EFEITO DO TRATAMENTO COM GLP1 ASSOCIADO AO EXERCÍCIO FÍSICO NA CONCENTRAÇÃO DE GLICOGÊNIO HEPÁTICO NO FÍGADO DE ANIMAIS OBESOS

Hevelyn Mayara Traleski Martins (PROVIC), Dionizia Xavier Scomparin,
e-mail: scomparindio@hotmail.com

Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Biologia Geral / Ciências Biológicas e da Saúde.

Área: Fisiologia
Subárea: Fisiologia dos órgãos e sistemas.

Palavras-chave: Exercício físico, GLP-1, obesidade.

Resumo
A obesidade é uma síndrome que acomete inúmeras pessoas em âmbito mundial. Indivíduos obesos apresentam uma pré disposição para doenças graves, entre elas a diabetes mellitus, patologia caracterizada pela resistência a insulina. Atualmente alguns fármacos que prometem ajudar na regulação da insulina vem sendo testados entre eles o análogo de GLP-1, que além disso possui propriedades em relação a saciedade e manutenção dos níveis plasmáticos. O objetivo desse estudo, foi avaliar o efeito do tratamento com análogo de GLP-1 associado ao exercício físico na concentração de glicogênio hepático no fígado de animais obesos. Para tal, os animais foram divididos em grupos exercitados e sedentários, com o uso do análogo e sem, e depois submetidos a análises estatísticas, através delas foi possível encontrar diferenças entre os grupos exercitados e sedentários, os sedentários com GLP-1 não mostraram diferenças no quesito de diminuição em seu peso tanto no fígado como no peso corporal, entretanto quando comparado ao grupo que realizou exercícios em associação com o fármaco, foi possível notar que seu efeito pode ser potencializado.

Introdução

Nos últimos anos, um alto índice de indivíduos no mundo inteiro vem sofrendo com a obesidade, ao que se sabe fatores comportamentais e ambientais estão envolvidos no aparecimento da mesma. Essa síndrome pode acometer todas as idades e as mais diversas classes sociais. (WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2013). É caracterizada pelo acúmulo de adiposidades, resultado de uma mudança que acontece no equilíbrio de lipídios e de carboidratos**.** A inatividade física, o desequilíbrio no balanço energético aliados á uma dieta hipercalórica, são fatores agravantes para obesidade, e como consequência têm-se o aparecimento da chamada Síndrome Metabólica. Uma vez instalada, pode-se observar o aparecimento da hipertensão arterial, resistência á insulina, e esse acúmulo de tecido adiposo favorece o aparecimento de algumas patologias graves, entre elas a diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares e também alguns tipos de câncer. (MOHANKUMAR, 2012).

Entre essas patologias, a diabetes tem um destaque maior. Apresenta uma característica principal que é a resistência á insulina. Nessa patologia, as células beta do pâncreas, que são as responsáveis pela produção desse hormônio são

afetadas, ou seja, ocorre uma disfunção nessas células e isso gera uma deficiência na secreção da insulina, em alguns casos pode ser parcial e em outros pode ser total.

Fígado

O fígado é a maior víscera presente no corpo humano, ele é responsável por funções de extrema importância no organismo, atuando em processos fisiológicos e estabelecendo a homeostase. Age no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas, faz a reserva do glicogênio nos hepatócitos e é extremamente importante no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. Em casos de hiperglicemia, o fígado sintetiza o glicogênio, em casos de hipoglicemia ele o armazena para manter o nível de glicemia constante. (Kutchi HC, 1998).

Na presença da diabetes, esses processos fisiológicos normais do fígado são desregulados, pois quando o indivíduo apresenta um quadro diabético as reservas de glicogênio são prejudicadas por que ocorre uma diminuição nessas reservas. (LUCIANO, 1998). Como consequência o fígado não conseguirá manter o teor de glicose no organismo constante como faria em condições normais.

GLP-1

Atualmente, a indústria farmacêutica vem testando um novo tipo de fármaco que produz efeito na regulação da insulina em pacientes diabéticos, os chamados hormônios incretinas, entre destaca-se o GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1). O GLP-1 é um hormônio intestinal secretado pelas células L do intestino, vai agir estimulando a secreção de insulina nas células beta pancreáticas, auxilia na saciedade, faz a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose através da regulação do glucagon e aumenta a sensibilidade á insulina. Diante disso, o análogo GLP-1 vem sido bastante utilizado em estudos referentes a diabetes e a obesidade. (CHACRA, 2006).

Materiais e Métodos

Os animais foram obtidos do Núcleo Avançado de estudos da vida (NAEVI) da Universidade Estadual de Ponta Grossa aos 21 dias de idade e acondicionados em gaiola com cama de maravalha na proporção de 3 animais por gaiola. Os animais foram divididos aleatoriamente em 8 grupos:

Grupo **CONTROLE**- animais que receberam dieta padrão comercial e permaneceram sedentários durante todo o protocolo experimental;

Grupo **CONTROLE EXERCITADO**- animais que receberam dieta padrão comercial e realizaram o exercício físico dos 21 aos 90 dias de idade;

Grupo **OBESO**- animais que receberam dieta de cafeteria dos 30 aos 90 dias de vida e permaneceram sedentários durante todo o procedimento experimental;

Grupo **OBESO EXERCITADO**- animais que receberam dieta de cafeteria dos 30 aos 90 dias de vida e realizaram exercício físico dos 21 aos 90 dias de vida;

Grupo **CONTROLE SEDENTÁRIO GLP-1**- animais que receberam dieta comercial e foram tratados com Victoza® dos 80 aos 90 dias;

Grupo **CONTROLE EXERCITADO GLP-1**- animais que receberam dieta padrão comercial+ exercício físico dos 21 aos 90 dias+ tratamento com GLP-1;

Grupo **OBESO SEDENTÁRIO GLP-1**- animais que receberam dieta de cafeteria + permaneceram sedentários+ tratamento com GLP1 dos 80 aos 90 dias;

Grupo **OBESO EXEERCITADO GLP1**- animais que receberam dieta de cafeteria+ exercício físico+ tratamento com GLP1.

Protocolo de Exercício Físico

Aos 21 dias de vida os animais iniciaram o processo de exercício físico. O exercício físico constitui-se de natação livre em aquário de concreto com água a temperatura de 32±2ºC. Os animais passaram por um período de adaptação de 15 dias onde nadaram na primeira semana 5 minutos sem peso adicional e na segunda semana 15 minutos sem peso adicional. Ao término do período de adaptação os animais realizaram a natação 3 vezes por semana 15 minutos por dia com um peso adicionado ao corpo correspondendo a 5% do peso corporal. Esse tipo de exercício é considerado de intensidade moderada.

Os animais exercitados realizaram o exercício de natação dos 21 aos 90 dias de vida. Após o exercício os ratos foram secados e colocados novamente nas gaiolas.

Tratamento com GLP-1

Aos 80 dias de vida os animais do grupo GLP1 iniciaram o tratamento durante 10 dias seguidos de injeções subcutâneas de GLP1 na concentração de 0.6 mg/Kg de peso corporal. A eutanásia foi realizada aos 91 dias de vida, os animais foram submetidos ao processo de eutanásia e o fígado foi retirado e pesado. Amostras do fígado foram colocadas em ALFAC por 18 horas e depois conservadas em álcool 70%. O conteúdo de glicogênio hepático seria mesurado através de técnicas histológicas.

Resultados e Discussão

O modelo de dieta de cafeteria ou dieta hiperpalatável é utilizada em animais por se assemelhar a atual dieta dos humanos, ela é constituída de um alto teor de carboidratos, uma grande quantidade de gorduras, principalmente gorduras saturadas e de uma oferta menor de proteínas, fibras e macronutrientes. (BAYOL et al., 2010; ELAHI et al., 2009). A dieta apresenta um aumento significativo no peso do total dos animais, além de produzir um aumento na gordura visceral e resistência insulínica. (PRADA, P.O. et al)

Após analisar estatisticamente os dados dos pesos de fígado de todos os grupos observou-se uma diferença entre alguns deles, dieta sedentário e controle sedentário, dieta sedentário e controle exercitado, dieta sedentário e dieta exercitado. Os animais do grupo dieta sem exercícios que foram tratados com o GLP-1, não demonstraram diferenças consideráveis no peso do fígado, o que indica que o análogo sozinho não tem o seu efeito potencializado. Segundo o estudo (ANDREANI, Tatiana et al) isso pode estar relacionado também a forma de administração do análogo, ele indica que a melhor via de administração seria a parenteral para ter um efeito satisfatório quando administrado sozinho, porém não foi possível realizar a aplicação dessa maneira, devido ao estresse gerado nos animais.

O grupo dos animais exercitados apresentaram um peso menor no fígado, como seguiam um padrão de exercício físico, isso ajudou atuando na diminuição do depósito de gordura no fígado, diferentemente dos grupos que não foram submetidos ao exercício físico. Já os animais submetidos ao GLP-1 em associação com o exercício físico demonstraram uma redução no peso do fígado e também em

seu peso corporal, com isso pode-se concluir que na presença do exercício físico, independente da via de administração do análogo, o seu efeito é potencializado.

Em relação as análises histológicas, não foi possível realizar em tempo hábil pois durante o trabalho tivemos algumas intercorrências com as peças do fígado, as mesmas não foram armazenadas de forma correta, o que nos impediu de obter resultados conclusivos de acordo com o que era proposto nesse trabalho.

Figura 1: Analise estatística realizada entre todos os grupos de animais

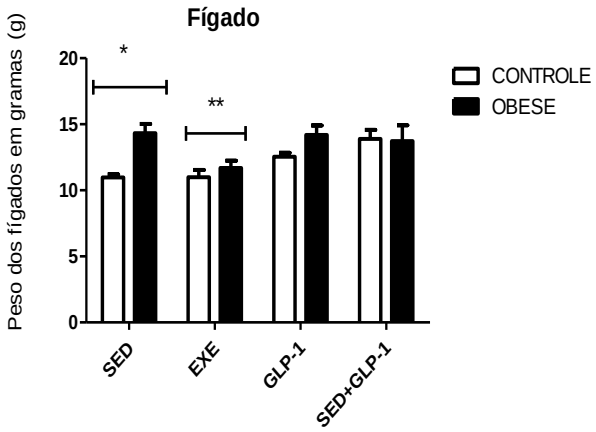


Figura 1: Peso em gramas dos fígados dos animais de todos os grupos, os dados estão expressos em média mais (mm)
Com diferença estastística do teste ANOVA one-way com pós teste de Bonferroni, os símbolos sobre as barras representam diferenças significativas entre os grupos: * diferença entre obeso e controle, ** diferença entre obeso exercitado e controle exercitado. Foram considerados os resultados com diferença de $p \leq 0.05$ entre os grupos.

Conclusões

Concluímos que o análogo de GLP-1 quando administrado sozinho, não apresenta grandes resultados no quesito de diminuição do peso do fígado e peso corporal do animais, entretanto verificamos que quando aliado ao exercício físico o seu efeito pode ser satisfatório, diminuindo os níveis de gordura corporal e no fígado.

Agradecimentos

Agradeço a instituição de ensino Universidade Estadual de Ponta Grossa que oferece a oportunidade de desenvolvermos projetos como esse, eles contribuem significativamente para o crescimento acadêmico. Agradeço também a professora Dionizia Xavier Scomparin pela grande oportunidade, pois através desse projeto obtive novos conhecimentos teóricos e científicos.

Referências

ANDREANI, Tatiana [et al.]- Miméticos do “glucagon-like peptide 1(GLP-1) e seu potencial farmacêutico no controle da diabetes tipo 2 e na obesidade. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde.** Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa. (2009) 94-102.

ATIVIDADE FÍSICA E METABOLISMO DE PROTEÍNAS EM MÚSCULO DE RATOS DIABÉTICOS EXPERIMENTAIS. Eliete LUCIANO . Maria Alice ROSTOM DE MELLO. **Rev. paul. Educ. Fís**, São Paulo, v.12 n.2, p. 202-09, jul./dez, 1998.

Bayol SA, Simbi BH, Fowkes RC, Stickland NC. A Maternal "junk food" diet in pregnancy and lactation promotes nonalcoholic fatty liver disease in rat offspring. **Endocrinology**. 2010;151:1451-146.

CHACRA, A. R. Efeito fisiológicas das incretinas. **Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine,** São Paulo, Vol. 6, Jul. 2006.

Kutchi HC. The gastrointestinal secretion. In " Physiology". **Berne RM, Levy MN. 4ª. Edição**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p 617-647.

MOHANKUMAR S. K.; HANKE D.; SIEMENS L.; CATTINI A.; ENNS J.; SHEN J.; REANEY M.; ZAHRADKA P.; TAYLOR C. G. Dietary supplementation of trans-11 vaccenic acid reduces adipocyte size but neither aggravates nor attenuates obesity-mediated metabolic abnormalities in fa/fa Zucker rats**. Br J Nutr,** v.109, n.9, p.1628-36, 2013.

ORGANIZATION, WH. OBESITY AND OVERWEIGHT. WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013. **DISPONÍVEL EM:** <HTTP://WWW.WHO.INT/MEDIACENTER/FACTSHEETS/FS311/EN/INDEX.HTML> acesso em setembro de 2017.

PRADA, P.O. et al. Western diet modulates insulin signaling, c-Jun N-terminal kinase activity, and insulin receptor substrate-1ser307 phosphorylation in a tissue-specific fashion. **Endocrinology**, 146(3): p. 1576-87. 2005.