

## **BLOQUEIO DA HIPERCORTICOSTEROLEMIA EM RATOS OBESOS EXERCITADOS EM JEJUM É CAPAZ DE REVERTER EFEITOS BIOMÉTRICOS MALÉFICOS CAUSADOS POR ESSA ASSOCIAÇÃO**

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.

**Palavras-chave:** exercício, jejum, glicocorticoides

### **Resumo:**

Superalimentação precoce leva à programação metabólica. Ratos superalimentados durante a lactação apresentam sobrepeso, desequilíbrio no metabolismo da glicose e atividade autonômica prejudicada. Exercício e jejum são alternativas usadas para prevenir e tratar essas alterações, aumentando o gasto energético e reduzindo o consumo alimentar, respectivamente. Em investigação prévia, mostramos que o jejum causa malefícios sobre parâmetros biométricos (estoques de gordura aumentados e massa muscular diminuída) e metabólicos (aumento da glicemia de jejum, colesterol LDL e concentração sérica de corticosterona) de ratos obesos exercitados. Diante disso, no presente trabalho, objetivamos investigar se o bloqueio da hipercorticosterolemia apresentada por esses animais, utilizando o inibidor da esteroidogênese Cetoconazol<sup>®</sup>, seria capaz de reverter os efeitos prejudiciais dessa associação em animais programados por redução de ninhada no 3º dia de vida. Ao desmame, constituíram-se 2 grupos: exercitado em jejum (Exe-Jejum) e exercitado em jejum e tratado com Cetoconazol<sup>®</sup> (CTZ-Exe-Jejum). O exercício em jejum e o tratamento com a droga duraram do 30º ao 90º dia e, em associação, promoveram redução de peso e gordura, aumento de massa muscular e diminuição da glicemia de jejum, entretanto com aumento da resistência à insulina e prejuízo do perfil lipídico em relação ao grupo apenas exercitado em jejum.

### **Introdução**

Nos últimos anos, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumentou significativamente, totalizando cerca de 2.1 bilhões de indivíduos. 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, desequilíbrio no metabolismo da glicose e atividade autonômica prejudicada (PLAGEMANN, 1992).

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

Uma alternativa que também pode prevenir e tratar sobrepeso e obesidade é atividade física, já que ela aumenta o gasto energético, força e resistência muscular. Protocolos de treinamento 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).

Em trabalho executado previamente por nosso grupo, foi constatado que o jejum prejudica os efeitos benéficos produzidos pelo exercício em parâmetros biométricos (estoques de gordura aumentados e massa muscular diminuída) e metabólicos (aumento da glicemia de jejum, colesterol LDL e concentração sérica de corticosterona) de ratos cuja obesidade foi induzida por superalimentação precoce.

Diante desse cenário, o objetivo desse estudo foi investigar se o bloqueio da hipercorticosterolemia de ratos obesos exercitados em jejum pode reverter os efeitos maléficos do jejum sobre a composição corporal e metabolismo de ratos programados por superalimentação precoce.

## Materiais e métodos

Após o nascimento, as ninhadas foram padronizadas para 9 filhotes por mãe, preferencialmente machos. Para induzir superalimentação precoce, no 3º dia, as ninhadas foram ajustadas para 3 filhotes machos por mãe. No 21º dia ocorreu o desmame e, no 30º, no começo da adolescência, os animais começaram os protocolos de exercício em jejum e aplicação de Cetoconazol<sup>®</sup>, sendo atribuídos a 2 grupos experimentais: Grupo Ninhada Reduzida Exercitado em Jejum (Exe-Jejum, n=9 animais); e Grupo Ninhada Reduzida Exercitado em Jejum e Submetido à Aplicação da Droga (CTZ-Exe-Jejum, n= 9 animais). Aos 90 dias de vida foram realizados o Teste de Tolerância a Glicose intravenoso (ivGTT), Teste de Tolerância a Insulina intraperitoneal (ipITT), pesagem do estoque de gordura visceral e do músculo gastrocnêmio, além da coleta do sangue para avaliação do perfil lipídico e glicemia de jejum. Os dados foram apresentados como média ± erro padrão da média e foram analisados por meio do Teste *t* de Student, sendo considerados significativos os valores de  $P < 0.05$ .

## Resultados e Discussão

Como mostrado na figura 1, animais tratados com Cetoconazol<sup>®</sup> apresentaram redução de 9% ( $p < 0.01$ ) na área sob a curva do peso corporal (fig. 1A), sem que houvesse diferença no consumo alimentar (fig. 1B).

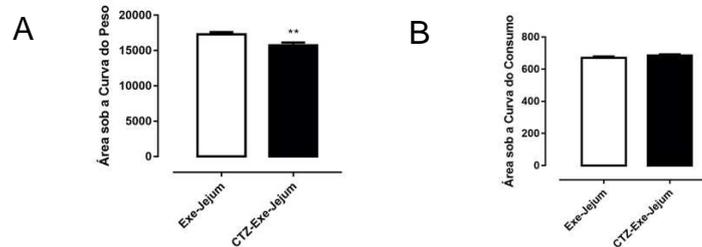


Figura 1 – Área sob a curva do peso corporal (A) e consumo alimentar (B) dos 21 aos 90 dias. \*\* $P < 0.01$ . Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum; CTZ-Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum e submetido à aplicação de Cetoconazol<sup>®</sup>.

A figura 2 evidencia a capacidade do tratamento (CTZ-Exe-Jejum) em reduzir a gordura visceral (-25,2%,  $p < 0.001$ , fig. 2A) e aumentar o peso do músculo gastrocnêmio (+9,3%,  $p < 0.05$ , fig. 2B).

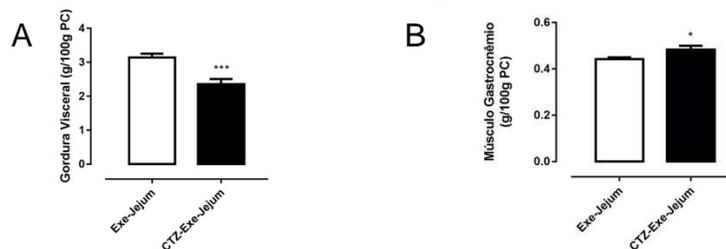


Figura 2 - Peso da gordura visceral (A) e músculo gastrocnêmio (B). \* $P < 0.05$  e \*\*\* $P < 0.001$ . Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum; CTZ-Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum e submetido à aplicação de Cetoconazol<sup>®</sup>.

No ivGTT não houve diferença significativa na área sob a curva da glicose entre os grupos (fig. 3A), embora o grupo CTZ-Exe-Jejum tenha menor sensibilidade periférica à insulina (-31.5%,  $p < 0.05$ ), como indicado no  $K_{itt}$ , constante de decaimento da glicose, calculada a partir do ipITT (fig. 3B).

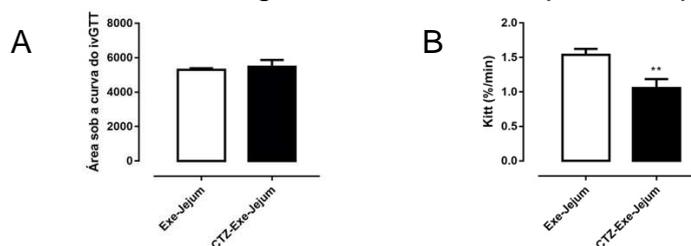


Figura 3 – Área sob a curva da glicemia durante o Teste de Tolerância à Glicose intravenoso (ivGTT – figura A) e Teste de Tolerância à Insulina intraperitoneal (ipITT – figura B). \*\* $P < 0.01$ . Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum; CTZ-Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum e submetido à aplicação de Cetoconazol<sup>®</sup>.

A tabela 1 mostra melhora na glicemia do grupo tratado (-14%,  $p < 0.01$ ), enquanto no perfil lipídico há estabilidade do colesterol total e aumento expressivo de triglicerídeos (+103.8%,  $p < 0.0001$ ).

Tabela 1 – Dosagens Bioquímicas. As informações representam média  $\pm$  erro padrão da média das dosagens bioquímicas. \*\* $P < 0.01$  e \*\*\*\* $P < 0.0001$  baseado no Teste  $t$  de Student. Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum; CTZ-Exe-Jejum: grupo ninhada reduzida exercitado em jejum e submetido à aplicação de Cetoconazol<sup>®</sup>.

Parâmetros	Exe-Jejum	CTZ-Exe-Jejum
Colesterol Total (mg/dl)	66.13 $\pm$ 4.37	61.69 $\pm$ 3.34
Triglicerídeos (mg/dl)	55.45 $\pm$ 3.49	113 $\pm$ 6.23****
Glicemia de Jejum (mg/dl)	104.6 $\pm$ 2.9	89.9 $\pm$ 2.68**

Os resultados apontam que o tratamento com Cetoconazol<sup>®</sup> é capaz de reverter os malefícios causados pelo exercício em jejum em parâmetros biométricos, uma vez que vemos redução de peso e gordura visceral, e aumento de massa muscular nos animais do grupo CTZ-Exe-Jejum.

Por outro lado, nos parâmetros metabólicos, embora haja benefícios na glicemia de jejum do grupo tratado, percebemos redução de sensibilidade periférica e aumento de triglicerídeos, eventos que possivelmente estão relacionados aos danos hepáticos que comprovadamente podem ocorrer com a administração da droga (CHEN, 2018).

## Conclusões

O bloqueio da hipercorticosterolemia com Cetoconazol<sup>®</sup> é capaz de reverter os malefícios em parâmetros biométricos de ratos obesos, podendo, entretanto, mostrar prejuízos nos parâmetros metabólicos desses animais.

## Agradecimentos

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

## Referências

CHEN, Y. et al. Ketoconazole exacerbates mitophagy to induce apoptosis by downregulating cyclooxygenase-2 in hepatocellular carcinoma. **Journal of Hepatology**, v.70, p.66-77, 2018.

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

PLAGEMANN, A. Obesity and enhanced diabetes and cardiovascular risk in adult rats due to early postnatal overfeeding. **Experimental and Clinical Endocrinology**, 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. **European Journal of Nutrition**, v.54, n.8, p.1353- 1362, 2015.

WATERLAND, R. A. Potencial mechanisms of imprinting that lead to chronic disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.69, n.2, p.179-197, 1999.