

EFEITOS DO TEMPO DE RESTRIÇÃO ALIMENTAR COMBINADO COM EXERCÍCIO FÍSICO OU AGONISTA DA REVERB SOBRE A OBESIDADE E METABOLISMO HEPÁTICO DE CAMUNDONGAS

Palavras-Chave: TEMPO-DE-RESTRIÇÃO-ALIMENTAR-1, EXERCÍCIO-FÍSICO-2, OBESIDADE-3

Autores:

SOPHIA PASSARELLI DOS SANTOS, FCA - UNICAMP

Prof. Dr. JOSÉ RODRIGO PAULI (orientador), FCA - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A obesidade é uma doença complexa a nível molecular e clínico. De grande prevalência no mundo, a obesidade tem como característica o acúmulo excessivo de gordura corporal e etiologia multifatorial, com uma variedade de fatores (comportamentais, sociais, genéticos, metabólicos e ambientais) que influenciam o seu desenvolvimento, impactando na saúde de crianças, adultos e idosos (1,2).

De maneira a combater a obesidade e suas consequências, o tempo de restrição alimentar (TRA) tem sido uma estratégia adotada (8,9), além do exercício físico, que tem sido bastante utilizado para minimizar ou reverter os impactos da obesidade e suas comorbidades (3–6). Portanto, verifica-se que tanto o TRA quanto o exercício físico têm se mostrado capazes de promover benefícios metabólicos, reduzir peso e adiposidade corporal e melhorar a homeostase glicêmica. Mediante a essas considerações, especulamos que a aplicação do TRA combinado com o exercício físico possa ser uma intervenção de efeito significativo e capaz de diminuir os impactos da obesidade, sendo maiores suas ações combinadas do que isoladamente. Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos do TRA isoladamente ou combinado com o exercício físico aeróbio sobre a obesidade induzida por dieta hipercalórica.

METODOLOGIA:

Foram utilizadas camundongas C57BL/6J, fêmeas, com seis semanas de vida, provenientes do Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica na Área da Ciência de Animais de Laboratório (CEMIB) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram distribuídas nos seguintes grupos experimentais (n=8): Grupo Controle (CTL) alimentados por dieta padrão; Grupo obeso (OB), alimentados por dieta hiperlipídica com solução de alto teor de carboidrato (DHL+CHO) contínua (ad

libitum); Grupo obeso e submetido ao protocolo de tempo de restrição alimentar (TRA) (OB+TRA), alimentados por DHL+ CHO durante 8 horas (período de 08:00 – 16:00) e associado ao TRA por 16 horas (período de 16:00 – 08:00); Grupo obeso submetido aos protocolos de TRA e de treinamento físico aeróbico (EX) (OB+TRA+EX), alimentados por DHL+ CHO durante 8 horas (período de 08:00 – 16:00) e associado ao TRA por 16 horas (período de 16:00 – 08:00) combinado com o protocolo de treinamento físico aeróbico. O treinamento foi realizado ao final do ciclo inativo (15:00/16:00) dos animais, teve uma duração de 7 semanas, e foi realizado por 5 dias consecutivos de treinamento (segunda-sexta) e 2 dias de repouso (sábado-domingo), com sobrecarga equivalente a de 60% da velocidade máxima de exaustão – velocidade a qual foi encontrada a partir do teste de exaustão aplicado, que foi realizado antes do início, repetido na segunda semana para ajuste da velocidade de corrida, e ao final na última semana para avaliar o desempenho dos roedores. Assim, após 7 semanas de treinamento e 24 horas após a realização da última sessão de exercício físico, foram realizadas as análises de interesse, seguidas da extração dos tecidos e eutanásia. Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no uso de Animal (CEUA), do Instituto de Ciências Biológicas, da UNICAMP – Campinas-SP. Ao final do experimento os animais foram submetidos a análises fisiológicas, histológicas e moleculares. Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média e a normalidade dos dados foi testada através do teste de Shapiro-Wilk W. Quando os dados apresentaram distribuição normal foi realizado teste-t de Student ou ANOVA, seguido do teste de Tukey. A significância estatística adotada foi de $p < 0,05$. Para efetuar as análises e elaborar os gráficos foi utilizado o programa GraphPad Prism 8.01®.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Através dos resultados encontrados, verifica-se que as fêmeas que realizaram o protocolo de TRA combinado com o exercício físico apresentaram uma melhor performance no teste de corrida incremental. Tanto a velocidade de exaustão como a potência de exaustão aumentou durante o experimento (Figura 1 A-B).

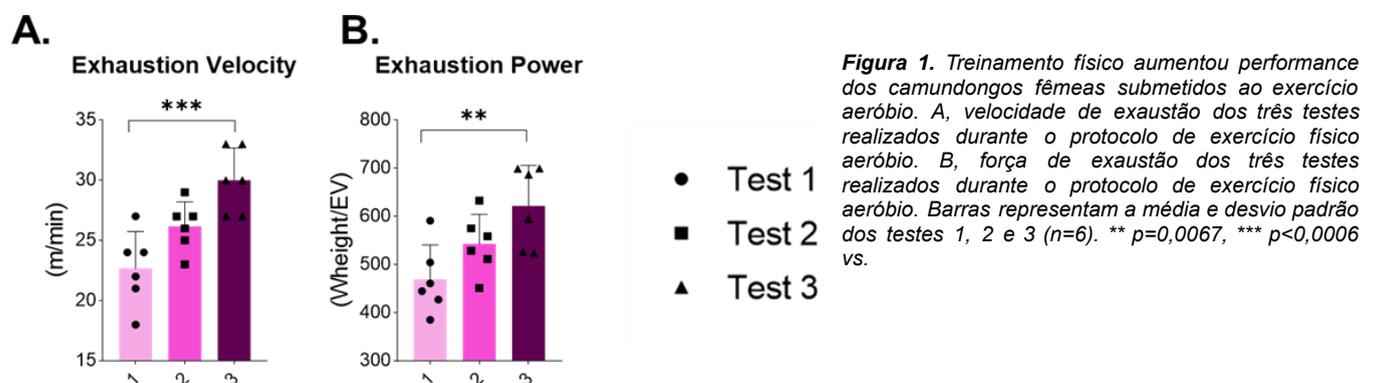


Figura 1. Treinamento físico aumentou performance dos camundongos fêmeas submetidos ao exercício aeróbico. A, velocidade de exaustão dos três testes realizados durante o protocolo de exercício físico aeróbico. B, força de exaustão dos três testes realizados durante o protocolo de exercício físico aeróbico. Barras representam a média e desvio padrão dos testes 1, 2 e 3 (n=6). ** $p=0,0067$, *** $p<0,0006$ vs.

Na Figura 2A-B, verificou-se que o protocolo de TRA e TRA mais exercício físico foi efetivo em reduzir o peso corporal e o ganho de peso das camundongas C57BL/6J fêmeas

a partir da nona semana. O período de indução a obesidade foi capaz de gerar diferenças no peso dos animais do grupo obeso em relação ao controle somente a partir da oitava semana. Os animais obesos obtiveram um aumento do Índice de Lee em comparação ao grupo controle. Já os animais submetidos ao protocolo de TRA e TRA mais exercício obtiveram uma redução do índice de Lee quando comparados aos obesos (Figura 2C). Nota-se que os animais obesos demonstraram um maior conteúdo de todos os tecidos adiposos e soma total das gorduras quando comparados ao grupo controle. Já os animais submetidos ao TRA e TRA mais exercício demonstraram uma redução importante dos tecidos adiposos e gordura total em comparação ao grupo obeso (Figura 2D-E). Entretanto, a indução a obesidade foi significativa no fator peso somente a partir da nona semana. Em conjunto a isto, verifica-se uma mudança significativa do Índice de Lee e da composição corporal através do peso dos tecidos adiposos e peso total das gorduras (Figura 2C-E).

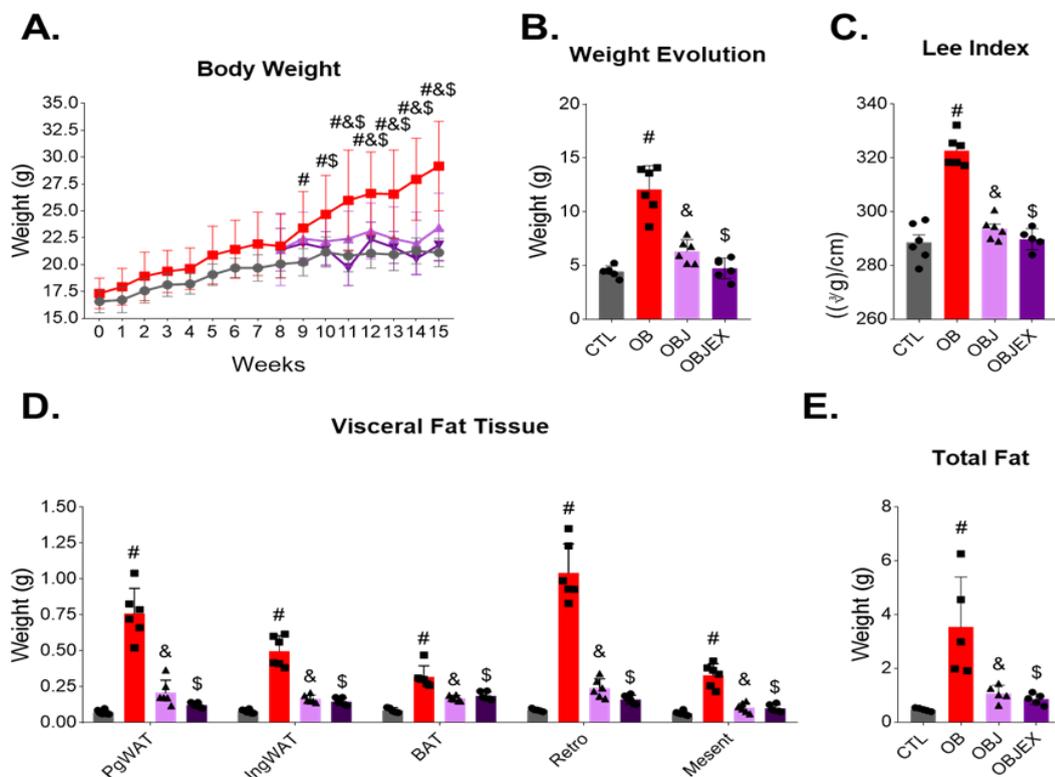


Figura 2. Tempo de restrição alimentar (TRA) combinado com exercício físico aeróbio regula ganho de peso e composição corporal de camundongas fêmeas. A, Curva de peso corporal de 15 semanas (n=6). B, Ganho de Peso (peso final – peso inicial) (n=6). C, Índice de Lee (divisão da raiz cúbica do peso corporal pelo comprimento naso-anal). D, Peso dos tecidos adiposos (n=6). E, Peso total das gorduras (soma de todos os tecidos adiposos) (n=6). # p <0.05 Obeso (OB) versus Controle (CTL); & p <0.05 Obeso (OB) versus Obeso Jejum (OBJ) \$ p <0.05 Obeso (OB) versus Obeso Jejum mais Exercício (OBJEX).

Em relação ao teste de tolerância à glicose (GTT) e área sobre a curva de glicose (AUC), foi demonstrado que os protocolos de TRA e TRA mais exercício também foram eficazes em estabelecer um melhor controle da homeostase glicêmica nas camundongas C57BL/6J fêmeas quando comparado ao grupo obeso (Figura 3A). Porém, somente o grupo TRA mais exercício obteve uma melhora importante na glicemia de jejum quando comparado ao grupo obeso ao início do teste (Figura 3B). De maneira

interessante, o teste de ITT demonstrou uma diferença significativa na curva glicêmica dos grupos controle, TRA e TRA mais exercício em relação ao obeso no tempo 15 minutos do teste, já a área sobre a curva mostrou diferença do grupo obeso em relação ao controle (Figura 3C).

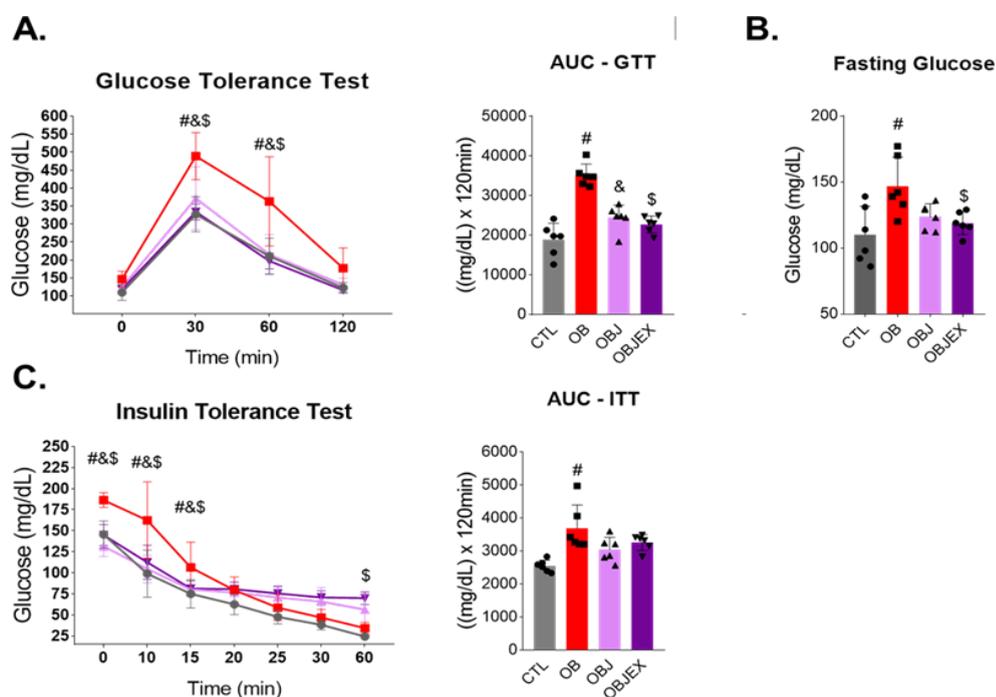


Figura 3. Efeitos do tempo de restrição alimentar combinado com exercício físico sobre a homeostase glicêmica de camundongas fêmeas. A, Teste de tolerância a glicose e área sobre a curva (n=6). B, Glicemia de Jejum (n=6). C, Teste de tolerância à Insulina e área sobre a curva (n=6). Barras representam a média e desvio padrão. # p<0.05 Obeso (OB) versus Controle (CTL); & p<0.05 Obeso (OB) versus Obeso Jejum (OBJ) \$ p<0.05 Obeso (OB) versus Obeso Jejum mais Exercício (OBJEX).

Considerando os achados até aqui, verificou-se que os protocolos de TRA e TRA combinado com exercício físico foram eficientes em reduzir o peso corporal, a composição corporal e a homeostase glicêmica de camundongos C57BL/6J machos e fêmeas. As camundongas fêmeas possuem uma proteção para o ganho de peso e desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica quando comparados a achados com machos, apresentando um ganho de peso relevante somente a partir da nona semana de indução a obesidade. Porém, a oferta da dieta rica em gordura foi capaz de gerar um ganho significativo dos tecidos adiposos e gordura total no grupo obeso em relação ao grupo controle.

Este fato refletiu diretamente no controle glicêmico, demonstrando um aumento da curva glicêmica no grupo obeso em relação ao grupo controle no teste de GTT e área sobre a curva. Os animais submetidos ao TRA (jejum) e TRA (jejum) combinado com o exercício demonstraram uma importante redução em relação ao grupo obeso, apresentando um melhor controle glicêmico em resposta às intervenções. No entanto, a curva glicêmica do grupo obeso mostrou-se mais elevada somente até 15 minutos no teste de ITT, e, a partir disto, manteve-se igual em relação aos demais grupos. Já a área sobre a curva demonstra somente um aumento no grupo obeso em relação ao grupo

controle.

Além disso, verifica-se que o protocolo de exercício físico aumentou o desempenho de corrida em esteira ao longo do experimento, não sendo observados efeitos negativos do jejum realizado para o desempenho das camundongas. Estes mesmos dados e características foram identificados também pelo estudo conduzido por Chaix e colaboradores (7).

CONCLUSÕES:

É possível concluir que a dieta hiperlipídica somada à administração de carboidrato (glicose e frutose) na água dos camundongos C57BL/6J fêmeas resultou em uma indução a obesidade e conseqüentemente prejuízo no metabolismo dos roedores. Em contrapartida, os protocolos de TRA e TRA mais exercício foram eficientes na regulação do peso corporal, composição corporal e homeostase glicêmica de camundongos C57BL/6J fêmeas, reduzindo danos metabólicos gerados pela obesidade. Entretanto, não foram identificadas melhoras nestes parâmetros quando realizada a prática de exercício físico em conjunto ao jejum em relação ao jejum isoladamente.

BIBLIOGRAFIA

1. KESSLER, Christine. **Pathophysiology of Obesity**, Nurs Clin North Am, 2021
2. BAXTER, Jared; et al. **Updates on Monogenic Obesity in a Multifactorial Disease**. Obes Surg, 2019
3. GASPAR, RC, 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, 2019
4. MARINHO, R, 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
5. MUÑOZ, VR, et al. **Physical exercise reduces pyruvate carboxylase (PCB) and contributes to hyperglycemia reduction in obese mice**. J Physiol Sci. 2018
6. MUÑOZ, VR, et al. **Exercise decreases CLK2 in the liver of obese mice and prevents hepatic fat accumulation**. J Cell Biochem, 2018
7. CHAIX, A, et al. **Sex- and age-dependent outcomes of 9-hour time-restricted feeding of a Western high-fat high- sucrose diet in C57BL/6J mice**. Cell Rep [Internet]. 2021