

EFEITOS DO EXERCÍCIO AERÓBIO PÓS-PRANDIAL SOBRE A HOMEOSTASE GLICÊMICA E PESO CORPORAL EM CAMUNDONGOS OBESOS

Palavras-Chave: obesidade, metabolismo, exercício físico

Autores:

MARIA LETÍCIA VIEIRA MEDEIROS, FCA – SIGLA UNICAMP
Prof. Dr. JOSÉ RODRIGO PAULI (orientador), FCA – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como o excesso de gordura corporal ou acúmulo anormal de gordura. Dados relatam que em 2022, 2,5 bilhões de adultos estavam acima do peso e 890 milhões já eram obesos (10). No Brasil, a obesidade atinge aproximadamente 24,3% dos adultos, segundo o Vigitel 2023 (2). Para o tratamento da obesidade, é necessário adotar estratégias alimentares que promovam uma mudança no estilo de vida que leve à perda de peso, como o exercício aeróbico. Assim, o objetivo do trabalho será avaliar os efeitos do exercício físico aeróbico sobre o peso corporal, homeostase glicêmica e expressão gênica relacionado a lipogênese e inflamação do tecido adiposo branco em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica.

METODOLOGIA:

Foram utilizados camundongos Swiss com 4 semanas de vida. Os camundongos receberam dieta padrão ou dieta hiperlipídica (DHL). Os camundongos foram distribuídos em 4 grupos experimentais, sendo eles: Grupo Controle (CTL) com animais que receberam dieta padrão; Grupo obeso (OB), com animais que receberam dieta hiperlipídica (DHL) (ad libitum); Grupo obeso fracionado (OBF), com animais que receberam dieta hiperlipídica (DHL) fracionada (3 períodos de 1 hora/dia); Grupo obeso fracionado exercitado (OBF+EX) com animais que receberam DHL fracionado e foram submetidos ao exercício físico aeróbico em três sessões diárias. O protocolo de exercício aeróbico foi constituído de corrida em esteira (3 sessões/dia de 30 minutos), de intensidade leve-moderada no período pós-prandial. Durante o experimento, com duração de 6 semanas, foram realizadas análises de composição corporal, adiposidade, desempenho, sensibilidade à insulina e de gasto energético. Além disso, foram realizadas análises moleculares (expressão de RNAm), para avaliação da lipogênese e inflamação no tecido adiposo branco ao final do período experimental, e foi feita a análise estatística, com significância adotada de $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os resultados encontrados se referem ao ganho de massa corporal, depósitos de gordura corporal, sensibilidade à insulina, glicemia, desempenho de corrida, expressão de genes lipogênicos e expressão de genes inflamatórios. Eles serão abordados a seguir e estão acompanhados por gráficos e discussão.

Primeiramente, em relação ao ganho de peso, verifica-se que os camundongos obesos (OB) apresentaram maior evolução da massa corporal e obtiveram maior ganho de peso ao final do experimento em relação ao grupo CTL (Figura 1 A-B). O grupo OBFEX apresentou evolução e ganho de peso inferior ao grupo OBF e estes dois grupos apresentaram menor evolução e ganho de peso quando comparados ao grupo OB (Figura 1 A-B). Estes dados demonstram que a oferta da dieta rica em gordura foi eficiente em induzir obesidade e estão de acordo com outros estudos que utilizaram de dieta semelhante ao presente estudo para levar ao aumento de peso e adiposidade dos roedores (3, 6, 11, 13).

Em segundo lugar, observa-se que o peso do tecido adiposo branco perigonadal (PgWAT), inguinal (IngWAT), retroperitoneal (Retro) e mesentérico (Mesent) foi maior nos grupos de animais obesos (OB) em relação aos animais controles (CTL). Para o peso da gordura marrom (BAT) verificou-se que não houve diferença entre os grupos estudados (Figura 2). Além disso, os dados revelaram que os camundongos dos grupos Obeso Dieta Fracionado e Obeso dieta Fracionado + Exercício tiveram um menor aumento das diferentes gorduras analisadas em relação ao grupo Obeso. De maneira interessante, o peso das gorduras foi ainda menor no grupo de animais obeso fracionado submetido ao exercício de caminhada em esteira comparado ao grupo de animais obeso fracionado (Figura 2).

Em relação aos exames de controle glicêmico, analisamos que a sensibilidade à insulina foi medida por teste de tolerância à insulina (ITT) e revelou menor sensibilidade à insulina nos animais do grupo obesos (OB) em relação ao grupo de animais controles (CTL). Foi possível observar menor decaimento da glicose ao estímulo com insulina (Figura 3A), maior área sob a curva de glicose (AUC) e menor porcentagem de consumo de glicose por minuto em resposta à insulina nos animais do grupo obeso comparado aos animais controles magros (Figura 3A-C). Por outro lado, os animais dos grupos dieta fracionado e dieta fracionado associado ao exercício de caminhada em esteira apresentaram menor curva glicêmica (3A), menor AUC (3B) e maior decaimento da glicose (3C) em relação ao grupo de animais obesos. Além disso, os animais do grupo OBFEX apresentaram maior

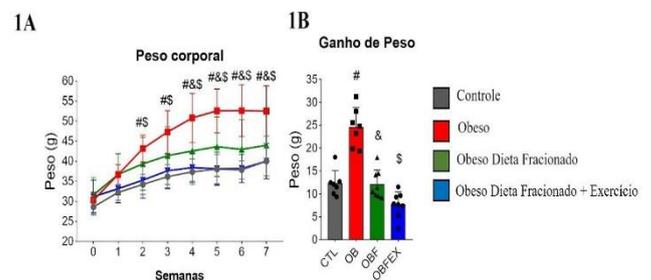


Figura 1- Evolução e ganho de peso corporal dos camundongos. A, Evolução de peso corporal. B, Aumento do peso corporal (peso final – peso inicial). Para cada grupo experimental o n=7 animais. # p <0.05 diferente do Controle (CTL); & p <0.05 diferente do obeso; \$ p <0.05 diferente do obeso e do OBF.

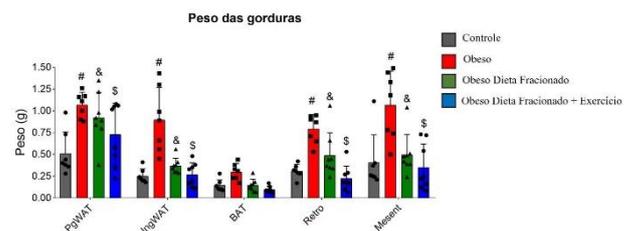


Figura 2- Peso das gorduras corporais. Tecido adiposo branco perigonadal (PgWAT), inguinal (IngWAT), marrom (BAT), retroperitoneal (Retro) e mesentérico (Mesent) dos diferentes grupos experimentais. Para cada grupo experimental o n=7 animais. # p <0.05 diferente do Controle (CTL); & p <0.05 diferente do obeso; \$ p <0.05 diferente do obeso e do OBF.

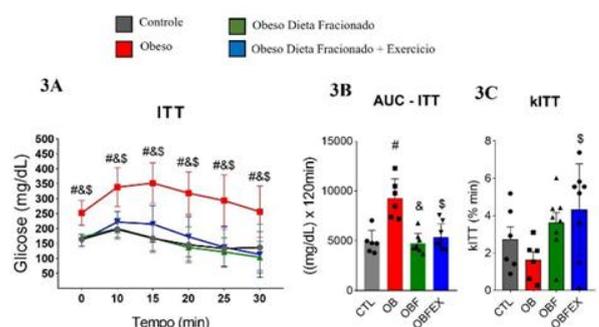


Figura 3- Sensibilidade à insulina corporal. A, Curva glicêmica em resposta ao teste de tolerância à insulina; B, área sobre a curva de glicose (AUC); C, constante de decaimento da glicose em resposta ao estímulo com insulina (kITT). Para cada grupo experimental o n=7 animais. # p <0.05 diferente do Controle (CTL); & p <0.05 diferente do obeso; \$ p <0.05 diferente do obeso e do OBF.

taxa de consumo de glicose por minuto em resposta ao estímulo com insulina (3C) em relação ao grupo OBF.

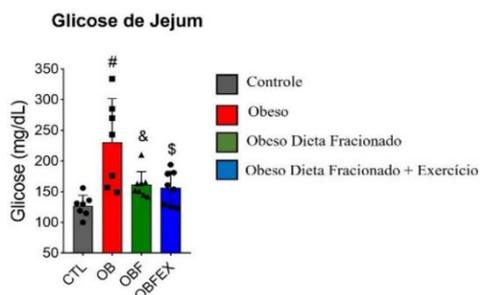


Figura 4- Glicemia de jejum. Valores de glicemia de jejum dos diferentes grupos estudados. Para cada grupo experimental o n=7 animais. # p <0.05 diferente do Controle (CTL); & p <0.05 diferente do obeso; \$ p <0.05 diferente do obeso e do OBF.

Quando examinamos os resultados do protocolo de exercícios, é possível verificar que os animais que realizaram caminhada em esteira apresentaram um aumento no desempenho de corrida em esteira quando comparado os resultados obtidos no início do estudo e ao final do período experimental, demonstrando que o exercício realizado foi eficiente em aumentar o desempenho de corrida (Figura 5A e 5B). Não foi observado nenhum efeito negativo do jejum realizado para o desempenho das camundongas, assim como no estudo de Vieira e co-autores, que também não verificaram prejuízos da combinação do exercício aeróbico com tempo de restrição alimentar no desempenho de corrida em esteira (13).

Na análise da expressão dos genes lipogênicos, no tecido adiposo branco perigonadal (pgWAT), encontramos que os animais obesos não apresentaram aumento na expressão em relação ao grupo de animais controle. Os camundongos obesos com dieta fracionada exercitados também não apresentaram diferenças para os genes estudados em relação aos demais grupos experimentais. Entretanto, foi encontrada diferença significativa no gene *Srebp1c* no pgWAT para o grupo dieta hiperlipídica fracionado em relação ao grupo obeso ad libitum (Figura 6). Para isso, na literatura já está bem estabelecido que a expressão desse gene, produzido principalmente no fígado, tem relação direta com a ativação da lipogênese (4, 1). Contudo, mesmo que os níveis de insulina estejam mais elevados no grupo obeso e que esse seja o maior ativador do *Srebp1c*, a forma como essa expressão modula o acúmulo de gordura pelos adipócitos ainda não é algo claro, sendo difícil explicar de modo claro o porquê o grupo obeso não teve essa expressão mais elevada que o grupo de dieta fracionada (4).

A glicemia em jejum se mostrou mais acentuada nos camundongos do grupo OB em relação aos camundongos do grupo controle (CTL) e em relação aos animais do grupo OBF e OBFEX. No entanto, os animais do grupo OBFEX apresentaram glicemia de jejum inferior ao grupo de animais OBF (Figura 4). Nos escritos tem sido demonstrado que o consumo de dieta rica em gordura prejudica a homeostase glicêmica e a responsividade à insulina corporal, enquanto o exercício físico já se mostrou capaz de aumentar a sensibilidade à insulina periférica e diminuir a glicemia de jejum (3, 6-8, 11). Logo, os resultados se encontram em conformidade com o esperado.

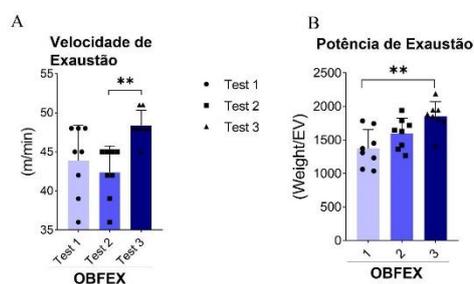


Figura 5- Desempenho de corrida. Valores referentes ao desempenho de corrida em esteira dos camundongos do grupo OBFEX no início (pré-intervenção, teste 1), no meio (teste 2) e ao final do experimento (teste 3). A, Velocidade de exaustão; B, Potência de exaustão. Para cada grupo experimental o n=8 animais. * p <0.05 diferente do teste anterior.

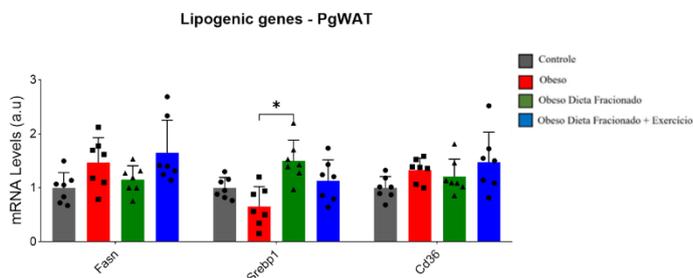


Figura 6- Genes Lipogênicos. Expressão de genes lipogênicos (*Fasn*, *Srebp1c* e *Cd36*) no tecido adiposo branco perigonadal (pgWAT) dos diferentes grupos experimentais. Para cada grupo experimental o n=7 animais. * p <0.05 diferente do Obeso (OB).

Por fim, quando analisamos a expressão de genes inflamatórios, o grupo obeso dieta ad libitum apresentou aumento na expressão gênica do Toll-Like Receptor 4 (Tlr4) no tecido adiposo branco perigonadal (pgWAT) em relação ao grupo controle (CTL). No entanto, não houve diferenças para os demais genes avaliados no pgWAT nos diferentes grupos experimentais (Figura 7). Podemos dizer que esses resultados são os esperados quando avaliamos estudos sobre Tlr4. Existe relação direta deste gene com o aumento da permeabilidade intestinal e com a indução de um estado inflamatório no organismo e isso é o esperado em uma dieta rica em gordura, como a do padrão ocidental, visto que o excesso desse nutriente causa disbiose intestinal e estimula a ativação do receptor toll-like 4 (Tlr4), mantendo relação direta (5, 12). O exercício físico entra como um supressor da via de sinalização do Tlr4 e apresenta resultados positivos sobre a redução do estado inflamatório e suas repercussões (9).

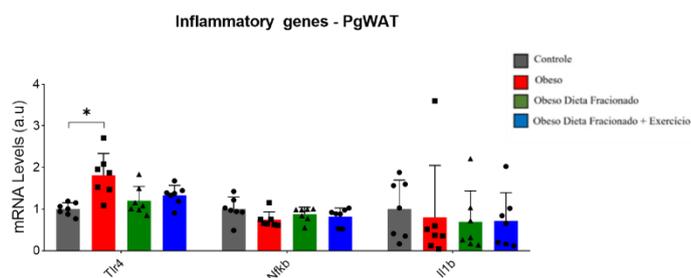


Figura 7- Genes Inflamatórios. Expressão de genes inflamatórios (Tlr4, Nfkb e Il1b) no tecido adiposo branco perigonadal (pgWAT) dos diferentes grupos experimentais. Para cada grupo experimental o n=7 animais. * p <0.05 diferente do controle (CTL).

CONCLUSÕES:

É possível concluir que a dieta hiperlipídica ofertada aos camundongos resultou em obesidade e consequentemente prejuízo no metabolismo de carboidratos dos roedores. Assim como, exacerbou a resposta inflamatória desses camundongos, constatando a relação literária entre obesidade, resistência à insulina e dieta rica em gordura (12). Em contrapartida, os protocolos de dieta fracionada e dieta fracionada combinada com o exercício físico de caminhada foram eficientes na regulação do peso e adiposidade corporal, homeostase glicêmica e sensibilidade à insulina dos camundongos, reduzindo os danos metabólicos e estado inflamatório gerados pela obesidade. Além disso, a combinação de fracionamento da dieta associado ao exercício de caminhada foi mais eficiente que o fracionamento da dieta isoladamente.

BIBLIOGRAFIA:

1. Angela K. Stoeckman, Howard C. Towle. The Role of SREBP-1c in Nutritional Regulation of Lipogenic Enzyme Gene Expression*. Journal of Biological Chemistry, Volume 277, Issue 30, 2002, Pages 27029-27035, ISSN 0021-9258. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M202638200>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023. Brasília, DF: MS, 2023.
3. Gaspar RC, Veiga CB, Bessi MP, Dátilo MN, Sant'Ana MR, Rodrigues PB, et al. Unsaturated fatty acids from flaxseed oil and exercise modulate GPR120 but not GPR40 in the liver of obese mice: a new anti- inflammatory approach. J Nutr Biochem [Internet]. 2019;66:52–62. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.12.003>

4. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep.* 2001 Apr;2(4):282-6. doi: 10.1093/embo-reports/kve071. PMID: 11306547; PMCID: PMC1083868.
5. Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells.* 2021 Nov 14;10(11):3164. doi: 10.3390/cells10113164. PMID: 34831387; PMCID: PMC8619527.
6. Marinho R, Ropelle ER, Cintra DE, De Souza CT, Da Silva ASR, Bertoli FC, et al. Endurance exercise training increases APPL1 expression and improves insulin signaling in the hepatic tissue of diet-induced obese mice, independently of weight loss. *J Cell Physiol.* 2012;227(7):2917–26.
7. Muñoz VR, Gaspar RC, Crisol BM, Formigari GP, Sant’Ana MR, Botezelli JD, et al. Physical exercise reduces pyruvate carboxylase (PCB) and contributes to hyperglycemia reduction in obese mice. *J Physiol Sci.* 2018;68(4):493–501.
8. Muñoz VR, Gaspar RC, Kuga GK, Nakandakari SCBR, Baptista IL, Mekary RA, et al. Exercise decreases CLK2 in the liver of obese mice and prevents hepatic fat accumulation. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5885–92.
9. Oliveira, Alexandre Gabarra de. Efeito do exercício físico agudo e crônico na expressão e ativação do TLR4 em roedores. 2012. 58 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. Disponível em: <https://hdl.handle.net/20.500.12733/1617378>. Acesso em: 29 jul. 2024.
10. Organização Mundial da Saúde. Obesity and overweight. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 26 jul. 2024.
11. Ropelle ER, da Silva ASR, Cintra DE, de Moura LP, Teixeira AM, Pauli JR. Physical Exercise: A Versatile Anti-Inflammatory Tool Involved in the Control of Hypothalamic Satiety Signaling. *Exerc Immunol Rev.* 2021;27:7–23.
12. Souza, A. L., Oliveira, B. N., & Reis, G. A. L. (2017). Obesidade, Resistência à Insulina e Receptor TLR4. *Congresso Médico Acadêmico UniFOA, 4*. Recuperado de <https://conferenciasunifoa.emnuvens.com.br/congresso-medvr/article/view/465>.
13. Vieira RFL, Muñoz VR, Junqueira RL, de Oliveira F, Gaspar RC, Nakandakari SCBR, et al. Time-restricted feeding combined with aerobic exercise training can prevent weight gain and improve metabolic disorders in mice fed a high-fat diet. *J Physiol.* 2021;0:1–17.