

TRATAMENTO DE CURTO PERÍODO COM METFORMINA NA ADOLESCÊNCIA PODE ATENUAR AS DISFUNÇÕES CARDIOMETABÓLICAS EM RATOS PROGRAMADOS PELO MODELO DE SUPERNUTRIÇÃO NEONATAL.

Rafael Pereira Lopes¹ (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Scarlett Rodrigues Raposo¹, Marcos Vinícius Martins¹, Leticia Ferreira Barbosa¹, Maria Natalia Chimirri Peres¹, Kérolym Lomes da Cruz¹, Paulo Cesar de Freitas Mathias¹. pmathias@uem.br.

¹Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular Laboratório Experimental de DOHaD (LEx DOHaD), Maringá, PR.

Ciências Biológicas/ Biologia Geral.

Palavras-chave: DOHaD, Obesidade, Metformina.

RESUMO

A obesidade é um problema global de saúde pública, causado pelo excesso de gordura corporal. Existem várias causas, incluindo fatores ambientais e socioeconômicos. Além de trazer uma série de efeitos negativos a longo prazo na saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias e diabetes mielites tipo II. O conceito DOHaD (Origens desenvolvimentistas da saúde e da doença) investiga como experiências precoces podem afetar a saúde ao longo da vida. Utilizaremos o modelo SL, onde o número de filhotes é reduzido, permitindo que eles tenham uma maior disponibilidade de recursos nutricionais durante a lactação em comparação com uma ninhada completa, resultando em alterações no crescimento, podendo desencadear disfunções cardiometabólicas. Estudos têm mostrado que a metformina, quando aplicada durante um período de desenvolvimento, pode atenuar a disfunção metabólica, reduzir o peso corporal e melhorar a homeostase glicêmica em ratos programados para desenvolver obesidade no modelo redução de ninhada. Nosso objetivo é que um breve tratamento com metformina pode ajudar a mitigar a disfunção cardiometabólica em ratos adultos. Até o momento conseguimos reproduzir o modelo SL aos 21 dias, e ainda não observamos nenhum efeito de tratamento.

INTRODUÇÃO

Estamos enfrentando um problema de saúde global, que é a obesidade, causado pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e definida como um distúrbio nutricional e metabólico, pode sobrevir por fatores genéticos, emocionais e estilo de vida sedentário, sendo resultado de um desequilíbrio entre a ingestão de calorias e o gasto energético, onde o estilo de vida saudável tornou-se um desafio mundial em virtudes dos comportamentos sociais adquiridos com o tempo e de uma 'era' pós pandemia, não agravando só a economia mundial, como piorando o estilo de vida

sedentário e maus hábitos alimentares entre crianças e adolescentes (MALTA, 2020).

Existem várias causas para a obesidade, incluindo fatores ambientais e socioeconômicos, já que ela traz uma série de efeitos negativos a longo prazo na saúde, como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias e diabetes melites tipo II (JARDIM, 2016).

Existe uma área de pesquisa que investiga como as condições e exposições durante o período de desenvolvimento (gestação/lactação/adolescência) podem influenciar a saúde e o risco de doenças ao longo da vida, este conceito é conhecido como DOHaD (origens desenvolvimentistas da saúde e da doença), este conceito sugere que as experiências precoces da vida podem ter um impacto duradouro na saúde e no desenvolvimento (SILVEIRA, 2007).

Existe um modelo experimental conhecido como SL (Small Litter) é um método experimental utilizado em pesquisas científicas com animais para investigar os efeitos de restrição nutricional durante o desenvolvimento fetal. Nesse modelo, após o nascimento, o número de filhotes é reduzido para três no terceiro pós-natal, ao qual permanece até o último dia de vida. Assim, esses animais acabam tendo uma maior disponibilidade de recursos nutricionais durante a lactação, comparados com uma ninhada completa. Essa manipulação pode levar a alteração de crescimento, programação metabólica, diabetes tipo II e distúrbios cardiovasculares (SOUZA, 2022).

Insultos dado durante o período críticos dos desenvolvimentos, podem atenuar os efeitos gerados pelo modelo de redução de ninhada, como por exemplo o exercício físico ou dietas que quando dadas durante a adolescência podem moldar o indivíduo (MOREIRA, 2029).

Estudos também tem mostrado que a metformina, se aplicada durante períodos do desenvolvimento pode atenuar a disfunção metabólica, redução de peso e principalmente na homeostase glicêmica (PREVIATE, 2020).

Sabendo que a adolescência pode ser a última janela de oportunidade, nós hipotetizamos que o tratamento de curto prazo com a metformina durante a adolescência pode atenuar as disfunções metabólicas em ratos supernutridos durante a lactação.

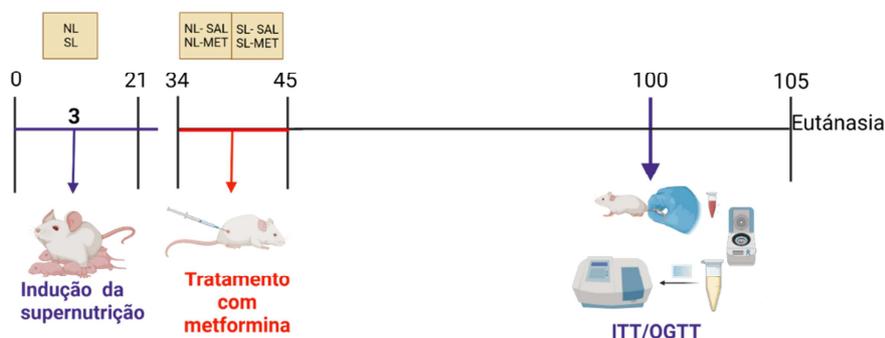
MATERIAIS E MÉTODOS

Os protocolos experimentais seguirão a legislação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação animal – CONCEA e as diretrizes ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) (Percie Du Sert *et al.*, 2020).

Ratos Wistar adultos, fêmeas (N= 20) e machos (N=10), serão adquiridos junto ao Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM), e acondicionados no iotério Setorial do LEx DOHaD – Laboratório Experimental de DOHaD. No dia do nascimento, considerado como o dia 0 desses filhotes não fazemos nenhuma intervenção, somente no terceiro dia que as ninhadas serão ajustadas para 9 filhotes por lactante no grupo Ninhada Normal (NL) e 3 filhotes por lactante no grupo Redução de Ninhada (SL).

Aos 35 dias de vida os animais serão separados em dois novos grupos, sendo: Salina (S) e Metformina (M). Durante 12 dias, animais NL e SL serão tratados diariamente com salina (NaCl 0,9%), via intraperitoneal dando origem assim aos grupos NL-S e SL-S, ou então, serão tratados com metformina 100mg/kg de peso/dia, dando origem aos grupos NL-M e SL-M. Sendo assim, o tratamento termina com 45 dias de vida, os animais serão levados até 105 dias de vida onde ocorrerá a eutanásia. Próximo dos 100 dias será feita a avaliação glicêmica através dos testes de ITT (teste de tolerância a insulina) e OGTT (teste de tolerância a glicose via oral) (FIGURA 1).

Figura 1 - Protocolo experimental. Ninhada normal (NL), ninhada reduzida (SL), metformina (M), controle (C). Teste de tolerância a insulina (ITT), teste de tolerância a glicose via oral (OGTT).



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A redução do número de animais durante a lactação pode gerar animais obesos. Assim como encontramos em nossos resultados, aos 21 dias animais SL são significativamente mais pesados que os animais NL ($p < 0,0001$).

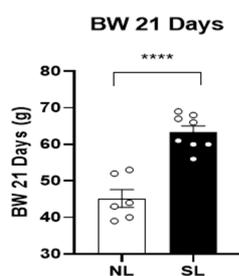


Figura 2 – peso corporal aos 21 dias.

Nós analisamos também o gráfico de evolução do peso corporal dos 21 dias aos 105 dias (figura 3a), porém temos apenas 2 grupos finalizamos até o momento. Quando analisamos a AUC (área sob a curva) do gráfico de evolução do peso corporal, não encontramos nenhuma diferença significativa entre esses grupos ($p < 0,05$).

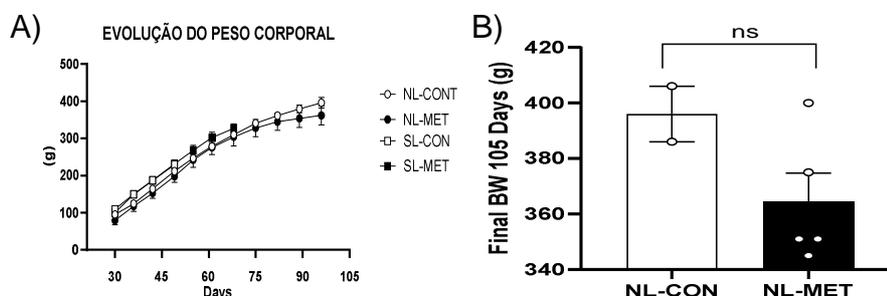


Figura 3 – A) evolução do peso corporal. B) Peso corporal aos 105 dias.

CONCLUSÕES

Em conclusão, considerando que a adolescência pode ser uma janela de programação, este trabalho procura ver se a exposição a metformina durante a adolescência pode mitigar os efeitos da redução de ninada.

AGRADECIMENTOS

As instituições de fomento: INSPAM (Instituto de pesquisa aplicado a Medicina) CNPq, Capes e a Fundação Araucária, que permitiram a realização desse projeto com a bolsa de iniciação científica

REFERÊNCIAS:

Ribeiro TA, Tofolo LP, Martins IP, Pavanello A, de Oliveira JC, Prates KV, Miranda RA, da Silva Franco CC, Gomes RM, Francisco FA, Alves VS, de Almeida DL, Moreira VM, Palma-Rigo K, Vieira E, Fabricio GS, da Silva Rodrigues MR, Rinaldi W, Malta A & de Freitas Mathias PC (2017). **Maternal low intensity physical exercise prevents obesity in offspring rats exposed to early overnutrition.** Sci Rep 7, 7634.

Malta, Deborah Carvalho, et al. "A pandemia da COVID-19 e as mudanças no estilo de vida dos brasileiros adultos: um estudo transversal, 2020." *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 29.4 (2020): e2020407.

SALOMÄKI, H. et al. **Prenatal metformin exposure in mice programs the metabolic phenotype of the offspring during a high fat diet in adulthood.** v. 8, n. 2, p. 56594, 2013. ISSN 1932-6203.

Previate, C., Malta, A., Miranda, R.A., Martins, I.P., Pavanello, A., Oliveira, J.C., Franco, C.C. da S. (2020). **O tratamento precoce com metformina melhora a**

32º Encontro Anual de Iniciação Científica
12º Encontro Anual de Iniciação Científica Júnior



23 e 24 de Novembro de 2023

função pancreática e previne a disfunção metabólica em ratos machos com super alimentação precoce na idade adulta. Fisiologia Experimental.