EFEITO DA INSULINA ORAL NA HIPERPLASIA E HIPERTROFIA DA GORDURA RETROPERITONEAL EM RATOS

Ricardo Rodrigues (FA), Leandro Cavalcanti Lipinski (Orientador), e-mail: leandrolipinski@yahoo.com.br.

Universidade Estadual de Ponta Grossa / DEMED

Área: Medicina. Sub-área: Cirurgia Experimental.

Palavras-chave: insulina oral, gordura visceral, intestino delgado.

Resumo

Hoje sabemos que a fisiopatologia do Diabetes envolve no mínimo oito aspectos, entre eles resistência à insulina onde a obesidade está diretamente envolvida. O uso de insulina oral vem sendo estudado por seu potencial na reversão da hipertrofia intestinal característica de pacientes diabéticos e obesos. O presente estudo, avaliou a influência da insulina oral na hipertrofia e hiperplasia em adipócitos viscerais de ratos Wistar, tratados com dieta rica em gordura e dieta padrão. Foram divididos 48 ratos em quatro grupos de animais, onde dois grupos foram tratados com ração rica em gordura e dois grupos com dieta padrão; um grupo de cada tipo de ração recebeu todos os dias 20 Unidades de insulina oral durante 60 dias. Houve influência positiva da insulina oral no peso dos animais, nos pesos das gorduras e na redução da hipertrofia dos adipócitos, possivelmente por alterações na microbiota e camada de muco do epitélio intestinal, propiciando um maior efeito incretínico; porém não houve influência nos parâmetros bioquímicos analisados. Diante disso, podemos concluir que a insulina oral tem efeito positivo na prevenção da resistência a insulina quando associada a dietas ricas em gordura.

Introdução

O diabetes mellitus é uma doença metabólica e multifatorial caracterizada por uma alteração na homeostase da glicose sanguínea, em decorrência de uma produção deficiente de insulina, em sua ação ou em ambas as condições (SBD, 2017).

A obesidade é um dos fatores de risco mais ligados à resistência periférica a insulina; principalmente o tecido adiposo visceral (incluindo omento e mesentério) servindo não apenas como local de armazenamento de gordura, mas também como um órgão endócrino, secretando vários hormônios como as adipocinas, leptinas e várias citocinas inflamatórias (HUNG et al., 2014).

A perda de peso melhora os fatores envolvidos na gênese do diabetes, sendo considerada a terapia primária para pacientes obesos que possuem diabetes. Porém, nem sempre a perda de peso é alcançada de maneira satisfatória, sendo necessária a cirurgia bariátrica, com resultados favoráveis na redução do peso e no próprio tratamento do diabetes. A entrega mais rápida de alimentos não digeridos ao intestino delgado leva a um rápido aumento nos níveis circulatórios das incretinas, que por sua vez estimularam a liberação de insulina e melhoram o funcionamento das células beta (ABBASI, 2017).

Muitos modelos para o tratamento do diabetes já foram estabelecidos, entre eles o uso de insulina através da via subcutânea, o que gera dor, trauma e sofrimento ao paciente. Inicialmente o uso da insulina oral foi testada com resultados ruins no quesito reduzir a hiperglicemia (WONG et al., 2016). Devido a sua destruição pelo ácido estomacal e enzimas pancreáticas essa alternativa acabou sendo descartada. Contudo, Sukhotnik (2011) relatou que o uso da insulina oral induziu alterações na morfologia intestinal e em seu metabolismo.

Material e Métodos

Este subprojeto foi realizado com material já coletado no projeto de pesquisa "Papel do epitélio intestinal na evolução da DM2", processo CEUA 040/2017.
Foram utilizadas a gorduras 48 animais divididos em 4 grupos:

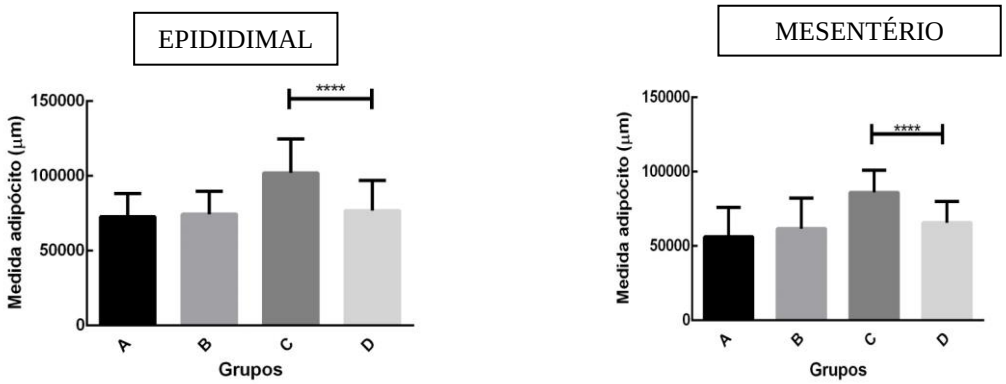
- A (n=12) animais que foram alimentados com ração convencional por 60 dias e não receberam insulina oral;
- B n=12) animais que foram alimentados com ração convecional por 60 dias e receberam insulina oral 20 UI por 60 dias;
- C (n=12) animais que foram alimentados com ração hiperglicídica e hiperlipídica por 60 dias e não receberam insulina oral;
- D (n=12) animais que foram alimentados com ração hiperglicídica e hiperlipídica por 60 dias e receberam insulina oral 20 UI por 60 dias;

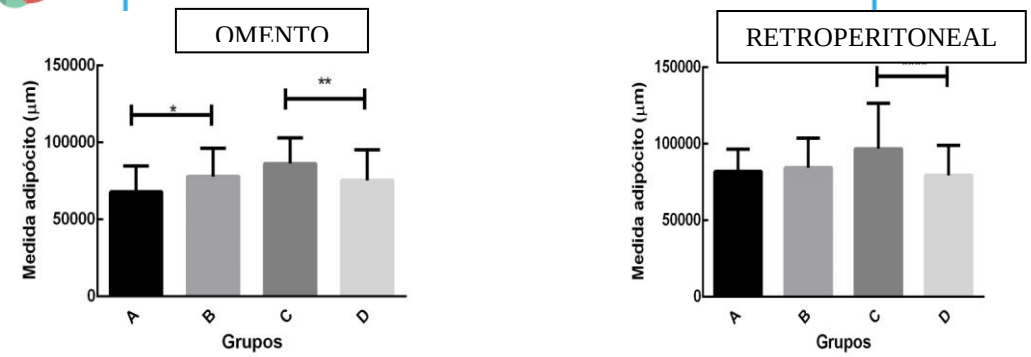
As gorduras foram fixadas em solução de formalina a 10% e foram coradas com a técnica de Hematoxilina e Eosina. As lâminas foram fotografadas e as imagens foram analisadas utilizando o programa Image J que calcula a área do adipócito (hipertrofia) e para a hiperplasia foi contado o número de adipócitos por campo.
A análise estatística foi realizada com a análise da variância com pós teste de tukey.

Resultados e Discussão

Após 60 dias de experimento, pode-se observar que a relação entre o grupo C que recebia a DRG com o grupo D que recebia a DRG e insulina oral teve significância ($p<0,005$) em todas gorduras analisadas. Na gordura Omental houve significância também entre o grupo A que recebia dieta padrão com o grupo B que recebia a dieta padrão e insulina oral.

Figura 1. Média das áreas dos adipócitos, comparação entre os grupos.

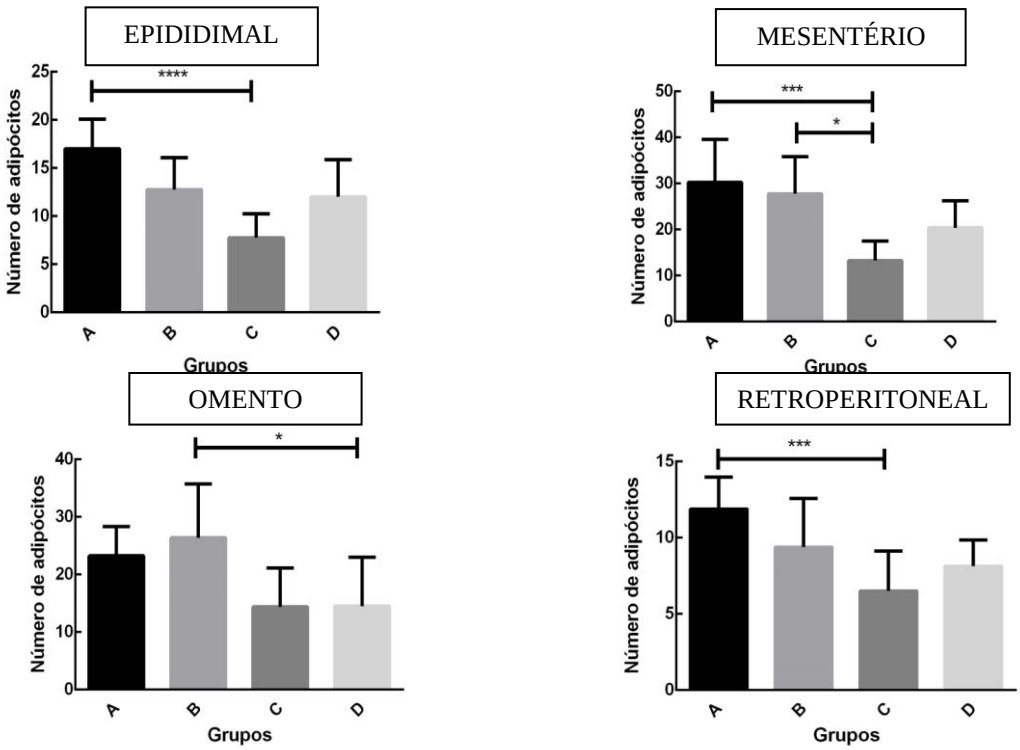




Média das áreas dos adipócitos em µm². As linhas representam as médias ± desvio padrão. Test *t*
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001

Na figura 2, é possível verificar que houve diferença significante entre os grupos A, que recebia a dieta padrão e o grupo D que recebia a DRG, nas gorduras mesentéricas, epididimais e retroperitoneais. Na gordura Omental a diferença foi entre os grupos B que recebia a dieta padrão e insulina oral com o grupo D que recebia a DRG e insulina oral.

Figura 2. Média da quantidade de adipócitos, comparação entre os grupos.



Média das quantidade de adipócitos. As linhas representam as médias ± desvio padrão. Test *t*
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; ****p<0,0001

Com o aumento na ingesta e absorção de lipídeos pelos grupos que recebiam a DRG, podemos perceber que houve um aumento geral no diâmetro dos adipócitos, com significante redução do mesmo quando comparamos com os ratos que também receberam a mesma dieta associada com insulina oral. Em um estudo realizado por Higa et. Al. (2014) com camundongos que recebiam duas dietas diferentes, sendo uma rica em gordura, demonstrou que houve hipertrofia dos adipócitos e aumento

das gorduras nos grupos que receberam a DRG em comparação com os demais grupos.

Para conseguir acomodar o maior armazenamento de lipídeos e a força anabólica pela hiperinsulinemia, o aumento no diâmetro e no número de adipócitos se faz inevitável; porém esta expansão atinge um limite em que a pressão anabólica já não pode ser acomodada, por restrição do espaço, criando um estresse que propicia o estado inflamatório característico da obesidade. Salviano (2017) em seu estudo mostrou alterações morfológicas e intensa marcação de TNF-α nos adipócitos de ratos Wistar, demonstrando que a resposta inflamatória é consequência do aumento do tamanho do adipócito. Pessoas obesas com poucos adipócitos grandes são mais intolerantes à glicose e hiperinsulinêmicos do que aqueles com o mesmo grau de obesidade e adipócitos pequenos, porém em maior número.

Conclusão/ões

Com base nos resultados obtidos conclui-se que a insulina oral, apesar de desnaturada, exerce efeitos positivos na redução do peso e hipertrofia de adipócitos quando associada com dieta hipercalórica, podendo ter um papel de prevenção de síndrome metabólica e DM2.

Agradecimentos

A Fundação Araucária, pela bolsa concedida para a realização deste projeto.
Ao Professor Leandro Lipinski, pela amizade, colaboração e conhecimento que auxiliaram na concretização deste estudo.

Referências

ABASSI, J. Unveiling the “magic” of diabetes remission afterweight-loss surgery. **Jama**, v. 317, n. 6, p. 571-574, 2017.

HIGA, T. S. et al. Comparison between cafeteria and high-fat diets in the induction of metabolic dysfunction in mice. **International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology**, v. 6, n. 1, p. 47, mar., 2014.

HUNG, C. S. et al. Measurement of Visceral Fat: Should We Include Retroperitoneal Fat? **Plos One**, v. 9, p. 1-8, 2014.

SALVIANO, Bianca Damásio Pereira Dantas. Análise morfológica e detecção de tnf-α em tecido adiposo visceral de ratos *wistar* com obesidade induzida por dieta. 2017. 35f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2017.

SUKHOTNIK, L. et al. Effect of oral insulin on diabetes-induced intestinal mucosal growth in rats. **Digestive Diseases and Science**, v. 56, p. 2566-2574, 2011.

WONG, C. Y.; MARTINEZ, J.; DASS, C. R. Oral delivery of insulin for treatment of diabetes: status quo, challenges and opportunities. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, p. 1093-1108, 2016