



## **EFEITO DA DIETA HIPERLIPÍDICA SOBRE O SISTEMA AUTONÔMICO NO METABOLISMO EM RATOS DESNUTRIDOS NA VIDA UTERINA.**

Renan de Oliveira Venci (PIBIC/CNPq-UEM), Lucas da Silva de Lima, Paulo Henrique Olivieri da Silva, Ananda Malta (coautores), Rosana Torrezan (Orientador) email: rtorrezan@uem.com.

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

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

**Palavras-chave:** programação metabólica, sistema nervoso autônomo, ratos wistar

### **Resumo**

Avaliamos os efeitos de uma dieta hipercalórica sobre o sistema nervoso autônomo no metabolismo em ratos desnutridos durante a vida uterina. Ratos Wistar machos, provenientes de mães alimentadas com dieta hipoproteica (4%) durante o último terço da gestação, foram alimentados com uma dieta rica em gordura (35%) 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 a atividade do sistema nervoso autônomo (SNA). Os ratos submetidos à desnutrição fetal apresentaram baixo peso ao nascer. Porém na vida adulta, o peso corporal, estoques de gordura, glicemia, insulina, ingestão alimentar e SNA foram semelhantes aos animais controles. No entanto, quando a dieta hiperlipídica foi ofertada na vida adulta, os animais desnutridos tiveram exacerbado peso corporal, estoques de gordura, ingestão alimentar, glicemia, insulinemia e alterada atividade do sistema nervoso autônomo. Os resultados sugerem que um insulto durante o último estágio do desenvolvimento fetal pode ter consequências drásticas sobre o tecido adiposo, homeostase da glicose – insulina e SNA que são observadas diante de uma abundância calórica na vida adulta.

### **Introdução**





A obesidade vem exibindo proporções epidêmicas no mundo. Enquanto este aumento pode ser explicado em parte pelos padrões de vida que foram mudando ao longo dos anos, há um crescente reconhecimento de fatores genéticos e ambientais durante o desenvolvimento, envolvidos na origem de doenças na vida adulta (POPKIN, ADAIR et al, 2012). Esses fatores podem prejudicar o desenvolvimento de órgãos e tecidos, levando o indivíduo a desenvolver doenças na vida adulta. Esse fenômeno é chamado de programação metabólica. Estudos epidemiológicos e experimentais têm mostrado que estados de desnutrição em fases críticas da vida “pré-/perinatal”, (BARKER, 2004) são um dos principais preditores do desenvolvimento de doenças metabólicas tais como obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 quando os indivíduos chegam a vida adulta.

Exposição da mãe a uma dieta pobre em nutrientes durante a gestação e ou lactação promove o desenvolvimento do “fenótipo poupador” na prole adulta, o qual favorece o estoque de energia e de adiposidade, principalmente quando estes são expostos a uma dieta hipercalórica (KIND, CLIFTON et al., 2003), no entanto pouco é conhecido sobre os mecanismos base para estas observações. Dessa forma, avaliamos os efeitos de uma dieta hipercalórica sobre o sistema nervoso autônomo no metabolismo em ratos desnutridos durante a vida uterina.

## **Materiais e Métodos**

Ratos Wistar machos foram divididos em: grupo controle (NP/NL, de dieta normoproteica/normolipídica), cujas mães receberam dieta comercial normoproteica (23% de proteína) e normolipídica (4,5% de gordura) durante o último terço da gestação. Aos 60 dias de vida, metade destes animais recebeu uma dieta hiperlipídica, indutora de obesidade (35% de banha de porco (grupo NP/HL, dieta normoproteica/hiperlipídica) a qual foi ofertada até os 90 dias de vida. 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). Aos 90 dias de vida, os animais foram submetidos aos procedimentos experimentais. Os resultados foram expressos como média±SEM, two-way ANOVA,  $P < 0,05$ , GraphPad Prism® versão 6.0.

## **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). O grupo HP/HL apresenta um maior consumo de alimento em relação ao grupo NP/HL. Os grupos NP/HL e HP/HL apresentaram maior acúmulo de gordura 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.

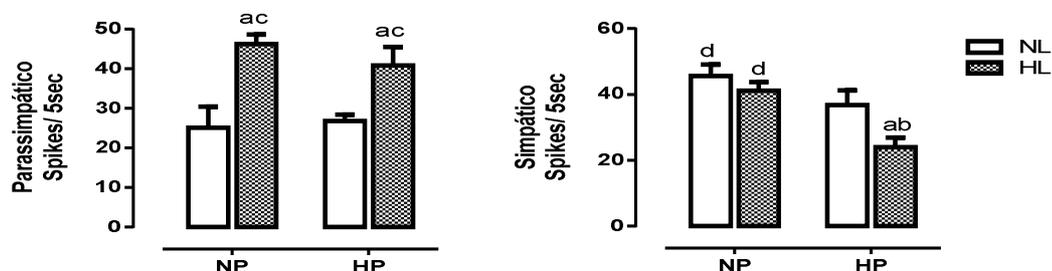
A Figura 1 apresenta a atividade do sistema nervoso autonômico na prole aos 90 dias de vida e observa-se que a atividade do sistema nervoso parassimpático dos grupos que consumiram dieta HL está significativamente elevada em relação aos grupos de dieta NL, entretanto a atividade do sistema nervoso simpático no grupo HP/HL mostra-se significativamente diminuída em relação aos outros grupos. Atenuação dos processos catabólicos e aumento dos efeitos anabólicos sobre o metabolismo podem ser resultado do desbalanço no SNA nos animais HP/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 <sup>bd</sup>  | 418,18±10,70 <sup>acd</sup> | 334,7±5,50 <sup>bd</sup>   | 453,5±9,77 <sup>abc</sup>  |
| Ingestão alimentar (g/100g bw) AUC  | 45,4±0,98 <sup>bd</sup>    | 23,64±0,99 <sup>acd</sup>   | 43,4±1,24 <sup>bd</sup>    | 30,45±1,40 <sup>abc</sup>  |
| Gordura retroperitoneal (g/100g PC) | 1,236±0,095 <sup>bd</sup>  | 2,53±0,108 <sup>acd</sup>   | 1,391±0,105 <sup>bd</sup>  | 3,18±0,138 <sup>abc</sup>  |
| Glicemia de jejum (mg/dL)           | 94,25±3,27 <sup>bd</sup>   | 108±1,96 <sup>acd</sup>     | 96,67±2,52 <sup>bd</sup>   | 121,56±2,70 <sup>abc</sup> |
| Insulinemia de jejum (ng/dL)        | 0,284±0,0287 <sup>bd</sup> | 0,694±0,0751 <sup>ac</sup>  | 0,268±0,0428 <sup>bd</sup> | 0,552±0,0617 <sup>ac</sup> |

**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. Letras diferentes indicam diferença significativa. \*\*\*\*  $p < 0.0001$  por t de student.





**Figura 1 - Atividade do Sistema Nervoso Autônomo na prole de 90 dias.** As letras diferentes 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

Disfunções metabólicas induzidas por uma dieta hiperlipídica foram exacerbadas em animais que sofreram uma restrição de crescimento na vida uterina e podem estar associadas às alterações no SNA. Os resultados reforçam a teoria da programação fetal, em que um fenômeno no ambiente intrauterino pode ter sequelas significativas na saúde a longo prazo na prole.

## Agradecimentos

PIBIC/CNPq-Fundação Araucária-UEM

## Referências

BARKER, D. J. "The developmental origins of chronic adult disease." **Acta Paediatr Suppl**, v. 93, n. 446, p. 26-33, 2004.

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.

POPKIN, B. M., L. S. ADAIR e S. W. NG. "Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries." **Nutr Rev**, v. 70, n. 1, p. 3-21, 2012.

KIND, K. L., P. M. CLIFTON, P. A. GRANT, P. C. OWENS, A. SOHLSTROM, C. T. ROBERTS, J. S. ROBINSON AND J. A. OWENS. "Effect of maternal feed restriction during pregnancy on glucose tolerance in the adult guinea pig." **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 284, n. 1, p.140-152, 2003.

