

O Tratamento Paterno com Kisspeptina – 10 Melhora as Alterações Metabólicas da Prole Causadas pelo Hipotireoidismo Crônico em Ratos Machos

Paternal Treatment with Kisspeptin-10 Improves Metabolic Alterations in Offspring Caused by Chronic Hypothyroidism in Male Rats

El Tratamiento Paterno con Kisspeptina-10 Mejora las Alteraciones Metabólicas en la Descendencia Causadas por Hipotiroidismo Crónico en Ratas Macho.

**Larissa Souza da Silva e
Cleisla Souza Oliveira**

Discentes em Biomedicina e
Medicina Veterinária na
Universidade Estadual de
Santa Cruz, Ilhéus –
Bahia/Brasil

Bianca Reis Santos

Mestre em Ciência Animal
Universidade Estadual de
Santa Cruz, Ilhéus –
Bahia/Brasil

Juneo Freitas Silva

Doutor em Ciência Animal,
Professor Titular do
Departamento de Ciências
Biológicas (DCB),
Universidade Estadual de
Santa Cruz, Ilhéus –
Bahia/Brasil

Luciano Cardoso Santos

Doutor em Ciência Animal,
Professor Visitante do
Departamento de Ciências
Biológicas (DCB),
Universidade Estadual de
Santa Cruz, Ilhéus –
Bahia/Brasil

RESUMO

Introdução: O hipotireoidismo, uma condição caracterizada pela baixa produção de hormônios tireoidianos, pode levar a disfunções metabólicas significativas, como obesidade e resistência à insulina. Embora essas alterações impactem a saúde do indivíduo afetado, não está claro como a hipofunção tireoidiana paterna pode influenciar a saúde metabólica da descendência. Além disso, a kisspeptina, peptídeo conhecido pelos seus efeitos na reprodução de mamíferos, tem sido elencado também como um potente modulador metabólico. **Objetivos:** Dessa forma, este estudo investigou a influência intergeracional do hipotireoidismo paterno no metabolismo glicêmico da prole F1 de ratos e possíveis efeitos preventivos da kisspeptina-10 (Kp10) sobre essa influência. **Metodologia:** Ratos Wistar machos eutireoideos (n=12), hipotireoideos (n=11) e hipotireoideos tratados com Kp10 (n=12) foram acasalados com fêmeas saudáveis para obtenção da prole. O metabolismo glicêmico dos descendentes machos e fêmeas da geração F1 foi analisado por testes de tolerância à glicose (TTG) e insulina (TTI) aos 30 e 60 dias pós nascimento (DPN), e coletados o fígado e pâncreas aos 60 DPN (CEUA No 08/23).. **Resultados/Discussão:** Na prole fêmea, o hipotireoidismo paterno aumentou a resistência à insulina aos 30 DPN, intolerância à glicose aos 60 DPN, além de aumentar a massa pancreática. Nos machos, por sua vez, os filhos de pais hipo-

tireoideos apresentaram massas pancreática e hepática menores, além de exibir intolerância à glicose e redução da resistência à insulina. O tratamento paterno com Kp10 melhorou a tolerância à glicose dos machos F1 aos 60 DPN e reduziu ainda mais a resistência à insulina. Nas fêmeas F1, embora não tenha normalizado a resistência à insulina aos 30 DPN, a Kp10 também melhorou a tolerância à glicose aos 60 DPN. **Considerações Finais:** Esse é o primeiro estudo mostrando que o hipotireoidismo paterno afeta a programação metabólica da prole de forma dependente do sexo, e que Kp10 pode prevenir potencialmente esses efeitos.

Palavras-chave: Tireoide. Kisspeptina 10. Descendentes. Reprodução. Metabolismo.

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism, a condition characterized by low production of thyroid hormones, can lead to significant metabolic dysfunctions, such as obesity and insulin resistance. Although these alterations impact the health of the affected individual, it is unclear how paternal hypothyroidism can influence the metabolic health of offspring. Furthermore, kisspeptin, a peptide known for its effects on mammalian reproduction, has also been listed as a potent metabolic modulator. **Objectives:** Thus, this study investigated the intergenerational influence of paternal hypothyroidism on the glycemic metabolism of F1 rat offspring and possible preventive effects of kisspeptin-10 (Kp10) on this influence. **Methodology:** Male Wistar rats (n=12), male Wistar rats (n=11), and male Wistar rats treated with Kp10 (n=12) were mated with healthy females to obtain offspring. The glycemic metabolism of the male and female offspring of the F1 generation was analyzed by glucose tolerance tests (GTT) and insulin tolerance tests (ITT) at 30 and 60 days post-birth (DPN), and the liver and pancreas were collected at 60 DPN (CEUA No. 08/23). **Results/Discussion:** In the female offspring, paternal hypothyroidism increased insulin resistance at 30 DPN, glucose intolerance at 60 DPN, and increased pancreatic mass. In males, on the other hand, the offspring of hypothyroid fathers presented smaller pancreatic and hepatic masses, as well as exhibiting glucose intolerance and reduced insulin resistance. Paternal treatment with Kp10 improved glucose tolerance in F1 males at 60 DPN and further reduced insulin resistance. In F1 females, although it did not normalize insulin resistance at 30 DPN, Kp10 also improved glucose tolerance at 60 DPN. **Final Considerations:** This is the first study showing that paternal hypothyroidism affects the metabolic programming of offspring in a sex-dependent manner, and that Kp10 can potentially prevent these effects.

Keywords: Thyroid. Kisspeptin 10. Offspring. Reproduction. Metabolism.

RESUMEN

Introducción: El hipotiroidismo, una condición caracterizada por una baja producción de hormonas tiroideas, puede conducir a disfunciones metabólicas significativas, como obesidad y resistencia a la insulina. Aunque estas alteraciones impactan la salud del individuo afectado, no está claro cómo el hipotiroidismo paterno puede influir en la salud metabólica de la descendencia. Además, la kisspeptina, un péptido conocido por sus efectos en la reproducción de mamíferos, también ha sido catalogado como un potente modulador metabólico. **Objetivos:** Por lo tanto, este estudio investigó la influencia intergeneracional del hipotiroidismo paterno en el metabolismo glucémico de la descendencia de ratas F1 y los posibles efectos preventivos de la kisspeptina-10 (Kp10) sobre esta influencia. **Metodo-**

logía: Ratas Wistar macho (n=12), ratas Wistar macho (n=11) y ratas Wistar macho tratadas con Kp10 (n=12) fueron apareadas con hembras sanas para obtener descendencia. Se analizó el metabolismo glucémico de la descendencia masculina y femenina de la generación F1 mediante pruebas de tolerancia a la glucosa (PTG) y pruebas de tolerancia a la insulina (PTI) a los 30 y 60 días posnatales (DPN). El hígado y el páncreas se recolectaron a los 60 DPN (CEUA n.º 08/23). **Resultados/Discusión:** En la descendencia femenina, el hipotiroidismo paterno aumentó la resistencia a la insulina a los 30 DPN, la intolerancia a la glucosa a los 60 DPN y la masa pancreática. En los varones, por otro lado, la descendencia de padres hipotiroideos presentó masas pancreáticas y hepáticas menores, además de intolerancia a la glucosa y menor resistencia a la insulina. El tratamiento paterno con Kp10 mejoró la tolerancia a la glucosa en los varones F1 a los 60 DPN y redujo aún más la resistencia a la insulina. En las hembras F1, si bien no normalizó la resistencia a la insulina a los 30 DPN, el Kp10 también mejoró la tolerancia a la glucosa a los 60 DPN. **Consideraciones finales:** Este es el primer estudio que demuestra que el hipotiroidismo paterno afecta la programación metabólica de la descendencia de forma dependiente del sexo, y que la Kisspeptina 10 (Kp10) puede prevenir estos efectos.

Palabras clave: Tiroides. Kisspeptina 10. Descendencia. Reproducción. Metabolismo.