

ATIVAÇÃO DE PPAR α NA ADOLESCÊNCIA COMO FATOR DE PROGRAMAÇÃO METABÓLICA PROTETORA CONTRA OBESIDADE NA VIDA ADULTA

Beatriz Marques Ferreira¹ (PIBIC/FA/Uem), Claudio Guilherme de Assis Oliveira¹, Leonardo Consoli Sertão², Scarlett Rodrigues Raposo¹, Letícia Ferreira Barbosa¹, Lucas Paulo Jacinto Saavedra¹ (Co-orientador), Paulo Cezar de Freitas Mathias¹ (Orientador). E-mail: ra134899@uem.br.

1- Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Ciências Básicas, Maringá, PR. 2- Unicesumar, Nutrição, Maringá, PR.

Área e subárea do conhecimento: Fisiologia/Fisiologia de Órgãos e Sistemas/Fisiologia Endócrina.

Palavras-chave: PPAR α ; Obesidade; DOHaD

RESUMO

A adolescência é uma janela crítica de plasticidade metabólica segundo o conceito DOHaD, em que intervenções podem modular a suscetibilidade a obesidade e doenças associadas. O receptor nuclear PPAR α , ativado pelo fenofibrato, regula genes ligados à oxidação lipídica e pode atuar nesse período como estratégia de programação metabólica. Este estudo avaliou se a administração de fenofibrato na adolescência protege contra obesidade e disfunções metabólicas induzidas por dieta hiperlipídica (HFD) na vida adulta. Ratos Wistar machos receberam fenofibrato (F - 50 mg/kg/dia, i.p.) ou veículo (V) do 30º ao 60º dia de vida. Aos 90 dias, parte dos animais recebeu HFD até os 120 dias, formando quatro grupos experimentais. A análise do peso corporal revelou que animais HFD-V apresentaram maior ganho ponderal em relação a NFD-V ($p < 0,05$), e que o fenofibrato atenuou esse aumento em HFD-F. Na avaliação da adiposidade, observou-se acúmulo significativamente maior em HFD-V em relação a NFD-V ($p < 0,0001$), enquanto HFD-F apresentou redução comparado a HFD-V ($p < 0,01$), confirmando efeito protetor do fármaco sobre os depósitos de gordura visceral. A glicemia de jejum foi significativamente maior em HFD-V e HFD-F em relação a NFD-V ($p < 0,05$), indicando impacto negativo da dieta. Em contrapartida, os níveis de ALT foram elevados em HFD-F ($p < 0,05$), sugerindo possível sobrecarga hepática decorrente da interação entre dieta e tratamento. Em síntese, o fenofibrato administrado na adolescência exerceu proteção parcial contra obesidade visceral e ganho de peso, mas não preveniu disfunção glicêmica e associou-se a elevação de ALT, ressaltando o potencial e os limites da intervenção farmacológica nesse período crítico do desenvolvimento.

INTRODUÇÃO

A adolescência é uma fase crítica de plasticidade metabólica, durante a qual alterações nutricionais, hormonais ou farmacológicas podem influenciar de forma

duradoura o metabolismo e predispor ao desenvolvimento de doenças não comunicáveis, como doenças cardiovasculares. Essa fase constitui uma janela de programação do desenvolvimento metabólico, na qual fatores ambientais e nutricionais podem impactar a saúde futura, conceito conhecido como DOHaD (HANSON, 2015). Mecanismos fisiológicos, moleculares e epigenéticos, como metilação do DNA e acetilação de histonas, modulam a expressão gênica e explicam como esses insultos podem ter consequências prolongadas na vida adulta (GOYAL, et al, 2019). O receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa (PPAR α) é um fator transcricional chave para genes do metabolismo lipídico e mostrou papel preventivo quando ativado durante períodos críticos, como lactação, promovendo aumento da expressão do gene *Fgf21* e proteção contra obesidade e disfunção metabólica (BOUGARNE, et al, 2018; HASHIMOTO, Ogawa, 2018).

Nosso grupo, laboratório Lex DOHaD, demonstrou que o agonista do PPAR α , fenofibrato, melhora o metabolismo em um modelo animal de obesidade infantil, protegendo contra o desenvolvimento de obesidade e disfunção metabólica na vida adulta (SAAVEDRA, et al, 2025). Este estudo propõe investigar se a administração de fenofibrato especificamente durante a adolescência pode programar um padrão metabólico de prevenção, reduzindo adiposidade e protegendo contra a obesidade induzida por dieta na vida adulta, explorando de forma inédita esta janela crítica de plasticidade metabólica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ratos Wistar machos, após desmame, foram adquiridos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM), e acondicionados no Biotério Setorial do Laboratório Experimental de DOHaD. Após 5 dias de aclimação (30 dias de idade), foram divididos os grupos experimentais, de acordo com o tratamento que receberam diariamente durante o período de 30 dias através de injeção intraperitoneal de Veículo (V - 15% Koliphor e 10% DMSO em água destilada), ou ativador do PPAR α , fenofibrato (F -50 mg/kg em veículo), sendo assim finalizada a intervenção aos 60 dias de vida. Após este período, durante a idade adulta (90 dias de vida), um lote de animais que receberam veículo ou fenofibrato foram induzidos à obesidade através da administração de uma dieta hiperlipídica (HFD), durante 30 dias, até os 120 dias de vida. Outro lote de animais tratados com V ou F, recebeu a ração comercial normolipídica (NFD, Nuvlab) Ad libitum. Dessa forma, houve formação de 4 grupos experimentais: V-NFD (Recebeu Veículo na adolescência e dieta normolipídica na idade adulta), V-HFD (Recebeu veículo na adolescência e dieta hiperlipídica na idade adulta), F-NFD (Recebeu fenofibrato na adolescência e dieta normolipídica na idade adulta), F-HFD (Recebeu fenofibrato na adolescência e dieta hiperlipídica). Aos 120, com o término do período experimental, foram avaliados parâmetros biométricos (peso corporal, depósitos de gordura, índice de adiposidade), bioquímicos (glicemia de jejum, perfil lipídico, ALT/AST), além de testes de tolerância à glicose (oGTT) e à insulina (ipITT).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante a adolescência (30–60 dias), não foram observadas diferenças no peso corporal entre os grupos, indicando fenótipo ponderal semelhante ao término da intervenção. Contudo, na fase adulta (90–120 dias), os animais submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram maior ganho de peso em relação aos controles normolipídicos (HFD-V > NFD-V; $p < 0,05$; HFD-F > NFD-F; $p < 0,05$). A análise por ANOVA two-way revelou efeito principal da dieta e interação significativa entre dieta e tratamento, com o fenofibrato atenuando o ganho ponderal em HFD-F comparado a HFD-V, sem alteração no consumo alimentar. Esses achados corroboram os efeitos previamente descritos para o agonista do PPAR α durante a lactação (SAAVEDRA, et al, 2025), sugerindo que a ação do fármaco decorre de modulação metabólica, e não da ingestão calórica.

Na avaliação da adiposidade, animais HFD-V apresentaram maiores reservas retroperitoneais, perigonadais e mesentéricas ($p < 0,0001$), confirmando o efeito obesogênico da dieta. O fenofibrato reduziu significativamente os depósitos adiposos nos grupos expostos à HFD ($p < 0,05$), refletindo-se em menor índice de adiposidade em HFD-F comparado a HFD-V ($p < 0,01$). A ANOVA two-way confirmou efeito principal da dieta ($p < 0,0001$), do tratamento ($p < 0,05$) e interação significativa. Em contrapartida, a composição corporal revelou redução da massa muscular do sóleo em HFD-V em relação a NFD-V ($p < 0,01$), sem influência do tratamento. Nas análises bioquímicas, triglicerídeos e colesterol total não diferiram entre os grupos, embora tenha sido observada tendência de redução do colesterol em HFD-F (92 mg/dL) em comparação a HFD-V (115 mg/dL; $p < 0,05$). A glicemia de jejum foi maior em HFD-V e HFD-F que em NFD-V ($p < 0,05$), enquanto o ipITT demonstrou piora da sensibilidade insulínica apenas em HFD-V e a AUC do oGTT confirmou efeito deletério da dieta sobre a tolerância à glicose.

No que se refere à função hepática, a ALT foi significativamente maior em HFD-F em relação aos demais grupos ($p < 0,05$), com interação significativa entre dieta e tratamento, enquanto a AST não apresentou alterações. Esse achado indica possível sobrecarga metabólica hepática decorrente do fenofibrato associado à dieta obesogênica, possivelmente ligada ao aumento da β -oxidação e do estresse oxidativo. Tal interpretação é compatível com o metabolismo do fármaco, um pró-fármaco que sofre efeito de primeira passagem hepática para conversão ao ácido fenofíbrico, impondo demanda metabólica adicional sobre os hepatócitos (ZUBRZYCKI et al., 2020). Dessa forma, embora o fenofibrato administrado na adolescência tenha exercido efeito protetor parcial contra obesidade e adiposidade visceral na vida adulta, os dados reforçam que a dieta hiperlipídica continua sendo determinante de disfunção glicêmica e hepática, em consonância com a hipótese de modulação epigenética proposta em janelas de programação metabólica (GOYAL, et al, 2019; SAAVEDRA, et al, 2025).

CONCLUSÕES

O tratamento com fenofibrato na adolescência reduziu a adiposidade visceral e atenuou o ganho de peso sem alterar o consumo alimentar, confirmando a

plasticidade metabólica proposta pelo DOHaD. No entanto, sob dieta hiperlipídica, não preveniu alterações glicêmicas e elevou ALT, indicando possível sobrecarga hepática. Assim, a adolescência se mostra uma janela crítica para intervenções farmacológicas, mas com limites e riscos que exigem investigação mais aprofundada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Fundação Araucária pelo apoio financeiro por meio do programa PIBIC, à Universidade Estadual de Maringá (UEM) e ao Laboratório LEXDOHaD pelo suporte estrutural e científico. Sou especialmente grata ao meu orientador e co-orientador, Prof. Paulo Mathias de Freitas e Dr. Lucas Paulo Jacinto Saavedra, pela orientação e valiosas contribuições durante o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

HANSON, M. The birth and future health of DOHaD. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, Cambridge, v. 6, n. 5, p. 434-437, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174415001230>. Acesso em: 21 ago. 2025.

GOYAL, D.; LINESAND, S. W.; GOYAL, R. Epigenetic responses and the developmental origins of health and disease. *Journal of Endocrinology*, Bristol, v. 242, n. 1, p. T105–T119, jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0671>. Acesso em: 21 ago. 2025.

BOUGARNE, N. et al. Molecular actions of PPAR α in lipid metabolism and inflammation. *Endocrine Reviews*, v. 39, n. 5, p. 760–802, 17 jul. 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/39/5/760/5055100>. Acesso em: 22 ago. 2025.

HASHIMOTO, K.; OGAWA, Y. Epigenetic switching and neonatal nutritional environment. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1012, p. 19–25, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-5526-3_3. Acesso em: 22 ago. 2025.

SAAVEDRA, L. P. J. et al. Fenofibrate treatment during lactation prevents liver and adipose tissue associated metabolic dysfunction in a rat model of childhood obesity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.l.], v. 188, p. 118166, maio 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118166>. Acesso em: 2 ago. 2025.

ZUBRZYCKI, A. et al. Fenofibrate impairs liver function and structure more pronounced in old than young rats. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 91, p. 104244–104244, 26 ago. 2020.