

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**ESCOLHAS ALIMENTARES EM DIFERENTES ESTADOS
REPRODUTIVOS NO MODELO EXPERIMENTAL DE
DIABETE GESTACIONAL**

Karla Martinucho Godeguez

Prof^a. Dra. Ana Carolina Inhasz Kiss

Prof^a. Dra. Marina Galleazzo Martins

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP,
para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

**BOTUCATU – SP
2023**

KARLA MARTINUCHO GODEGUEZI

Escolhas alimentares em diferentes estados reprodutivos no modelo experimental de diabetes gestacional

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Prof^a. Dra. Ana Carolina Inhasz Kiss
Coorientadora: Prof^a. Dra. Marina Galleazzo Martins

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Godeguezzi, Karla Martinucho.

Escolhas alimentares em diferentes estados reprodutivos
no modelo experimental de diabetes gestacional / Karla
Martinucho Godeguezzi. - Botucatu, 2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências
Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Ana Carolina Inhasz Kiss

Coorientador: Marina Galleazzo Martins

Capes: 20701004

1. Dieta. 2. Hiperglicemia. 3. Comportamento Alimentar.
4. Prenhez. 5. Ratos.

Palavras-chave: Dieta; Hiperglicemia; Preferência
alimentar; Prenhez; Rato.

AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela bolsa de Iniciação Científica concedida (Processo 2022/03615-5).

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA	11
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	13
RESULTADOS	13
LEGENDAS E FIGURAS.....	14
DISCUSSÃO.....	15
CONCLUSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) é uma das complicações mais comuns da gestação. Sabe-se que a nutrição inadequada pode agravar o DMG e que a preferência alimentar é um aspecto importante para nortear a ingestão alimentar. A nutrição da gestante tem um impacto na homeostasia glicêmica e é uma aliada importante no tratamento de gestantes com DMG. O estudo dos diferentes aspectos da preferência alimentar materna pode contribuir para entendermos melhor as escolhas alimentares e, ainda, servir como base para estudos clínicos que podem melhorar o aconselhamento nutricional de mulheres com DMG. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a preferência alimentar de ratas em diferentes estados reprodutivos no modelo experimental de diabetes gestacional. Para avaliar a preferência alimentar dos animais, utilizamos um modelo experimental de hiperglicemia moderada induzida através da administração de estreptozotocina (STZ) durante a prenhez. Parte das ratas receberam injeção intraperitoneal de STZ diluído em tampão citrato no dia 7 de prenhez (STZ, n=11), enquanto as demais fêmeas receberam veículo (Controle, n=9). A avaliação da preferência alimentar foi conduzida em diferentes momentos: antes do acasalamento, durante a prenhez, lactação e pós-lactação. O teste consistiu no oferecimento de 3 tipos de dietas (hiperglicídica, hiperlipídica e hiperproteica) por um período de 12h e posteriormente foi calculado o índice de preferência alimentar. Houve um efeito significativo de período reprodutivo na preferência de todas as dietas. Esse efeito se deve ao fato de que a preferência a dieta hiperlipídica e hiperproteica tende a reduzir ao longo dos períodos reprodutivos e a dieta hiperglicídica tende a ter sua preferência aumentada durante os períodos reprodutivos. Houve também um efeito significativo de metabolismo na preferência à dieta hiperproteica no período de lactação. No entanto, não foi observada uma interação entre período reprodutivo e metabolismo para nenhuma das dietas estudadas. Como conclusão, a preferência às diferentes dietas foi modificada de acordo com os estados reprodutivos, havendo uma redução na preferência pela dieta hiperlipídica e hiperproteica e aumento na preferência a dieta hiperglicídica ao longo do tempo. A presença do diabetes materno influenciou a preferência à dieta hiperproteica na lactação sem interferir na preferência às demais dietas e períodos. Apesar das diferenças encontradas, não houve associação entre os fatores estudados, ou seja, a presença do diabetes materno não contribuiu para uma maior alteração da preferência alimentar dos animais ao longo dos diferentes períodos reprodutivos avaliados.

Palavras-chave: preferência alimentar; hiperglicemia; dieta; prenhez, rato.

INTRODUÇÃO

A homeostasia energética é o estado alcançado pelo organismo quando a ingestão energética é equivalente ao seu gasto energético (HILL; WYATT; PETERS, 2013). Os animais absorvem energia na forma de proteínas, carboidratos, gorduras e álcool, e gastam energia através da taxa metabólica de repouso (RMR), termogênese e da realização de atividade física (HILL; WYATT; PETERS, 2012).

Diversos fatores exercem influência sobre a forma que o organismo obtém energia. A ingestão alimentar é o resultado da junção de informações sensoriais e motoras no Sistema Nervoso Central (SNC), que garante o equilíbrio entre a disponibilidade ambiental e as necessidades internas do organismo (REN; TAO, 2020; ZHENG; BERTHOUD, 2008). Os sensores fazem parte de um sistema complexo de controle que adquire informações sobre a disponibilidade e palatabilidade dos alimentos, estado nutricional, cheiro e sabor, para que o SNC faça a associação desses fatores com as preferências alimentares dos indivíduos (ZHENG; BERTHOUD, 2008).

Em estado alimentado, o organismo direciona energia para sua manutenção básica, para a síntese de tecidos e para o armazenamento de reservas energéticas. O armazenamento pode ocorrer através de reservas de glicogênio, que são encontradas principalmente no fígado e no músculo esquelético, e de reservas de triacilgliceróis, que são encontrados no tecido adiposo, na forma de gordura (BEAR, 2017).

Em geral, a principal fonte de energia para o metabolismo celular é a glicose (BONORA et al., 2012), um carboidrato aldose monossacarídeo essencial para a produção de ATP, que é necessário para a manutenção das funções fisiológicas do organismo (LÓPEZ-GAMBERO et al., 2019). No balanço energético adequado, após a ingestão de glicose, ocorre o aumento da glicemia e o estímulo para a secreção de insulina. A combinação de hiperglicemia e hiperinsulinemia estimulam a captação de glicose pelos tecidos esplâncnicos e periféricos, principalmente os músculos e tecido adiposo, possibilitando a restauração da normoglicemia (MA; D; RA, 2006). A perda da homeostasia glicêmica pode ocorrer no diabetes, uma desordem caracterizada pela hiperglicemia resultante da resistência à insulina e/ou pela incapacidade das células beta pancreáticas de produzir a quantidade adequada de insulina (Atlas de Diabetes da IDF, 2021).

Dentre os diversos tipos de diabetes, os mais comuns são o diabetes mellitus (DM) tipo 1, o DM tipo 2 e o DM gestacional (DMG). O DM1 decorre da destruição autoimune das células beta pancreáticas, levando à deficiência absoluta de insulina (Atlas de Diabetes da IDF, 2021). Já o DM2 é caracterizado por um quadro de resistência à ação da insulina, que pode estar associado ou não a perda progressiva da secreção adequada de insulina das células beta pancreáticas, sendo responsável por 90 a 95% dos casos de diabetes (“2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021,” 2021). Ainda, a hiperglicemia pode estar presente durante a gestação na forma de diabetes tipo 1, tipo 2, ou pode ser identificada pela primeira vez durante a gestação, e nesse caso, é classificada como DMG (Atlas de Diabetes da IDF, 2021).

O quadro de DMG se desenvolve através da perturbação do processo de manutenção de equilíbrio metabólico do período gestacional. Durante a gestação, o feto exige um grande suprimento da glicose materna e, para sustentar essa demanda, a placenta secreta hormônios que aumentam a resistência materna à insulina, elevando assim os níveis de glicose na circulação da mãe (BAEYENS et al., 2016). A glicemia é mantida através das ações coordenadas de dois hormônios, o lactogênio placentário (PL) e o hormônio de crescimento placentário (GH-V) que, juntos, garantem uma maior disponibilidade de nutrientes ao feto (HILL, 2018). Esse equilíbrio materno entre a resistência à insulina e aumento da quantidade de células beta resultando na maior disponibilidade de glicose, garantem um fluxo constante de nutrientes da mãe para o feto até o final da gravidez (BAEYENS et al., 2016). No entanto, se o aumento de resistência à insulina for intensificado, o equilíbrio do controle glicêmico fisiológico pode ser perturbado e levar ao aparecimento do DMG.

O DMG traz riscos para a mãe e para o descendente, estando associado a uma variedade de complicações na gravidez, incluindo aborto espontâneo, hipoglicemia fetal e aumento da adiposidade fetal (BUCHANAN; XIANG; PAGE, 2012). Ainda, filhos de mães diabéticas têm maior risco de macrosomia (CATALANO et al., 2003) e, a longo prazo, podem apresentar tendência à obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina (FERNANDEZ-TWINN et al., 2019; PERNG; OKEN; DABELEA, 2019). Como os sintomas evidentes de hiperglicemia durante a gravidez podem ser facilmente confundidos pelos sintomas característicos do período gestacional, o diagnóstico através do teste de tolerância oral à glicose (TTOG) é muito importante e principalmente indicado para gestantes de idade materna avançada, histórico

familiar de diabetes, DMG anterior, já ter tido um bebê macrossômico e apresentar excesso de peso e/ou tabagismo (BEN-HAROUSH; YOGEV; HOD, 2004; ZHANG; NING, 2011).

Visando a melhor compreensão do impacto do DMG nas mães e seus descendentes, diversos modelos animais já foram desenvolvidos. Os estudos em humanos que se propõem a explorar as alterações causadas pelo diabetes podem ser limitados por diversas questões, como fatores socioeconômicos, nutricionais, entre outros, e por isso, o uso de modelos animais fornece uma ferramenta importante. Em roedores, o modelo de administração de streptozocina (STZ) se sobressai. O STZ é um agente beta-citotóxico e de acordo com a dose, via ou linhagem animal utilizada, pode resultar em quadros de hiperglicemia grave ou moderada nos animais (KISS et al., 2009). Modelos de hiperglicemia moderada, com glicemia entre 120 a 300 mg/dl, reproduzem o quadro glicêmico mais comumente identificado em pacientes diabéticos (KISS et al., 2012), sendo então um bom modelo para estudo das repercussões da hiperglicemia durante a gestação (JAWERBAUM; WHITE, 2017).

Sabe-se que desordens metabólicas causadas pela hiperglicemia materna podem ser alteradas por aspectos da nutrição (DEREGNIER et al., 2000). Durante a gestação, é necessário um aporte calórico maior para apoiar o desenvolvimento do feto (PICONE et al., 1982) e, portanto, ocorrem ajustes nos mecanismos homeostáticos maternos que regulam a ingestão de alimentos e o metabolismo dos nutrientes (NAISMITH; RICHARDSON; PRITCHARD, 1982). No entanto, ao contrário do que se popularizou em relação à alimentação durante a gravidez, mulheres grávidas não precisam extrapolar o seu consumo médio diário de calorias. O ideal é acrescentar aproximadamente 300 kcal na ingestão diária, levando a um ganho de massa entre 10 a 15 quilos ao longo de todo período gestacional (IFF/Fiocruz, 2017). Sendo assim, o ganho de peso exacerbado não está relacionado diretamente com a demanda energética e sim com outros aspectos, dentre eles a palatabilidade dos alimentos.

Como a ingestão alimentar é o resultado da integração de informações relacionadas com disponibilidade e palatabilidade dos alimentos (ZHENG; BERTHOUD, 2008), quando os animais são expostos a opções diversificadas, a preferência passa a ser um aspecto importante para nortear a ingestão alimentar. Os seres humanos nascem predispostos a aceitarem alguns sabores e rejeitarem outros (STEINER, 1979), o que está relacionado com comportamentos alimentares adaptativos nos ambientes de escassez de alimentos que fizeram parte da evolução humana. No entanto, no ambiente moderno em que a variedade e disponibilidade de alimentos

é ampla, essa preferência pode promover uma alimentação não saudável (ANZMAN-FRASCA et al., 2018).

O perfil de ingestão alimentar pode sofrer modificações durante a gestação. Estudos já demonstraram que mulheres no segundo trimestre da gestação consomem significativamente mais alimentos doces em detrimento de alimentos salgados (BOWEN, 1992) podendo levar ao ganho de peso excessivo. A preferência pelo sabor doce pode decorrer da necessidade calórica aumentada (CABANAC, 1979) e/ou pela percepção consciente das propriedades sensoriais hedônicas dos alimentos calóricos (DE ARAUJO; SCHATZKER; SMALL, 2020). Portanto, a palatabilidade e a preferência alimentar demonstram serem fatores importantes para nortear a ingestão e garantir o aporte energético necessário também durante o período gestacional.

A preferência alimentar já foi estudada em diversos contextos em estudos clínicos (DUFFY et al., 1998; SMALL et al., 2004) e experimentais (PALFRAMAN; MYERS, 2016; PÉREZ; FANIZZA; SCLAFANI, 1999). Uma das formas de se estudar a preferência alimentar em animais de experimentação consiste no oferecimento de dietas especiais com manipulação da proporção de macronutrientes em comparação com a dieta usual dos animais, ou seja, dietas hiperlipídica, hiperproteica ou hiperglicídica (BELLINGER; LILLEY; LANGLEY-EVANS, 2004). Nosso laboratório recentemente empregou com sucesso o modelo adaptado de Pinheiro et al. (PINHEIRO et al., 2015) para avaliar os efeitos da preferência em descendentes de mães hiperglicêmicas (DA SILVA et al., 2021). No entanto, o efeito nas mães ainda não foi explorado, principalmente sua variação em diferentes estados reprodutivos, ou seja, durante os períodos de prenhez, lactação e pós lactação.

Estudos prévios do nosso laboratório mostraram que o modelo experimental de hiperglicemia associado ao oferecimento de uma dieta inadequada, composta por batata chips e solução de sacarose, modifica o padrão de ingestão alimentar de macronutrientes e agrava o quadro de intolerância à glicose de ratas (MARTINS et al., 2021). No entanto, aspectos da preferência alimentar ainda não foram investigados nesse modelo.

Dessa forma, tendo em vista que o diabetes é uma das complicações mais comuns da gestação e que as escolhas alimentares da gestante têm um impacto não só na homeostasia glicêmica (SALDANA; SIEGA-RIZ; ADAIR, 2004), mas também como um aliado importante no tratamento de gestantes com DMG (YAMAMOTO et al., 2018) o estudo dos diferentes aspectos da preferência alimentar materna pode contribuir para entendermos melhor as escolhas

alimentares maternas e ainda, servir como base para estudos clínicos que podem melhorar o aconselhamento nutricional de mulheres com DMG.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a variação na preferência alimentar de mães com hiperglicemia moderada em diferentes estados reprodutivos. Nossa hipótese era que a preferência às diferentes dietas mudasse de acordo com os estados reprodutivos e que essas alterações fossem mais pronunciadas nas mães com hiperglicemia moderada.

METODOLOGIA

O presente estudo teve como objetivo avaliar a preferência alimentar de ratas em diferentes estados reprodutivos no modelo experimental de diabetes gestacional. Para atingir esse objetivo, foram utilizados ratos machos e fêmeas da linhagem Sprague-Dawley obtidos do biotério do Centro Multidisciplinar de Pesquisa Biológica (CEMIB - Universidade Estadual de Campinas, SP), mantidos sob condições controladas de temperatura ($22 \pm 2^{\circ}\text{C}$), umidade ($50 \pm 10\%$), ciclo claro/escuro de 12/12 horas e água e ração à vontade. Para a avaliação da preferência alimentar, as ratas foram submetidas a um teste adaptado do protocolo de Pinheiro et al. (PINHEIRO et al., 2015) já realizado de forma semelhante previamente pelo nosso grupo de pesquisa (DA SILVA et al., 2021). Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais do IBB (Protocolo 9257170322).

Inicialmente, foi realizado o teste de preferência alimentar pré-acasalamento em 28 ratas Sprague-Dawley adultas para obtenção de uma medida basal no dia pós-natal (DPN) 77. Em seguida, as 28 ratas foram colocadas para acasalar. A prenhez foi confirmada através do esfregaço vaginal e duas ratas não tiveram diagnóstico positivo de prenhez e foram retiradas do estudo, restando 26 animais. No sétimo dia de prenhez, os grupos foram divididos em mães hiperglicêmicas, que receberam injeção intraperitoneal de estreptozotocina (STZ, SIGMA Chemical Company, St. Louis, Millstone), uma droga betacitotóxica utilizada para indução de hiperglicemia, diluída em tampão citrato (35mg/Kg; 0,1 M e pH 4,5), e mães normoglicêmicas, que receberam injeção intraperitoneal somente de tampão citrato. Dessa forma, foram obtidos dois grupos experimentais: Controle (n = 11) e STZ (n = 15).

O teste de preferência alimentar foi repetido no dia de prenhez (DP) 17. Por volta do dia 21 de prenhez, as ratas pariram naturalmente, e as ninhadas foram padronizadas para 8 filhotes cada, sendo 4 fêmeas e 4 machos, que permaneceram com as mães até o desmame. Posteriormente, no período de lactação, o teste de preferência alimentar foi repetido (DPN10).

Os filhotes foram desmamados no DPN 21 e, 6 dias após o desmame da ninhada (DPN 27), um último teste foi conduzido. Durante todo o período de prenhez e lactação os animais foram alimentados com ração padrão peletizada quando não estavam submetidos ao teste de preferência alimentar. Devido a perda de dados, uma rata do grupo controle foi retirada do estudo. Ao final, foram avaliadas 25 ratas, sendo 10 do grupo controle e 15 do grupo STZ.

Para o teste de preferência alimentar os animais foram mantidos em jejum por 12 horas até o início da fase escura do ciclo. Ao final desse período foram oferecidas, concomitantemente, uma dieta hiperproteica, uma dieta hiperglicídica e uma dieta hiperlipídica. A dieta hiperproteica era composta por ração padrão em pó (Presence®) acrescida de caseína e amido de milho (50,42% carboidratos, 38,64% proteína e 3,29% gordura, 407,65 kcal/100g); a dieta hiperglicídica era composta por ração padrão em pó acrescida de sacarose (77,37% carboidratos, 13,64 % de proteína, 2,79% de gordura, 389,15 kcal/100g) e a dieta hiperlipídica era composta por ração padrão em pó acrescida de mistura de chantilly em pó (Chantilinho, Mix®), sendo os principais constituintes a gordura vegetal em pó e leite integral (53,43% carboidratos, 17,25% % proteína, 16,85% gordura, 451,85 kcal/100g).

As dietas ficaram disponíveis por um período de 12 horas, ao longo da fase escura do ciclo. Na manhã seguinte as dietas foram removidas e o consumo de cada uma foi quantificado. Posteriormente, o índice de preferência alimentar foi calculado, dividindo-se o consumo de cada dieta especial pela soma do consumo de todas as dietas oferecidas (Adaptado de Pinheiro et al., 2015).

Durante a análise dos resultados da preferência alimentar percebemos que alguns animais não apresentaram consumo expressivo de pelo menos uma das dietas no período de pré-acasalamento, ou seja, não experimentaram uma das dietas. Como nosso objetivo foi avaliar a preferência alimentar, era essencial que os animais tivessem um consumo mínimo de todas as dietas. Dessa forma, vimos a necessidade de estabelecer um critério de inclusão no trabalho. Sendo assim, tendo como base trabalhos anteriores, estabelecemos como critério de inclusão o consumo de no mínimo 1g de ração no teste realizado pré-acasalamento para as três dietas. Obedecendo ao critério de inclusão, cinco animais foram retirados da análise. Sendo assim, a quantidade final de animais em cada grupo experimental foi: 9 no grupo Controle e 11 no grupo STZ.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os índices de preferência alimentar (dieta hiperglicídica, hiperproteica ou hiperlipídica) obtidos a partir desse experimento foram analisados com auxílio do software JASP (0.16.1). Inicialmente foi realizada uma análise exploratória através do Z-score e animais com Z-score maior que 3 ou menor que -3 foram excluídos do presente estudo. Em seguida, foi realizada uma ANOVA univariada para cada dieta no período de pré-prenhez, com metabolismo materno como fator (mães normoglicêmicas ou hiperglicêmicas). Posteriormente, foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas, com período reprodutivo como medida repetida (prenhez, lactação e pós-lactação) e metabolismo materno como fator. Quando um efeito significativo de metabolismo foi observado, foi realizado um teste t para cada período reprodutivo. Os resultados apresentados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.), sendo considerado o limite mínimo de significância 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Os dados obtidos da preferência alimentar das dietas hiperglicídica, hiperproteica e hiperlipídica no período de pré-prenhez dos animais designados para os diferentes grupos experimentais (Controle = 9 e STZ = 11) foram analisados e não foram encontradas diferenças significativas.

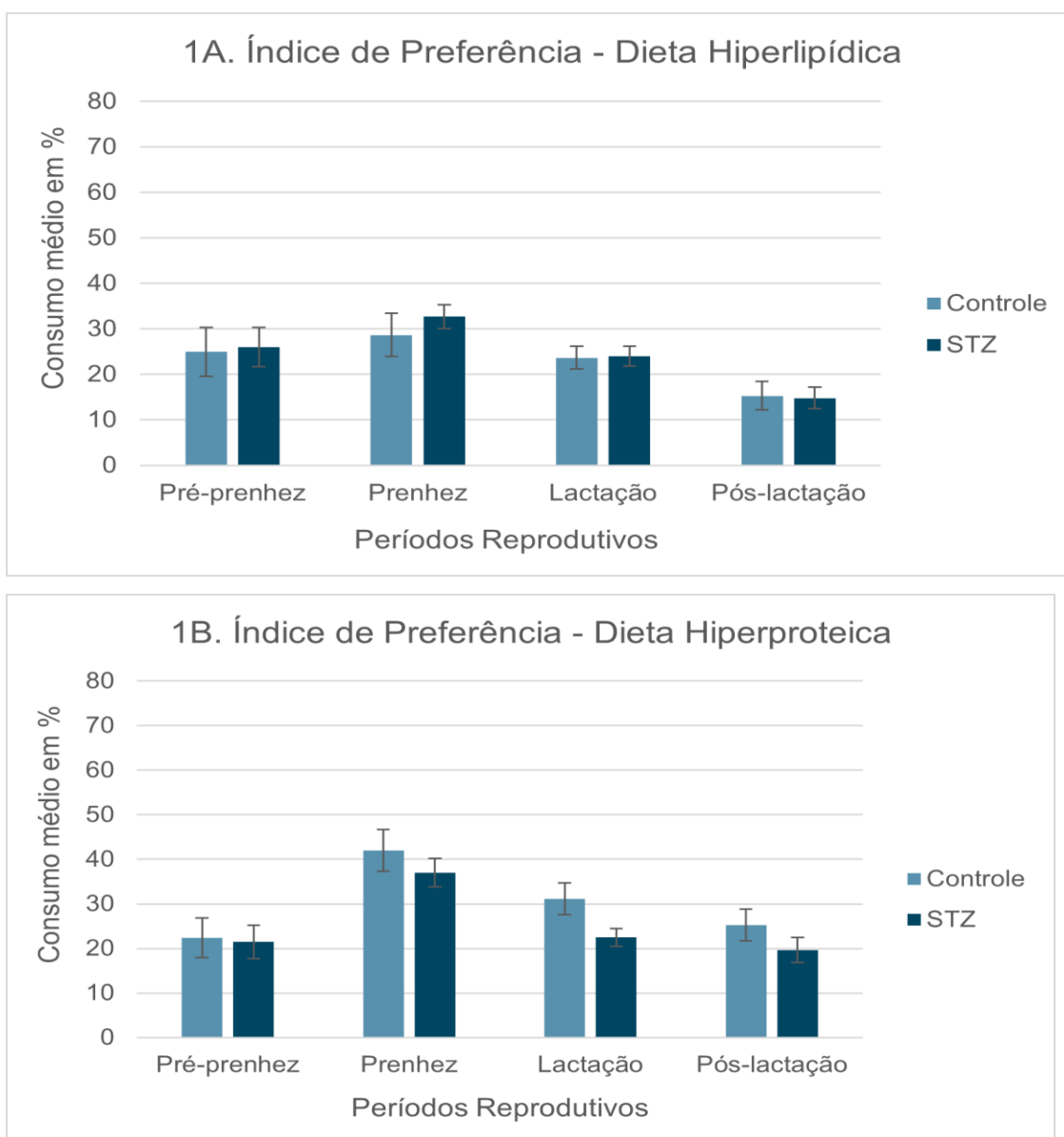
Houve um efeito significativo de período reprodutivo na preferência de todas as dietas, demonstrando que a preferência alimentar sofre alterações ao longo da prenhez, lactação e após o desmame (dieta hiperglicídica: $F(2,36) = 99,116$, $p < 0,001$, $\eta = 0,846$; dieta hiperproteica: $F(2,36) = 16,290$, $p < 0,001$, $\eta = 0,475$; dieta hiperlipídica: $F(2,36) = 21,887$, $p < 0,001$, $\eta = 0,549$). Esse efeito de período se deve ao fato de que a preferência a dieta hiperlipídica e hiperproteica tende a reduzir ao longo dos períodos reprodutivos (Figuras 1A-B) e a dieta hiperglicídica (Figura 1C) tende a ter sua preferência aumentada ao longo dos períodos reprodutivos.

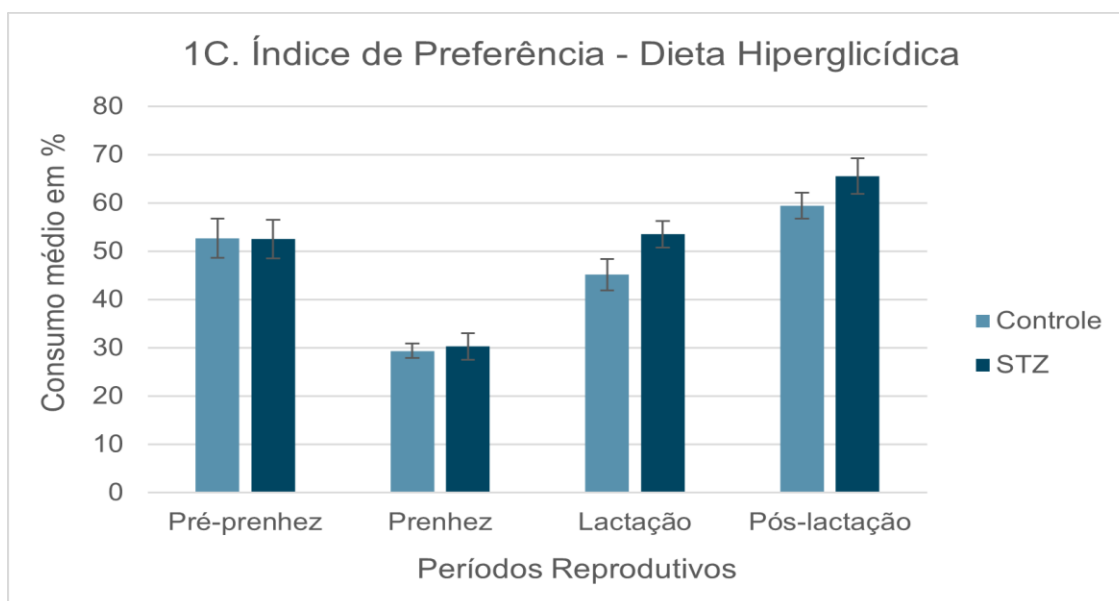
Houve também um efeito significativo de metabolismo na preferência à dieta hiperproteica ($F(1,18) = 4.606$, $p = 0,046$, $\eta = 0,204$). Esse efeito foi melhor explorado com um teste t para cada um dos períodos e revelou que ratas hiperglicêmicas apresentam uma redução na preferência a dieta hiperproteica no período de lactação ($t = 2,247$, $p = 0,037$).

No entanto, não foi observada uma interação entre período reprodutivo e metabolismo para nenhuma das dietas estudadas.

LEGENDAS E FIGURAS

Figura 1. Índice de Preferência a Dieta Hiperlipídica (A), Hiperproteica (B) e Hiperglicídica (C) de ratas normoglicêmicas (Controle, n=9) e hiperglicêmicas (STZ, n=11) em diferentes períodos reprodutivos. Dados apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. ANOVA de medidas repetidas (efeito significativo de período para todas as dietas, efeito significativo de metabolismo para a dieta hiperproteica e teste t significativo para dieta hiperproteica na lactação).





DISCUSSÃO

No presente estudo avaliamos a preferência alimentar de ratas durante a prenhez, lactação e pós-lactação no modelo experimental de diabetes gestacional. Nossa hipótese era que a preferência às dietas hiperproteica, hiperlipídica e hiperglicídica mudaria de acordo com os estados reprodutivos e que essas alterações fossem mais pronunciadas nas mães com hiperglicemia moderada. Nossos resultados mostraram que o estado reprodutivo influenciou a preferência às diferentes dietas e que o diabetes materno influenciou particularmente a preferência à dieta hiperproteica. No entanto, a presença do diabetes materno não contribuiu para uma maior alteração da preferência alimentar às dietas hiperglicídica e hiperlipídica dos animais nos diferentes períodos reprodutivos avaliados. Esses achados serão discutidos em detalhes a seguir.

Nossos resultados indicaram um aumento progressivo da preferência à dieta hiperglicídica ao longo dos períodos reprodutivos, corroborando estudos clínicos (TEPPER; SELDNER, 1999; BOWEN, 1992) que demonstraram uma maior preferência por dietas com maior teor de açúcar no segundo trimestre de gestação e no período pós-parto. O mesmo estudo clínico (TEPPER; SELDNER, 1999) também apresentou resultados semelhantes aos do presente estudo quanto a associação entre metabolismo e preferências alimentares, indicando que o diabetes mellitus gestacional (DMG) não interferiu na preferência por soluções hiperglicídicas durante o período gestacional. Os resultados encontrados possivelmente estão associados ao fato de que o primeiro trimestre da gravidez é um período de diminuição do

prazer derivado do alimento, enquanto a percepção do alimento no segundo trimestre é caracterizada por uma dimensão hedônica geral semelhante à de antes da gravidez (NAWROT et al., 2012). No entanto, não há estudos em modelos experimentais, reforçando a relevância do presente estudo.

Quanto à dieta hiperlipídica, nossos dados demonstraram uma redução significativa na preferência a esta dieta ao longo do tempo, se opondo aos achados de Takeda e colaboradores (TAKEDA; IMAIZUMI; FUSHIKI, 2000), que em seu estudo com camundongos machos encontraram uma forte preferência por dietas ricas em lipídios. Gaillard e colaboradores (GAILLARD; PASSILLY-DEGRACE; BESNARD, 2008), em sua revisão, colocam que o paladar tem papel significativo na preferência espontânea por alimentos gordurosos em roedores e, ainda, é de conhecimento que alimentos ricos em lipídios apresentam três características importantes: forte atratividade orossensorial, alta densidade de energia e baixos efeitos de saciedade (ACKROFF; SCLAFANI, 2006), o que nos faria supor uma preferência aumentada a essa dieta no presente estudo. No entanto, devemos levar em consideração que as dietas hiperlipídicas em diferentes estudos variam muito entre si com relação à composição, podendo então interferir na palatabilidade e, conseqüentemente, na preferência alimentar. Portanto, nossos dados referentes a redução na preferência à dieta hiperlipídica podem estar em dissonância com outros estudos da literatura por diferirem com relação ao tipo e teor de gordura, já que, por exemplo, Ackroff e Sclafani (ACKROFF; SCLAFANI, 2006) utilizam emulsão de óleo de milho em seu trabalho, enquanto o estudo de Chang et al. (CHANG et al., 2008), utiliza banha de porco. Ainda, são claras as diferenças no teor de gordura adotado, visto que Günalan et al. (GÜNALAN et al., 2023), em seu trabalho adotou um teor de 34,6% em sua dieta high-fat (HF), enquanto no presente estudo, adotamos 16,85% para a dieta hiperlipídica.

A redução na preferência à dieta hiperlipídica pode estar ainda diretamente relacionada com o efeito dos estados reprodutivos na escolha alimentar. Sabe-se que características associadas à ingestão dos alimentos, seja de palatabilidade e pós-absorção, podem alterar significativamente as preferências por diferentes sabores (SCLAFANI, 2001). Estudos indicam que uma dieta contendo alto teor de gordura e alto teor de açúcar durante o período gestacional pode acarretar em disfunção metabólica materna com conseqüências para a alocação de nutrientes maternos para o crescimento fetal (MUSIAL et al., 2017). Sendo assim, a diferença na preferência pode estar relacionada a diferenças no estado reprodutivo para melhor atender as demandas metabólicas do momento.

Por sua vez, nossos dados referentes a dieta hiperproteica também demonstraram uma crescente redução na sua preferência ao longo dos períodos reprodutivos, efeito que foi exacerbado nas ratas com diabetes, especificamente no período de lactação. Estudos sobre preferência à dieta hiperproteica neste contexto não estão disponíveis na literatura, no entanto, estudos sobre ingestão de proteínas (MARTINS, 2021 e LESHNER; SIEGEL; COLLIER, 1972) demonstraram menor consumo deste macronutriente por ratas prenhes e lactantes, principalmente quando expostas a outras dietas, corroborando com nossos dados. Esses achados podem se relacionar com o fato de que ratos possuem naturalmente aversão à palatabilidade da caseína e alimentos com alto teor de proteína (EVEN; GEHRING; TOMÉ, 2021). Além disso, Naismith e colaboradores (NAISMITH; RICHARDSON; PRITCHARD, 1982) colocam que ratas prenhes que recebem uma dieta adequada em proteínas não utilizam proteína corporal durante o período de lactação para suprir as necessidades energéticas. Sendo assim, sugerimos que durante a prenhez as ratas consumiram uma porcentagem suficiente de proteína para suprir sua demanda nos períodos pós-prenhez, justificando a ausência de maior preferência por esta dieta.

Quanto a diferença já apontada em nossos estudos sobre a redução do consumo da dieta hiperproteica por parte das mães hiperglicêmicas em relação às mães normoglicêmicas, especificamente no período de lactação, presume-se que a redução tenha sido consequência do distúrbio metabólico ocasionado pela hiperglicemia (SWEETING et al., 2022) e pelo melhor aproveitamento dos nutrientes, o que possivelmente contribuiu para um efeito exacerbado na preferência alimentar. Esse efeito pode ter sido melhor evidenciado no período de lactação por se tratar do momento de maior demanda energética das fêmeas de mamíferos (WOODSIDE et al., 2012).

Nossa hipótese inicial de que a nutrição e o metabolismo materno poderiam interagir e refletir na preferência alimentar nos diferentes períodos avaliados foi parcialmente refutada pois, com exceção da influência da hiperglicemia materna na preferência alimentar à dieta hiperproteica na lactação, de maneira geral a escolha da dieta entre mães normoglicêmicas e hiperglicêmicas foi similar ao longo dos diferentes períodos reprodutivos. Um dos fatores que pode ter contribuído para esse resultado é a intensidade glicêmica do modelo experimental adotado no presente estudo. Sabe-se que diferentes intensidades glicêmicas podem ter consequências diferentes para as mães e seus descendentes (FADL et al., 2015; HILLIER et al., 2007). Ao contrário de modelos de hiperglicemia grave (glicemia acima de 300 mg/dL), onde

os animais apresentam uma grande descompensação metabólica, o modelo experimental de hiperglicemia moderada (entre 120 e 300 mg/dL) visa mimetizar um quadro de hiperglicemia mais próximo das gestantes com diabetes durante a gestação (KISS et al., 2009). Sendo assim, apesar do modelo experimental de hiperglicemia moderada ter sido utilizado com sucesso em diferentes estudos experimentais (DAMASCENO et al., 2014) e ser suficiente para induzir diversas alterações nas mães e descendentes (KISS et al., 2012; OLIVEIRA, 2021; CRUZ, 2021, MARTINS et al., 2021, 2023), no presente estudo, os efeitos na preferência alimentar foram limitados. Dessa forma, é possível que um quadro mais acentuado de hiperglicemia seja necessário para alterar a preferência alimentar desses animais.

CONCLUSÃO

Conforme esperado, a preferência às diferentes dietas foi modificada de acordo com os estados reprodutivos, havendo uma redução na preferência pela dieta hiperlipídica e hiperproteica e aumento na preferência a dieta hiperglicídica ao longo do tempo. A presença do diabetes materno influenciou a preferência à dieta hiperproteica na lactação sem interferir na preferência às demais dietas e períodos. Apesar das diferenças encontradas, não houve associação entre os fatores estudados, ou seja, a presença do diabetes materno não contribuiu para uma maior alteração da preferência alimentar dos animais ao longo dos diferentes períodos reprodutivos avaliados. Tendo em vista que a preferência influencia a ingestão alimentar e que a terapia nutricional é uma aliada importante no tratamento do diabetes durante a gestação, estudos experimentais relacionados à preferência alimentar durante os períodos reprodutivos são relevantes, reforçando a importância do presente estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKROFF, K.; SCLAFANI, A. Energy density and macronutrient composition determine flavor preference conditioned by intragastric infusions of mixed diets. **Physiology & behavior**, v. 89, n. 2, p. 250–260, 30 set. 2006.

ANZMAN-FRASCA, S. et al. Promoting healthy food preferences from the start: a narrative review of food preference learning from the prenatal period through early childhood. **Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 19, n. 4, p. 576–604, 1 abr. 2018.

BAEYENS, L. et al. β -Cell adaptation in pregnancy. **Diabetes, obesity & metabolism**, v. 18 Suppl 1, n. Suppl 1, p. 63–70, 1 set. 2016.

BELLINGER, L.; LILLEY, C.; LANGLEY-EVANS, S. C. Prenatal exposure to a maternal low-protein diet programmes a preference for high-fat foods in the young adult rat. **The British journal of nutrition**, v. 92, n. 3, p. 513–520, set. 2004.

BEN-HAROUSH, A.; YOGEV, Y.; HOD, M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, v. 21, n. 2, p. 103–113, fev. 2004.

BONORA, M. et al. ATP synthesis and storage. **Purinergic signalling**, v. 8, n. 3, p. 343–357, set. 2012.

BOWEN, D. J. Taste and food preference changes across the course of pregnancy. **Appetite**, v. 19, n. 3, p. 233–242, 1992.

BUCHANAN, T. A.; XIANG, A. H.; PAGE, K. A. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 8, n. 11, p. 639–649, nov. 2012.

CABANAC, M. Sensory pleasure. **The Quarterly review of biology**, v. 54, n. 1, p. 1–29, 1979.

CATALANO, P. M. et al. Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 189, n. 6, p. 1698–1704, 2003.

CHANG, G. Q. et al. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 46, p. 12107–12119, 12 nov. 2008.

CRUZ, A. G. **Efeitos da infusão central crônica de leptina em parâmetros reprodutivos de descendentes machos de ratas com hiperglicemia moderada e nutrição inadequada**. Orientador: KISS, A. C. I. 2021. (Master's Degree in Sciences - Physiology) -, University of Sao Paulo.

DA SILVA, G. V. et al. Effects of Maternal Hyperglycemia Associated with Snack Intake on Male and Female Offspring High-Fat Diet Preference on Infancy. **Metabolism**, v. 116, p. 154635, mar. 2021.

DAMASCENO, D. C. et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

DE ARAUJO, I. E.; SCHATZKER, M.; SMALL, D. M. Rethinking Food Reward. **Annual review of psychology**, v. 71, p. 24.1-24.26, 2020.

DEREGNIER, R. A. et al. Neurophysiologic evaluation of auditory recognition memory in healthy newborn infants and infants of diabetic mothers. **Journal of Pediatrics**, v. 137, n. 6, p. 777–784, 2000.

DUFFY, V. B. et al. Taste changes across pregnancy. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 855, p. 805–809, 1998.

EVEN, P. C.; GEHRING, J.; TOMÉ, D. What does self-selection of dietary proteins in rats tell us about protein requirements and body weight control? **Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 22, n. 6, 1 jun. 2021.

FADL, H. E. et al. Randomized controlled study in pregnancy on treatment of marked hyperglycemia that is short of overt diabetes. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 94, n. 11, p. 1181–1187, 1 nov. 2015.

FERNANDEZ-TWINN, D. S. et al. Intrauterine programming of obesity and type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 62, n. 10, p. 1789–1801, 1 out. 2019.

GAILLARD, D.; PASSILLY-DEGRACE, P.; BESNARD, P. Molecular mechanisms of fat preference and overeating. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1141, p. 163–175, 2008.

GÜNALAN, E. et al. The effect of maternal period nutritional status on oro-sensorial fat perception and taste preference in rats. **Molecular and cellular biochemistry**, 2023.

HILL, D. J. Placental control of metabolic adaptations in the mother for an optimal pregnancy outcome. What goes wrong in gestational diabetes? **Placenta**, v. 69, p. 162–168, 1 set. 2018.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. Energy balance and obesity. **Circulation**, v. 126, n. 1, p. 126–132, 3 jul. 2012.

HILL, J. O.; WYATT, H. R.; PETERS, J. C. The Importance of Energy Balance. **European endocrinology**, v. 9, n. 2, p. 111–115, 2013.

HILLIER, T. A. et al. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. **Diabetes care**, v. 30, n. 9, p. 2287–2292, set. 2007.

IFF/Fiocruz Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente - Conteúdo para profissionais de saúde, voltado para prática clínica e baseado em evidências científicas. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/busca-avancada/?post_types=especialista>. Acesso em: 21 mar. 2022.

JAWERBAUM, A.; WHITE, V. Review on intrauterine programming: Consequences in rodent models of mild diabetes and mild fat overfeeding are not mild. **Placenta**, v. 52, p. 21–32, 1 abr. 2017.

KISS, A. C. et al. Animal models for clinical and gestational diabetes: maternal and fetal outcomes. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 1, n. 1, dez. 2009.

KISS, A. C. I. et al. Impact of maternal mild hyperglycemia on maternal care and offspring development and behavior of Wistar rats. **Physiology & Behavior**, v. 107, n. 3, p. 292–300, 10 out. 2012.

LESHNER, A. I.; SIEGEL, H. I.; COLLIER, G. Dietary self-selection by pregnant and lactating rats. **Physiology & Behavior**, v. 8, n. 1, p. 151–154, 1 jan. 1972.

- LÓPEZ-GAMBERO, A. J. et al. Brain Glucose-Sensing Mechanism and Energy Homeostasis. **Molecular neurobiology**, v. 56, n. 2, p. 769–796, 1 fev. 2019.
- MA, A.-G.; D, T.; RA, D. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. **Diabetes care**, v. 29, n. 5, p. 1130–1139, 1 maio 2006.
- MARTINS, M. G. et al. Effects of snack intake during pregnancy and lactation on reproductive outcome in mild hyperglycemic rats. **Physiology & behavior**, v. 240, 15 out. 2021.
- MARTINS, M. G. et al. Maternal glucose intolerance during pregnancy affects offspring POMC expression and results in adult metabolic alterations in a sex-dependent manner. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1189207, 15 jun. 2023.
- MUSIAL, B. et al. A Western-style obesogenic diet alters maternal metabolic physiology with consequences for fetal nutrient acquisition in mice. **The Journal of physiology**, v. 595, n. 14, p. 4875–4892, 15 jul. 2017.
- NAISMITH, D. J.; RICHARDSON, D. P.; PRITCHARD, A. E. The utilization of protein and energy during lactation in the rat, with particular regard to the use of fat accumulated in pregnancy. **The British journal of nutrition**, v. 48, n. 2, p. 433–441, set. 1982.
- NAWROT, E. et al. Changes in food preferences in pregnant women. **Wiad Lek.** 2012;65(1):10-4. Polish. PMID: 22827110.
- OLIVEIRA, G. P. de. Efeitos da leptina na ingestão alimentar de descendentes de ratas com alterações metabólicas e nutricionais. São Paulo, 2021. 65 p. Dissertação (Mestrado), Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Ciências (Fisiologia Geral).
- PALFRAMAN, K. M.; MYERS, K. P. Modern “junk food” and minimally-processed “natural food” cafeteria diets alter the response to sweet taste but do not impair flavor-nutrient learning in rats. **Physiology & behavior**, v. 157, p. 146–157, 1 abr. 2016.
- PÉREZ, C.; FANIZZA, L. J.; SCLAFANI, A. Flavor preferences conditioned by intragastric nutrient infusions in rats fed chow or a cafeteria diet. **Appetite**, v. 32, n. 1, p. 155–170, 1999.

PERNG, W.; OKEN, E.; DABELEA, D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. **Diabetologia**, v. 62, n. 10, p. 1779–1788, 1 out. 2019.

PICONE, T. A. et al. Pregnancy outcome in North American women. I. Effects of diet, cigarette smoking, and psychological stress on maternal weight gain. **The American journal of clinical nutrition**, v. 36, n. 6, p. 1205–1213, 1982.

PINHEIRO, C. R. et al. Concurrent maternal and pup postnatal tobacco smoke exposure in Wistar rats changes food preference and dopaminergic reward system parameters in the adult male offspring. **Neuroscience**, v. 301, p. 178–192, 1 ago. 2015.

REN, C.; TAO, Q. Neural Circuits Underlying Innate Fear. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 1284, p. 1–7, 2020.

SALDANA, T. M.; SIEGA-RIZ, A. M.; ADAIR, L. S. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. **The American journal of clinical nutrition**, v. 79, n. 3, p. 479–486, 2004.

SCLAFANI, A. Psychobiology of food preferences. **International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 25 Suppl 5, p. S13–S16, 2001.

SMALL, D. M. et al. Experience-dependent neural integration of taste and smell in the human brain. **Journal of neurophysiology**, v. 92, n. 3, p. 1892–1903, set. 2004.

SPITZER, L.; RODIN, J. Human Eating Behavior: a Critical Review of Studies in Normal Weight and Overweight Individuals. **Appetite**, v. 2, n. 4, p. 293–329, 1 dez. 1981.

STEINER, J. E. Human facial expressions in response to taste and smell stimulation. **Advances in child development and behavior**, v. 13, n. C, p. 257–295, 1 jan. 1979.

SWEETING, A. et al. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. **Endocrine reviews**, v. 43, n. 5, p. 763–793, 1 out. 2022.

TAKEDA, M.; IMAIZUMI, M.; FUSHIKI, T. Preference for vegetable oils in the two-bottle choice test in mice. **Life Sciences**, v. 67, n. 2, p. 197–204, 2 jun. 2000.

TEPPER, B. J.; SELDNER, A. C. Sweet taste and intake of sweet foods in normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus. **The American journal of clinical nutrition**, v. 70, n. 2, p. 277–284, 1999.

WOODSIDE, B. et al. Many mouths to feed: the control of food intake during lactation. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 33, n. 3, p. 301–314, ago. 2012.

YAMAMOTO, J. M. et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. **Diabetes care**, v. 41, n. 7, p. 1346–1361, 1 jul. 2018.

ZHANG, C.; NING, Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. **The American journal of clinical nutrition**, v. 94, n. 6 Suppl, 1 dez. 2011.

ZHENG, H.; BERTHOUD, H. R. Neural systems controlling the drive to eat: mind versus metabolism. **Physiology (Bethesda, Md.)**, v. 23, n. 2, p. 75–83, abr. 2008.