

## ADIPOSIDADE CORPORAL, INGESTÃO ALIMENTAR E PERFIL LIPÍDICO DE RATAS OVARIECTOMIZADAS E HIPERTENSAS

Lucas Zandonadi dos Santos (PIC), Maria Eduarda Facci de Castro (PIC), Adeline Beatriz Kist, Paulo Francisco Veiga Bizerra, Fernanda Sayuri Itou da Silva, Rodrigo Polimeni Constantin (Co-Orientador), Eduardo Hideo Gilglioni (Orientador), e-mail: eduardo.hideo.gilglioni@ulb.be

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

**Área: 20800002 – Bioquímica / Subárea: 20803001 – Metabolismo e bioenergética**

**Palavras-chave:** Deficiência estrogênica, perfil lipídico, síndrome metabólica.

**Resumo:** A deficiência estrogênica produz alterações no metabolismo de lipídeos, o que aumenta o risco de incidência da síndrome metabólica e suas comorbidades. A falta do estrogênio também contribui diretamente para o surgimento de hipertensão, uma vez que o estrógeno exerce ações vasodilatadoras e controla elementos do sistema renina-angiotensina. Apesar de a hipertensão ser um fator de risco frequentemente associado ao período pós-menopausal, seu potencial em acentuar as modificações metabólicas decorrentes da falta de estrogênio não é completamente conhecido. Este trabalho avaliou os efeitos da deficiência estrogênica e da hipertensão sobre o ganho de peso, adiposidade corporal e níveis séricos de colesterol total e triacilglicerol, e glicerol em ratas ovariectomizadas e com hipertensão renovascular. Os resultados revelaram que a ovariectomia leva a aumento do ganho de peso e da adiposidade corporal enquanto que a associação da ovariectomia com a hipertensão não provocou mudanças nesses parâmetros afetados pela falta do estrogênio.

### Introdução

O período após a menopausa é marcado por alterações no metabolismo energético e em diversas outras funções fisiológicas que aumentam o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica. Considerada como um importante componente dessa síndrome, a hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco associados à menopausa (MAAS & FRANKE, 2009) que muitas vezes está secundariamente relacionada à deficiência estrogênica, através de mecanismos envolvendo obesidade, resistência à insulina (CARR, 2003), dislipidemias e hiperatividade simpática.

O estradiol controla também diretamente componentes do sistema renina-angiotensina, promovendo diminuição na expressão do receptor da angiotensina II nos vasos e rins (COYLEWRIGHT et al., 2008) e redução da

atividade da enzima conversora da angiotensina I (DUBEY et al., 2002) de modo que sua falta favorece o aumento da pressão arterial média.

O modelo experimental de ratas ovariectomizadas, no qual a remoção dos ovários simula a falência ovariana em mulheres é muito valioso para estudos sobre alterações metabólicas relacionadas ao período pós-menopausal. Neste trabalho o modelo de ratas ovariectomizadas foi associado com o modelo de hipertensão renovascular e foi utilizado para avaliar possíveis alterações em parâmetros biométricos e metabólicos causados por essas condições fisiopatológicas. Desse modo, este trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da deficiência de estrogênio, associada ou não à hipertensão, sobre parâmetros de relacionados ao peso e composição corporal.

### **Materiais e métodos**

Neste projeto foram utilizadas ratas Wistar com 60 dias de idade provenientes do Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá. Todos os procedimentos envolvendo o uso de animais foram aprovados pelo Comitê de Conduta Ética no Uso de Animais em Experimentação da Universidade Estadual de Maringá (CEUA 1335211019).

Para os procedimentos cirúrgicos os animais foram anestesiados, os ovários foram removidos para causar a deficiência estrogênica e a hipertensão foi induzida pela inserção de um clipe de prata constringindo artéria renal esquerda. Seguindo o modelo de Goldblatt (1934), chamado 2K1C (2 kidneys, 1 clip). A sham-cirurgia para a ovariectomia não inclui a remoção dos ovários e para a hipertensão não inclui a clipagem da artéria. De acordo com o procedimento cirúrgico as ratas foram divididas nos grupos controle (sham-operadas para ovariectomia e hipertensão), OVX (ovariectomizadas e sham-operadas apenas para hipertensão), 2K1C (hipertensas e sham-operadas para a ovariectomia) e OVX+2K1C (ovariectomizadas e hipertensas). O peso dos animais foi medido semanalmente, enquanto a ingestão alimentar em dias intercalados. Após 6 ou 16 semanas dos procedimentos cirúrgicos os animais foram pesados e submetidos à eutanásia. Os depósitos de gorduras gonadal, mesentérica, inguinal e retroperitoneal foram retirados e pesados e o sangue foi coletado para obtenção do soro. Para medida de colesterol total, triacilglicerol e glicerol livre no soro foram utilizados kits comerciais. As análises estatísticas foram feitas utilizando test t de Student, usando o programa GraphPad Prisma 3.0. Valores de  $p < 0,05$  foram adotados como critério de significância.

### **Resultados e Discussão**

Os resultados deste trabalho mostraram que ratas ovariectomizadas e hipertensas apresentam alterações na ingestão alimentar, no peso corporal e adiposidade corporal. As ratas com 6 semanas apresentaram aumento significativo nos grupos OVX e OVX+2K1C em comparação com o grupo SHAM, também no grupo OVX+2K1C em comparação com o grupo 2K1C. Porém com 16 semanas, esse aumento foi significativo somente no grupo

OVX em comparação com o grupo 2K1C. O percentual do ganho de peso foi maior nos grupos OVX e OVX+2K1C em ambos os tempos de experimento (6 e 16 semanas). Esse maior ganho de peso foi associado com maior ingestão alimentar. A análise do percentual do ganho de peso total revelou que com 6 semanas do procedimento cirúrgico houve aumento significativo no grupo OVX+2K1C em relação aos grupos SHAM e 2K1C, bem como no grupo OVX em comparação ao grupo 2K1C.

Apenas as ratas do grupo de 16 semanas, apresentaram aumentos significativos no peso da adiposidade corporal. O grupo OVX apresentou maior quantidade de gorduras totais em comparação com os grupos SHAM e 2K1C e também o grupo OVX+2K1C apresentou mais gorduras totais em comparação com o grupo 2K1C.

Embora diferenças no conteúdo total de gorduras tenham sido detectadas apenas após 16 semanas, a análise individual dos depósitos de tecido adiposo apresentou diferenças após 6 e 16 semanas. O peso da gordura inguinal aumentou significativamente no grupo OVX em comparação com os grupos SHAM e 2K1C e no grupo OVX+2K1C em comparação com SHAM após 6 e também após 16 semanas. O grupo OVX+2K1C apresentou aumento significativo na gordura inguinal em comparação com o grupo 2K1C apenas após 16 semanas dos procedimentos cirúrgicos. Já a gordura gonadal aumentou significativamente após 16 semanas com o grupo OVX apresentando maior peso de gordura gonadal em comparação com o grupo SHAM e o grupo OVX+2K1C teve maior peso de gordural gonadal em comparação com o grupo 2K1C. A gordura mesentérica também aumentou significativamente após 16 semanas. O peso da gordura mesentérica foi maior no grupo OVX em comparação com os grupos SHAM e 2K1C e também maior no grupo OVX+2K1C em comparação com o grupo 2K1C. O peso de gorduras retroperitoneal e o peso da gordura marrom apresentaram diferenças significativas após 6 e também após 16 semanas dos procedimentos cirúrgicos. A gordura retroperitoneal foi maior no grupo OVX em comparação com os grupos SHAM e 2K1C, e também foi maior no grupo OVX+2K1C em comparação com o grupo 2K1C após 6 semanas e 16 semanas. Já o peso da gordura marrom após 6 semanas, apresentou aumento significativo no grupo OVX+2K1C em comparação com o grupo OVX e após 16 semanas o grupo OVX apresentou maior peso de gordura marrom em comparação com os grupos SHAM e 2K1C.

As análises plasmáticas revelaram que os níveis de glicerol nos grupos 2K1C e OVX+2K1C foram significativamente maiores em comparação com o grupo OVX após 6 semanas. Os níveis de colesterol com 6 semanas apresentaram aumento significativos nos grupos OVX+2K1C, 2K1C e OVX em comparação com o grupo SHAM. Entretanto com 16 semanas os níveis de colesterol apresentaram-se elevados apenas no grupo OVX em comparação com o grupo SHAM. Não foram encontradas diferenças significantivas nos níveis de triglicerídeos em nenhum dos grupos avaliados.

O aumento no peso corporal e na adiposidade de ratas com deficiência de estrogênio encontrados nos resultados deste trabalho estão de acordo com outros trabalhos previamente publicados utilizando o mesmo

modelo experimental também foram descritos anteriormente por diversos autores, em diferentes períodos experimentais (SHARMA et al., 2017; GILGLIONI et al., 2013; CAMPOS-SHIMADA et al., 2019; HERMOSO et al., 2016). Ratas ovariectomizadas são amplamente utilizadas como modelo experimental para o estudo dos mecanismos e de possíveis tratamentos para prevenir ou reverter as consequências da deficiência estrogênica e são a base para o desenvolvimento de estratégias para melhorar a qualidade de vida da população de mulheres que passam cada vez mais longos períodos de sua vida na fase do climatério. Contudo, muitos detalhes sobre as modificações fisiológicas e patológicas causadas pela deficiência de estrogênio ainda não são completamente compreendidos, especialmente quando associados a outras complicações como a hipertensão.

### Conclusões

A deficiência de estrogênio em ratas causadas pela ovariectomia associada a hipertensão arterial provoca mudanças na ingestão alimentar, no peso e na composição corporal. Algumas dessas alterações são comumente descritas em mulheres após a menopausa e os resultados deste estudo poderão contribuir para melhor entendimento das alterações fisiopatológicas associadas ao climatério.

### Referências

1. Campos-Shimada, L. B., Gilglioni, E. H., Hermoso, D. A. M., Julia, A., dos Reis Buzzo, R. F. G., Martins-Maciel, E. R., ... & Salgueiro-Pagadigorria, C. L. Tibolone Reverses NAFLD in Ovariectomised Rats by Reducing Adiposity and Insulin Resistance. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 7:148-164, 2019.
2. Carr, M. C. The emerge of the metabolic syndrome with menopause. **J Clin Endocrinol Metab**, 88:2404-2411, 2003.
3. Coylewright, M.; Reckelhoff, J. F.; Ouyang, P. Menopause and hypertension. An age-old debate. **Hypertension**. 51:952-959; 2008.
4. Dubey, R. K.; Oparil, S.; Imthurn, B.; Jackson, E. K. Sex hormones and hypertension. **Cardiovasc. Res.** 53:688-708; 2002.
5. Gilglioni, E. H., Campos, L. B., Oliveira, M. C., Garcia, R. F., Ambiel, C. R., Buzzo, A. J. D. R., ... & Salgueiro-Pagadigorria, C. L. Beneficial effects of tibolone on blood pressure and liver redox status in ovariectomized rats with renovascular hypertension. **Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences**, 68:510-520, 2013.
6. Goldblatt, H.; Lynch, J.; Hanzal, R. F.; Summerville, W. W. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. **J. Exp. Med.** 59: 347; 1934.
7. Hermoso, D. A. M., Shimada, L. B. C., Gilglioni, E. H., Constantin, J., Mito, M. S., Hermoso, A. P. M., ... & Iwamoto, E. L. I. Melatonin protects

- female rats against steatosis and liver oxidative stress induced by oestrogen deficiency. **Life sciences**, 157:178-186, 2016.
8. Sharma, R., Sharma, N.K., and Thungapathra, M. Resveratrol regulates body weight in healthy and ovariectomized rats. **Nutrition & Metabolism**, 2017.