

EFEITOS DA REDUÇÃO DE NINHADA E DA RESTRIÇÃO CALÓRICA SOBRE O METABOLISMO EM RATOS WISTAR – ESTUDOS IN VIVO E EM HEPATÓCITOS ISOLADOS

Gabriel Henrique de Paula Cruz (PIC/UEM), Vilma Aparecida Ferreira de Godoi (Co-orientadora), Maria Montserrat Diaz Pedrosa (Orientadora), e-mail: mmontserratpedrosa@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Departamento de Ciências Fisiológicas (DFS)

Fisiologia – Fisiologia de Órgãos e Sistemas

Palavras-chave: ninhada reduzida, glicose, metabolismo hepático

Resumo:

O ambiente nutricional pós-natal pode contribuir significativamente para a obesidade, sendo que as alterações metabólicas decorrentes podem surgir em idades mais avançadas. A restrição calórica moderada é uma profilaxia contra os distúrbios metabólicos e cardiovasculares da obesidade. Foi analisado o metabolismo glicêmico sistêmico e em hepatócitos isolados de animais de ninhadas reduzidas, aos 150 dias de idade, sob diferentes condições alimentares. A restrição calórica modifica o metabolismo de glicose em hepatócitos isolados, não tendo relação com o tamanho da ninhada, e sim com a condição nutricional prevalente, e portanto não deve ser resultado de programação metabólica dos hepatócitos pela nutrição pós-natal.

Introdução:

Em ratos, a redução do tamanho da ninhada é um modelo clássico de indução de sobrepeso/obesidade e de adiposidade aumentada, que se baseia na modificação do ambiente nutricional pós-natal (i.e. alteração do número de filhotes por matriz durante o período de lactação) como forma de “programar” os controles centrais de apetite e balanço energético, resultando no fenótipo obeso do animal adulto. A restrição calórica, em níveis controlados e moderados, tem sido defendida como uma excelente profilaxia contra distúrbios metabólicos e cardiovasculares causados pelo excesso de peso (BRANQUINHO et al., 2017a).

As mudanças ocasionadas pela redução da ninhada durante a lactação e/ou pela restrição calórica pós-lactação, bem como os efeitos diretos dessas intervenções, causam alterações no padrão biométrico e adiposo e podem redirecionar o metabolismo sistêmico e hepático da glicose. Dados anteriores de nosso laboratório mostraram mudanças

pontuais nesses aspectos quando a restrição calórica foi imposta logo após o desmame, isto é, durante o período de maior crescimento corporal (BRANQUINHO et al., 2017a,b).

Este trabalho avaliou os efeitos da restrição calórica de 30% introduzida após a fase de maior crescimento corporal em ratos Wistar de ninhadas reduzidas.

Materiais e métodos:

Ratos Wistar foram criados em ninhadas de 9 filhotes (G9), e ninhadas de 3 filhotes: com alimento livre (G3L) ou com restrição calórica de 30% dos 60 aos 150 dias (G3R). Por volta dos 150 dias de idade, após jejum noturno (14h), os ratos foram submetidos a teste de tolerância à glicose intravenosa (ivGTT) e hipoglicemia induzida por insulina (HII) e os hepatócitos foram isolados e incubados com glicerol, lactato, alanina ou glutamina (5 mM) ou na ausência destes (basal). Os dados foram mostrados como média±desvio padrão de 5-8 experimentos, em $\mu\text{mol}\cdot 10^6 \text{ cels}^{-1}\cdot \text{hora}^{-1}$, e analisados por one-way ANOVA ao nível de significância de 5%.

Resultados e Discussão:

A concentração sanguínea de glicose em jejum (em mg/dL) não foi diferente entre os grupos (G9 $86,00 \pm 5,86$; G3L $84,57 \pm 4,27$; G3R $84,33 \pm 5,08$; $p>0,05$). Os resultados da AUC do ivGTT não diferiram estatisticamente entre si (G9 $2143 \pm 235,3$; G3L $2409 \pm 690,5$; G3R $2380 \pm 325,4$; $p>0,05$).

Durante o HII (Figura 1), após a injeção da insulina (0 – 30 min), a glicemia do G3R continuou alta quando comparada a G9 (38% maior quando $t = 30\text{min}$, $p<0,05$). Ademais, o decaimento da glicose do G3R foi menos acentuado quando comparado a G3L ($p<0,05$), que não se diferenciou do G9 até este tempo ($p>0,05$). Esta queda retardada da glicemia do G3R pode ser resultado de uma possível resistência a ação da insulina. Após a dissipação da insulina (60 – 300 min), o grupo G3R teve um retardo na recuperação glicêmica quando contraposto ao grupo G9 (29,5% menor quando $t = 120\text{min}$). Aos 300 min, nenhum grupo reestabeleceu a glicemia inicial. Esses dados indicam que a homeostase glicêmica mostrou ser responsiva, até certo ponto, ao quadro nutricional imediato (isto é, na restrição calórica), e não à condição nutricional na lactação.

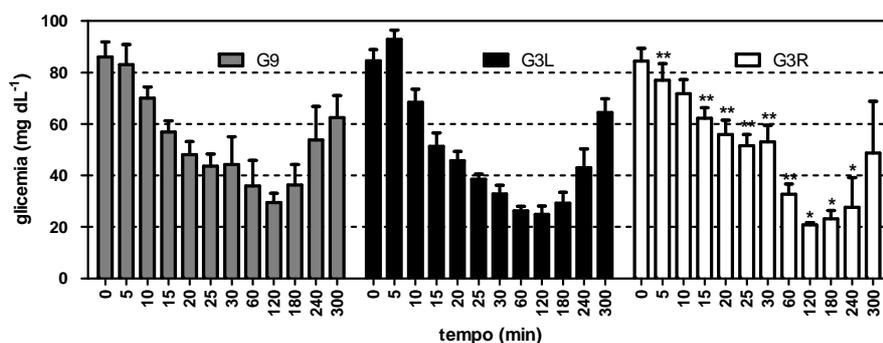


Figura 1 – Hipoglicemia Induzida por Insulina (HII) dos grupos G9, G3L e G3R. * $p < 0,05$ em relação ao G9 e ** $p < 0,05$ em relação a G3L. Os grupos experimentais estão descritos na metodologia.

A Tabela 1 mostra a produção de glicose, amônia e ureia pelos hepatócitos isolados. Não houve diferença significativa na produção basal de glicose entre os grupos ($p > 0,05$). Embora a produção de glicose tenha sido maior que a basal na presença de substratos gliconeogênicos, foi menor no grupo G3R do que nos grupos G3L e G3R ($p < 0,05$ para glicerol, lactato e alanina).

A produção de amônia (basal ou com alanina ou glutamina) não foi diferente entre os grupos ($p > 0,05$). A produção de ureia basal, por sua vez, foi 77% maior no grupo G3L do que no G3R ($p < 0,05$); não houve diferença na produção de ureia com a presença dos substratos entre os grupos.

Tabela 1 – Produção de glicose, amônia e ureia com diferentes substratos gliconeogênicos em hepatócitos isolados dos grupos G9, G3L e G3R. Os grupos experimentais estão descritos na metodologia.

PRODUÇÃO ($\mu\text{mol} \cdot 10^6 \text{ cels}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)		GRUPOS		
		G9	G3L	G3R
Glicose	Basal	0,248 \pm 0,116	0,340 \pm 0,187	0,549 \pm 0,241
	Glicerol	0,703 \pm 0,281	0,824 \pm 0,433	0,101 \pm 0,037 ^{A,B}
	Lactato	1,004 \pm 0,314	0,762 \pm 0,349	0,112 \pm 0,030 ^A
	Alanina	0,766 \pm 0,255	0,631 \pm 0,322	0,213 \pm 0,080 ^A
	Glutamina	0,424 \pm 0,198	0,302 \pm 0,169	0,165 \pm 0,100
Amônia	Basal	0,067 \pm 0,013	0,094 \pm 0,027	0,075 \pm 0,023
	Alanina	0,249 \pm 0,133	0,261 \pm 0,096	0,255 \pm 0,085
	Glutamina	0,106 \pm 0,020	0,848 \pm 0,231	0,143 \pm 0,037
Ureia	Basal	0,232 \pm 0,018	0,480 \pm 0,227	0,110 \pm 0,061 ^B
	Alanina	0,444 \pm 0,127	0,819 \pm 0,302	0,342 \pm 0,141
	Glutamina	0,426 \pm 0,067	0,848 \pm 0,241	0,378 \pm 0,206

A = $p < 0,05$ em relação ao G9 e B = $p < 0,05$ em relação a G3L. Os dados são apresentados como média \pm SD.

Conclusões: A restrição calórica modifica o metabolismo de glicose avaliado em hepatócitos isolados, não tendo relação com o tamanho da ninhada, e sim com a condição nutricional prevalente, e portanto não devem ser resultado de programação metabólica do fígado pela nutrição pós-natal.

Agradecimentos: Aos membros do Laboratório de Fisiologia da UEM pelo apoio durante a execução do trabalho, à FADEC pelo suporte financeiro, e em especial à Prof^a Dr^a Maria Montserrat Diaz Pedrosa, pela inspiração, compreensão e incentivo à pesquisa.

Referências

BRANQUINHO, N. T. D.; CRUZ, G. H. P.; SILVERIO, A. C.; CREPALDI, L. D.; YAMADA, L. A.; MARIANO, I. R., GODOI, V. A. F.; PEDROSA, M. M. D. Rat hepatocyte glucose metabolism is affected by caloric restriction but not by litter size reduction. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 5, p. 408-415, 2017a.

BRANQUINHO, N. T. D.; CRUZ, G. H. P.; BORRASCA, C. L.; ALVES, L. P. S.; GOMES, C. R. G.; GODOI, V. A. F.; PEDROSA, M. M. D. Early-onset obesity and food restriction alter hepatocyte metabolism in adult Wistar rats. **Archives of physiology and biochemistry**, v. 2017, p. 1-9, 2017b.