



FÓRUM ENSINO · PESQUISA
EXTENSÃO · GESTÃO
FEPEG

UNIVERSIDADE: SABERES E PRÁTICAS INOVADORAS

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

REALIZAÇÃO:



APOIO:



24 a 27
setembro

Campus Universitário Professor Darcy Ribeiro

www.fepeg.unimontes.br

METFORMINA REDUZ O PESO CORPORAL EM CAMUNDONGOS SUBMETIDOS À DIETA HIPERLIPÍDICA

Jordana Nogueira Brito, Karla Nayara de Oliveira Santana, Keila Mendes Lopes, Jamille Fernandes Lula, Alanna Fernandes Paraíso, Isabelle Arruda Barbosa, Sérgio Henrique Sousa Santos

Introdução

A síndrome metabólica representa a anormalidade metabólica mais prevalente na atualidade, sendo influenciada principalmente pela interação entre predisposição genética e fatores ambientais, tais como estilo de vida, padrão dietético e sedentarismo, o que caracteriza a natureza multifatorial desta síndrome [1], incluindo também obesidade central, resistência à insulina, hiperlipidemia, hiperglicemia e hipertensão [2]. A obesidade pode ser definida como uma condição patológica com acúmulo excessivo de gordura quando comparados com a estatura, gênero e idade [3].

A metformina (MET) uma droga muito utilizada no tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem revelado propriedades importantes, como o estímulo da atividade quinase dos receptores da insulina, melhora na atuação das enzimas envolvidas na cascata de sinalização intracelular da insulina, aumenta o transporte e atividade da proteína GLUT-4 até a membrana plasmática, diminui os riscos de complicações macrovasculares relacionadas ao DM2, diminui a lipólise e ácidos graxos livres circulantes, como também os níveis séricos de triglicerídeos, a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, diminui o peso corporal e aumenta a captação de glicose estimulada pela insulina nos tecidos periféricos, como no músculo e tecido adiposo [4,5]. Ela também é responsável por melhorar a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, contribuindo também na redução de lipídeos séricos como os triacilglicerídeos (TAG) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), e aumento da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) [6,7].

Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o perfil lipídico de camundongos da linhagem *Swiss* submetidos à dieta hiperlipídica indutora de obesidade por meio de tratamento com MET, além de mensurar os níveis plasmáticos lipídicos.

Material e métodos

O experimento foi realizado com camundongos machos da linhagem *Swiss* com idade de quatro semanas procedentes do Biotério do Centro de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os animais foram divididos em três grupos (n=8), e alimentados por 60 dias com as seguintes dietas experimentais: Grupo 1 dieta padrão (DP), grupo 2 dieta hiperlipídica (DH), grupo 3 DH+metformina. A metformina foi administrada diariamente, por 60 dias, por via oral com a droga misturada junto à dieta na concentração de 0,1% por kg/dieta. O tratamento com a droga teve início após dois meses de dieta hiperlipídica).

A ingestão alimentar e o peso corporal foram mensurados três vezes por semana. Na última semana de tratamento foi realizado o teste de tolerância à glicose realizado pela manhã com os animais em jejum de 12 horas, através da aplicação intraperitoneal de 2g de glicose/kg de peso corporal. O teste de sensibilidade a insulina foi realizado com os animais em estado alimentado, através da aplicação intraperitoneal de 0,75U de insulina/kg de peso corporal.

No final do tratamento os animais em jejum de 10 a 12 horas foram sacrificados por decaptação na guilhotina, e amostras de sangue foram recolhidas para as análises plasmáticas dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e HDL. Foi retirado amostras do tecidos adiposos (epididimal, retroperitoneal e mesentérico) e órgãos para análises da expressão de mRNA e proteínas. As amostras foram congeladas imediatamente em nitrogênio líquido e logo após armazenadas no -80°C.

Os dados foram tabulados e analisados usando o programa estatístico *GraphPad Prism*. Os cálculos e análises estatísticas foram feitos por meio de testes paramétricos e não-paramétricos. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados e Discussão

Para avaliar as respostas metabólicas da administração da metformina no tratamento de camundongos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica, foi analisada a relação entre peso corporal e consumo alimentar. Como observado na



Figura 1A, houve alteração significativa no peso corporal, onde os animais do grupo tratado com DH apresentaram-se com maior peso corporal em relação aos animais do grupo da DP. E como, resultado bastante positivo, observou-se também que o grupo tratado com DH+MET apresentou uma diminuição significativa em relação ao grupo DH, demonstrando assim a importância da droga no controle do ganho de peso e adiposidade.

Na Figura 1B é possível verificar que houve uma diminuição significativa ($p < 0,05$) quanto ao consumo alimentar notando-se que os animais tratados com dieta hiperlipídica se comparados ao grupo controle padrão, tiveram menor consumo alimentar. Esse resultado explica pelo fato que a dieta hiperlipídica tem uma maior quantidade de calorias, deixando os animais mais saciados, mesmo obtendo um menor consumo.

Com relação aos triglicerídeos não houve nenhuma alteração significativa em relação aos grupos, como demonstrado na figura (Figura 1C), apesar de visualmente ser notável pelo gráfico uma diminuição destes níveis nos grupos DH e DH+MET em comparação com os animais tratados com dieta padrão.

Mesmo a metformina sendo descrita como medicamento com potencial para aumento do HDL e diminuição nos níveis do colesterol [6-7], esse resultado não foi encontrado nesse trabalho uma vez que não houve valores significativos como pode ser analisado na Figura 1D e 1E, respectivamente.

Assim, esse trabalho mostrou que o tratamento de camundongos, submetidos à dieta hiperlipídica, com MET foi capaz de alterar o ganho de peso em animais tratados com dieta hiperlipídica e o consumo alimentar somente se mostrou diminuído em relação ao grupo controle DP. A literatura descreve a MET como uma substância que pode alterar o metabolismo lipídico [6], diminuindo os triglicérides plasmáticos e ácidos graxos livres devido à inibição da lipólise [4-6]. Além de ter efeito sob o ganho de peso corporal, onde durante sua utilização há uma diminuição do ganho de peso.

Alguns estudos mostram que em casos de insulinoresistência, a MET é capaz de modular o metabolismo lipídico reduzindo os níveis plasmáticos de ácidos gordos livres e a sua oxidação tecidual além de reduzir a secreção hepática de VLDL e, conseqüentemente, os triglicerídeos e colesterol total com aumento de HDL [6-9]. Entretanto, alguns estudos indicam que não ocorrem alterações significativas nos níveis lipídicos após a administração deste fármaco [6].

Conclusão

Conclui-se que a metformina tem potencial para controlar o ganho de peso e o consumo alimentar de camundongos tratados com dieta hiperlipídica, o que beneficia no tratamento da obesidade e da síndrome metabólica além de contribuir para o desenvolvimento de futuras pesquisas e perspectivas sobre esta forma de tratamento.

REFERÊNCIAS

- [1] Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2005;12(6):295-300. PubMed PMID: 16394610.
- [2] Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37, 1595-1607
- [3] . Marti A, Marcos A, Martinez J. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2:131-40
- [4] I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Suppl 1):1-28
- [5] Bailey CJ. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:675-91.
- [6] AC SJ, MR U, AT S. Metformina e AMPK: Um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo*. 2008;52:120-125.
- [7] SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. Consenso Brasileiro sobre Diabetes: Diagnóstico e classificação do Diabetes Mellitus e tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2. Rio de Janeiro: *Diagraphic*, 2003.
- [8] Rain, SG; Wilson, GA; Richmond, W; Elkeles, RS. The reduction of low density lipoprotein cholesterol by metformin is maintained with long-term therapy. *J R Soc Med*. 1989; 82:93-4
- [9] Grosskopf I, Ringel Y, Charach G, Maharshak N et al. Metformin enhances clearance of chylomicrons and chylomicron remnants in nondiabetic mildly overweight glucose-intolerant subjects. *Diabetes Care* 1997; 20: 1598-1602

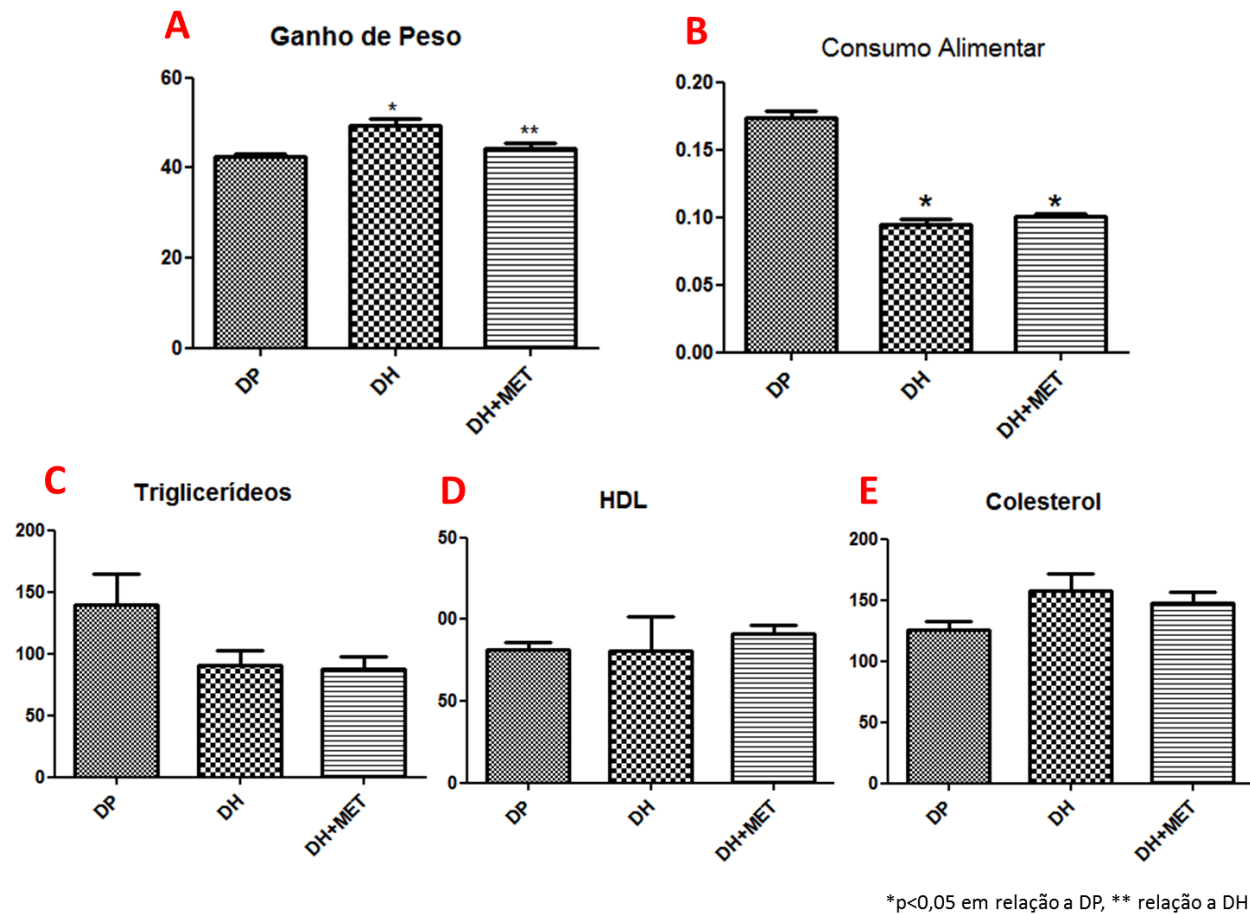


Figura 1. Ganho de peso (1A). Consumo Alimentar (1B). Triglicérides (1C). HDL (1D). Colesterol (1E).
Legendas: DP: Dieta Padrao. DH: Dieta Hiperlipídica. DH+ MET: Dieta Hiperlipídica associado com metformina.