



EFEITOS DA TIBOLONA SOBRE O CONTEÚDO HEPÁTICO DE LÍPIDEOS EM RATAS OVARIETOMIZADAS E HIPERTENSAS

Gustavo Felipe Guandalin¹ (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Franciele Neves Moreno¹, Eduardo Hideo Gilglioni¹, Clairce Luzia Salgueiro-Pagadigorria² (Orientadora) e-mail: clspagadigorria@uem.br

¹Laboratório de Oxidações Biológicas e Esteatose Hepática, Departamento de Bioquímica, 87020900 Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil.

²Departamento de Ciências Fisiológicas, 87020900 Universidade Estadual de Maringá, PR, Brasil.

Universidade Estadual de Maringá/Centro de Ciências Biológicas Maringá, PR.

Bioquímica (2.08.00.00-2), Metabolismo e Bioenergética (2.08.03.00-1)

Palavras-chave: Deficiência estrogênica, síndrome metabólica, menopausa.

Resumo: A menopausa é caracterizada pela falência dos ovários que conseqüentemente, acarreta a deficiência de produção de hormônios, entre eles o estrogênio, levando ao aumento da incidência da síndrome metabólica (SM). A terapia de reposição hormonal é eficaz no tratamento da SM, entretanto, possui efeitos indesejáveis, na tentativa de minimiza-los, o emprego de novos compostos tem sido proposto. Assim, neste trabalho foi investigado o metabolismo de lipídeos no fígado de ratas Wistar ovariectomizadas e/ou hipertensas, tratadas com Tibolona (CON+T, OVX+T, 2R1C+T e OVX+2R1C+T) e não tratadas (CON, OVX, 2R1C e OVX+2R1C), Pode-se observar que o tratamento resultou em um efeito benéfico no metabolismo de lipídeos hepático, reduzindo os níveis de glicerol plasmático, triacilgliceróis e o conteúdo de lipídeos totais do fígado, dos animais OVX+T e OVX+2R1C+T.

Introdução

Na menopausa ocorre o aumento da incidência da síndrome metabólica (SM) (Maas e Franke, 2009). Ademais, a hipertensão arterial, uma comorbidade da SM, é um dos sinais clínicos mais frequentemente encontrados em mulheres após a menopausa (Maas e Franke, 2009). Além disso, acredita-se, que o estrogênio atua diretamente e positivamente no metabolismo lipídico hepático, via ações genômicas (Alaynick, 2008). Atualmente, a terapia de reposição hormonal (TRH) é eficaz no tratamento





da SM, entretanto, possui efeitos indesejáveis, na tentativa de minimiza-los, o emprego de novos compostos tem sido proposto. A tibolona, esteroide único, que após ser absorvido é convertido em metabólitos biologicamente ativos que apresentam afinidade tecido-seletiva para receptores estrogênicos, progestogênicos e androgênicos, vem sendo amplamente utilizado por mulheres pós-menopáusicas devido aos benefícios na prevenção de sintomas vasomotores e osteoporose, além de parecer exercer efeitos benéficos sobre a adiposidade e sobre o sistema cardiovascular (Boyanov e Shinkov, 2005). Pesquisas recentes demonstram que a terapia com tibolona pode resultar em redução da pressão arterial em modelos animais de deficiência estrogênica associada à hipertensão (Gilglioni et al. 2013). Tais eventos sugerem que a tibolona possui ação cardioprotetora, que é independente do seu efeito sobre o metabolismo energético, e ambos ainda precisam de estudos para que os mecanismos de ação nos diferentes tecidos sejam elucidados. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo avaliar os possíveis efeitos benéficos da tibolona sobre o metabolismo de lipídeos hepáticos, em um modelo animal de deficiência estrogênica associada à hipertensão renovascular.

Materiais e métodos

Neste trabalho foram utilizadas ratas Wistar com 60 dias de idade (150-200 g) provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Os animais foram mantidos em gaiolas de polipropileno (4 animais/gaiola), alimentados com dieta padrão e com água à vontade e mantidos em biotério com temperatura controlada (25 °C) com ciclo claro/escuro de 12 horas. Os animais foram submetidos à ovariectomia e/ou indução de hipertensão. As ratas foram divididas em quatro grupos: controle (CON), ovariectomizadas normotensas (OVX), hipertensas (2R1C) e as que foram tanto ovariectomizadas quanto induzidas à hipertensão (OVX+2R1C). Após o período de 21 dias, os animais foram subdivididos em tratados e não tratados. O tratamento com Tibolona (0,4 mg kg⁻¹; CON+T, OVX+T, 2R1C+T e OVX+2R1C+T) suspenso em goma arábica 1% por gavagem diária. Os outros grupos receberam o mesmo volume do veículo (CON, OVX, 2R1C e OVX+2R1C). Após o período de tratamento, os animais, em jejum de 12 horas, foram anestesiados por injeção intraperitoneal de uma mistura de pentobarbital (50 mg/kg de peso corporal) + uretana (600 mg/kg de peso corporal), para as medidas de pressão arterial, coleta de sangue e remoção do fígado. Imediatamente após o final do registro da PAM, o sangue foi coletado e posteriormente o fígado foi removido e, então, o animal foi eutanasiado por perfusão diafragmática. O conteúdo de lipídeos totais do





fígado foi determinado usando o método descrito por Folch et al. (1957) o qual é baseado na extração de lipídeos a partir de fragmentos do fígado (100-200 mg) homogeneizados em uma mistura de clorofórmio:metanol (3:1) e expresso em percentagem (g/100 g do peso do fígado úmido). O colesterol total e o TAG do fígado foram determinados após a suspensão de gordura em 200 μ L de Triton 2% e mensurados por kits Gold Analisa[®]. O glicerol plasmático foi dosado por kit comercial, segundo as instruções do fabricante. Todos os procedimentos realizados neste estudo envolvendo o uso de animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá (Parecer 056/2011).

Resultados e Discussão

Pode-se observar, na figura 1, que o tratamento não alterou o metabolismo de lipídeos hepático dos animais CON e 2R1C. Entretanto mostrou-se benéfico no tratamento dos animais ovariectomizados, sendo semelhantes aos encontrados em animais controles. Assim, na Fig.1-Painel A, observa-se as medidas de glicerol plasmático, constatando-se que nos animais OVX+2R1C o glicerol estava significativamente maior que nos animais OVX+T (~38%) e OVX+2R1C+T (~40%). Quando avaliado o conteúdo de lipídeos totais no fígado (Fig. 1, painel B), observa-se que no grupo 2R1C+T foi significativamente menor do que nos animais OVX e OVX+2R1C (ambos, ~27%). Ao avaliar os níveis de TAG hepático (Fig. 1, painel C), constatou-se que nos animais OVX estava significativamente maior (~23%) comparado aos animais CON e que no grupo OVX+2R1C também foi maior significativamente comparado aos animais CON (~27%), CON+T (~23%) e OVX+T (~24%). As medidas do colesterol total hepático (Fig. 1, painel D) também foram avaliadas, mas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Estes resultados estão de acordo com estudos recentes realizados em nosso laboratório, no qual também foi constatado que em tratamento com tibolona prolongado, sob condições de deficiência estrogênica, teve uma reversão da esteatose hepática (Gilglioni et al. 2013) a qual está relacionada com o acúmulo de TAG nos hepatócitos que foi reduzido nos animais tratados, este efeito pode estar relacionado a uma diminuição da β -oxidação peroxisomal (Gilglioni et al. 2013), o que pode estar relacionado com a redução do glicerol plasmáticos nestes grupos. Isto pode ser resultante dos possíveis efeitos estrogênicos, progestogênicos e androgênicos que a tibolona exerce (Boyanov e Shinkov, 2005).



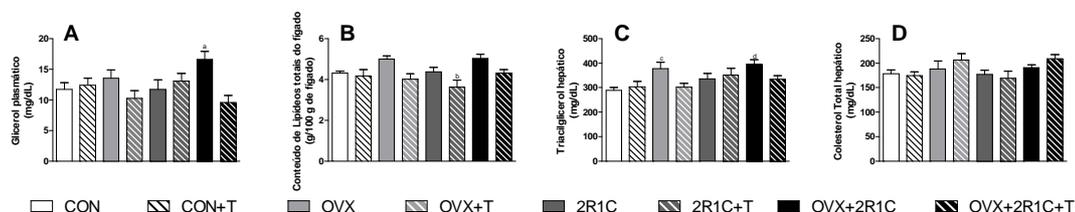


Figura 1 – Conteúdo de lipídeos. O conteúdo de glicerol plasmático (Painel A, n=5-8), colesterol total hepático (Painel B, n=6-9), triacilglicerol hepático (Painel C, n=5-8) e conteúdo de lipídeos totais do fígado (Painel D, n=6-8) foi avaliado e o resultado expresso em mg/dL. A barra vertical representa o erro padrão. (^a $p < 0,05$ vs. OVX+T e OVX+2R1C+T; ^b $p < 0,05$ vs. OVX e OVX+2R1C; ^c $p < 0,05$ vs. CON; ^d $p < 0,05$ vs. CON, CON+T e OVX+T).

Conclusões

Conclui-se que o tratamento teve um efeito benéfico no metabolismo lipídico hepático, revertendo a esteatose hepática, com níveis de TAG hepático e de glicerol plasmático dos animais ovariectomizados tratados semelhantes aos encontrados em animais controles.

Agradecimentos

Ao PIC e ao CNPq pelo apoio à iniciação científica dos acadêmicos.

Referências

ALAYNICK, W. A. Nuclear receptors mitochondria and lipid metabolism.

Mitocondrion, v. 8, p. 329-337, 2008.

BOYANOV M. A.; SHINKOV A. D. Effects of tibolone on body composition in postmenopausal women: a 1-year follow up study. **Maturitas**, v. 51, n. 4, p. 363-9, 2005.

FOLCH, J.; LEES, M.; SLOANE-STANLEY, G. H. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. **J. Biol. Chem**, v. 226, p. 497-509, 1957.

GILGLIONI, E. H.; CAMPOS, L. B; OLIVEIRA; M. C.; GARCIA, R. F.; BUZZO, A. J. R.; ISHII-IWAMOTO, E. L.; PAGADIGORRIA, C. L. S. Beneficial effects of tibolone on blood pressure and liver redox status in ovariectomized rats with renovascular hypertension. **J Gerontol A Biol Sci Med**. v. 68, p. 510-520, 2013.

MAAS, A. H. E. M.; FRANKE, H. R. Women's health in menopause with a focus on hypertension. **Neth. Heart. J**, v.17, p. 68-72, 2009.

