

Mecanismos Associados ao Desenvolvimento das Complicações do Diabetes Tipo 2 em Camundongos Fêmeas Ob/Ob: Papel Preventivo do Treinamento Físico Dinâmico Aeróbio, Resistido ou Combinado

MICHELLE SARTORI

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cláudia Irigoyen
Programa de Cardiologia

RESUMO

Sartori M. J. *Mecanismos associados ao desenvolvimento das complicações do diabetes tipo 2 em camundongos fêmeas ob/ob: papel preventivo do treinamento físico dinâmico aeróbio, resistido ou combinado. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.*

O objetivo do presente estudo foi avaliar o papel do treinamento físico aeróbio, resistido ou combinado (aeróbio+resistido) no desenvolvimento do diabetes tipo 2 analisando mecanismos associados às complicações no diabetes em camundongos fêmeas com deficiência na produção leptina (ob/ob). Para tanto, foram utilizadas camundongos fêmeas, inicialmente com 4 semanas de idade, divididas em 6 grupos: ob/ob sedentárias com 4 semanas de vida (OS-4), selvagens sedentárias (SS) ou ob/ob sedentárias (OS-12) acompanhadas até a 12^a semana de vida, ob/ob treinamento aeróbio (OA), ob/ob treinamento resistido (OR) e ob/ob treinamento combinado (OC). Os grupos treinados foram submetidos a 8 semanas de treinamento físico dinâmico aeróbio em esteira (50 a 60% da velocidade máxima do teste de esforço) ou resistido em escada (40-60% da carga máxima) ou a associação dos dois treinos (combinado). Foram avaliados: peso corporal; glicose, triglicérides e colesterol total sanguíneos; pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC); sensibilidade barorreflexa (SBR); modulação autonômica cardiovascular; marcadores inflamatórios e hormonais; e parâmetros de estresse oxidativo. Os animais obesos (OS-12) apresentaram aumento de peso corporal, tecido adiposo, de glicemia, de triglicérides e de intolerância à glicose quando comparado aos animais selvagens (SS). Adicionalmente, o grupo OS-12 apresentou piores

resultados nos testes aeróbio e de força. Não observamos diferenças entre os grupos SS e OS-12 em relação a PA e FC, porém o grupo OS-12 apresentou diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) ($33 \pm 4 \text{ ms}^2$) e da sensibilidade barorreflexa em relação ao grupo SS (VFC: $178 \pm 19 \text{ ms}^2$). O grupo OS-12 apresentou aumento de angiotensina 2 nos tecidos renal e cardíaco, diminuição da adiponectina e aumento de citocinas inflamatórias no tecido adiposo e no baço em relação ao grupo SS. Somado a isso, os animais obesos apresentam maior dano a proteínas e lipoperoxidação e diminuição das enzimas antioxidantes em tecido renal e cardíaco em relação ao grupo SS. A comparação entre os grupos OS-4 e OS-12 evidenciou aumento de peso corporal, tecido adiposo, glicemia, intolerância à glicose e de parâmetros de estresse oxidativo no grupo OS-12 em relação ao grupo OS-4. A redução na VFC e na SBR foi observada no grupo OS-4 e no grupo OS-12. O treinamento físico por sua vez, diminuiu o ganho de peso e reduziu a glicemia e a intolerância à glicose nos três grupos treinados em comparação ao grupo OS-12. O treinamento físico aeróbio ($61 \pm 8 \text{ ms}^2$ e $6 \pm 4 \text{ mmHg}^2$) e resistido ($66 \pm 16 \text{ ms}^2$ e $6 \pm 1,4 \text{ mmHg}^2$) foram eficientes em aumentar a VFC e diminuir a banda de baixa frequência da PA (simpático vascular) em relação ao grupo OS-12, porém o grupo OC ($43 \pm 7 \text{ ms}^2$ e $8 \pm 0,9 \text{ mmHg}^2$) foi semelhante ao grupo OS-12 ($10 \pm 1,1 \text{ mmHg}^2$) e aos grupos OA e OR. Além disso, as três modalidades melhoraram a SBR. Os três tipos de treinamento reduziram os níveis de angiotensina 2 e aumentaram os níveis de angiotensina 1-7 em tecido adiposo, rim e coração. O treinamento físico aeróbio foi mais eficiente em melhorar o perfil inflamatório em tecido adiposo e no baço, uma vez que os grupos OA e OC apresentaram aumento de adiponectina e apenas o grupo OC apresentou diminuição de IL-6 e PAI-1 em relação ao grupo OS-12. Em relação ao estresse oxidativo, os três grupos treinados apresentaram diminuição de marcadores de lesão. Concluindo, nossos achados confirmam o desenvolvimento de disfunção metabólica ao longo da vida de camundongos ob/ob. É interessante notar que com 4 semanas de vida camundongos ob/ob apresentaram uma expressiva redução dos parâmetros da VFC. Este desbalanço autonômico, poderiam estar ocorrendo não só no coração, mas para outros tecidos, como o baço e o tecido adiposo, favorecendo a liberação de citocinas inflamatórias que poderiam induzir a

longo prazo lesão de órgão alvo, como observado no presente estudo em coração e rins, por aumento de estresse oxidativo. Os grupos treinados, independente da modalidade, apresentaram melhora metabólica e na regulação autonômica cardiovascular, a qual foi acompanhada de alterações favoráveis no sistema renina-angiotensina, em mediadores inflamatórios e no perfil de estresse oxidativo. Neste sentido, acreditamos que a atenuação da disfunção autonômica (precocemente observada neste modelo de DM) pelo treinamento físico, independente do tipo, possa induzir alterações favoráveis (e dependentes do tipo de treino) no sistema renina angiotensina e em mediadores inflamatórios, reduzindo o estresse oxidativo em tecidos importantes para a regulação cardiovascular

Descritores: Diabetes tipo 2, disfunção autonômica, treinamento físico.