

## ALTERAÇÕES NA GLICONEOGÊNESE HEPÁTICA INDUZIDAS POR DIETA COM BAIXO TEOR DE CARBOIDRATOS

Sabrina A. Correa (PIBIC/CNPq), Mateus José de Oliveira, Lívia Bracht (Orientador),  
e-mail: lbracht@uem.br.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas/Departamento de Bioquímica / Maringá, PR.

**Área: 20800002 - Bioquímica**

**Subárea: 20803001 - Metabolismo e Bioenergética**

**Palavras-chave:** fígado, metabolismo de carboidratos, dieta cetogênica.

### Resumo:

Dietas pobres em carboidratos e ricas em gordura (HFLC) têm sido muito utilizadas para o controle da glicemia, das dislipidemias e do diabetes tipo 2. No entanto, os efeitos benéficos das dietas HFLC no metabolismo da glicose e da insulina têm sido questionados. Desta maneira, o objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos do tratamento de ratos com uma dieta HFLC, com conteúdo normal de proteína, durante 4 semanas sobre a gliconeogênese hepática, utilizando o fígado de rato em perfusão isolada. A composição da dieta HFLC foi de: 79% de gordura, 19% de proteína e 2% de carboidratos (em Kcal%). Os animais receberam esta dieta em 3 diferentes condições energéticas: 1) grupo hipocalórico; 20% de restrição energética em relação ao grupo controle; 2) grupo isocalórico em relação ao controle e 3) grupo hipercalórico, que consumiu a dieta HFLC *ad libitum*. Nos experimentos de perfusão de fígado, todos os grupos de animais alimentados com a dieta HFLC demonstraram um perfil semelhante em relação a uma maior liberação de glicose durante o período basal, indicativo de maior acúmulo de glicogênio. Quando o substrato lactato foi infundido no fígado, houve uma maior produção de glicose nos grupos HFLC, comparada ao grupo controle. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos quanto à produção de piruvato, nem quanto ao consumo de oxigênio. Este aumento da gliconeogênese a partir de lactato é um fator que provavelmente contribui para a hiperglicemia de jejum e maior deposição de glicogênio nos fígados de ratos alimentados com dieta HFLC.

### Introdução

A obesidade é uma preocupação mundial, estando associada a diversas alterações metabólicas. A dificuldade da população em manter hábitos saudáveis faz com que haja uma grande procura de métodos e dietas para prevenção e tratamento da

obesidade, como, por exemplo, a dieta com baixo teor de carboidratos e alto teor de gorduras (HFLC). A HFLC é uma dieta que tem sido muito utilizada para o controle da glicemia, das dislipidemias e do diabetes tipo 2. No entanto, os efeitos benéficos das dietas HFLC no metabolismo da glicose e da insulina têm sido questionados (AHN et al., 2019). O fígado é um órgão central na manutenção da homeostase glicêmica. Neste sentido, resultados contraditórios têm sido observados em relação ao funcionamento de vias metabólicas hepáticas, como a gliconeogênese (BISSCHOP et al., 2000; BIELOHUBY et al., 2011). Desta maneira, os efeitos da dieta HFLC sobre o metabolismo do fígado não estão completamente esclarecidos. Neste trabalho, portanto, o objetivo foi avaliar os efeitos do tratamento de ratos com uma dieta HFLC, com conteúdo normal de proteína, durante 4 semanas sobre a homeostase glicêmica, dando ênfase ao estudo da gliconeogênese hepática, utilizando o fígado de rato em perfusão isolada.

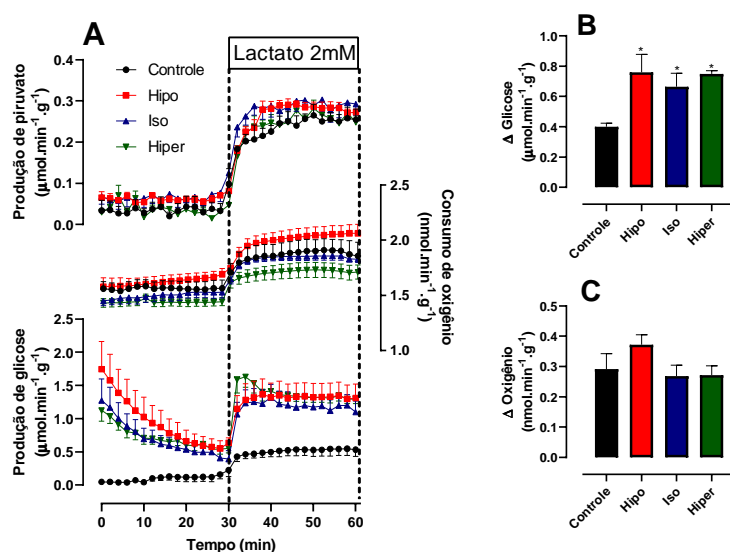
## Materiais e Métodos

Ratos Wistar albinos, machos (380-400 g), com 90 dias de idade foram utilizados. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CEUA/UEM, protocolo n. 9514280720). Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais, que receberam dieta comercial padrão (grupo controle) ou dieta HFLC, por 4 semanas. A composição da dieta HFLC foi de: 79% de gordura, 19% de proteína e 2% de carboidratos (em Kcal%). Estes animais receberam a dieta em 3 diferentes condições energéticas: 1) grupo hipocalórico (Hipo), recebeu a dieta HFLC com 20% de restrição energética em relação ao grupo controle; 2) grupo isocalórico (Iso), que consumiu a dieta HFLC em mesma quantidade energética que o controle e 3) grupo hipercalórico (Hiper), que consumiu a dieta HFLC *ad libitum*. Após 4 semanas os animais foram eutanasiados, tiveram o sangue coletado e o fígado perfundido por meio da perfusão isolada de fígado não-recirculante, livre de hemoglobina (BRACHT; ISHII-IWAMOTO, 2003). O sangue foi coletado para obtenção do plasma que foi utilizado para quantificação de glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDL, AST, ALT e corpos cetônicos. Os estoques de gordura, músculos e o fígado foram removidos e pesados após as perfusões hepáticas, além dos registros diários de evolução ponderal e consumo de alimentos dos ratos.

## Resultados e Discussão

Em relação aos parâmetros biométricos, observou-se que os animais do grupo Hipo perderam peso corporal, como esperado. Porém houve aumento de peso nos animais do grupo Hiper, cerca de 53% em relação ao controle, por conta do consumo calórico aumentado. Entretanto, não houve diferença de peso entre o grupo Iso e o controle. Os animais dos grupos Iso e Hiper apresentaram maior deposição de gordura retroperitoneal, mesentérica e periepídidimal em relação ao grupo controle. Houve discreta diminuição da deposição de gordura no grupo Hipo, com significância estatística para o depósito de gordura periepídidimal (-21%). Além

disso, a massa magra foi diminuída no grupo Hipo, com diminuição da massa dos músculos gastrocnêmio (-17%) e sóleo (-28%). Ao se analisar os parâmetros plasmáticos, observou-se que os níveis de glicose em jejum estavam aumentados nos grupos Hipo (+13%), Iso (+21%) e Hiper (+32%), em comparação ao controle. A concentração de triglicerídeos foi diminuída nos grupos Hipo (26%), Iso (26%) e Hiper (38%). Os tratamentos não alteraram os níveis de colesterol total e HDL, nem as atividades de AST e ALT. As concentrações plasmáticas de acetoacetato foram 127%, 95% e 123% maiores nos grupos hipo, iso e hipercalórico. No entanto, as concentrações de  $\beta$ -hidroxibutirato foram levemente diminuídas pela dieta nas três condições energéticas, embora sem significância estatística. O efeito da dieta na gliconeogênese foi investigado em fígados perfundidos usando lactato como precursor, como pode ser observado na figura 1. A produção basal de glicose (0 a 30 min) foi mínima para o grupo controle. Porém, a produção de glicose basal foi consideravelmente maior em todos os grupos que receberam a dieta HFLC, independentemente da condição energética. Esse fenômeno, alta produção de glicose na ausência de substrato gliconeogênico, normalmente está associado ao aumento do conteúdo de glicogênio (COMAR et al., 2016). Mesmo após 30 min de perfusão na ausência de substratos exógenos, a produção de glicose foi maior nos grupos HFLC em comparação aos controles. Após o início da infusão de lactato, a produção de glicose, o consumo de oxigênio e a produção de piruvato foram estimulados em fígados de ratos controle e tratados. Contudo, o incremento na produção de glicose devido à infusão de lactato foi 87%, 66% e 85% maior nos grupos Hipo, Iso e Hipercalórico, respectivamente (figura 1B). O consumo extra de oxigênio devido à infusão de lactato apresentou apenas tendência de ser mais acentuado no grupo Hipo, sem significância estatística em relação à condição do controle (figura 1C). Não houve diferença na produção de piruvato entre os grupos experimentais.



**Figura 1:** Efeitos metabólicos da administração da dieta HFLC em diferentes condições energéticas sobre a gliconeogênese a partir de lactato em fígados em perfusão isolada.

## Conclusões

Os resultados deste trabalho permitem concluir que a dieta HFLC causa alterações metabólicas acentuadas no fígado. Houve maior taxa de gliconeogênese a partir do lactato, que foi independente da ingestão calórica e ganho de peso, o que provavelmente contribuiu para o aumento da glicemia em jejum e para a maior deposição de glicogênio em fígados de ratos alimentados com dieta HFLC. Pode-se especular que essas alterações podem representar adaptações metabólicas devido à maior oferta de gordura e menor disponibilidade de carboidratos na dieta. Assim, mesmo quando essas dietas são utilizadas para perda de peso, contribuindo para a redução de tecido adiposo, nossos dados sugerem que consequências potencialmente nocivas para o fígado devem ser levadas em consideração.

## Agradecimentos

Agradeço ao laboratório, à minha orientadora Lívia Bracht e ao Mateus de Oliveira, a todos do laboratório que me ensinaram, à minha família e amigos, e ao CNPq pela oportunidade de bolsa.

## Referências

AHN, J.; JUN, D. W.; LEE, H. Y.; MOON, J. H. Critical appraisal for low carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. **Clinical Nutrition**, v. 38, p. 2023-2030, 2019.

BIELOHUBY, M.; SISLEY, S.; SANDOVAL, D.; et al. Induction of ketosis in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets depends on the relative abundance of dietary fat and protein. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 300, p. E65-E76, 2011.

BISSCHOP, P.H., ARIAS, A M.P., ACKERMANS, M.T., ENDERT, E., PIJL, H., KUIPERS, F., ROMIJN, J.A. The Effects of Carbohydrate Variation in Isocaloric Diets on Glycogenolysis and Gluconeogenesis in Healthy Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, ed. 5, p. 1963-1967, 2000.

BRACHT, A., ISHII-IWAMOTO, E.L, KELMER-BRACHT, A.M. O estudo do metabolismo no fígado em perfusão. **Métodos de Laboratório em Bioquímica**, ed. Manole, São Paulo, p. 275-289, 2003.

COMAR, J.F., OLIVEIRA, D.S., BRACHT, L., SUZUKI-KEMMELMEIER, F., PERALTA, R.M., BRACHT, A. The metabolic responses to l-glutamine of livers from rats with diabetes types 1 and 2, **PloS One**, v.11, p. e016006, 2016.