

## **EFEITO DO GOJI BERRY (*Lycium barbarum*) NO METABOLISMO HEPÁTICO DE RATOS ALIMENTADOS COM DIETA HIPERCALÓRICA**

Luiz Geovani França (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Isabela Ramos Mariano (Mestranda), Márcia do Nascimento Brito (Co-orientadora), Rosângela Fernandes Garcia (Orientadora), e-mail: rfgarcia@uem.br.

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

### **Ciências Biológicas – Fisiologia de Órgãos e Sistemas**

**Palavras-chave:** Obesidade, *Lycium barbarum*, gliconeogênese.

#### **Resumo:**

A obesidade é um problema de saúde que vem atingindo níveis alarmantes em todas as populações e está associada a desordens metabólicas. O uso de plantas medicinais têm se mostrado eficaz no tratamento destas desordens e um dos fitoterápicos em evidência no momento é o *Lycium barbarum*, conhecido como Goji berry (GB), reconhecido pela presença de componentes antioxidantes, exibe ainda diversos benefícios devido a seus efeitos hipoglicemiante e hipolipemiante. Baseado no efeito hipoglicemiante, esse estudo teve como objetivo avaliar a contribuição do fígado neste parâmetro, através da técnica de perfusão de fígado *in situ*, a partir do tratamento diário de GB, em ratos machos submetidos a uma dieta hipercalórica. Os resultados obtidos mostram que o GB promoveu redução no ganho de peso corporal e na capacidade gliconeogênica hepática em animais obesos. Esses resultados indicam que o GB pode ter potencial para o tratamento das alterações que acompanham a obesidade.

#### **Introdução**

A obesidade pode ser considerada a mais importante desordem nutricional, sendo considerada uma epidemia mundial, presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (POPKIN; DOAK, 1998). Profissionais da área da saúde vêm buscando tratamentos capazes de amenizar a mesma, tendo em vista o grande malefício que ela causa no organismo. Por essa razão tem-se buscado alternativas para reduzir a ingestão alimentar usando drogas que inibem o apetite e aceleram o metabolismo. Estudos recentes indicam que o extrato do GB possui uma gama de atividades biológicas, incluindo efeito antienvhecimento, neuroproteção, antifadiga, aumento do metabolismo, efeito hipoglicemiante e hipolipemiante, controle da glicemia em diabéticos, proteção contra o glaucoma, propriedades antioxidantes, imunomodulação, atividade antitumoral e citoproteção (CHENG et al., 2005). Estudos iniciais realizados

em nosso laboratório (dados não publicados), também confirmaram os efeitos hipoglicemiante e hipolipemiante, em ratos Wistar, tratados por 60 dias com GB (250mg/Kg peso corporal). Com o confirmado efeito hipoglicemiante do GB, ficamos interessados em estudar os efeitos do tratamento crônico sobre a evolução do peso corporal e o envolvimento do metabolismo hepático no efeito hipoglicemiante, em ratos machos, submetidos a uma dieta rica em carboidratos simples.

## **Materiais e métodos**

### *Animais e indução a obesidade*

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar, obtidos do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá com 21 dias (desmame). Os animais foram alocados no biotério setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas-UEM, submetidos à fotoperíodo de 12 horas de claro e 12 horas de escuro, em temperatura de  $23 \pm 1$  °C. Os animais foram alimentados com dieta padrão ou, para indução da obesidade, dieta rica em carboidratos simples, cada 100 gramas contém: 318 kcal, 68% de carboidratos, 16% de proteínas, 16% de gordura e 27% de água (LIMA et al., 2008), com livre acesso à água e alimento (CEUA nº 4373180216).

### *Preparação e administração do Goji berry*

O GB foi preparado em Farmácia de Manipulação na concentração de 250 mg/mL. Sua dissolução foi feita utilizando-se uma solução veículo, este mesmo veículo foi administrado nos animais sem tratamento com GB. Com noventa dias de idade os animais normais e obesos foram subdivididos em dois outros grupos: animais normais que receberam veículo (NCN) e GB (NGB) e animais obesos que receberam veículo (OCN) e GB (OGB). A administração de veículo e GB foi feita por gavagem gástrica com um volume de 0,1mL por 100g de peso corporal, diariamente, por 60 dias.

### *Parâmetros biométricos*

Os animais foram pesados no início, ou seja, vigésimo primeiro dia (desmame) e ao final do tratamento aos 150 dias, a fim de obtermos a evolução do peso corporal (delta).

### *Avaliação do metabolismo hepático*

Os ratos de cada grupo foram anestesiados (pentobarbital sódico + lidocaína) via intraperitoneal, em seguida, foram colocados em mesa cirúrgica e submetidos à laparotomia, com exposição do fígado. Amostras de sangue foram coletadas pela veia cava para determinação da glicemia. Os fígados sofreram perfusão com tampão Krebs/Henseleit-bicarbonato (KH). Após os 20 minutos iniciais de perfusão, para a estabilização da preparação, amostras de perfusado (líquido efluente) foram coletadas a cada 5 minutos, para determinações bioquímicas. Durante este período, a perfusão do fígado

foi realizada por 10 minutos com KH, 30 minutos com glucagon (1nM) e 30 minutos com L-alanina (5mM) dissolvidos no tampão KH.

### *Análises bioquímicas*

A glicemia foi determinada através de sangue coletado da veia cava com uso de fitas reagentes MedSense – Optium, acopladas a um glicosímetro digital portátil Optium Xceed. A concentração de glicose no perfusado foi avaliada utilizando reagente Gold Analisa. L-lactato e piruvato foram quantificados por método enzimático e utilizados para determinação da taxa de glicólise.

### *Análise estatística*

Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (DP) empregando-se o programa Graphpad Prism (Versão 5.0). Os grupos experimentais foram comparados por one-way ANOVA com pós-teste de Tukey, considerando o nível de significância de 5%. Dados foram expressos como área sob a curva (AUC).

## **Resultados e Discussão**

Animais alimentados com dieta rica em carboidratos simples (OCN) apresentaram um aumento de 28,6% no peso corporal em relação aos animais normais (NCN). O GB promoveu uma redução de 9,65% na evolução do peso corporal nos animais obesos (OGB). Entretanto, os animais normais (NGB) não apresentaram redução mais sim um aumento de 8,02% na evolução do peso corporal em relação ao controle (NCN). A redução do peso corporal dos animais obesos tratados com GB deve ser consequência, em parte, da redução de tecido adiposo branco total, o que foi verificado em estudos anteriores em nosso laboratório. Animais obesos apresentaram aumento de 29,02% na glicemia de jejum em relação aos animais normais, mas o tratamento com GB não foi eficaz em reduzir a glicemia de jejum, o que sugere novas investigações no estado pós-prandial. A técnica de perfusão *in situ*, foi utilizada para verificar se o tratamento diário com GB afeta o metabolismo da glicose em ratos normais ou obesos. A liberação de glicose, L-lactato e piruvato foi avaliada no período basal e com estimulação dos substratos glucagon como agente glicogenolítico e L-alanina como agente gliconeogênico. A liberação de glicose basal foi 13,4 vezes maior nos animais obesos (OCN) que nos animais normais (NCN). O GB promoveu um aumento de 7,33% nos animais normais enquanto nos obesos não houve diferença. Ao perfundir os fígados com glucagon, ratos OCN apresentaram uma liberação de glicose 5,55 vezes maior que os NCN. O tratamento com GB não reverteu este efeito nos animais obesos, embora tenha promovido um aumento de 4,18 vezes nos animais normais, inferindo aumento do conteúdo de glicogênio hepático no animal obeso, sem alteração com o tratamento. A taxa de glicólise estimulada por glucagon não diferiu entre os grupos, sugerindo a falta de influência tanto da obesidade quanto do GB neste parâmetro. A capacidade gliconeogênica (produção de glicose estimulada por L-alanina) foi duas vezes maior nos animais OCN

quando comparados com os animais NCN. O tratamento com GB não alterou este padrão nos animais normais, entretanto, foi capaz de reduzir em 4 vezes a produção de glicose nos animais obesos. Estes resultados puderam confirmar, pelo menos em parte, o efeito hipoglicemiante do GB e corroboram com resultados encontrados por Yang et al (2014) ao verificarem que os polissacarídeos do GB promovem redução dos níveis de RNAm de enzimas chave da gliconeogênese. A taxa de glicólise estimulada por L-alanina não diferiu entre os animais obesos e normais, entretanto, o tratamento com GB reduziu este parâmetro apenas nos animais obesos.

### Conclusão

Os resultados obtidos mostram que o consumo diário de GB por animais obesos causou redução no ganho de peso corporal e na capacidade gliconeogênica hepática. Esses resultados indicam que o GB pode ter potencial para o tratamento das alterações que acompanham a obesidade.

### Agradecimentos

PIBIC/CNPq-Fundação Araucária-UEM, FADEC.

### Referências

CHENG C.; CHUNG W.; SZETO Y.; BENZIE I. Fasting plasma zeaxanthin response to fructus barbarum L. (wolfberry; Kei Tze) in a food-based human supplementation trial. **British Journal of Nutrition**, v. 93, n.1, p. 123-130, 2005.

LIMA D.C.; SILVEIRA S.A.; HAIBARA A.S.; COIMBRA C.C. The enhanced hyperglycemic response to hemorrhage hypotension in obese rats is related to an impaired baroreflex. **Metab. Brain Res.**, v. 23, p. 361-373, 2008.

POPKIN B.M., DOAK C.M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. **Nutrition Reviews**, v.56, n.4, p.106-114, 1998.

YANG Y.; LI W.; LI Y.; WANG Q.; GAO L.; ZHAO J. Dietary *Lycium barbarum* polysaccharide induces Nrf2/ARE pathway and ameliorates insulin resistance induced by high-fat via activation of PI3K/AKT signaling. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, p. 1-10, 2014.