



AValiação dos Parâmetros Metabólicos em Ratas Mães de Ninhada Reduzida Após Período Lactacional

Valéria Ransom Bilinski¹; Eduarda Fanhani Cracco²; Audrei Pavanello³

¹Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Cesumar – UniCesumar, Campus Maringá-PR. Bolsista Fundação Araucária, PIBIC/ICETI-UniCesumar. valeribilinski@hotmail.com. ²Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Cesumar – UniCesumar, Campus Maringá-PR. eduardafracco@gmail.com. ³Orientador, Docente no Curso de Medicina, UniCesumar, Campus Maringá-PR audrei.pavanello@unicesumar.edu.br

RESUMO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica que se apresenta com altos níveis de glicose circulantes na corrente sanguínea. Entre os vários tipos, a Diabetes Gestacional (DG) merece destaque, pois tal distúrbio pode ser prejudicial tanto para mãe, quanto para a prole, desencadeando, vários distúrbios no metabolismo. Embora se saiba que tanto a falta quanto o excesso de nutrientes na prole aumentam o risco de doenças cardíacas e metabólicas futuras, os efeitos na mãe são menos compreendidos. Este estudo investigou os impactos metabólicos em ratas mães que superalimentaram seus filhotes durante a lactação. As ratas foram divididas em dois grupos: um com ninhadas normais e outro com ninhadas reduzidas. Os resultados mostraram que as mães do grupo com ninhada reduzida apresentaram ganho de peso significativo e aumento nos depósitos de gordura corporal. Isso sugere que a superalimentação dos filhotes durante a amamentação "programa" o metabolismo da mãe para o aumento de peso e acúmulo de gordura, além do possível efeito duradouro. Para isso, é fundamental que a equipe de saúde tenha um olhar clínico atento aos problemas durante e após a gestação, especialmente em relação à DMG, para garantir a saúde da mãe e do bebê.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes Gestacional; Hiperglicemia; Parâmetros biométricos.

1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é um conjunto de doenças metabólicas que causam hiperglicemia. Existem três tipos principais: Tipo I (DM I), autoimune, destrói as células produtoras de insulina; Tipo II (DM II), crônica, resulta da redução da ação da insulina e perda progressiva das células beta; e a Diabetes Gestacional (DG), diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez (IDF, 2021; HARREITER, et al, 2019). O Brasil é o 6º país em incidência de diabetes, com milhões de adultos afetados, e preocupantemente, muitos não sabem que têm a doença (IDF, 2021).

As complicações da DM a longo prazo incluem danos renais, oculares, nervosos e cardiovasculares, estes são a principal causa de morte nos pacientes (COLE, et al, 2020). A Diabetes Gestacional (DG) é um distúrbio metabólico comum, causado pela diminuição da sensibilidade à insulina. Se não for controlada, pode causar complicações para a mãe e o feto. Mulheres com histórico de DG correm maior risco de desenvolver DM II e problemas cardiovasculares no futuro (SOARES, 2014; CHU, et al, 2020; Rezende et al., 2024; Wicklow & Retnakaran, 2023). O controle adequado da DG é crucial para a saúde materna e da prole (ALEJANDRO, et al, 2020).

Em gestantes com DMG, a resistência à insulina é mais acentuada, a obesidade e o acúmulo de gordura podem agravar essa condição gerando inflamação e aumentando os riscos cardiovasculares (SHIRATORI et al, 2021; RIBAS, et al, 2014; ŠIMJÁK, et al, 2018). Para avaliar o metabolismo e a programação metabólica, são utilizados modelos animais, como os ratos Wistar. A redução de ninhada é um modelo experimental que promove super-nutrição nos filhotes durante a lactação, resultando em sobrepeso, hiperinsulinemia e resistência à insulina na vida adulta (MATTARAIA, et al, 2012; CLAUSE, 1998; CAVALET, 2019; RINALDI, et al, 2012; MAROUSEZ, et al, 2019).



O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos metabólicos adversos causados no organismo materno após induzir no período lactacional à superalimentação à prole por redução de ninhada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do presente trabalho a utilização dos animais foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Estadual de Maringá (número 9648231014). Assim, utilizou-se ratos da linhagem Wistar adultos fêmeas e machos fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) os quais foram postos para cruzar. Após o nascimento, utilizamos o modelo de redução de ninhada, dividindo em 2 grupos experimentais diferentes: Mães Ninhadas Controle (MNN), com 9 filhotes por ninhada ($n = 8$ mães), e Mães Ninhada Reduzida (MNR), com 3 animais por ninhada ($n = 8$ mães). Em média, nascem de 10 a 12 filhotes por mãe e os excedentes são eutanasiados. Os animais foram mantidos em condições controladas de 12 horas de ciclo de claro e escuro e dieta e água *ad libitum*. Ao término do período lactacional, com duração de 21 dias, as genitoras foram colocadas em caixas separadas, e após 30 dias foi realizada a eutanásia das mães. Então, houve a coleta de sangue total e retirada dos principais estoques de gordura corporal. As gorduras coletadas foram a gordura mesentérica, gordura retroperitoneal, gordura periuterina e gordura periovariana. O sangue total foi utilizado para dosagens bioquímicas dos níveis glicêmicos e insulinêmicos. Para a análise estatística, os dados foram submetidos ao teste de Student com nível de significância de $p < 0,05$ por meio do software estatístico GraphPad Prism®.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) é uma doença sistêmica que desencadeia alterações no metabolismo resultante de efeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos. Intrinsecamente a gestação é um estado hiperinsulinêmico, marcado pela redução da sensibilidade à insulina, devido à existência de hormônios diabetogênicos, como a progesterona, o cortisol, a prolactina e o hormônio lactogênio placentário. É um distúrbio patológico que, geralmente, repercute na saúde materna e fetal.

Neste estudo, observou-se ao final de 30 dias o aumento dos principais depósitos de gordura corporal, com aumento da gordura retroperitoneal ($p < 0,05$), gordura periuterina ($p < 0,05$), gordura periovariana ($p < 0,05$) e gordura mesentérica ($p < 0,01$) no grupo MNR comparado ao grupo MNN, como observado nos gráficos 1 e 2.

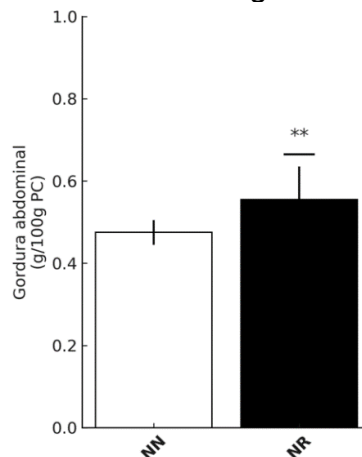


Gráfico 1: Gordura abdominal.

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 8 animais. A diferença significativa entre os grupos NN e NR é representada por $*P < 0,05$. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

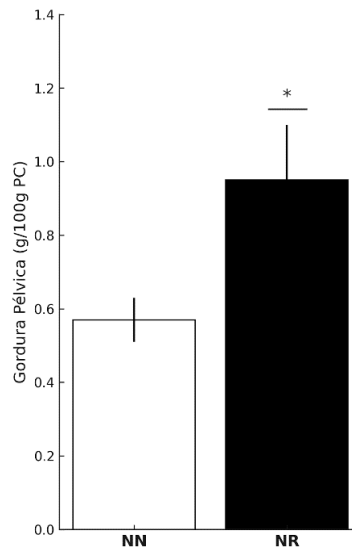


Gráfico 2: Gordura pélvica.

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 8 animais. A diferença significativa entre os grupos NN e NR é representada por $*P < 0,05$. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

Ao analisar o gráfico 3, às dosagens bioquímicas não se alteraram estatisticamente entre o grupo MNN e MNR com relação a glicemia e insulinemia, porém, com o seguimento do estudo, poder-se-á observar o desenvolvimento de DM2 nas ratas-mães e em sua prole.

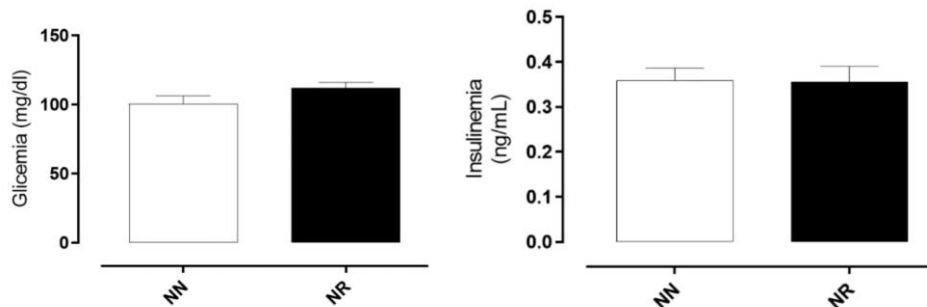


Gráfico 3: Dosagens bioquímicas

Dados apresentados como média \pm erro padrão da média (E.P.M) de 8 animais. NN= ninhada normal; NR= ninhada reduzida.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A superalimentação da prole por meio de redução de ninhada durante o período lactacional programa o metabolismo materno para o aumento do peso e dos principais depósitos de gordura maternos. Esse resultado evidencia o efeito permanente da programação metabólica no organismo materno, sendo necessários mais estudos para evidenciar os mecanismos envolvidos (SILVA, 2019). Por fim, desejamos levar à reflexão a um olhar clínico da equipe de saúde frente aos problemas no decorrer da gestação e, futuramente, do binômio mãe-filho, caso não ocorra diagnóstico e controle corretamente da DMG durante e após a gestação.



REFERÊNCIAS

ALEJANDRO, Emilyn N.; MAMERTO, Therriz P.; CORTEL, Maria Ruth B. P., et al. **Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes**. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 15;21(14):5003. doi: 10.3390/ijms21145003. PMID: 32679915; PMCID: PMC7404253.

CAVALET, Letícia C. **Efeitos metabólicos, comportamentais e cardiovasculares da restrição alimentar durante a puberdade em ratos adultos obesos e não obesos**. 2019. 60 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2019.

CHU, Anne H. Y.; GODFREY, Keith M. **Gestational Diabetes Mellitus and Developmental Programming**. *Ann Nutr Metab*. 2020;76 Suppl 3(Suppl 3):4-15. doi: 10.1159/000509902. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33465774; PMCID: PMC7116810.

CLAUSE, Bonnie Tochar. **The Wistar Institute Archives: Rats (Not Mice) and History**, *Mendel Newsletter*, Feb. 1998.

COLE, Joanne B.; FLOREZ, José C. **Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications**. 2020. *Nat Rev Nephrol* 16, 377–390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>

HARREITER Jürgen; RODEN Michael. **Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019)**. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 May;131(Suppl 1):6-15. German. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4. PMID: 30980151.

IDF Diabetes Atlas. International Diabetes Federation, 10th edition, 2021.

MAROUSEZ, Lucie; LESAGE, Jean; EBERLÉ, Delphine. **Epigenetics: linking early postnatal nutrition to obesity programming?**. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 12, p. 2966, 5 dez. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11122966>.

MATTARAIA, Vania Gomes de Moura; MOURA, Ana Silvia Alves Meira Tavares. **Produtividade de ratos Wistar em diferentes sistemas de acasalamento**. *Ciência Rural*, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 1490-1496, ago. 2012. FapUNIFESP. [doi: 10.1590/s0103-84782012000800026](https://doi.org/10.1590/s0103-84782012000800026).

REZENDE, A. R., Albuquerque, A. L. C., Santos, B. A. C., Aguiar, B. S., Dutra, C. N., Vital, G. A., ... Amaral, M. T. P. (2024). **Diabetes Mellitus gestacional - uma revisão de literatura**. *Brazilian Journal of Health and Biological Science (BJHBS)*, 1(1), e28. Recuperado de <https://bjhbs.com.br/index.php/bjhbs/article/view/28>

RIBAS, Josilaine Tonin; BELLÓ, Caroline; ITO, Carmen Antonia Sanches; MINE, Julio Cesar; VELLOSA, José Carlos Rebuglio. **Alterações metabólicas e inflamatórias na gestação**. *Revista de Ciências Farmacêuticas básicas e Aplicadas, Ponta Grossa*, v. 2, n. 36, p. 181-188, jun. 2014.

RINALDI, Wilson; RIBEIRO, Tatiane Aparecida da Silva; MARQUES, Angélica Sbrolini; FABRICIO, Gabriel Sérgio; TÓFOLO, Laize Peron; GOMES, Rodrigo Mello;



SCHOLTENS, Denise M.; KUAG, Alan; LOWE, Lynn P.; HAMILTON, Jill; LAWRENCE, Jean M.; LEBENTHAL, Yael; BRICKMAN, Wendy J.; CLAYTON, Peter; MA, Ronald C.; MCCANCE, David; TAM, Wing H.; CATALANO, et al. **Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Glycemia and Childhood Glucose Metabolism.** *Diabetes Care*. 2019;42:381–392. doi: 10.2337/dc18-2021.

SHIRATORI, Monica Iris; VIANA, Adriana Mattos; SILVA, Maria de Lourdes Lima de Souza e; BARBOSA, Karyne Freitas; CARVALHO, Marlene de Sá Martins da Costa; SILVA, Fabiana Freire Almeida. **Protocolo de manejo de hiperglicemia em gestantes em ambiente hospitalar.** *Revista Baiana de Saúde Pública*, [S.L.], v. 45, p. 24-38, 27 dez. 2021. Secretaria da Saúde do Estado da Bahia. http://dx.doi.org/10.22278/2318-2660.2021.v45.nsupl_2.a3561.

SILVA, A. C. R. da; FERNANDES, C. C.; ANDREONI, S.; NAKAGAWA, S. L.; BAPTISTA, F.; NAKAGAWA, T. Litter Size Reduction Induces Metabolic and Histological Adjustments in Dams throughout Lactation with Early Effects on Offspring. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, Rio de Janeiro, v. 91, n. 1, e20170971, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aabc/a/qSx98svbCnqswZGBWPwx3gB/?lang=en>.

ŠIMJÁK, Patrik; CINKAJZLOVÁ, Anna; ANDERLOVÁ, Katerina; PARÍZEK, Antonín; MRÁZ, Milos; KRSEK, Michal; HALUZIK, Martin. **The role of obesity and adipose tissue dysfunction in 2 gestational diabetes mellitus.** 2018. *Society for Endocrinology*, 238(2). doi:10.1530/joe-18-0032

SOARES, Rita Inês Félix. **DIABETES GESTACIONAL E PROGRAMAÇÃO FETAL: artigo de revisão.** *Área Científica de Endocrinologia*, jan. 2014.

SOUZA, Luana L.; MOURA, Egberto G.; LISBOA, Patricia C.. **Litter Size Reduction as a Model of Overfeeding during Lactation and Its Consequences for the Development of Metabolic Diseases in the Offspring.** *Nutrients*, [S.L.], v. 14, n. 10, p. 2045, 13 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14102045>.

WICKLOW, B.; RAVI RETNAKARAN. **Gestational Diabetes Mellitus and Its Implications across the Life Span.** *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 47, n. 3, p. 333–344,31, maio 2023.