

EFEITO DE UMA DIETA MATERNA HIPERLIPÍDICA ADMINISTRADA EM DIFERENTES ESTÁGIOS DA LACTAÇÃO SOBRE O METABOLISMO DA PROLE MACHO ADULTA.

Maryana Debossan Fernandes¹, Marcos Vinícios Martins¹, Leticia Ferreira Barbosa¹,
Scarlett Rodrigues Raposo¹, Maria Natalia Chimirri Peres¹, Rafael Pereira Lopes¹,
Paulo Cezar de Freitas Mathias¹. pmathias@uem.br

¹Universidade Estadual de Maringá, Lex DOHaD

Fisiologia/ Fisiologia endócrina

Palavras-chave: Programação metabólica, DOHaD, amamentação.

RESUMO

A nutrição materna durante a lactação afeta o metabolismo da prole ao longo da vida. Especialmente dietas ricas em calorias durante essa fase predispõe o neonato para a obesidade e disfunções metabólicas. Cada estágio (início, meio e fim) da lactação é um período crítico durante o qual os insultos nutricionais e ambientais maternos afetam a composição do leite e, portanto, a diferenciação estrutural, e função de órgãos e sistemas os quais podem ter efeitos negativos no desenvolvimento do filhote. Nesse sentido, a fim de entender as contribuições de cada período específico da lactação para a programação metabólica, investigou-se os efeitos de uma dieta hiperlipídica (HFD) materna durante os diferentes estágios da lactação sobre o metabolismo da prole adulta. Ratas lactantes foram alimentadas com dieta padrão (C) durante a lactação ou dieta HFD somente durante a primeira semana (grupo HF₁₋₇), segunda semana (grupo HF₇₋₁₄), terceira semana (grupo HF₁₄₋₂₁) ou toda a lactação (grupo HF₁₋₂₁). Análises biométricas e metabólicas das mães e dos filhotes machos foram avaliados.

INTRODUÇÃO

A lactação é um período crítico do desenvolvimento no qual a exposição ambiental e nutricional impacta a saúde da criança a longo prazo. Mais especificamente, a nutrição materna pode afetar a estrutura e a função de órgãos e sistemas do lactante, que são extremamente sensíveis durante essa fase. Essas alterações ocorridas na lactação podem então se manifestar ao longo da vida como obesidade, resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes. Este contexto é reforçado pelo conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e Doença (DOHaD), que demonstra através de estudos epidemiológicos e experimentais a relação entre eventos estressores durante os períodos de pré-concepção, gestação, lactação, infância ou adolescência e a susceptibilidade a doenças na vida adulta, essa relação é conhecida como programação metabólica (*metabolic programming*). (GUADALUPE, 2020). Estudos experimentais com roedores oferecem oportunidades para explorar os mecanismos e entender a fisiologia humana. No entanto, é importante considerar as diferenças de desenvolvimento e maturação de órgãos entre as espécies altriciais (roedores) e procociais (humanos). Dessa forma, considera-se que o período uterino é inegavelmente crítico para o desenvolvimento de órgãos e sistemas em várias espécies. No entanto, a lactação tem uma contribuição independente e significativa para o processo final de proliferação, diferenciação e maturação de muitos órgãos. (MELLO, 2018).

Em ratos, o período da lactação pode ser dividido em início (0-7 dias), meio (7-14 dias) e o fim (14-21 dias) apresentando diferentes estágios de desenvolvimento. Por exemplo, durante a primeira semana, ocorre uma redução do crescimento e proliferação de células endócrinas e exócrinas nas ilhotas pancreáticas no filhote. A massa de células β e a secreção de insulina se adaptam à composição da dieta materna e aos padrões de alimentação da mãe. Muitos metabólitos-chaves para a maturação do cérebro que não são metabolizados pelos filhotes, são provenientes do leite materno. Além disso, ocorre a maturação de oligodentrócitos e da barreira hematoencefálica. O núcleo arqueado, importante região do hipotálamo que regula a ingestão alimentar e o peso corporal, não está completamente maduro ao nascimento e suas projeções para outros núcleos que participam da homeostase energética se desenvolvem principalmente na segunda semana de lactação (7-14 dias). (GUADALUPE, 2020).

A segunda semana é considerada o período de produção máxima de leite. Além disso, a taxa de neogênese das ilhotas pancreáticas é maior do que a taxa de crescimento, e os níveis de hormônios pancreáticos, como a insulina, aumentam entre os dias 7-21. O aumento nos níveis plasmáticos do hormônio leptina também é observado entre os dias 7 e 10 e está envolvido com a maturação das vias hipotalâmicas envolvidas na homeostase energética. Nos primeiros 14 dias da lactação, o tecido adiposo se desenvolve. A última semana (14-21) é marcada pela redução na produção de leite. A proliferação de células β -pancreáticas é gradualmente reduzida e o pâncreas se torna totalmente desenvolvido. (GUADALUPE, 2020).

Dessa forma, a adequada nutrição materna durante a amamentação se torna essencial para o desenvolvimento saudável do neonato, enquanto que a má nutrição além de afetar a composição do leite, pode programar para a obesidade e doenças cardiometabólicas a longo prazo. No entanto, grande parte dos estudos sobre a programação metabólica focaliza nos efeitos sobre a prole de uma desnutrição materna e esses efeitos parecem depender do tipo, duração e o período de exposição à dieta, como também o gênero. No entanto, atualmente a desnutrição materna atinge apenas uma pequena proporção da população nas sociedades ocidentais. Em geral, as dietas com altas quantidades de gordura são excessivamente consumidas. Assim, a caracterização dos efeitos do consumo excessivo de gorduras durante a lactação sobre a saúde metabólica da prole torna-se de grande interesse a fim de desenvolver intervenções para prevenir doenças no futuro (HAFNER, 2021).

O consumo materno de dietas ricas em gorduras (*high fat diet*, HFD) ao longo de toda a lactação causa efeitos a longo prazo no metabolismo e no fenótipo da prole. Esses animais apresentam maior adiposidade e massa corporal e alterações na homeostase glicêmica e no perfil lipídico. Além disso, sabe-se que a dieta materna com HFD também afeta a composição do leite. Contudo, os efeitos de uma dieta materna HF na composição do leite e sobre o metabolismo da prole também parece depender da fonte de gordura e do período de exposição. Por exemplo, a suplementação materna desde o final da gravidez até a lactação com diferentes fontes de gordura e rica em diferentes tipos de ácidos graxos, como azeite, margarina e manteiga, resulta em diferente composição de ácidos graxos no leite materno e provoca diferentes efeitos no metabolismo da prole. Portanto, a exposição precoce ao excesso de gordura, especialmente durante a lactação (períodos de maior adaptabilidade e vulnerabilidade a fatores externos), pode ter efeitos negativos na saúde metabólica posterior da prole. No entanto, quantidade de

gordura, a duração da exposição à dieta e o tipo de gordura ingerida nesse período pode ser determinante. (POMAR, 2017).

Nesse sentido, a fim de entender as contribuições de cada período específico da lactação para a programação metabólica, este estudo irá investigar os efeitos de uma dieta HFD materna durante os diferentes estágios da lactação sobre o metabolismo da prole macho adulta. Considerando os níveis crescentes de obesidade em todo o mundo, entender como as condições nutricionais no início da vida afetam o fenótipo e metabolismo da prole e o subsequente desenvolvimento da obesidade é de absoluta importância.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse projeto utilizamos ratos *Wistar (Rattus norvegicus)*, que foram produzidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Todos os protocolos experimentais seguiram a legislação do Conselho Nacional de Controle de Experimental Animal – CONCEA e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Animais em Experimentação da UEM, protocolo nº 7284061222.

As ratas prenhas (n= 3/grupo), vindas do biotério central, foram colocadas em caixas individuais. No dia do nascimento (dia 1) as fêmeas foram divididas em cinco grupos experimentais de acordo com a dieta que foi consumida durante a lactação. As fêmeas do grupo controle (C) receberam dieta padrão (4,5% de gordura; 3,5 kcal/g) durante toda a lactação, enquanto que os outros grupos de fêmeas receberam dieta HF (35% de banho de porco; 5,817 kcal/g) somente durante a primeira semana da lactação (HF₁₋₇) ou durante a segunda semana (HF₇₋₁₄), somente na terceira semana (HF₁₄₋₂₁) e/ou durante toda a lactação (HF₁₋₂₁). No dia 1 pós-natal, as ninhadas foram padronizadas para 8 filhotes por lactante. Os filhotes permaneceram com as mães até os 22 dias de vida para então serem desmamados e alocados em grupos de 4 filhotes machos por caixa. Após o desmame, os filhotes receberam dieta padrão durante todo o período experimental e peso corporal e gorduras foram avaliados. Aos 120 dias de vida, os parâmetros biométricos, tolerância à glicose e resistência à insulina foram avaliados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas mães, não foi observado aumento no consumo alimentar e no peso corporal dos grupos HF em relação ao grupo controle, já o fígado teve um aumento no peso do grupo HF21 em relação ao controle. Estudos anteriores de mães que ingeriram uma dieta de cafeteria ou dieta rica em açúcar durante a lactação também não mostraram aumento na ingestão e peso corporal, porém constatam aumento nos estoques de gordura gonadal (POMAR, 2017 e MELLO, 2018). Em relação à glicose, não se observou diferença na glicemia de jejum aos 21 dias de lactação (MELLO, 2018).

Nos filhotes, machos e fêmeas, houve maior ganho de peso e gordura corporal nos grupos HF7-14, HF14-21 e HF21 em relação ao grupo controle, sendo a área sob a curva (AUC) de 25,8% maior para o grupo HF21. Importante considerar que nos primeiros 14 dias da lactação, o tecido adiposo está em intenso desenvolvimento. O peso do fígado e glicemia em jejum não foram alterados nos machos, assim como em outras dietas obesogênicas ofertadas para a mãe na lactação, já nas fêmeas o peso do fígado foi maior nos grupos que receberam a

dieta apenas na primeira, segunda e terceira semana de lactação, enquanto que a glicemia em jejum não teve diferença.

Aos 120 dias a prole macho apresentou aumento no peso corporal e nas gorduras apenas no grupo HF21, e não apresentou aumento na ingestão alimentar. No fígado somente o grupo que recebeu dieta na última semana e durante toda a lactação teve um aumento no peso, mas trabalhos anteriores não viram diferença no peso do fígado. A glicose dos machos apresentou-se elevada aos 120 dias apenas no grupo HF1-7, mostrando uma alta intolerância a glicose deste grupo, já o grupo HF21 não houve intolerância a glicose, contradizendo o que é mostrado em outros trabalhos de literatura, visto que intolerância a glicose é uma característica de animais adultos submetidos a uma dieta obesogênica materna durante toda a lactação (MELLO, 2017). No entanto, uma dieta HFD 60% durante a lactação para as mães, não afetou a tolerância à glicose, nem a resistência à insulina aos 60 dias de vida.

Em relação a sensibilidade à insulina, somente o grupo HF21 apresentou resistência à insulina, considerando esse um fenótipo da supernutrição é possível constatar que a lactação é uma janela de programação, podendo levar a diferentes fenótipos na vida adulta.

CONCLUSÃO

Concluimos que a lactação é um período vulnerável durante o qual insultos transitórios podem ter efeitos duradouros, resultando em alterações na saúde da prole na vida adulta.

AGRADECIMENTOS

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Universidade Estadual de Maringá (UEM) e Laboratório Experimental de DOHaD (Lex DOHaD).

REFERÊNCIAS

GUADALUPE, LRG, *et al.* Importance of the lactation period in developmental programming in rodents. **Nutr Rev**, 78, n. Suppl 2, p. 32-47, aceito em: Dec 1 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa041>.

POMAR, C.A., *et al.* Maternal consumption of a cafeteria diet during lactation in rats leads the offspring to a thin-outside-fat-inside phenotype. **International Journal of Obesity**. aceito em: 13 February 2017. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190874/>.

MELLO RG, *et al.* Maternal diet-induced obesity during suckling period programs offspring obese phenotype and hypothalamic leptin/insulin resistance. **Journal of Nutritional Biochemistry**, aceito em: Novembro de 20218. Disponível em : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286317311075>.

HAFNER H, *et al.* Model of high-fat diet-induced obesity associated to insulin resistance and glucose intolerance. **Frontiers in Nutrition**, aceito em 15 de

Dezembro de 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000500002>.