



TREINAMENTO AERÓBIO CONTINUO DE INTENSIDADE MODERADA MODIFICA O VCO₂ DE CAMUNDONGOS DISLIPIDÊMICOS POR SUPEREXPRESSÃO DA apoCIII HUMANA

Nilton Rodrigues Teixeira Junior¹, Diogo Rodrigues jimenes², Cristiany Schultz³; Luciene dos Santos Sobczak⁴; Smyrna Cele Cabral Maia Sales⁴; Jairo Augusto Berti⁵

¹Mestrando em Ciências Fisiológicas; Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas; UEM. Bolsista de Mestrado CAPES, nilton98rodrigues@gmail.com

²Doutorando em Educação Física; Programa de Pós-graduação em Educação Física; UEM. Bolsista de Doutorado CAPES, diogojimenes@gmail.com

³Mestre em biociências e Fisiopatologia; Programa de Pós-graduação em Farmácia; UEM, cristianyschultz@gmail.com

⁴Mestrandas em Ciências Fisiológicas; Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas; UEM; lucyene.sobczak@hotmail.com; smyrna@hotmail.com

⁵Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas, UEM, jairoaberti@gmail.com

RESUMO

Introdução: A hipertrigliceridemia é fator predisponente para diversas doenças metabólicas no mundo atual. Sua causa é multifatorial, vários fatores estão diretamente ligados à modificação do metabolismo lipídico plasmático, como a genética e o exercício. A superexpressão gênica da apoCIII torna o animal hipertrigliceridêmico e com níveis elevados de colesterol no sangue, possibilitando estudos mais aprofundados sobre seu perfil metabólico. Este estudo investigou o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico na produção de CO₂ (VCO₂) de camundongos dislipidêmicos pela superexpressão da apoCIII humana. **Materiais e métodos:** Foram utilizados camundongos machos C57Bl/6 com 15 meses de idade, subdivididos em 4 grupos: 2 grupos NTG (camundongos não transgênicos que foram submetidos a treinamento e seus controles) e 2 grupos CIII (camundongos transgênicos com trigliceridemia basal acima 300mg/dL que foram submetidos a treinamento e seus controles). Os grupos exercitados foram submetidos por 8 semanas a um treinamento de intensidade moderada por 40 minutos 3 vezes por semana. Todos os animais foram submetidos a um teste de ~~estresse~~ esforço para avaliar o desempenho e o gasto energético. **Resultados:** Os animais treinados apresentaram menor VCO₂ durante o início e meio do teste ($p < 0,01$) e a área sob a curva do VCO₂ mostrou que os animais treinados apresentaram maior VCO₂ ($p < 0,001$), enquanto o animal CIII sed apresentou um gasto de energia muito maior do que seu controle NTG sed ($p < 0,001$). **Conclusão:** A dislipidemia torna o animal CIII menos apto ao exercício, e animais treinados apresentam menor gasto energético independente da dislipidemia e produziram mais trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Dislipidemia; Exercício Físico; Metabolismo.

1 INTRODUÇÃO

A hipertrigliceridemia é uma dislipidemia na qual as concentrações de triglicerídeos aumentam acentuadamente, comprometendo o metabolismo de forma a possibilitar o desenvolvimento de doenças como obesidade, diabetes, esteatose hepática não alcoólica (SIMHA, *et al.* 2020; PARHOFER, *et al.* 2019; DEEPRICE, 2020). Muitos fatores podem estar



ligados à ocorrência dessa dislipidemia, desde maus hábitos alimentares, sedentarismo, alcoolismo, tabagismo e fatores genéticos (FALUDI, *et al.* 2017).

Camundongos transgênicos superexpressando apolipoproteína CIII humana (apoCIII) permitem aprimorar os estudos do metabolismo, pois a modulação gênica da apoCIII é um fator importante em relação às alterações no metabolismo lipídico.

É a apolipoproteína tipo C mais abundante constituinte das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRL; VLDL, IDL e LDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL). A superexpressão de apoCIII torna os animais hipertrigliceridêmicos principalmente por sua ação em retardar a remoção de TG das lipoproteínas, diminuindo sua afinidade pela lipoproteína lipase (LPL). (DERASMO, *et al.* 2020; ITO, *et al.* 1990).

O exercício aeróbico possui alto índice de oxidação lipídica como substrato energético, além disso, por ser executado em intensidade abaixo do limiar anaeróbico, é capaz de ser sustentado por longas durações, o que promove uma oxidação ainda maior dos lipídeos. (MUSCELA, 2020). Além disso, estudos envolvendo VO₂ e dislipidemia em humanos mostraram que indivíduos dislipidêmicos apresentam uma piora no metabolismo aeróbio, e a aplicação do treinamento atenua esse efeito. (WICHITSRANOI, *et al.* 2015).

Embora o exercício físico tenha alto nível de evidência na literatura para combater a dislipidemia e aprimorar o metabolismo aeróbio, há muito a ser explorado em relação ao metabolismo aeróbio e a dislipidemia induzida por alterações genéticas. Este estudo investigou o efeito de 8 semanas de treinamento aeróbico na produção de CO₂ (VCO₂) de camundongos dislipidêmicos pela superexpressão da apoCIII humana.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os procedimentos foram aprovados pela Comissão interna de Biossegurança - CTNBio nº 819/2013 e Comitê de Ética no Uso de Animais em Experimentação - CEAE nº 020/2013 da Universidade Estadual de Maringá.

Foram utilizados 38 camundongos machos, com 15 meses de idade, da linhagem C57Bl/6, que superexpressam ou não a apoCIII humana, de acordo com a genotipagem realizada por meio da dosagem do TG plasmático, no qual, os animais que tiveram a trigliceridemia acima de 300 mg/dL foram considerados CIII, e NTG os que tiveram abaixo de 100 mg/dL. Após a obtenção da genotipagem, os animais foram divididos em: NTG Sed (grupo não-transgênico sedentário), NTG Ex (grupo não-transgênico treinado), CIII Sed (grupo transgênico sedentário), CIII Ex (grupo transgênico treinado).

2.1 TREINAMENTO



Após o período de adaptação na esteira em velocidade progressiva, os animais foram submetidos à um teste de esforço máximo para obter a capacidade de realização de trabalho aeróbio dos animais. O teste foi realizado antes do treinamento, para poder prescrever a intensidade do treinamento, e após, para avaliar o nível treinado dos animais.

O treinamento consistiu na aplicação do MICT (*Moderate-Intensity Continuous Training*), ou treinamento contínuo de intensidade moderada, além disso, a velocidade estabelecida foi 55% da velocidade pico atingida no teste de esforço. A intervenção do treinamento foi dada da seguinte forma, foram 8 semanas de treinamento, com 3 sessões por semana em dias alternados, sempre após as 17h. Cada sessão de treinamento consistiu em 44 minutos divididos em 2 minutos de aquecimento, 40 minutos de corrida, 2 minutos de volta a calma.

Consideramos como critério de exclusão, os animais que não completarem pelo menos 5 sessões de treinamento, correspondente à $\geq 20\%$ do treinamento.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram processados utilizando o software estatístico *GraphPad Prism*® (versão 9.0). Para verificação da normalidade dos dados usamos o teste *Shapiro-Wilk*, dada a normalidade dos dados utilizamos a análise de variância ANOVA *Two-way* seguida pelo pós-teste de *Tukey*. Os resultados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão com significância de $p < 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A cinética do VCO_2 evidenciou que os grupos treinados tiveram uma menor produção de CO_2 no início ($p=0,001$) e meio ($p=0,0001$) do teste (Figura 1A e 1B), evidenciando que treinamento causou um aprimoramento na Economia de Corrida, fazendo com que os animais percorressem por mais tempo, com menor gasto energético. Entretanto, não houve diferenças significantes no VCO_{2pico} entre os 4 grupos (Figura 1C), atestando que sua capacidade máxima fisiológica permaneceu equiparadas.

Na área sob a curva (Figura 2A e 2B), a análise de variância identificou que a dislipidemia é o maior causador do aumento o VCO_2 dos animais ($p < 0,0001$), o que demonstra que a maior presença dos TG no grupo CIII favoreceu maior oxidação de lipídeos durante o exercício.

Além disso, a comparação entre grupos identificou que o exercício também modificou o VCO_2 tanto nos NTG quanto nos CIII. Para os NTG, o treinamento aumentou ($p < 0,0001$), mostrando que o exercício aumentou a capacidade de realizar trabalho destes animais, entretanto, nos grupos CIII o VCO_2 foi menor após o treinamento ($p=0,001$). Vale ressaltar que, para esses grupos a trigliceridemia destes animais foi diminuída após o



treinamento (dados em vias de publicação), logo, o VCO_2 foi menor, comparado com a menor trigliceridemia, mostrando que esse grupo produziu menos beta oxidação que seus controles sedentários.

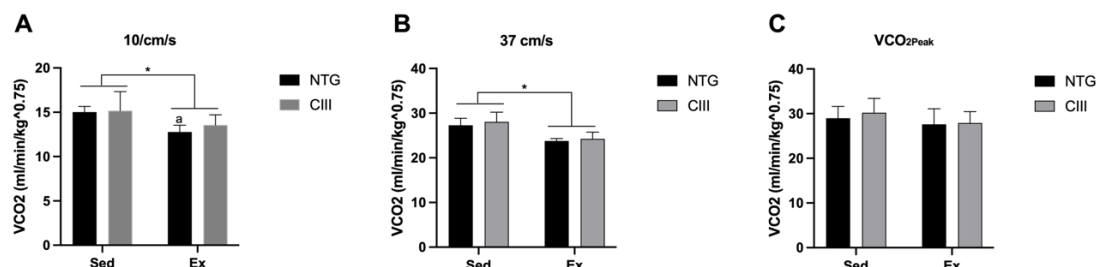


Figura 1 – VCO_2 Durante o Teste de Esforço.

Valores expressos em Média $\pm$ DP. Análise Estatística: *two-way* ANOVA, Seguido pelo *post-hoc* de Tukey. **A** – VCO_2 velocidade 10 cm/s; **B** – VCO_2 velocidade 37 cm/s; **C** – $\text{VCO}_{2\text{peak}}$. *= $p<0,05$. a=vs NTG Sed.

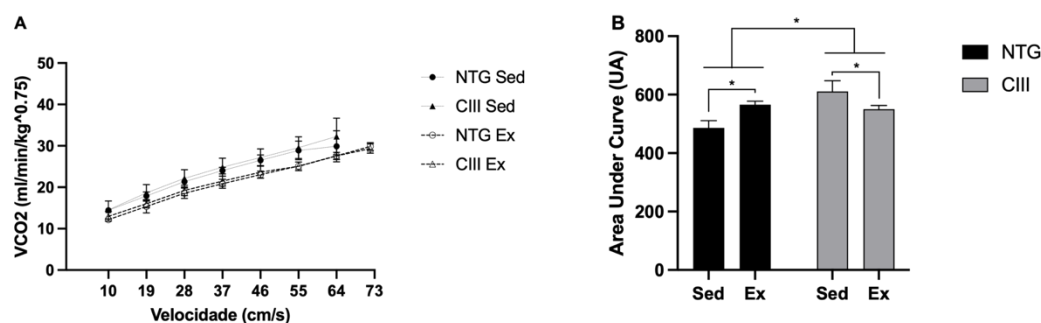


Figura 2 – Área Sob a Curva VCO_2 .

Valores expressos em Média $\pm$ DP. Análise Estatística: *two-way* ANOVA, Seguido pelo *post-hoc* de Tukey. **A** – VCO_2 Durante o teste de esforço. **B** – Área sob a Curva VCO_2 . * = $p<0,05$.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluimos que a prática de 8 semanas de treinamento de intensidade moderada aprimorou a economia de corrida e menor produção de CO_2 . Além disso, os animais hipertrigliceridêmicos apresentaram aumento do VCO_2 , porém o treinamento foi capaz de reduzir este parâmetro em relação aos seus respectivos sedentários.



REFERÊNCIAS

D'ERASMO, L. et al. ApoCIII: A multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism: clinical and experimental*, v. 113, p. 154395, 2020.

DEPRINCE, A.; HAAS, J. T.; STAELS, B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Molecular metabolism*, v. 42, p. 101092, 2020.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 109, n. 2 Supl 1, p. 1–76, 2017.

TO, Y. et al. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science (New York, N.Y.)*, v. 249, n. 4970, p. 790–793, 1990.

MUSCELLA, A. et al. The Regulation of Fat Metabolism During Aerobic Exercise. *Biomolecules*, v. 10, n. 12, p. 1699, 2020.

PARHOFER, K. G.; LAUFS, U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Deutsches Arzteblatt international*, v. 116, n. 49, p. 825–832, 2019.

SIMHA, V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 371, p. m3109, 2020.

WICHITSRANOI, J. et al. Relationship between aerobic capacity and cardiovascular disease risk factors in Thai men and women with normolipidemia and dyslipidemia. *Journal of physical therapy science*, v. 27, n. 11, p. 3503–3509, 2015.