



5º Congresso de Pós-Graduação

O EFEITO DO ESTRÓGENO NAS RESERVAS GLICOGÊNICAS DO MÚSCULO SÓLEO DE RATAS OVARIETOMIZADAS

Autor(es)

MARIA THEREZA MUNHOS SEVERI

Co-Autor(es)

LUCIANO JÚLIO CHINGUI

Orientador(es)

CARLOS ALBERTO DA SILVA

1. Introdução

O hormônio estrógeno é de importância significativa na mulher, pois participa de vários processos metabólicos, incluindo a homeostasia do tecido muscular. Nesse sentido tem sido demonstrado que o estrógeno endógeno no período de menopausa falha na mulher, e isso parece estar associado com a perda de massa magra (POEHLMAN, TOTH E GARDNER, 1995). A força muscular por unidade de área de secção transversa foi observada ser menor na fase pós-menopausa comparada com a pré-menopausa, e na idade atingida pela mulher na pós-menopausa tem sido aplicada à terapia de reposição hormonal. Mudanças no controle hormonal da síntese protéica por estrógeno ou testosterona podem também ter um papel na falência da recuperação da massa muscular hipotrofiada. Ambos hormônios têm influência na massa muscular esquelética e na sua função, e sua deficiência pode potencialmente levar à fraqueza e redução da área da fibra muscular (BECKET, TCHEMORF e TOTH, 2002; HERBST e BHASIN, 2004). Alguns estudos têm demonstrado a importância da testosterona circulante no crescimento muscular (HERBST e BHASIN, 2004), porém é pouco avaliada a importância dos hormônios ovarianos no crescimento muscular (SITNICK et al., 2006). Atualmente, poucos estudos têm conseguido identificar o impacto da cirurgia de ovariectomia na recuperação do músculo esquelético advindo de um período de atrofia muscular (SITNICK et al., 2006). A deficiência dos hormônios ovarianos gera profundos efeitos no metabolismo energético. Em ratas, a ovariectomia está associada ao acúmulo de gordura corporal e resistência à insulina, porém, a suplementação com estradiol após a ovariectomia pode prevenir tais alterações (RINCON et al., 1996). Relativamente, poucos estudos têm examinado o efeito do estradiol nas vias enzimáticas ligadas a utilização e/ou reservas dos substratos metabolizáveis no músculo esquelético (CAMPBELL e FEBBRAIO, 2001). Em especial, no que tange ao tecido muscular, a presença do receptor de estrógeno do tipo ER alfa já foi demonstrado em camundongo, rato e humanos (WIJK et al., 2003, GLENMARK et al., 2004). Estes

receptores estão ligados à regulação do metabolismo energético celular, sendo expresso principalmente em tecidos com alta capacidade de metabolizar ácido graxos (GIGUERE et al., 1988).

2. Objetivos

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi analisar as reservas de glicogênio dos músculos sóleo de ratas ovariectomizadas, bem como avaliar o efeito do tratamento com cipionato de estradiol durante 7 e 15 dias.

3. Desenvolvimento

Animais Foram utilizadas ratas Wistar com peso entre 180 e 200 gramas e idade variando entre 3 e 4 meses, que foram alimentadas com ração e água ad libitum, sendo submetidas a ciclo fotoperiódico de 12h claro/escuro em temperatura controlada de $23 \pm 20^\circ\text{C}$. Os animais foram divididos aleatoriamente nos seguintes grupos experimentais (n=6): controle tratado com estrógeno (CE7), controle tratado com estrógeno 15 dias (CE15), Ovariectomizado 7 dias (O7), Ovariectomizado 15 dias (O15), Ovariectomizado tratado com estrógeno durante 7 dias (OE7) e Ovariectomizado tratado com estrógeno durante 15 dias (OE15). Esse trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em experimentação animal da UFSCar, protocolo 015/2006. Ovariectomia As ratas foram anestesiadas com pentobarbital sódico (50mg/Kg de peso corporal) e os ovários retirados segundo a metodologia proposta por ROBERTSON et al. (1984). O tratamento consistiu da administração de cipionato de estradiol pela via subcutânea na concentração de 200microg/rata diariamente segundo a proposta de (FENG, 2004), sempre no período da manhã, durante 7 e 15 dias, conforme grupos descritos acima.

Amostragem Após os períodos experimentais, o músculo sóleo foi isolado, retirado e prontamente encaminhado para avaliação do conteúdo de glicogênio pelo método de fenol sulfúrico proposto por SIU LO (1970).

Determinação do Glicogênio Muscular

O método consiste na digestão das amostras musculares em KOH a 30%, a quente e a precipitação do glicogênio a partir da passagem por etanol a quente. Entre uma fase e outra da precipitação, as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos, o glicogênio precipitado foi submetido à hidrólise ácida na presença de fenol. Os valores estão expressos em mg/100mg de peso úmido.

Análise Estatística

A avaliação estatística foi realizada pela análise de variância seguida do teste de Tukey sendo fixado o nível crítico de 5% ($p < 0,05$).

4. Resultados

Os resultados mostram que a ovariectomia não promoveu diferença significativa nas reservas glicogênicas no período de 7 dias, porém após 15 dias, houve redução significativa ($p < 0,05$) de 43,9% no grupo ovariectomizado em relação ao grupo controle. Em relação ao tratamento com estrógeno, observou-se aumento significativo das reservas glicogênicas nos dois períodos analisados, porém, com ação mais expressiva no período de 15 dias. No período de 7 dias, no grupo (CE7), o aumento nas concentrações de glicogênio foi de 41,4% e, no período de 15 dias (CE15), o aumento foi de 124,4%. Quando as condições foram associadas, ou seja, os grupos ovariectomizados foram tratados com estrógeno durante 7 dias (OE7), houve diferença significativa ($p > 0,05$) representada por aumento de 67,5% quando comparado ao grupo somente ovariectomizado no respectivo período. Por sua vez, no período de 15 dias, houve aumento significativo ($p < 0,05$) de 169,6%. Cabe ressaltar, que a dose utilizada mostrou-se efetiva, uma vez que, tem sido descrito que altas doses comprometem a sensibilidade à insulina, já que o estrógeno possui ação

insulinotrópica (GONZALEZ et al., 2002). Frente à sugestão de ação insulinotrópica do estrógeno, passou-se a avaliar o comportamento das reservas de glicogênio em um grupo suplementado com o 17beta -estradiol sendo observado que o tratamento promoveu elevação no conteúdo de glicogênio levando à formação de reservas progressivamente maiores concomitante ao tempo de tratamento, indicando que o estradiol tem a capacidade de ativar a enzima glicogênio sintetase (BECKETT et al., 2002; GONZALEZ et al., 2002). Ao se avaliar o conteúdo muscular de glicogênio, foi observado que não houve diferença nas reservas nos 7 primeiros dias pós-ovariectomia, no entanto, após 15 dias, a diminuição nas reservas foi significativa. A explicação para este fato está centrada na participação dos hormônios ovarianos na regulação da homeostasia glicêmica gerando mudanças expressivas na sensibilidade das células beta pancreáticas, e somente após 15 dias da cirurgia, as concentrações glicogênicas reduzem, sugerindo que de forma lenta e progressiva ocorrem os processos de ajuste da integração funcional, onde o estrógeno passa a influenciar na homeostasia glicêmica indiretamente, modulando a secreção de insulina e a população de receptores do tecido-alvo (BURT-PICHAT et al., 2004). Um outro fato a se destacar, é que o músculo esquelético apresenta receptores de estrógeno sendo identificado em camundongo, rato, boi e em humanos (PFAFFL et al., 2001). Ao avaliar o conteúdo glicogênico do grupo ovariectomizado suplementado com estrógeno, verificou-se reservas significativamente maiores, se comparado ao grupo não tratado. Este aumento nas reservas glicogênicas se deve à ação do 17beta -estradiol em promover aumento na sensibilidade à insulina, translocação de transportadores de glicose GLUT-4 potencializando a captação da hexose, ativação das vias ligadas à ação insulínica, principalmente com relação à enzima glicogênio sintetase, convergindo para a formação das reservas de glicogênio (MCCLUN et al., 2006). A performance muscular é um importante determinante da capacidade funcional da musculatura esquelética, assim, estudos da integração funcional entre a molécula da insulina e o estradiol, reforçam a importância do estradiol para o equilíbrio energético das fibras musculares, uma vez que, tem sido relatado redução na força muscular em mulheres menopausadas (SKELTON et al., 1999; PATRONE et al., 2006). Tal suplementação pode propiciar uma melhora na qualidade de vida, fazendo da terapia de suplementação estrogênica um método eficaz na manutenção da força muscular, trazendo benefícios cardiovasculares, metabólicos e músculo esqueléticos, prevenindo o desenvolvimento de doenças que constantemente acometem mulheres menopausadas (SIROLA E RIKKONEN, 2005). Tendo em vista os efeitos da reposição hormonal serem tão importantes e já demonstrados, a opinião mais corrente entre os especialistas é que toda a mulher na menopausa que apresente: 1. Sintomas clínicos evidentes de déficit hormonal; 2. Risco de osteoporose (branca, magras, sedentárias) ou 3. Risco de doença cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensão arterial, fumo, diabetes, obesidade e história familiar de doença cardiovascular precoce) e que não tenha risco aparente de desenvolver câncer de mama (ausência de familiares diretos com doença comprovada) ou complicações tromboembólicas deve ser considerada como potencial candidata à TRH. Nas demais, deve-se pesar criteriosamente os riscos e benefícios para a instituição do tratamento (ALMEIDA e RODRIGUES, 2005).

5. Considerações Finais

Diante dos resultados observados é possível concluir que: O tratamento com 17beta -estradiol minimiza as alterações metabólicas musculares induzidas pela ovariectomia; O estrógeno é um hormônio importante para a manutenção da massa muscular e conseqüentemente da força muscular.

Referências Bibliográficas

ROBERTSON, D.M.; ELLIS, S.; FOULDS, L.M. et al. Pituitary gonadotrophins in Booroola and control merino sheep. **Journal of Reproduction and Fertility**. v.71, p.189–97, 1984.