

ADMINISTRAÇÃO DE DIETA RICA EM GORDURA POR APENAS UMA SEMANA DO PERÍODO DE LACTAÇÃO É PROGRAMADORA DOS PADRÕES BIOMÉTRICOS NA VIDA ADULTA EM RATOS WISTAR

Claudio Guilherme de Assis Oliveira¹ (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Letícia Ferreira Barbosa¹, Scarlett Rodrigues Raposo¹, João Victor Damin¹, Beatriz Marques Ferreira¹, Ananda Malta¹, Paulo Cezar de Freitas Mathias¹ (Orientador). E-mail: pmathias@uem.br

¹Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Fisiologia/Fisiologia Endócrina

Palavras-chave: lactação; dieta rica em gordura; obesidade.

RESUMO:

Este estudo investigou os efeitos nos padrões biométricos e bioquímicos da prole de ratas Wistar de 90 dias de idade alimentadas com dieta rica em gordura (*high fat diet* ou HFD) durante diferentes semanas da lactação. Ninhadas Wistar foram padronizadas, durante a lactação, em 8 filhotes por progenitora e divididas em 5 grupos experimentais de acordo com o intervalo em que foi administrada a dieta: CON (Controle), HFD 0-7 (primeira semana), HFD 7-14 (segunda semana), HFD 14-21 (terceira semana) e HFD 0-21 (toda a lactação: 3 semanas). Avaliaram-se peso corporal, ingestão hídrica/alimentar, adiposidade total, peso de fígado, além de homeostase glicêmica e lipídica na vida adulta. As progenitoras não apresentaram diferenças no peso corporal, mas as ratas do grupo HFD 0-21 apresentaram maior adiposidade, além de menor consumo alimentar e hídrico. Aos 120 dias, a prole de ratos machos do grupo HFD 0-21 apresentou maior ganho de peso corporal, peso de gorduras, peso de fígado, bem como resistência à insulina e intolerância a glicose. O grupo HFD 0-7 apresentou aumento de peso corporal, aumento de adiposidade e significativa intolerância à glicose. Concluímos, portanto, que o período de lactação constitui-se como uma janela de programação sensível, na qual uma dieta rica em gordura administrada para a fêmea matriz em 1 das 3 semanas já é suficiente para programar os padrões biométricos da prole, repercutindo para a vida adulta.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública considerado uma epidemia global, devido ao seu crescente número de casos nos últimos anos. Tal cenário é preocupante, uma vez acomete tanto o público adulto quanto infantil e está associada a complicações metabólicas na vida adulta, como aumento de gordura visceral e disfunções glicêmicas, as quais, dentre outras alterações, constituem a

síndrome metabólica. Nesse sentido, o conceito DOHaD (Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença) evidencia que exposições a agentes estressores durante períodos críticos do desenvolvimento podem programar o metabolismo da prole e predispor a doenças na vida adulta. Tal fenômeno é denominado como programação metabólica (GUADALUPE 2020).

Dentre essas fases críticas, destaca-se a lactação, a qual é um período de intensa proliferação e maturação de órgãos e sistemas, tais como o eixo hipotálamo-hipófise, regulador do metabolismo energético e tecido adiposo. Nesse sentido, o estudo experimental com roedores permite maior compreensão dos mecanismos fisiológicos envolvidos, embora exista considerável diferença no desenvolvimento e maturação tecidual e de órgãos entre espécies altriciais (roedores) e procociais (humanos) (GUADALUPE 2020).

Em ratos Wistar, o período de lactação não é dividido em 3 semanas e não é homogêneo, mas sim dotado de especificidades em seu início, meio e fim. Na primeira semana (0-7), por exemplo, ocorre uma redução na proliferação das células exócrinas e endócrinas do pâncreas dos filhotes, a massa de células beta e a secreção de insulina moldam seu metabolismo ao padrão dietético materno. Na segunda semana ocorre o pico de produção de leite, elevação dos níveis de leptina, com consequente maturação das vias hipotalâmicas envolvidas com a homeostase energética. Por fim, na terceira semana, tem-se redução da proliferação de células beta-pancreáticas, completo desenvolvimento do pâncreas e indivíduos aptos a uma vida independente (GUADALUPE 2020).

O consumo de dieta rica em gordura (*high fat diet* ou HFD) ao longo de todo o período de lactação programa o metabolismo da prole para a obesidade, o que altera o fenótipo e o metabolismo desses animais na vida adulta. Tais alterações resultam em indivíduos com maior peso corporal, maior adiposidade, além de alterações no metabolismo de glicose e lipídico (POMAR, 2017).

Diante disso, torna-se importante a compreensão das alterações decorrentes de insultos nutricionais em cada período da lactação. Nesse sentido, nosso estudo investiga se a administração de dieta rica em gordura em apenas uma semana da lactação é suficiente para programar os padrões biométricos e o metabolismo de glicose e lipídios de ratos Wistar machos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Nesse projeto, 20 ninhadas de fêmeas de ratos Wistar (*Rattus norvegicus*) prenhas com 90 dias de idade foram adquiridas do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM). As ratas prenhas (n= 4/5 por grupo), foram separadas individualmente em caixas. 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 (CON) 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 gordura de porco; 5.81 kcal/g) somente durante a primeira semana da lactação (HFD 0-7) ou durante a segunda semana (HFD 7-14), somente na terceira semana (HFD 14-21) e/ou durante toda a lactação (HFD 0-

21). No dia 1 pós-natal, as ninhadas foram padronizadas para 8 filhotes (4 machos e 4 fêmeas) por lactante. Aos 22 dias de idade, os filhotes foram desmamados e os machos foram alocados em grupos de 4 animais por caixa, a prole fêmea não foi analisada em nesse estudo. As matrizes foram eutanasiadas para coleta de gorduras e plasma para dosagens de glicose e lipídios. Após o desmame, os filhotes receberam dieta padrão até os 120 dias, nos quais os parâmetros biométricos, bioquímicos, resistência à insulina e tolerância à glicose foram avaliados. O teste de Tolerância a Insulina Intraperitoneal (iTT) foi realizado no dia 120 após jejum de 6 horas e o Teste de Tolerância a Glicose Oral (oGTT) após 48 horas de descanso com jejum de 12 horas. 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. O teste estatístico utilizado foi o ANOVA one-way e teste de comparações múltiplas de Dunnett, por meio do software Graph Pad Prism versão 9.3.1, utilizando como intervalo de confiança 95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As fêmeas matrizes não apresentaram diferenças no peso corporal entre os grupos, mas o grupo HFD 0-21 apresentou maior peso de gorduras em relação ao controle. Com relação ao consumo alimentar, o grupo HFD 7-14 demonstrou menor consumo de ração que o controle, bem como o grupo HFD 0-21 teve menor consumo de ração e água. Não houve diferenças em glicose, triglicerídeos ou colesterol entre os grupos. Ao desmame, os filhotes HFD 0-7 obtiveram maior área sob a curva (AUC) da evolução do peso e o grupo HFD 0-21 demonstrou tanto maior AUC quanto peso final maior que o grupo controle. Aos 120 dias, os grupos HFD 0-7 e HFD 0-21 apresentaram aumento significativo de AUC, peso final e adiposidade total. O grupo HFD 0-21 demonstrou tendência a maior consumo alimentar ($p: 0,057$), mas não houve diferenças no consumo hídrico. No teste de tolerância a insulina (iTT) e no peso relativo de fígado (fígado/peso corporal), apenas o grupo HFD 0-21 demonstrou aumento comparativo ao grupo controle. No teste de tolerância a glicose oral (oGTT), os grupos HFD 0-21 e HFD 0-7 apresentaram considerada intolerância a glicose quando comparada a área sob a curva de todos os momentos de medição (tempos: 0, 15, 30, 45, 60 e 120 minutos). No entanto, é válido ressaltar que os grupos HFD 7-14 e 14-21 também diferiram do controle nos tempos 15; 15, 45 e 120 respectivamente, o que denota distúrbios no metabolismo glicídico de todos os grupos em que a HFD foi administrada. Estudos anteriores já observaram aumento de peso, adiposidade, resistência à insulina e intolerância à glicose no grupo HFD 0-21 (LIANG et al., 2016; HAFNER et al., 2021), entretanto, as alterações observadas nos outros grupos, principalmente no grupo HFD 0-7, constituem um achado inédito do nosso estudo.

CONCLUSÕES

Concluimos que a exposição à dieta HFD durante apenas uma semana de lactação, em especial nos sete dias iniciais, já é suficiente para programar alterações metabólicas e predispor à obesidade na prole masculina adulta. Além disso, a administração da HFD ao longo de todo o período de lactação potencializa esses efeitos, resultando em alterações metabólicas mais pronunciadas.

AGRADECIMENTOS

Ao 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: 1 Dez 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa041>.

HAFNER, H. *et al.* Lactational High Fat Diet in Mice Causes Insulin Resistance and NAFLD in Male Offspring Which Is Partially Rescued by Maternal Metformin Treatment. *Frontiers in Nutrition*, v. 8, aceito em: 26 Out 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep34345>.

LIANG, X. *et al.* Maternal high-fat diet during lactation impairs thermogenic function of brown adipose tissue in offspring mice. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, aceito em: 7 Set 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep34345>.

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 Feb 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28190874/>.