

Modelo Nutricional de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcólica com Origem Metabólica Induzida por Dieta Hiperlipídica Deficiente em Colina

Gustavo Hirata Dellavia¹; Mário Reis Álvares-da-Silva²

1- Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

2- Departamento de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Introdução

A doença hepática gordurosa não-alcólica (DHGNA) é uma doença hepática progressiva que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. A fisiopatologia da doença não está esclarecida e neste sentido, modelos experimentais podem ser muito úteis no entendimento da doença e na elaboração de estratégias terapêutica mais eficazes. No entanto, a grande maioria dos modelos disponíveis na literatura apresentam limitações na replicação dos fenótipos da doença em humanos.

Objetivos

Desenvolver um modelo experimental nutricional de origem metabólica que reproduza os maus hábitos alimentares da população, culminando com o desenvolvimento da obesidade e DHGNA.

Métodos

Foram utilizados ratos *Sprague Dawley*, adultos, machos, pesando entre 280 - 350 g. Os animais foram randomizados de acordo com o seu peso em dois grupos (n=10): grupo controle alimentado com dieta padrão e grupo intervenção que recebeu dieta hiperlipídica deficiente em colina (DHDC), para a indução da DHGNA, constituída por 31,5% de gordura total, enriquecida com 54% de ácidos graxos *trans*. Água e alimentação fornecida *ad libitum* durante as 16 semanas de experimento. Os animais foram pesados semanalmente. Os ratos foram mantidos em jejum de oito horas e eutanasiados por exsanguinação via transcardíaca. Foi realizada a coleta de sangue e de tecido hepático, sendo armazenados de acordo com a técnica a ser executada. Posteriormente, foi executada a avaliação dos parâmetros bioquímicos, inflamatórios e histológicos.

Conclusões

O livre acesso dos animais a DHDC por 16 semanas foi capaz de induzir a alterações bioquímicas, inflamatórias e histológicas, correspondentes às observadas na DHGNA em humanos. Foram observadas algumas características da síndrome metabólica, tais como obesidade visceral, dislipidemia e hiperglicemia. Este modelo experimental pode contribuir para o desenvolvimento de estudos adicionais voltados ao entendimento da fisiopatologia da doença e sua evolução, bem como para estudos terapêuticos pré-clínicos.

Resultados

Houve aumento significativo no grupo intervenção no Δ do índice de Lee ($p=0,017$), circunferência abdominal ($p<0,001$), peso do fígado fresco ($p<0,001$) e relação peso fígado/peso corpóreo ($p<0,001$) em comparação ao grupo controle.

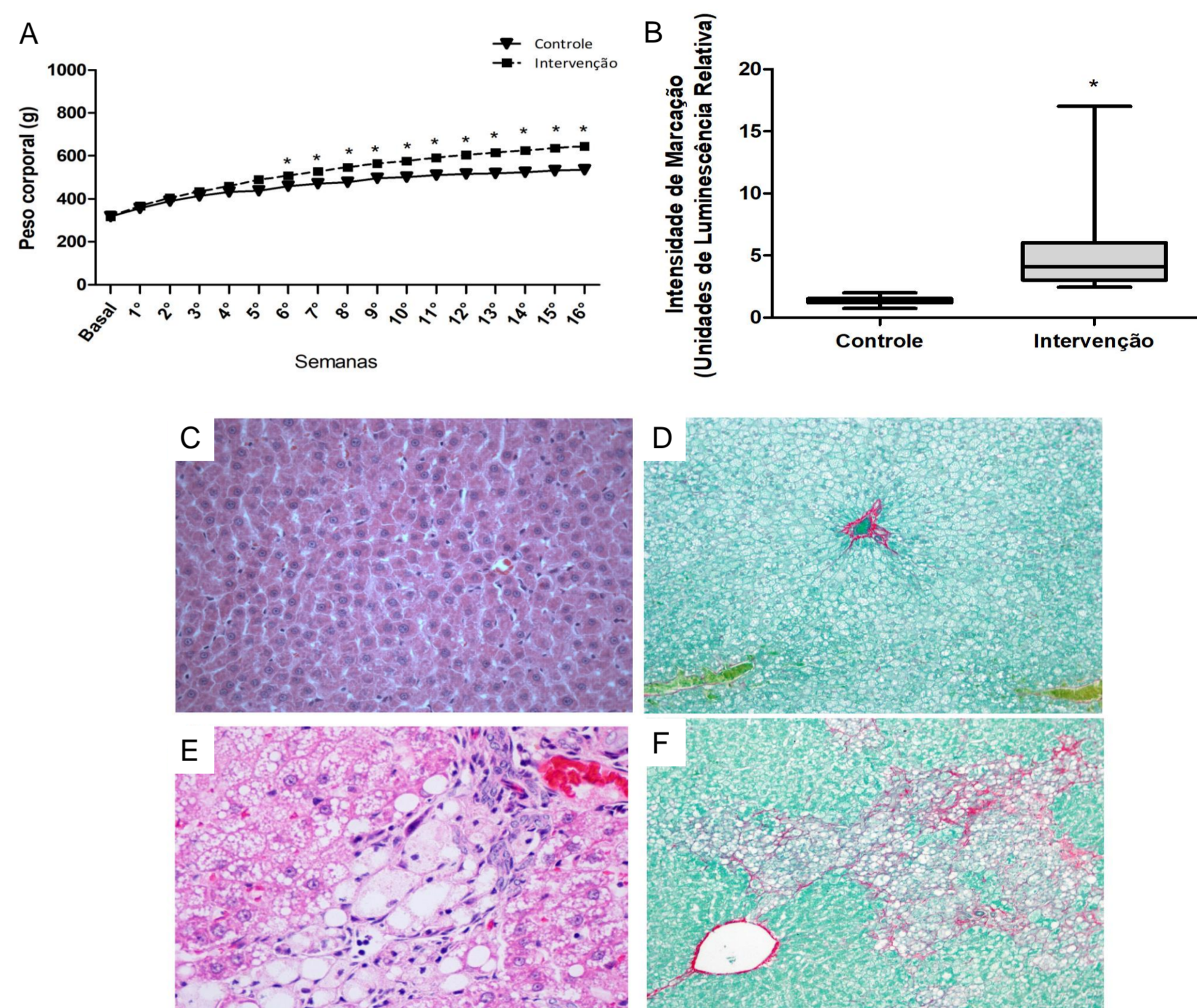


Figura 1: A) Avaliação dos parâmetros de peso ($p < 0,001$), diferença significativa entre os grupos é observada a partir da sexta semana através do teste de comparações múltiplas LSD. B) Quantificação das fibras de colágeno ($p < 0,001$). C e D) Avaliação histológica grupo controle, coloração de H&E - 40X, E e F) Grupo intervenção, coloração de picrosírius - 10X.

Tabela 1: Parâmetros Bioquímicos Séricos e Concentração Hepática da Citocinas Pró-inflamatórias e Anti-inflamatória

| Variáveis # | Controle (n=10) | Intervenção (n=10) | p^* |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| ALT (U/L) | 27,5 (\pm 9,0) | 48,0 (\pm 20,7) | 0,010 |
| AST (U/L) | 76,1 (\pm 18,9) | 73,4 (\pm 17,8) | 0,745 |
| Glicose (mg/dL) | 278,2 (\pm 56,8) | 353,4 (\pm 64,3) | 0,013 |
| Colesterol total (mg/dL) | 78,7 (\pm 11,7) | 101,8 (\pm 27,5) | 0,033 |
| LDL - Colesterol (mg/dL) | 16,7 (\pm 2,7) | 23,4 (\pm 6,63) | 0,011 |
| HDL - Colesterol (mg/dL) | 62,7 (\pm 31,3) | 31,3 (\pm 6,6) | 0,006 |
| Triglicerídeos (mg/dL) | 79,3 (\pm 14,7) | 105,6 (\pm 23,7) | 0,011 |
| IL-1 β (pg/mg) | 2186,0 (\pm 302,9) | 2934,3 (\pm 456,0) | 0,001 |
| TNF- α (pg/mg) | 9720,3 (\pm 3048,0) | 13904,3 (\pm 3231,5) | 0,008 |
| IL-6 (pg/mg) | 50378,5 (\pm 8347,8) | 49175,3 (\pm 7329,2) | 0,736 |
| IL-10 (pg/mg) | 7116,8 (\pm 1158,4) | 5125,9 (\pm 781,0) | < 0,001 |
| IL-1 β /IL-10 | 0,3 (\pm 0,1) | 0,6 (\pm 0,1) | < 0,001 |
| TNF- α /IL-10 | 1,4 (\pm 0,6) | 2,8 (\pm 1,0) | 0,001 |
| IL-6/IL-10 | 7,2 (\pm 1,3) | 9,7 (\pm 1,7) | 0,002 |

Variáveis descritas como média \pm desvio padrão ou mediana (25th-75th percentil). * Teste *t de Student* ou teste U de Mann-Whitney, $p < 0,05$, considerado significativo. Abreviaturas: (ALT) alanina aminotransferase, (AST) aspartato aminotransferase, (LDL) lipoproteína de baixa densidade, (HDL) lipoproteína de alta densidade, (IL) interleucina e (TNF) fator de necrose tumoral.