



11ª Jornada Científica e Tecnológica do IFSULDEMINAS & 8º Simpósio de Pós-Graduação

VINHO MERLOT PREVINE DISLIPIDEMIA E RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM CAMUNDONGOS DISLIPIDÊMICOS ALIMENTADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA

Jander A. dos ANJOS¹; Letícia A. H. da SILVA²; Jessana D. SARQUES¹; Andréia B. I. SARMENTO¹; Dalila R. PEREIRA¹; Everton A. da COSTA¹; Rayssa COSTA¹; Elaine V. GENEROSO¹; Juliana M. da SILVA¹; Henrique L. ARAÚJO¹; Rafael P. MARINHO²; José A. D. GARCIA^{1,2}

RESUMO

A dislipidemia é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e resistência insulínica. O resveratrol presente nas uvas tem sido estudado como um possível mediador de proteção cardiovascular. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do Vinho Merlot na dislipidemia e resistência insulínica de camundongos LDLr^{-/-}. Quatro grupos de camundongos LDLr^{-/-} receberam diferentes dietas durante 60 dias. Camundongos que receberam dietas hiperlipídicas associadas ao vinho quando comparados aos animais que receberam apenas dieta hiperlipídica, obtiveram um resultado positivo, prevenindo aumento de triglicérides, do índice de Homa, a elevação do colesterol total e da proteína C reativa. Camundongos que receberam dieta padrão associado ao vinho, apresentaram diminuição nos níveis de colesterol total quando comparado aos que receberam somente a dieta padrão. Em conclusão, o vinho merlot apresentou efeitos antidislipidêmicos tanto na dislipidemia genética quanto na dislipidemia genética associada a alimentar, prevenindo a resistência insulínica desencadeada pela dislipidemia.

Palavras-chave: alimentos funcionais; resveratrol; doenças cardiovasculares; insulina; colesterol.

1. INTRODUÇÃO

A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-c) (hipercolesterolemia isolada), de triglicérides (TG) (hipertrigliceridemia isolada), aumento de ambos (hipercolesterolemia associada a hipertrigliceridemia) e a redução dos níveis plasmáticos de colesterol de alta densidade (HDL-c) caracterizam o quadro clínico chamado de dislipidemia, e é considerado fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (HOSVSEPIAN et al., 2015) e resistência insulínica (SARTO et al., 2018).

Estudo indicou o uso de alimentos funcionais como terapêutica para pacientes dislipidêmicos (BRAGA e BARLETA, 2017). Os principais compostos ativos referenciados são carotenoides, ômega 3 e polifenóis, como as isoflavonas e flavonoides. O resveratrol, flavonoide presente nas uvas, tem sido estudado como um mediador de proteção cardiovascular independente de álcool. Os mecanismos dessa proteção seriam a inibição da oxidação das lipoproteínas, da agregação plaquetária, da síntese de ecosanóides pró-aterogênicos, da proliferação celular e além disso, vasorelaxamento e supressão da indução de fator tecidual pró coagulante (TURNER et al., 1999).

1. Programa de Mestrado Profissional em Ciência e Tecnologia de Alimentos - IFSULDEMINAS – Campus Machado. E-mail: mestradoalimentosif2019@gmail.com

2. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS). E-mail: jose.garcia@ifsuldeminas.edu.br

Tratamentos alternativos no controle da dislipidemia tem sido amplamente divulgados e o resveratrol da uva tem sido implicado em muitos estudos como um mediador da proteção cardiovascular e antidislipidêmico. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito do vinho Merlot na prevenção da dislipidemia e da resistência insulínica em camundongos dislipidêmicos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Protocolo animal

Os experimentos foram realizados no laboratório de farmacologia e cirurgia experimental da UNIFENAS (Alfenas, MG, Brasil) em associação com o laboratório de fisiologia animal e reprodução do IFSULDEMINAS Campus Machado. Utilizou-se camundongos homozigotos para a ausência do gene do receptor de LDL (LDLr^{-/-}) gerados no background C57BL6, machos com três meses de idade, pesando 22 ± 3 g, animais provenientes do biotério da Universidade José do Rosário Vellano, com controle de temperatura e ciclo claro/escuro (12h). Os camundongos foram divididos em 4 grupos experimentais: Grupo S (n = 10), camundongos LDLr^{-/-} que receberam ração padrão para roedores durante 60 dias; Grupo SV (n = 10), camundongos LDLr^{-/-} que receberam ração padrão para roedores e tratados com 0,2mL de vinho tinto Merlot (*Vitis vinífera* L.) via oral durante 60 dias; Grupo HL (n = 10), camundongos LDLr^{-/-} que receberam ração hiperlipídica com 20% de gordura total, 1,25% de colesterol e 0,5 % de ácido cólico durante 60 dias; Grupo HL V (n = 10), camundongos LDLr^{-/-} que receberam ração hiperlipídica com 20% de gordura total, 1,25% de colesterol, 0,5 % de ácido cólico e tratados com 0,2mL de vinho tinto Merlot (*Vitis vinífera* L.), via oral, durante 60 dias. Todos os animais receberam água e ração *ad libitum* neste período.

Após 60 dias de experimento, os camundongos permaneceram em jejum de 8 horas e em seguida foram anestesiados por via intraperitoneal (ip) utilizando-se Xilazina/Ketamina (Bayer AS e Parke-Davis® na concentração de 6/40 mg/Kg, respectivamente). O sangue foi coletado por punção do plexo venoso retro orbital, para análise sérica dos triglicérides, do colesterol total e suas frações (HDL e VLDL), da proteína C reativa, glicose e insulina, realizadas no laboratório H. Pardini (Belo Horizonte, MG, Brasil) . O protocolo experimental CEUA/UNIFENAS com parecer N° 35A/2015.

2.2 Análises séricas

Foi obtido o soro por centrifugação do sangue dos animais (1200 g, 4°C, 10 min). Triglicérides, colesterol total e HDLc foram mensurados por métodos enzimáticos colorimétricos. O nível de proteína C-reativa (PCR) foi determinado por turbidimetria e fotometria (Humastar 300, Human Diagnostics, Alemanha). A glicose foi mensurada pelo método enzimático colorimétrico. A insulina foi determinada utilizando o kit ELISA comercial específico (DAKO Ltda., UK). O índice

de Homa (Homa-ir) foi calculado pela fórmula: {Homa-ir = [insulinemia rápida (mU / L) × glicemia rápida (mmol / L)] / 22,5} para determinar a resistência à insulina.

2.3 Análises estatísticas

Os dados foram expressos em média ± erro padrão da média. A análise da variância (ANOVA) foi seguida por teste Tukey para comparar a média entre os diferentes grupos. A diferença foi considerada significativa para $p < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Estudos demonstraram que camundongos LDLR-/- alimentados com dieta hiperlipídica desenvolveram dislipidemia mista severa seguida de redução dos níveis séricos de HDL-c e hipertrofia ventricular esquerda (SARTO et al., 2018; GARCIA et al., 2011; TERRA et al., 2013; SILVA et al., 2015). Além disso, apresentaram peroxidação lipídica e oxidação de proteínas associada a resistência insulínica com hiperinsulinemia (SARTO et al., 2018; GARCIA et al., 2011) e aumento nos níveis séricos de PCR (SARTO et al., 2018). No presente estudo observou-se que Vinho Merlot preveniu parcialmente a hipercolesterolemia, a hipertrigliceridemia, a redução dos níveis séricos de HDL, a resistência insulínica sem alterar a concentração sérica da glicose e o aumento dos níveis de PCR nos camundongos LDLR-/- alimentados com dieta hiperlipídica do grupo HL, quando comparados com o grupo HL (Tabela 1).

A dislipidemia é um determinante do estresse oxidativo (SARTO et al., 2018) e por consequência, ocorre a diminuição dos níveis HDL-c (DORNAS et al., 2009) por aumento da remoção hepática do HDL-c oxidado. Assim, o estresse oxidativo gerado pela dislipidemia nos camundongos do grupo HL pode ter oxidado os receptores da insulina, gerando a resistência insulínica, determinada pelo o aumento do HOMA ir.

Tabela 1- Concentração sérica de triglicérides (TG), colesterol total (CT), HDL colesterol (HDLc), proteína C reativa (PCR), glicose, insulina e Índice de HOMA (Homa-ir).

Grupos	S	SV	HL	HLV
N	7	9	6	8
TG (mg/dL)	165±10 ^c	146±12 ^c	297±24 ^a	206±9 ^b
CT (mg/dL)	263±8 ^b	163±15 ^c	870±15 ^a	403±21 ^b
HDLc (mg/dL)	68±3 ^a	59±3 ^a	20±1 ^c	39±1 ^b
PCR (mg/dL)	6±0,9 ^c	5,9±0,6 ^c	14±1 ^a	9,7±1 ^b
Glicose (mMol/L)	5,6±0,2 ^a	5,8±0,3 ^a	6,0±0,3 ^a	5,9±0,5 ^a
Insulina (mU/L)	2,7±0,2 ^c	2,5±0,2 ^c	6,1±0,8 ^a	4,5±0,4 ^b
Homa-ir	0,7±0,07 ^c	0,6±0,03 ^c	1,6±0,03 ^a	1,2±0,1 ^b

Os valores foram expressos como média ± EPM. Letras distintas indicam diferenças significantes entre os grupos (colunas) ($p < 0,05$ – Teste de Tukey). N – Número da amostra; S – ração padrão; SV – ração padrão e Vinho; HL – ração hiperlipídica; HLV – ração hiperlipídica e vinho.

O Vinho Merlot neste estudo mostrou efeito antidislipidêmico e preveniu a resistência insulínica, prevenindo o aumento HOMA-ir, PCR e a diminuição de HDL-c (Tabela 1). O efeito

antioxidante e anti-inflamatório do resveratrol (MATOS et al., 2011) associado com a prevenção dos níveis de HDL, que também possui efeito antioxidante e anti-inflamatório (GARCIA et al., 2011) foram determinantes na prevenção da resistência insulínica dos camundongos do grupo HL.V. Além disso, o Vinho Merlot também mostrou efeito significativo na diminuição sérica do colesterol total no grupo SV em comparação com o grupo S (Tabela 1), mostrando ter um efeito antidislipidêmico na dislipidemia genética.

4. CONCLUSÕES

O Vinho Merlot apresentou importantes efeitos antidislipidêmicos tanto na dislipidemia genética quanto na dislipidemia genética associada a alimentar, prevenindo a resistência insulínica desencadeada pela dislipidemia.

5. REFERÊNCIAS

BRAGA, A. D. A. & BARLETA, V. C. N. Alimento funcional: uma nova abordagem terapêutica das dislipidemias como prevenção da doença aterosclerótica. **Cadernos unifoa**, v. 2, n. 3, p. 100-120, 2017.

DORNAS, W. C. et al. Flavonóides: potencial terapêutico no estresse oxidativo. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 3, p. 241-249, 2009.

GARCIA, J. A. D. et al. Efeito anti-inflamatório da lipoproteína de alta densidade no sistema cardiovascular de camundongos hiperlipidêmicos. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 30, n. 10, p. 763-769, 2011.

HOVSEPIAN, S. et al. Prevalence of dyslipidemia in Iranian children and adolescents: A systematic review. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 20, n. 5, p. 503, 2015.

MATOS, R. S. et al. Resveratrol provoca efeitos antiaterogênicos em um modelo animal de aterosclerose. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 2, p. 136-142, 2012.

SARTO, D. A. Q. S. et al. Dry Extract of Passiflora incarnata L. leaves as a Cardiac and Hepatic Oxidative Stress Protector in LDLr^{-/-} Mice Fed High-Fat Diet. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 61, 2018.

SILVA, D. B. et al. Propolis and swimming in the prevention of atherogenesis and left ventricular hypertrophy in hypercholesterolemic mice. **Brazilian Journal of Biology**, v. 75, n. 2, p. 414-422, 2015.

TERRA, G. D. S. V. et al. Efeito do treinamento aquático no perfil lipídico e na hipertrofia ventricular esquerda de camundongos hiperlipidêmicos. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 18, n. 4, p. 453-453, 2013.

TURNER, R. T. et al. Is resveratrol an estrogen agonist in growing rats? **Endocrinology**, v. 140, n. 1, p. 50-54, 1999.