



EFEITO DA DIETA HIPERLIPÍDICA NO METABOLISMO HEPÁTICO EM CAMUNDONGOS SWISS COMO MODELO EXPERIMENTAL DE RESISTÊNCIA À INSULINA.

Guilherme Godoy^a (PIC/UEM), Roberto Barbosa Bazotte^b (Orientador), e-mail: rbbazotte@gmail.com, Patrícia Batista Travassos^c (Coautora).

^aAluno do Programa de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Maringá.

^bProfessor Titular do Departamento de Farmacologia e Terapêutica da Universidade Estadual de Maringá.

^cDoutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Maringá.

Área e subárea do conhecimento 2.07.02.00-0 Fisiologia de Órgãos e Sistemas.

Palavras-chave: Diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade, gliconeogênese.

Resumo:

O desenvolvimento de resistência insulínica (RI) apresenta uma sequência temporal em diferentes órgãos e tecidos. Considerando que o aspecto principal da RI no fígado é um processo de hiperprodução de glicose a partir da gliconeogênese (GNG), investigamos se esta alteração metabólica apresentaria uma sequência temporal. Nesse estudo, empregou-se um modelo experimental de RI induzida por dieta hiperlipídica (DHL). Camundongos Swiss foram divididos aleatoriamente em dois grupos: DHL e DPR (dieta padrão para roedores) e tratados por 1, 7, 14 e 56 dias. A glicemia, colesterolemia, trigliceridemia e produção gliconeogênica foram avaliadas. Nossos resultados sugerem que a intensificação da GNG hepática induzida pela DHL não é um processo sincrônico, mas é específico para cada substrato gliconeogênico e está integrado de uma forma temporal com o aumento progressivo da glicemia de jejum.

Introdução

A obesidade é considerada a causa de desordens metabólicas e frequentemente leva a RI. A RI é um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão do diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) (LERARIO



FUNDAÇÃO
ARAUCÁRIA

CNPq
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico



PARANÁ
GOVERNO DO ESTADO
Secretaria da Ciência, Tecnologia
e Ensino Superior



et al., 2002). A ocorrência de complicações relacionadas à obesidade depende da distribuição da gordura corporal e à presença de tecido adiposo intra-abdominal. As células de gordura visceral possuem taxas mais altas de lipólise, resultando numa maior produção de ácidos graxos livres (AGL) (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). Taxas elevadas de AGL estão associadas à maior RI. O excesso de AGL estimula a GNG, contribuindo para elevar a glicemia, a insulinemia e a RI e o consumo de DHL tem sido associado com obesidade e DM2. Ratos e camundongos alimentados com DHL apresentam aumento do acúmulo de gordura visceral (KIM *et al.*, 2000). Assim, nos propomos a investigar os mecanismos relacionados a RI e ao DM2, abordando neste projeto o efeito da DHL no metabolismo hepático.

Materiais e métodos

Utilizou-se camundongos Swiss (24- 28 g). Durante o período experimental os animais foram mantidos em biotério com fotoperíodo controlado automaticamente (ciclo claro/escuro – 12 h/12h) e mantidos sob temperatura de 22 ± 1 °C. Os animais foram separados aleatoriamente nos seguintes grupos: grupo DHL e DPR e tratados por 1, 7, 14 e 56 dias. Ao final do experimento os animais foram eutanasiados por decapitação e o sangue foi coletado; a partir do soro foram determinadas a concentração de glicemia, colesterolemia e trigliceridemia por metodologia enzimática colorimétrica.

Para os experimentos de perfusão de fígado *in situ* os animais em jejum (15h) foram anestesiados com injeção intraperitoneal de tiopental sódico (100 mg/kg). Após a laparotomia, o fígado foi exposto para que as veias porta e cava fossem cânuladas. O fluxo através do órgão foi ajustado para que permitisse adequada oxigenação. Concentrações dos substratos gliconeogênicos L-alanina (5 mM), L-glutamina (5mM), L-lactato (2 mM) e glicerol (2 mM) foram infundidas. O líquido efluente do fígado foi coletado para análise de glicose, ureia, L-lactato e piruvato.

Resultados e Discussão

Tabela 1. Glicemia, colesterolemia e trigliceridemia em camundongos tratados com DHL ou grupo DPR durante 1, 7, 14 e 56 dias. Os valores (mg/dL) estão expressos como média \pm erro padrão de 13-20 animais.

	Glicemia		Colesterolemia		Trigliceridemia	
	DPR	DHL	DPR	DHL	DPR	DHL





Dia1	118.3± 15.1	125.6± 10.7	N/D	N/D	N/D	N/D
Dia 7	105.1± 7.8	109.2± 5.7	105.5±6.2	109.2±6.7	79.7±8.3	84.1±6.7
Dia 14	102.1± 9.5	120.2± 8.9*	102.4±5.0	126.0±9.6*	78.0±4.6	84.3±6.2
Dia56	146.2± 6.1#	171.5± 9.3*#	108.2±4.5	132.7±3.3*	92.6±8.2	92.6±6.8

N/D não determinado; *p<0.05 quando comparado com o grupo DPR; #p<0.05 quando comparado com o dia 1.

Tabela 2. Produção de glicose, L-lactato, piruvato e ureia ($\mu\text{mol/g}$) a partir de L-alanina em perfusato de fígado de camundongos tratados com dieta DHL DPR durante 1, 7, 14 e 56 dias. Os valores de área sob a curva (ASC) estão expressos como média \pm erro padrão de 3-5 animais.

	Produção de glicose		Produção de L-lactato		Produção de piruvato		Produção de ureia	
	DPR	DHL	DPR	DHL	DPR	DHL	DPR	DHL
Dia 1	16.2± 2.3	13.9± 1.8	12.3± 4.4	9.60± 1.1	5.4± 0.7	7.7± 1.8	15.1± 5.9	13.3± 2.2
Dia 7	12.0± 1.0	15.9± 2.3	11.3± 6.0	12.2± 2.4	3.1± 0.8	5.1± 0.9	9.10± 2.5	11.0± 1.7
Dia 14	12.2± 1.7	16.3± 0.8	9.40± 2.1	9.50± 2.3	3.0± 1.2	6.0± 2.3	9.70± 2.6	12.1± 5.3
Dia 56	21.9± 1.5	32.0± 2.8*#	14.5± 3.5	16.7± 3.2	3.1± 1.0	5.7± 1.0	21.9± 5.3	18.4± 2.2

*p<0.05 quando comparado com o grupo DPR; #p<0.05 quando comparado com o dia 1.

Tabela 3. Produção de glicose ($\mu\text{mol/g}$) a partir do L-lactato, L-glutamina e glicerol em perfusato de fígado de camundongos tratados com DHL ou DPR durante 1, 7, 14 e 56 dias. Os valores de área sob a curva (ASC) estão expressos como média \pm erro padrão de 3-7 animais.

	Produção de glicose a partir do L-lactato		Produção de glicose a partir da L-glutamina		Produção de glicose a partir do glicerol	
	DPR	DHL	DPR	DHL	DPR	DHL
Dia 1	14.6±1.9	17.9±1.6	11.8± 1.6	9.00±0.7	18.7±2.6	16.4± 1.3
Dia 7	12.0±1.8	20.8±3.8*	8.70± 1.3	11.0±1.2	7.50±1.1#	11.1± 1.3#





Dia 14	15.0±2.5	26.1±3.5*	11.0±1.2	14.8±1.6	10.2±2.1#	18.4±1.8*
Dia 56	20.8±1.5#	40.7±4.6*#	11.3±0.9	21.4±2.9*#	15.6±1.3	27.3±2.3*#

*p<0.05 quando comparado com o grupo DPR; #p<0.05 quando comparado com o dia 1.

As mudanças induzidas pela DHL na GNG hepática foram progressivas, uma vez que o aumento (p<0,05 vs. DPR) na produção de glicose a partir do L-lactato, glicerol, L-alanina e L-glutamina ocorreram nos dias 7, 14, 56 e 56 após a introdução da DHL, respectivamente. Além de disso, a glicemia e colesterolemia aumentaram (p<0,05 vs. DPR) 14 dias após o início da DHL.

Conclusões

Tomados juntos os resultados sugerem que a intensificação da GNG hepática induzida pela DHL não é um sincrônico “processo de tudo ou nada”, mas é específico para cada substrato gliconeogênico e está integrado de uma forma temporal com o aumento progressivo da glicemia de jejum.

Agradecimentos

Esta pesquisa recebeu suporte e apoio do CNPq, CAPES, PRONEX/Fundação Araucária, PPSUS e UEM.

Referências Bibliográficas

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, 16(365): 1415–28, 2005.

KIM, J. Y.; NOLTE, L. A.; HANSEN, P. A.; HAN, D. H.; FERGUSON, K.; THOMPSON, P. A.; HOLLOSZY, J. O. High-fat diet-induced muscle insulin resistance: relationship to visceral fat mass. **Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol**, 279: R2057–R2065, 2000.

LERARIO, D. D. G.; GIMENO, S. G.; FRANCO, L. J.; LUNES, M.; FERREIRA, S. R. G. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. **Revista de saúde pública** 36(1): 4 – 11, 2002.

