

AVALIAÇÃO PSICOBIOLOGICA EM PROLE DE CAMUNDONGAS SWISS WEBSTER DIABÉTICAS SUBMETIDAS À INSULINOTERAPIA

Bruna Sbano Salgueiro¹; Roberto Laureano Melo²; Alba Cenelia Matos da Silva³ & Emerson Lopes Olivares³

1. Bolsista PIBIC, Discente do Curso de Medicina Veterinária, IV/UFRRJ; 2. Aluno de doutorado do Programa em Ciências Fisiológicas, Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Brasil; 3. Professor do Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Biologia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, Brasil

Palavras-chave: Diabetes; depressão; gravidez.

Introdução

O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune órgão-específica caracterizada pela destruição seletiva de células-beta pancreáticas (LIU *et al.* 2002) cuja função é a produção de insulina. Caracteriza-se por ser doença multifatorial que depende de fatores genéticos e influência do meio-ambiente. Os portadores dessa doença apresentam níveis elevados de glicemia e distúrbios no metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas devido à ação deficiente da insulina ou até a falta dessa no organismo.

Apresentam também maior incidência de alguns transtornos psiquiátricos e comportamentais tais como, transtornos de ansiedade e depressão (MAIA *et al.* 2012).

Está bem descrito na literatura que má-nutrição maternal pode resultar em distúrbios metabólicos na prole, tais como resistência à insulina, diabetes e hipertensão, além de aumentar o risco de aterosclerose e problemas cardiovasculares (Szostak-Wegierek, 2014).

Pouco se conhece sobre o impacto no comportamento de filhos oriundos de mães diabéticas, tratadas ou não. Sendo assim, é de extremo interesse um melhor entendimento da relação desta doença com possíveis alterações comportamentais da prole e desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas.

Metodologia

O experimento foi iniciado no dia 21 de janeiro de 2015. Vinte camundongos fêmeas foram selecionadas, pesadas e divididas em quatro grupos: controle (não foi induzido o diabetes e recebe salina 0,9%), Grupo DB1 (foi induzido o diabetes e recebe salina 0,9%), Grupo INS 0,005 (foi induzido o diabetes e recebe insulina em dose baixa) e Grupo INS 0,05 (foi induzido o diabetes e recebe insulina em dose alta).

Os animais tiveram o Diabetes do tipo 1 induzido através da administração via intraperitoneal do fármaco Estreptozotocina (Sigma-Aldrich, Brasil) na dose de 65mg.Kg⁻¹, dissolvida em 0,5mL de tampão citrato 50mM, (pH 4,5). Esse fármaco é responsável pela destruição das células beta pancreáticas.

A administração de insulina (Humulin®) foi iniciada no mesmo dia em que foi induzida a diabetes do tipo 1, e padronizada para ser feita diariamente às 16:00, juntamente com a administração da salina 0,9%(veículo) para os grupos controle e DB1. A dose de insulina foi de 0,005 UI/Kg para o grupo tratado com dose baixa de insulina e de 0,05UI/Kg para o grupo tratado com alta dose. As soluções contendo insulina foram preparadas de modo que a cada 30g de animal este recebesse 0,1 mL de volume por injeção. Realizou-se o acompanhamento da glicemia e do peso dos animais.

Foram realizados testes comportamentais na prole 40 dias após o desmame. Foram realizados os seguintes testes: campo Aberto, caixa claro escuro, Rotarod, labirinto em cruz elevado, suspensão pela cauda e o teste da retirada da cauda.

A análise dos dados obtidos foi feita através de ANOVA de duas vias seguida de pós-teste de Bonferroni, e foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. Sendo realizada com a ajuda do programa Graphpad prism 5.0 (GraphPad Software, USA). Os dados são representados pela média \pm erro padrão da média.

Resultados e Discussão

Os animais do grupo INS 0,5 UI apresentaram menores valores de peso a partir da 3ª medição até a 9ª ($26,40 \pm 0,93$; $27,80 \pm 0,86$; $27,80 \pm 0,86$; $27,80 \pm 0,81$; $27,80 \pm 0,80$; $29,00 \pm 0,63$; $28,60 \pm 0,68$ respectivamente).

Já os grupos DB1 ($43,00 \pm 2,97$) e INS 0,005 UI ($41,25 \pm 3,94$) só apresentam menores valores na penúltima medição em relação ao controle ($57,00 \pm 3,39$).

Estes dados mostram que os grupos hiperglicêmicos tiveram menor ganho de peso que pode ser devido a menor eficiência reprodutiva, uma vez que as fêmeas do grupo INS 0,05 (que apresentavam as maiores glicemias iniciais), não tiveram sucesso reprodutivo

Quanto à evolução da glicemia, todas as mensurações os grupos DB1 ($305,50 \pm 11,35$; $388,30 \pm 65,50$; $466,80 \pm 44,56$; $514,50 \pm 74,60$; valores da 1ª a quarta mensuração, respectivamente), INS0,005 UI ($425,50 \pm 16,37$; $410,50 \pm 37,76$; $509,80 \pm 19,85$; $500,80 \pm 53,40$; valores da 1ª a quarta mensuração, respectivamente) e INS 0,05 UI ($533,40 \pm 48,61$; $496,20 \pm 27,68$; $591,20 \pm 5,53$; $540,30 \pm 27,64$; valores da 1ª a quarta mensuração, respectivamente) apresentam valores maiores do que o do grupo controle ($105,20 \pm 5,15$; $118,20 \pm 4,18$; $78,40 \pm 5,90$; $96,40 \pm 9,57$; valores da primeira à quarta mensuração, respectivamente.) Isso confirma que a indução do diabetes do tipo 1 foi efetiva.

No teste da suspensão pela cauda, a prole das mães diabéticas apresentou maior tempo de latência ($164,0 \pm 11,33$) do que os animais controle ($129,7 \pm 9,92$). Importante mencionar também que os animais oriundos de fêmeas diabéticas apresentaram maior tempo de imobilidade ($49,20 \pm 5,71$) em comparação com os animais controle ($30,44 \pm 3,55$). Isso significa que os animais oriundos de mães diabéticas “desistiam” mais rapidamente, o que pode ser interpretado como comportamento análogo a depressão.

No teste do labirinto em cruz a prole das mães diabéticas apresentou maior número de entradas nos braços fechados ($20,10 \pm 1,0$) em relação aos animais controle ($14,60 \pm 0,97$). Na Caixa claro e escuro os descendentes de mães diabéticas apresentaram a taxa de *Rearing* (levantamento vertical) menor ($22,2 \pm 2,07$) do que os animais controle ($28,30 \pm 1,74$). Já no teste do campo aberto, a prole das mães diabéticas apresentou redução do tempo nos quadrantes centrais ($8,8 \pm 1,25$) em relação aos animais controle ($12,70 \pm 1,36$). Além disso, os filhotes de mães diabéticas apresentaram menor tempo na área central ($7,55 \pm 0,74$) do que os animais controle ($13,90 \pm 1,79$). Esses resultados sugerem uma diminuição do comportamento naturalmente exploratório dos animais, e aumento de comportamentos análogos a ansiedade.

Conclusão

Os resultados apresentados indicam que a Diabetes do tipo 1 compromete a fertilidade do animal. Além disso, os testes comportamentais sugerem que, na prole das fêmeas diabéticas, houve aumento nos comportamentos análogos a ansiedade e depressão.

Bibliografia

DEVENDRA D, Liu E, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004;328:750-4.

LIU E, EISENBARTH GS. Type 1A diabetes mellitus associated autoimmunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31:391-410.

MAIA, A.C.; BRAGA, A.A.; PAES, F.; MACHADO, S.; NARDI, A.E; SILVA, A.C. Psychiatric comorbidity in diabetes type 1: a cross-sectional observational study. **Rev Assoc Med Bras**; 60(1):59-62, 2014

SESTERHEIM P, SAITOVITCH D, STAUB, HL. Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patogenia auto-imune [Type 1 diabetes mellitus: multifactors that confer susceptibility to the autoimmune pathogenesis]. *Sci Med*. 2007;17(4):212-7

SZOSTAK-WEGIEREK, DOROTA. Intrauterine nutrition: long-term consequences for vascular health. **International journal of women's health**, v. 6, p. 647, 2014.