

## FARINHAS DO BAGAÇO DE UVA MODULAM PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS E STATUS REDOX EM CÓRTEX CEREBRAL EM MODELO ANIMAL DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

**KAUANA DE OLIVEIRA KENNE<sup>1</sup>; RAPHAELA CASSOL PICCOLI<sup>2</sup>; REJANE GIACOMELLI TAVARES<sup>3</sup>; ROSELIA MARIA SPANEVELLO<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – kennekauana@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – raphaelacassol@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – tavares.rejane@gmail.com*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – rspanevello@gmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa a maior parte dos casos de diabetes, e tem aumentado em prevalência globalmente (AHMAD *et al.*, 2022). Essa doença crônica é caracterizada pela disfunção das células β-pancreáticas, levando à hiperglicemia persistente devido à deficiência parcial na secreção e resistência à insulina (IDF, 2021). As alterações metabólicas observadas em pacientes com DM2 podem desencadear o estresse oxidativo (EO), um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes. Esse quadro agrava a DM2 e provoca danos a proteínas, lipídeos e DNA, que podem sofrer oxidação devido ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). No sistema nervoso central, esse mecanismo pode comprometer funções cerebrais, favorecendo processos como a neuroinflamação, apoptose e o dano ao DNA neuronal (KHUTAMI *et al.*, 2022).

Nesse sentido, compostos vegetais com potencial bioativo surgem como alternativas promissoras na prevenção de doenças crônicas. O interesse científico em subprodutos da indústria vinícola como fonte de compostos fenólicos e antioxidantes tem crescido, uma vez que, no processo de vinificação, tais compostos são apenas parcialmente extraídos, permanecendo em maior concentração no subproduto resultante, o bagaço de uva (FRUM *et al.*, 2022). Além do valor nutricional, a confecção de farinhas do bagaço de uva (FBU) representa uma alternativa sustentável para a gestão desses resíduos, já que o produto obtido após secagem e moagem do bagaço concentra fibras e compostos bioativos (PEREIRA *et al.*, 2024). Nossa grupo de pesquisa demonstrou que a administração de FBU das castas Arinto (FBUB) e Touriga Nacional (FBUT) modulou positivamente parâmetros bioquímicos e oxidativos sistêmicos em modelo experimental de DM2 (PICCOLI *et al.*, 2024). Sendo assim, o presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos da administração de FBUB e FBUT sobre parâmetros comportamentais e de estresse oxidativo em córtex cerebral de ratos Wistar submetidos ao modelo experimental de DM2.

### 2. METODOLOGIA

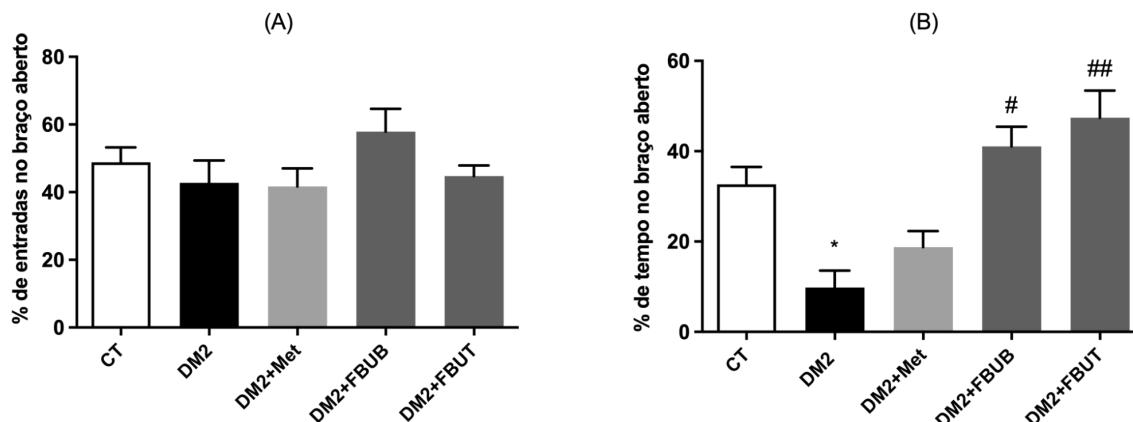
As farinhas dos bagaços de uva (FBUs) foram preparadas de acordo com Palma *et al.* (2020). O protocolo de indução experimental do DM2 foi baseado na administração de uma dieta hiperlipídica (DHL) por 28 dias, associada a uma injeção intraperitoneal única de estreptozotocina (STZ) (35 mg/kg) no 21º dia, conforme descrito por Srinivasan *et al.* (2005). Foram utilizados 40 ratos Wistar machos adultos, distribuídos aleatoriamente em cinco grupos experimentais:

Grupo CT (dieta padrão + água), Grupo DM2 (DHL + STZ + água); Grupo DM2+ Met (DHL + STZ + Metformina (Met) (250mg/kg)), Grupo DM2+ FBUB (DHL + 10% FBUB + STZ + água) e Grupo DM2+FBUT (DHL+ 10% FBUT+ STZ + água). A água e a Met foram administrados por via intragástrica uma vez ao dia durante todo período experimental. Os procedimentos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (CEUA 033578/2022-14).

No 28º dia do período experimental, os animais foram submetidos ao teste do labirinto em cruz elevado (TLCE) para avaliar o comportamento tipo-ansiolítico, conforme descrito por Pellow *et al.* (1985). Após as avaliações comportamentais, os animais foram submetidos à eutanásia, onde o córtex cerebral foi coletado e usado para avaliar os níveis de EROs (ALI *et al.*, 1992), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (OHKAWA *et al.*, 1979), e a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD) (MISRA & FRIDOVICH, 1972) e catalase (CAT) (AEBI, 1984). Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste *post hoc* de Tukey. Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando  $P<0,05$ . Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (S.E.M.).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

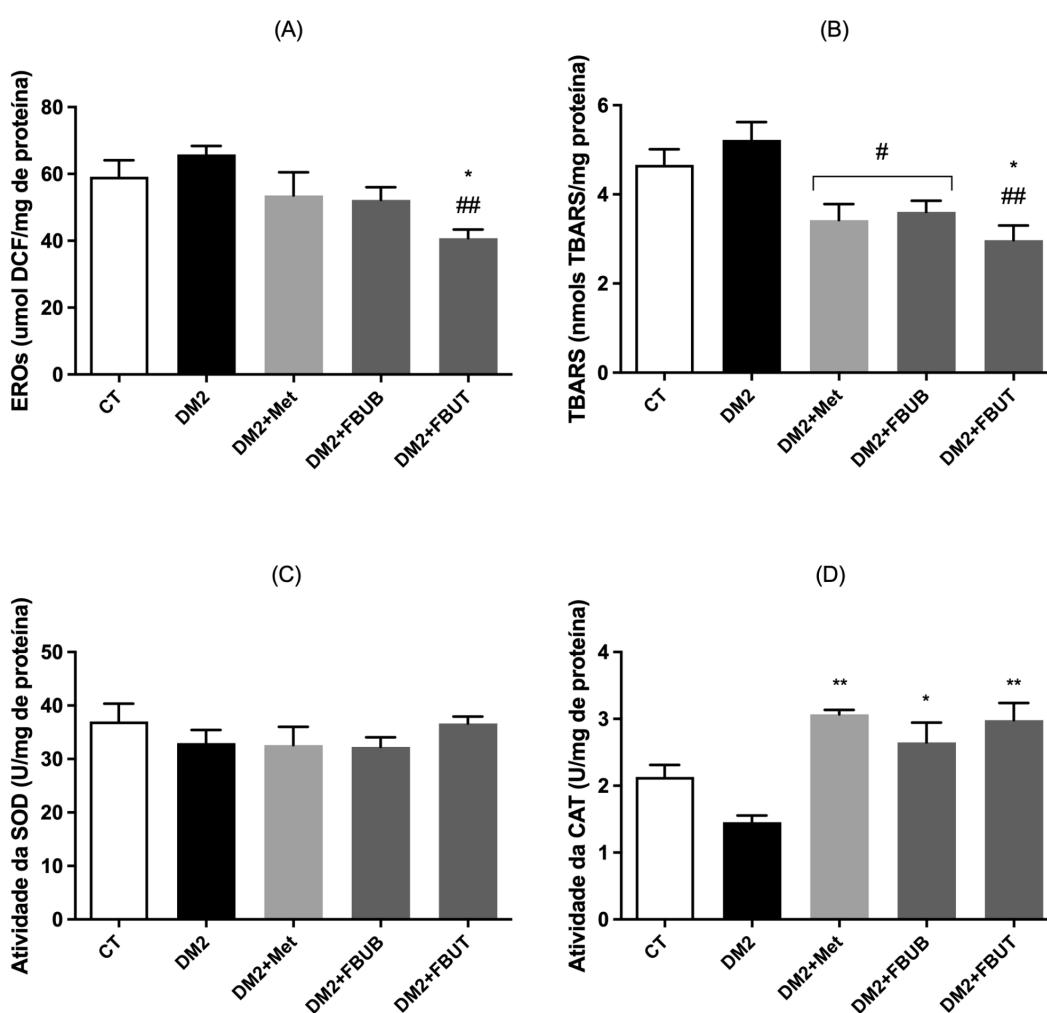
Ao analisarmos os efeitos comportamentais da administração das FBU (Figura 1), avaliados pelo TLCE, foi possível verificar que, embora o número de entradas nos braços abertos tenha sido semelhante entre os grupos (Fig. 1A,  $P>0,05$ ), os animais do grupo DM2 permaneceram por menos tempo nesse ambiente ( $P<0,05$ ), enquanto que os tratados com ambas as FBU permaneceram por mais tempo nos braços abertos (Fig. 1B,  $P<0,05$  e  $P<0,01$ , para FBUB e FBUT respectivamente). Nesse sentido, é possível observar uma redução do comportamento ansioso, uma vez que, em condições típicas, os roedores tendem a evitar os braços abertos por se configurarem como um espaço aversivo. Esses resultados estão de acordo com os observados por Solanki *et al.* (2014), que relataram efeito tipo-ansiolítico do extrato de uva avaliado pelo TLCE.



**Figura 1:** Efeitos do tratamento com Met, FBUB ou FBUT no Labirinto em Cruz Elevado, referente ao % de entradas no braço aberto (A) e % de tempo no braço aberto (B) de ratos Wistar

submetidos a um protocolo de indução experimental de DM2. \* $P<0,05$  quando comparado ao grupo CT. \*\*\* $P<0,001$ ; \*\* $P<0,01$  e \* $P<0,05$  quando comparado ao grupo DM2.

Os resultados referentes ao parâmetros de EO em córtex cerebral (Figura 2), demonstraram que o tratamento com a FBUT reduziu concentrações de EROs (Fig 2A,  $P<0,05$ , quando comparado ao grupo CT, e  $P<0,01$ , quando comparado ao grupo DM2) e TBARS em ambas as FBU (Fig 2B,  $P<0,05$  e  $P<0,01$ , para FBUB e FBUT respectivamente). Ademais, não foram observadas diferenças significativas quanto à atividade da SOD (Fig. 2C,  $P>0,05$ ), enquanto que a atividade da CAT aumentou significativamente com a administração de ambas as FBU (Fig. 2D,  $P<0,05$  e  $P<0,01$ , para FBUB e FBUT respectivamente). Esses achados corroboram com os resultados descritos por Rho *et al.* (2006), que demonstraram a eficácia do bagaço de uva em reduzir a peroxidação lipídica e em aumentar a atividade de enzimas antioxidantes em ratos idosos.



**Figura 2:** Efeitos do tratamento com Met, FBUB ou FBUT nos níveis de EROs (A), TBARS (B), e atividade das enzimas SOD e CAT (C e D) em córtex cerebral de ratos Wistar submetidos a um protocolo de indução experimental de DM2. \*\* $P<0,01$  e \* $P<0,05$  quando comparado ao grupo CT. \*\*\* $P<0,001$  e # $P<0,05$  quando comparado ao grupo DM2.

#### 4. CONCLUSÕES

Em virtude do exposto, foi demonstrado que a administração de FBU das castas ‘Arinto’ e ‘Touriga Nacional’ em animais submetidos ao modelo de DM2, demonstrou ter um potencial de prevenção de comportamento tipo-ansiolítico, além de modular positivamente parâmetros de EO em córtex cerebral. Sendo assim, este estudo abre perspectivas para a continuidade da pesquisa, possibilitando efeitos para validar este subproduto na prevenção de DM2.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AEBI, H. Catalase in vitro. **Methods in Enzymology**. v. 105, p.121-126, 1984.
- AHMAD, E. et al. Type 2 diabetes. **Lancet**. v.400, n. 10365, p.1803-1820, 2022.
- AKSENOV, M.Y. & MARKESBERY, W.R. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer’s disease. **Neuroscience Letters**. v. 302, p.141-145, 2001.
- ALI, S. et al. Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity. **Neurotoxicology**. v.13, p. 637- 648, 1992.
- FRUM, A. et al. Valorization of Grape Pomace and Berries as a New and Sustainable Dietary Supplement: Development, Characterization, and Antioxidant Activity Testing. **Nutrients**. v.14, n.15, p.1-14, 2022.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION**. DIABETES ATLAS 10th Edition 2021.
- KHUTAMI, C. et al. The Effects of Antioxidants from Natural Products on Obesity, Dyslipidemia, Diabetes and Their Molecular Signaling Mechanism. **International Journal of Molecular Sciences**. v.23, n.4, p.1-23, 2022.
- OHKAWA, H., OHISHI, N. & YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**. v. 95, p. 351-358, 1979.
- MISRA, H.P. & FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 247, p 3170-3175, 1972.
- PALMA, M.L. et al. Preliminary sensory evaluation of salty crackers with grape pomace flour. **Biomedical and Biopharmaceutical Research**. v.17, n.1, p. 33-43, 2020.
- PELOW, S. et al. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**. v.14, p.149-167, 1985.
- PEREIRA, P. et al. Exploring the Benefits of Nutritional and Chemical Characteristics of Touriga Nacional and Arinto Varieties (*Vitis vinifera L.*). **Foods**. v.13, n.10, 2024.
- SOLANKI, N. et al. Grape powder prevents cognitive, behavioral, and biochemical impairments in a rat model of posttraumatic stress disorder. **Nutrition Research**. v.35, n.1, p.65-75, 2015.
- PICCOLI, R.C. et al. Sustainable Intervention: Grape Pomace Flour Ameliorates Fasting Glucose and Mitigates Streptozotocin-Induced Pancreatic Damage in a Type 2 Diabetes Animal Model. **Pharmaceuticals**. v.17, n.11, 2024.
- RHO, K.A. & KIM, M.K. Effects of different grape formulations on antioxidative capacity, lipid peroxidation and oxidative DNA damage in aged rats. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**. v.52, n.1, p.33-46, 2006.
- SRINIVASAN, B. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. **Pharmacological Research**. v. 52, p.313–320, 2005.