



## PERFIL GLICÊMICO DE CAMUNDONGOS TRATADOS COM PROBIÓTICO E RESVERATROL

Jordana Nogueira Brito

### Introdução

O trato gastrointestinal (TGI) possui dois papéis fundamentais na fisiologia humana: digestão, que envolve a captação de nutrientes, e manutenção da homeostase da resposta imune, protegendo o organismo da invasão de patógenos e induzindo tolerância contra antígenos da dieta [1]. A mucosa gástrica e intestinal é continuamente exposta a uma grande variedade de substâncias nocivas. O termo “defesa da mucosa” é usado para descrever os diversos fatores e componentes que permitem à mucosa permanecer intacta, apesar de exposições frequentes a substâncias e agentes capazes de provocar reações inflamatórias locais e sistêmicas [2].

Algumas pesquisas mostraram que a microbiota intestinal apresenta grande influência sobre a manifestação e progressão de doenças humanas como a obesidade. A microbiota intestinal possui papel fundamental na regulação do metabolismo da energia através de mecanismos como: a absorção de energia a partir da dieta, a regulação do armazenamento de gordura, lipogênese e oxidação de ácidos graxos, modulação de hormônios peptídicos gastrointestinais aferentes e indução da endotoxemia metabólica [3]. Desta forma, a microbiota intestinal é benéfica para o hospedeiro quando se tem equilíbrio entre os efeitos recíprocos (microbiota e hospedeiro) e as necessidades, assim as bactérias da microbiota intestinal exercem proteção ecológica intestinal impedindo o estabelecimento das bactérias patogênicas [4].

A microbiota intestinal humana exerce papel importante tanto na saúde quanto na doença. Uma microbiota intestinal desbalanceada leva a alterações como a diarreia por antibioticoterapia, a alergia alimentar, o eczema atópico, doenças inflamatórias intestinais e artrite. Assim sendo, a correção das propriedades de uma disbiose, ou seja, um desbalanço na microbiota intestinal, constitui-se a base da terapia por probióticos [5]. Segundo a Agência Nacional de vigilância Sanitária (ANVISA), “probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo” [5]. Os probióticos são considerados os novos moduladores da microbiota intestinal por possuírem efeitos benéficos sobre a prevenção e o tratamento de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, eles atuam na redução do tamanho médio dos adipócitos, inibindo a lipase lipoproteica e a melhora da sensibilidade à insulina [6].

As bactérias ácido lácticas (BAL) são conhecidas por suas propriedades probióticas, destacando-se a bactéria *Lactococcus lactis*, espécie melhor caracterizada pois apresenta uma importância econômica, além de possuir seu genoma completamente sequenciado e inúmeras ferramentas genéticas desenvolvidas para essa espécie [7].

Por outro lado, o resveratrol, um composto fenólico encontrado em uvas e vinhos, apresenta várias propriedades dentre elas a de ser antioxidante, anti-inflamatório e modular o metabolismo de lipídeos [8]. Trabalhos recentes sugerem que o resveratrol possui potencial efeito anti-diabético, em adição a outros inúmeros efeitos benéficos à saúde. Estudos realizados em laboratório demonstraram que a ingestão de estreptozotocina (glicosamida-nitrosuária utilizada comumente para indução de diabetes) em ratos diabéticos com resveratrol resultou em uma diminuição significativa nos níveis de glicose sanguínea [9].

Assim, o presente trabalho teve por objetivo avaliar o perfil glicêmico de camundongos da linhagem C57BL/6 submetidos ao tratamento com *Lactococcus lactis* e resveratrol.

### Material e métodos

Para realização dos experimentos foram utilizados 24 camundongos fêmeas (entre 8-10 semanas) da linhagem C57BL/6 selvagens, provenientes do Centro de Bioterismo do Instituto de Ciências Biológicas (CEBIO/UFMG). Os animais foram divididos em quatro grupos (n=6): Dieta padrão (DP), DP + probiótico (DP+BAL), DP + resveratrol (DP+RSV), DP + probiótico + resveratrol (DP+BAL+RSV). O tratamento teve a duração de 15 dias, em que nos primeiros 4 dias os animais receberam *Lactococcus lactis* (ou seu controle, caldo BHI) e resveratrol (100mg/kg de peso) (ou seu controle, salina fisiológica). Nos 11 dias restantes os animais foram tratados com resveratrol. Todos os



tratamentos foram realizados por gavagem (intra-gástrica). Para avaliação do perfil glicêmico, no 16º dia de tratamento, antes do sacrifício, foi realizado o teste de glicemia capilar dos animais. O teste de foi feito pela manhã, com os animais em jejum de 12 horas. Os resultados foram expressos como Média  $\pm$  desvio-padrão. As diferenças foram analisadas por análise de variância – ANOVA, seguido do teste de Tukey, com auxílio do programa *GraphPad Prism* versão 5.0. O nível de significância foi previamente estabelecido em  $p < 0.05$ .

## Resultados e Discussão

Foi realizada a avaliação do perfil glicêmico de camundongos tratados concomitantemente com resveratrol e *Lactococcus lactis*, através da mensuração da glicemia capilar de jejum. No grupo de tratamento DP+BAL foi observado um aumento significativo da glicemia de jejum ( $99 \pm 43,21$  mg/dL) em comparação com o grupo DP+BAL+RSV ( $56,4 \pm 12,9$  mg/dL), demonstrando o efeito do resveratrol em associação ao *Lactococcus lactis* na diminuição da glicemia (Figura 1). Não houve uma diferença significativa entre os demais grupos estudados.

Esse achado diverge dos resultados encontrados na literatura, como no estudo de Pereira (2013), onde se observou que os animais tratados com probióticos apresentavam a glicemia de jejum significativamente menor depois do tratamento quando comparado com o início deste. Outro estudo feito por Everard *et al.* (2011), relataram uma melhoria da tolerância à glicose em camundongos obesos que receberam a suplementação com probiótico (oligofrutose).

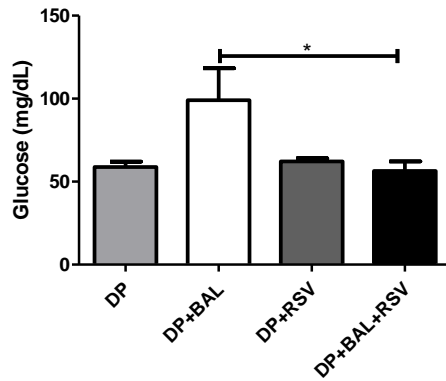
Já quando se tem a associação do resveratrol com o probiótico na dieta pode-se observar uma redução significativa dos níveis de glicemia de jejum. Os efeitos isolados da utilização do resveratrol e dos probióticos no metabolismo glicídico são bem expressos na literatura, e possuem achados que fundamentam sua utilização como moduladores do metabolismo glicídico, contribuindo para a diminuição dos níveis de glicemia em jejum e na tolerância a glicose [6, 9]. Entretanto, os efeitos da associação dos dois e seus efeitos sobre o metabolismo e/ou vias de regulação ainda são escassos na literatura.

## Conclusão/Conclusões/Considerações finais

Este estudo mostrou um efeito benéfico da associação do *Lactococcus lactis* e do resveratrol na redução da glicemia capilar de jejum, indicando uma possível sinergia entre a ação destes dois moduladores. Assim, estudos profundos necessitam ser feitos para elucidar esta associação.

## Referências

- [1] SANTOS, PB. Efeito imunomodulatório do resveratrol em células do sistema imune in vitro e na administração via oral de ovalbumina em camundongos [Dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
- [2] WALLACE, J.L.; GRANGER, D.N. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. v. 10, n. 7, p. 731-40, May 1996 PubMed PMID: 8635690.
- [3] BACKHED, F.; MANCHESTER, J.K.; SEMENKOVICH, C.F.; GORDON, J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS: Medical sciences*. vol. 104, n. 3, p. 979-984, January 2007.
- [4] BRANDT, K.G.; SAMPAIO, M.C.; MIUKI, C.J. Importância da microflora intestinal. *Pediatria (São Paulo)*. v. 28, n. 2, p. 117-27, 2006.
- [5] THEOPHILO, I.P.P.; GUIMARÃES, N.G. Tratamento com probióticos na síndrome do intestino irritável. *Com Ciências Saúde*. v. 19, n. 3, p. 271-81, 2008.
- [6] PEREIRA, J.A.R. Respostas metabólicas em camundongos submetidos à dieta indutora de obesidade e alimentados com iogurtes probióticos e yacon (*Smallanthus sonchifolius*) [Tese de doutorado]. Lavras: Universidade federal de Lavras, 2013.
- [7] BOLOTIN, A.; WINCKER, P.; MAUGER, S.; JAILLON, O.; MALARME, K.; WEISSENBAACH, J.; et al. The complete genome sequence of the lactic acid bacterium *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* IL1403. *Genome research*. v. 11, n. 5, p. 731-53, May 2001 PubMed PMID: 11337471. Pubmed Central PMCID: 311110.
- [8] MIGUEL, N.A. Efeitos do resveratrol na função hepática de ratas Wistar obesas [Dissertação]. Presidente Prudente, São Paulo: Universidade do oeste paulista, 2014.
- [9] BERESWILL, S.; MUNOZ, M.; FISCHER A.; PLICKERT, R.; HAAG, L.M.; OTTO, B.; et al. Anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *PloS one*. v. 5, n. 12, 2010. PubMed PMID: 21151942. Pubmed Central PMCID: 2997083.
- [10] EVERARD, A.; LAZAREVIC, V.; DERRIEN, M.; GIRARD, M.; MUCCIOLI G.G.; EYRINCK A.M.N.; et al. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes*. v. 60, November, 2011.



**Figura 1.** Glicemia de jejum em camundongos C57/BL6 alimentados com dieta padrão e tratados com probiótico e resveratrol. Dieta Padrão (DP), DP + probiótico (DP+BAL), DP + resveratrol (DP+RSV), DP + probiótico + resveratrol (DP+BAL+RSV).  
\*  $p < 0,05$ .