



EFEITOS DE UM AGONISTA DE PPAR-ALFA EM RATOS ADOLESCENTES COMO MECANISMO DE PREVENÇÃO AO DESENVOLVIMENTO DE OBESIDADE E DISFUNÇÃO METABÓLICA NA VIDA ADULTA INDUZIDA POR DIETA

Leonardo Consoli Sertão¹, Beatriz Marques Ferreira², Cláudio Guilherme de Assis Oliveira³, Lucas Paulo Jacinto Saavedra⁴, Douglas Lopes Almeida⁵
Paulo Cezar de Freitas Mathias⁶

¹Acadêmico do Curso de Nutrição, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. leonardoconsoli4@gmail.com

²Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Estadual de Maringá - UEM. Bolsista PIBIC/ICETI- Fundação Araucária. ra134899@uem.br

³Acadêmica do Curso de Medicina, Campus Maringá-PR, Universidade Estadual de Maringá - UEM. Bolsista PIBIC/ICETI – CNPq. claudioguilherme05@gmail.com

⁴Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil
Centro de Pesquisa em Obesidade e Comorbidades, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

⁵Orientador, Doutor, Professor Adjunto do Departamento de Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá, Docente do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica (PBQ) e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (PBC) da UEM, Laboratório de Metabolismo Hepático (LMH) e do Laboratório Experimental em DOHaD (LEXDOHaD) dalmeida@uem.br

⁶Professor Senior Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Área de Concentração Biologia Celular e Molecular - PBC - Universidade Estadual de Maringá. pmathias@uem.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: A adolescência é uma fase plástica de programação metabólica, diferentes estímulos podem promover um aumento ou uma diminuição do desenvolvimento de doenças na vida adulta. **OBJETIVO:** Investigar se a administração um agonista de PPAR α em animais durante a adolescência confere resistência a obesidade e a disfunção metabólica induzidas por dieta hiperlipídicas na fase adulta. **MÉTODO:** Animais de 30 dias foram distribuídos em quatro grupos: V-NFD (veículo + dieta normolipídica), V-HFD (veículo + dieta hiper lipídica) F-NFD (fenofibrato + dieta normolipídica), F-HFD (fenofibrato + dieta hiper lipídica). De 30 a 60 dias, administrou-se diariamente, por via intraperitoneal, fenofibrato (50mg/kg) ou veículo. Até os 90 dias, todos os grupos permaneceram sob dieta normolipídica; a partir desse ponto, apenas V-HFD e F-HFD passaram à dieta hiper lipídica, mantida até os 120º dia, peso e consumo registrados semanalmente. **RESULTADOS:** Os animais submetidos à dieta hiperlipídica (HFD) apresentaram maior peso corporal final e acúmulo de gordura comparados aos que receberam dieta normolipídica (NFD). O tratamento com fenofibrato (HFD-F) não alterou o peso final em relação ao grupo controle (HFD-V), mas resultou em menor proporção de gordura corporal, indicando melhora na composição corporal, mesmo com consumo calórico semelhante. Os animais submetidos ao tratamento tiveram redução da atividade do nervo (TAM), enquanto os veículos mantiveram-se mais ativos. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que a administração fármaco agonista de PPAR α durante a adolescência leva a uma redução do TAM, entretanto, programa um fenótipo que atenua os efeitos da obesidade na composição corporal quando induzida por dieta na vida adulta.

PALAVRAS-CHAVE: PPAR α ; Obesidade; DOHaD.

1 INTRODUÇÃO

A adolescência representa como janela crítica de programação metabólica, integrando estímulos nutricionais e ambientais aos processos de maturação e definindo predisposição a diabetes, doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas na vida adulta. (Xavier et al., 2015). A relação entre fatores ou insultos durante as janelas de programação do desenvolvimento metabólico, como a concepção, gestação, lactação e adolescência, e a promoção de saúde ou aumento do risco de doenças é conhecida como “Origens do Desenvolvimento da Saúde e Doença” (DOHaD) (Hanson, M. 2015)



Os efeitos dessas modificações vão além das janelas de plasticidade e se refletem na saúde adulta por meio de vias fisiológicas, moleculares e epigenéticas. Alterações na metilação do DNA e nas marcas covalentes de histonas (acetilação, fosforilação) reconfiguram a cromatina, regulando a expressão de genes sem modificar a sequência primária do DNA. Essas “memórias” epigenéticas ativam ou silenciam vias-chave do metabolismo (Issa, 2002,). Essas adições químicas interferem na disponibilidade do DNA para a maquinaria de transcrição e, dependendo do sítio de modificação e do grupo incorporado, podem tanto favorecer quanto inibir a atividade transcricional (Mehler, 2008). A modulação epigenética de genes do metabolismo já foi explorada em relação ao período de lactação por trabalhos anteriores, no qual foi utilizado um ligante sintético de PPAR α (receptor ativado por proliferador de peroxissomo alfa), um fator transcricional para a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico (Bougarne, 2019). Assim, novas alternativas para o tratamento dessas doenças, como destaque, a obesidade, estão surgindo a partir de recentes avanços na compreensão do complexo circuito do controle da homeostase energética.

A termogênese desafia a hipótese adipostática do controle de peso corporal, uma vez que a sua ativação gera um gasto energético que, geralmente, não é compensado com o aumento da ingestão alimentar (Schneider & Borges, 2021). O PPAR α está envolvido no aumento do efeito termogênico do tecido adiposo marrom (TAM), os genes expressos através da ativação do PPAR α , como UCP1, ACOX1 e CPT1A promovem aumento da oxidação lipídica e termogênese no TAM (Morrison; Madden, 2014). No entanto, a quantidade de UCP1, assim como a disponibilidade de ácidos graxos livres para oxidação, são regulados pelo sistema nervoso simpático. O TAM é densamente inervado pelo sistema nervoso simpático (SNS), e a estimulação aguda aumenta a oxidação lipídica e atividade termogênica do tecido em segundos, enquanto a estimulação crônica aumenta a quantidade de UCP1 e a biogênese mitocondrial, além de causar hipertrofia e hiperplasia do TAM (Lowell; Spiegelman, 2000).

Um estudo pioneiro mostrou que ativar o PPAR α na gestação e lactação reduz a metilação do promotor de FGF21 no fígado neonatal, mantendo esse padrão ao longo da vida e protegendo contra obesidade induzida por dieta rica em lipídeos. No neonato, ácidos graxos do leite materno atuam como agonistas naturais do PPAR α (Yuan, Tsujimoto, Hashimoto, et al., 2018).

Até agora, a adolescência não havia sido explorada como janela de intervenção epigenética via PPAR α . Estudos anteriores do nosso grupo demonstraram que o fenofibrato em um modelo animal de obesidade infantil melhora a composição corporal e disfunção metabólica (Saavedra et al., 2025). Apesar desses achados, a ativação do PPAR α como forma de prevenção não foi utilizada anteriormente usando a adolescência como janela de programação, perspectiva que foi explorada de forma inédita nesse trabalho.

A dieta rica em lipídeos se justifica, pois, a modulação da nutrição é um fator principal na programação de obesidade e comorbidades associadas. Estudos anteriores demonstraram que a exposição a uma dieta hiperlipídica durante a infância e adolescência em ratos resulta em alterações na vida adulta, com o desenvolvimento de um perfil metabólico com aumento da glicemia, insulinemia de jejum, resistência à insulina, aumento do peso corporal e depósitos de gordura (Ibanez, 2017). Hipotetizamos que a administração de fenofibrato na adolescência re programe genes relacionados a oxidação lipídica e ao gasto energético (CPT1A, ACOX1, UCP1 e FGF21), estabelecendo um perfil protetor que atenua os efeitos de dietas hiperlipídicas na vida adulta, reduz a adiposidade e amplifica a ativação autônoma do TAM.

2 MATERIAIS E MÉTODOS



2.1. ANIMAIS

Ratos Wistar machos desmamados (25 dias de idade) foram adquiridos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM) e mantidos no Biotério Setorial do Laboratório Experimental de DOHaD. Alojados em caixas de polipropileno (15 × 30 × 45 cm), com três animais por caixa, foram mantidos em ambiente climatizado (22±2°C), sob ciclo claro/escuro de 12 horas (7h–19h), com acesso livre à água e ração comercial (Nuvital®, Curitiba, Brasil). As caixas eram forradas com maravalha, trocada três vezes por semana. Após cinco dias de aclimação, aos 30 dias de idade, os animais foram divididos aleatoriamente em dois grupos experimentais e tratados diariamente por 30 dias, via intraperitoneal, com Veículo (V – solução de 15% Koliphor e 10% DMSO em água destilada) ou fenofibrato (F – 50 mg/kg em veículo), um agonista do PPAR α (Abdelmoneim D, 2021; Carmona MC, 2005). A intervenção farmacológica foi encerrada aos 60 dias de vida.

Durante a adolescência (30 a 60 dias) e até os 90 dias de vida, todos os animais receberam dieta normolipídica (NFD) e água ad libitum. O peso corporal e o consumo alimentar foram monitorados semanalmente. A partir dos 90 dias, os animais foram novamente divididos: um grupo passou a receber dieta hiperlipídica (HFD), enquanto outro manteve a dieta normolipídica, ambos por 30 dias. Com isso, formaram-se quatro grupos experimentais: V-NFD (Veículo + dieta normolipídica); V-HFD (Veículo + dieta hiperlipídica); F-NFD (Fenofibrato + dieta normolipídica) e F-HFD (Fenofibrato + dieta hiperlipídica). Ao completarem 120 dias de vida, um lote de animais de todos os grupos foi submetido a jejum de 12 horas e posteriormente eutanasiado para avaliação de parâmetros corporais e metabólicos.

2.2. PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E AVALIAÇÃO DA OBESIDADE

Para acompanhar o desenvolvimento dos grupos durante todo o período experimental, será realizada a pesagem semanal do peso corporal e do consumo alimentar. Além disso, a coleta e pesagem dos principais depósitos de gordura (retroperitoneal, perigonadal e mesentérica) será feita para avaliação do índice de adiposidade.

2.3. ANÁLISE DE DADOS COLETADOS

A análise de dados será realizada utilizando o software GraphPad-Prism®, a versão 9.00 para Windows (GraphPad Software Inc., La Jolla California USA, www.graphpad.com). Os resultados serão apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). Os dados serão analisados através do teste t de Student para dados paramétricos e Mann-Whitney para não paramétricos. Valores de $p < 0,05$ foram considerados como nível de significância.

2.4. REGISTRO DA ATIVIDADE ELETRICA DOS NERVOS

Animais de todos os grupos, após 10 horas de jejum e anestesia foram realizado o registro da atividade elétrica do nervo simpático intercostais que inervam o tecido adiposo marrom. Para a localização dos nervos foi feito uma incisão cirúrgica longitudinal na região cervical posterior, dissecando-se até expor o tecido adiposo marrom interescapular, os nervos intercostais simpáticos do lado direito foram dissecados. Um par de eletrodos de prata (0,6 mm) foi posicionado sob o nervo. O conjunto será coberto com silicone para evitar desidratação e interferências eletromagnéticas. O eletrodo foi conectado a um sistema eletrônico (Bio-Amplificador, Insight, Ribeirão Preto, Brasil) capaz de amplificar o sinal



elétrico em 10000 vezes. O sinal do nervo foi filtrado de maneira que o registro ocorra no intervalo entre 500-5000 Hz para o nervo. A atividade elétrica foi contabilizada pela taxa de despolarização e repolarização do nervo por um período de 10 minutos, e armazenada em HD através de um Software (Monitor Bio-Amplificador, Insight®, Ribeirão Preto/ SP, Brasil) que a registrará graficamente. A contagem do número de despolarizações no intervalo de cinco segundos foi aleatoriamente padronizada para contabilizar apenas os picos que ultrapassarem a linha do zero milivolts (0mV).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Durante a adolescência, quando os animais receberam o tratamento com fenofibrato, os grupos Fenofibrato (F) e Veículo (V) não apresentaram disparidades no peso corporal ou consumo alimentar. Durante a idade adulta, com administração da Dieta Hiper lipídica (HFD) e Dieta Normolipídica (NFD), os grupos HFD (HFD-F e HFD-V) apresentaram maior peso corporal ao longo do período de 90-120 dias em comparação com os grupos NFD (NFD-F e NFD-V), $p < 0.01$. Entre si, os grupos HFD-F e HFD-V não apresentaram diferença de peso corporal final (PND 120). O consumo alimentar, avaliado em calorias, não apresentou diferenças estatísticas entre os quatro grupos. Ao final do período, 120 dias, realizada a eutanásia dos animais, foram avaliados o peso corporal e o peso das gorduras Retroperitoneal, Perigonadal, Mesentérica e Marrom.

O peso final dos animais que consumiram HFD foi significativamente maior do que os animais que mantiveram a dieta normolipídica. A análise do ganho de peso demonstra uma acentuada disparidade do peso dos animais que se inicia a partir dos 90 dias, o qual corresponde ao início da dieta HFD. Tendo em vista os dados, ao comparar os animais HFD-V com o grupo HFD-F, os dados de peso corporal não apresentaram diferenças significativas, assim como o consumo alimentar. Os dados de gordura corporal demonstram um acentuado aumento nas reservas de tecido adiposo dos animais que consumiram dieta hiperlipídica, demonstrando o sucesso no desenvolvimento do modelo de obesidade, indicado pela observação do índice de adiposidade ($p < 0,01$). Notou-se o maior peso de gorduras corporais relativo ao peso corporal no animal HFD-V ($p < 0.05$), dentre os quatro grupos experimentais. Sugere-se, portanto, que, apesar do peso não apresentar diferença entre os grupos, o animal tratado com fenofibrato e alimentado com HFD tem uma melhor composição corporal, em relação a adiposidade, ainda que consuma a mesma quantidade calórica do que o animal tratado com veículo, apontando para um efeito de tratamento.

Os dados do registro do nervo do tecido adiposo marrom (TAM) demonstram que, os grupos que receberam o tratamento do fenofibrato (HFD-F – NFD-F) tiveram uma redução significativa da atividade elétrica após o tratamento. Este achado indica que o agonista de PPAR α reverte o estado de hiperatividade simpática quando os animais são submetidos ao tratamento do fármaco durante a janela de programação metabólica no período da adolescência (30 – 60), enquanto os animais que não passaram pelo tratamento do fenofibrato a atividade dos nervos manteve-se mais ativas. Em um estudo realizado em animais de redução de ninhada, a administração do fármaco durante a lactação aumentou a atividade do TAM, mantendo-se até a fase adulta do animal (Saavedra et al., 2025). Em contrapartida, nossos modelos quando administrado o fármaco durante adolescência e posteriormente iniciando-se a dieta hiper lipídica na fase adulta (90 – 120), se obteve uma redução da atividade simpática do nervo. Diante disso, a hipótese inicial era de modular uma via metabólica influenciada pelo fator de transcrição PPAR α , o qual aumentaria a expressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico, especialmente a beta-oxidação de lipídeos, apresentando efeitos também sobre o metabolismo de glicose (Bougarne, N. 2018). Esses fatores poderiam contribuir para a programação de um padrão metabólico de



prevenção, que poderia proteger contra a posterior indução a obesidade por dieta hiperlipídica, durante a vida adulta do animal (90-120 dias).

Frente aos resultados obtidos até o presente momento, pode-se afirmar que o fenótipo desenvolvido pela administração de fenofibrato durante a adolescência atenuou os a adiposidade dos animais que consumiram uma dieta hiperlipídica durante a vida adulta. Os parâmetros biométricos demonstram a melhora na composição corporal do grupo HFD-F em comparação com o grupo HFD-V. O fenofibrato no metabolismo de lipídeos e os efeitos antidiabéticos já foram visualizados anteriormente em outros trabalhos experimentais, de forma que a sua administração teve efeitos sobre os níveis de ácidos graxos livres, melhora na sensibilidade à insulina, aumento de adiponectina e efeitos anti-inflamatórios (Abdelmoneim, D. 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que a adolescência é um importante janela de programação metabólica, na qual estímulos, positivos ou negativos, podem gerar alterações persistentes na vida adulta. Dessa forma, a administração do fármaco agonista de PPAR α durante a adolescência atenua os efeitos da dieta hiperlipídica durante a idade adulta na composição corporal.

REFERÊNCIAS

XAVIER, J. L. P. et al. Programação metabólica: causas e consequências. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 16, n. 4, p. 33–41, out./dez. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.5380/acd.v16i4.44138>. Acesso em: 15 set. 2025.

ISSA, Jean-Pierre. Epigenetic variation and human disease. **The Journal of Nutrition**, v. 132, p. 2388S–2392S, ago. 2002. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/132/8/2388S/4687526>. Acesso em: 15 set. 2025.

HANSON, M. The birth and future health of DOHaD. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v. 6, n. 5, p. 434–437, 25 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2040174415001129>. Acesso em: 15 set. 2025.

MEHLER, M. F. Epigenetics and the nervous system. **Annals of Neurology**, Hoboken, v. 64, n. 6, p. 602–617, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ana.21595>. Acesso em: 15 set. 2025.

SCHNAIDER, J.M., BORGES, B.E., Beatriz Essenfelder. Tecido adiposo marrom em adultos como alvo de estudo no desenvolvimento de novas terapias para o manejo e tratamento da obesidade: uma revisão integrativa. **Revista de Medicina (São Paulo)**, São Paulo, v. 100, n. 5, p. 460–471, set.–out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v100i5p460-471>.

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: 15 set. 2025.

KLINGENSPOR, Martin. Cold-induced recruitment of brown adipose tissue



thermogenesis. *Experimental Physiology*, Oxford, v. 88, n. 1, p. 141–148, jan. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/eph8802508>. Acesso em: 15 set. 2025.

HASHIMOTO, K.; OGAWA, Y. Epigenetic switching and neonatal nutritional environment. In: KUBOTA, T.; FUKUOKA, H. (ed.). *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*. Singapore: Springer, 2018. v. 1012, p. 19–25. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-10-5526-3_3. Acesso em: 15 set. 2025.

IBÁÑEZ, C. F. et al. A high fat diet during adolescence in male rats negatively programs reproductive and metabolic function which is partially ameliorated by exercise. *Frontiers in Physiology*, v. 8, p. 807, 2017. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2017.00807/full>. Acesso em: 15 set. 2025.

TOHI, M.; BAY, J. L.; TU'AKOI, S.; VICKERS, M. H. The developmental origins of health and disease: adolescence as a critical lifecourse period to break the transgenerational cycle of NCDs—A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 10, p. 6024, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/10/6024>. Acesso em: 15 set. 2025.

ABDELMONEIM, D. et al. Protective effect of fenofibrate against high-fat–high-fructose diet induced non-obese NAFLD in rats. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 35, n. 2, p. 379–388, 19 ago. 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/MED/32757283>. Acesso em: 15 set. 2025.

SAAVEDRA, Lucas Paulo Jacinto 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.

LOWELL, B. B.; SPIEGELMAN, B. M. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 652–660, 6 abr. 2000. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35007527.pdf>. Acesso em: 15 set. 2025.

MORRISON, S. F.; MADDEN, C. J. Central nervous system regulation of brown adipose tissue. *Comprehensive Physiology*, v. 4, n. 4, p. 1677–1713, out. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cphy.c140009>. Acesso em: 15 set. 2025.