

Hiperglicemia e resistência cerebral a insulina em camundongos submetidos ao traumatismo cranioencefálico

Mônia Sartor, Lisiane de Oliveira Porciúncula

Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, UFRGS



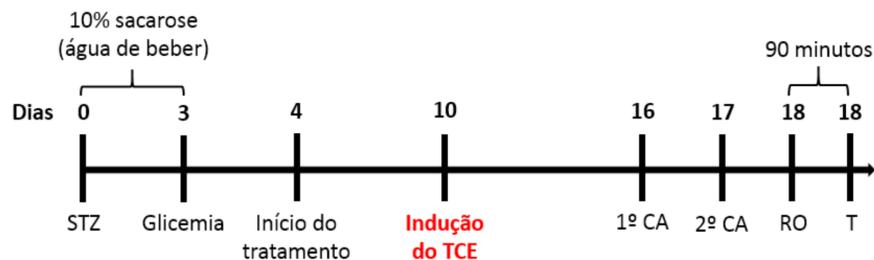
Introdução

A hiperglicemia, após um traumatismo cranioencefálico (TCE), está associada ao aumento da mortalidade e piora no prognóstico clínico. O controle glicêmico, pela administração de insulina periférica, favorece a recuperação do paciente. Além dos efeitos periféricos, tem sido demonstrado que o cérebro é sensível a sinalização da insulina, resultando em efeitos neurotróficos e neurometabólicos. Por outro lado a resistência cerebral à insulina contribui para ativar mecanismos de neurodegeneração. Neste estudo, investigamos se o TCE afeta a sinalização cerebral à insulina e os impactos da administração de insulina, pós-TCE, em parâmetros mitocondriais e comportamentais.

Materiais e Métodos

Animais: camundongos C57BL/6, machos e adultos – CEUA: 29844.

PROTOCOLO 1:



STZ: injeção de streptozotocina (200 mg/kg, intraperitoneal); **Tratamento:** insulina 20U/kg, subcutâneo, de 12/12 horas; **Indução do TCE:** cirurgia estereotáxica com realização do impacto cortical controlado (ICC); **CA:** teste de campo aberto; **RO:** sessão treino do teste de reconhecimento de objetos; **T:** sessão teste do reconhecimento de objetos;

PROTOCOLO 2:



Incubações: Meio normoglicêmico; Meio hiperglicêmico; Meio normoglicêmico + insulina 10nM; Meio hiperglicêmico + insulina 10nM

Ensaio bioquímicos:

MTT: avaliação da viabilidade celular

Respirometria: análise da atividade mitocondrial

Western Blot: imunocuantificação de proteínas da via de sinalização de insulina.

Resultados

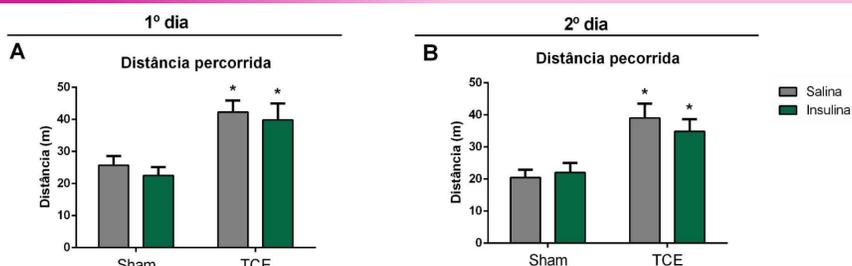


Figura 1: distância percorrida no teste de campo aberto no 1º (A) e 2º dia de teste (B). Há diferenças estatísticas entre a distância percorrida entre os grupos TCE e Sham em ambos os dias (* $p < 0.0001$). Observa-se um aumento na distância percorrida nos animais TCE. Resultados expressos em média +/- SEM. n=10 animais/grupo.

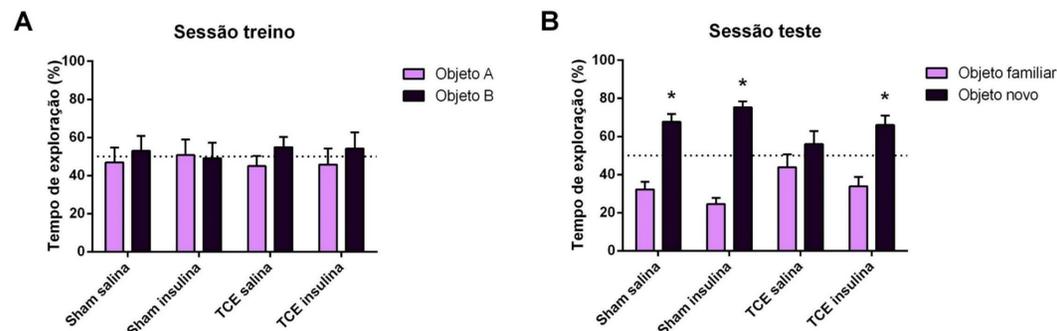


Figura 2: Teste de reconhecimento de objetos. Na sessão treino (A), os animais exploraram os objetos de maneira similar ($p=0,99$). Na sessão teste (B), todos os grupos exploraram mais o objeto novo ($p < 0,0001$), exceto o grupo TCE salina. Dessa forma, a administração de insulina atenuou o déficit na memória de reconhecimento que foi observada do grupo TCE salina. Resultados expressos em média +/- SEM. n=5 animais/grupo.

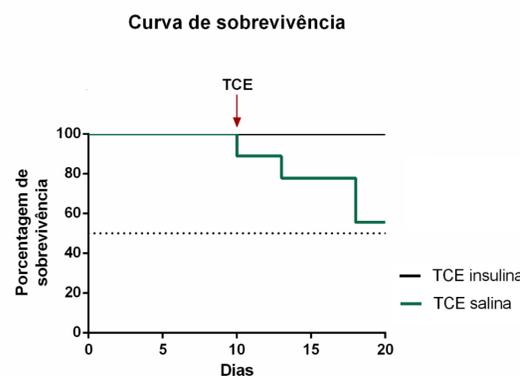


Figura 3: Curva de sobrevivência comparando a mortalidade dos grupos TS e TI ($p=0,037$). n=10 animais/grupo.

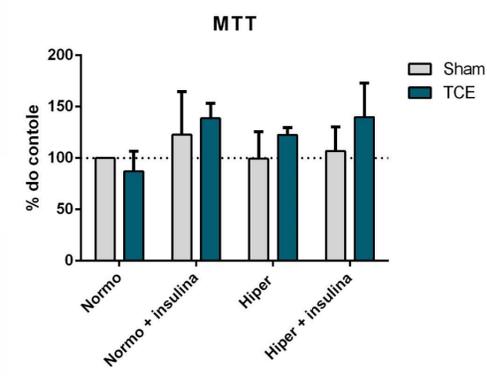


Figura 4: Ensaio colorimétrico de MTT. Não houve diferença na viabilidade celular entre os grupos. Resultados expressos por porcentagem do controle (Sham normoglicêmico). Resultados expressos em média +/- SEM. $p=0,40$; n=4 animais/grupo.

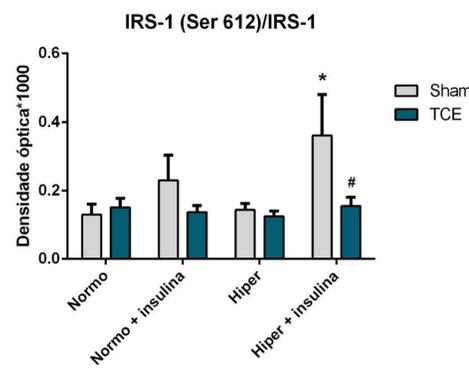


Figura 5: Razão do imunocontéudo da phospho IRS-1^{Ser 612}/IRS-1. No grupo hiper insulina, a razão é menor no grupo TCE ($\#p=0,02$) e quando comparamos o grupo sham, observamos aumento na razão no grupo hiper insulina em relação ao normo e hiper (* $p=0,04$). Resultados expressos em média +/- SEM. n=6/grupo.

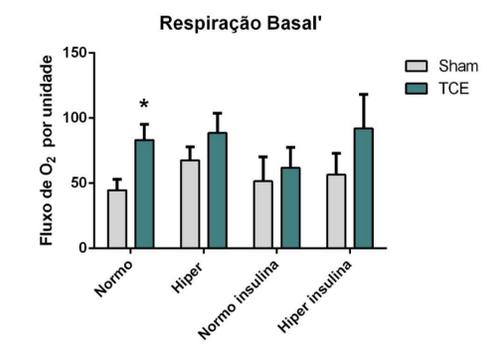


Figura 6: relação do fluxo de oxigênio por miligrama (mg) de proteína no estado de respiração basal. Há diferença estatística entre os animais Sham e TCE, na situação normo, indicando hipermetabolismo no grupo TCE ($p=0,02$). Resultados expressos em média +/- SEM. n= 5/grupo.

Conclusão

Demonstramos que a hiperglicemia é um fator contribuinte para o prejuízo na memória de reconhecimento e aumento da mortalidade após o TCE. Ainda, sugerimos que o TCE pode causar resistência a sinalização de insulina no hipocampo, afetando mecanismos de memória. Por fim, observamos a presença de hipermetabolismo agudo pós-TCE, confirmado pelo aumento no consumo de oxigênio em fatias hipocámpais 24 horas após a indução do TCE.