

IMPACTOS DO TRATAMENTO COM METFORMINA DURANTE A ADOLESCÊNCIA NO METABOLISMO DE RATOS WISTAR MACHOS EXPOSTOS À DIETA HFD MATERNA DURANTE A LACTAÇÃO ESPAÇO NORMAL

Fernanda Sayuri Fuzishima¹ (PIBIC/CNPq/UEM), Ananda Malta Lourenzon¹ (coorientador), Scarlett Rodrigues Raposo¹, Rafael Pereira Lopes¹, Letícia Ferreira Barbosa¹, Marcos Vinícius Martins¹, Claudio Guilherme de Assis Oliveira¹, Lucas Paulo Jacinto Saavedra¹, Paulo Cezar de Freitas Mathias¹ (orientador)

E-mail: 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: metformina; puberdade; HFD.

RESUMO

Com base no conceito DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease), a exposição a uma dieta rica em gordura durante a lactação pode levar à obesidade. A adolescência também representa uma janela de plasticidade metabólica, e intervenções farmacológicas nesse período têm se mostrado promissoras na prevenção da obesidade na vida adulta. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento com metformina na adolescência em ratos machos cujas mães receberam dieta rica em gordura (HFD) durante a lactação. Ratas Wistar prenhas foram divididas conforme a dieta: controle (dieta comercial) ou HFD. Após o desmame, os filhotes machos receberam dieta comercial. Entre os dias 30 e 60 de vida, parte dos animais recebeu metformina na água de beber, enquanto o restante não recebeu medicação. Até os 120 dias, foram analisados peso corporal, consumo hídrico e alimentar, consumo de leite, além dos testes de tolerância à insulina (intraperitoneal) e à glicose (oral). Observou-se que a dieta HFD causou disfunções metabólicas, como aumento de peso nos machos, adiantamento da separação prepucial e aumento do peso das gorduras e das mães HFD. Já a metformina normalizou o início da puberdade, reduziu o peso corporal e de determinadas gorduras, além de mostrar tendência de melhora na tolerância periférica à glicose.

INTRODUÇÃO

A obesidade está associada ao aumento do risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, cânceres e prejuízos reprodutivos (MAYORAL, 2020). Em 2022, 2,5 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso, sendo 890 milhões com obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2024). O cenário infantil também é alarmante: mais de 390 milhões de crianças e adolescentes entre 5-19 anos tinham

sobrepeso, sendo 160 milhões com obesidade, e no Brasil, em 2019, 42,9% das crianças de 5-9 anos atendidas pela Atenção Primária do SUS estavam obesas segundo o IMC para idade (BRASIL, 2021). Esses dados reforçam o conceito DOHaD, que mostra como interferências em períodos críticos — pré-concepção, gestação, lactação e adolescência — podem programar metabolicamente o indivíduo, favorecendo saúde ou doença (BARKER, 2007). Nesse contexto, estudos indicam que a dieta rica em gordura (HFD, high-fat diet) durante a lactação induz obesidade em descendentes machos de roedores (XU Y et al., 2023). A adolescência também é uma janela crítica, marcada por alterações neuroendócrinas, fisiológicas e comportamentais, em que o aumento dos hormônios sexuais na puberdade promove mudanças no hipotálamo e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), modulando peso e metabolismo na vida adulta (SPEAR LP, 2000; LÜRZEL, 2011). A metformina, eficaz na melhora da hiperglicemia em indivíduos com resistência insulínica (DM2), tem sido associada à perda de peso e à regulação da puberdade precoce (ZHU Y et al., 2022; STUMVOLL, 2007). Assim, este trabalho avalia os efeitos do tratamento com metformina durante a adolescência em ratos machos obesos expostos à dieta HFD na lactação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os protocolos seguiram a legislação do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e da Comissão de Ética no Uso de Animais da UEM. Ratas Wistar prenhes (80 dias; N=16) foram obtidas do Biotério Central da UEM e mantidas no Biotério Setorial do LEx DOHaD. O nascimento foi considerado dia 0 e, no dia 1, as ninhadas foram padronizadas para 8 filhotes (4 machos e 4 fêmeas). As mães lactantes foram divididas em grupo controle (C; N=8), com ração padrão (5% de gordura), e grupo HFD (N=8), com dieta hiperlipídica (35% de gordura) durante toda a lactação. Nesse período, avaliaram-se peso corporal, consumo hídrico e alimentar das mães, e consumo de leite dos filhotes nos dias 6, 11 e 16. Após o desmame, as mães foram eutanasiadas por decapitação para coleta de gorduras corporais e sangue para glicemia. Os filhotes machos foram alocados em caixas (4/caixa) com água e ração à vontade. Dos 30 aos 60 dias, parte da prole de mães C e HFD recebeu metformina (300 mg/kg) na água (grupo MET), enquanto o restante compôs o grupo controle (C). Também foi avaliado o dia da separação prepucial. Após o tratamento, os animais permaneceram por dois meses sob as mesmas condições, com ração e água *ad libitum*. Nos dias 116 e 118, realizaram-se os testes ipITT e oGTT, respectivamente, e no dia 120 os animais foram eutanasiados por decapitação para coleta de tecido adiposo e sangue para análises bioquímicas de glicose.

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M) e analisados pelo teste de normalidade de D'Agostino-Pearson. Aplicaram-se ANOVA de duas vias ou teste *t* de Student, seguido de pós-teste de Tukey quando necessário. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. As análises foram realizadas no software GraphPad Prism 9.0 (Windows).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mães que consumiram HFD durante toda a lactação apresentaram menor ganho e peso total, porém maiores estoques de gordura branca em comparação às mães controle. O consumo alimentar foi maior nas mães controle, sem diferença no consumo energético diário; já o consumo hídrico foi menor no grupo HFD. A glicemia não diferiu entre os grupos. Ninhadas alimentadas com leite de mães HFD tiveram maior ganho de peso e ficaram mais pesadas ao final da lactação. Após o desmame, os machos não diferiram no peso, exceto aos 120 dias, quando a metformina reduziu o peso corporal final. O consumo de leite não variou. A lactação HFD antecipou o início da puberdade. A metformina retardou levemente a separação prepucial em animais de dieta padrão, mas não reverteu a antecipação causada pela dieta hiperlipídica, sem interação significativa entre dieta e tratamento.

A dieta hiperlipídica e a metformina influenciaram o comportamento alimentar: filhos de mães HFD ingeriram mais alimento, enquanto a metformina reduziu o consumo, independentemente da dieta. Durante o tratamento (30–60 dias), a metformina reduziu significativamente o consumo alimentar, especialmente nos animais HFD, sem diferença hídrica. As gorduras brancas variaram conforme dieta e tratamento: a lactação HFD aumentou o peso das gorduras mesentéricas e retroperitoneais, enquanto a metformina atenuou esses efeitos, com interação significativa entre dieta e tratamento nas gorduras mesentéricas e perigonadais. A metformina reduziu a glicemia nos animais C-MET, mas não nos HFD. A ANOVA Two-Way mostrou efeito significativo da metformina sobre a glicemia, sem efeito isolado da dieta, mas com interação significativa, indicando resposta dependente do tipo de dieta. No teste de tolerância à insulina, houve redução da glicemia nos HFD/MET, sem diferença no KITT. A metformina reduziu a área sob a curva no teste de tolerância à glicose, indicando melhora da tolerância em ambos os grupos, enquanto a dieta hiperlipídica isolada não afetou significativamente a glicemia.

CONCLUSÕES

Este estudo mostrou que o tratamento com metformina na adolescência foi eficaz em atenuar, na maioria dos parâmetros, os efeitos metabólicos negativos causados pela exposição materna a uma dieta rica em gordura durante a lactação. Os principais achados incluem redução da adiposidade corporal, normalização parcial da glicemia e normalização do período de separação prepucial, indicando modulação positiva do desenvolvimento puberal e metabólico. Esses resultados reforçam que a adolescência é uma janela terapêutica sensível, em que intervenções farmacológicas podem reverter parcialmente alterações metabólicas precoces. Assim, o estudo contribui para o entendimento da obesidade programada e destaca a metformina como estratégia promissora para reduzir riscos futuros associados à obesidade.

AGRADECIMENTOS

Às instituições de fomento: CNPq e Capes, que permitiram a realização desse projeto com a bolsa de iniciação científica

REFERÊNCIAS

BARKER, D. J. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v. 261, n. 5, p. 412-417, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instrutivo: acompanhamento das ações de promoção da saúde na saúde escolar para crianças e adolescentes. **Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021**. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/composicao/saps/promocao-da-saude/programa-crescer-saudavel/publicacoes/instrutivo_crianca_adolescente.pdf/view. Acesso em: 8 maio 2025.

LÜRZEL, S.; KAISER, S.; KRÜGER, C.; SACHSER, N. Inhibiting influence of testosterone on stress responsiveness during adolescence. **Hormones and Behavior**, v. 60, n. 5, p. 691-698, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2011.09.007>

MAYORAL, L. P. et al. Obesity sub-types, related biomarkers & heterogeneity. **Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 1, p. 11-21, 2020. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1768_17

SPEAR, L. P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 4, p. 417-463, 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2)

STUMVOLL, M.; HÄRING, H. U.; MATTHAEI, S. Metformin. *Endocrine Research*, v. 32, n. 1-2, p. 39-57, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1080/07435800701743828>.
WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight [Internet]. Geneva: WHO, 2024**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 24 jun. 2024

XU, Y. et al. Maternal high fat diet in lactation impacts hypothalamic neurogenesis and neurotrophic development, leading to later life susceptibility to obesity in male but not female mice. **Advanced Science**, v. 10, n. 35, e2305472, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202305472>

ZHU, Y. et al. Metformin treatment of juvenile mice alters aging-related developmental and metabolic phenotypes. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 201, 111597, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111597>.