

TRATAMENTO COM ANTICOLINÉRGICO, BUSCOPAN, NO INÍCIO DA VIDA ALTERA A ATIVIDADE DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E ATENUA O DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE EM RATOS ADULTOS SUBMETIDOS À DIETA HIPERCALÓRICA

Giovanna Karla Miranda Reis (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: pcfmathias@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Ciências Biológicas, Fisiologia endócrina

Palavras-chave: insulina, buscopan, sistema nervoso autônomo

Resumo

Altas concentrações de insulina no início da vida parecem desregular o desenvolvimento normal das vias hipotalâmicas relacionadas ao metabolismo, levando ao desenvolvimento de doenças metabólicas numa fase tardia da vida. Considerando a importância da insulina e dos receptores muscarínicos na regulação de várias funções fisiológicas, o objetivo desse estudo foi investigar o papel dos receptores muscarínicos nas ilhotas de ratos machos tratados com antagonista muscarínico na lactação (butilbrometo de escopolamina) e submetidos a uma dieta hiperlipídica na vida adulta. Para isso, durante os 12 primeiros dias de vida, o grupo tratado (T) recebeu injeção i.p de buscopan enquanto o grupo controle (C) recebeu solução salina 0,9%. Dos 60 aos 90 dias de vida os animais de ambos os grupos receberam a dieta hiperlipídica (HL) ou dieta normolipídica (NL). Os animais controles que receberam dieta HL apresentaram elevado peso corporal, estoques de gordura e elevada atividade parassimpática. Curiosamente, os animais T-HL apresentaram menores estoques de gordura, menor peso corporal e menor atividade parassimpática na vida adulta em relação ao grupo C-HL. Portanto, o tratamento com buscopan durante a lactação bloqueia o desenvolvimento de disfunções metabólicas induzida pela dieta hiperlipídica na vida adulta.

Introdução

A obesidade se tornou ao longo do tempo um problema mundial de saúde pública. Dentre as principais causas para essa doença cita-se: ingestão calórica em excesso, inatividade física e fatores genéticos e socioeconômicos. O conceito DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) por meio de estudos clínicos e experimentais sugere uma forte

associação entre insultos ocorridos na vida fetal ou nas fases iniciais da vida e o surgimento de doenças crônicas na vida adulta (BARKER, 2004).

A hiperinsulinemia no início da vida vem sendo associada a um fenótipo obeso na vida adulta, acompanhado de suas consequências metabólicas. De maneira contrária, a hipoinsulinemia na fase perinatal está relacionada a um fenótipo magro na vida adulta (DORNER, PLAGEMANN, 1994). Nesses dois fenótipos, a atividade colinérgica parece ter um papel fundamental (MALTA et al, 2016).

O objetivo deste trabalho foi investigar se o tratamento, a curto prazo durante a lactação, com uma droga antagonista colinérgica, o butilbrometo de escopolamina, poderia impedir o desenvolvimento da obesidade e suas consequências induzidas por dieta rica em gordura na vida adulta.

Materiais e métodos

Durante a lactação os animais foram divididos em 2 grupos experimentais (n=8 filhotes/ninhada): animais que receberam injeção intraperitoneal de buscopan na dose de 0,5 mg/Kg de peso corporal, o grupo tratado (T) e os animais do grupo controle (C) que receberam solução salina 0,9% no mesmo volume durante os 12 primeiros dias de vida. Aos 21 dias os filhotes foram desmamados. Dos 60 aos 90 dias de idade, a prole recebeu dieta normolipídica (NL; 4.5% de gordura; Nuvital[®]; Curitiba/PR, Brasil) ou dieta hiperlipídica (HL; 35% de gordura). Durante todo o período experimental os animais foram mantidos sob temperatura (22 ± 24 °C) e fotoperíodo (7:00 às 19:00, ciclo claro) controlados.

Aos 91 dias, os animais foram pesados, anestesiados e submetidos ao registro elétrico dos nervos vago e esplâncnico e posterior retirada dos principais estoques de gorduras.

Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média e analisados através de ANOVA de duas vias com pós teste de Tukey, com intervalo de confiança de 95%. O programa utilizado foi GraphPad Prism, versão 6.01.

Resultados e Discussão

A figura 1A mostra que o consumo de dieta hiperlipídica provocou no grupo C-HL um aumento de 48% e 66% nos estoques de gordura mesentérica e retroperitoneal respectivamente comparado ao C-NL ($P < 0.0001$). Os animais tratados com buscopan (T-NL) apresentam menores estoques de gordura, aproximadamente 30% a menos em relação ao grupo C-NL. O grupo T-HL apresentou uma redução de 19% e 16% nas gorduras mesentérica e retroperitoneal comparado com o grupo C-HL ($P < 0.01$).

A figura 2 apresenta a atividade elétrica dos nervos do sistema nervoso autônomo parassimpático e simpático. O grupo C-HL apresentou um aumento de 73% ($P < 0.01$) na atividade elétrica do nervo vago, quando comparado ao grupo C-NL. O grupo T-NL não apresentou diferença significativa comparado ao C-NL (Figura 2A). O grupo tratado com buscopan que recebeu dieta hiperlipídica na vida adulta apresentou a atividade elétrica

do nervo vago diminuída em 32% ($P < 0.05$) em relação ao C-HL. Não houve diferença significativa na atividade simpática entre os grupos, no entanto observa-se interação entre os efeitos do tratamento com buscopan e dieta HL ($P_{\text{interação}} < 0.05$).

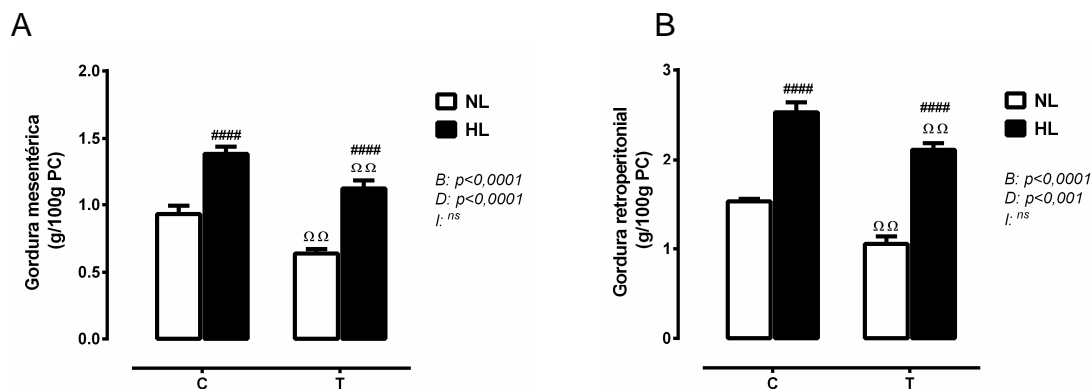


Figura 1 – Estoques de gordura mesentérica (A) e retroperitoneal (B). Os dados foram expressos como média \pm erro padrão da média ($n = 15$ animais por grupo). ANOVA de duas vias, considerando os fatores: (B) Tratamento com Buscopan, (D) dieta e (I) interação entre os fatores B e D. Ω $P < 0.01$ para análise entre os grupos C vs T nas mesmas condições e $#### P < 0.0001$ para análise entre NL vs HL nas mesmas condições analisados pelo pós-teste de Tukey. C: grupo controle, T: grupo tratado NL: ração normolipídica, HL ração hiperlipídica. ns: resultado não significativo.

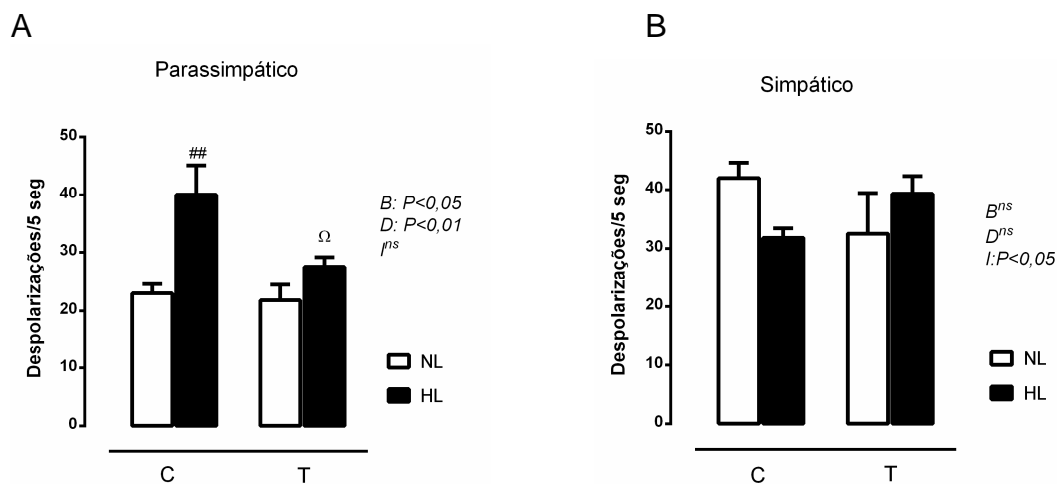


Figura 2 – Atividade elétrica dos nervos vago (A) e esplâncnico (B). Valores expressos como média \pm EPM de 12 a 15 ratos de três ninhadas diferentes. Dados foram submetidos à análise de variância ANOVA de duas vias considerando os fatores: (B) tratamento com Buscopan, (D) dieta e (I) interação entre os fatores B e D. $\Omega P < 0,05$ para análise entre os grupos C vs T nas mesmas condições e $## P < 0,01$ para análise entre NL vs HL nas mesmas condições analisados pelo pós-teste de Tukey. C: grupo controle, T: grupo tratado, NL: ração normolipídica, HL: ração hiperlipídica. ns: resultado não significativo.

A dieta hiperlipídica na vida adulta provocou obesidade, disfunções metabólicas e alta atividade parassimpática, como previamente demonstrado (BARELLA et al, 2012). No entanto, os animais que receberam o tratamento com buscopan na lactação e posteriormente foram submetidos à dieta HL apresentaram resistência ao acúmulo exacerbado de tecido adiposo branco, além de apresentarem baixa atividade parassimpática, protegendo-o da obesidade e comorbidades associadas.

Conclusões

Concluimos que o tratamento com um antagonista colinérgico durante a lactação protege os animais do desenvolvimento de obesidade e suas disfunções metabólicas na vida adulta, induzidas por dieta hiperlipídica.

Agradecimentos

CNPq e Fundação Araucária – UEM.

Referências

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

DORNER, G., PLAGEMANN, A. Perinatal hyperinsulinism as possible predisposing factor for diabetes mellitus, obesity and enhanced cardiovascular risk in later life. **Horm Metab Res**, v. 26, p. 213-221, 1994.

MALTA, A. et al. Neonatal treatment with scopolamine butylbromide prevents metabolic dysfunction in male rats. **Sci Rep**, v. 6, p. 30745, 2016.

BARELLA, LF et al. Early exposure to a high-fat diet has more drastic consequences on metabolism compared with exposure during adulthood in rats. **Horm Metab Res**, v. 44, p. 458-464, 2012.