

REDUÇÃO DA INSULINEMIA DURANTE A LACTAÇÃO EM RATOS WISTAR PROGRAMA UM FENÓTIPO MAGRO PARA A VIDA ADULTA

Monique Suellen da Silva Marcon (PIBIC-AF-IS/CNPq/FA/UEM), Paulo Cesar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: monique-marcon@outlook.com

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

Área e subárea do conhecimento: Ciências Biológicas/ Fisiologia geral

Palavras-chave: Insulina, Buscopan, Programação metabólica

Resumo:

A insulina é um importante hormônio que participa do desenvolvimento do cérebro e atua em vias centrais e periféricas responsáveis pela homeostase da glicose e ingestão alimentar. Em concentrações não fisiológicas no período do desenvolvimento, podem levar a má organização e mau funcionamento permanente do sistema neuroendócrino ao longo da vida, o que pode ocasionar obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2. Neste trabalho avaliaram-se os efeitos tardios de diferentes níveis de insulina em ratos Wistar machos durante a lactação através do tratamento com salina (C), insulina exógena (I), butilbrometo de escopolamina (B) e a associação das duas drogas (IB) durante os 12 primeiros dias de vida. Foram avaliados peso corporal, a ingestão alimentar e estoques de gordura mesentérica. Concluiu-se que ratos tratados com insulina durante a lactação tem suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento de obesidade, por outro lado um fenótipo magro pode estar relacionado com baixos níveis de insulina no início da vida.

Introdução

As origens de doenças não comunicáveis, como as cardiometabólicas, podem estar associadas a insultos hormonais durante o início da vida, gestação, lactação ou adolescência, conhecidos como “janela de programação”. Diferente dos primatas, os quais apresentam no final da gravidez o ápice do desenvolvimento neural, os roedores são marcados no início da lactação. Foi observado que elevado níveis de insulina durante a lactação induzida pela superalimentação neonatal em ratos levava ao desenvolvimento de obesidade (PLAGEMANN, *et al.*, 2000). Igualmente, injeções de insulina em filhotes lactentes induziu obesidade em ratos adultos (HARDER, *et al.*, 1999). Por outro lado, a inibição da secreção de insulina, usando um bloqueador muscarínico, o butilbrometo de escopolamina, durante os primeiros dias de lactação é capaz de programar os filhotes de ratos Wistar para um fenótipo magro. Dessa forma levantamos a hipótese de

que a programação de um fenótipo magro ou gordo envolve a alteração dos níveis de insulina nos primeiros dias da lactação.

Materiais e métodos

Após o nascimento, os filhotes serão divididos em 4 grupos experimentais: Animais que receberam injeções de intraperitoneal (i.p.) de solução butilbrometo de escopolamina, na dose de 0,5 mg/Kg de p.c (B); animais que receberam injeções intraperitoneal (i.p.) com insulina exógena de longa ação na dose de 0,3 UI no 8º e 9º dias de vida e 0,1 UI no 10º e 11º dia de vida, (I); animais que receberam injeções i.p. de insulina e butilbrometo de escopolamina concomitantemente nas mesmas doses acima descrito (IB) e os animais controles (grupo controle; C), que receberam injeções i.p. de solução salina 0,9% durante os 12 primeiros dias de vida. Os animais foram mantidos sob condições controladas de luz e temperatura. Aos 21 dias de vida, o peso e a morfometria corporal foram avaliados. Aos 90 dias de vida o peso corporal, o consumo alimentar e tecido adiposo mesentérico foram avaliados. Os resultados foram apresentados como média $\pm$ erro padrão da média, avaliados pelo teste estatístico ANOVA one-way, com nível de significância de $P < 0,05$. Programa GraphPad Prism.

Resultados e Discussão

Elevados níveis de insulina estão associados com a obesidade, e inversamente dietas e manipulação farmacológica que reduz os níveis de insulina, tem demonstrado causar um fenótipo magro (HARDER *et al.*, 1999). A insulina modula vias bioquímicas que controlam a lipólise, a lipogênese e a saciedade entre outros (TEMPLEMAN, *et al.*, 2017). Além da glicose e outras moléculas sua secreção é modulada pela ligação da acetilcolina em receptores muscarínicos presentes nas células beta-pancreáticas. Principalmente o receptor muscarínico do subtipo M3 que potencializa a secreção de insulina.

Como mostra a figura 1 os animais do grupo I apresentaram maior peso corporal (+15,75%) aos 21 dias comparados ao grupo C. Não houve diferença entre os grupos I vs. B vs. IB neste mesmo parâmetro. No entanto, o peso corporal do grupo IB foi maior (+ 16,20%) comparado ao grupo C. Apesar de não ser observada diferença no diâmetro do abdome, o grupo I apresentou aumento de 17,78% comparado com o C e aumento de 11,76% comparado ao grupo IB. O grupo B apresentou menor diâmetro (- 15,27%) do abdome em relação ao grupo I. Não se constatou diferença entre os grupos C vs B vs IB. Na análise morfométrica da cabeça observou-se nenhuma diferença entre os grupos. Em relação ao comprimento naso-anal não se observou diferença do grupo I em relação aos outros grupos, porem o grupo B apresentou menor comprimento (- 5,12%) em relação ao grupo C e menor comprimento (- 6,12%) em relação ao grupo IB. Não se observou diferenças entre os outros grupos. A figura 2 apresenta o peso corporal aos 90 dias, o grupo I e B exibiram maior peso corporal de 15,61 % e 11,76%

respectivamente, em relação ao grupo C. O grupo IB exibiu menor peso corporal de 12,22% e 9.20% comparado aos grupos I e B respectivamente. Na figura 2 o grupo I apresentou maior peso de gordura mesentérica (+24,32%) em relação ao grupo controle, no entanto não foi estatisticamente diferente. Os grupos B e IB apresentaram menores estoques de gordura mesentérica de 35,86% e 31,52% respectivamente comparados ao grupo I. Em relação ao consumo alimentar não se observou diferença entre os grupos (figura 3).

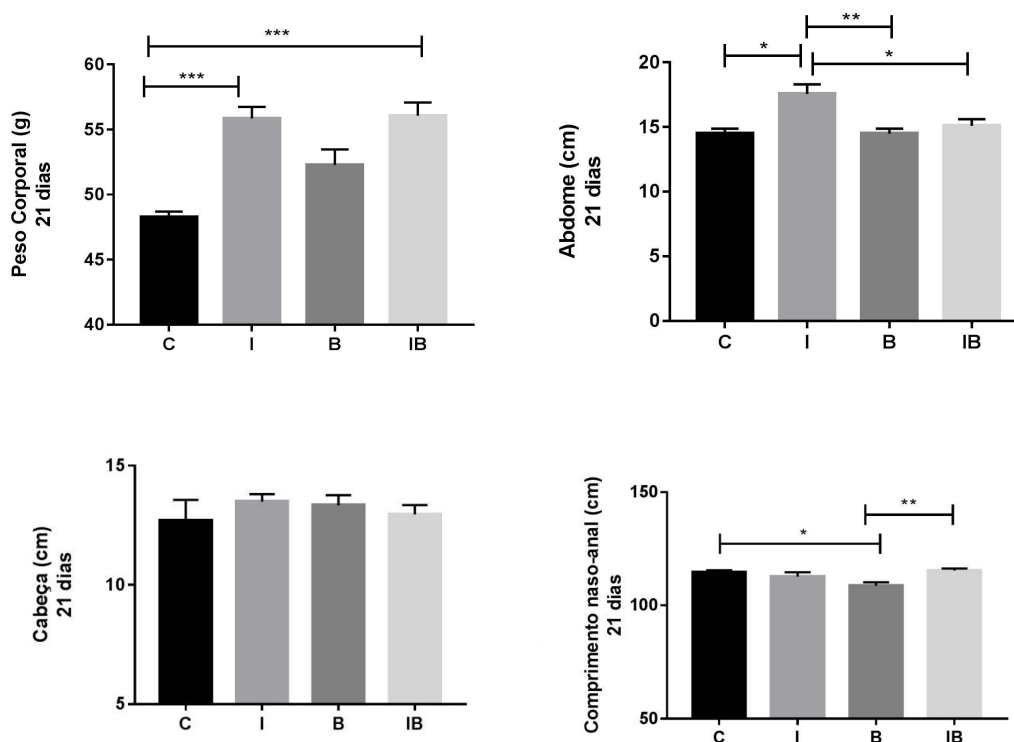


Figura 1- Peso e morfometria corporal aos 21 dias de vida. Peso Corporal aos 21 Dias (A), Diâmetro do Abdome (B), Diâmetro da Cabeça (C), Comprimento Naso-anal (D). Os dados são representados como médias $\pm$ epm de 4 – 10 animais. * $P < 0.05$ por ANOVA one-way. C: Controle; I: Insulina; B: Butilbrometo de escopolamina; IB: Insulina-Butilbrometo de escopolamina.

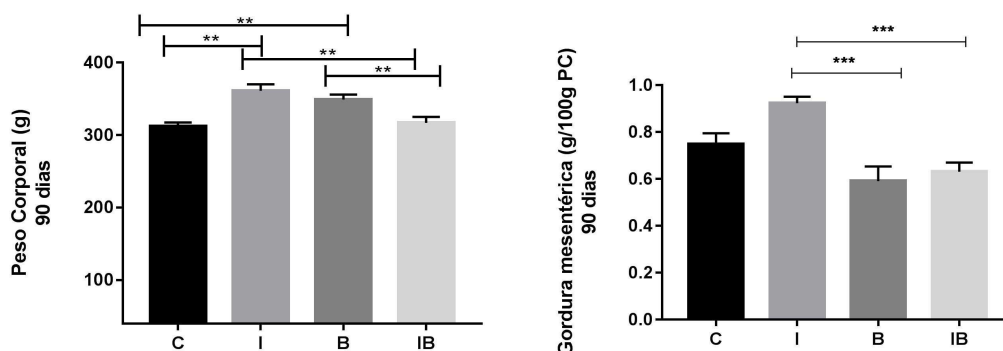


Figura 2 – Peso corporal final, Gordura Mesentérica aos 90 dias de vida. Os dados são representados como médias $\pm$ epm de 4 – 10 animais. * $p < 0.05$ por one-way ANOVA. C: Controle; I: Insulina; B: Butilbrometo de escopolamina; IB: Insulina-Butilbrometo de escopolamina.

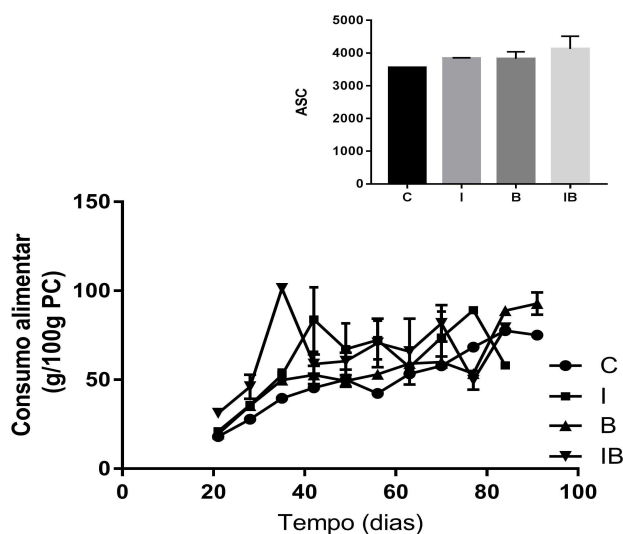


Figura 3 – Consumo alimentar dos 21 aos 90 dias de vida.

Os dados são representados como médias $\pm$ epm de 4 – 10 animais. * $p < 0.05$ por one-way ANOVA. C: Controle; I: Insulina; B: Butilbrometo de escopolamina; IB: Insulina-Butilbrometo de escopolamina.

Conclusões

Conclui-se que ratos tratados com insulina durante a lactação aumenta a suscetibilidade ao desenvolvimento de obesidade. Por outro lado, um fenótipo magro na vida adulta pode estar relacionado com baixos níveis de insulina no início da vida.

Agradecimentos

PIBIC-AF-IS/CNPq/FA/UEM

Referências

HARDER, T. et al. Overweight and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats. **Endocr Regul**, v. 33, n. 1, p. 25-31, 1999.

PLAGEMANN, A. et al. Hypothalamic neuropeptide Y levels in weaning offspring of low-protein malnourished mother rats. **Neuropeptides**, v. 34, n. 1, p. 1-6, 2000.

TEMPLEMAN, Nicole M. et al. A causal role for hyperinsulinemia in obesity. **Journal of Endocrinology**, p. JOE-16-0449, 2017.