

---

---

## PROGRAMAÇÃO METABÓLICA: CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS

### METABOLIC IMPRINTING: CAUSES AND CONSEQUENCES

XAVIER<sup>1</sup>, J. L. P.; SCOMPARIN<sup>2</sup>, D. X.; RIBEIRO<sup>3</sup>, P. R.; CORDEIRO<sup>3</sup>, M. M.;  
GRASSIOLLI<sup>4</sup>, S.

1 - Mestrando do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Ponta Grossa, PR.

2 - Professora do Departamento de Biologia Geral da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Ponta Grossa, PR.

3 - Acadêmicos de Licenciatura em Biologia da Universidade Estadual de Ponta Grossa – UEPG, Ponta Grossa, PR.

4 - Professora do Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Cascavel, PR.

Email: joao\_lucas19px@hotmail.com

#### RESUMO:

A programação metabólica é um fenômeno desencadeado por alterações nutricionais e/ou hormonais que modulam fases críticas do desenvolvimento, promovendo ajustes morfológicos, metabólicos e funcionais, que determinam a maior predisposição a estados patológicos na vida adulta. Diferentes estudos claramente demonstram que o estado metabólico materno, bem como, seu grau de adiposidade estabelecem o peso da prole ao nascimento e tem repercussões para o seu estado de saúde no futuro. Similarmente, alterações no volume, componentes ou calorias do leite materno podem afetar o organismo durante a lactação e favorecer a instalação de doenças na vida adulta.

**Palavras-chave:** Programação metabólica; lactação; prole.

#### ABSTRACT:

the metabolic programming is a phenomenon triggered by nutritional and/ or hormonal changes that modulate critical stages of development, promoting morphological, functional and metabolic adjustments that determine the greater predisposition to pathological conditions in adulthood. Different studies clearly demonstrate that maternal metabolic state as well as their degree of fatness establish the weight of offspring at birth and has repercussions for your health in the future. Similarly, changes in volume, components or calories than breast milk can affect the body during lactation and favor the onset of the disease in adulthood.

**Key words:** Metabolic programming; lactation; offspring.

## 1. INTRODUÇÃO

Durante muitos anos ficou estabelecido que o desenvolvimento das características morfológicas e funcionais em mamíferos era primariamente definido pelo seu material genético, cuja modulação era possível apenas por alterações na sequência de genes. Entretanto, estudos recentes em humanos e animais demonstram que a regulação genômica pode ser significativamente modulada por alterações ambientais, particularmente as que ocorrem em períodos críticos do desenvolvimento, em especial gestação e lactação. Nestas fases, insultos nutricionais como desnutrição ou hipernutrição, oscilações hormonais, em especial alterações dos níveis de insulina e cortisol promovem marcações no funcionamento do organismo refletidas em alterações morfológicas e/ou fisiológicas imediatas com repercussões para o estado de saúde na vida adulta. Estes eventos têm sido reunidos no conceito de Programação Metabólica, um evento importante para explicar o grande número de doenças crônicas atuais, em especial obesidade e suas co-morbidades, como o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Doenças Cardiovasculares (DCV) (BARKER, 1995; BARKER, 2007; GUILLOTEAU et al., 2009).

### 1.2 Programação Metabólica

A programação metabólica é um fenômeno desencadeado por alterações nutricionais e/ou hormonais que modulam fases críticas do desenvolvimento, promovendo ajustes morfológicos, metabólicos e funcionais, que determinam a maior predisposição a estados patológicos na vida adulta (BARKER, 1995; WATERLAND; GARZA, 1999). Estes períodos de maior vulnerabilidade dos organismos são definidos como “janelas críticas do desenvolvimento”, caracterizados por intensa proliferação celular, diferenciação e rápida expansão tecidual (GUILLOTEAU et al., 2009).

O objetivo inicial da programação metabólica é melhorar a sobrevivência da prole pela regulação do balanço energético, de modo a utilizar os nutrientes disponíveis da forma mais eficiente (SULLIVAN; SMITH; GROVE, 2011). Todavia, em longo prazo estes ajustes funcionais terão impacto sobre o metabolismo energético e hormonal na vida adulta. Dentro deste contexto, a gestação e a lactação são etapas fundamentais do desenvolvimento dos mamíferos, sendo as principais janelas críticas do desenvolvimento. Diferentes estudos claramente demonstram que o estado metabólico materno, bem como, seu grau de adiposidade estabelecem o peso da prole ao nascimento e tem repercussões para o seu estado de saúde no futuro. Similarmente, alterações no volume, componentes ou calorias do leite materno podem afetar o organismo durante a lactação e favorecer a instalação de doenças na vida adulta (BARKER, 2007; SULLIVAN; SMITH; GROVE, 2011)

---

Uma evidência clara deste fenômeno é vista em adultos oriundos de gestações que ocorreram em períodos de fome e guerra. Estes indivíduos ao longo da vida apresentam maiores índices de obesidade, hipertensão, DM2 e DCV. Mais recentemente, estudos com bebês nascidos prematuros, confirmam a relação de condição ao nascer a maior predisposição a doenças na vida adulta. Deste modo, o conceito de programação metabólica tem sido um elemento central para compreendermos a progressão da obesidade no mundo todo, uma vez que alterações na sequência dos genes, tais como aquelas induzidas por mutações, não podem explicar a atual pandemia de obesidade e sua co-morbidade (SULLIVAN; SMITH; GROVE, 2011; DYER; ROSENFELD, 2011).

Diferentes modelos experimentais em roedores são usados para esclarecer os elementos moleculares e fisiológicos que caracterizam a programação metabólica. Dentre eles destacam-se os modelos de desnutrição proteica ou hiperalimentação afetando os períodos gestacional e/ou lactacional. Em roedores a programação metabólica também pode ser induzida por redução do número de filhotes da prole, via hiperalimentação lactacional. Animais adultos oriundos destes modelos experimentais de programação apresentam em comum, elevação do tecido adiposo corporal, dislipidemia, intolerância a glicose, resistência a insulina e alterações cardiovasculares. Estas anormalidades estão reunidas na Síndrome Metabólica (SM), a principal doença metabólica ligada a obesidade ao DM2. (SULLIVAN; GROVE, 2010; GAROFANO; CZERNICHOW; BREANT, 1998).

### **1.3 Envolvimento Materno e da Lactação na Programação Metabólica**

A condição metabólica materna e a dieta na gestação e lactação influenciam de forma exponencial o ambiente perinatal, impactando a longo prazo o balanço energético da prole e trazendo o risco de desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta, bem como, reduzindo a expectativa de vida destes indivíduos (SULLIVAN; SMITH; GROVE, 2011). Diversos estudos tem demonstrado que situações antagônicas nutricionais, tais como, a desnutrição e a hipernutrição materna aumentam o risco da prole de desenvolver obesidade e suas complicações na vida adulta. Este processo está particularmente envolvido com o excesso de tecido adiposo e perfil hormonal materno; um evento preocupante uma vez que atualmente a maioria das mulheres em idade fértil, bem como, as gestantes apresentam sobrepeso ou obesidade (KING, 2006).

O ganho de peso materno está associado a ingestão excessiva de calorias, em especial na forma de lipídios ou carboidratos. Dentro deste contexto, estudos com ratos tem demonstrado que a administração de dieta materna rica em lipídeos durante o período lactacional pode provocar mudanças no controle do sistema endócrino da prole

---

promovendo alterações da secreção e ação de hormônios importantes para a homeostase energética, particularmente insulina, leptina e cortisol (FRANCO et al., 2012; SULLIVAN, 2012).

As perturbações que podem ser observadas no sistema endócrino são decorrentes das mudanças na composição do leite materno, resultando em variações calóricas, bem como, modulando a composição dos principais nutrientes do leite tais como elevando o teor de lipídeos, carboidratos e proteínas. Importantes hormônios reguladores do peso corporal tais como, a leptina e insulina podem atingir a prole via leite materno. Por exemplo, mães diabéticas apresentam aumento dos níveis de insulina no leite, o que reconhecidamente tem um papel nos eventos de programação durante a lactação, em especial para a obesidade e suas co-morbididades (FRANCO et al., 2012; SULLIVAN, 2012).

A complexidade da rede neuroendócrina que regula o balanço energético, devido aos seus inúmeros componentes e aos fatores bioativos no leite sugere uma infinidade de potenciais mecanismos de atuação do leite materno neste processo (BALABAN; SILVA, 2004). Deste modo, alterações gestacionais associados a eventos lactacionais podem alterar a morfologia e função de tecidos chaves para o metabolismo corpóreo, tais como, afetar número e tamanho da ilhota pancreática, culminando com problemas de secreção de insulina, modular proliferação e lipogênese nos adipócitos favorecendo hipertrofia e processo inflamatório e modular a função hepática contribuindo, por exemplo para a instalação de esteatose neste órgão (THOLE et al., 2012; CONCEIÇÃO et al., 2013).

Finalmente, o Sistema Nervoso central (SNC) passa por marcantes mudanças durante a gestação e lactação tornando-se um alvo para eventos de programação metabólica. Neste sentido, uma importante região para o controle da ingestão alimentar e do peso corporal é o hipotálamo, o qual é muito propenso a remodelação por sensibilização hormonal, como pela leptina no período pós-natal e outros mediadores, alguns presentes no leite materno. A diferenciação dos núcleos hipotalâmicos da prole podem sofrer alterações de fatores externos durante a gestação e após o nascimento, ocasionando distúrbios metabólicos e nutricionais futuros, assim, frequentemente animais programados apresentam hiperfagia, aumento do consumo alimentar, como fator envolvido no ganho de peso da prole (BOURET, 2009; GROVE et al., 2005; TAYLOR; POSTON, 2007).

#### **1.4 Mecanismos da Programação Metabólica**

Os mecanismos através dos quais o fenômeno de programação metabólica pode ocorrer são: indução de variações na estrutura de alguns órgãos, com alterações na vascularização, na inervação ou na justaposição das diferentes células do órgão;

---

alterações no número de células e diferenciação metabólica, modificações na expressão de certos genes, acarretando variações na síntese de enzimas, hormônios, receptores hormonais e transportadores (WATERLAND; GARZA, 1999).

Na fase do desenvolvimento embrionário, elevações ou reduções na concentração de vários hormônios, assim como a situação nutricional materna influenciam na formação do eixo hipotálamo-hipófise, podendo acarretar mudanças na expressão gênica de receptores, enzimas, canais e transportadores (BATESON et al., 2004; ACHARD et al., 2006). Mudanças que afetam a ação de hormônios, como a insulina e o hormônio do crescimento (GH), ambos associados ao desenvolvimento da SM, DM2 e alterações alimentares na vida adulta (LEVIN, 2000a; LEVIN, 2006).

Conforme citado anteriormente, o SNC é facilmente afetado nas fases críticas do desenvolvimento, como na lactação, pois há continuação da formação encefálica, com formação de sinapses, tropismo de células neuronais, apoptose e crescimento axonal (LEVIN, 2000b). Embora os efeitos centrais da dieta possam variar de acordo com o tempo de exposição, a quantidade e precocidade da hipernutrição, é evidente o papel da nutrição precoce sobre a maturação funcional encefálica (WATERLAND; GARZA, 1999). Frequentemente observa-se que o desenvolvimento do SNC é priorizado em relação a outros órgãos, desta forma, em situações de privação nutricional, por exemplo, o crescimento encefálico é preservado, comprometendo o desenvolvimento de outros órgãos, como o fígado, os músculos, rins e pâncreas. Por outro lado, a hipernutrição gestacional ou lactacional pode modular a expressão e ação de neuropeptídeos hipotalâmicos, e conseqüentemente romper o controle da ingestão alimentar e com o gasto energético, favorecendo hiperfagia e acúmulo de tecido adiposo (COTTRELL; OZANNE, 2007; GRINO, 2005).

No fígado, a programação metabólica pode desencadear a redução na sensibilidade de hormônios e da celularidade no tecido (BATESON et al., 2004). Adicionalmente, a hiperinsulinemia e a hiperleptinemia evidentes na programação afetam as vias bioquímicas de glicogenólise e gliconeogênese, bem como a lipogênese hepática, contribuindo para o rompimento da homeostase metabólica. Deste modo frequentemente observa-se na prole de animais programados na gestação ou lactação, hiperglicemia e dislipidemia associado a esteatose hepática (CONCEIÇÃO et al., 2013; CESARETTI; KOHLMANN JUNIOR, 2006; HUANG; CZECH, 2007).

O pâncreas de roedores sofre modificações no período gestacional e lactacional. Particularmente, a porção endócrina do órgão, representada pelas ilhotas pancreáticas sensível a eventos de programação metabólica que alteram o número e o tamanho de suas células, repercutindo sobre o controle secretor de insulina (DAVIDOWA; LI; PLAGEMANN, 2002). Neste sentido, estudos com roedores mostram que a hipernutrição durante a lactação promove hipertrofia em ilhotas pancreáticas, desde o início da obesidade até a vida adulta (THOLE et al., 2012). As alterações

ocasionadas no pâncreas tendem a se manter durante toda a vida e estão diretamente relacionadas a hiperinsulinemia e resistência a insulina, também observadas em animais programados (GITTES; PRASADAN; TULACHAN, 2010).

Os eventos anteriores citados são explicados a nível molecular pela epigenética, um processo que envolve o remodelamento fino do material genético, promovido por metilações, acetilações, modificações nas histonas, miRNAs e mudanças na estrutura da cromatina que não alteram a sequência do gene, mas afetam o nível de expressão deste gene. O estado epigenético é influenciado por vários fatores, como nutricionais, sociais e emocionais precoces, tanto que a programação metabólica em roedores pode estar relacionada a mudanças comportamentais. Estas marcações gênicas parecem fornecer uma “memória” de respostas plásticas aos eventos que ocorrem durante o desenvolvimento, sendo capazes de promover modificações nos fenótipos que se manifestam ao longo da vida (GOTTLIE et al., 2007; HANLEY et al., 2010; WATERLAND; MICHELS, 2007).

## 2. CONCLUSÃO

A gestação e a lactação são janelas críticas do desenvolvimento que apresentam maior vulnerabilidade a insultos nutricionais ou hormonais, os quais por sua vez modulam o número, crescimento e funcionamento de diferentes tecidos e repercutem no estado de saúde do indivíduo ao longo da vida. Estes eventos reunidos no conceito de programação metabólica ajudam a explicar a associação entre estado metabólico materno e a instalação de doenças crônicas na vida adulta, particularmente obesidade, DM2 e DCV. Desvendar os mecanismos e consequências da programação metabólica ao longo da vida contribui para a compreensão da epidemia mundial de obesidade, bem como a sua íntima relação com co-morbidades e expectativa de vida das populações.

## 3. REFERÊNCIAS Bibliográficas

ACHARD, V. et al. Perinatal programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of glucocorticoids. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v.4, n.2, p.129-137, 2006.

BALABAN, G.; SILVA, G.A. Efeito protetor do aleitamento materno contra a obesidade infantil. **Journal of Pediatrics**, v.80, n.1, p.7-16, 2004.

BARKER, D. J. Fetal origins of coronary heart disease. **BMJ**, v.311, n.6998, p.171-174, 1995.

---

---

BARKER, D. J. The origins of the developmental origins theory. **Journal of Internal Medicine**, v.261, n.5, p.412-417, 2007.

BATESON, P. et al. Developmental plasticity and human health. **Nature**, v.430, n.6998, p.419-421, 2004.

BOURET, S.G. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.48, Suppl. 1, p.31-38, 2009.

BOUTY A. et al. The genetic and environmental factors underlying hypospadias. **Sexual Development**, 2015.

CESARETTI, M.L.R.; KOHLMANN JUNIOR, O. Modelos experimentais de resistência à insulina e obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolologia**, v.50, n.2, p.190-197, 2006.

CONCEIÇÃO, E.P. et al. Oxidative stress programming in a rat model of postnatal early overnutrition-role of insulin resistance. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.24, n.1, p.81-87, 2013.

COTTRELL, E.C.; OZANNE, S.E. Development programming of energy balance and the metabolic syndrome. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.66, n.2, p.198-206, 2007.

DAVIDOWA, H.; LI, Y.; PLAGEMANN, A. Hypothalamic ventromedial and arcuate neurons of normal and postnatal overnourished rats differ in their responses to melanin-concentrating hormone. **Regulatory Peptides**, v.108, n.2, p.103-111, 2002.

DYER, J.S; ROSENFELD, C.R. Metabolic imprinting by prenatal, perinatal, and postnatal overnutrition: a review. **Seminars in Reproductive Medicine**, v.29, n.3, p.266-276, 2011.

FRANCO, J.G. et al. Maternal high-fat diet induces obesity and adrenal and thyroid dysfunction in male rat offspring at weaning. **The Journal of Physiology**, n.590, Pt. 21, p.5503-5518, 2012.

GAROFANO, A.; CZERNICHOW, P.; BREANT, B. Beta-cell mass and proliferation following late fetal and early postnatal malnutrition in the rat. **Diabetologia**, v.41, n.9, p.1114-1120, 1998.

GITTES, G.K.; PRASADAN, K.; TULACHAN, S. Pancreas and islet development. **Stem Cell Therapy for Diabetes**, p.3-40, 2010.

GROVE, K.L. et al. Development of metabolic systems. **Physiology and Behavior**, v.86, n.5, p.646-660, 2005.

GUILLOTEAU, P. et al. Adverse effects of nutritional programming during prenatal and early postnatal life, some aspects of regulation and potential prevention and treatments. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v.60, n.3, p.17-35, 2009.

HAGGARTY, P. Genetic and metabolic determinants of human epigenetic variation. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.18, n.4, p.334-338, 2015.

HUANG, S.; CZECH, M. P. The GLUT4 glucose transporter. **Cell Metabolism**, v.5, n.4, p.237-252, 2007.

JIANG, Y. et al. Epigenetic-Imprinting Changes Caused by Neonatal Fasting Stress Protect From Future Fasting Stress. **Journal of Neuroendocrinology**, 2015.

KING, J.C. Maternal obesity, metabolism and pregnancy outcomes. **Annual Reviews of Nutrition**, v.26, p.271-291, 2006.

LEVIN, B.E. Metabolic imprinting on genetically predisposed neural circuits perpetuates obesity. **Nutrition**, v.16, n.10, p.909-915, 2000a.

LEVIN, B.E. The obesity epidemic: metabolic imprinting on genetically susceptible neural circuits. **Obesity Research**, v.8, n.4, p.342-347, 2000b.

LEVIN, B.E. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. **Philosophical Transactions of the Royal Society**, v.361, n.1471, p.1107-1121, 2006.

SULLIVAN, E.L.; GROVE, K.L. Metabolic Imprinting of Obesity. **Forum of Nutrition**, v.63, p.186-194, 2010.

SULLIVAN, E.L.; SMITH, M.S.; GROVE, K.L. Perinatal Exposure to High-Fat Diet Programs Energy Balance, Metabolism and Behavior in Adulthood. **Neuroendocrinology**, v.93, n.1, p.1-8. 2011.

---

---

SULLIVAN, E.L. Maternal high fat diet programming of the endocrine system. **The Journal of Physiology**, v.590, Pt.21, p.5267–5268, 2012.

TAYLOR, P.; POSTON, L. Development programming of obesity in mammals. **Experimental Physiology**, v.92, n.2, p.287-298, 2007.

THOLE, A. et al. Progenitor cells and TNF-alpha involvement during morphological changes in pancreatic islet of obese mice. **Tissue Cell**, v.44, n.4, p.238-248, 2012.

WATERLAND, R.A.; GARZA C. Potencial mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, n.2, p.179-197, 1999.