

O EFEITO DA DAPAGLIFLOZINA NO TRATAMENTO DE ANIMAIS PROGRAMADOS PARA O DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE

Luana Martins (PIBIC-CNPq), Silvano Piovan (Coautor), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: pmathias@uem.br
Universidade Estadual de Maringá (UEM) / Departamento de Ciências Fisiológicas (DFS) / Maringá, PR.

Fisiologia- Fisiologia Geral

Palavras-chave: Dapagliflozina, obesidade, diabetes.

Resumo:

A obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem ser programados durante os estágios iniciais da vida e essa programação é, provavelmente, mediada por mudanças epigenéticas. Neste projeto foi utilizado o modelo experimental de redução de ninhada, um modelo de obesidade e resistência à insulina, que permite avaliar os efeitos da Dapagliflozina (DPG) sobre as complicações causadas pela programação metabólica. A DPG é um fármaco hipoglicemiante que atua de forma efetiva no tratamento da DM2. Trata-se de um inibidor dos cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2), localizados nos rins, responsáveis pela receptação da glicose secretada nos túbulos renais. Ao inibir o SGLT2, a DPG promove a redução dos níveis de glicose no sangue. A partir de tais informações, formulamos a hipótese de que a DPG pode atenuar as disfunções metabólicas apresentadas por ratos obesos, induzidos por redução de ninhada. Para isso, foram avaliados parâmetros biométricos e glicêmicos. No entanto, os resultados apontam que a DPG não foi eficaz em reduzir o peso corporal e dos estoques de gorduras, além de elevar a glicemia de jejum do grupo obeso tratado, mostrando que essa droga pode agir de forma dependente do modelo experimental.

Introdução

Diversos fatores estão envolvidos na gênese da obesidade e nas doenças associadas com o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), entre eles, os fatores genéticos, ambientais, sociais e epigenéticos. Estudos sugerem que alterações epigenéticas podem programar o indivíduo nos estágios iniciais da vida à desenvolver o DM2 (JIANG; BRESSLER; BEAUDET, 2004). Estes estudos corroboram com o conceito das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD). Esse conceito define que fatores durante os estágios iniciais da vida podem ter efeitos profundos na predisposição a doenças durante a vida adulta.

O DM2 é uma síndrome cuja etiopatogenia envolve distúrbios na secreção e na ação da insulina, um hormônio secretado pelas células β pancreáticas que é responsável, primeiramente, por regular a produção, a utilização e o armazenamento da glicose. A falta parcial ou absoluta, ou

ainda, a resistência na ação deste hormônio nos tecidos periféricos resulta em graves alterações metabólicas, caracterizando o DM como uma doença de alta morbidade (CHAUDHURY *et al.*, 2017). Estudos apontam que a Dapagliflozina (DPG), fármaco hipoglicemiante, atua de forma efetiva no tratamento da DM. Isto se dá pelo fato de que a DPG atua por meio de inibidores dos cotransportadores de sódio e glicose do tipo 2 (SGLT2), localizados nos rins, responsáveis pela receptação da glicose secretada nos túbulos renais. Ao inibir o SGLT2, a DPG promove a redução dos níveis de glicose no sangue (DUARTE, 2018).

Diante dos benefícios já comprovados do uso da DPG no tratamento do diabetes, este estudo avaliou os efeitos desta droga em um modelo animal de programação metabólica.

Materiais e métodos

Animais: Ratas prenhas da linhagem Wistar foram mantidas em caixas individuais até o nascimento da prole, em seguida, os neonatos foram divididos em 2 grupos experimentais: Ninhada Controle (NC) ($n=3$) e Ninhada Reduzida (NR) ($n=8$). Os animais NC compoem ninhadas de 9 lactantes por mãe, enquanto os animais de NR compoem ninhadas de 3 lactantes por mãe. Ao completarem 90 dias, os grupos foram subdivididos em tratados e controle, formando um total de 4 grupos ($n=15$). O tratamento foi realizado com administração de DPG (0,1mg/kg de peso corporal diluído em água), diariamente, por via oral.

Avaliação dos parâmetros biométricos: Os protocolos experimentais utilizados neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UEM (CEUA 6245030919). Os animais foram eutanasiados com uma superdose anestésica (Tiopental; 150mg/kg de p.c. via intraperitoneal). Após laparotomia as gorduras periepididimal, retroperitoneal e mesentérica foram removidas e mensuradas.

Análise estatística: Os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão (SEM). Os grupos experimentais foram comparados pelo teste two-way ANOVA com pós-teste de Bonferroni. O nível de significância para todas as comparações estatísticas foi de 5%. A análise estatística e a construção dos gráficos foram realizadas usando o programa Prisma® versão 7.0 (GraphPad, San Diego, CA, EUA).

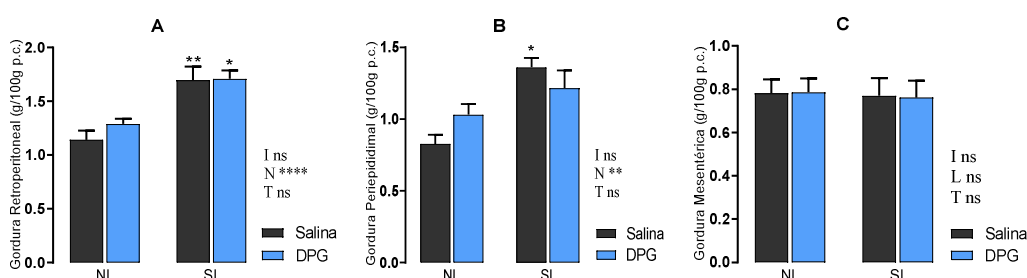
Resultados e Discussão

Efeito da dapagliflozina no peso corporal: Foi observada diferença significativa no peso corporal na comparação entre os grupos SL e NL. O grupo SL-Salina (426,1g) apresentou aumento de 13% comparado a NL-Salina (374,2g), enquanto SL-DPG (438,2g) apresentou aumento de 16,8% comparado a NL-DPG (375g). Tais resultados mostram que a DPG não foi eficaz em reduzir o peso corporal dos animais.

O aumento de peso do grupo SL comparado ao grupo NL pode ser justificado pela escolha do modelo animal utilizado para experimentação. Kennedy, (1957) sugere que animais, nos quais tiveram contato com

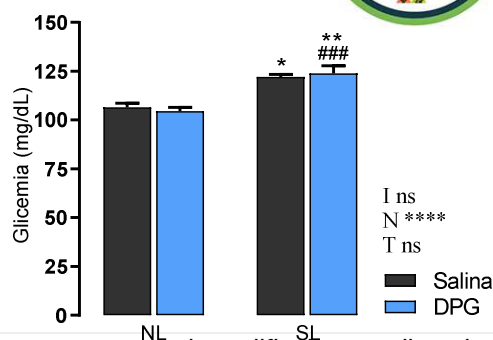
alimento de forma ilimitada, por recorrência da hiperfagia, tendem a desenvolver um determinado nível de obesidade. Esses dados corroboram com a ideia de que a lactação, considerada uma das principais janelas críticas para o desenvolvimento, pode programar a homeostase energética através dos nutrientes e metabólitos maternos, alterando assim sua função futuramente, predispondo estes animais à obesidade. (XAVIER et al., 2019)

Efeito da dapagliflozina nas gorduras: Foi observado aumento significativo na gordura retroperitoneal dos grupos SL comparados aos grupos NL. A gordura periepídimal do grupo SL-Salina foi significativamente maior comparada a NL-Salina, no entanto, não foi observada diferença entre os grupos tratados. Já a gordura mesentérica não apresentou alterações significativas entre os grupos.



Figuras 2. Efeito do tratamento com dapagliflozina no peso das gorduras retroperitoneal (A), periepídimal (B) e mesentérica (C). NL: Ninhada normal, SL: Ninhada reduzida. Os valores representam a média ± epm, ANOVA two-way, n=6 a 9 por grupo (*p<0,05 comparado a NL-Salina, **p<0,01 comparado a NL-DPG).

Efeito da dapagliflozina na glicemia: Os valores da glicemia não demonstraram diferença estatística significativa entre os grupos (Fig. 3). Entretanto, o grupo SL tratado com a DPG apresentou um aumento significativo no nível de glicose no sangue comparado com o grupo SL não tratado, o que contraria os efeitos esperados pelo tratamento do medicamento. Contudo, este resultado corrobora com o estudo realizado por Shaikh, et. al, 2014, que demonstra uma ação conjunta da dapagliflozina na inibição do SGLT2 e da enzima Acetilcolinesterase (AChE). Esse estudo mostrou que a inibição da AChE atua na atividade parassimpática do organismo, levando a redução da pressão arterial e aumentando os níveis glicêmicos, levantando a hipótese de que a DPG pode apresentar efeitos dependentes dos níveis de glicemia (SHAIKH, et al. 2014). Portanto, o resultado do nosso trabalho pode ser explicado pelo modelo usado, uma vez que, o modelo de redução de ninhada apresenta alterações no sistema nervoso autonômico na vida adulta (ALMEIDA, et al. 2013). Desta forma, quando administrada a DPG, pode ter ocorrido um aumento ainda mais significativo da atividade parassimpática, levando a um quadro de resistência à insulina e hiperglicemia.



Figuras 3 Efeito do tratamento com dapagliflozina na glicemia. NL: Ninhada normal, SL: Ninhada reduzida. Os valores representam a média $\pm$ epm, ANOVA two-way, $n=6$ a 9 por grupo (* $p<0,05$ comparado a NL-Salina, ** $p<0,01$ comparado a NL-DPG, ### $p<0,001$ comparado a SL-DPG).

Conclusões

O tratamento com a dapagliflozina não foi eficaz reverter as disfunções metabólicas de animais programados para desenvolver obesidade, indicando que seu efeito depende do estado metabólico do indivíduo.

Agradecimentos

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Universidade Estadual de Maringá (UEM), Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular (DBC).

Referências

- CHAUDHURY, A.; DUVOOR, C.; DENDI, R.; SENA, V.; KRALETI, S.; CHADA, A.; SASAPU, A. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. **Frontiers in Endocrinology**, v. 8, p. 6, 2017.
- DE ALMEIDA DL, Fabrício GS, Trombini AB, et al. Early overfeed-induced obesity leads to brown adipose tissue hypoactivity in rats. **Cell Physiol Biochem**. v. 32, n. 6, p. 1621-1630, 2013
- DICKINSON, P.J.; CARRINGTON, A.L.; FROST, G.S.; BOULTON, A.J.M. Neurovascular disease, antioxidants and glycation in diabetes. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 18, p. 260-271, 2002.
- DUARTE, R.; ARAÚJO, F.; MEDINA, J. L. Perfil Clínico da Dapagliflozina: Um Novo Paradigma no Tratamento da Diabetes Tipo 2. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 13, n. 3, p. 119-132, 2018.
- JIANG, Y. H.; BRESSLER, J.; BEAUDET, A. L. Epigenetics and human disease. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 5, p. 479-510, 2004.
- KENNEDY GC. The development with age of hypothalamic restraint upon the appetite of the rat. **J Endocrinol**, v. 16, p. 9-17, 1957.
- XAVIER JLP ET AL. Litter Size Reduction Induces Metabolic and Histological Adjustments in Dams throughout Lactation with Early Effects on Offspring. **An Acad Bras Cienc**, v. 91, 2019.