

## Efeitos da restrição calórica sobre o ganho de peso e o metabolismo glicídico de camundongos na menopausa

Érica Hemp Gonçalves<sup>1</sup>; Bianca Machado de Ávila<sup>2</sup>; Bianka Machado Zanini<sup>3</sup>; Drieli Neske Garcia<sup>4</sup>; Juliane Bristot Prosczek<sup>5</sup>; Augusto Schneider

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ericahgoncalves@hotmail.com](mailto:ericahgoncalves@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [bianca\\_avila@ymail.com](mailto:bianca_avila@ymail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [bianka\\_zanini@hotmail.com](mailto:bianka_zanini@hotmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [drika\\_nesk@yahoo.com.br](mailto:drika_nesk@yahoo.com.br)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas – [julianeprosczek@gmail.com](mailto:julianeprosczek@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [augusto.schneider@ufpel.edu.br](mailto:augusto.schneider@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

No envelhecimento feminino, a menopausa tem um fator significativo sobre o estado metabólico como alterações hormonais, principalmente relacionadas à redução de estrogênio, o que deixa as mulheres mais vulneráveis a doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, ganho de peso, entre outras doenças crônicas inflamatórias (GENARO et al., 2009).

A peri menopausa é considerada um processo fisiológico de transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo (GENARO et al., 2009). Durante a peri menopausa irregularidades dos ciclos começam a ocorrer, caracterizado pela baixa produção de estrogênio pelos ovários (FERREIRA et al., 2013). A deficiência de estrogênio está relacionada com aumento de doenças cardiovasculares e metabólicas, alterando a composição corporal e gerando modificações no perfil lipídico e glicêmico (MELO et al., 2017). Em animais o composto VCD que é uma droga ootóxica que leva a falha gradual das funções ovarianas resultando em um animal depletado de folículos, mas retém tecido ovariano residual, de forma semelhante a que ocorre com as mulheres na menopausa (BAZILIO et al., 2015), sendo considerado um modelo experimental eficiente na indução da menopausa em camundongos (ROMERO et al.; 2009).

Baseado nesse processo de envelhecimento ovariano, modelos de intervenção dietética como a restrição calórica (RC) entre 20 e 40% sem comprometer a ingestão de nutrientes, tem se mostrado uma alternativa eficiente na preservação da reserva ovariana (BORDONE et al., 2005). Portanto esse estudo se propõe a analisar os efeitos da RC sobre o ganho de peso e o metabolismo glicídico na menopausa induzida por VCD em um modelo experimental com camundongos.

## 2. METODOLOGIA

Todos os procedimentos realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal sob o número CEEA 20410-2020. Foi um estudo experimental com camundongos fêmeas da espécie *Mus musculus*, da linhagem C57BL/6 de aproximadamente 60 dias de idade. Aos 60 dias de idade os camundongos foram divididos em 04 grupos experimentais com um  $n=7$  animais por grupo: um grupo controle, um grupo VCD, um grupo RC de 30% e um grupo VCD+RC de 30%. Os animais foram alimentados com ração padrão para roedores (Nuvilab® CR-1), e com água ad libitum. As fêmeas do grupo intervenção/tratamento foram submetidas ao protocolo de indução química da menopausa com o composto VCD aos 60 dias de idade. Cada fêmea recebeu injeções intraperitoneais contendo VCD na dose de 160mg/kg diluído em óleo de gergelim por 20 dias consecutivos. Os controles receberam durante o mesmo período apenas injeções intraperitoneais diárias com óleo de gergelim. Os grupos controle e VCD foram alimentados com ração ad libitum e, para os grupos RC e VCD+RC foi calculada uma quantidade 30% menor, levando-se em consideração a média do consumo da semana anterior do grupo controle ou controle + VCD (WEINDRUCH et al., 1986, TREPANOWSKI et al., 2011). O protocolo de RC com 30% menos que o ad libitum foi iniciado após a confirmação da menopausa por citologia vaginal e teve duração de 120 dias. Após um período de 60 dias do término do tratamento com VCD, foi realizada a citologia vaginal para verificação da ocorrência da menopausa. A partir desta comprovação foi iniciado o acompanhamento de verificação do ganho de peso, que acontecerá por meio de pesagens semanais, bem como o controle do consumo alimentar que será avaliado através da quantidade de ração consumida pelos camundongos no período de uma semana.

Foi realizado Teste de Tolerância à Insulina (TTI) duas semanas antes da eutanásia. Os camundongos de cada grupo foram submetidos ao teste. Foi administrada a dose de 1 UI/kg de peso corporal de insulina por via intraperitoneal após duas horas de jejum. O sangue foi coletado através de uma pequena incisão na ponta da cauda nos seguintes tempos: 0,5, 20, 35 e 60 minutos após a injeção de insulina e os níveis de glicose foram mensurados com um glicosímetro (AccuChekActiv, Roche Diagnostics®, USA) (FANG et al., 2013). Os dados foram avaliados através do teste ANOVA de medidas repetidas para a análise do peso corporal, TTI

e TTG, de duas vias seguido pelo teste post-hoc de Tukey utilizando o software GraphPad Prism 8. Foram considerados estatisticamente significativos valores de  $P < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O ganho de peso médio, das fêmeas do grupo RC foi menor que no grupo controle ( $p=0,004$ , Figura 1). Já o grupo VCD não teve diferenças significativas no ganho de peso em relação ao grupo controle ( $p=0,1135$ ), no entanto o grupo RC teve um menor ganho de peso quando comparado ao grupo VCD ( $P=0,0052$ ).

Os resultados do teste de tolerância a insulina (TTI), não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. É possível observar um decaimento mais rápido dos níveis glicêmicos nas fêmeas em menopausa que foram submetidas à RC, podendo indicar uma tendência de melhor sensibilidade a insulina relacionada a RC mesmo no período pós-menopausa. (Figura 2). Visto que o estrogênio é o hormônio que mais se relaciona com alterações como ganho de peso e incidência de aumento da sensibilidade a insulina em mulheres na pós-menopausa (ROMERO et al., 2009). A RC é uma das formas de intervenção nutricionais que aparece fortemente relacionadas com a diminuição de gordura corporal e redução de incidência de doenças relacionadas com a idade, tanto em animais quanto em humanos (GENARO et al., 2009; WALFORD et al., 2002).

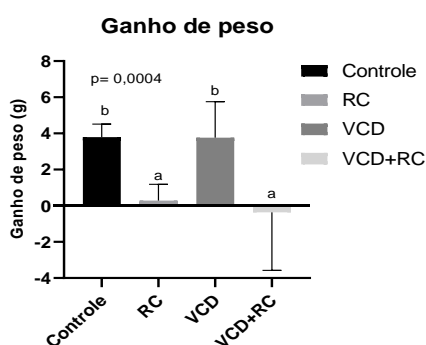


Figura 1: Média de ganho de peso

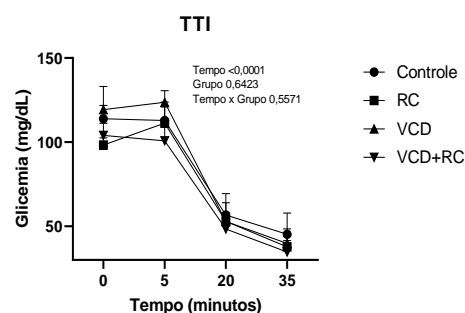


Figura 2: Teste de tolerância a insulina

#### 4. CONCLUSÕES

O presente estudo mostrou que o composto VCD foi capaz de induzir a menopausa no grupo de camundongos, gerando o estado de menopausa esperado. Os resultados apontam que a menopausa tem impactos leves sobre as alterações metabólicas. A RC é uma estratégia que pode auxiliar nos danos causados no período pós-menopausa, podendo minimizar os efeitos comumente na síndrome metabólica

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GENARO, Patrícia de Souza; SARKIS, Karin Sedó; MARTINI, Ligia Araújo. O efeito da restrição calórica na longevidade. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 53, p. 667-672, 2009.

FERREIRA, Vanessa Nolasco et al. Menopausa: marco biopsicossocial do envelhecimento feminino. Psicologia & Sociedade, v. 25, p. 410-419, 2013.

MELO, Jorgileia Braga de et al. Fatores de risco cardiovasculares em mulheres climatéricas com doença arterial coronariana. International Journal of Cardiovascular Sciences , v. 31, p. 11/04/2017.

ROMERO-ALESHIRE MJ, Diamond-Stanic MK, Hasty AH, Hoyer PB, Brooks HL. Loss of ovarian function in the VCD mouse-model of menopause leads to insulin resistance and a rapid progression into the metabolic syndrome. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2009.

BAZILIO, Darlan da Silva et al. Efeitos da falha ovariana induzida quimicamente com 4-vinilciclohexano diepóxido em ratas: avaliação de reflexos cardiovasculares. 2015.

BORDONE, Laura; GUARENTE, Leonard. Calorie restriction, SIRT1 and metabolism: understanding longevity. Nature reviews molecular cell biology, v. 6, n. 4, p. 298-305, 2005

WEINDRUCH, R; WALFORD, RL; FLIGIEL, S; GUTHRIE, D. The Retardation of Aging in Mice by Dietary Restriction: Longevity, Cancer, Immunity and Lifetime Energy Intake. Journal Nutrition, v. 116, n. 4, p. 641–654, 1986.

FANG, YY; WESTBROOK, R; HILL, C; BOPARAI, RK; ARUM, O; SPONG, A; WANG, F; JAVORS, MA; CHEN, J; SUN, LY; BARTKE, A. Duration of Rapamycin Treatment Has Differential Effects on Metabolism in Mice. Cell Metabolism, v. 17, n. 3, p. 456–462, 2013.

WALFORD RL, Mock D, Verdery R, MacCallum T. Calorie restriction in biosphere 2: alterations in physiologic, hematologic, hormonal, and biochemical parameters in humans restricted for a 2-year period. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2002.