

CAPACIDADE TERMOGÊNICA E EFEITOS DE FGF21 NA PROLE DE MÃES ALIMENTADAS COM DIETA RICA EM SACAROSE E DIETA RICA EM GORDURA

Palavras-Chave: Programação metabólica, Fgf21, Termogênese

Autoras:

Lavinia Vitória Guazzi Alves¹, UNICAMP - FCA

Mayara da Nóbrega Baqueiro², UNICAMP - FCA

Prof. Dra. Adriana Souza Torsoni² (orientadora)², UNICAMP - FCA

INTRODUÇÃO:

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, sendo classificada como uma Doença Crônica Não Transmissível (DCNT) (WHO, 1999; MOUSAVI et al., 2025). Nas últimas décadas, sua prevalência tem aumentado de forma significativa em escala global, adquirindo proporções epidêmicas e configurando-se como um importante problema de saúde pública (AFSHIN et al., 2017).

Além disso, há evidências consistentes de que exposições ambientais adversas, como a obesidade, durante períodos críticos do desenvolvimento, como a gestação e a lactação, podem induzir alterações permanentes na estrutura e função de diversos órgãos e sistemas na prole, fenômeno conhecido como programação metabólica (BOURET, 2009). Dietas maternas ricas em gordura e açúcar têm sido associadas a uma ampla gama de desfechos metabólicos negativos nos descendentes, incluindo resistência à insulina, alteração no metabolismo lipídico, maior adiposidade, disfunções cardiovasculares, prejuízos no controle do apetite e maior risco de desenvolvimento de outras doenças metabólicas (SPARKS; SPARKS; KHOSROW, 2012; GODFREY et al., 2017; ROSS; DESAI, 2014).

Entre os mediadores que atuam na interface entre o metabolismo periférico e o controle central da ingestão, destaca-se o fator de crescimento de fibroblastos 21 (FGF21). O FGF21 é uma proteína da família FGF secretada principalmente pelo fígado, mas cuja expressão também ocorre no tecido adiposo branco (TAB), no tecido adiposo marrom (TAM) e em outros órgãos, onde pode exercer funções autócrinas ou parácrinas (AMEKA et al., 2019; LIANG et al., 2014).

Estudos em modelos murinos demonstram que a ausência de FGF21 compromete a termogênese do tecido adiposo marrom e o equilíbrio energético, além de impactar negativamente o desenvolvimento da prole (NOGUEIRA & CARREIRO, 2013). Nesse contexto, estudos têm investigado como fatores dietéticos maternos, como a ingestão excessiva de gordura e sacarose, influenciam a expressão do FGF21 e os desfechos metabólicos na prole. Evidências em modelos murinos mostram que dietas maternas ricas em gordura e/ou sacarose estão associadas ao aumento da adiposidade, alterações no metabolismo lipídico, acúmulo de gordura hepática e resistência à insulina na descendência, com maior vulnerabilidade observada entre as fêmeas (TOOP et al., 2017; CORDERO et al., 2013; ZHANG et al., 2018).

Considerando esses achados, a hipótese do presente estudo é que o FGF21 atua como um mediador adaptativo ao estresse metabólico induzido por dietas ricas em gordura ou açúcar, sendo sua regulação essencial para a manutenção da homeostase energética e prevenção de distúrbios metabólicos na prole (NONOGAKI; KAJI, 2020).

METODOLOGIA:

1. Animais experimentais

Os experimentos com animais foram autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Campinas (CEUA/UNICAMP), protocolo nº 5639-1/20. Foram utilizados camundongos C57BL/6 machos e fêmeas com 5 semanas de vida, divididos em grupos com dieta controle (D12450J, Research

Diets, 10% de lipídeos, 70% carboidratos (sendo 7% sacarose), 20% proteínas, 3,82kcal/g), dieta alta em sacarose (D12450B, Research Diets, 10% de lipídeos, 70% de carboidratos (sendo 35% sacarose), 20% proteínas, 3,82kcal/g) e hiperlipídica (D12451, Research Diets, 45% de lipídeos, 35% carboidratos, 20% proteínas, 4,7 kcal/g). As fêmeas foram alimentadas com as respectivas dietas durante os períodos de pré-gestação, gestação e lactação. Machos foram mantidos em dieta controle. Após 8 semanas de adaptação com as respectivas dietas foi realizado o acasalamento por 1 semana. Após a lactação, a prole recebeu dieta controle (CT) ou dieta alta em sacarose (HS), e esse parâmetro foi usado para classificar a prole em grupos desmamados CT ou HS. Após o nascimento, a prole foi ajustada (6 filhotes por mãe) e acompanhada em relação ao ganho de peso. Com 28 dias de vida, os animais foram eutanasiados para análise de tecidos.

2. Análise da expressão gênica por PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR)

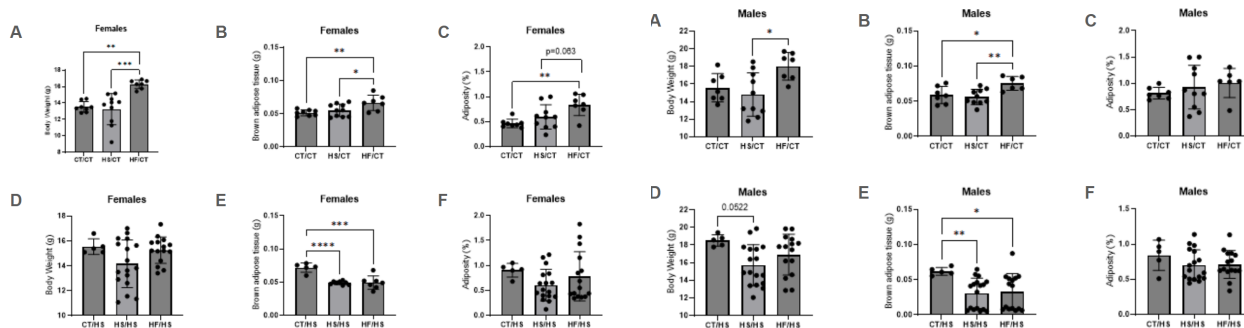
Foi avaliada a expressão gênica de *Fgf21*, *Fgfr1*, *Pgc1-α*, *Dio2*, *Tfam* e *PPAR-γ* e da *Ucp1* no tecido adiposo marrom dos filhotes com diferentes desmames (CT/CT, HS/CT, HS/HS, HF/HS, CT/HS e HF/CT) após a lactação, por meio de PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR). *Gapdh* foi usado como controle endógeno.

3. Análise estatística

Para as análises estatísticas foi utilizado o software GraphPad Prism 9.0 e 10.0 (La Jolla, CA). Para os dados com distribuição normal e homoscedasticidade, foi realizado o teste One-Way Anova, seguido do pós-teste Bonferroni. Os resultados foram apresentados em Média ± Desvio padrão, com nível de significância estabelecido em 5% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

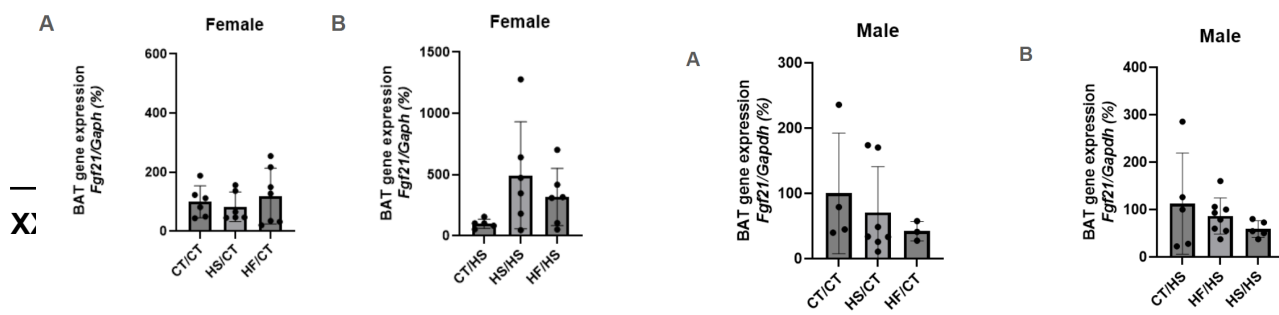
Nos grupos desmamados em dieta controle, as fêmeas HF apresentaram maior peso corporal (**Fig. 1A**), adiposidade (**Fig. 1C**) e quantidade de tecido adiposo marrom (**Fig. 1B**) em comparação às demais dietas maternas. Já entre os grupos desmamados em dieta controle rica em sacarose, a massa de TAM foi significativamente menor nos grupos HS/HS e HF/HS versus CT/HS ($p < 0,01$ e $p < 0,05$; **Fig. 1E**), sem diferenças no peso corporal e na adiposidade relativa (**Figs. 1D, 1F**).



Figuras 1 e 2. Avaliação murinométrica da prole fêmea e macho após o desmame. Grupos desmamados em dieta controle (CT): (A) Peso corporal (g), (B) Massa do tecido adiposo marrom (g) e (C) Adiposidade percentual dos grupos CT/CT, HS/CT e HF/CT. Grupos desmamados em dieta hipersacarídica (HS): (D) Peso corporal (g), (E) Massa do tecido adiposo marrom (g), e (F) Adiposidade percentual dos grupos CT/HS, HS/HS e HF/HS. Resultados expressos em média ± desvio padrão (n = 5-17/grupo). Análise estatística por one-way ANOVA seguida de pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

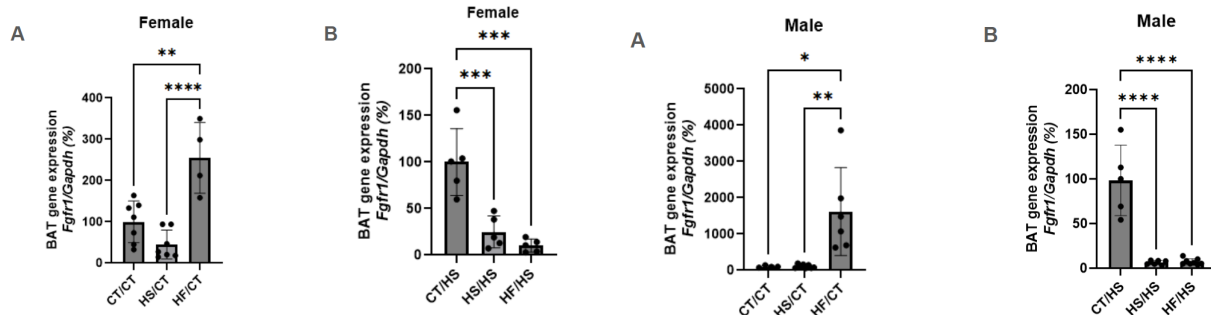
Na prole macho HF/CT, observou-se maior peso corporal em relação ao grupo HS/CT ($p < 0,05$; **Fig. 2A**) e maior quantidade de TAM comparado aos grupos CT/CT e HS/CT (**Fig. 2B**), sem diferença significativa na adiposidade relativa (**Fig. 2C**). Já nos grupos desmamados em dieta HS, notou-se tendência de aumento de peso no grupo CT/HS em relação ao HS/HS ($p = 0,0522$; **Fig. 2D**) e redução de TAM nos grupos HF/HS e HS/HS (**Fig. 2E**), sem variação na adiposidade (**Fig. 2F**).

A expressão de *Fgf21* no tecido adiposo marrom das proles macho e fêmea não apresentou diferenças significativas entre os grupos (**Figuras 3A-B e 4A-B**).



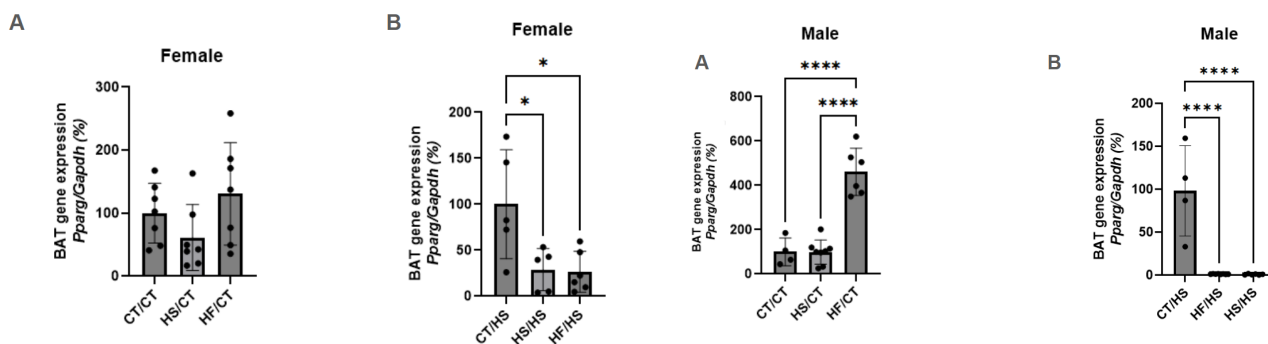
Figuras 3 e 4. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Fgf21* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos dos grupos desmamados em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Fgf21* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos dos grupos desmamados em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (5-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.

Em contrapartida, tanto em machos quanto em fêmeas, a expressão de *Fgfr1* foi maior na prole desmamada em CT em descendentes de fêmeas HF (HF/CT) em comparação aos grupos CT/CT e HS/CT (**Figura 5A, 6A**). Já nas proles desmamadas em HS, observou-se uma menor de *Fgfr1* expressão nos grupos HS/HS e HF/HS quando comparados ao CT (CT/HS) (**Figura 5B, 6B**).

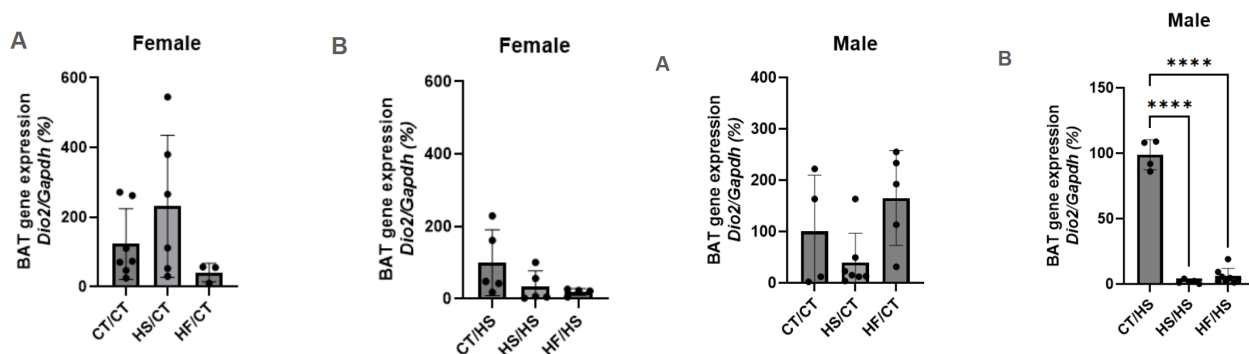


Figuras 5 e 6. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Fgfr1* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Fgfr1* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (5-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.

Fêmeas e machos descendentes de mães alimentadas com dieta HF (HF/HS) e HS (HS/HS) e desmamados em HS apresentaram redução na expressão do gene *Ppar γ* (**Figuras 7B, 8B**). Em machos desmamados em CT, foi visto aumento de *Ppar γ* no grupo HF (HF/CT) em comparação com CT (CT/CT) e HS (HS/CT) (**Figuras 7A**), no entanto não foram vistas diferenças nas fêmeas desmamadas em CT (**Figura 8A**). Enquanto não foram observadas diferenças na expressão de *Dio2* nas fêmeas, independentemente da dieta de desmame (**Figuras 9A-B**), os machos HS (HS/HS) e HF (HF/HS) desmamados em HS apresentaram redução na expressão desse gene em comparação ao grupo controle (CT/HS) (**Figura 10A-B**).

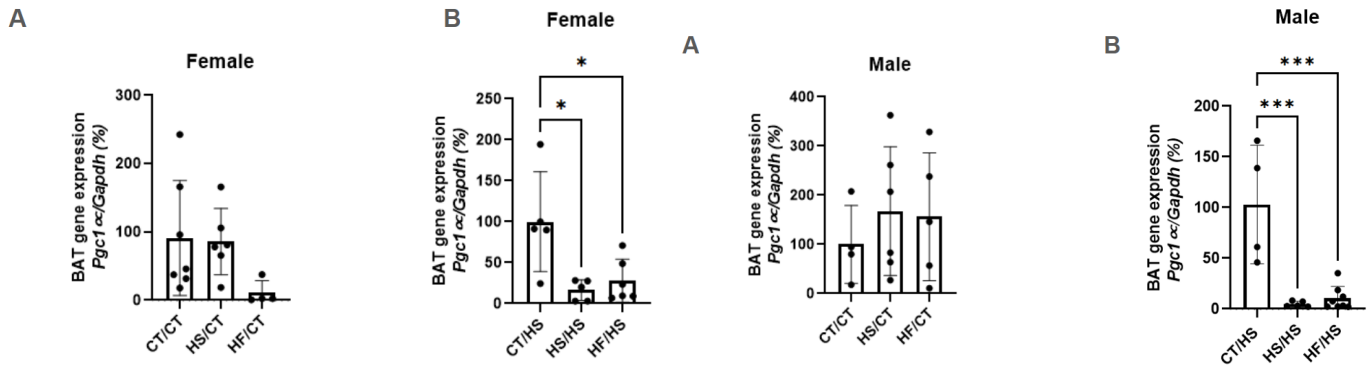


Figuraa 7 e 8. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Ppparg* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Pparg* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (4-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.



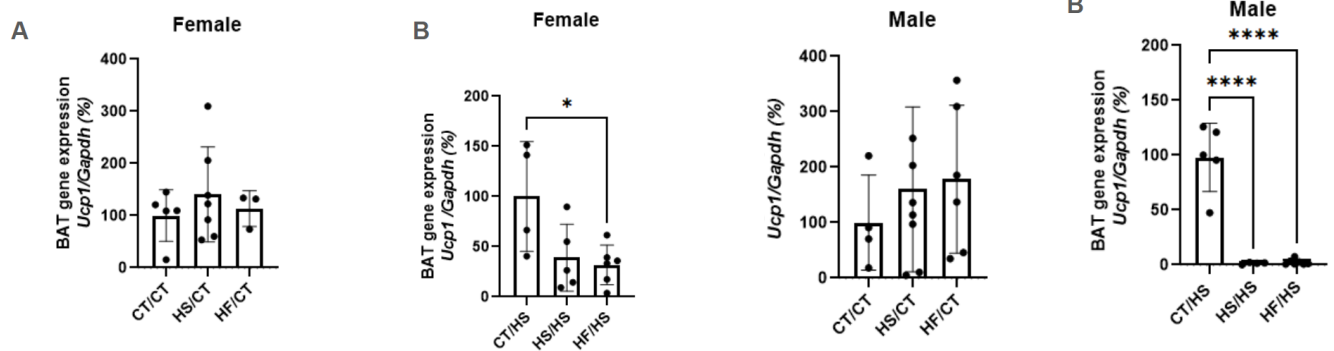
Figuras 9 e 10. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Dio2* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Dio2* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (4-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação * $p < 0,05$.

A expressão dos genes *Pgc-1α* e *Ucp1* não diferiu entre a prole desmamada em CT (**Figuras 11A, 12A; Figuras 13A, 14A**), no entanto, machos e fêmeas descendentes de mães HF e HS e desmamados em HS (HF/HS, HS/HS) apresentaram redução na expressão destes genes no TAM (**Figuras 11B, 12B; Figuras 13B, 14B**).



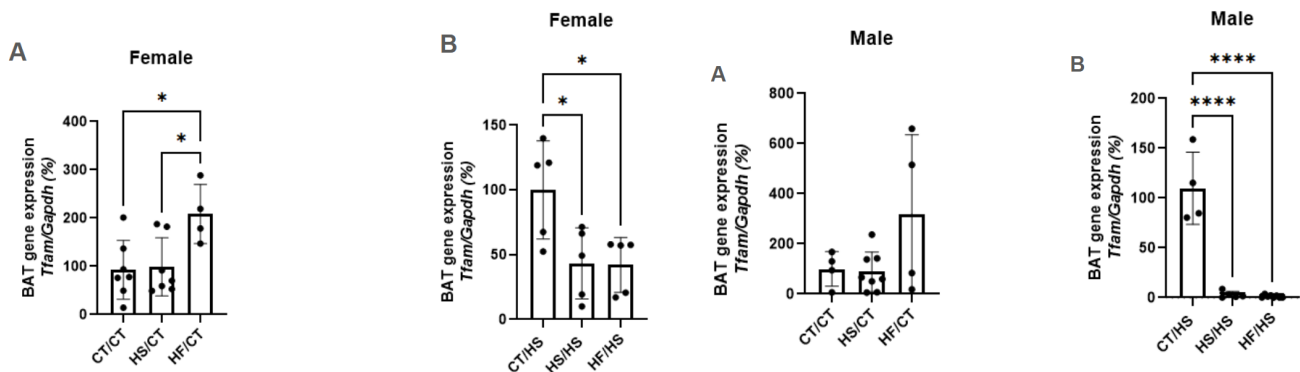
Figuras 11 e 12. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Pgc1α* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Pgc1α* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (4-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.

Figuras 13 e 14. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Ucp1* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas



e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Ucp1* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (4-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.

De forma semelhante, a expressão do gene *Tfam* no tecido adiposo marrom não diferiu significativamente entre os machos desmamados em dieta controle (CT/CT, HS/CT e HF/CT) (**Figura 16A**). Já nas proles fêmeas, observou-se um aumento na expressão de *Tfam* no grupo HF/CT em comparação aos grupos CT/CT e HS/CT (**Figura 15A**). Porém, nas fêmeas e machos desmamados em dieta high sucrose (HS), a expressão de *Tfam* foi significativamente reduzida nos grupos HS/HS e HF/HS em relação ao grupo CT/HS (**Figuras 15B, 16B**).



Figuras 15 e 16. Expressão gênica no tecido adiposo marrom da prole fêmea e macho após o desmame. (A) Expressão gênica de *Tfam* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle (CT). (B) Expressão gênica de *Tfam* no tecido adiposo marrom de filhotes fêmeas e machos do grupo desmamado em dieta controle alta em sacarose (HS). Resultados expressos em média $\pm$ desvio padrão (4-7/ grupo). One-way ANOVA foi empregado para comparação. * $p < 0,05$.

Os resultados indicam que há um efeito importante do desmame, especialmente naqueles animais que receberam uma dieta alta em sacarose após a lactação, comprometendo mecanismos moleculares envolvidos na termorregulação da prole, como a expressão de *Ucp1*, *Pparg*, *Dio2*, *Pgc-1 α* e *Tfam*, assim como a redução da expressão do receptor do FGF21 (*Fgfr1*). Esses achados corroboram estudos prévios que associam a programação metabólica adversa à redução da atividade termogênica (SUTER et al., 2012; SHANKAR et al., 2021), além de sugerirem que o FGF21 pode estar envolvido com um efeito protetor frente ao desequilíbrio energético precoce (PÉREZ-MARTÍ et al., 2016).

CONCLUSÕES:

A pesquisa demonstra que a exposição precoce e contínua a dietas hipercalóricas compromete mecanismos essenciais como a biogênese mitocondrial e a termogênese, especialmente no tecido adiposo marrom, afetando a expressão de genes como *Ucp1*, *Pgc-1 α* , *Tfam*, *Fgfr1* e *Dio2*. No entanto, exposições restritas ao período gestacional e de lactação mostraram efeitos metabólicos menos prejudiciais, sugerindo que o impacto das dietas ricas em gordura ou sacarose depende da janela e duração da exposição. Esses achados reforçam a importância do ambiente nutricional materno e das janelas críticas do desenvolvimento na prevenção de doenças metabólicas, alinhando-se aos princípios da DOHaD.

BIBLIOGRAFIA

- AFSHIN, A. et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 377, n. 1, p. 13–27, 2017.
- AMEKA, M. K. et al. Hepatic AKT orchestrates adipose tissue thermogenesis via FGF21-dependent and -independent mechanisms. *Cell Reports*, v. 29, n. 1, p. 107–121.e5, 1 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.090>. Acesso em: 18 abril 2025.
- BOURET, S. G. Early Life Origins of Obesity: Role of Hypothalamic Programming. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 48, n. S1, 1 mar. 2009.
- CORDERO, P. et al. Maternal Methyl Donors Supplementation during Lactation Prevents the Hyperhomocysteinemia Induced by a High-Fat-Sucrose Intake by Dams. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 14, n. 12, p. 24422–24437, 16 dez. 2013.
- GODFREY, K. M. et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, v. 5, n. 1, p. 53–64, 2017.
- LIANG, H. et al. Brown adipose tissue: a new target for obesity treatment. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, v. 306, n. 8, p. E831–E840, abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2013>. Acesso em: 18 maio 2025.
- MOUSAVI, S. et al. Large-scale analysis highlights obesity as a risk factor for chronic, non-communicable inflammatory diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 2025.
- NONOGAKI, K.; KAJI, T. Whey protein isolate inhibits hepatic FGF21 production, which precedes weight gain, hyperinsulinemia and hyperglycemia in mice fed a high-fat diet. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, 25 set. 2020.
- NOGUEIRA, A. I.; CARREIRO, M. P. Obesity and pregnancy. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 23, n. 1, p. 88–98, 1 jan. 2013.
- PÉREZ-MARTÍ, A. et al. Nutritional regulation of fibroblast growth factor 21: from macronutrients to bioactive dietary compounds. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 30, n. 1, 1 set. 2016.
- ROSS, Michael G.; DESAI, Mina. Developmental Programming of Appetite/Satiety. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v. 64, n. Suppl. 1, p. 36–44, 2014.
- SHANKAR, K. et al. Maternal obesity and programmed mitochondrial dysfunction in offspring: Mechanisms and therapeutic targets. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 530, p. 111271, 2021.
- SPARKS, J. D.; SPARKS, C. E.; KHOSROW ADELI. Selective Hepatic Insulin Resistance, VLDL Overproduction, and Hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, v. 32, n. 9, p. 2104–2112, 1 set. 2012.
- SUTER, M. A. et al. Maternal high-fat diet modulates the fetal epigenome and increases obesity risk in offspring. *Journal of Clinical Investigation*, v. 122, n. 6, p. 2316–2324, 2012.
- TOOP, C. R. et al. Impact of perinatal exposure to sucrose or high fructose corn syrup (HFCS-55) on adiposity and hepatic lipid composition in rat offspring. *The Journal of Physiology*, v. 595, n. 13, p. 4379–4398, 27 abr. 2017.
- WHO CONSULTATION ON OBESITY (1999: Geneva, Switzerland); WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>. Acesso em: 25 maio 2025.
- ZHANG, P. et al. Synergetic Effects of Prenatal and Postnatal High Sucrose Intake on Glucose Tolerance and Hepatic Insulin Resistance in Rat Offspring. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 62, n. 5, 18 jan. 2018.