



RESVERATROL ASSOCIADO COM NANOFORMULAÇÕES MELHORA A TOLERÂNCIA A GLICOSE EM CAMUNDONGOS SWISS SUBMETIDOS À DIETA NORMOLIPÍDICA

Emily Dardiane Soares Barbosa, Alanna Fernandes Paraíso, Jaciara Neves Souza, João Marcos Oliveira Andrade, Sérgio Henrique Souza Santos, Carlos Rafael Affonso, Lucas Barros

Introdução

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares relacionados à deposição central de gordura e à resistência à ação da insulina [1]. Nesse sentido, o resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno), composto natural polifenólico encontrado em uvas e no vinho tinto, tem demonstrado, em estudos, ser eficaz na redução do acúmulo de gordura em camundongos através de SIRT 1, além de atuar na melhora da homeostase da glicose em mamíferos, no aumento da massa e função mitocondrial [2].

Estudos experimentais em animais indicaram claramente que o resveratrol exerce efeitos benéficos em animais que consumiram uma dieta rica em gordura [3,4]. O potencial uso deste composto na prevenção e tratamento da obesidade constitui, então, um desafio promissor [3,4]. É sabido, no entanto, que a solubilidade, estabilidade e citotoxicidade do resveratrol deve ser reguladas em relação à uma satisfatória biodisponibilidade. Nesse sentido, são muitos os estudos experimentais que testam a associação de medicamentos a moléculas de lipossomas, que caracterizam-se por serem um sistema de transporte de medicamentos, já que estes são capazes de reterem princípios ativos encapsulados e, portanto, de protegê-los *in vivo* de uma eliminação ou degradação rápida. Esse aumento na biodisponibilidade do princípio ativo pode levar à potenciação da sua ação biológica, assim como à redução dos seus efeitos colaterais [5].

Assim, o presente estudo objetivou avaliar os efeitos do resveratrol e nanoformulações no metabolismo glicêmico e lipídico de camundongos da linhagem Swiss submetidos à dieta normolipídica.

Material e métodos

O experimento foi realizado com camundongos machos da linhagem Swiss, com idade de quatro semanas e alimentados com as seguintes dietas: Dieta Padrão (G1), DP + Resveratrol (G2), DP + Resveratrol + nano formulações (G3). O grupo (G1) recebeu apenas o veículo. O grupo (G2) foi adicionado à dieta padrão 100 µg/kg de resveratrol. O grupo experimental (G3) recebeu doses de resveratrol associado a nano formulações (10 µg/kg) por gavagem. Todos os animais foram tratados por um período de 8 semanas.

Para determinação da massa corporal todos os animais foram pesados diariamente. Para avaliação do perfil glicêmico dos animais foram realizados testes de sensibilidade insulínica e tolerância à glicose. Para todos os animais ao término do tratamento, houve a coleta de sangue após jejum de 10 a 12 horas sendo as amostras coletadas por decapitação em guilhotina. Para avaliação da massa adiposa, após o sacrifício por decapitação, o tecido adiposo epididimal e o retroperitoneal foram retirados, pesados e congelados imediatamente em nitrogênio líquido. Os níveis de glicose sanguínea, colesterol total, HDL e triglicérides foram mensurados de acordo com o método colesterol oxidase, utilizando-se kit comercial.

Os dados foram transferidos para o software *Graph Pad Prism* (versão 5.0®, San Diego, EUA) onde foram expressos como Média ± S.E.M. e submetidos a ensaios específicos com uma estatística de confiança estabelecido em $p < 0,05$. Diferenças entre dois grupos foram avaliadas pelo teste t de Student. Diferenças entre mais de 2 grupos foram analisadas por análise de variância - ANOVA.

Resultados

Os principais achados deste estudo mostrou uma diminuição na tolerância à glicose em camundongos do grupo da DP + RSV + LIP quando comparados ao grupo da DP + RSV (Figura 1A e 1B). No que tange aos parâmetros lipídicos, HDL, colesterol total e triglicérides, não observou diferença estatisticamente significativa da concentração destes entre o grupo da DP + RSV e DP + RSV + LIP (Figuras 2A, 2B e 2C). Diferenças significativas entre os grupos acima citados também não foram encontradas quanto às dosagens de enzimas hepáticas TGO e TG (Figuras 3A e 3B), consumo alimentar e peso corporal (Figuras 4A e 4B).

Discussão



O presente estudo mostrou que a administração de resveratrol associado com nanoformulações, levou a uma melhora nos parâmetros glicêmicos em camundongos. Estudos anteriores da literatura referentes ao resveratrol associada a minimização de alguns dos efeitos do alto teor de gordura na dieta, protegendo contra a resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia. Nesse estudo foi demonstrado que os animais tratados com RSV + LIP tiveram diminuição da tolerância e glicose e sensibilidade à insulina, sugerindo assim que o resveratrol associado a nanoformulações pode melhorar os parâmetros glicêmicos de camundongos.

Não há estudos registrados na literatura científica sobre o efeito do resveratrol associado com nanoformulações usando o sistema de transporte de lipossomal e seus efeitos sobre o metabolismo lipídico e glicêmico de roedores. Dessa forma, esse trabalho tem caráter inédito e permitirá a compreensão da eficácia, dos possíveis efeitos adversos e limitações que a técnica dos lipossomas possa apresentar no organismo, além da compreensão de mecanismos de atuação e de relação entre resveratrol associado as nanoformulações.

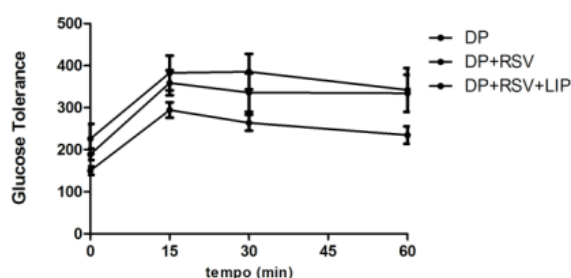
Conclusões

Verificou-se que a administração, através do método de gavagem de resveratrol associado a nanoformulações melhorou os parâmetros metabólicos glicêmicos. No entanto, mais estudos ainda são necessários para avaliar o efeito do resveratrol incorporado as nanoformulações, e seus mecanismos de atuação em modelos animais.

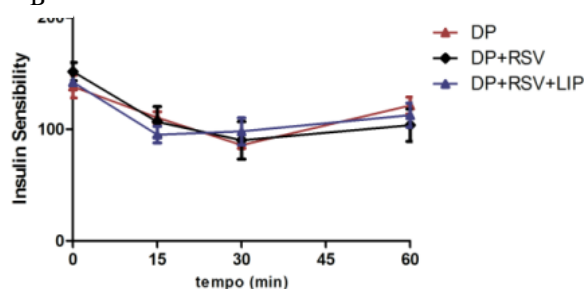
Referências

1. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28:2289-304.
2. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006;16:296-300
3. Wood JG, Rogina B, Lavu S, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004;430:686-689.
4. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, et al. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006;16:296-300
5. Frézard, F; Schettini, DA.; Rocha, OGF. and Demicheli, C. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. *Quím. Nova* [online]. 2005, vol.28, n.3, pp. 511-518.

A



B



C

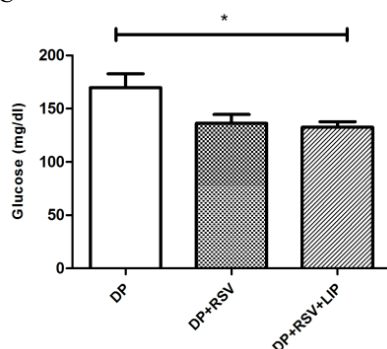


Figura 1- Perfil glicêmico. A: Teste de Tolerância à Glicose. B: Teste de Sensibilidade à Insulina. C: Glicose Plasmática dos grupos DP

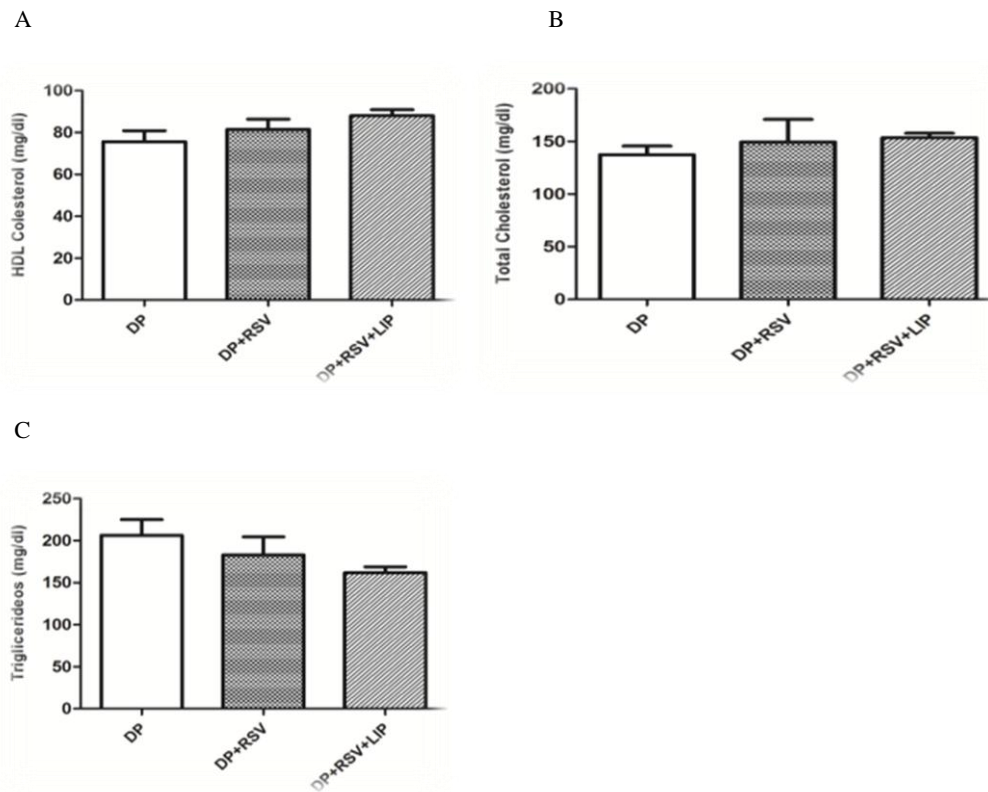


Figura 2. Perfil lipídico. A: HDL. B: Colesterol Total. C: Triglicerídeos.

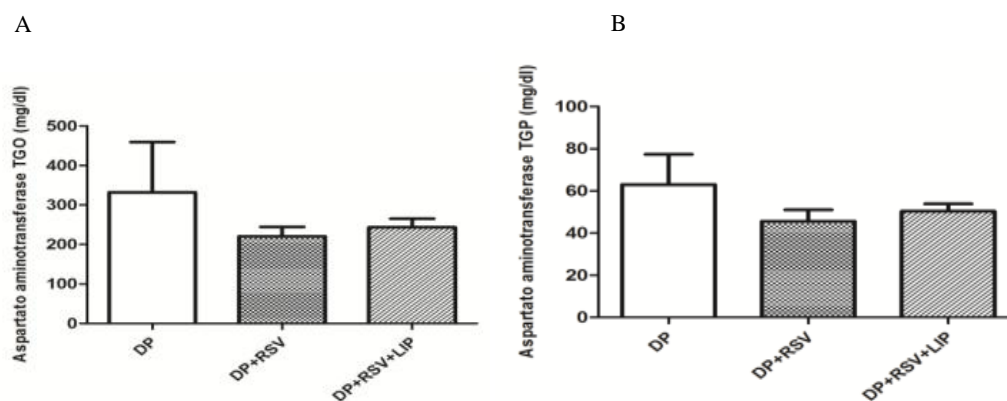


Figura 3: Dosagem de enzimas hepáticas: A: Níveis de TGO. B: Níveis de TGP.

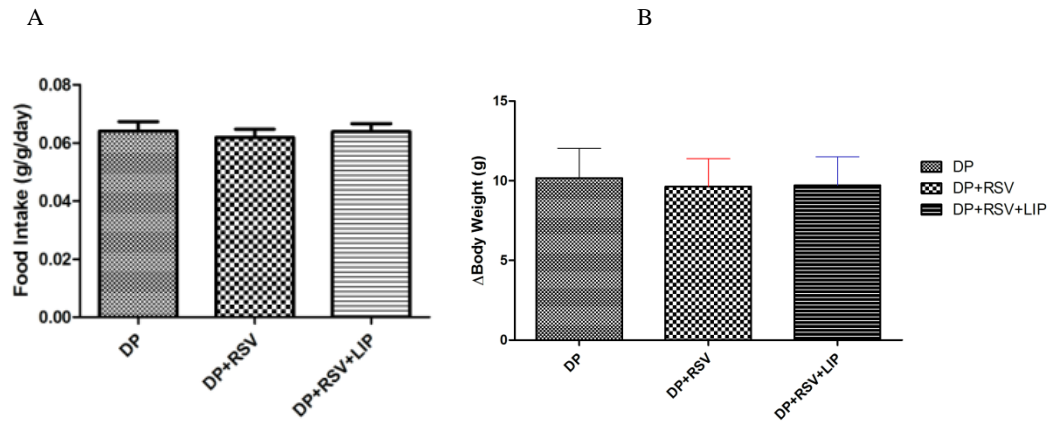


Figura 4: A: Consumo Alimentar. B: Peso Corporal.