



AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÍDICO E LIPÍDICO DE CAMUNDONGOS TRATADOS COM RESVERATROL E LIRAGLUTIDA

Pablo Vinicyus Ferreira Chagas, Isabelle Arruda Barbosa, Alanna Fernandes Paraíso, João Marcus Oliveira Andrade, Karla Nayara de Oliveira Santana, Sérgio Henrique Sousa Santos

Introdução

Devido às mudanças ocorridas nos padrões econômicos e culturais das últimas décadas, o estilo de vida das pessoas sofreu significativas alterações. Essas alterações proporcionaram alguns fatores que podem estar contribuindo para o aumento na prevalência de doenças crônicas não-transmissíveis (doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer, diabetes e obesidade), e dentre estes fatores destacam-se os hábitos alimentares, estilo de vida e estresse [1,2].

Desde o início do século passado há relatos de estudos experimentais que utilizavam extratos da mucosa do intestino delgado para tratar o diabetes mellitus (DM) e acreditava-se que os hormônios gastrointestinais estimulavam de alguma forma a função endócrina do pâncreas [3]. Com o tempo os estudos comprovaram que inúmeros hormônios gastrointestinais possuem a capacidade de estimular a secreção de insulina, entre esses hormônios destacamos o GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) que além de estimular a secreção de insulina ele também estimula a regeneração, neogênese e diminuição dos níveis de apoptose das células β , suprime a liberação do glucagon, exibe baixa glicose sanguínea, desacelera o esvaziamento gástrico, provoca perda de peso tanto por supressão do apetite como do movimento peristáltico gastrointestinal [3,4]. Existem vários análogos do GLP-1, mas dentre eles a Liraglutida (LIR), que possui como vantagens, a administração subcutânea e resistência as enzimas que metabolizam o GLP-1[5]. O resveratrol (3,4,5-tri-hidroxi-trans-estilbeno- RSV) é um composto natural polifenólico encontrado em uvas e no vinho tinto, que tem demonstrado varias ações sobre o metabolismo celular, incluindo a via de sinalização da insulina, o sugere que este componente como um agente potencial no tratamento da obesidade e comorbidades que caracterizam a síndrome metabólica [6,7].

O objetivo do presente estudo foi analisar os efeitos metabólicos lipídico e glicídico do tratamento com RSV e LIR no tecido adiposo branco de camundongos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica.

Material e métodos

Trata-se de um estudo experimental realizado com camundongos machos (n=40) da linhagem FBV/N com idade de quatro semanas, provenientes da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG - Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil). Após um período de sete dias de adaptação, os animais foram divididos aleatoriamente em oito grupos (n=8 cada): Grupo 1 – Dieta padrão (ST); Grupo 2 – Dieta hiperlipídica (HFD); Grupo 3 – ST associada ao RSV (0,04%/kg de peso corporal); Grupo 4 – HFD associada ao RSV; Grupo 5 – ST associada à LIR (0,6mg/kg de peso de peso corporal); Grupo 6 –HFD associada a LIR; Grupo 7 – ST associada ao RSV e a LIR e Grupo 8 – HFD associado ao RSV e a LIR. O RSV e a LIR serão administrados diariamente durante 60 dias, sendo o RSV, por via oral com a droga homogeneizada junto à dieta e a LIR, por via subcutânea. A ST (Purina - Labina®), que foi utilizada para a manutenção dos camundongos apresenta um total de 2,18 kcal por 1g de dieta. A dieta HFD era composta de 24,55% de carboidratos; 14,47% de proteínas e 60,98% de gorduras; apresentando um total de 5,28kcal por 1g de dieta. Todos os componentes da dieta hiperlipídica foram adquiridos de Rhoster ® LTDA (São Paulo, SP, Brasil). Quanto às drogas, o RSV foi adquirido a partir de *Sigma-Aldrich Co. LLC*. (Saint Louis, MO, EUA) e a LIR (Victoza® - Novo Nordisk, Dinamarca).

Os animais foram submetidos a testes de tolerância à glicose e sensibilidade à insulina. Para o teste de tolerância à glicose, foi utilizada a D-glicose (2mg/g de peso corporal), que foi aplicada via intraperitoneal em camundongos submetidos ao jejum de 12 horas. O teste de sensibilidade à insulina foi realizado nos animais que foram alimentados durante a noite anterior ao teste, após a injeção intraperitoneal de insulina (0,75 unid./Kg de peso corporal). Durante o sacrifício dos animais, foi coletado sangue para determinação de parâmetros plasmáticos de glicose e insulina.

Todos os dados foram transferidos para o software *Graph Pad Prism* (versão 5.0®, San Diego, EUA) e submetidos a ensaios específicos com uma estatística de confiança de 95% (p <0,005). Os dados são expressos como média \pm SEM. O significado estatístico das diferenças nos valores médios entre os grupos de camundongos foram avaliados por One-Way ANOVA ou 2-Way ANOVA (teste de tolerância à glicose e da sensibilidade à insulina) e o pós-teste de Bonferroni.



FÓRUM

ENSINO • PESQUISA
EXTENSÃO • GESTÃO

FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

Trabalhos científicos • Apresentações artísticas
e culturais • Debates • Minicursos e Palestras



24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

Resultados

Foi observada diminuição na tolerância à glicose e a sensibilidade diminuída à insulina em camundongos HFD e HFD+RSV+LIR quando comparados com todos os do grupo HFD+LIR. Assim da mesma maneira ocorreu nos camundongos do grupo ST+RSV+LIR se comparados com o grupo ST+LIR (Figuras 1D e E). Esse resultado foi acompanhado de uma discreta diminuição nos níveis de glicemia em jejum no grupo HFD+RSV+LIR se comparado ao HFD, apresentando também um melhor resultado que os grupos HFD+RSV e HFD+LIR, e também foi observada também uma discreta diminuição dos níveis de glicemia em jejum do grupo ST+RSV+LIR se comparado ao grupo ST (Figuras 1A, B, C e F). As análises dos níveis de colesterol revelaram um menor nível de colesterol no grupo ST+RSV+LIR se comparado ao ST, um resultado discreto, já nos níveis de HDL (*High Density Lipoproteins*) (Figuras 2A, B, D e E) e de triglicérides ocorreu um aumento nos níveis dos grupos HFD+RSV+LIP e ST+RSV+LIP se comparados aos resultados dos grupos HFD e ST respectivamente (Figuras 2C e F).

Discussão

O presente estudo mostrou que a associação do RSV com a LIR pode melhorar, o perfil glicêmico, em camundongos submetidos a uma dieta HFD, bem como proporcionaram um aumento dos níveis de HDL. Como já elucidado pela literatura, o GLP-1 e seus análogos, como no caso da LIR, apresentam um efeito benéfico sobre o metabolismo glicídico o que colabora para a manutenção da homeostase da glicose, uma vez que ele atua sobre as células pancreáticas, em especial as células- β [4,8]. Esses benefícios também estão associados com a diminuição da movimentação gastrointestinal [4]. Em alguns estudos foi observado que a administração do RSV melhorou os parâmetros lipídicos, tais como triglicérides, ácidos graxos livres e de colesterol total quando comparados com animais sem a suplementação com o composto [9].

A eficácia da LIR para o tratamento de diabetes e de outras comorbidades associadas a obesidade já foi demonstrada em outros estudos clínicos [10]. Este estudo tem caráter inédito visto que ainda não possui estudos avaliando a associação das drogas, e para isso é necessário ainda investigar mais profundamente os mecanismos de ação da LIR e do RSV para compreender melhor os resultados aqui demonstrados, uma vez que ainda não se sabe se a via do RSV e da LIR de ação possuem algum mecanismo em comum.

Considerações finais

Este estudo poderá elucidar mecanismos associados aos aspectos metabólicos e moleculares da associação do RSV com a LIR, descrevendo assim uma possível sinergia ou não entre a ação destas duas substâncias, o que fundamentará a identificação de uma provável terapia para o DM e outras comorbidades associadas à obesidade.

Referências

- [1] Pozzan R, Pozzan R, Magalhães MEC, Brandão AA, Brandão AP. Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. *RSOCERJ* 2004; 17(2): 97-104.
- [2] Mendonça CP, Anjos LA. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobrepeso/obesidade no Brasil. *Cad Saúde Pública* 2004; 20(3): 698-709
- [3] Talaulicar M. Incretin and its use in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Medicina Interna*, 2008; 15 (3) : 207-213.
- [4] Chacra AR. Efeito Fisiológico das Incretinas. *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine*, vol. 6. 2006, S613 - 17. Disponível em: http://www.jhasim.com/files/articlefiles/pdf/asim_issue_6_7b_p613_617.pdf. Acesso dia: 10 Ago. 2013.
- [5] Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO, Johansen NL, Madsen K, Pedersen FZ, et al. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *Journal of medicinal chemistry*. 2000;43(9):1664-9.
- [6] Kelly GS. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 2. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2010;15(4):313-28.
- [7] Cassis LA, Fetting MJ, Roe AL, Shenoy UR, Howard G. Characterization and regulation of angiotensin II receptors in rat adipose tissue. *Angiotensin receptors in adipose tissue. Advances in experimental medicine and biology*. 1996;396:39-47.
- [8] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1696-705.
- [9] Kelly G. A review of the sirtuin system, its clinical implications, and the potential role of dietary activators like resveratrol: part 1. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2010;15(3):245-63.
- [10] Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courreges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(6):1608-10.

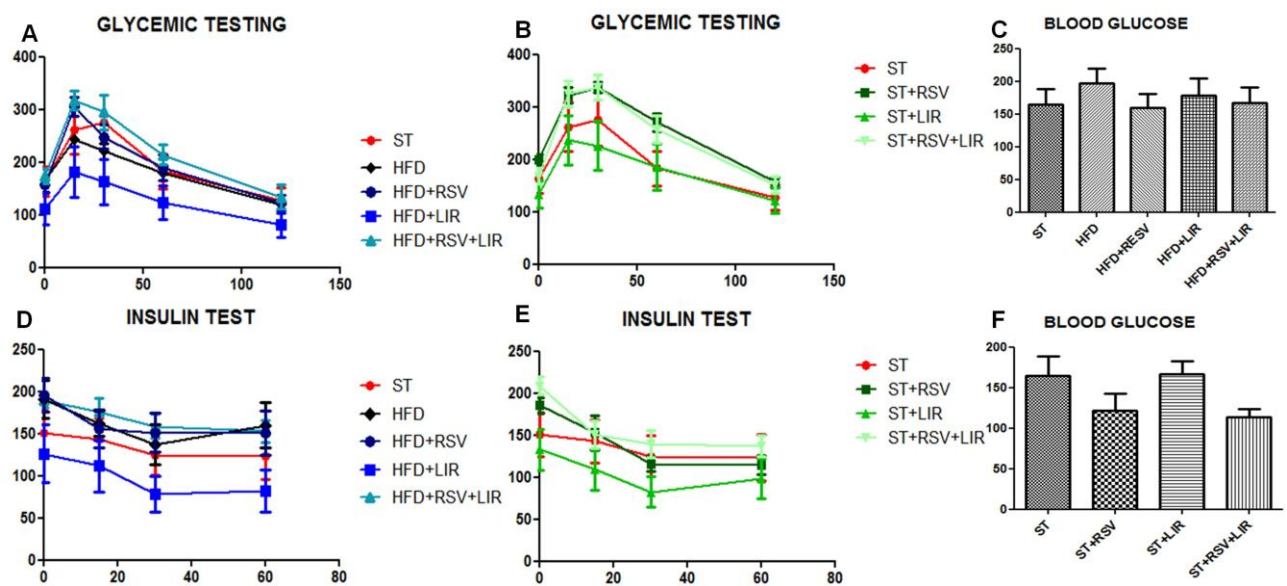


Figura 1. Perfil glicêmico. A: Teste de Tolerância à Glicose dos grupos HFD. B: Teste de Tolerância à Glicose dos grupos ST. C: Glicose Plasmática dos grupos HFD. D: Teste de Sensibilidade à Insulina dos grupos HFD. E: Teste de Sensibilidade à Insulina dos grupos ST. F: Glicose Plasmática dos grupos ST.

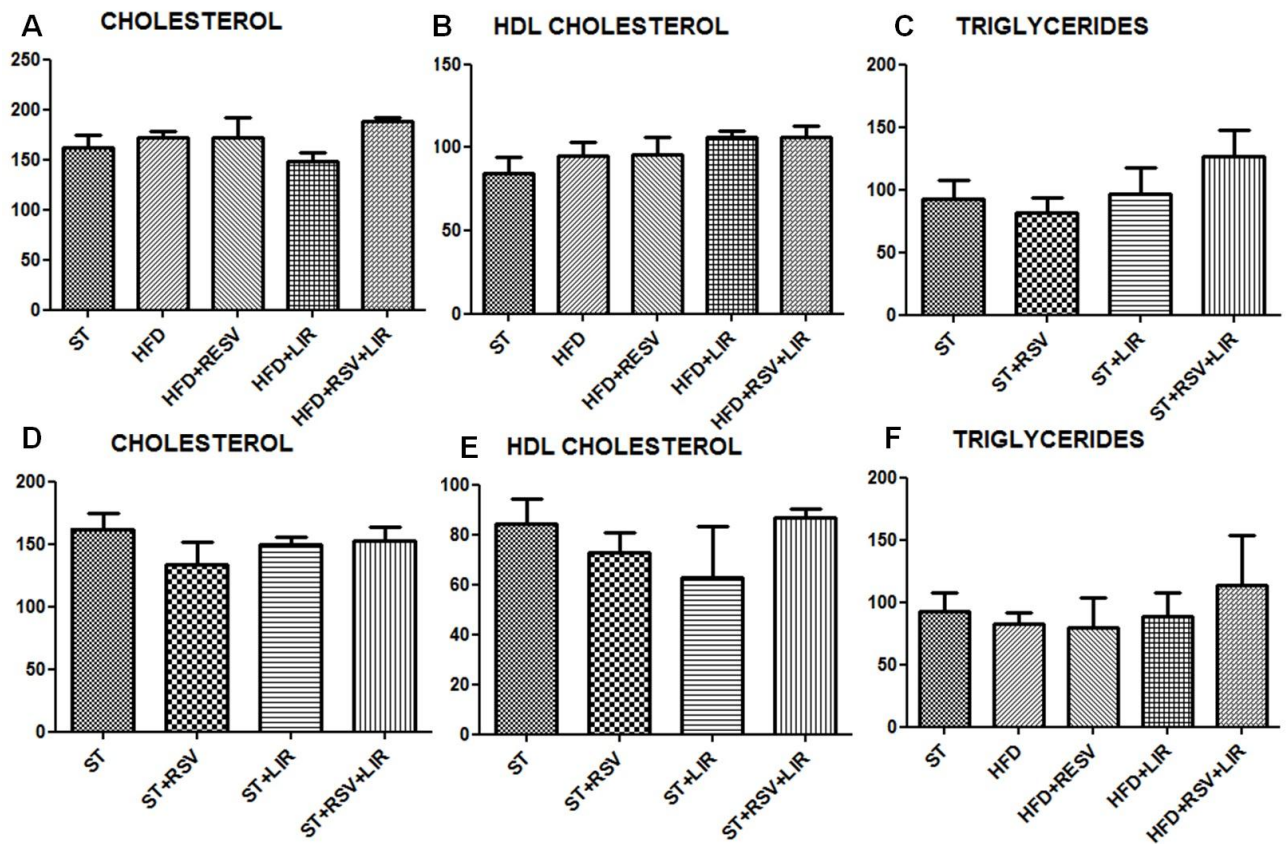


Figura 2. Perfil lipídico. A: Colesterol Total dos grupos HFD. B: HDL grupo HFD. C: Triglicérides grupo HFD. D: Colesterol Total dos grupos ST. E: HDL grupo ST. F: Triglicérides grupo ST.