

METABOLISMO DE CARBOIDRATOS E HOMEOSTASE GLICÊMICA: EFEITOS DA EXPOSIÇÃO À DIETA RICA EM CARBOIDRATOS E TRATAMENTO COM INIBIDOR DE ACC EM RATOS WISTAR NA ADOLESCÊNCIA

Amanda Braz Pires Fratti (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Eduarda Santos, Luana da Silva Ferigato, Rodrigo Polimeni Constantin, Emy Luiza Ishii Iwamoto, Mariane Carneiro da Silva (Coorientadora), Wanderley Dantas dos Santos (Orientador). E-mail: wdsantos@uem.br

Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Bioquímica/Metabolismo e Bioenergética.

Palavras-chave: obesidade; resistência insulínica; ultraprocessado.

RESUMO

A obesidade está ligada à resistência à insulina e à disfunção glicêmica, aumentando o risco de diabetes tipo 2. A Acetil-CoA carboxilase (ACC) regula a biossíntese e oxidação de ácidos graxos, impactando a glicemia. Relatamos aqui os efeitos de uma dieta rica em carboidratos associada ao tratamento com um inibidor de ACC sobre metabolismo de carboidratos e na homeostase glicêmica em ratos Wistar adolescentes. Ratos Wistar (25 dias) foram divididos em quatro grupos: dieta padrão (CON), dieta padrão com inibidor (CCP), dieta hipoproteica rica em carboidratos (HC) e dieta hipoproteica com inibidor (HCCP). Após 30 dias, realizaram-se testes de tolerância à glicose oral (*oGTT*) e à insulina intraperitoneal (*ipITT*). A glicemia foi medida pelo método enzimático-colorimétrico, com análise estatística por ANOVA two-way e pós-teste de Tukey ($p \leq 0,05$). A dieta HC causou hiperglicemia em jejum e resistência à insulina, com maior glicemia plasmática e menor decaimento glicêmico no *ipITT*. O tratamento com inibidor (HCCP) atenuou esses efeitos, sugerindo melhora na regulação glicêmica. A área sob a curva do *oGTT* confirmou intolerância à glicose no grupo HC, enquanto CON, CCP e HCCP mostraram queda glicêmica. Os resultados destacam o papel da ACC na regulação glicêmica e sugerem novos alvos terapêuticos.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição complexa caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultando em diversos impactos negativos à saúde, incluindo a resistência à insulina e a disfunção na homeostase glicêmica. A homeostase glicêmica refere-se ao equilíbrio dos níveis de glicose no sangue, crucial para o funcionamento adequado do organismo e manutenção da energia celular (DEFRONZO *et al.*, 2015). Na obesidade, esse equilíbrio é frequentemente perturbado, contribuindo para o desenvolvimento de doenças metabólicas, como o diabetes tipo 2.

Um componente chave nesse processo é a acetil-CoA carboxilase (ACC), uma enzima central no metabolismo lipídico. A ACC catalisa a carboxilação do acetil-CoA em malonil-CoA, um passo essencial na biossíntese de ácidos graxos. Essa enzima também regula a oxidação de ácidos graxos através da inibição da carnitina palmitoiltransferase 1 (CPT1), controlando assim a entrada de ácidos graxos nas mitocôndrias para beta-oxidação (SMITH *et al.*, 2003). Estudos sugerem que a atividade da ACC está alterada na obesidade, contribuindo para a disfunção metabólica observada nessa condição (KIM *et al.*, 2008). Compreender as interações entre obesidade, homeostase glicêmica e a regulação da acetil-CoA carboxilase pode ajudar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas visando melhorar o controle glicêmico e reduzir as complicações associadas ao excesso de peso.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados ratos da linhagem Wistars, criados no Biotério Central da Universidade Estadual de Maringá e aos 25 dias de vida transportados para o Biotério Setorial do Departamento de Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá. Os animais passaram por um período de cinco dias de adaptação e ao trigésimo dia de vida iniciou-se o protocolo experimental (Fig. 1). Os animais foram mantidos em uma sala com temperatura de $22 \pm 2^\circ\text{C}$ e fotoperíodo de 12 h, com livre acesso à água e ração (Nuvital®, Curitiba, Brasil). Os protocolos experimentais foram desenvolvidos de acordo com as normas do Comitê de Ética para Uso e Experimentação Animal da Universidade Estadual de Maringá e sob protocolo nº 1339190623.

Após um jejum de 6 horas, os ratos após os 30 dias de intervenções ($n=12/\text{grupo/idade}$) receberam uma injeção intraperitoneal de insulina (1U/kg PC) para o teste de tolerância a insulina intraperitoneal (*ipITT*). Amostras de sangue (75 μL) foram obtidas via caudal antes da injeção (tempo 0) e 15, 30, 45 e 60 minutos após a administração de insulina. Os níveis de glicose sanguínea foram avaliados pelo método enzimático-colorimétrico (GoldAnalisa®; Belo Horizonte, Brasil). O teste de tolerância a glicose via oral (*oGTT*) foi realizado após dois dias de recuperação do *ipITT*. Os animais ($n=12/\text{grupo/idade}$) foram deixados em jejum de 12 horas, pesados e uma amostra de sangue via caudal (tempo 0), logo após, ambos os grupos receberam glicose via oral, gavagem (1U/kg PC) e foram obtidas amostras sanguíneas nos tempos 15, 30, 45, 60 e 120 minutos. Em ambos os procedimentos foram usados anestésico tópico (lidocaína) na cauda antes e depois nos intervalos longos de coleta, a fim de promover o bem-estar do animal.

Para a análise estatística, os resultados foram expressos como médias $\pm$ erro padrão da média (SEM). Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico GraphPad Prism® (GraphPad Software Inc., EUA). Para todos os parâmetros, a análise de variância (ANOVA two-way) foi conduzida, seguida pela avaliação das diferenças significativas por meio do teste de comparação múltipla de Tukey. Valores de $p \leq 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

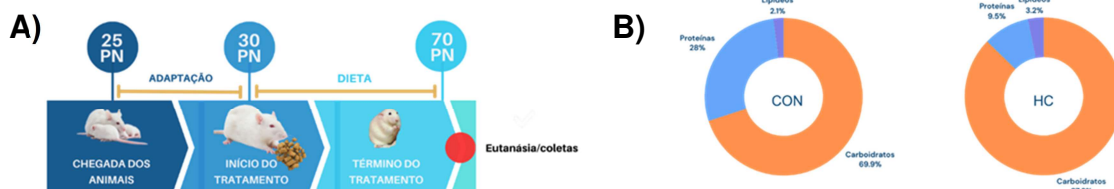


Figura 1 - (A) Resumo gráfico do protocolo experimental. **(B)** Gráfico de distribuição da composição das dietas hipoproteica e normoproteica

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme o teste de glicose plasmática (Fig. 2) é possível observar características da dieta de hiperglicemia em jejum dos animais, já que os índices do grupo HC são proporcionalmente maiores que os do grupo CON, por exemplo.

Também se observa uma diferença significativa nos índices de glicose do plasma entre os grupos CON e HC ($p=0,0001$); CON e HCCP ($p < 0,0001$); CCP e HCCP ($p=0,0004$).

Já com relação ao *OGTT*, o gráfico de AUC apresenta comportamento próximo ao esperado, seguindo a hipótese: queda nos níveis de glicose após, no mínimo 60 minutos, para os grupos CON, CCP e HCCP, com uma queda não relevante para o grupo HC. Este grupo manteve a hiperglicemia conferida em jejum, ao longo do tempo, e, sem reverter o quadro, pode apresentar consequências como a diabetes tipo 2, caracterizada por uma intolerância à glicose. É possível observar isso pelas diferenças significativas entre os grupos HC e CON ($p = 0,0145$) e HC e HCCP ($p = 0,0044$).

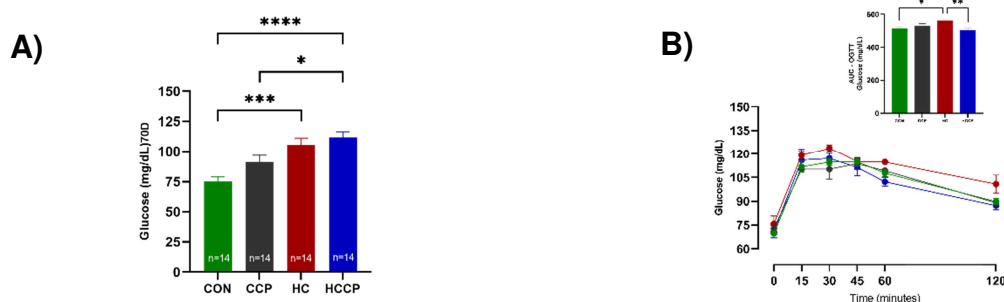


Figura 2 - (A) glicemia de plasma em jejum aos 70 dias. **(B)** área sob a curva (AUC) da curva de glicose no sangue durante o *OGTT*. **(C)** . N = 14 animais por grupo CON, dieta padrão + veículo; CCP, dieta padrão tratada com uma dose de 0,8 mg/kg do inibidor, HC, dieta hipoproteica mais veículo, HCCP, dieta hipoproteica tratada com uma dose de 0,8 mg/kg do inibidor. Os dados são apresentados como média $\pm$ SEM. ANOVA de duas vias e pós-teste de Tukey, $p = 0,05$

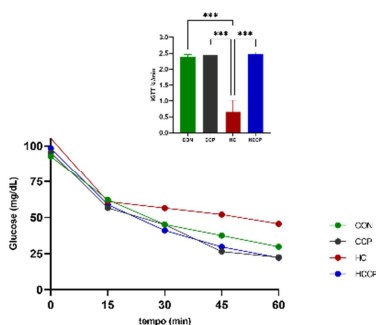


Figura 3 - Teste de tolerância à insulina e constante de decaimento para teste de tolerância à insulina ($kiTT$). N = 14 animais por grupo CON, dieta padrão + veículo; CCP, dieta padrão tratada com uma dose de 0,8 mg/kg do inibidor, HC, dieta hipoproteica mais veículo, HCCP, dieta hipoproteica tratada com uma dose de 0,8 mg/kg do inibidor. Os dados são apresentados como média $\pm$ SEM. ANOVA de duas vias e pós-teste de Tukey, $p = 0,05$.

CONCLUSÃO

Os dados apresentados demonstram o efeito descompensatório da glicemia frente a exposição a dietas ricas em carboidratos, caracterizado pela intolerância a glicose e a resistência insulínica mimetizando a alimentação de ultraprocessados comum no cardápio do período experimental, que foi a adolescência. Podemos observar ainda a interação positiva da administração farmacológica de um inibidor de ACC, sendo destacado o papel enzimático da via lipogênica e a regulação glicêmica. Esses achados corroboram com a literatura para novos alvos e mecanismos para regulação glicêmica, exigindo novos estudos que confirmem as hipóteses de resistência insulínica causado pelo modelo experimental.

AGRADECIMENTOS

Ao laboratório de oxidações biológicas pelo espaço de execução do projeto, às agências de fomento CAPES, CNPq e a empresa FORTGREEN pelo financiamento.

REFERÊNCIAS

DEFRONZO, R. A. FERRANNINI, E.; ZIMMET, P.; ALBERTI, G. **International Textbook of Diabetes Mellitus**. 4. ed. Wiley-Blackwell, 2015.

KIM, K. H.; SEO, J. M.; YUN, J. W. Molecular Mechanisms of Fatty Acid Synthase in Obesity. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 19, n. 1, p. 50-58, 2008.

SMITH, S.; TSCHÖP, M.; BOSCHMANN, M.; LIPPETZ, D.; CHIARELLI, F.; GARTHOFF, J. A.; ENDO, Y. Acetyl-CoA Carboxylase: Control and Function in Lipid Synthesis and Oxidation. **Annual Review of Nutrition**, v. 23, p. 381-403, 2003.