

Dieta hipercalórica agrava a hipertensão arterial em ratos espontaneamente hipertensos

High-calorie and high-fat diet increases arterial hypertension in spontaneously hypertensive rats

ABSTRACT

SANTOS, R. S.; VIANNA, L. M. High-calorie and high-fat diet increases arterial hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = J. Brazilian Soc. Food Nutr., São Paulo, SP, v. 32, n. 1, p. 1-9, abr. 2007.

Obesity is a metabolic disorder of complex etiology, associated with genetic factors, diet, metabolism and physical activity, being the incidence of hypertension one of its more important consequences. This study investigated the effect of high-fat and high-calorie diet on systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats (SHR). SHR males (n=12) aged 5 weeks and weighing between 88g and 90g were housed in metabolic cages in the animal facility under control conditions. After a basal period, they were divided in two groups. One group (n=6) which received a standard chow diet (349kcal/100g) and another group (n=6), which was maintained on a high-fat and high-calorie diet (486kcal/100g). Body weight, diet consumption and blood pressure of rats were assessed. The present study lasted 8 weeks. The data were analyzed by the Student's t test. The group fed high-fat and high-calorie diet gained twice as much weight as the group fed standard chow diet. The initial blood pressure of the group with supplement diet varied from 150 ± 4 mmHg to 181 ± 7 mmHg. The use of a high-fat and high-calorie diet was efficient to induce obesity. Our results confirmed the worsening of hypertension with a high-fat and high-calorie diet and the influence of these diet components in this process, independent of chow consumption.

Keywords: Obesity.
High-calorie and high-fat diet.
Blood pressure. Rats.

**ROSANE DE SOUZA SANTOS;
LUCIA MARQUES VIANNA¹**

¹Laboratório de Investigação em Nutrição e Doenças Crônicas-Degenerativas, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Endereço para correspondência:
Prof^a Dr^a Lucia Marques Vianna,
UNIRIO,

Rua Xavier Sigaud, 290
Térreo, Urca,
CEP 22290-180

Rio de Janeiro, RJ
Tel. (21) 2295 3225.

e-mail: lindcd@ig.com.br

Agradecimentos:
Apoio financeiro do CNPq.

RESUMEN

La obesidad es un desorden metabólico de etiología compleja que está asociado a factores genéticos, dietéticos, metabólicos y actividad física. La incidencia de hipertensión arterial es una de sus manifestaciones más significativas. En este estudio se investiga el efecto de la dieta hipercalórica e hiperlipídica sobre la presión arterial sistólica de ratos con hipertensión espontánea (SHR). Para esto, ratos machos, SHR, (n=12), con 5 semanas de edad y pesos de 88g a 90g fueron alojadas en jaulas metabólicas en bioterio con condiciones controladas. Después de un período basal fueron subdivididas en dos grupos. A un grupo (n=6) fue asignada dieta padrón (349Kcal/100g) y al otro (n=6) una dieta hipercalórica e hiperlipídica (486Kcal/100g). Fue evaluado el consumo de ración, el peso corporal, y la presión arterial sistólica de los animales. Los resultados del experimento, que se prolongó por 8 semanas, fueron analizados a través del teste T-Student. El grupo sometido a la dieta hipercalórica e hiperlipídica mostró una ganancia ponderal 2 veces mayor que el grupo sometido a la dieta padrón. La presión sistólica inicial de 150 ± 4 mmHg del grupo sometido a la dieta suplementada, alcanzó 181 ± 7 mmHg, superando los valores medios para ratos SHR en esa faja de edad. El uso de dieta hipercalórica e hiperlipídica fue eficaz para inducir obesidad. Los resultados confirman el agravamiento del cuadro de la hipertensión con la dieta hipercalórica e hiperlipídica y la influencia de los componentes de esa dieta en el proceso, independiente de la cantidad de ración ingerida.

Palabras clave: Obesidad.
Dieta hipercalórica e hiperlipídica.
Presión sanguínea. Ratas.

RESUMO

A obesidade é uma desordem metabólica de etiologia complexa, ligada a fatores genéticos, dieta, metabolismo e atividade física, sendo a incidência de hipertensão arterial uma de suas consequências mais importantes. Este estudo investiga o efeito da dieta hipercalórica e hiperlipídica na pressão arterial sistólica de ratos espontaneamente hipertensos (SHR). Machos SHR (n=12) com 5 semanas de idade e peso variando de 88g a 90g mantidos em gaiolas metabólicas em biotério com condições controladas, foram subdivididos em dois grupos após período basal. Um grupo (n=6) recebendo dieta padrão (349kcal/100g) e outro (n=6) recebendo dieta hipercalórica e hiperlipídica (486kcal/100g). Foram avaliados o peso corpóreo, consumo de ração e pressão arterial sistólica dos animais. O período de ensaio durou 8 semanas. Os dados foram analisados pelo teste t-student. O grupo que recebeu dieta hiperlipídica e hipercalórica teve um ganho ponderal 2 vezes maior do que o grupo com ração padrão. A pressão sistólica inicial de 150 ± 4 mmHg do grupo com a dieta suplementada alcançou 181 ± 7 mmHg, superando os valores médios para ratos SHR nessa faixa etária. O uso da dieta hipercalórica foi eficaz para a indução da obesidade. Nossos resultados confirmam o agravamento do quadro de hipertensão por dieta hipercalórica e hiperlipídica e a influência dos componentes dessa dieta nesse processo, independentemente da quantidade de ração consumida.

Palavras-chave: Obesidade.
Dieta hipercalórica e hiperlipídica.
Pressão arterial. Ratos.

INTRODUÇÃO

A obesidade vem sendo considerada uma doença crônica desde 1985, sua etiologia é complexa, devido à interação de fatores genéticos, dieta, metabolismo e atividade física. Sua prevalência no Brasil é de 32,8% da população, tornando-se um problema de saúde pública, uma vez que as conseqüências da obesidade para a saúde são muitas, e variam desde o risco aumentado de morte prematura a graves doenças não letais, mas que são debilitantes e afetam diretamente a qualidade de vida destes indivíduos (PEREIRA; FRANVISHI; LANCHI, 2003; RAMOS et al., 2003; SAW; RAJAN, 1997).

Estudos demonstram que a obesidade pode estar associada com o aumento do risco de doenças coronarianas, hipertensão arterial, diabetes *Mellitus* e câncer. Os efeitos da obesidade na doença cardiovascular são inúmeros, sendo a hipertensão o mais importante. Estudos epidemiológicos sugerem que cerca de 75% dos casos de hipertensão são atribuídos à obesidade (WANG et al., 2003). A incidência de hipertensão arterial aumenta com a obesidade, entretanto, os mecanismos que confirmam essa relação ainda não estão claros (WANG et al., 2003). Igualmente, em modelos animais para o estudo experimental da hipertensão, nem sempre a suplementação calórica repercute em elevação da pressão arterial. O estudo clássico de Contreras e Williams (1989) cita que a suplementação calórica por seis semanas em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) não demonstrou aumento da pressão, mas paradoxalmente, sua redução.

Assim, o objetivo desse trabalho foi estudar o efeito da dieta hipercalórica e hiperlipídica sobre a pressão arterial sistólica e parâmetros biológicos gerais em ratos SHR.

MATERIAIS E MÉTODOS

Machos jovens SHR (n=12) de 5 semanas de idade com peso variando de 88 a 90g, obtidos da colônia do Biotério da Escola de Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, foram mantidos em gaiolas metabólicas individuais em biotério com temperatura ambiente e umidade controlados, ciclo de luz de 12/12 horas e exaustão de 15/15 minutos. Todos os procedimentos utilizados seguiram o guia convencional de estudos experimentais em animais (Publicação NIH Nº 85-23, revisada em 1996) e o protocolo usado, no presente estudo, foi aprovado pelo Comitê de Ética para Experimentos Animais da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

Após período basal de 10 dias, os animais foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu ração padrão da Nuvilab (Nuvital®) com 349kcal/100g, e o outro grupo foi alimentado com dieta hipercalórica e hiperlipídica (HC/HL) por oito semanas, contendo 486kcal/100g (Tabela 1). Os animais tiveram livre acesso às dietas e água *ad libitum*.

A dieta hipercalórica e hiperlipídica era constituída de uma mistura de ração padrão a 60%, leite condensado a 15% e gordura hidrogenada a 25% como descrito por Aoyama et al. (2000).

Tabela 1 - Composição da dieta experimental hipercalórica e hiperlipídica (HC/HL) em 100g

Componente	Dieta HC/HL	Ração Padrão
Ração Nuvilab® (g)	60,0	100,0
Leite condensado (g)	15,0	–
Gordura hidrogenada (g)	25,0	–
Carboidrato (%)	55,0	71,0
Proteína (%)	15,0	23,0
Gordura (%)	30,0	6,0
Sódio (%)	0,42	0,35
Energia (Kcal/100g)	486	350

Foram monitorados diariamente os seguintes parâmetros biológicos: massa corpórea, ingestão hídrica, consumo de ração padrão ou dieta HC/HL, diurese, além do exame físico dos animais (avaliação de pele, mucosas, postura do animal, presença de edema).

A pressão arterial sistólica foi aferida duas vezes por semana em pletismógrafo.

Utilizou-se o teste *t* de *Student* para comparações de médias entre o grupo controle e tratado. O nível de significância estabelecido foi o valor de $p < 0,05$.

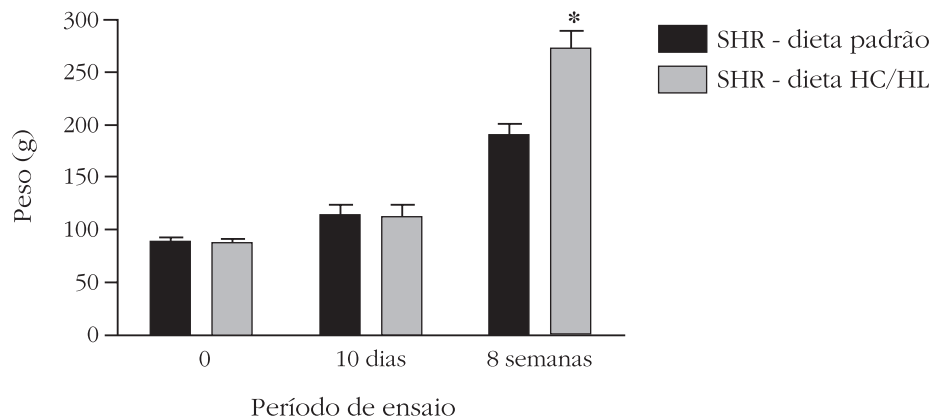
RESULTADOS

Através da análise dos dados, verificamos que os ratos alimentados com dieta HC/HL tiveram um ganho ponderal de $160 \pm 4g$, ao passo que o grupo recebendo ração padrão obteve um ganho de $76 \pm 3g$ (Figura 1).

A figura 1 mostra que os ratos alimentados com dieta HC/HL pesavam ao final do ensaio $84g$ a mais do que os do grupo que foi alimentado com ração padrão.

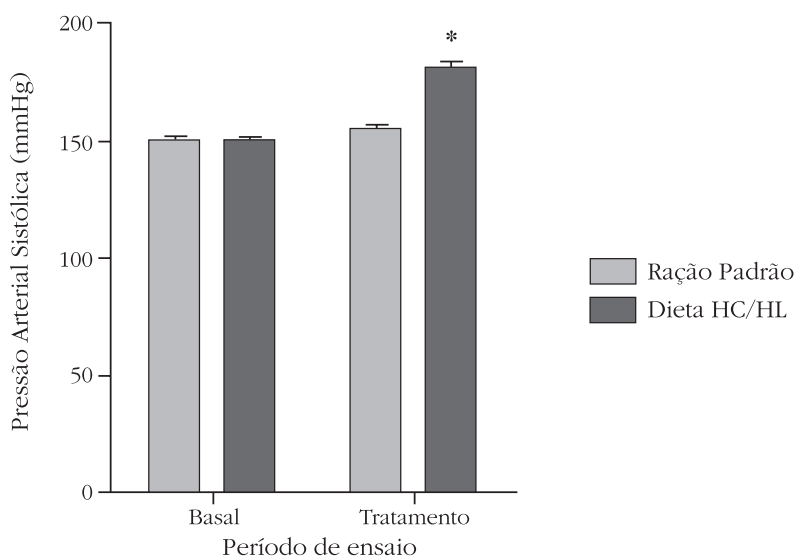
A figura 2 demonstra elevação da pressão arterial sistólica em $26 \pm 3,3mmHg$ nos ratos que consumiram a dieta suplementada, enquanto que, a pressão sangüínea se manteve constante no grupo com dieta padrão. Foi possível perceber que a pressão arterial dos ratos com 14 semanas de idade e na oitava semana de dieta suplementada atingiu níveis superiores àqueles postulados para ratos SHR alimentados com ração padrão.

Na tabela 2, relativa aos parâmetros biológicos, nota-se que não houve alteração estatisticamente significativa na ingestão hídrica, consumo de ração, porém houve aumento da diurese entre o grupo controle e o tratado com HC/HL.



*Nível de significância $p < 0,05$ ($n=12$).

Figura 1 - Média \pm DP do peso corporal de ratos espontaneamente hipertensos SHR no início do período basal (Tempo 0), após 10 dias e após 8 semanas de tratamento (Dieta HC/HL)



*Nível de significância $p < 0,05$ ($n=12$).

Figura 2 - Pressão arterial sistólica (média \pm DP) em ratos SHR durante os períodos basal e de tratamento dos grupos que receberam dieta padrão (Ração Padrão) ou dieta hipercalórica e hiperlipídica (Dieta HC/HL)

Após a segunda semana de tratamento, os ratos em dieta HC/HL apresentaram uma alteração pilosa de cor amarela, que caracterizou a única alteração física observada.

Tabela 2 - Parâmetros biológicos gerais de ratos espontaneamente hipertensos (SHR) avaliados antes e após dieta hipercalórica hiperlipídica (HC/HL) (n=12)

Grupo	Período	Ingestão Hídrica (ml)	Consumo de Ração (g)	Diurese (ml)
Controle (ração padrão)	Basal	17,0 ± 0,5	18,0 ± 2,0	5,0 ± 0,6
	8ª semana	18,2 ± 0,7	20,0 ± 3,0	4,8 ± 0,5
Tratamento (dieta HC/HL)	Basal	18,8 ± 0,8	17,1 ± 1,8	4,7 ± 1,1
	8ª semana	21,6 ± 3,7	16,3 ± 1,8	10,0 ± 3,0* [▲]

Os valores representam a média ± DP.

*Nível de significância $p < 0,05$ (Basal versus 8ª semana).

▲Nível de significância $p < 0,05$ (Controle x Tratamento).

Após a segunda semana de tratamento, os ratos em dieta HC/HL apresentaram uma alteração pilosa de cor amarela, que caracterizou a única alteração física observada.

DISCUSSÃO

Achados científicos relacionam a ingestão de dieta hipercalórica e hiperlipídica (HC/HL) à obesidade e a alterações na função cardiovascular em modelos animais (ZHANG et al., 1994). Entretanto, discrepâncias metodológicas dificultam um consenso nessa área. Em relação a isso, Contreras e Williams (1989) observaram redução da pressão sistólica de ratos SHR submetidos à dieta HC/HL, o que os autores atribuíram à elevada oferta de ácidos graxos polinsaturados da sua manobra dietética que pode ter levado a uma ação protetora. No presente estudo, contrariamente observamos aumento pressórico, provavelmente porque a suplementação empregada foi baseada em gordura hidrogenada. Tais resultados analisados em conjunto sugerem a importância não somente da quantidade de lipídios na dieta, mas a qualidade dos mesmos na indução de alterações pressóricas.

Na realidade tanto os ácidos graxos polinsaturados n-3 como n-6 são precursores de prostaglandinas de ação vasodilatadora. Esses mediadores lipídicos exibem uma larga ação fisiológica que inclui regulação tanto do tônus vasomotor como a excreção renal de sódio, apresentando, portanto um papel protetor na prevenção do desenvolvimento da hipertensão (FRANÇOIS; COFFMAN, 2004). Por outro lado, os ácidos graxos *trans* têm sido associados a mudanças no perfil lipídico sérico e nos níveis de lipoproteínas ambas associadas ao aumento de doenças coronarianas (van de VIJVER et al., 1996). Além disso, esses ácidos graxos na dieta inibem prostaglandinas E1 e E3 e aumentam prostaglandinas E2 que estão implicados na liberação de renina, induzindo a hipertensão arterial (FRANÇOIS; COFFMAN, 2004).

Na tentativa de explicar o mecanismo associado à hipertensão arterial induzida pela dieta HC/HL, alguns autores sugerem que essas dietas favorecem a retenção de sódio e

conseqüente edema (SATO; NARA; KATO, 1995). Ainda que não tenhamos a intenção de descartar tal possibilidade, nossos resultados não confirmaram a presença de alterações clínicas sugestivas de desvio da homeostase de sódio, como edema e diurese reduzida.

Adicionalmente, no modelo SHR, empregado no presente estudo, a dieta HC/HL também provocou aumento de peso corporal. Sendo assim, é importante mencionar dados recentes que sugerem ser a hipertensão arterial observada na obesidade pode ser mediada pelo incremento da leptina que induziria ao aumento da atividade simpática o que sugere outro possível mecanismo (BARNES et al., 2003).

A alteração observada na coloração de pêlo e peso corpóreo sugere possível mutação do *locus agouti*. Huang et al. (2003), em seu estudo, também identificaram um ganho de peso de 115% em camundongos sob dieta hiperlipídica que foi acompanhado do aumento dos níveis plasmáticos da proteína relacionada ao *agouti* (AGRP).

Muitas mutações no *locus agouti murine* vêm sendo associadas a tais alterações, podendo interferir em diversos processos biológicos que lideram o diabetes *Mellitus*, susceptibilidade a tumores, crescimento linear e letalidade embrionária (HARRIS et al., 2001; MICHAUD et al., 1994; SIRACUSA, 1994). Adicionalmente, Yang e Harmon (2003) relataram que a dieta pode modular os níveis plasmáticos de AGRP, induzindo sua superexpressão que está associada à hiperfagia, diabetes e obesidade. Essa proteína parece antagonizar endogenamente receptores de melanocortina no cérebro e, conseqüentemente, bloqueia a ação anorética do hormônio melanócito estimulante α (MSH- α) (KORNER et al., 2000; McMINN; BASKIN; SCHWARTZ, 2000).

A análise dos demais parâmetros biológicos gerais, como ingestão hídrica e consumo de ração, não revelou quaisquer alterações com a suplementação administrada. No que se refere ao consumo de ração, a dieta HC/HL poderia causar hipofagia devido tanto à densidade calórica aumentada quanto à plenitude gástrica decorrente do excesso de lipídios, entretanto tal fato não ocorreu. Confirmando estes achados, estudos já demonstraram que a alimentação crônica com banha de porco e açúcar induzia à obesidade em ratos normotensos, independente do excesso de consumo de energia (YOSHIKA et al., 2000). Achados prévios que também não indicaram alteração do perfil alimentar com dietas HC/HL, observaram acúmulo de gordura corporal além de significativa hiperleptinemia e resistência à insulina (WEST; YORK, 1998; WOODS et al., 2003).

A leptina é uma proteína secretada primariamente por adipócitos e está envolvida tanto na regulação do apetite quanto no metabolismo energético e do mesmo modo que a insulina, circula na corrente sanguínea proporcionalmente ao número de adipócitos (XU et al., 2004). Por isso, ainda que não tenha sido determinada neste trabalho, o aumento da leptina sérica poderia também ser mais um fator que explicaria a ausência de alterações no consumo de ração que relatamos, uma vez que a esse hormônio vem sendo atribuída a redução da liberação do neuropeptídeo Y que representa um dos mais potentes agentes anabólicos conhecidos e está associado à estimulação primária do consumo de carboidratos (BARROSO; ABREU; FRANCISCHETTI, 2002; MANCINI; HALPERN, 2002; McMINN; BASKIN; SCHWARTZ, 2000).

CONCLUSÕES

Nossos achados confirmam experimentalmente a exacerbação da hipertensão arterial por dieta hipercalórica e hiperlipídica em ratos espontaneamente hipertensos, e a influência dos componentes dessa dieta nesse processo, independentemente da quantidade de ração consumida.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- AOYAMA, T.; FUKUI, K.; TAKAMATSU, K.; HASHIMOTO, Y.; YAMAMOTO, T. Soy protein isolate and its hydrolysate reduce body fat of dietary obese rats and genetically obese mice (yellow kk). *Nutrition*, v. 16, n. 5, p. 349-354, 2000.
- BARNES, M. J.; LAPANOWSKI, K.; CONLEY, A.; RAFOLS, J. Á.; JEN, K. L.; DUNBAR, J. C. High fat feeding is associated with increased blood pressure, sympathetic nerve activity and hypothalamic opioid receptors. *Brain Res. Bull.*, v. 61, n. 5, p. 511-519, 2003.
- BARROSO, S. G.; ABREU, V. G.; FRANCISCHETTI, E. M. A participação do tecido adiposo visceral na gênese da hipertensão e doença cardiovascular aterogênica. Um conceito emergente. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 78, n. 6, p. 618-630, 2002.
- CONTRERAS, R. J.; WILLIAMS, V. L. Dietary obesity and weight cycling: effects on blood pressure and heart rate in rats. *Am. J. Physiol.*, v. 256, n. 6 pt 2, p. R1209-R1219, 1989.
- FRANÇOIS, H.; COFFMAN, T. M. Prostanoids and blood pressure, which way up? *J. Clin. Invest.*, v. 114, n. 6, p. 757-759, 2004.
- HARRIS, R. B.; ZHOU, J.; SHI, M.; REDMANN, S.; MYNAT, R. L.; RYAN, D. H. Overexpression of agouti protein and stress responsiveness in mice. *Physiol. Behav.*, v. 73, n. 4, p. 599-608, 2001.
- HUANG, X. F.; HAN, M.; SOUTH, T.; STORLIEN, L. Altered levels of POMC, AgRP and MC4-R mRNA expression in the hypothalamus and other parts of the limbic system of mice prone or resistant to chronic high-energy diet-induced obesity. *Brain Research*, v. 992, n. 1, p. 9-19, 2003.
- KORNER, J.; WARDLAW, S. L.; LIU, S. M.; CONWELL, I. M.; LEIBEL, R. L.; CHUA, S. C. Effects of leptin receptor mutation on AgRP Gene expression in fed and fasted lean and obese (LAN-fa^f) rats. *Endo*, v. 141, n. 7, p. 2465-2471, 2000.
- MANCINI, M. C.; HALPERN, A. Aspectos fisiológicos do balanço energético. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 46, n. 3, p. 230-248, 2002.
- McMINN, J. E.; BASKIN, D. G.; SCHWARTZ, M. W. Neuroendocrine mechanisms regulating food intake and body weight. *Obesity Reviews*, v. 1, n. 1, p. 37-46, 2000.
- MICHAUD, E. J.; BULTMAN, S. J.; KLEBIG, M. L.; VAN VUTGT, M. J.; STUBBS, L. J.; RUSSEL, L. B.; WOYCHILK, P. P. A molecular model for the genetic and phenotypic characteristics of the mouse lethal yellow (Ay) mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 91, n. 7, p. 2562-2566, 1994.
- PEREIRA, O. P.; FRANVISHI, R. P.; LANCHETA, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 47, n. 2, p. 111-117, 2003.

- RAMOS, E. J.; XU, Y.; ROMANOVA, I.; MIDDLETON, F.; CHEN, C.; QUINN, R.; INUI, A.; DAS, U.; MEGUID, M. M. Is obesity an inflammatory disease? *Surgery*, v. 134, n. 2, p. 329-335, 2003.
- SATO, T.; NARA, Y.; KATO, Y. Effects of high-calorie diet on blood pressure and sodium retention in spontaneously hypertensive rats and normotensive wistar-kioto rats. *J. Diab. Comp.*, v. 9, n. 4, p. 220-223, 1995.
- SAW, S. M.; RAJAN, U. The epidemiology of obesity: a review. *Ann. Acad. Med.* Singapore, v. 26, n. 4, p. 489-493, 1997.
- SIRACUSA, J. The agouti gene: turned on to yellow. *Trends Genet.*, v. 10, n. 12, p. 423-428, 1994.
- van de VIJVER, L. P.; van POPPEL, G.; van HOUWELINGEN, A.; KRUYSEN, D. A.; HORNSTRA, G. Trans unsaturated fatty acids in plasma phospholipids and coronary heart disease: a case-control study. *Atherosclerosis*, v. 126, n. 1, p. 155-161, 1996.
- WANG, M. H.; SMITH, A.; ZHOU, Y.; CHANG, H. H.; LIN, S.; ZHAO, X.; INIG, J. D.; DORRANCE, A. M. Downregulation of renal CYP-derived eicosanoid synthesis in rats with diet-induced hypertension. *Hypertension*, v. 42, n. 4, p. 594-599, 2003.
- WEST, D. B.; YORK, B. Dietary fat, genetic predisposition, and obesity: lessons from animal models. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 67, n. 3, p. 505-512, mar. 1998.
- WOODS, S. C.; SEELEY, R. J.; RUSHING, P. A.; D'ALESSIO, D.; TISO, P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *J. Nutr.*, v. 133, n. 4, p. 1081-1087, 2003.
- YANG, Y. K.; HARMON, C. M. Recent developments in our understanding of melanocortin system in the regulation of food intake. *Obesity Reviews*, v. 4, n. 4, p. 239-248, 2003.
- YOSHIOKA, S.; UEMURA, K.; TAMAYA, N.; TAMAGAWA, T.; MIURA, H.; IGUCHI, A.; NAKAMURA, J.; HOTTA, N. Dietary fat-induced increase in blood pressure and resistance in rats. *J. Hypertension*, v. 18, n. 12, p. 1857-1864, 2000.
- XU, F. P.; CHEN, M. S.; WANG, Y. Z.; QUAN, Y.; LIN, S. B.; CHEN, A. F.; LUO, J. D. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*, v. 110, n. 10, p. 1269-1275, 2004.
- ZHANG, T.; REID, K.; ACUFF, C. G.; JIN, C. B.; ROCKHOLD, R. W. Cardiovascular and analgesic effects of a highly palatable diet in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, v. 48, n. 1, p. 57-61, 1994.

Recebido para publicação em 07/10/05.

Aprovado em 09/01/07.