

Exposição a dieta hiperlipídica no período perinatal e pós desmame aumenta risco cardiometabólico e altera histomorfometria aórtica em ratos jovens

Exposure to high-fat diet in the perinatal and post-weaning period increases cardiometabolic risk and alters aortic histomorphometry in young rats

Djane da Anunciação do Espírito Santo^{1*}, Maria Ester Pereira da Conceição Machado², Vivian Alves Pereira³, Maurício Alves Chagas⁴, Gilson Teles Boaventura⁵, Jairza Maria Barreto Medeiros⁶

¹Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Especialista em Nutrição Clínica pela Universidade de São Paulo (USP); ²Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Professora Associada III da Universidade Federal da Bahia (UFBA); ³Doutora em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF) e Especialista em Biologia Molecular Humana pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); ⁴Doutor em Ciências pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e Professor Associado da Universidade Federal Fluminense (UFF); ⁵Doutor em Ciência dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (USP) e Professor Titular da Universidade Federal Fluminense (UFF); ⁶Doutora em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Professora Titular da Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA

Resumo

Introdução: estudos sugerem forte associação da exposição perinatal e pós-natal a dietas ricas em gordura e complicações cardiovasculares. **Objetivo:** avaliar os efeitos da exposição a dieta hiperlipídica no período perinatal e pós desmame sobre indicadores de risco cardiometabólico e alterações histomorfométricas na aorta em ratos. **Metodologia:** Ratos Wistar foram separadas em grupos de acordo com a dieta durante a gestação e lactação: dieta controle (n=3) e dieta hiperlipídica (n=3). No 21º dia de vida filhotes machos foram divididos em subgrupos (n=6): CC: formado por ratos expostos a dieta controle durante toda a vida; CH: formado por ratos cuja a mãe consumiu dieta controle e após o desmame os filhotes consumiram dieta hiperlipídica; HH: formado por filhotes expostos a dieta hiperlipídica durante toda a vida e HC: formado por ratos cuja a mãe consumiu dieta hiperlipídica e após o desmame os filhotes consumiram dieta controle. No 60º dia de vida, IMC, índices aterogênicos, proteína C reativa e histomorfometria da aorta dos descendentes foram avaliados. **Resultados:** o grupo HC apresentou maior IMC em comparação aos grupos HH e CH (p=0,0004). A razão colesterol total / HDL-colesterol foi maior para o grupo CH comparado ao CC e HC (p = 0,016). Coeficiente aterogênico (p = 0,003), espessura da aorta (p = 0,003) e quantidade de lamelas elásticas (p = 0,0002) foram maiores nos grupos CH e HH em comparação a CC e HC. **Conclusão:** exposição a dieta hiperlipídica nos períodos perinatal e pós desmame aumentou o risco cardiometabólico e alterou a histomorfometria aórtica de ratos.

Palavras chave: Remodelamento vascular. Lipídeos. Aorta. Dieta hiperlipídica. Ratos.

Abstract

Background: studies suggest a strong association of perinatal and postnatal exposure to high-fat diets and cardiovascular complications. **Objective:** to evaluate the effects of exposure to a high-fat diet in the perinatal and post-weaning period on indicators of cardiometabolic risk and aorta histomorphometric changes in the rats. **Methodology:** Wistar rats were separated into groups according to the diet during pregnancy and lactation: control diet (n=3) and high fat diet (n=3). On the 21st day of life, male pups were divided into subgroups (n=6): CC: formed by rats exposed to a control diet for all life; CH: formed by rats whose mother consumed a control diet and after weaning the pups consumed a high-fat diet; HH: formed by pups exposed to a high-fat diet for all life and HC: formed by rats whose mother consumed a high-fat diet and after weaning the pups consumed a control diet. On the 60th day of life, BMI, atherogenic indices, C-reactive protein and histomorphometry of the aorta of the offspring were evaluated. **Results:** the HC group showed higher BMI compared to the HH and CH groups (p=0.0004). The total cholesterol / HDL-cholesterol ratio was higher for the CH group compared to CC and HC (p = 0.016). Atherogenic coefficient (p = 0.003), aortic thickness (p = 0.003) and amount of elastic lamellae (p = 0.0002) were higher in CH and HH groups compared to CC and HC. **Conclusion:** exposure to a high-fat diet in the perinatal and post-weaning periods increased cardiometabolic risk and altered aortic histomorphometry in rats.

Keywords: Vascular remodeling. Lipids. Aorta. High-fat diet. Rats

INTRODUÇÃO

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) consti-

tuem a maior causa de morte mundial, responsável por 17,9 milhões de óbitos por ano. Entre as causas para DCV, destacam-se as mudanças no padrão alimentar da população mundial, caracterizado pelo alto consumo de alimentos ultraprocessados, ricos em gordura saturada, sódio e com alta densidade calórica (WHO, 2020). Modificações no padrão alimentar de mulheres na idade reprodutiva podem impactar diretamente na saúde, principalmente

Correspondente/Corresponding: *Djane da Anunciação do Espírito Santo – End: Universidade Federal da Bahia, Escola de Nutrição, Av. Araújo Pinho, 32, Canela, 40110-150, Salvador, BA, Brasil. – Tel: (71) 99339 – 2239 – E-mail: djaneaes@ufba.br

cardiovascular, dos descendentes, incluindo alterações histomorfométricas na artéria aorta como o remodelamento (LIN *et al.*, 2017).

O remodelamento aórtico tem ganhado destaque por seu papel na patogênese das DCV, sendo ativado por estímulos mecânicos e hemodinâmicos que promovem processos adaptativos e alterações na estrutura e função da parede vascular (MARTINS *et al.*, 2015). Entre as modificações estruturais destacam-se o espessamento das camadas íntima e media da parede vascular (remodelamento hipertrófico externo), e mudanças na quantidade e espessura de lamelas elásticas, formadas por fibras elásticas, sendo responsável pela expansão e amortecimento do vaso (VAN VARIK *et al.*, 2012).

Desde que os níveis séricos de colesterol foram associados às doenças ateroscleróticas, vários esforços têm sido feitos na busca de fatores de risco cardiovascular emergentes ou novos para melhorar a predição de doenças cardiovasculares. Diversos marcadores têm sido identificados, buscando caracterizar melhor o potencial aterogênico do perfil lipídico (MAHAT *et al.*, 2018). As razões lipídicas têm sido consideradas preditoras mais fortemente associadas a doença arterial coronária (DAC), em comparação com a avaliação isolada das lipoproteínas, por refletirem de forma mais consistente as interações entre as frações lipídicas aterogênicas e protetoras (ABDULMECIT *et al.*, 2021). As razões mais amplamente utilizadas como marcadores de risco cardiovascular são: As proporções do colesterol total/colesterol da lipoproteína de alta densidade (CT/HDL-C) (Índice de Castelli I), o colesterol da lipoproteína de baixa densidade/colesterol da lipoproteína de alta densidade (LDL-C/HDL-C) (Índice de Castelli II), as frações de colesterol isentas das lipoproteínas de alta densidade/colesterol da lipoproteína de alta densidade (Não – HDL/ HDL), o coeficiente aterogênico (CA) e as proporções de triglicérides (TG) / colesterol da lipoproteína de alta densidade (TG/HDL-c)(ABDULMECIT *et al.*, 2021; DI BONITO *et al.*, 2012).

Evidências indicam que complicações cardíacas não ocorrem devido apenas ao depósito excessivo de colesterol, mas também de processos inflamatórios crônicos (BADIMON *et al.*, 2018; BONCLER; WU; WATALA, 2019). A proteína C reativa (PCR) é um indicador clínico utilizado para identificação do desenvolvimento de DCV, sendo utilizado como indicador de risco cardiovascular global (LETCHUMANAN; ARSHAD; GOPINATH, 2021).

Apesar de estudos clínicos e experimentais evidenciarem alterações em estruturas cardíacas associadas ao consumo de dieta hiperlipídica, não identificamos, até o momento, nenhum que tenha avaliado o perfil lipídico através de indicadores de risco cardiometabólico, inflamação e modificações estruturais da aorta em ratos expostos a dieta hiperlipídica por meio da ingestão materna (gestação e lactação) e após o desmame. Assim, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos da exposição a dieta hiperlipídica no período perinatal e pós desmame sobre indicadores de risco cardiometabólico e alterações histomorfométrica na aorta em ratos.

METODOLOGIA

Animais e grupos experimentais

O presente estudo foi realizado em ratos (*Rattus norvegicus*), variedade *Albinus*, da linhagem *Wistar*, todos mantidos sob as mesmas condições, temperatura de vinte e três graus com variação de mais ou menos dois graus ($23 \pm 2^\circ \text{C}$) e ciclo claro/escuro de doze horas (ciclo claro das seis horas às dezoito horas (6h às 18h) e ciclo escuro das dezoito horas até as seis horas (18h às 6h) até o final do estudo. Ratas gestantes foram separadas em grupos de acordo com a ingestão alimentar durante os períodos de gestação e lactação, sendo o grupo controle (C, n=3) composto por ratas que consumiram ração comercial padrão para ratos (Nuvilab® CR1), e o grupo hiperlipídica (H, n=3) composto por ratas que consumiram dieta hiperlipídica. Ao desmame, no 21º dia de vida, as ninhadas foram divididas em quatro subgrupos: grupo controle – controle (CC, n=6) formado por ratos cuja as mães consumiram dieta controle e os descendentes mantiveram o consumo de dieta controle; controle – hiperlipídica (CH, n= 6) formado por ratos cuja as mães consumiram dieta padrão e os descendentes dieta hiperlipídica; hiperlipídica – controle (HC, n= 6) formado por animais em que as mães consumiram dieta hiperlipídica e os descendentes dieta controle; e grupo hiperlipídica – hiperlipídica (HH, n= 6) formado por animais em que as mães consumiram dieta hiperlipídica e os descendentes mantiveram a dieta hiperlipídica. Todos os descendentes receberam dieta até o 60º dia de vida.

Composição das dietas

A dieta hiperlipídica é constituída por uma mistura de alimentos hipercalóricos contendo ração comercial (Nuvilab®), amendoim torrado sem sal, chocolate ao leite e biscoito doce na proporção de 3:2:2:1 (ESTADELLA *et al.*, 2004). A composição da dieta correspondeu a aproximadamente 17% de proteína, 46% de carboidratos, 23% de gordura e 4% de vitaminas e minerais, fornecendo 4,5 kcal / g. A composição da dieta controle (ração comercial Nuvilab®) foi de aproximadamente 22,0% proteína, 57,0% de carboidratos, 4% de gordura e 9% de vitaminas e minerais, fornecendo aproximadamente 3,5 kcal / g (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Índice de massa corporal (IMC), indicadores de risco cardiometabólico e Proteína C reativa

O peso corporal e o comprimento dos filhotes foram aferidos no primeiro e último dia de experimento. Em seguida foi calculado o IMC (peso(g)/ comprimento naso – anal (cm)² (MACÊDO *et al.* 2020; NOVELLI *et al.*, 2007). No 60º dia de vida, após jejum de 12 horas, foi realizada eutanásia e o sangue dos animais foi coletado para análise dos parâmetros bioquímicos. Após coleta o sangue foi acondicionado em eppendorff e centrifugado a 3000 rpm durante 10 minutos para a separação das

frações de soro e plasma. Foram realizadas dosagem das concentrações séricas da proteína C reativa, do colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicerídeos (TG), para posterior cálculo das razões CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c, TG/HDL-c colesterol não- HDL/ CT o coeficiente aterogênico (CA). As dosagens das concentrações séricas das lipoproteínas foram realizadas em laboratório veterinário especializado, utilizando métodos enzimático e químico com kit comercial (BioSystems/Spain). O LDL-c foi calculado pela fórmula de Friedewald ($LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$). Para a PCR foi utilizado kit Rat CRP/C-Reactive Protein ELISA kit –RAB0097, SigmaAldrich, seguindo o protocolo determinado pelo fabricante.

Avaliação histomorfométrica da aorta

No 60º dia de vida o coração foi retirado junto com a artéria aorta pelo método de toracotomia e realizada em seguida a separação seccionando ao longo do arco aórtico. A aorta foi seccionada transversalmente, e cortes transversais foram feitos na seção distal. Após isso, os fragmentos da aorta foram fixados em tampão formalina a 10% (formalina Millonig) durante um período de 24h e processados com uma técnica padrão para inclusão em parafina conforme utilizada por Pereira, Vianna e Mandarim-de-Lacerda (1998). Após etapa de inclusão, os blocos de parafina contendo as peças da aorta foram cortados no micrótomo CUT 4050 (Microtec1) em seções de 5 mm e coradas com hematoxilina e Eosin. Para aferição das medidas foi utilizado o programa Image J®, e as imagens foram projetadas no microscópio óptico Olympus BX-51 com aumentos de 40x, acoplado a uma câmera de vídeo Olympus DP-72. A captura das imagens dos campos microscópicos foi realizada pelo programa CellSens Olympus®. Todas as imagens foram digitalizadas em formato Tiff.

Análise estatística

Os dados foram expressos pelos valores de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil e na forma absoluta e relativa. A verificação da normalidade dos dados foi realizada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Para os dados que apresentaram distribuição

normal, o teste de variância ANOVA one way foi aplicado seguido pelo pós-teste Tukey para os resultados que apresentaram distribuição normal. Além disso, o teste não paramétrico Kruskal-Wallis seguido pelo teste de Dunn's foi usado para identificar diferença entre os grupos sem distribuição normal. A significância estatística foi considerada, admitindo-se um nível crítico de 5%. As análises estatísticas foram executadas no software GraphPad Prism, versão 8.0 para windows.

Aspectos éticos

Estudo aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal da Bahia sob o Protocolo 59/2017. Todas as atividades foram realizadas de acordo com as normas sugeridas pela Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL) e com as normas internacionais estabelecidas pelo *National Institute of Health Guide for Care Use of Laboratory Animals*.

RESULTADOS

IMC, indicadores de risco cardiometabólico e proteína C reativa

A avaliação do IMC no 1º dia de vida não mostrou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,5229$), porém na avaliação do 60º dia, o grupo HC apresentou maior IMC em comparação aos grupos HH e CH ($p = 0,0004$) (Tabela 1). Na avaliação dos indicadores de risco cardiometabólico os animais do grupo CH apresentaram diferença significativa para razão CT/HDL-c em comparação com os grupos CC HC e HH ($p = 0,016$). Nos resultados da razão LDL-c/HDL-c: CC CH HC e HH ($p = 0,147$); e da razão TG/HDL-c: CC, CH, HC e HH ($p=0,175$) não houve diferença significativa entre os grupos. A avaliação do coeficiente aterogênico (CA) mostrou diferença estatisticamente significativa para os grupos CH e HH em comparação com o grupo CC ($p = 0,003$). Não houve diferença na avaliação do grupo HC ($p>0,05$) em comparação aos demais grupos (Figura 1), e as concentrações séricas de PCR não diferiu entre os grupos avaliados: CC CH HC e HH ($p = 0,806$) (Tabela 1).

Tabela 1 – IMC, Indicadores de risco cardiometabólico e concentrações séricas de proteína C reativa dos grupos experimentais

	Grupos				Valor de P
	CC	CH	HC	HH	
IMC 1º dia (g/cm ²)	0,22 (0,20 – 0,26)	0,24 (0,18 – 0,26)	0,22 (0,21 – 0,30)	0,21 (0,19 - 0,23)	0,5259
IMC 60º dia (g/cm ²)	0,47 ± 0,03	0,39 ± 0,07	0,52 ± 0,04*** a	0,40 ± 0,06	0,0004
CT/HDL-c (mg/dl)	1,61 (1,52 – 2,30)	2,11 (1,98 – 2,86) *b	1,84 (1,73 – 2,09)	1,83 (1,45 – 2,00)	0,016
LDL-c/HDL-c (mg/dl)	0,47 ± 0,19	0,83 ± 0,43	0,71 ± 0,14	0,63 ± 0,37	0,147
TG/HDL-c (mg/dl)	1,02 ± 0,19	1,91 ± 0,40	1,57 ± 0,72	1,53 ± 0,21	0,175
CA (mg/dl)	62,5 (50 – 71)	93 (62 – 107) ***c	73 (64 – 75)	81 (72 – 87) ***c	0,003
PCR (mg/dl)	2,51 (1,32 – 11,8)	3,61 (0,91 – 10,0)	3,67 (1,59 – 12,1)	3,63 (0,24 – 12,3)	0,806

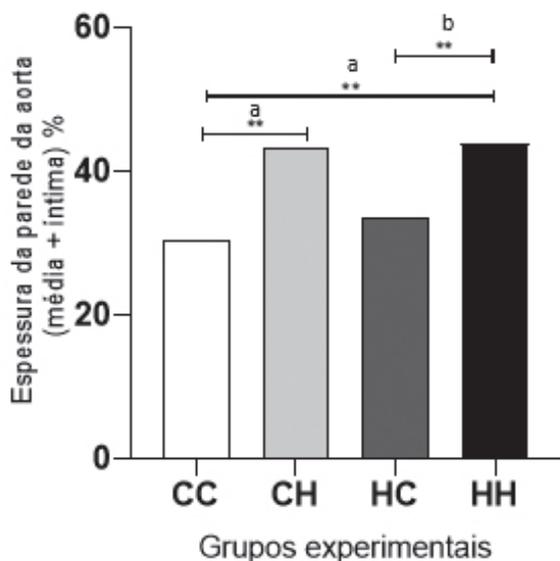
Grupos: Controle – Controle (CC), Controle – Hiperlipídica (CH), Hiperlipídica – Controle (HC) e Hiperlipídica – Hiperlipídica (HH). Os dados foram apresentados por média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. Nível de significância: * $p < 0,05$ ** $p < 0,005$ *** $p < 0,005$; "a": comparado a CH e HH; "b": comparado a CC HC e HH; "c": comparado a CC

Fonte: Dados da pesquisa

Histomorfometria aórtica

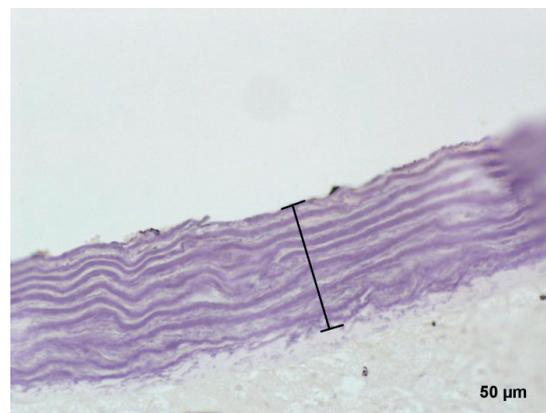
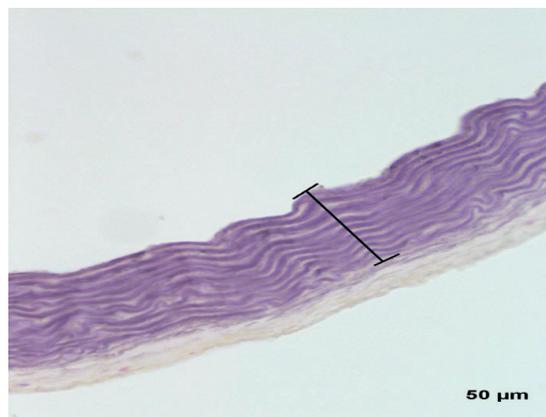
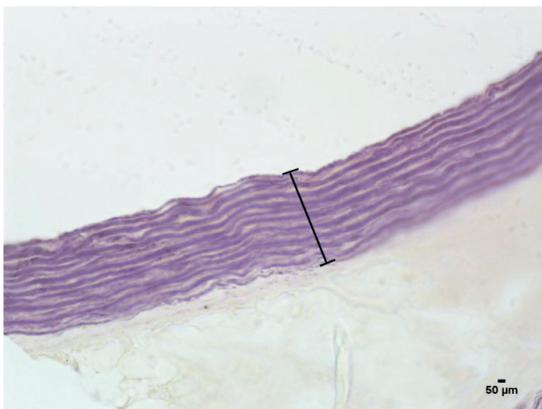
Na análise dos dados absolutos da espessura das camadas íntima e média da aorta não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,175$). No entanto, ao avaliar os dados relativos, os grupos CH ($43,47 \pm 8,33 \mu\text{m}$) e HH ($43,94 \pm 7,30 \mu\text{m}$) apresentaram maior espessura em comparação ao grupo CC ($30,40 \pm 5,40 \mu\text{m}$), $p = 0,003$. O grupo HH também apresentou espessura significativamente maior quando comparado ao grupo HC ($33,73 \pm 5,68 \mu\text{m}$), $p = 0,039$ (Figuras 1 e 2).

Figura 1 – Espessura da artéria aorta (camada íntima + média) dos grupos experimentais no 60º dia de vida. Grupos: Controle-Controle (CC), Controle- Hiperlipídica (CH), Hiperlipídica – Controle (HC) e Hiperlipídica – Hiperlipídica (HH). Os dados foram apresentados na forma relativa. Nível de significância: $**p < 0,005$; “a”: comparado a CC “b”: comparado a HC



Fonte: Dados da pesquisa

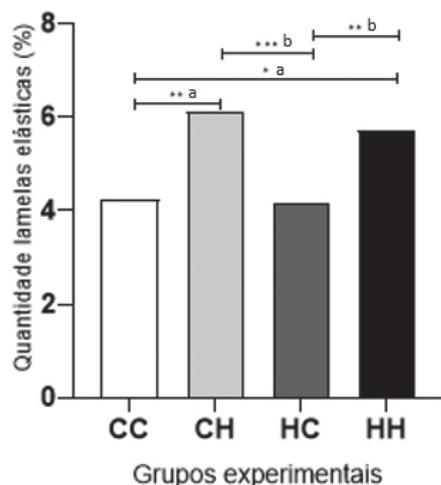
Figura 2 – Fotomicrografia da espessura das camadas íntima e média da artéria aorta dos grupos experimentais no 60º dia de vida. Grupo CC (a), Grupo CH (b), Grupo HC (c) e Grupo HH (d). Lâminas coradas com hematoxilina, eosina e Weigert resorcina-fucsina. Imagens capturadas com objetiva de 40x e digitalizadas em formato tiff.



Fonte: dados da pesquisa

Os resultados absolutos da quantidade de lamelas elásticas não apresentaram alteração significativa ($p = 0,065$), no entanto os dados relativos mostraram aumento para os grupos CH ($6,09 \pm 1,22 \mu\text{m}$) e HH ($5,73 \pm 0,64 \mu\text{m}$) em comparação com os grupos CC ($4,24 \pm 0,50 \mu\text{m}$) e HC ($4,18 \pm 0,69 \mu\text{m}$) ($p = 0,0002$) (Figura 3).

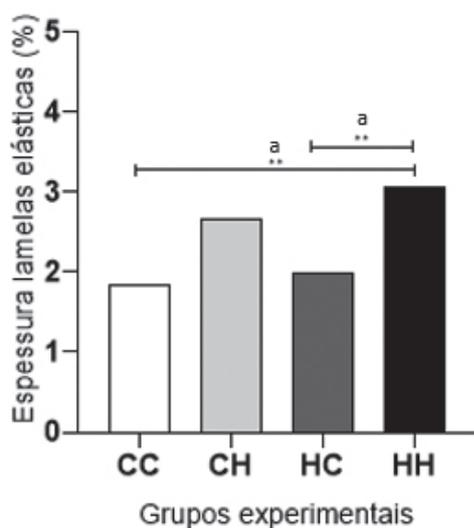
Figura 3 – Número médio de lamelas elásticas dos grupos experimentais no 60º dia de vida. Grupos: Controle -Controle (CC), Controle- Hiperlipídica (CH), Hiperlipídica – Controle (HC) e Hiperlipídica – Hiperlipídica (HH). Os dados foram apresentados na forma relativa. Nível de significância: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,0005$; “a”: comparado a CC “b”: comparado a HC



Fonte: Dados da pesquisa

Na avaliação da espessura das lamelas elásticas da aorta não houve diferença significativa para os dados absolutos ($p = 0,504$). Ao avaliar os dados relativos foi observado maior diâmetro para o grupo HH ($3,08 \pm 0,98 \mu\text{m}$) quando comparado aos grupos HC ($2,00 \pm 0,29 \mu\text{m}$) e CC ($1,84 \pm 0,23 \mu\text{m}$) ($P = 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa para o grupo CH em comparação aos demais grupos ($2,66 \pm 0,38 \mu\text{m}$) (Figura 4).

Figura 4 – Espessura das lamelas elásticas da artéria aorta dos grupos experimentais no 60º dia de vida. Grupos: Controle -Controle (CC), Controle- Hiperlipídica (CH), Hiperlipídica – Controle (HC) e Hiperlipídica – Hiperlipídica (HH). Os dados foram apresentados na forma relativa. Nível de significância: ** $p < 0,005$; “a”: comparado a CC e HC



Fonte: dados da pesquisa

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que a exposição a dieta hiperlipídica nos períodos perinatal e pós desmame pode alterar o coeficiente aterogênico e promover modificações estruturais na artéria aorta evidenciadas por meio das avaliações histomorfométricas em ratos. Ademais a exposição precoce a dieta hiperlipídica também promoveu alteração do índice de massa corporal.

O índice de massa corporal é calculado pela relação entre o peso e o comprimento do rato e tem sido utilizado como indicador de adiposidade em ratos (Macêdo *et al.* 2020). No entanto, no presente estudo apenas a exposição perinatal a dieta hiperlipídica foi capaz alterar esse indicador. Sabe-se que o período de gestação e lactação é considerado crítico para o desenvolvimento e que alterações nutricionais nessa fase podem trazer repercussões a longo prazo. Em modelos experimentais parece que o peso corporal nem sempre reflete o acúmulo de tecido adiposo e alterações metabólicas em ratos adultos jovens, uma vez que estudo anterior observou maior acúmulo de tecido adiposo em ratos expostos a dieta hiperlipídica durante a gestação e lactação e que mantiveram a mesma dieta após o desmame (PEREZ *et al.*, 2015). Do mesmo modo, no estudo de Afolabi *et al.* (2017) não foi observado aumento do peso corporal para o grupo hiperlipídica, porém a administração de dieta rica em gordura no pós-desmame aumentou significativamente perfis glicêmicos, pressóricos e lipídicos em ratos adultos. Outros estudos são necessários para esclarecer a relação entre a exposição a dieta hiperlipídica e o peso corporal em ratos.

Alteração de índices cardiometabólicos tem sido observado em estudos experimentais em ratos expostos a dieta hiperlipídica (Li *et al.*, 2018; Oršolić *et al.*, 2019). No presente estudo, a exposição a dieta rica em gordura em diferentes períodos alterou o coeficiente aterogênico, mas apenas a exposição a dieta hiperlipídica no pós desmame promoveu alteração da razão colesterol total/HDL. Esses achados corroboram com Li *et al.* (2018) e Oršolić *et al.* (2019) que identificaram elevação de índices aterogênicos, ao ofertar por 16 semanas e por 30 dias respectivamente, uma dieta rica em colesterol para camundongos. O HDL-c tem como uma das suas funções o transporte reverso do colesterol (TRC) que garante a proteção do endotélio vascular, removendo lipoproteínas das células e transportando para o fígado para posterior excreção. Além do transporte reverso do colesterol, o HDL-c protege contra a oxidação e agregação das partículas de LDL-c na parede arterial, evitando assim aumento do fluxo sanguíneo e modificação mecânica de vasos e artérias diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína (OUIMET; BARRETT; FISHER, 2019). Nesse contexto, os índices cardiometabólicos predizem risco para desenvolvimento de complicações cardíacas.

No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa nas concentrações séricas da PCR entre

os grupos avaliados, no entanto no estudo de Oishi *et al.* (2018) foi observado aumento da concentração sérica da PCR nos animais que consumiram dieta rica em gordura por 24 semanas, nesse estudo o período de consumo da dieta foi três vezes mais que o presente estudo. A PCR é um importante marcador de inflamação vascular, por estimular o efeito coagulante a partir de moléculas de adesão que se ligam a lipoproteínas plasmáticas ativando sistemas presente na maioria das células esponjosas das placas ateroscleróticas (BONCLER; WU; WATALA, 2019). Deve-se considerar que o tempo de exposição a dieta hiperlipídica influencia diretamente no desenvolvimento de processos inflamatórios bem como nas agressões e modificações que podem ser desenvolvidas no organismo.

A exposição a dieta hiperlipídica no período perinatal e pós desmame provocou alteração na estrutura da artéria aorta de descendentes com maior agressão ao endotélio vascular. Resultado semelhante foi verificado por Oishi *et al.* (2018) que observou espessura maior das camadas média-íntima quando comparados ao grupo que não foi exposto. No estudo de Vicente *et al.* (2015), animais com 100 dias de vida apresentaram maior porcentagem de lamelas elásticas na artéria aorta após consumo de dieta rica em gordura. O revestimento das artérias e suas camadas, podem variar tanto na estrutura quanto na espessura de acordo com as adaptações funcionais e as novas demandas que o sistema circulatório passa a apresentar (VAN VARIK *et al.*, 2012).

A dieta hiperlipídica utilizada no presente estudo é rica em gordura saturada, principal combustível metabólico cardiovascular e seu consumo em excesso pode estimular sobrecarga mitocondrial e ativar mecanismos moleculares de remodelamento vascular. Além disso, vias de regulação da hipertrofia vascular e de eventos de remodelamento são ativadas por radicais livres produzidos durante a oxidação lipídica (LOPASCHUK *et al.*, 2021).

Importante ressaltar a relevância desse trabalho, por comprovar a influência da programação metabólica estimulada por meio da exposição materna a dieta hiperlipídica, e a manutenção desse padrão alimentar após o desmame, sobre o desenvolvimento de fatores de risco para complicações cardíacas e remodelamento da artéria aorta. Destaca-se também o potencial efeito provocado pela dieta quando ofertada em período mais curto, no pós-desmame e mantida até o 60º dia de vida dos animais indicando que o consumo de dieta rica em gordura saturada promove risco tanto no consumo prolongado (gestação, lactação e pós desmame) quanto após o desmame. Diferenças metodológicas, tais como tipo de dieta e período de exposição podem influenciar nos resultados sendo necessário mais estudos para melhor esclarecer esses mecanismos. Vale destacar que não foram identificados na literatura outros estudos com essas abordagens e associação de parâmetros.

CONCLUSÃO

Diante do exposto os resultados desse estudo permitem concluir que o consumo de dieta hiperlipídica no período perinatal e após o desmame é capaz de promover alterações em marcadores de risco cardiometabólico, evidenciado por meio do coeficiente aterogênico, e provocar alteração na histomorfometria da artéria aorta em ratos jovens. Esses achados reforçam a importância da alimentação saudável em períodos importantes do desenvolvimento humano (gestação, lactação e primeira infância) e a manutenção desses hábitos em períodos subsequentes para a prevenção de DCV e redução de danos ao sistema cardiovascular.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

REFERÊNCIAS

- AFOLABI, O. A. *et al.* High-fat diet reduces weight gain but increases other cardio-metabolic indices in offspring of normotensive and hypertensive rats. **Arch. Physiol. Biochem.**, Lisse, v. 124, n3 p. 218-225, 2017.
- BADIMON, L. *et al.* C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis. **Front. Immunol.**, [s.l.], v. 9, p. 430, 2018.
- BONCLER, M.; WU, Y.; WATALA, C. The multiple faces of C-reactive protein—physiological and pathophysiological implications in cardiovascular disease. **Molecules**, Basel, v. 24, n. 11, p. 2062, 2019.
- DE JONG, K. A. *et al.* Maternal high fat diet induces early cardiac hypertrophy and alters cardiac metabolism in Sprague Dawley rat offspring. **Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.**, Milano, v. 28, n. 6, p. 600-609, 2018.
- DI BONITO, P. *et al.* Usefulness of the high triglyceride-to-HDL cholesterol ratio to identify cardiometabolic risk factors and preclinical signs of organ damage in outpatient children. **Diabetes care**, Alexandria, v. 35, n. 1, p. 158-162, 2012.
- ESTADELLA, D. *et al.* Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. **Nutrition**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 218-224, 2004.
- LETCHUMANAN, I.; ARSHAD, MK Md.; GOPINATH, SCB. Nanodiagnostic Attainments and clinical perspectives on C-Reactive Protein: cardiovascular disease risks assessment. **Curr. Med. Chem.**, Schipol, v. 28, n. 5, p. 986-1002, 2021.
- LI, H. *et al.* Medium-chain fatty acids decrease serum cholesterol via reduction of intestinal bile acid reabsorption in C57BL/6J mice. **Nutr. Metab.**, Basel, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2018.
- LIN, X. *et al.* Pregestational type 2 diabetes mellitus induces cardiac hypertrophy in the murine embryo through cardiac remodeling and fibrosis. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, St. Louis, v. 217, n. 2, p. e1-216, 2017.
- LOPASCHUK, G. D. *et al.* Cardiac energy metabolism in heart failure. **Circ. Res.**, Dallas, v. 128, n. 10, p. 1487-1513, 2021.
- MACÊDO, A. P. *et al.* Murinometric measurements and retroperitoneal adipose tissue in young rats exposed to the high-fat diet: Is there correlation?. **Braz. J. Biol.**, São Paulo, v. 81, p. 246-250, 2020.
- MAHAT, R. K. *et al.* Relationship between atherogenic indices and

carotid intima-media thickness in prediabetes: a cross-sectional study from Central India. **Med. Sci.**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 55, 2018.

MARTINS, F. *et al.* High-fat diet promotes cardiac remodeling in an experimental model of obesity. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 105, n. 5, p. 479-486, 2015.

NOVELLI, E. L. B. *et al.* Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. **Lab anim.**, London, v. 41, n. 1, p. 111-119, 2007

OLIVEIRA, T. W. S. *et al.* A perinatal palatable high-fat diet increases food intake and promotes hypercholesterolemia in adult rats. **Lipids**, Champaign, v. 46, n.11, p. 1071-1074, 2011.

OISHI, J. C. *et al.* Disfunção endotelial e inflamação precedem a elevação da pressão arterial induzida por dieta hiperlipídica. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 110, n. 6, p. 558-567, 2018.

ORŠOLIĆ, N. *et al.* Effect of propolis on diet-induced hyperlipidemia and atherogenic indices in mice. **Antioxidants**, Larchmont, v. 8, n. 6, p. 156, 2019.

QUIMET, M.; BARRETT, T. J.; FISHER, E. A. HDL and reverse cholesterol transport: Basic mechanisms and their roles in vascular health and disease. **Circ. Res**, Dallas, v. 124, n. 10, p. 1505-1518, 2019.

PEREIRA, L. M.; VIANNA, G. M.; MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Morphology and stereology of the myocardium in hypertensive rats. Correlation with the time of nitric oxide synthesis inhibition. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 70, n. 6, p. 397-402, 1998.

PEREZ, G. S. *et al.* Maternal and post-weaning exposure to a high fat diet promotes visceral obesity and hepatic steatosis in adult rats. **Nutr. Hosp.**, Madrid, v. 32, n. 4, p. 1653-1658, 2015.

VAN VARIK, B. *et al.* Mechanisms of arterial remodeling: lessons from genetic diseases. **Front. Genetics**, [s.l.], v. 3, p. 290, 2012.

VICENTE, G. C. *et al.* Maternal exposure to diets containing flaxseed flour or flaxseed oil during pregnancy and lactation protects the aortic remodeling in adult male offspring of diabetic rat dams. **J. Sci. Food Agric.**, [s.l.], v. 95, n. 14, p. 2973-2980, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cardiovascular diseases**. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em: 13 dez. 2020.

Submetido em: 23/05/2022

Aceito em: 19/08/2022