

## **JEJUM ATENUA OS EFEITOS BENÉFICOS DO EXERCÍCIO NO METABOLISMO DE RATOS WISTAR OBESOS PROGRAMADOS POR SUPERALIMENTAÇÃO PRECOCE.**

Giovanna Karla Miranda Reis (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Paulo Cezar de Freitas Mathias (Orientador), e-mail: pcfmathias@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas – Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular /Maringá, PR.

**Área do conhecimento 40100006 (Medicina) e subárea 40101061 (Endocrinologia) conforme tabela do CNPq**

**Palavras-chave:** obesidade, programação metabólica, exercício em jejum

### **Resumo**

Superalimentação precoce leva à programação metabólica. Ratos superalimentados durante a lactação apresentam sobrepeso, hiperfagia, maior acúmulo de tecido adiposo branco, triacilgliceróis elevados, hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina e hiperatividade do sistema nervoso parassimpático. Exercício e jejum são alternativas usadas para prevenir e tratar essas alterações, uma vez que eles aumentam gasto energético e reduzem consumo alimentar, respectivamente. Combinamos exercício e jejum, objetivando investigar se essa associação pode ser vantajosa em animais obesos programados por redução de ninhada na vida precoce. No 3º dia de vida, as ninhadas foram reduzidas para três animais e, ao desmame, foram designadas a quatro grupos: sedentário alimentado (Sed-Fed); sedentário jejum (Sed-Fasting); exercitado alimentado (Exe-Fed); e exercitado em jejum (Exe-Fasted). Os protocolos de exercício e jejum foram realizados três vezes por semana, dos 30 aos 90 dias. Ao final do período experimental, exercício (Exe-Fed) e jejum (Sed-Fasted) isolados promoveram melhora da intolerância à glicose, redução de peso corporal e diminuição dos estoques de gordura. O exercício (Exe-Fed) ainda promoveu maior sensibilidade à insulina, aumento do peso do músculo gastrocnêmio e redução da glicemia de jejum e do colesterol total, atribuída a sua fração LDL. O jejum (Exe-Fasted) prejudicou o efeito do exercício (Exe-Fed) no peso das gorduras e do músculo, na glicemia de jejum e no colesterol LDL, além de elevar a concentração sérica de corticosterona. O jejum, portanto, embora seja benéfico isoladamente, é capaz de prejudicar as alterações benéficas produzidas pelo exercício, situação que provavelmente está relacionada ao aumento crônico de corticosterona nesses animais.

### **Introdução**

Nos últimos anos, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou significativamente. Totalizando, em 2013, cerca de 2.1 bilhões de indivíduos considerados sobrepesados ou obesos. A obesidade é uma doença multifatorial, que

inclui fatores genéticos, consumo de alimentos calóricos e inatividade física. Além disso, estudos têm mostrado que mudanças ambientais em períodos críticos do desenvolvimento podem programar o metabolismo para o aparecimento de distúrbios metabólicos na vida adulta (WATERLAND, 1999).

Superalimentação durante a lactação leva ao desenvolvimento de obesidade, que é mantida até a vida adulta. Ninhada Reduzida é um modelo bem estabelecido usado para investigar consequências imediatas e a longo prazo da supernutrição precoce, uma vez que, na vida adulta, esses animais apresentam sobrepeso, hiperfagia, maior acúmulo de tecido adiposo branco, triacilgliceróis elevados, hiperinsulinemia, resistência periférica à insulina e hiperatividade do sistema nervoso parassimpático (PLAGEMANN, 1992).

Uma estratégia provavelmente eficaz para lidar com essas alterações é a restrição calórica, incluindo jejum, que é capaz de reduzir gordura corporal, aumentar a sensibilidade à insulina e leptina e proteger o organismo da síndrome metabólica, diabetes e problemas cardiovasculares (MATTSON, 2009).

Outra alternativa que pode prevenir e tratar sobrepeso e obesidade é atividade física, já que ela aumenta o gasto energético, força e resistência muscular. Protocolos de treinamento mais acessíveis, por exemplo aqueles executados em baixa frequência e intensidade moderada, induzem melhor aderência a longo prazo e têm eficácia similar a outros programas de exercício na perda de peso e melhora das alterações metabólicas promovidas pela obesidade (TOFOLO, 2015).

O exercício aeróbico em jejum tem sido atualmente uma estratégia usada para a potencialização da queima de tecido adiposo, apesar de existirem poucos estudos que mostram sua efetividade a longo prazo (VICENTE-SALAR, 2015).

O objetivo desse trabalho foi identificar se um protocolo crônico combinando exercício e jejum pode ser vantajoso para a composição corporal e metabolismo de ratos programados por superalimentação neonatal, buscando elucidar os mecanismos envolvidos no fenótipo desses animais.

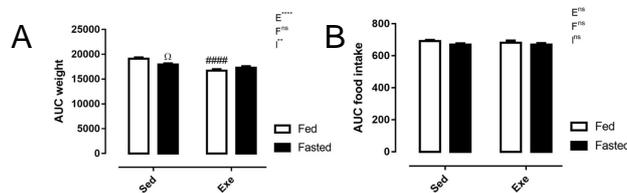
## Materiais e métodos

Após o nascimento, as ninhadas foram padronizadas para nove filhotes por mãe, preferencialmente machos. Para induzir superalimentação precoce, no terceiro dia, as ninhadas foram ajustadas para três filhotes machos por mãe. No vigésimo primeiro dia ocorreu o desmame e, no trigésimo, no começo da adolescência, os animais começaram os protocolos de jejum e exercício, sendo atribuídos a quatro grupos experimentais: Grupo Ninhada Reduzida Sedentário Alimentado (Sed-Fed); Grupo Ninhada Reduzida Sedentário Jejum (Sed-Fasted); Grupo Ninhada Reduzida Exercitado Alimentado (Exe-Fed); e Grupo Ninhada Reduzida Exercitado em Jejum (Exe-Fasted). Aos 90 dias de vida foram realizados os procedimentos experimentais, seguindo as normas da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Maringá aprovadas sob o protocolo 5067250918.

## Resultados e Discussão

Como mostrado na figura 1, animais dos grupos Sed-Fasted e Exe-Fed apresentaram redução de 6.1% ( $p < 0.05$ ) e 12.7% ( $p < 0.0001$ ), respectivamente, na área sob a curva do peso (figura 1A) em relação aos ratos Sed-Fed.

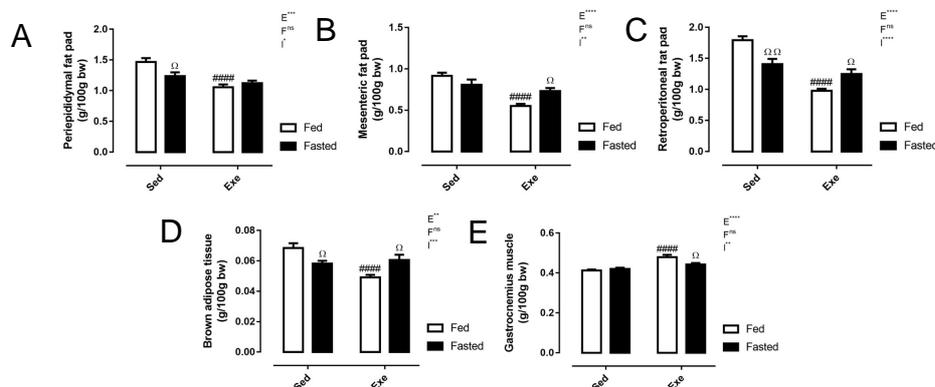
Não houve diferença no consumo (figura 1B) entre os grupos experimentais.



**Figura 1 – Área sob a curva do peso corporal (A) e consumo alimentar (B) dos 21 aos 90 dias.** #####P<0.0001 para Sed x Exe nas mesmas condições; ΩP<0.05 para Fed x Fasted do mesmo grupo. E: exercício; F: jejum; I: interação entre E e F. \*\*P<0.01 e \*\*\*\*P<0.0001.

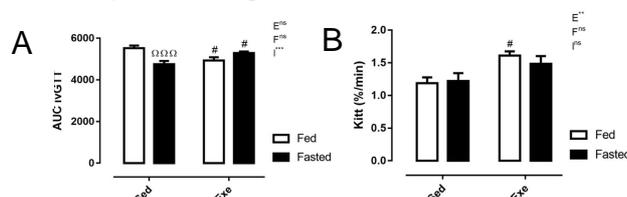
A figura 2 evidencia a capacidade do jejum (Sed-Fasted) em reduzir as gorduras periepididimal (15.8%, p<0.05, figura 2A), retroperitoneal (21.4%, p<0.01, figura 2C) e marrom (14.9%, p<0.05, figura 2D). O treinamento físico também diminuiu os tecidos periepididimal (27.9%, p<0.0001), mesentérico (39.5%, p<0.0001, figura 2B), retroperitoneal (45.4%, p<0.0001) e marrom (28.2%, p<0.0001) no grupo Exe-Fed, efeito atenuado nas gorduras mesentérica (32.4%,p<0.05), retroperitoneal (27.6%,p<0.05) e marrom (23.3%, p<0.05) no grupo Exe-Fasted.

A redução de benefícios quando associado exercício e jejum foi mostrada também no peso do músculo gastrocnêmio (figura 2E), onde o aumento de massa pelo exercício (16.2%, p<0.0001) foi reduzido no grupo Exe-Fasted (7.5%, p<0.05).



**Figura 2 - Peso das gorduras periepididimal (A), mesentérica (B) e retroperitoneal (C), tecido adiposo marrom (D) e músculo gastrocnêmio (E).** #####P<0.0001 para Sed x Exe nas mesmas condições; ΩP<0.05, ΩΩP<0.01 para Fed x Fasted do mesmo grupo. E: exercício; F: jejum; I: interação entre E e F. \*\*P<0.01 e \*\*\*\*P<0.0001.

A figura 3 mostra diminuição na área sob a curva da glicose durante o ivGTT (figura 3A) nos grupos Sed-Fasted (13.9%, p<0.001) e Exe-Fed (10.6%, p<0.05), embora somente o grupo exercitado tenha apresentado maior sensibilidade periférica à insulina (35.5%, p<0.05) no Kitt (figura 3B). O grupo Exe-Fasted mostrou piora na tolerância glicose (11.1%, p<0.05, figura 2A) comparado ao Sed-Fasted.



**Figura 3 – Área sob a curva da glicemia durante o ivGTT (A) e ipITT (B).** #P<0.05 para Sed x Exe nas mesmas condições; <sup>ΩΩ</sup>P<0.001 para Fed x Fasted do mesmo grupo. E: exercício; F: jejum; I: interação entre E e F. \*\*P<0.01 e \*\*\*P<0.001.

A redução do colesterol total pelo exercício (p<0.05) é perdida no estado de jejum (p<0.05). A tabela 1 mostra que essa diminuição decorre da fração LDL (p<0.05), e essa alteração também aparece no grupo Sed-Fasted (p<0.05). O grupo Exe-Fasted teve aumento no LDL (p<0.05) em relação ao Sed-Fasted e Exe-Fed. O exercício em jejum também foi capaz de elevar os níveis plasmáticos de corticosterona (tabela 1) em comparação a esses mesmos grupos (p<0.05).

**Tabela 1 – Dosagens Bioquímicas.** #P<0.05, ##P<0.01, ####P<0.0001 para Sed x Exe nas mesmas condições; <sup>Ω</sup>P<0.05, <sup>ΩΩ</sup>P<0.01 para Fed x Fasted do mesmo grupo. E: exercício; F: jejum; I: interação entre E e F. \*P<0.05, \*\*P<0.01 e \*\*\*P<0.001.

Parâmetros	Sed		Exe		Fatores		
	Fed	Fasted	Fed	Fasted	E	F	I
Colesterol Total (mg/dl)	67.84±3.6	59.88±3.4	51.36±3.1 <sup>#</sup>	66.14±4.4 <sup>Ω</sup>	ns	ns	**
Triglicerídeos (mg/dl)	63.23±5.4	59.71±5.1	56.08±4.5	55.45±3.5	ns	ns	ns
HDL (mg/dl)	32.67±1.4	30.3±2.2	28±3.5	27±2.9	ns	ns	ns
LDL (mg/dl)	24.43±3.3	17.32±2.1 <sup>Ω</sup>	17.01±2.5 <sup>#</sup>	28.49±2.9 <sup>Ω#</sup>	ns	ns	***
VLDL (mg/dl)	12.65±1.1	11.93±1.0	11.22±0.9	11.09±0.7	ns	ns	ns
Corticosterona (ng/ml)	120.9±33	137.4±20.5	132.7±39	343.4±83.3 <sup>Ω#</sup>	*	*	*

## Conclusões

O jejum, apesar de isoladamente ser benéfico em atenuar o desenvolvimento da obesidade, em associação, prejudica os efeitos do exercício em ratos obesos.

## Agradecimentos

Ao LBCS e às agências de fomento CNPq-FUNDAÇÃO ARAUCÁRIA-UEM.

## Referências

MATTSON, M. P. Impact of intermittent fasting on health and disease process. **Ageing Res Rev**, v.39, p.46-38, 2017.

PLAGEMANN, A. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. **Exp Clin Endocrinol**, v.99, n.3, p154-158, 1992.

TOFOLO, L. P. Short-term moderate exercise provides long-lasting protective effects against metabolic dysfunction in rats fed a high-fat diet. **Eur J Nutr**, v.54, n.8, p.1353- 1362, 2015.

VICENTE-SALAR, N. Endurance Training in Fasting Conditions: Biological Adaptations and Body Weight Management. **Nutr Hosp**, v.32, n.6, p.2409-2420, 2015.

WATERLAND, R. A. Potencial mechanisms of imprinting that lead to chronic disease. **Am J Clin Nutr**, v.69, n.2, p.179-197, 1999.