

# Crescimento e parâmetros reprodutivos de ratas Wistar, em restrição alimentar desde o nascimento

Camila Montoro Mazeti<sup>1</sup> e Maria Montserrat Diaz Pedrosa Furlan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Biologia, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil. <sup>2</sup>Departamento de Ciências Morfofisiológicas, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá, Paraná, Brasil. \*Autor para correspondência. E-mail: mmdpurlan@uem.br

**RESUMO.** Este trabalho teve como objetivo caracterizar o desenvolvimento de ratas Wistar, submetidas à restrição alimentar desde o nascimento, investigando algumas alterações quantitativas e funcionais resultantes desta deficiência. A restrição alimentar foi imposta por duplicação do tamanho da ninhada experimental (grupo-restrição, 12 filhotes) em relação à ninhada-controle (grupo-controle, seis filhotes) durante a lactação, e por redução de 50% no alimento ofertado desde o desmame até os 90 dias de idade. As ratas do grupo-restrição, comparadas às do grupo-controle, apresentaram crescimento ponderal e linear inferior, menor peso de órgãos e depósitos abdominais de gordura pouco desenvolvidos e retardo na idade da abertura vaginal. Por outro lado, seu crescimento prosseguiu por todo o período de 90 dias. Após o cruzamento, as ratas do grupo-controle tiveram ninhadas numerosas, enquanto nenhuma das ratas do grupo-restrição engravidou. Concluiu-se que a restrição alimentar, durante e após a lactação, interferiu negativamente no desenvolvimento corporal das ratas, retardou o início da puberdade, indicado pela idade da abertura vaginal, comprometeu o crescimento dos órgãos internos e a deposição de gordura, e impediu a concepção.

**Palavras-chave:** restrição alimentar, fêmeas, ratos Wistar, reprodução, crescimento.

**ABSTRACT. Growth and reproductive parameters of female Wistar rats under food restriction since birth.** This work had the purpose of characterizing the development of female Wistar rats subjected to food restriction since birth, investigating some quantitative and functional changes resulting from this deficiency. Food restriction was imposed through duplication of the litter size (restriction group, 12 pups) relative to the control litter (control group, six pups) during lactation, and through reduction in 50% of the food supplied from weaning to 90 days of age. The female rats of the restriction group, when compared to the controls, had smaller linear and ponderal growth, lower organ weight and poorly developed abdominal fat deposits, and delayed vaginal opening. On the other hand, their growth continued during the 90-day period. After mating, the control female rats had large litters, while none of the rats from the restriction group got pregnant. It was concluded that food restriction during and after lactation interfered negatively on the body development of the rats, delayed the onset of puberty as indicated by the vaginal opening, impaired the growth of the internal organs and the storage of fat, and prevented conception.

**Key words:** food restriction, females, Wistar rats, reproduction, growth.

## Introdução

A disponibilidade regular de alimento é um evento muito recente na história da humanidade. Portanto, não causa surpresa que mecanismos tenham evoluído para a sobrevivência durante períodos alternados de saciedade e jejum. Fala-se de dois períodos funcionais: o estado absorptivo, durante o qual nutrientes provenientes das vias gastrintestinais estão entrando na corrente sanguínea, e o estado pós-absorptivo, durante o qual as vias gastrintestinais estão vazias de nutrientes, e a

energia deve ser suprida pelas reservas do corpo. Durante este estágio, embora nenhuma glicose esteja sendo absorvida, a concentração plasmática de glicose deve ser mantida. Essa readequação do corpo é feita de três maneiras: por glicogenólise no fígado e nos músculos esqueléticos; pelo catabolismo de triglicerídeos do tecido adiposo; e por metabolização da proteína muscular e de outros tecidos. A quantidade de glicose disponível por glicogenólise (hidrólise das reservas de glicogênio), no fígado, pode suprir as necessidades corporais apenas por algumas horas. O

catabolismo dos triglicerídeos produz glicerol e ácidos graxos, que, então, entram na corrente sanguínea; o primeiro alcança o fígado e é transformado em glicose. Os ácidos graxos são oxidados diretamente por muitos tecidos ou são convertidos a corpos cetônicos pelo fígado, sendo exportados para oxidação. Algumas horas após o início do período pós-absortivo, as proteínas tornam-se a principal fonte de glicose sanguínea, pois a degradação proteica libera grandes quantidades de aminoácidos, particularmente alanina, que entram na corrente sanguínea, são capturados pelo fígado e convertidos em glicose pela gliconeogênese (Tirone e Brunicardi, 2001; Vander *et al.*, 2006).

Quando há ingestão insuficiente ou inadequada de nutrientes em relação às necessidades corporais mínimas, a situação de desnutrição estabelece-se (WHO, 2005). Desta maneira, a desnutrição pode ser específica, na qual um ou mais nutrientes dietários estão ausentes ou em baixa quantidade, ou generalizada, em que a dieta é balanceada, porém a quantidade disponível de todos os nutrientes está reduzida. Da mesma forma, o grau de desnutrição pode variar desde leve até severo, segundo a intensidade da insuficiência de nutrientes (WHO, 2000).

A desnutrição afeta o organismo de várias maneiras. A disponibilidade de nutrientes pode estar reduzida a ponto de não poder sustentar as atividades diárias e, eventualmente, garantir o funcionamento adequado de repouso dos tecidos e órgãos. A desnutrição também causa alterações em funções neurobiológicas, no quadro hormonal e no gasto energético (Dulloo e Girardier, 1993a; Even e Nicolaidis, 1993; Houdijk *et al.*, 2003; Luz *et al.*, 1995). Deste modo, a sobrevivência fica sujeita à readequação do corpo e de suas funções a essas condições adversas, o que nem sempre é possível, principalmente se a desnutrição for grave e/ou duradoura.

As alterações decorrentes da desnutrição impõem debilidades às populações humanas. A desnutrição impede o crescimento físico e o desenvolvimento mental de mais de um terço das crianças do mundo, e é a principal ameaça à sua sobrevivência (De Onis e Blössner, 2003; De Onis *et al.*, 1995; FAO, 2003; WHO, 2000).

Os efeitos da desnutrição humana, de modo geral, mantêm relação direta com a severidade do quadro. No entanto, as inter-relações dessa debilidade com outros fatores, bem como a caracterização dos quadros de nutrição deficiente são difíceis de analisar em humanos. Em vista disso, estudar a desnutrição em condições controladas de laboratório, utilizando animais experimentais de fácil manipulação, tem sido uma ferramenta importantíssima para conhecer as

relações entre a deficiência nutricional e os vários sistemas corporais.

Os graus de restrição alimentar, na literatura, empregados por diferentes pesquisadores vão de 5 a 60% de redução no alimento oferecido até a suspensão completa da alimentação por vários dias. Os tempos de restrição alimentar também são muito variáveis, embora em muitos estudos sejam de cerca de 20 a 30 dias. Roedores adultos são frequentemente utilizados nesses experimentos (Even e Nicolaidis, 1993; Luz e Griggio, 1996; Luz *et al.*, 1995; Santos-Pinto *et al.*, 2001; Selman *et al.*, 2005; Valle *et al.*, 2005). A desnutrição humana, entretanto, é um fenômeno de longa duração que acompanha os indivíduos desde seu nascimento, e diversas investigações preocupam-se em simular essa condição (Messer e I'Anson, 2000; Porter *et al.*, 2004; Reichling e German, 2000). Em um estudo conduzido recentemente, alterações significativas foram demonstradas no crescimento corporal e de órgãos de ratos Wistar machos em restrição alimentar de 50% desde a lactação (Vismara e Furlan, 2007).

Para estender e complementar aquelas observações, o presente trabalho investigou o crescimento de ratas Wistar fêmeas, submetidas à restrição alimentar, por expansão da ninhada na lactação e por redução na oferta de alimento, após a lactação. Também foram observados os efeitos da restrição alimentar sobre os aspectos reprodutivos.

## Material e métodos

Durante todo o período experimental, os animais permaneceram em condições controladas de luz (12h claro/12h escuro) e temperatura ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ). Os procedimentos de tratamento e eutanásia foram aprovados pelo Comitê de Conduta Ética em Animais de Experimentação da UEM (Prot. CEAE 014/2006).

### Preparação dos grupos

Ratas Wistar (*Rattus norvegicus*) prenhes (geração 0), fornecidas pelo Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá (UEM), foram alojadas no biotério setorial do Departamento de Ciências Morfofisiológicas. Após o nascimento das ninhadas, foi feita a determinação do sexo dos filhotes (geração 1) e a sua separação, de modo que as mães do grupo-controle (GC) ficaram com ninhadas de seis filhotes e as mães do grupo-restrição alimentar (GRA) ficaram com ninhadas de 12 filhotes.

### Acompanhamento

Durante a lactação, cada filhote fêmea foi avaliado quanto ao seu desenvolvimento corporal,

sendo registrados, semanalmente, o comprimento naso-anal (em cm) e o peso corporal correspondente (em g), a partir do terceiro dia de vida. Os filhotes permaneceram com as mães desde o nascimento até os 21 dias de idade, quando ocorreu o desmame.

Após o desmame, as ratas foram alojadas em caixas coletivas, em grupos de 4-5 animais, e com livre acesso à água. As ratas GC receberam suprimento à vontade de ração (Nuvital®), enquanto aos animais GRA foi imposta restrição alimentar de 50%. Para isso, a quantidade de ração ingerida pelas ratas GC foi monitorada diariamente, durante todo o período de permanência no biotério (ou seja, dos 21 aos 90 dias de idade). Cada animal GRA, então, recebeu suprimento de ração equivalente a 50% da ingestão média do GC de idade correspondente. A restrição alimentar, no período pós-lactação, foi estabelecida em 50% para acompanhar a expansão no tamanho da ninhada durante a lactação.

Os registros semanais de peso e comprimento naso-anal prosseguiram após o desmame em ambos os grupos.

#### Determinação da maturidade sexual

A partir dos 30 dias de idade, as ratas GC e GRA foram observadas diariamente para registro da idade de abertura vaginal, indicativa do início da maturidade sexual desses roedores.

#### Acompanhamento do ciclo estral

A partir do 60º dia de vida, as ratas de ambos os grupos foram monitoradas diariamente quanto à fase do ciclo estral. Para isso, um pequeno volume de solução salina 0,9% era colocado e em seguida removido do canal vaginal por meio de pipeta Pasteur. O material coletado era analisado ao microscópio para identificação dos tipos celulares do epitélio vaginal e determinação da fase do ciclo estral (estro, diestro, metaestro, proestro).

#### Avaliação da fertilidade

Aos 75 dias de idade, três ratas GC e três GRA foram aleatoriamente selecionadas para cruzamento. Cada rata foi mantida por três dias com um rato macho normal, depois separada dele. As ratas GRA permaneceram em restrição alimentar durante o acasalamento e depois dele. As ninhadas resultantes do cruzamento (geração 2) foram avaliadas quanto ao número e ao peso corporal dos filhotes.

#### Eutanásia e remoção de órgãos

Ratas de ambos os grupos, com 90 dias de idade, foram submetidas a jejum de 16h e na manhã seguinte mortas por deslocamento cervical.

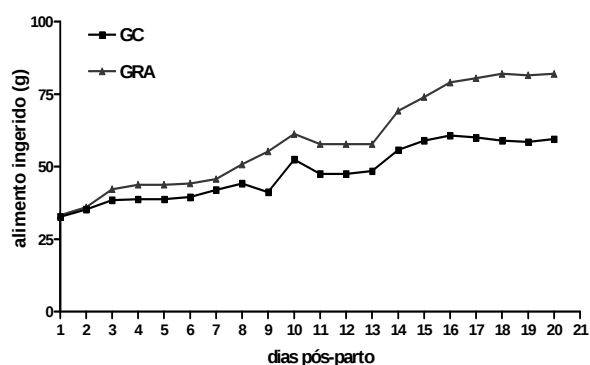
Procedeu-se a laparotomia para a remoção e pesagem dos seguintes componentes corporais: gorduras retroperitoneal e periovariana, rins, fígado e intestino delgado. As ratas utilizadas para avaliação da fertilidade, não foram incluídas nesta etapa. Além do peso, também foi registrado o comprimento do intestino delgado.

#### Análise dos dados

Os dados de peso e comprimento dos tecidos e órgãos foram normalizados para 100 g de peso corporal. As médias e desvios-padrão dos conjuntos de dados, coletados ao longo do período experimental, foram avaliados estatisticamente, utilizando o programa GraphPad Prism 3.0, pelo Teste “t” de Student, com nível de significância de 5%. O número de repetições está indicado em cada conjunto de dados.

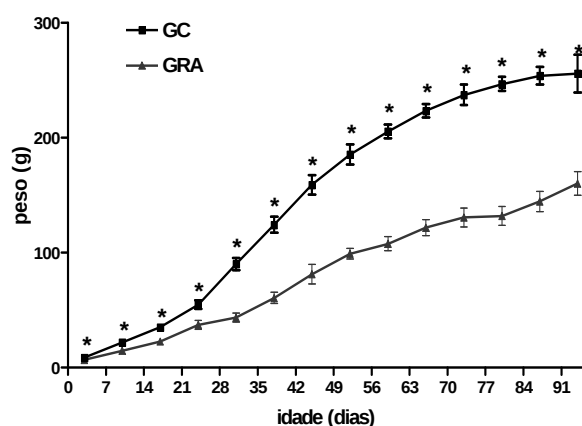
#### Resultados

A ingestão de alimento, pelas mães (geração 0) do GRA, foi maior que do GC (Figura 1), mas, em função de haver apenas duas mães em cada grupo, os dados não foram analisados estatisticamente.

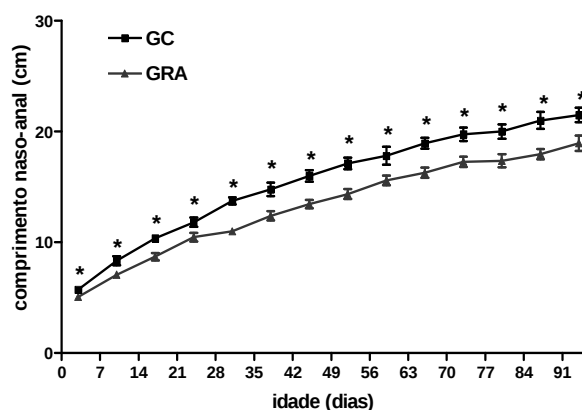


**Figura 1.** Quantidade de alimento ingerida pelas mães dos grupos-controle (GC, n = 2) e restrição alimentar (GRA, n = 2), durante o período de lactação.

O desenvolvimento corporal (peso e comprimento naso-anal) das fêmeas GRA foi menor que o das fêmeas GC, tanto durante a lactação como durante o período pós-lactação (Figuras 2 e 3). Como resultado, houve também diferença significativa na relação peso/comprimento, tanto durante como após a lactação (Tabela 1), entre o GC e o GRA. Apesar disso, as ratas GRA continuaram a crescer durante todo o período de acompanhamento, tanto em peso quanto em comprimento. A relação peso/comprimento das ratas GRA mostrou que a evolução desse parâmetro prosseguiu durante os 90 dias, enquanto que as ratas GC estabilizaram sua relação peso/comprimento entre os 60 e os 90 dias de idade.



**Figura 2.** Desenvolvimento ponderal dos grupos-controle (GC, n = 8 a 12) e restrição alimentar (GRA, n = 11 a 16), durante 90 dias. \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC.

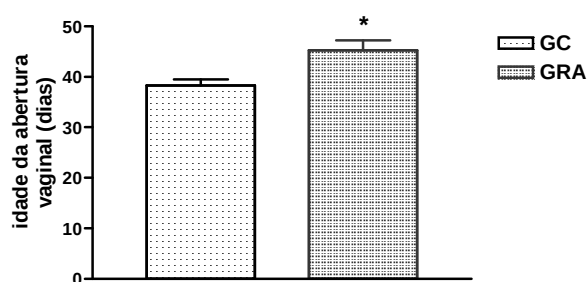


**Figura 3.** Evolução do comprimento naso-anal dos grupos-controle (GC, n = 8 a 12) e restrição alimentar (GRA, n = 11 a 16), durante 90 dias. \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC.

**Tabela 1.** Relação peso/comprimento das ratas dos grupos-controle (GC) e restrição alimentar (GRA) aos 3, 30, 60 e 90 dias de idade. \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC. #p < 0,05 do GRA aos 90 dias em relação ao GRA aos 60 dias.

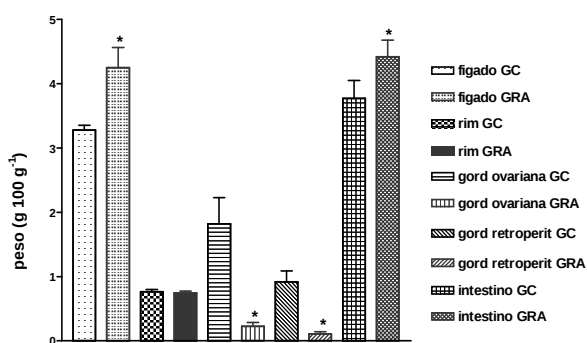
| Idade (dias) | Relação peso/comprimento |                        |
|--------------|--------------------------|------------------------|
|              | GC                       | GRA                    |
| 3            | 1,51 ± 0,08 (n = 12)     | 1,32 ± 0,10 (n = 16)*  |
| 30           | 6,56 ± 0,27 (n = 12)     | 3,95 ± 0,30 (n = 16)*  |
| 60           | 11,80 ± 0,24 (n = 8)     | 7,49 ± 0,42 (n = 11)*  |
| 90           | 11,91 ± 0,95 (n = 8)     | 8,47 ± 0,75 (n = 11)*# |

A abertura vaginal ocorreu significativamente mais tarde nas ratas GRA do que nas ratas GC (Figura 4). O ciclo estral das ratas GC, ao longo de duas semanas de acompanhamento registrou cerca de quatro a seis períodos de estro. Por outro lado, apenas 1 a 3 períodos de estro foram observados nas ratas GRA. Nenhuma das ratas GRA acasaladas deu à luz, enquanto que as GC tiveram ninhadas numerosas, de dez a 12 filhotes, com peso entre 5,5 e 7 g.

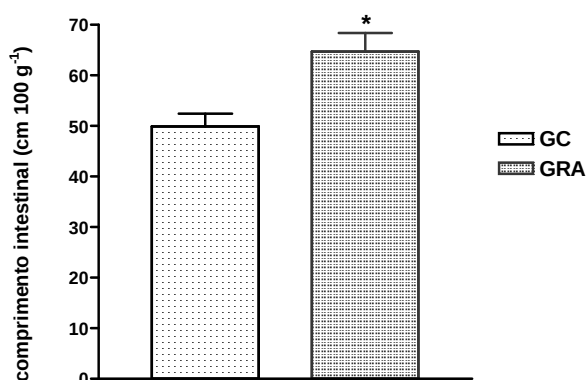


**Figura 4.** Idade de abertura vaginal nos grupos-controle (GC, n = 12) e restrição alimentar (GRA, n = 15). \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC.

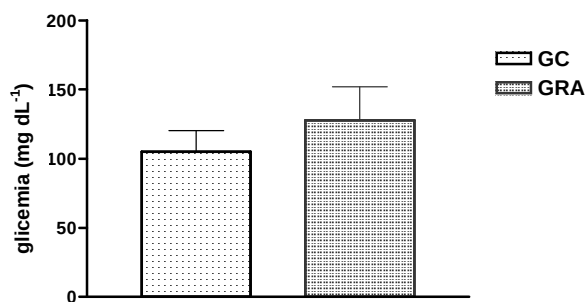
As Figuras 5 e 6 demonstram os dados dos tecidos e órgãos removidos. O fígado mostrou peso relativo maior no GRA, o mesmo acontecendo com o peso e o comprimento relativos do intestino delgado. As gorduras retroperitoneal e periovariana foram menores no GRA do que no GC. O peso relativo do rim não diferiu significativamente entre os grupos. A glicemia de jejum foi ligeiramente maior, mas não significante estatisticamente, no GRA (Figura 7).



**Figura 5.** Peso relativo de órgãos e tecidos dos grupos-controle (GC, n = 4) e restrição alimentar (GRA, n = 7), aos 90 dias de idade. \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC.



**Figura 6.** Comprimento intestinal relativo nos grupos-controle (GC, n = 4) e restrição alimentar (GRA, n = 7), aos 90 dias de idade. \*p < 0,05 do GRA em relação ao GC.



**Figura 7.** Glicemia de jejum dos grupos-controle (GC, n = 6) e restrição alimentar (GRA, n = 8), aos 45-60 dias de idade.

## Discussão

Ratos em restrição alimentar mostram redução adaptativa no gasto energético, por mecanismos tais como redução de atividade motora, peso corporal, metabolismo basal, termogênese da gordura marrom e aumento da eficiência energética (Dulloo e Girardier, 1993a; Even e Nicolaidis, 1993; Luz *et al.*, 1995; Santos-Pinto *et al.*, 2001; Valle *et al.*, 2005). Esses eventos foram atribuídos, ao menos em parte, à menor atividade da glândula tireóide e do sistema simpático (Luz e Griggio, 1996; Passadore *et al.*, 2004), indicando inibição genérica das atividades neurovegetativas. É interessante observar que os animais GRA, deste estudo, apresentavam intensa atividade motora, próximo ao horário de fornecimento do alimento, mas mantinham-se quase totalmente inativos durante as horas de jejum prolongadas que se seguiam. Dessa forma, o ritmo circadiano de atividade desses animais era guiado não apenas pelo ciclo claro-escuro, mas também pelo horário de alimentação (Cambras *et al.*, 1993; Challet *et al.*, 1998; Santos-Pinto *et al.*, 2001). Além disso, com o suprimento limitado de ração, o padrão de alimentação das ratas GRA passou a ser do tipo refeição (todo o alimento ingerido em pouco tempo), em vez do tipo característico de animais alimentados à vontade (ingestão de maior volume de ração durante a noite, com pequenas quantidades sendo ingeridas ao longo do dia) (Hart *et al.*, 1999).

A restrição alimentar, imposta desde o nascimento, afetou adversamente o desenvolvimento corporal do GRA em relação ao GC. Durante a lactação, a maior ingestão alimentar das mães do GRA não foi suficiente para compensar a ninhada aumentada, e os filhotes GRA cresceram menos que seus pares GC. As diferenças ponderais e lineares, entre os dois grupos, foram significativas desde o primeiro registro, aos três dias de idade. Elas não foram influenciadas pelas ninhadas originais (antes da preparação dos grupos), pois todas as mães

tiveram ninhadas numericamente semelhantes, de cerca de dez filhotes, que foram rearranjadas aleatoriamente.

Modificações permanentes, no crescimento corporal, em função da expansão da ninhada, têm sido observadas em diversos experimentos com roedores (Aubert *et al.*, 1980; Duff e Snell, 1982; Faust *et al.*, 1980; Hahn, 1984; Houdijk *et al.*, 2003; Passos *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2003). Mesmo quando a alimentação normal é instituída após o desmame, o crescimento corporal não atinge os patamares dos animais-controle. Knittle e Hirsch (1968) atribuíram isso a um efeito duradouro da privação calórica sobre a divisão celular em um período crítico do desenvolvimento pós-natal. Nesse sentido, o conceito de “imprinting” metabólico – segundo o qual o estado nutricional, no período perinatal, tem influência profunda e persistente no desenvolvimento neurológico, na função cognitiva e em outros aspectos funcionais do organismo – parece fazer sentido (Waterland e Garza, 1999). Mesmo em bebês prematuros, a manipulação da dieta nas primeiras semanas após o nascimento, influencia todo o desenvolvimento posterior (Morley, 1996).

Após o desmame, o desenvolvimento linear e o desenvolvimento ponderal das ratas GRA continuaram sendo acentuadamente menores do que os do GC. As ratas GRA desenvolveram-se, mas em menor escala que as ratas GC. Isso, certamente, ocorreu porque o aporte energético continuou insuficiente para suprir o desenvolvimento do GRA, retardando o crescimento das ratas. Um reflexo desse crescimento alterado foi a menor relação peso/comprimento nas ratas GRA comparadas às ratas GC de mesma idade. Entretanto, as ratas GRA continuaram a crescer, de modo que sua relação peso/comprimento continuou aumentando durante todo o período de acompanhamento. Reichling e German (2000) estudaram o desenvolvimento ósseo de ratos em restrição proteica e também observaram que a duração do crescimento nas fêmeas desnutridas é maior que nas controles.

Em populações humanas, os dados antropométricos são usados para a determinação da severidade da desnutrição. O acompanhamento do desenvolvimento ponderal e linear serve como meio de avaliar a saúde e o estado nutricional, assim como fornece a medida indireta da qualidade de vida de uma população inteira (De Onis e Blössner, 2003; De Onis *et al.*, 1995). O crescimento de humanos é avaliado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), utilizando uma escala em que valores de peso ou altura que ficam acima ou abaixo de um desvio-padrão (DP) da média da população normal (população de referência)

indicam crescimento alterado. Para a OMS, indivíduos com peso e/ou estatura entre -2DP e -3DP têm retardo moderado de crescimento, e aqueles com valores inferiores a -3DP mostram retardo severo (WHO, 2000). Assim, a caracterização da severidade da desnutrição não é feita pelo grau de restrição no suprimento proteico e/ou energético.

De acordo com os dados apresentados nas Figuras 2 e 3 e na Tabela 1, a expansão da ninhada, no período de lactação, seguida por restrição continuada na oferta de alimento às ratas GRA, resultou em desnutrição severa, sendo o peso corporal mais afetado pela restrição alimentar do que o comprimento naso-anal: aos 90 dias, as ratas GRA tinham peso equivalente àquele das ratas GC aos 42 dias, enquanto o comprimento-nasal correspondia àquele aos 60 dias, no GC.

O aporte energético insuficiente no GRA retardou o início da maturidade sexual, avaliada pela idade da abertura vaginal. Ao estudar os estímulos que provocam o início da puberdade em ratas, foi observado que o primeiro estro ocorre mais cedo nas ratas com maior entrada calórica do que naquelas em restrição alimentar, sendo que, destas, poucas ratas conseguem o primeiro estro, e o momento do primeiro estro é retardado com a diminuição da entrada calórica (Messer e I'Anson, 2000). Os autores ainda constataram que um período mínimo de cerca de 2-3 dias de alimentação normal é necessário para desencadear a ciclagem em ratas em restrição alimentar. Como tal alimentação não foi fornecida aos animais deste estudo, isso justifica o retardo na abertura vaginal e a ausência quase completa de fases estrais.

A capacidade reprodutiva também foi afetada no GRA, pois nenhuma das ratas, que foram colocadas para acasalar, deu à luz. Análises do efeito da restrição alimentar em hamsters (*Cricetulus triton*) indicaram que, quando os animais foram alimentados com 50% da quantidade de alimento do grupo-controle, havia significativa redução do tamanho do ovário e da concentração de estradiol nas fêmeas (Liang e Zhang, 2006). Mesmo quando a restrição alimentar é limitada às poucas semanas antes e depois do cruzamento, observa-se um diestro prolongado, com fertilidade comprometida atribuída à redução no corpo lúteo (Dulloo e Girardier, 1993b).

Em mulheres, observou-se que a exposição à fome, na infância, afetou adversamente a função reprodutiva na vida adulta (Elias *et al.*, 2005). Dessa forma, um processo energeticamente caro é confinado a períodos em que alimento suficiente está disponível para sustentar a gestação e a lactação.

As condições caracterizadas por baixo aporte de combustíveis oxidáveis, tais como a desnutrição proteico-energética, inibem a secreção de hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) e de hormônio luteinizante (LH) e os comportamentos copulatórios das fêmeas (Wade e Jones, 2004). Recentemente, relatou-se um elo direto entre o estado nutricional e a função reprodutiva, representado pelas ações da leptina e da insulina sobre os centros cerebrais de controle da fisiologia reprodutora (Gamba e Pralong, 2006).

O fato de as ratas GRA não terem dado à luz pode ter sido desencadeado pela restrição alimentar por um dos seguintes mecanismos: 1) as ratas GRA não aceitaram a cópula; 2) o acasalamento aconteceu, mas não houve fertilização de óvulos; e 3) os óvulos foram fertilizados, mas a gestação não prosseguiu, por não-implantação ou por reabsorção dos ovos. Essas possibilidades merecem o planejamento de novas investigações.

O maior peso e comprimento relativos do intestino delgado, no GRA em relação ao GC, provavelmente, representaram adaptação morfológica à privação de alimento: a maior área intestinal deveria melhorar a capacidade absorptiva do intestino, de modo a aproveitar todos os nutrientes disponíveis na dieta limitada. Maior taxa de transporte pelo epitélio intestinal, resultando em maior capacidade absorptiva intestinal por unidade de massa corporal, foi descrita em camundongos em restrição alimentar prolongada (Casirola *et al.*, 1996).

O menor peso relativo das gorduras abdominais (retroperitoneal e periovariana), causado pela insuficiência de substratos energéticos na dieta, é observação comum e previsível em roedores em restrição alimentar (Barzilai *et al.*, 1999b; Dulloo e Girardier, 1993a; Porter *et al.*, 2004; Valle *et al.*, 2005; Vismara e Furlan, 2007; Waterland e Garza, 1999). Não havendo nutrientes em quantidades suficientes para garantir nem mesmo um desenvolvimento corporal normal, é razoável que esses não sejam armazenados como gordura. No entanto, fígado e rins não foram afetados adversamente, indicando preservação da massa metabolicamente ativa nas ratas em restrição alimentar continuada, assim como acontece em ratos machos (Vismara e Furlan, 2007).

O papel do tecido adiposo não se restringe ao armazenamento energético. A remoção cirúrgica da gordura visceral melhora a ação hepática da insulina, possivelmente, por redução na liberação de TNF- $\alpha$ , e os constituintes da gordura abdominal podem modular o metabolismo hepático de glicose (Barzilai *et al.*, 1999a e b).

## Conclusão

Os resultados colhidos mostram que a restrição alimentar reduz a taxa de crescimento ponderal e linear de ratas Wistar, com redução da gordura abdominal, mas preservação dos órgãos metabolicamente importantes. Em termos de função reprodutora, todos os aspectos avaliados – maturidade sexual, ciclo estral e fertilidade – foram adversamente afetados pelo suprimento restrito de alimento.

## Referências

- AUBERT, R. *et al.* Long-term morphological and metabolic effects of early under- and over-nutrition in mice. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 110, p. 649-661, 1980.
- BARZILAI, N. *et al.* Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes*, New York, v. 48, p. 94-98, 1999a.
- BARZILAI, N. *et al.* Decreased visceral adiposity accounts for leptin effect on hepatic but not peripheral insulin action. *Am. J. Physiol.*, Washington, D.C., v. 277, p. E291-E298, 1999b.
- CAMBRAS, T. *et al.* Effects of long-term restricted feeding on motor activity rhythm in the rat. *Am. J. Physiol.*, Washington, D.C., v. 265, p. R467-R473, 1993.
- CASIROLA, D.M. *et al.* Adaptations of intestinal nutrient transport to chronic caloric restriction in mice. *Am. J. Physiol.*, Washington, D.C., v. 271, p. G192-200, 1996.
- CHALLET, E. *et al.* Entrainment in calorie-restricted mice: conflicting zeitgebers and free-running conditions. *Am. J. Physiol.*, Washington, D.C., v. 274, p. R1751-R1761, 1998.
- DE ONIS, M. *et al.* The worldwide magnitude of protein-energy malnutrition: an overview from the WHO global database on child growth. *Bull. WHO*, Genebra, v. 71, p. 703-712, 1995.
- DE ONIS, M.; BLÖSSNER, M. The world health organization global database on child growth and malnutrition: methodology and applications. *Int. J. Epidemiol.*, Londres, v. 32, p. 518-526, 2003.
- DUFF, D.A.; SNELL, K. Effect of altered neonatal nutrition on the development of enzymes of lipid and carbohydrate metabolism in the rat. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 112, p. 1057-1066, 1982.
- DULLOO, A.G.; GIRARDIER, L. 24 hour energy expenditure several months after weight loss in the underfed rat: evidence for a chronic increase in whole-body metabolic efficiency. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, Hampshire, v. 17, p. 115-123, 1993a.
- DULLOO, A.G.; GIRARDIER, L. Adaptive role of energy expenditure in modulating body fat and protein deposition during catch-up growth after early undernutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 58, p. 614-621, 1993b.
- ELIAS, S.G. *et al.* Childhood exposure to the 1944-1945 Dutch famine and subsequent female reproductive function. *Hum. Reprod.*, Oxford, v. 20, p. 2483-2488, 2005.
- EVEN, P.C.; NICOLAIDIS, S. Adaptive changes in energy expenditure during mild and severe feed restriction in the rat. *Br. J. Nutr.*, Cambridge, v. 70, p. 421-431, 1993.
- FAO-Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Anti-hunger programme: a twin-track approach to hunger reduction: priorities for national and international action*. Roma: FAO-UN, 2003.
- FAUST, I.M. *et al.* Long-term effects of early nutritional experience on the development of obesity in the rat. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 110, p. 2027-2034, 1980.
- GAMBA, M.; PRALONG, F.P. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol. Cell. Endocrinol.*, Amsterdã, v. 254-255, p. 133-139, 2006.
- HAHN, P. Effect of litter size on plasma cholesterol and insulin and some liver and adipose tissue enzymes in adult rodents. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 114, p. 1231-1234, 1984.
- HART, R.W. *et al.* Adaptive role of caloric intake on the degenerative disease processes. *Toxicol. Sci.*, Orlando, v. 52, supl., p. 3-12, 1999.
- HOUDIJK, M.E. *et al.* Long-term effects of early postnatal food restriction on growth hormone secretion in rats. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, Thorofare, v. 27, p. 260-267, 2003.
- KNITTLE, J.L.; HIRSCH, J. Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fat pads: cellularity and metabolism. *J. Clin. Invest.*, New Haven, v. 47, p. 2091-2098, 1968.
- LIANG, H.; ZHANG, Z. Food restriction affects reproduction and survival of F1 and F2 offspring of rat-like hamster (*Cricetulus triton*). *Physiol. Behav.*, Oxford, v. 87, p. 607-613, 2006.
- LUZ, J. *et al.* Energy balance of rats subjected to continuous and intermittent food restriction. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, São Paulo, v. 28, p. 1019-1023, 1995.
- LUZ, J.; GRIGGIO, M.A. Distribution of energy between food-restricted dams and offspring. *Ann. Nutr. Metab.*, Basel, v. 40, p. 165-174, 1996.
- MESSER, N.A.; I'ANSON, H. The nature of the metabolic signal that triggers onset of puberty in female rats. *Physiol. Behav.*, Oxford, v. 68, p. 377-382, 2000.
- MORLEY, R. The influence of early diet on later development. *J. Biosoc. Sci.*, Cambridge, v. 28, p. 481-487, 1996.
- PASSADORE, M.D. *et al.* Effects of ageing on the energy balance of food-restricted rats. *Acta Physiol. Scand.*, Estocolmo, v. 181, p. 193-198, 2004.
- PASSOS, M.C. *et al.* Absence of anorectic effect to acute peripheral leptin treatment in adult rats whose mothers were malnourished during lactation. *Horm. Metab. Res.*, Stuttgart, v. 36, p. 625-629, 2004.
- PORTER, M.H. *et al.* Sexual dimorphism in the response of adipose mass and cellularity to graded caloric restriction. *Obes. Res.*, Baton Rouge, v. 12, p. 131-140, 2004.
- REICHLING, T.D.; GERMAN, R.Z. Bones, muscles and visceral organs of protein-malnourished rats (*Rattus*

- norvegicus) grow more slowly but for longer durations to reach normal final size. *J. Nutr.*, Filadélfia, v. 130, p. 2326-2332, 2000.
- ROGERS, E.H. *et al.* Lack of evidence for intergenerational reproductive effects due to prenatal and postnatal undernutrition in the female CD-1 mouse. *Reprod. Toxicol.*, Elmsford, v. 17, p. 519-525, 2003.
- SANTOS-PINTO, F.N. *et al.* Energy expenditure of rats subjected to long-term food restriction. *Int. J. Food. Sci. Nutr.*, Basingstoke, v. 52, p. 193-200, 2001.
- SELMAN, C. *et al.* Energy expenditure of calorically restricted rats is higher than predicted from their altered body composition. *Mech. Ageing. Dev.*, Lausanne, v. 126, p. 783-793, 2005.
- TIRONE, T.A.; BRUNICARDI, F.C. Overview of glucose regulation. *World J. Surg.*, New York, v. 25, p. 461-467, 2001.
- VALLE, A. *et al.* Sex-related differences in energy balance in response to caloric restriction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, Bethesda, v. 289, p. E15-E22, 2005.
- VANDER, A.J. *et al.* *Fisiologia humana: os mecanismos das funções corporais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- VISMARA, M.R.; FURLAN, M.M. Parâmetros biométricos como indicadores do grau de desnutrição em ratos sob restrição alimentar desde o nascimento. *Arq. Cienc. Saude Unipar*, Umuarama, v. 11, p. 3-8, 2007.
- WADE, G.N.; JONES, J.E. Neuroendocrinology of nutritional infertility. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Physiol.*, Bethesda, v. 287, p. R1277-R1296, 2004.
- WATERLAND, R.A.; GARZA, C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 69, p. 179-197, 1999.
- WHO-World Health Organization. *Malnutrition*. 2000. Disponível em: <[http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/diseases/malnutrition/en/](http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/malnutrition/en/)>. Acesso em: 10 mai. 2006.
- WHO-World Health Organization. *WHO global database on child growth and malnutrition*. 2005. Disponível em: <[http://www.who.int/nutgrowthdb/intro\\_text.htm](http://www.who.int/nutgrowthdb/intro_text.htm)>. Acesso em: 10 mai. 2006.

Received on May 30, 2007.

Accepted on February 15, 2008.