



## **RESTRIÇÃO PROTEICA PERINATAL PROVOCA RESISTÊNCIA AO EFEITO OBESOGÊNICO DE UMA DIETA HIPERLIPÍDICA NA VIDA ADULTA EM RATOS**

Isabela Peixoto Martins (PIBIC/CNPq/UEM), Ananda Malta, Júlio César de Oliveira, Paulo Cezar de Freitas Mathias, e-mail: pmathias@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá/Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular.

**Ciências Biológicas, Fisiologia Geral**

**Palavras-chave:** lactação, programação metabólica, obesidade

### **Resumo**

A obesidade e doenças associadas podem ser desenvolvidas em decorrência de eventos estressores em fases sensíveis no início da vida. Foi testado o efeito de uma dieta hiperlipídica, indutora de obesidade, na vida adulta sobre o metabolismo de ratos programados por restrição proteica perinatal. Embora não saibamos os mecanismos, os resultados indicam que o modelo utilizado é resistente ao desenvolvimento de obesidade.

### **Introdução**

Ainda hoje, a subnutrição acomete muitos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. No entanto, a desnutrição vem sendo substituída por doenças como obesidade e síndrome metabólica, fenômeno conhecido como “transição nutricional” (DE OLIVEIRA et al, 2011; PLAGEMANN et al, 2000).

A obesidade possui causas multifatoriais, que incluem fatores epigenéticos, ambientais, má alimentação e inatividade física. Além disso, de acordo com o conceito do DOHaD (Developmental Origins of Health and Diseases) ou programação metabólica, insultos em fases críticas do desenvolvimento, como gestação e lactação, predispõem os indivíduos às doenças metabólicas como diabetes tipo 2 e obesidade na vida adulta (BARKER, 2004).

Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos da má programação metabólica, induzida por restrição proteica perinatal, sobre o metabolismo de ratos submetidos a uma dieta hiperlipídica na vida adulta.

### **Materiais e métodos**



Durante a lactação, os animais foram divididos em dois grupos: NP (dieta normoproteica, 23% de proteínas) e HP (dieta hipoproteica, 4% de proteínas durante os 2/3 iniciais da lactação). No período de sessenta a noventa dias, metade dos animais NP e HP receberam uma dieta hiperlipídica, formando os grupos NP/HL e HP/HL. Os animais restantes do grupo NP e HP continuaram com dieta comercial (grupos NP/NL e HP/NL).

Aos 90 dias, os animais foram submetidos ao teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT) e teste de tolerância à insulina intraperitoneal (ipITT). A concentração plasmática de glicose e insulina foi determinada pelo método da glicose oxidase e radioimunoensaio, respectivamente.

Durante o período experimental foram registrados a cada dois dias a evolução ponderal e o consumo alimentar. Por fim, os animais foram eutanaziados e laparotomizados para a dissecação dos principais estoques de gorduras.

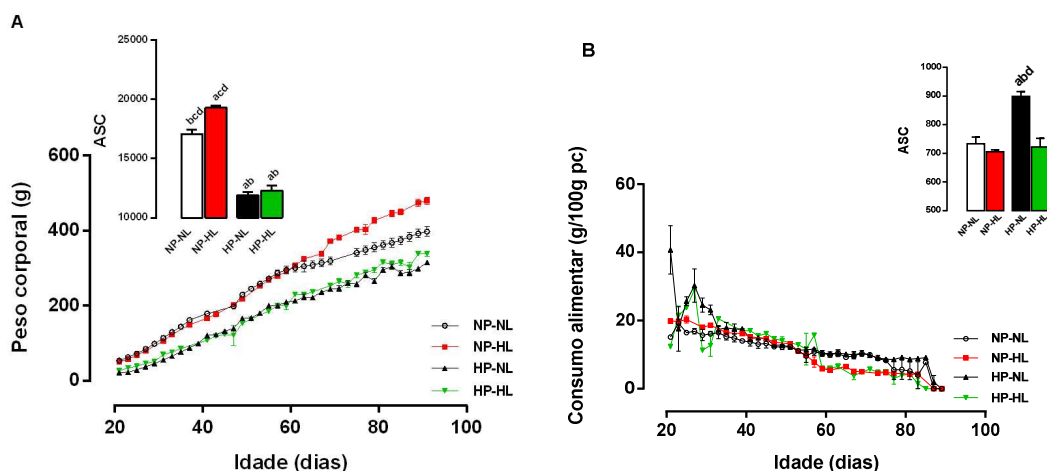
## Resultados e Discussão

Em relação ao peso corporal durante a vida (Figura 1A), observa-se que a dieta hiperlipídica no grupo NP/HL levou a um aumento de 112% da área sob a curva (ASC) do peso, em relação ao grupo NP/NL. De maneira contrária, a dieta hipoproteica durante a lactação (HP/NL) causou menor ganho de peso. O mesmo resultado é visto nos animais programados por dieta hipoproteica que receberam dieta hiperlipídica na vida adulta (HP/HL).

Como pode ser visto na Figura 1B, o grupo HP/NL apresentou maior consumo alimentar, quando comparado a todos os outros grupos.

Observa-se que ambos os grupos que receberam dieta hiperlipídica na vida adulta (NP/HL e HP/HL) tiveram um aumento significativo no peso corporal final (Tabela 1). Quanto aos estoques de gordura, nota-se que o grupo NP/HL apresenta um aumento médio de 148,35% nos estoques de gordura periepididimal, retroperitoneal e mesentérica (Tabela 1), quando comparado com o grupo NP/NL. A deposição de gordura no grupo HP/NL foi similar à do grupo NP/NL. Já a dieta hiperlipídica, potencializou a deposição de gordura no grupo HP/HL (124,66% de aumento na gordura periepididimal, 125,6% na retroperitoneal e 102,22% na gordura mesentérica). Apesar do significativo aumento nos depósitos de gordura, os animais HP se mostraram resistentes ao acúmulo exacerbado, considerando que a porcentagem de aumento das gorduras foi maior no grupo NP/NL do que no grupo HP/HL, quando comparados aos seus controles.

No que diz respeito à glicemia de jejum, os animais do grupo NP/HL são hiperglicêmicos. Ambos os grupos de animais submetidos à dieta hiperlipídica são hiperinsulinêmicos, no entanto, o grupo HP/HL obteve aumento de 425% comparado ao seu controle, já o grupo NP/HL teve 185,71% de acréscimo (Tabela 1).



**Figura 1** – (A) Peso corporal (g) durante a vida (21-90 dias) e ASC (área sob a curva). Os dados foram expressos conforme média±erro padrão da média; n=9-15 por grupo. Anova de uma via seguido de pós teste Tukey. Letras diferentes sobrescritas correspondem a diferenças estatísticas entre os grupos. NP/NL= dieta normoproteica/normolipídica; NP/HL= dieta normoproteica/hiperlipídica; HP/NL= dieta hipoproteica/normolipídica; HP/HL= dieta hipoproteica/hiperlipídica. (B) Consumo alimentar (g/100g PC) durante a vida (21-90 dias).

**Tabela 1.** Parâmetros biométricos e bioquímicos de animais má programados por restrição proteica perinatal, submetidos a uma dieta hiperlipídica na vida adulta.

Parâmetros	NP/NL	NP/HL	HP/NL	HP/HL
PC final (g)	368,9 ± 5,2 <sup>bcd</sup>	446,2 ± 11,4 <sup>acd</sup>	282,3 ± 8,4 <sup>abd</sup>	326,4 ± 4,2 <sup>abc</sup>
Gordura retroperitoneal (g/100g PC)	1,04 ± 0,03 <sup>bd</sup>	2,59 ± 0,1 <sup>acd</sup>	0,82 ± 0,06 <sup>bd</sup>	1,59 ± 0,08 <sup>abc</sup>
Gordura periepididimal (g/100g PC)	1,12 ± 0,06 <sup>b</sup>	2,58 ± 0,1 <sup>acd</sup>	0,73 ± 0,03 <sup>bd</sup>	1,44 ± 0,05 <sup>bc</sup>
Gordura mesentérica (g/100g PC)	0,65 ± 0,04	1,54 ± 0,09 <sup>acd</sup>	0,45 ± 0,04	0,87 ± 0,04
Glicemia de jejum (mg/dL)	108,7 ± 0,8 <sup>b</sup>	125,7 ± 3,5 <sup>ac</sup>	110,9 ± 4,1 <sup>b</sup>	118,6 ± 4,5
Insulinemia de jejum (ng/mL)	0,07 ± 0,009 <sup>bd</sup>	0,19 ± 0,01 <sup>ac</sup>	0,09 ± 0,01 <sup>bd</sup>	0,21 ± 0,02 <sup>ac</sup>

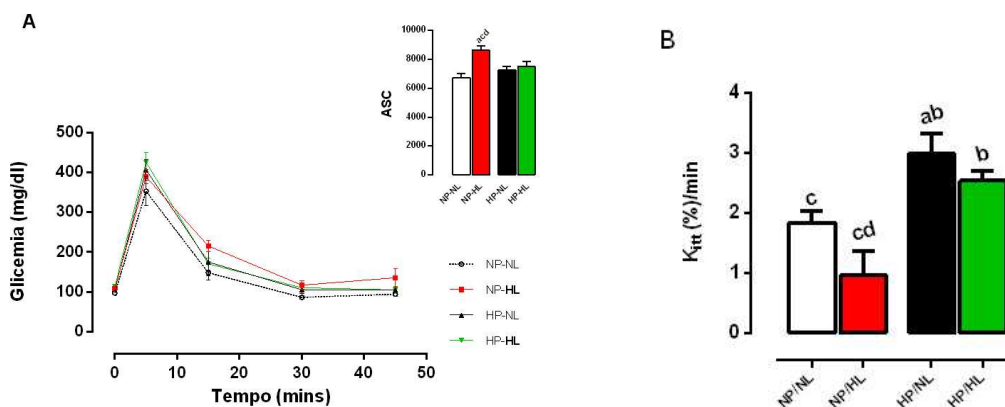
PC: peso corporal.

Os dados representam a média ± EPM obtidos de 10 animais de cada grupo experimental.

<sup>abcd</sup>, letras sobrescritas aos valores, representam diferença estatística entre os grupos através do teste *one-way* ANOVA ( $p < 0,05$ ), onde: a) Dieta normoproteica/normolipídica; b) Dieta normoproteica/hiperlipídica; c) Dieta hipoproteica/normolipídica e d) Dieta hipoproteica/hiperlipídica.



Os animais do grupo NP/HL são intolerantes à glicose (Figura 2A) e resistentes à insulina. O grupo HP/NL é sensível à insulina, assim como os animais HP/HL (Figura 2B).



**Figura 2** – (A) Glicemia durante o teste de tolerância à glicose intravenoso (ivGTT) e (B) K<sub>itt</sub> (%)/min.

## Conclusões

Ratos programados por restrição proteica perinatal apresentam resistência ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos causados por uma dieta hiperlipídica.

## Agradecimentos

CNPq e Fundação Araucária – UEM.

## Referências

BARKER, D. J. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl.* p. 26-33, 2004.

PLAGEMANN, A. T. et al. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J Nutr.* v. 130, n.10, p.2582-89, 2000.

DE OLIVEIRA, J. C. et al. Metabolic imprinting by maternal protein malnourishment impairs vagal activity in adult rats. *J Neuroendocrinol.* v.23, n.2, p. 148-157, 2011.