

EFEITOS DO TRATAMENTO COM METFORMINA NA VIDA ADULTA EM PARÂMETROS BIOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS DE CAMUNDONGOS MACHOS

Anna Carolina Huppes de Souza (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Paulo Cesar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: ra116887@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas
Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular / Maringá, PR.

Ciências Biológicas - Fisiologia Geral

Palavras-chave: metformina, camundongos, metabolismo lipídico.

Resumo:

A metformina é um fármaco utilizado para o tratamento de resistência à insulina, diabetes e disfunções metabólicas. Recentemente, iniciou-se a investigação do papel da metformina na prevenção de doenças na vida adulta. Hipotetizamos que o tratamento com metformina pode conferir benefícios em relação ao peso corporal, consumo alimentar e parâmetros metabólicos aos animais. O estudo foi dividido em 2 grupos: Controle (n= 8 ninhadas) e Met (n= 2 ninhadas), com aprovação ética nº 8137280920 (CEUA/UEM). Dos 119 a 182 dias de vida foi realizado o tratamento com 0,06 mg/ml de metformina diluída em água. Observamos que o peso corporal, consumo relativo, os estoques de gordura e a glicemia não sofreram alterações com o tratamento, assim como a avaliação da tolerância à glicose. No entanto, colesterol total e triglicerídeos apresentam-se reduzidos no grupo Met. Concluímos que a metformina administrada na vida adulta melhora o perfil lipídico de camundongos balb/c machos sem alterar parâmetros biométricos.

Introdução

A metformina é um fármaco amplamente utilizado no tratamento do diabetes tipo 2 devido ao seu potencial inibidor de gliconeogênese, bem como, sua capacidade de melhorar a sensibilidade à insulina e a intolerância a glicose em organismos com disfunções metabólicas (LI et al, 1999). Derivada de uma planta com o nome científico *Galega officinalis*, é considerado um fármaco com ampla atuação por meio da via de ativação da AMPK que modula a homeostase energética celular (HARDIE et al, 2012; SANCHEZ-RANGEL, INZUCCHI et al, 2017).

Estudos recentes têm demonstrado que o mecanismo de ação vai além do metabolismo da glicose, pois a metformina também é capaz de melhorar o peso corporal, a ingestão de alimentos e os parâmetros do metabolismo lipídico. Além disso, apresenta efeitos positivos para tratamento de doenças como a Síndrome do ovário policístico (SOP), doença do fígado não-alcoólico (NAFLD), câncer, doenças

cardiovasculares, obesidade e doenças renais, bem como é capaz de melhorar parâmetros inflamatórios (LV, GUO, 2020).

No entanto, pouco se sabe sobre o possível efeito protetor da metformina como meio preventivo ao desenvolvimento de doenças que acometem principalmente a vida adulta, ou até mesmo seu uso como um complemento da saúde em organismos saudáveis. Desta forma, levantamos a hipótese de que a administração de metformina em animais saudáveis também poderia trazer resultados positivos para o metabolismo.

Materiais e Métodos

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética no uso de animais da Universidade Estadual de Maringá nº 8137280920. As matrizes passaram pelo processo de adaptação, vermifugação e posterior cruzamento na proporção de 2 fêmeas para 1 macho. Ao constatar prenhes pelo aumento consecutivo de peso, as mesmas foram separadas. Ao nascer, as ninhadas de camundongos Balb/c foram padronizadas para 6 filhotes por mãe, preferencialmente machos, foi ofertada uma dieta padrão, Nuvital® (Curitiba / PR, Brasil). Ao final dos 21 dias de lactação foi feito o desmame e os animais passaram a ter registro do consumo alimentar e do peso corporal semanalmente. Aos 119 dias, os animais foram divididos em dois grupos experimentais: controles que receberam água e o grupo metformina que recebeu uma dose de 0.06 mg/ml via água de beber durante 60 dias. Aos 182 dias de vida foi realizado o Teste de Tolerância a Glicose oral (OGTT), em que é coletado sangue da veia caudal, para mensuração da glicemia via glicômetro no tempo 0', posteriormente é administrada glicose (1g/Kg de peso corporal) e a glicemia é verificada nos tempos 15, 30, 45, 60 e 120 min após a administração via gavagem. Após recuperação do animal, foi feita a eutanásia e pesagem dos estoques de gorduras mesentérica, retroperitoneal e periepididimal. Além disso, sangue total foi coletado, centrifugado e utilizado na análise bioquímica de colesterol e triglicerídeos utilizando o Kit Gold Analisa® e análise em leitora de microplaca. Os dados foram apresentados como média \pm erro padrão da média e foram analisados por meio do Teste t de Student, sendo considerados significativos os valores de $P<0.05$.

Resultados e Discussão

A evolução do peso corporal e do consumo alimentar relativo durante o tratamento não apresentaram diferença estatística entre o grupo tratado e controle como demonstram as Figuras 1 e 2, respectivamente.

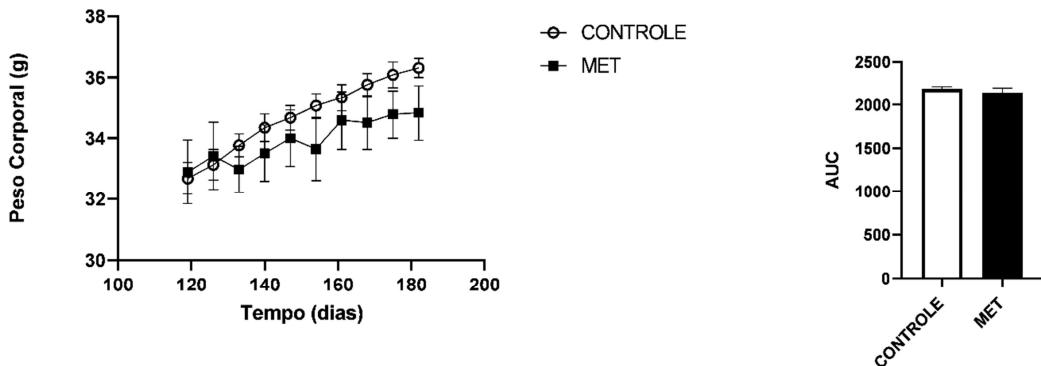


Figura 1 –Peso corporal (g) e área sob a curva (AUC) do peso corporal durante o tratamento dos animais.

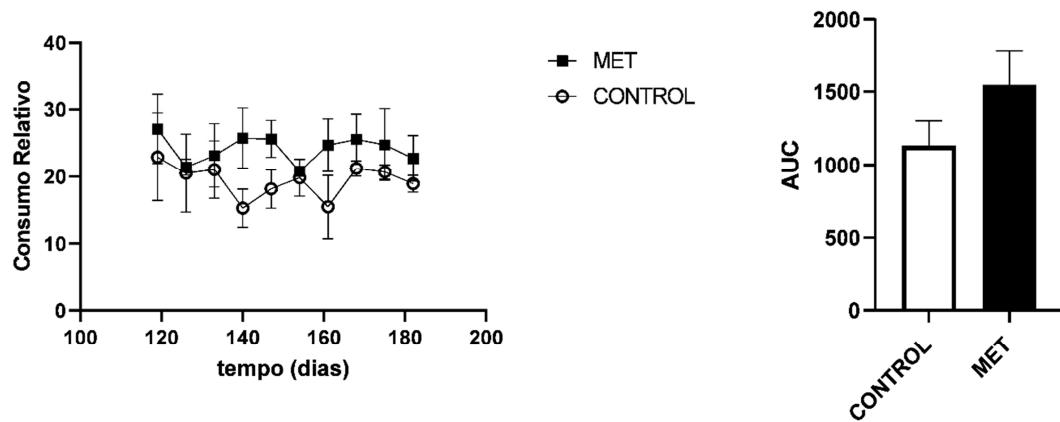


Figura 2 –Consumo alimentar relativo (g/100g PC) e área sob a curva (AUC) durante o tratamento dos animais.

O peso final dos animais, bem como dos estoques de gordura mesentérica, retroperitoneal e periepididimal (g/100gPC) não demonstraram diferença aos 182 dias. Sobre os parâmetros bioquímicos, observamos que houve uma redução do colesterol total e dos triglicerídeos, entretanto, não houve alteração na glicemia em jejum (Tabela 1).

Tabela 1 – Parâmetros biométricos e dados bioquímicas

Parâmetros (mg/dl)	CONTROLE	MET
Peso final	$36,32 \pm 0,89$	$34,83 \pm 2,22$
Gordura retroperitoneal	$0,23 \pm 0,17$	$0,09 \pm 0,04$
Gordura mesentérica	$0,53 \pm 0,32$	$0,27 \pm 0,06$
Gordura periepididimal	$0,45 \pm 0,28$	$0,39 \pm 0,15$
Colesterol total	$82,76 \pm 12,76$	$52,96 \pm 13,82^{**}$
Glicemia	$86,25 \pm 11,35$	$110,5 \pm 14,85$
Triglicerídeos	$59,47 \pm 25,74$	$25,00 \pm 4,77^{*}$

Tabela 1 –Peso final (g) e parâmetros bioquímicos. *P<0.05 **P<0.005.

Na figura 3, observamos o gráfico do OGTT, o qual não apresentou diferença entre os grupos na área sobre a curva calculada.

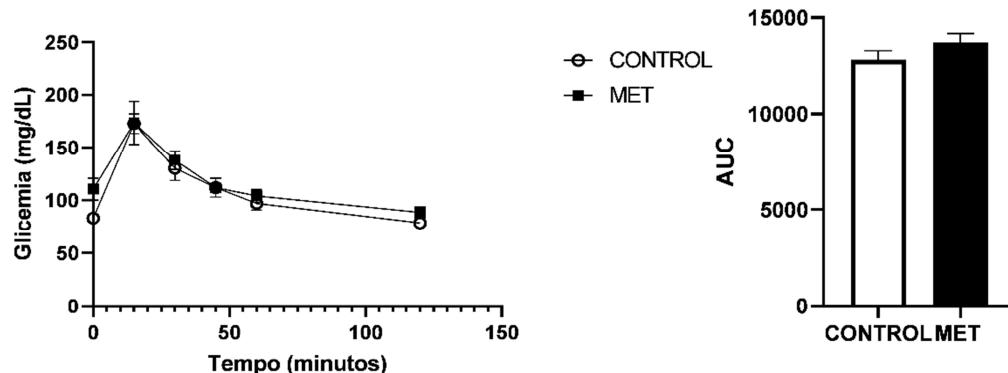


Figura 3 – Curva de sobrecarga de glicose no teste de tolerância a glicose via oral e área sob a curva (AUC).

Conclusões

Desse modo, concluímos que o tratamento com metformina em fase mais tardia de vida é capaz de melhorar o perfil lipídico de camundongos balb/c machos adultos sem alterar parâmetros biométricos como peso corporal, estoques de gorduras e consumo alimentar.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Biologia Celular da Secreção - LBCS e às agências de fomento CNPq-FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA-UEM.

Referências

- Hardie, D., Ross, F. & Hawley, S. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* **13**, 251–262 (2012).
- LI, C. L. et al. Effect of metformin on patients with impaired glucose tolerance. **Diabetic medicine**, v. 16, n. 6, p. 477-481, 1999.
- LV, Ziquan; GUO, Yajie. Metformin and its benefits for various diseases. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 191, 2020.
- Sanchez-Rangel, E., Inzucchi, S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia* **60**, 1586–1593 (2017).