AVALIAÇÃO DO PERFIL GLICÊMICO EM RATOS OBESOS SUBMETIDOS AO EXERCÍCIO FÍSICO E TRATADOS COM ANÁLOGO DO GLP1

Morgana Matias da Rosa (PROVIC),Angela Maria Chastay;Janaini Brunoski;Maiara Mikuska Cordeiro; Dionizia Xavier Scomparin, email: scomparindio@hotmail.com
.
Universidade Estadual de Ponta Grossa/Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde.

Fisiolopatologia, obesidade, exercício

Palavras-chave: Obesidade; modelo animal; exercício físico; incretinas; GLP-1; glicose.

Resumo
A obesidade é um distúrbio responsável pelo surgimento da síndrome metabólica, favorecendo o aumento de morbidade e mortalidade na população. O fármaco utilizado no trabalho foi o peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) secretado no sistema gastrointestinal e também produzido de forma sintética. O exercício físico é uma alternativa viável para reduzir e combater as doenças associadas a obesidade em toda a população. O objetivo desse trabalho é avaliar o efeito do treinamento físico associado ao tratamento com GLP1 no perfil glicêmico de animais tratados com análogo de GLP-1 e que foram submetidos a dieta de cafeteria. Animais foram divididos em 8 grupos. 4 grupos associados ao exercício físico: Grupo Dieta de cafeteria (DIETA EXE), Grupo com ração comercial (CONT. EXE), e 4 grupos sem exercício: Grupo Dieta de cafeteria (DIETA SED), Grupo com ração comercial (CONT. SED). Posteriormente foram ainda subdivididos em grupos de animais que receberam injeções subcutâneas aos 80 dias de vida de GLP1: DIETA EXE GLP-1, CONT. EXE GLP-1, DIETA SED GLP-1 e CONT. SED GLP-1. Aos 90 dias os animais foram sacrificados e coletado sangue para as dosagens bioquímicas. A comparação entre grupos foi feita através do teste ANOVA, seguida pelo pós-teste de Bonferroni ($p<0,05$). Foi avaliado o perfil glicêmico em animais saudáveis e obesos. O processo de tratamento para reverter a obesidade dispunha de um protocolo de exercício físico e a aplicação subcutânea do análogo do GLP-1. O exercício físico reduziu as taxas de glicose. Já o GLP-1 não destacou-se como o esperado, mas diminui pequenas concentrações de glicose.

Introdução

O significativo aumento da prevalência da obesidade em diversas populações do mundo diretamente relacionado a alterações na homeostase de lipídios e carboidratos que determinam o surgimento de uma desordem conhecida como Síndrome Metabólica (SM) a qual é caracterizada principalmente pelo acúmulo de tecido adiposo visceral, dislipidemia, resistência à insulina, intolerância a glicose vem alarmando o setor de saúde pública e os pesquisadores da área (DEFRONZO R. A ., 2015).A SM favorece a instalação de patologias graves, tais como, o diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV) (MOHANKUMAR, 2012).

Há um fármaco sintético que regula a insulina destes pacientes que sofrem com a diabetes, este é produzido através das incretinas, substâncias produzidas pelo pâncreas e pelo intestino, liberadas após a ingestão alimentar e têm sido

implicadas na fisiopatologia da hiperglicemia do diabetes tipo II, uma incretina em especial é o GLP-1 “glucagon like-peptide-1(LYRA et. Al., 2006). O hormônio GLP-1 é secretado pelas células L no intestino, precisamente no íleo e duodeno. Os efeitos desse hormônio são: realizar saciedade, suprimir a produção de glucagon, estimular a secreção de insulina nas células pancreáticas β, ampliar a eliminação de glicose, desacelerar o esvaziamento gástrico, aumentar a sensibilidade a insulina (CHACRA, 2006).

Materiais e Métodos

Foram utilizados ratos machos com 21 dias, da espécie: *Rattus novergicus,* linhagem Wistar, variação Albinus, acondicionados em gaiolas com cama de maravalha na proporção de 3 animais por cada uma com luz (ciclo 12h claro / 12h escuro) e temperatura (22 ±2 ºC) controladas. Cedidos pelo Núcleo de Assistência de Estudos da Vida (NAEV) da Universidade Estadual de Ponta Grossa.

Os animais foram divididos em oitos grupos, três animais por gaiola: Con SED (controle sedentários)- animais que receberam dieta comercial e permaneceram sedentários durante todo procedimento experimental; Die SED (dieta sedentários)- animais que receberam dieta de cafeteria e permaneceram sedentários; Con EXE (controle exercitados)- animais que receberam dieta comercial e realizaram exercícios físicos durante toda a fase experimental; Die EXE (dieta exercitados) - animais que receberam dieta de cafeteria e realizaram exercícios físicos.

Os animais que participavam dos grupos Con EXE ou SED e Die EXE ou SED com GLP1 eram tratados com o Victoza®. Os grupos Con EXE e SED eram mantidos com água e ração comercial (Nuvilab ®) ad libidum. O animais Die recebiam a dieta de cafeteria (LOUZADA,2010). Aos 80 dias de vida os animais do grupo GLP1 iniciaram o tratamento durante 10 dias seguidos de injeções subcutâneas na concentração de 0.6 mg/Kg de peso corporal.

Protocolo de Exercício Físico : Aos 21 dias de vida os animais iniciaram o processo de exercício físico até 90 dias de vida. O exercício físico constituía de natação livre em aquário de concreto com água a temperatura de 32±2ºC, onde os animais tiveram um período de adaptação de 15 dias, nadando na primeira semana 5 minutos sem peso adicional e na segunda semana 15 minutos sem peso adicional. Ao término do período de adaptação a natação ocorria de 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.

Protocolo de Eutanásia: Após os 90 dias os animais foram eutanasiados, por decapitação em guilhotina. O sangue coletado em tubos, centrifugado e o plasma armazenado em freezer (-20 °C), para posteriores dosagens bioquímicas séricas de glicose (mg/dL).

Resultados e Discussão

A dieta hipercalórica estimula um ganho de peso exacerbado nos animais, aumentando significativamente a porcentagem de gordura. O organismo metaboliza os lipídeos de acordo com as necessidades de ganho ou gasto de energia celular. A alimentação é uma das fontes ricas em micronutrientes e macronutrientes para manter o equilíbrio orgânico do corpo. Quando a dieta possui alimentos extremamente hiperlipídicos e ricos em açúcares o sistema desenvolve uma série de patologias que agrupadas promovem uma Síndrome Metabólica. Segundo Pereira (2003, p.113) em animais, os estudos apontam que a alimentação hiperlipídica é um

componente importante na etiologia da obesidade, já que dietas hiperlipídicas comprovadamente levaram ao excesso de gordura corporal.

Nossos resultados mostraram que a dieta de cafeteria desenvolveu resistência à insulina devido à alta ingesta de açúcar causando um aumento na glicemia de ratos obesos. Quando analisados os resultados de glicemia desses ratos e comparados com ratos controle pode-se observar que a glicemia tem níveis elevados em animais obesos e reduzida naqueles que foram forçados a realizarem exercício físico. Segundo Gomes (2012, p. 292), um programa de exercício moderado é eficaz para garantir efeitos positivos no metabolismo de gordura corporal e normaliza o quadro de intolerância à glicose. (FIGURA 1)

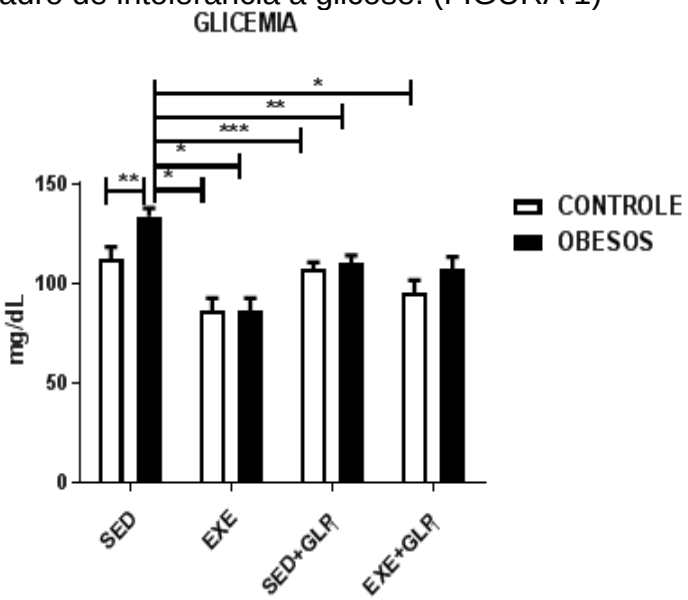


Figura 1: Efeito do tratamento com o fármaco Victoza (GLP1), exercicio fisico e a não realização do exercício fisico nos níveis glicêmicos de animais obesos obtidos pela dieta de cafeteria e controle. Os grupos foram divididos em: SED Con e Obes, EXE Con e Obes, SED+GLP1 Con e Obes e EXE+GLP1 Con e Obes. Os (*)sobre as bases mostram um erro padrão da média de p:0.001,(**) p: 0.005 e (***) p: 0.004 entre os grupos.

O tratamento com o GLP-1 interferiu no aumento de níveis glicêmicos de animais obesos, quando comparados com animais obesos sedentários. As diferenças estatísticas entre os animais OBESOS SED comparados com os OBESOS GLP-1 foi de 0,004(0,4%). O grupo OBESO SED destacou-se por ser o grupo com altos níveis glicêmicos plasmáticos obtidos pelas dosagens laboratoriais. Obteve diferenças estatísticas comparado com os outros grupos: CONT EX, DIET EXE, CONT SED, DIET GLP-1, CONT GLP-1, CONT EXE+GLP-1 de <0,0001 (0,001%); <0,0001 (0,001%); 0,0058 (0,58%); 0,004 (0,4%); 0,001 (0,1%); 0,0001 (0,01%) respectivamente.

Somente o exercício físico demonstrou um resultado significativo, porque os parâmetros de glicose de animais obesos e animais controle apresentaram-se iguais, isso ocorre devido a degradação de glicose que ocorre durante a atividade. (FIGURA 1)

Já o tratamento com GLP-1 promoveu mudanças nos parâmetros de glicemia comparando com os animais que não receberam o análogo de insulina. O GLP-1 estimula a secreção de insulina e promove a proliferação da massa celular da *B* pancreática (TALAULICAR,2008). A incretina é imediatamente secretada no

organismo quando ocorre a ingestão de alimentos, isso ocorre para facilitar a absorção de glicose. O exercício físico associado ao GLP-1 teve o mesmo efeito.

CONCLUSÃO

O estudo demonstrou que a estimulação da obesidade elevou os níveis glicêmicos permitindo o desenvolvimento de intolerância à glicose. Já com a realização do exercício físico os níveis de glicêmicos permaneceram em seus parâmetros normais em ratos obesos. E o GLP-1 aplicado nos grupos obesos diminuiu os níveis glicêmicos comparando-os com os animais que eram considerados sedentários, os quais não realizavam exercício e o fármaco não era aplicado. Observou-se que a associação de exercício físico com a aplicação do fármaco não tiveram tamanha ênfase quando somente foi realizado o exercício físico.

REFERÊNCIAS

BARNETT A. H**.; The incretin system and type 2 diabetes**, US Endocrinology**, v.5, p.57–62, 2010.**

DEFRONZO R. A.; et al. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers,** v.1, Jul 23, 2015

FREITAS, J.S*. et al,* Treinamento aeróbio em natação melhora a resposta de parâmetros metabólicos de ratos durante teste de esforço, **Rev. Bras Med Esporte**, vol.16, n 2, 2010.

GOMES, R. M.; MARQUES, A. S.; TORREZAN, R.; SCOMPARIN, D. X.; MATHIAS, P. C. F.; RINALDI, W.; Efeito de um programa de exercício físico moderado em ratos de diferentes modelos de obesidade, **Rev. Educ. Fisi /UEM** vol.23 n 2 p.285-294, 2012.

HOLST, J. J.; *et al*. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. **Molecular and cellular endocrinology,** v.297, p.127-136, 2009

LOUZADA, S. M., Efeito da obesidade induzida pela dieta de cafeteria sobre parametros oxidativos em ovários de ratas, Porto Alegre, 2010.

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**.**

NAUCK M.; STOCKMANN F.; EBERT R.;CREUTZFELDT W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes, **Diabetologia,**v.29, p.46–52, 2012

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R. P.; LANCHA, A. H.J.; Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistencia a Insulina, **Arqueiro Brasileiro Endocrinol Metabólico** vol. 47 n 2, 2003.

TAVARES, T. B.; NUNES, S. M.; SANTOS, M. O.; Obesidade e qualidade de vida: revisão de literatura, **Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais – IPSEMG**, 2010.

TALAULICAR, M.; Incretin and its use in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Medicina Interna** ,15, n. 3, p. 207-213, 2008.