses animais também foram tratados com dieta hiperlipídica (35% de banha de porco; grupo HP/HL, de dieta hipoproteica/hiperlipídica).

Resultados e Discussão

Como mostra a tabela 1, a dieta hipoproteica ofertada à mãe durante o último terço da gestação afetou significativamente o peso dos filhotes ao nascimento (HP foi 33% menor em relação ao grupo NP ($p < 0.05$)). No entanto, aos 90 dias de idade o grupo HP/HL teve seu peso corporal final 35,49% e NP/HL 13,15% maior que seus controles. Esta alteração conhecida como "catch up" de ganho de peso tem sido previamente reportada em ratos que sofreram retardo intrauterino de crescimento (Levin, 2006). Os grupos NP/HL e HP/HL apresentaram maior acúmulo de gordura mesentérica (67% e 191%), periepídica (105% e 128%) e retroperitoneal (111% e 177%) respectivamente, em relação aos seus controles. Observamos que animais que receberam dieta hiperlipídica na vida adulta apresentaram elevada glicemia (14,58% NP/HL e 25,74% HP/HL). Porém, os animais que foram desnutridos na vida uterina apresentaram um aumento na glicemia maior do que aqueles que passaram por uma gestação normal de 25,74%. Os



animais que receberam a dieta HL apresentam elevada insulinemia de jejum ao final dos 90 dias em relação aos seus controles.

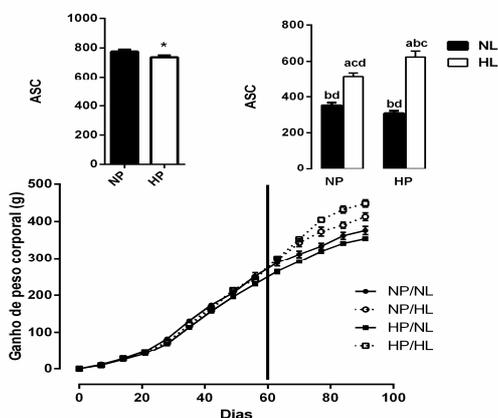
A figura 1 apresenta a evolução do peso corporal durante todo o período de acompanhamento e observa-se um significativo ganho de peso dos animais HP. Quando receberam dieta hiperlipídica por 30 dias os grupos NP/HL e HP/HL tiveram um aumento de 57% e 71% em relação aos seus controles ($p < 0.05$). O maior acúmulo de peso observado em animais desnutridos na gestação foi acompanhado de um aumento na ingestão alimentar de 10,6% em relação ao grupo NP durante a dieta normolipídica e 34% durante a dieta hiperlipídica. Reduzido gasto energético, no entanto, parece ser responsável por muitos dos efeitos que promovem a obesidade em filhotes desnutridos durante a lactação. A hiperglicemia e hiperinsulinemia, o qual é consequência da resistência à insulina, geralmente está associada à obesidade e diabetes mellitus II (Sellayah, et al.2014). A figura 2 mostra que a glicemia foi maior durante o ivGTT nos animais expostos a dieta HL.

Tabela 1 Efeito das dietas sobre os parâmetros metabólicos das proles.

Parâmetros	NP-NL	NP-HL	HP-NL	HP-HL
Peso corporal ao nascimento (g)	6,857±0,142	-	4,58±0,036****	-
Peso corporal final (g)	369,56±5,33 ^{bd}	418,18±10,70 ^{acd}	334,7±5,50 ^{bd}	453,5±9,77 ^{abc}
Gordura retroperitoneal (g/100g PC)	1,236±0,095 ^{bd}	2,53±0,108 ^{acd}	1,391±0,105 ^{bd}	3,18±0,138 ^{abc}
Gordura periepididimal (g/100g PC)	1,06±0,067 ^{bd}	2,24±0,071 ^{acd}	1,082±0,059 ^{bd}	2,994±0,271 ^{abc}
Gordura mesentérica (g/100g PC)	0,829±0,0585 ^{bd}	1,378±0,054 ^{acd}	0,795±0,036 ^{bd}	2,306±0,133 ^{abc}
Glicemia de jejum (mg/dl)	94,25±3,27 ^{bd}	108±1,96 ^{acd}	96,67±2,52 ^{bd}	121,56±2,70 ^{abc}
Insulinemia de jejum (ng/dl)	0,284±0,0287 ^{bd}	0,694±0,0751 ^{ac}	0,268±0,0428 ^{bd}	0,552±0,0617 ^{ac}

Tabela 1. Os dados são apresentados como média± EPM de 5-10 ratos de 3 diferentes ninhadas de cada grupo. As diferenças significativas ($p < 0.05$) entre a-NP/NL, b-NP/HL, c-HP/NL, d-HP/HL foram realizadas por two-way ANOVA. **** $p < 0.0001$ por *t* de student.

A



B

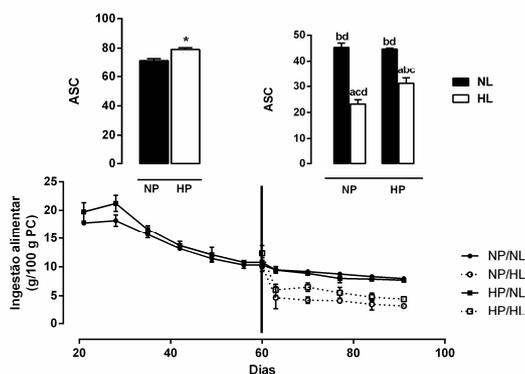




Fig. 1 Ganho de peso corporal dos 0 aos 90 dias de idade (A) e Ingestão alimentar dos 21 aos 90 dias de idade (B). Os dados são apresentados como média± EPM de 15-20 ratos de 3-4 diferentes ninhadas de cada grupo. O gráfico acima representa a Área Sob a Curva (ASC). As letras acima das barras representam as diferenças significativas ($p < 0.05$) entre a-NP/NL, b-NP/HL, c-HP/NL, d-HP/HL pelo teste two-way ANOVA.

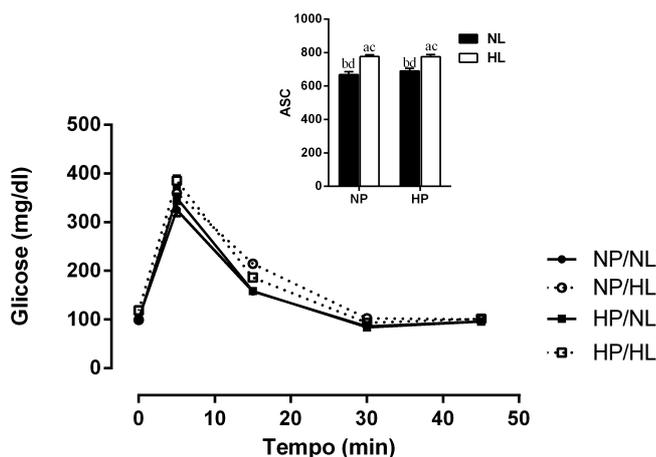


Fig. 2 Teste de Tolerância a Glicose intravenosa (ivGTT). Os dados são apresentados como média± EPM de 10-15 ratos de 3 diferentes ninhadas de cada grupo. O gráfico acima representa a Área Sob a Curva (ASC). As letras acima das barras representam as diferenças significativas ($p < 0.05$) entre a-NP/NL, b-NP/HL, c-HP/NL, d-HP/HL pelo teste two-way ANOVA.

Conclusões

Restrição de proteínas apenas no último terço da gestação foi capaz de amplificar os efeitos de uma dieta hiperlipídica ofertada em um curto período da vida adulta dos filhotes.

Agradecimentos

PIBIC/CNPq-Fundação Araucária-UEM

Referências

LEVIN, B. E. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, v. 361, n. 1471, p. 1107-21, 2006.

SELLAYAH, D. et al., Effect of maternal protein restriction during pregnancy and postweaning high-fat feeding on diet-induced thermogenesis in adult mouse offspring. **European Journal of Nutrition**, v.53, n.7, p.1523-1531, 2014.