

**Palavras chave:** atorvastatina - obesidade - inflamação - diabetes

## INTRODUÇÃO

A diabetes melito tipo 2 é uma doença que acomete grande parte da população ao redor de todo o planeta. Muitos estudos já investigaram a relação entre a diabetes e a obesidade e concluíram que ambas estão intimamente relacionadas. Um dos fatores gerados pela obesidade que pode desencadear a diabetes melito tipo 2 é a infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Tais células secretam citocinas inflamatórias que, através de vias metabólicas e inflamatórias, como a via da JNK e da IκK, podem levar a uma resistência à insulina. Estudos já comprovaram que a atorvastatina e outras estatinas melhoram os resultados do teste de tolerância à insulina em animais obesos resistentes à insulina. Porém, ainda não se conhece completamente o mecanismo pelo qual essa classe de medicamentos medeia esse efeito.

## OBJETIVO

O objetivo desse estudo é investigar os efeitos da atorvastatina na infiltração de macrófagos do tecido adiposo e no processo inflamatório subclínico local e sistêmico de camundongos obesos.

## METODOLOGIA

### Caracterização dos animais

Foram utilizados camundongos Swiss machos provenientes do Centro de Bioterismo da UNICAMP - CEMIB. Os animais foram pesados semanalmente e receberam dieta e água *ad libitum* por cerca de 2 meses.

### Teste de tolerância intraperitoneal à insulina

Após período de jejum, os animais receberam insulina por via intraperitoneal e a glicemia de cada um foi mensurada a cada cinco minutos até completar 30 minutos.

### Tratamento com atorvastatina

Os animais que foram tratados receberam o medicamento por via oral durante 7 dias, enquanto seus controles receberam salina.

### Extração dos tecidos

Foi extraído o tecido adiposo epididimal, músculo gastrocnêmio e fragmento de fígado dos animais para realização de imunoblotting. Antes desse procedimento, o tecido adiposo foi submetido à dispersão enzimática.

### Dispersão enzimática de tecido adiposo

O tecido adiposo foi incubado durante 30 minutos sob agitação à 37° C em solução de collagenase tipo II e submetido a três etapas de centrifugação e separação em adipócitos e estroma vascular.

### Imunoblotting

Foi realizado imunoblotting para pJNK, pIKK e IL-6 dos tecidos extraídos.

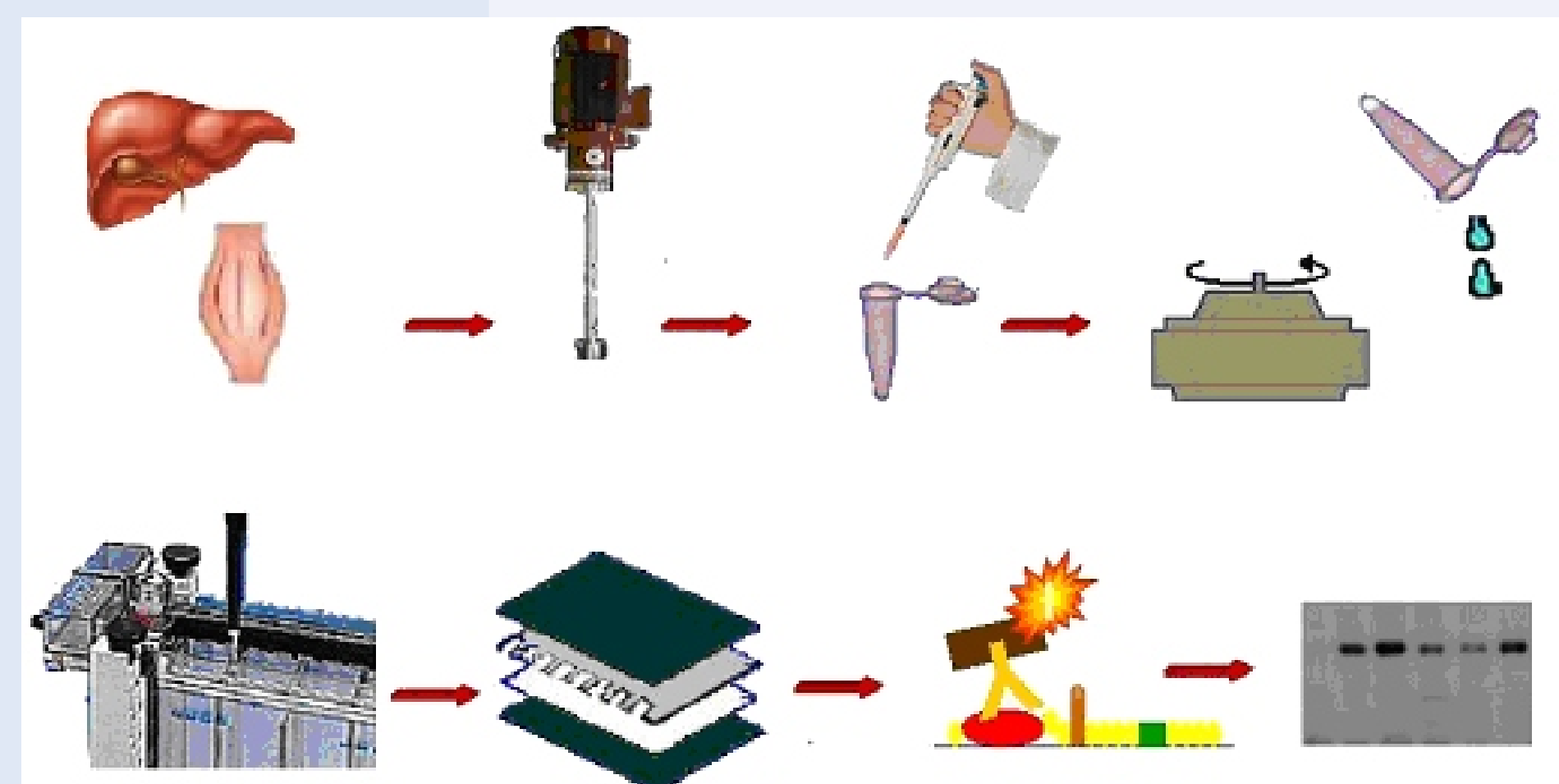


Figura 1 - Esquemática de imunoblotting

### Histologia

Foram preparadas lâminas de microscopia com o tecido adiposo, coradas com hematoxilina e eosina, para contagem de estruturas crown-like em microscópio óptico.

## RESULTADOS

Os experimentos foram realizados em duas etapas. Na primeira, 10 animais foram divididos em 2 grupos de 5, sendo que um recebeu dieta padrão para roedores e outro recebeu dieta

hiperlipídica para indução de obesidade e resistência à insulina. Na segunda etapa, 8 animais receberam dieta hiperlipídica e foram divididos em 2 grupos, um que foi tratado com Atorvastatina e outro que recebeu placebo.

### 1ª Etapa

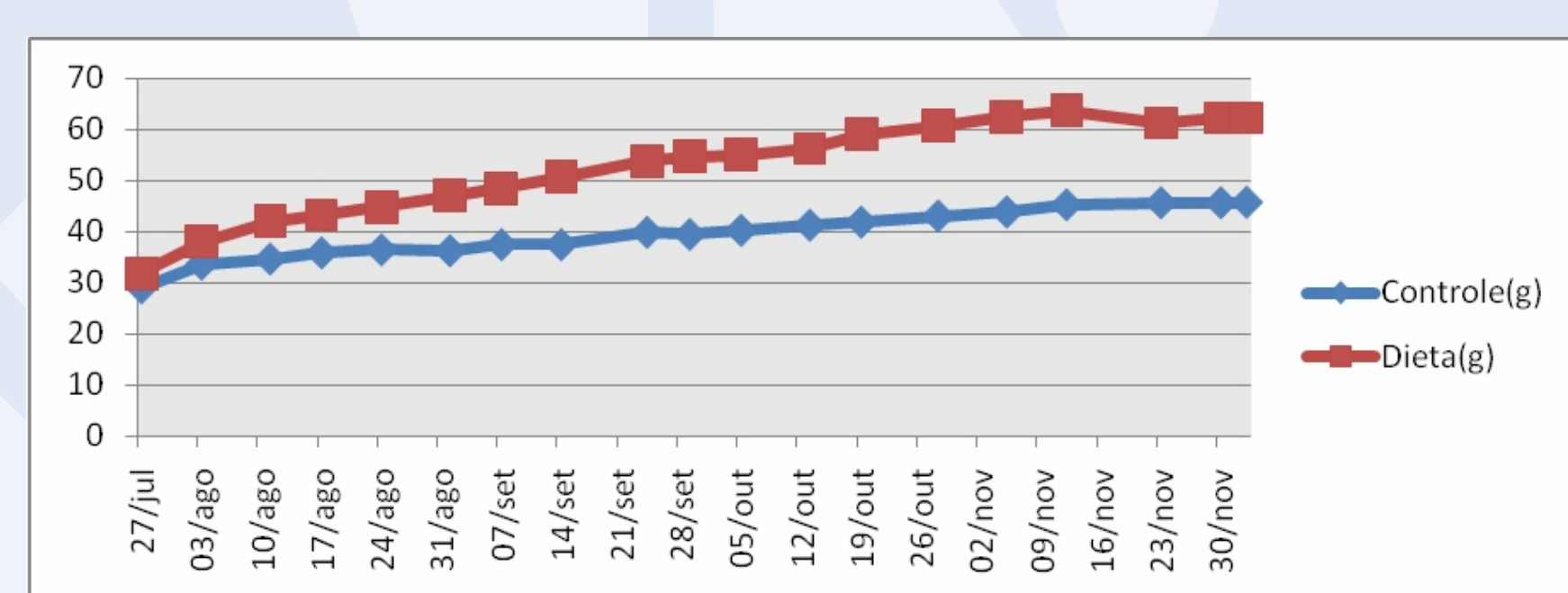


Figura 2 - Média da massa dos animais em dieta hiperlipídica e seus controles

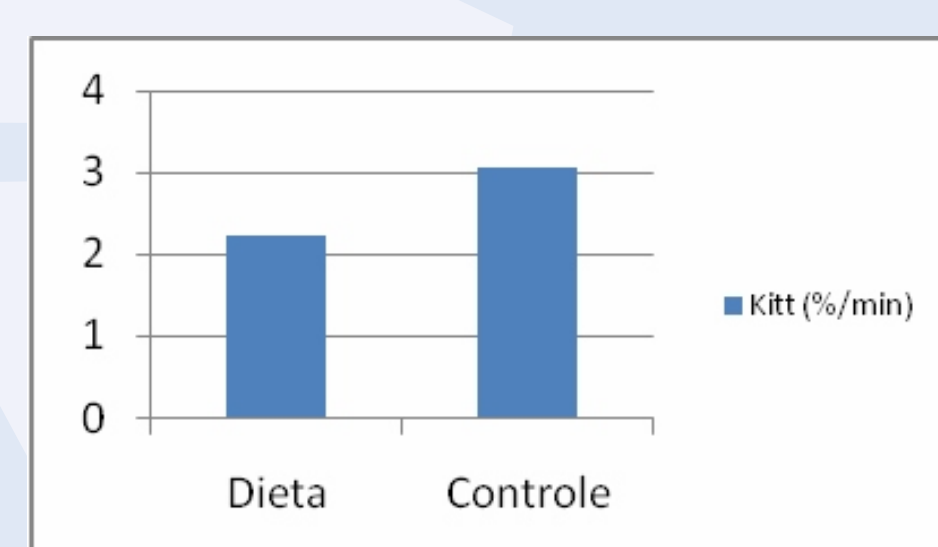


Figura 3 - Média de Kitt em %/min dos animais em dieta hiperlipídica e seus controles

Grupos	Média
Controle	144,4
Dieta	219,2

Tabela 1 - Média dos valores de glicemia obtidos no início do teste, após 5h de jejum

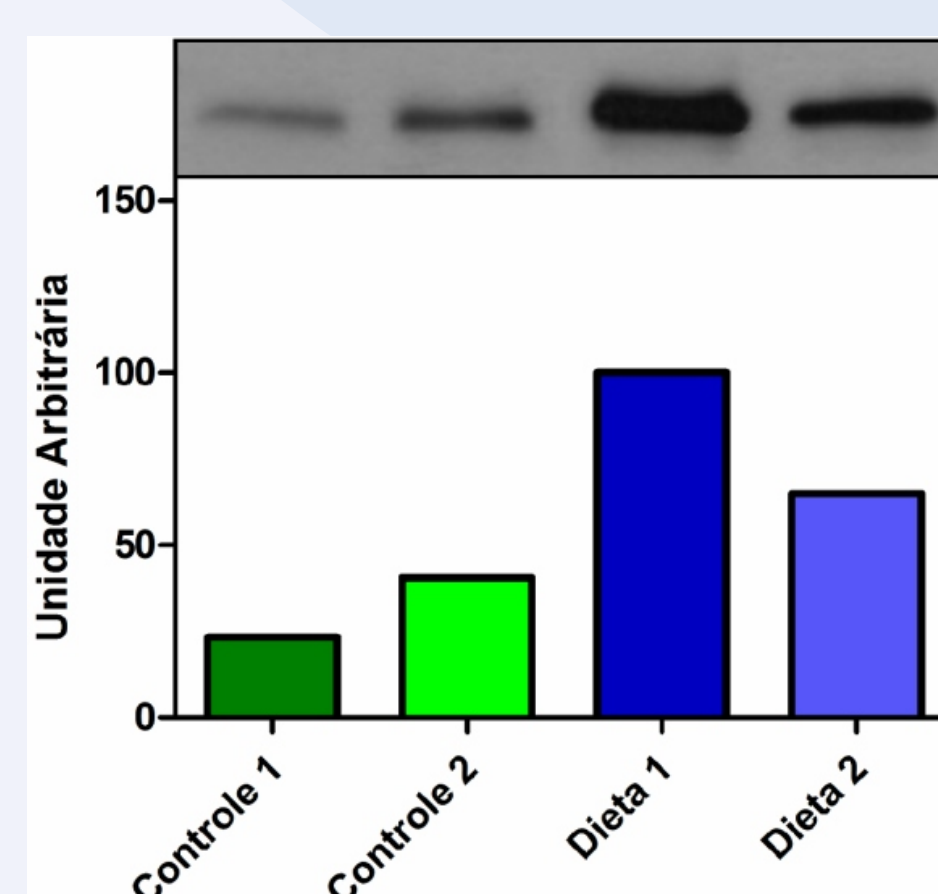


Figura 4 - Densitometria de banda para pJNK de Fígado

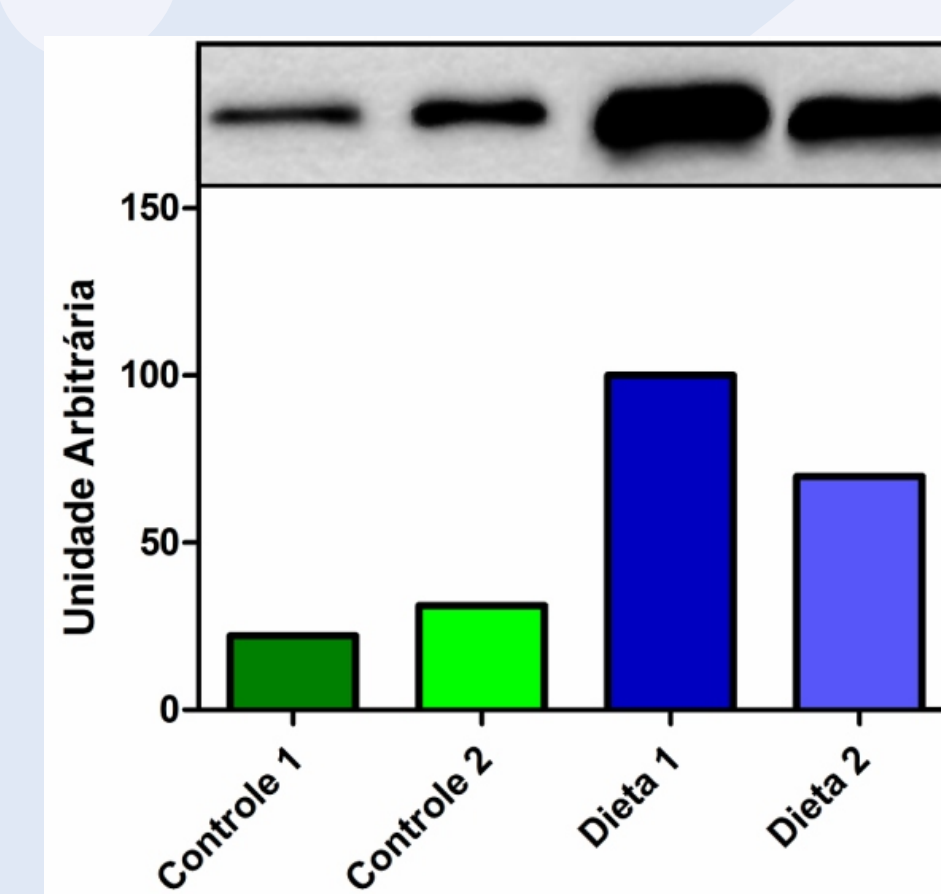


Figura 5 - Densitometria de banda para pJNK de Músculo

### 2ª Etapa

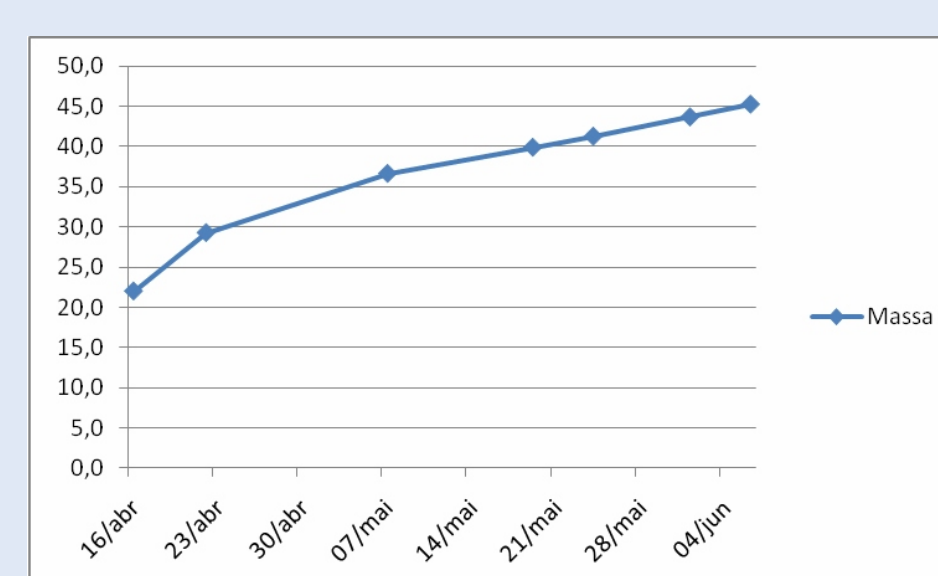


Figura 6 - Média da massa dos animais



Figura 7 - Média do ganho de massa dos animais durante o tratamento

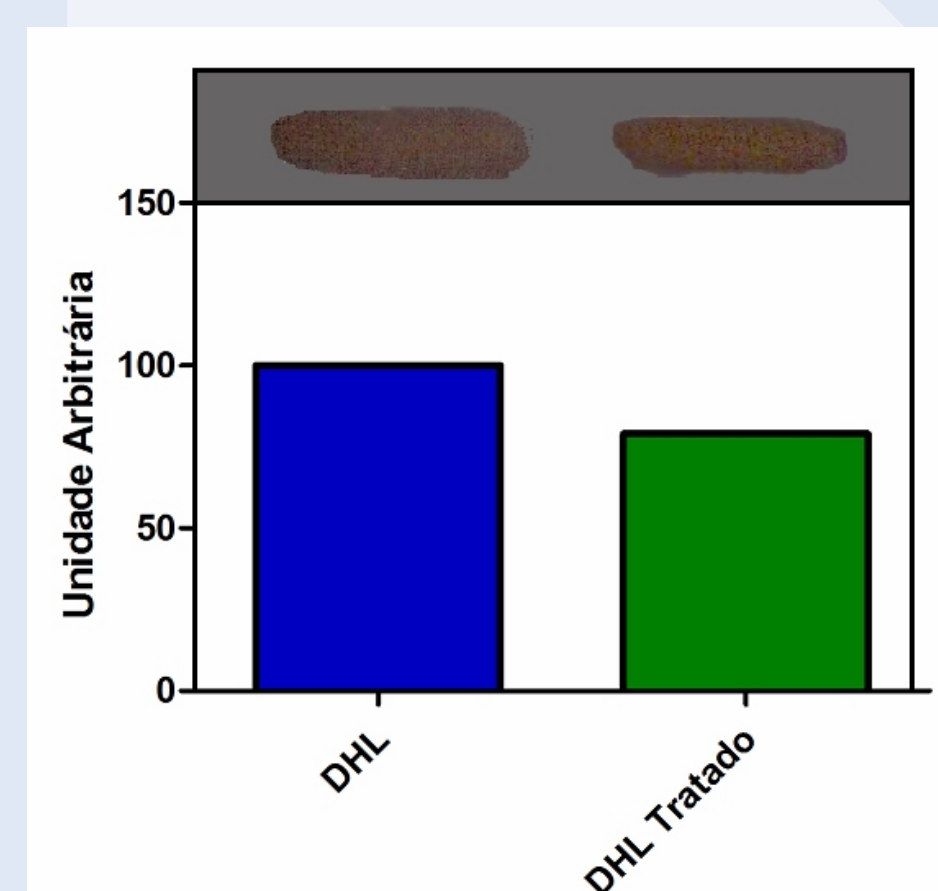


Figura 8 - Densitometria de bandas para IL-6 de fígado

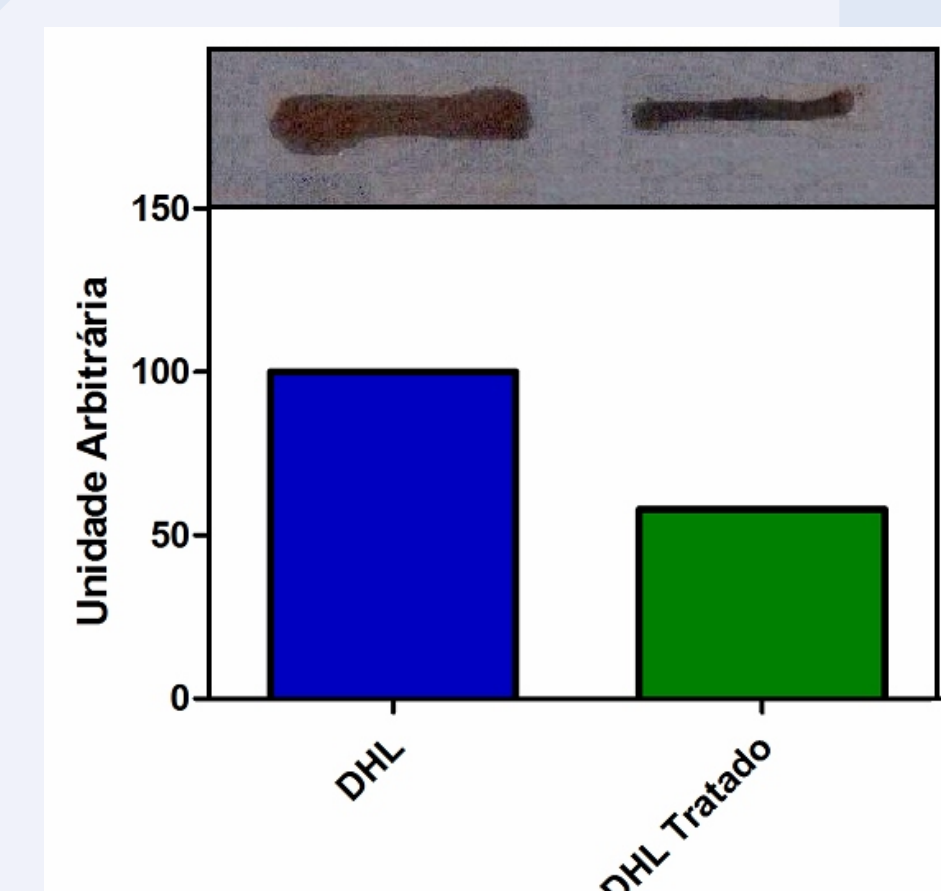


Figura 9 - Densitometria de bandas para pIKK de fígado

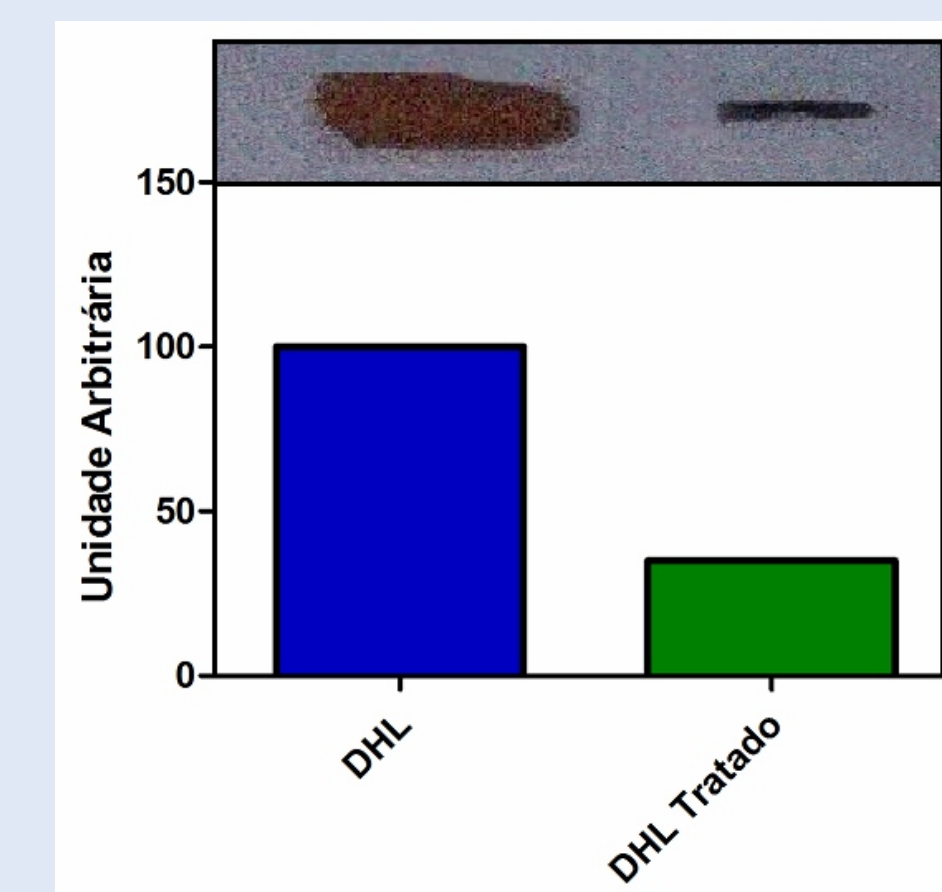


Figura 10 - Densitometria de bandas para pJNK de fígado

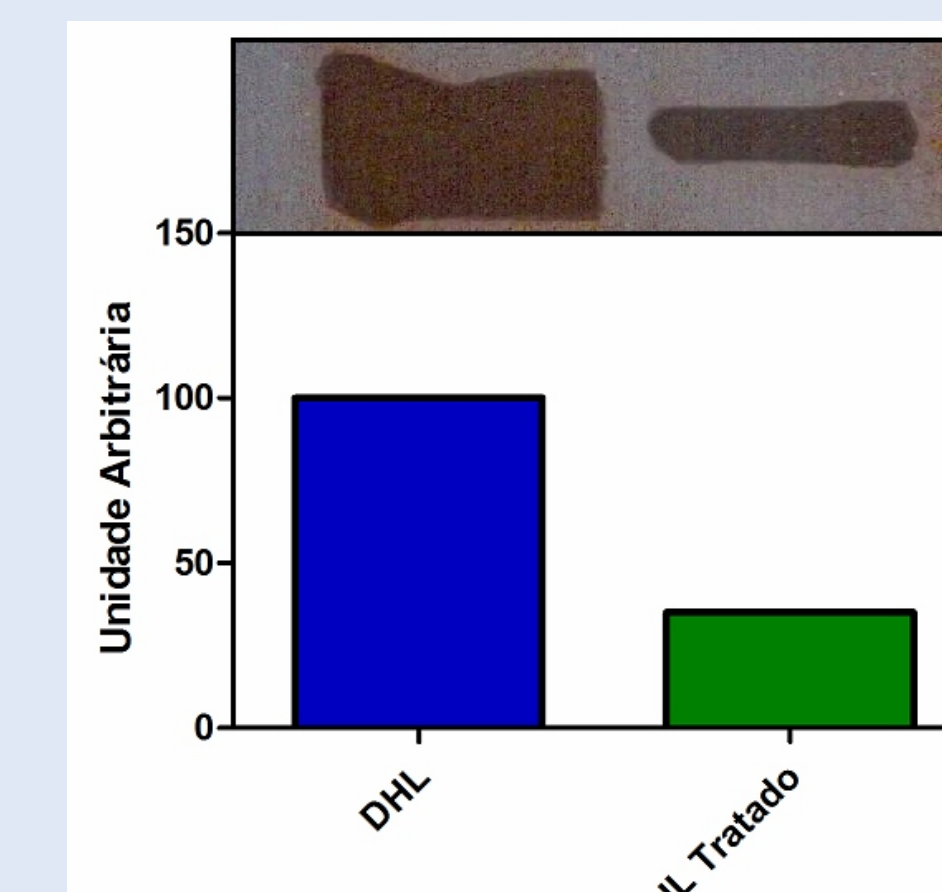


Figura 11 - Densitometria de bandas para pJNK de músculo

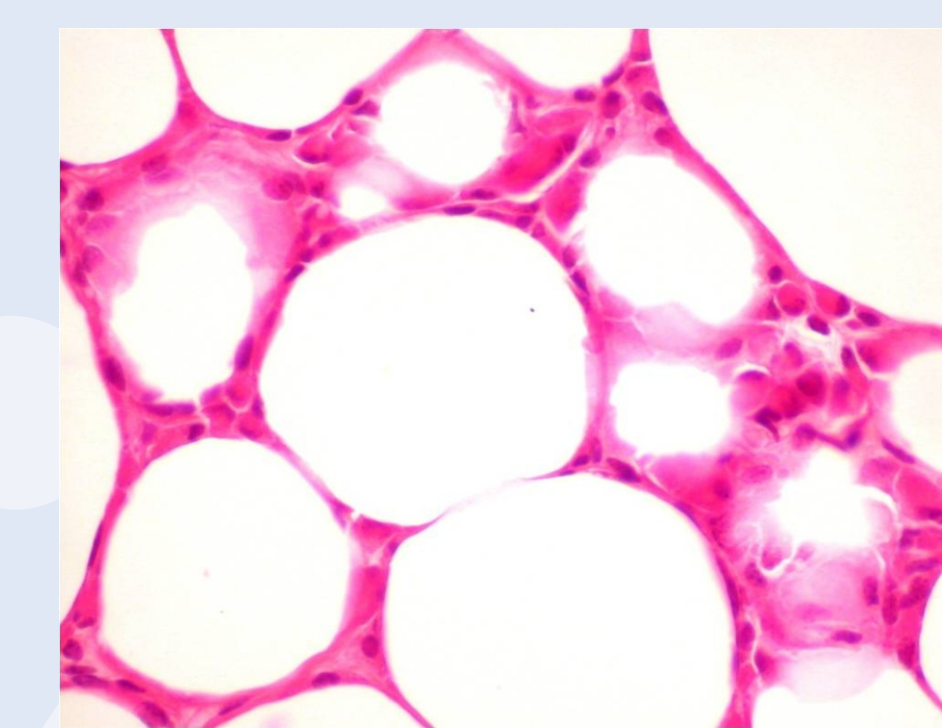


Figura 12 - Corte histológico de tecido adiposo de animal obeso corado com hematoxilina e eosina, aumento de 400X

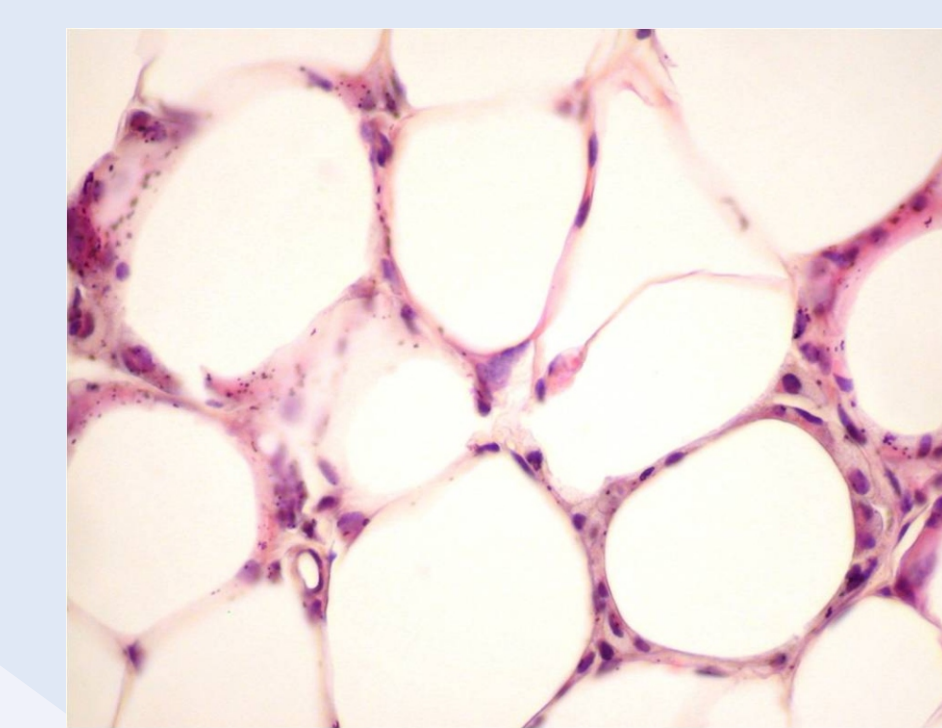


Figura 13 - Corte histológico de tecido adiposo de animal obeso tratado com Atorvastatina corado com hematoxilina e eosina, aumento de 400X

## DISCUSSÃO

Pode-se notar que os animais submetidos à dieta hiperlipídica apresentaram uma baixa velocidade de decaimento da glicose e, portanto, um maior grau de resistência à insulina. É possível notar que seus controles também apresentam certo grau de resistência devido à predisposição de camundongos Swiss a desenvolver tal condição. Porém, essa resistência está claramente mais acentuada nos animais em dieta hiperlipídica. A análise de expressão de proteínas inflamatórias deixa claro que há um aumento significativo na inflamação nos tecidos de animais obesos, que receberam dieta hiperlipídica, em relação a seus controles, que receberam dieta padrão.

O estudo indicou uma menor expressão de proteínas inflamatórias no estroma vascular de animais que receberam dieta hiperlipídica e foram tratados com Atorvastatina em relação aos que receberam a mesma dieta e salina, mostrando uma menor produção de citocinas por parte dos macrófagos presentes no tecido adiposo do primeiro grupo.

Também foi possível notar uma menor expressão de proteínas inflamatórias no fígado e músculo dos animais tratados com Atorvastatina e menor concentração de estruturas crown-like, revelando que a Atorvastatina possui um efeito significativo na infiltração de macrófagos do tecido adiposo e no processo inflamatório subclínico nos tecidos de animais obesos, atenuando ambos os processos.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados desse estudo demonstram que a administração de atorvastatina a camundongos obesos reduz a infiltração de macrófagos no tecido adiposo e o processo inflamatório subclínico nos tecidos desses animais.

### SUPORTE FINANCEIRO

O projeto de pesquisa recebeu financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC.

O projeto de pesquisa recebeu aprovação da Comissão de Ética na Experimentação Animal - CEEA da UNICAMP.