

DETERMINAÇÃO DOS NÍVEIS DE MEDIADORES QUÍMICOS DA INFLAMAÇÃO EM TECIDO ADIPOSEO DE RATOS WISTAR SUBMETIDOS À DIETA OCIDENTALIZADA.

Maria Goretti dos Santos Feitosa¹; Profa. Dra. Maria Bernadete de Sousa Maia²

¹Estudante do Curso de Nutrição- CCS – UFPE; E-mail: gorefeitosa@gmail.com ,

²Docente/pesquisador do Depto. de Fisiologia e Farmacologia/CCB/UFPE. E-mail: mbsm@ufpe.br.

Sumário: O estudo teve como finalidade avaliar a expressão de TNF- α e IL6 no tecido adiposo epididimal de ratos *Wistar* alimentados com dieta “ocidentalizada” do desmame até a idade adulta. Foram acompanhados 12 ratos *Wistar*, machos, pós desmame (21 dias) divididos em dois grupos, que receberam ração padrão para roedores Presence® (GC) ou dieta “ocidentalizada” (GO). Durante o experimento foi registrado o consumo alimentar diário e a evolução ponderal. Aos 150 dias os animais foram eutanasiados para retirada do tecido adiposo epididimal e posterior determinação das concentrações de IL-6 e TNF-alfa nesse tecido. Os resultados mostraram que os animais do grupo GO apresentaram redução significativa no consumo alimentar comparado ao grupo controle (GC), porém os animais GO apresentaram aumento estatisticamente significativo no ganho de peso corporal. Em relação às concentrações das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF.alfa, os animais GO apresentaram elevação significativa nos níveis teciduais em relação ao grupo GC. Dessa forma, nossos resultados indicam que o consumo de uma dieta hiperlipídica pode promover sobrepeso e até a obesidade, instalando um quadro de inflamação subclínica, geralmente associada ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos associados à obesidade, como resistência insulínica, dislipidemias, doenças e cardiovasculares.

Palavras- chave: Dieta ocidentalizada; Fator de Necrose Tumoral-.alfa; Interleucina-6; Inflamação crônica de baixo grau.

INTRODUÇÃO

A mudança do estilo de vida ocasionada pela urbanização e industrialização levou a um significativo consumo de alimentos contendo elevado aporte calórico pela população em geral. Aliado a isso, ocorreu uma diminuição importante da atividade física, estabelecendo assim o princípio do sobrepeso e da obesidade. De modo geral, esses fatores podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade, considerada atualmente um problema de saúde pública. Essa, por sua vez, associada a diversos problemas de saúde, incluindo riscos cardiovasculares, diabetes mellitus e outras doenças crônico-degenerativas, tanto em homens quanto em mulheres (KUMANYAKA SK, 2001; ARAÚJO et al, 2009). Nos últimos anos, o conhecimento da patogênese das comorbidades presentes em pacientes obesos, tem perpassado pela resposta inflamatória do tecido adiposo, o qual atualmente é considerado um importante órgão endócrino metabolicamente ativo, responsável pela regulação de várias funções biológicas (GUSTAFSON, 2010; KUO; HARPER, 2011; BALSAN et al., 2014). O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM) (AHIMA; FLIER, 2000). A obesidade é uma doença caracterizada por apresentar um processo

inflamatório crônico subclínico, detectada através dos níveis circulantes elevados de marcadores inflamatórios e presença de macrófagos infiltrados no tecido adiposo barnco de indivíduos obesos (TRAYHURN, 2007; LEITE et al., 2009; GRIVENNIKOV; GRETEN, 2010). Dentre os marcadores inflamatórios observados na obesidade, acredita-se que os iniciadores dessa resposta são as adipocinas pró-inflamatórias, interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (DINARELLO; PORAT, 2005; MAYER et al., 2010). O TNF- α age no adipócito reprimindo a expressão de genes envolvidos na captação e estocagem de ácidos graxos livres, interferindo na lipogênese através da diminuição da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e da acetil-CoA sintetase, bem como promovendo o aumento da lipólise (SETHI; HOTAMISLIGIL, 1999; RUAN; LODISH, 2011). Em obesos, existe uma correlação inversa entre o TNF- α e o metabolismo de glicose. O TNF- α reduz a síntese e a translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana celular, comprometendo dessa forma a sinalização da insulina e consequentemente diminuindo a captação de glicose pela célula (ANTUNA-PUENTE et al., 2008). Portanto, níveis elevados desta citocina estão relacionados com a resistência à insulina e, consequentemente, com a etiologia do Diabetes Tipo 2 (DM2). As evidências científicas acima relatadas suscitaram a principal pergunta deste estudo: Ratos alimentados com uma dieta experimental que mimetiza uma dieta “ocidentalizada” apresentam alteração na expressão de citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo?

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram acompanhados 12 ratos *Wistar* machos, pós desmame (21 dias) dividido em dois grupos (n=6 animais/grupo): 1) alimentados com ração padrão para roedores Presence® (GC) ou dieta “ocidentalizada” (GO). Durante o experimento foi registrado o consumo alimentar diário e a evolução ponderal. Aos 150 dias os animais foram eutanasiados para retirada do tecido adiposo epididimal e determinação ds concentrações de IL-6 e TNF- α nesse tecido.

RESULTADOS

O consumo alimentar nos animais alimentados com DO foi significativamente ($p < 0,05$) reduzido (~30%) a partir da 4ª semana até o término do período experimental em relação àquele observado GC (Fig. 1). Por outro lado, os animais alimentados com DO exibiram significante aumento de peso ponderal (~15%) a partir da 8ª semana até o término do período experimental (20ª semana) (Fig. 2).

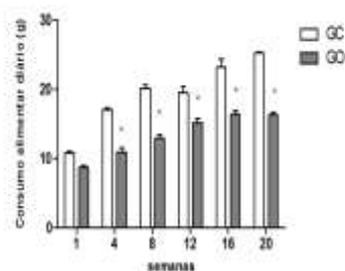


Figura 1: Média do consumo alimentar diário (g) de ratos Wistar alimentados com dieta padrão de biotério (GC, n=6 animais por grupo) ou dieta ocidentalizada (GO) (n=6 animais/grupo). Dados apresentados em média \pm SD. Significância obtida a partir do teste t ou RM ANOVA seguida do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$.

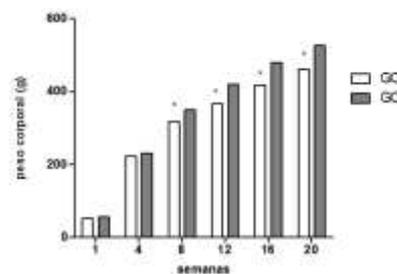


Figura 2: Peso corporal semanal (g) de ratos Wistar alimentados com dieta padrão de biotério (GC, n=6 animais por grupo) ou dieta ocidentalizada (GO) (n=6 animais/grupo). Dados apresentados em média \pm SD. Significância obtida a partir do teste t ou RM ANOVA seguida do pós-teste de Bonferroni. * $p < 0,05$.

Em relação as concentrações de IL-6 e TNF- α no tecido epididimal, os animais alimentados com DO apresentaram níveis significativamente ($p < 0,05$) mais elevados que àqueles verificados no GC (Fig. 3 e 4)

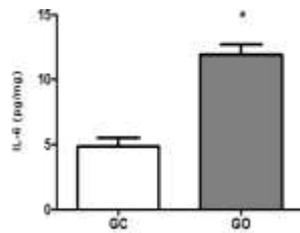


Figura 3: Níveis de IL-6 no tecido adiposo epididimal de ratos *Rattus norvegicus* alimentados com dieta padrão (GC, n=6) ou ocidentalizada (GO, n=6) ao término do período experimental (150 dias). Dados apresentados em média \pm DP. Significância obtida a partir do teste "T" de Student. * $p < 0,05$.

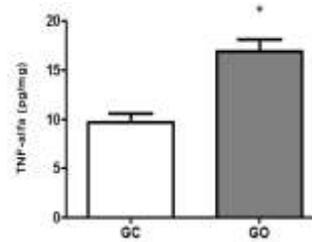


Figura 4: Níveis de TNF- α no tecido adiposo epididimal de ratos *Rattus norvegicus* alimentados com dieta padrão (GC, n=6) ou ocidentalizada (GO, n=6) ao término do período experimental (150 dias). Dados apresentados em média \pm DP. Significância obtida a partir do teste "T" de Student. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

DISCUSSÃO

Em relação a evolução ponderal de ratos submetidos à dieta hiperlipídica, a literatura apresenta resultados controversos. Segundo KIM et al., (1998) este tipo de dieta está associado à hiperfagia devido à alta palatabilidade e textura do alimento; enquanto Himaya et al., (1997) e Zambon et al., (2009) registram redução no consumo de dieta hiperlipídica como consequência de aumento da saciedade induzida pela mesma. Nossos resultados mostram que apesar de ter havido uma redução no consumo alimentar, registramos um aumento estatisticamente significativo no ganho de peso corporal (12%) dos animais alimentados com DO a partir da 8ª semana até o término do período experimental (20ª semana) em relação ao GC. Embora nossos resultados não permitam apontar as razões absolutas para esse ganho de peso, é possível que a composição e proporção de macro nutrientes presente na dieta ocidentalizada (4,08kcal/g) em relação a dieta padrão (3,6kcal/g), pode gerar distúrbios metabólicos que resultam em ganho de gordura corporal, bem como justificar a redução na ingestão alimentar dos animais por vias independentes, mas não excludentes.

A primeira conexão entre aumento da expressão e da concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias e obesidade foi demonstrada por estudos realizados por Stehouwer et al., (1993), no qual foi demonstrado que os adipócitos produzem o TNF- α e que esse mediador inflamatório estava elevado em adipócitos de ratos obesos. Trabalhos posteriores relacionados à obesidade confirmam que o excesso de tecido adiposo atua como desencadeador da produção de citocinas associadas à inflamação, visto que os níveis circulantes de adipocinas pró-inflamatórias (interleucinas e TNF- α) apresenta-se elevada em pacientes obesos (BULLO et al., 2013). As adipocinas participam de diversas funções fisiológicas, como controle da ingestão alimentar e balanço energético, sensibilidade à insulina, pressão arterial e metabolismo lipídico (MACKELVIE et al., 2007). Suganami et al., (2009) mostraram que os ácidos graxos hidrolisados pela lipólise mediados por monócitos infiltrados no tecido adiposo, criam uma íntima relação parácrina entre a lipólise e inflamação. Igualmente, ocorre a indução da produção de outras adipocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-1 β , IL-6, TNF- α (FEINGOLD et al., 1992; SUGANAMI et al., 2009). Por conseguinte, nossos resultados corroboram com as evidências científicas discutidas acima, as quais relacionam obesidade e inflamação subclínica concursando com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, demonstrado assim que o consumo da dieta ocidentalizada favoreceu sobrepeso, etapa precursora de quadros de obesidade, bem como aumento

significativo nos níveis de adipocinas pró-inflamatórias, representadas pela IL-6 e TNF- α

CONCLUSÃO

- O uso da dieta ocidentalizada promoveu significativa redução no consumo alimentar, mas em contrapartida induziu um quadro de sobrepeso nos animais em função da sua composição e teor energético agregado
- A dieta ocidentalizada promoveu significante elevações nas concentrações de IL-6 e TNF- α no tecido epididimal de ratos.

Finalmente, em conjunto, nossos resultados sugerem que o consumo de uma dieta ocidentalizada promove o sobrepeso/obesidade, propiciando a instalação de um quadro inflamatório subclínico com risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos associados à obesidade, como por exemplo a resistência insulínica, as dislipidemias e as doenças cardiovasculares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Cnpq pelos custeios da pesquisa, aos professores Dra Maria Bernadete de Sousa Maia, Dra Elizabeth Nascimento e Dr Eryvelton Franco pela confiança em nossos trabalhos. E por fim, a mestranda Priscila Aragão.

REFERÊNCIAS

- AHIMA, R.S., FLIER, J.S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.
- Araújo GG, Araújo MB, D'Angelo RA, Manchado FB, Mota CSA, Ribeiro C, Mello MAR. Máxima Fase estável de Lactato em ratos obesos de ambos os gêneros. *Rev Bras Med Esporte* 2009, 15(1): 46-49.
- ANTUNA-PUENTE, B., FEVE, B., FELLAHI, S., BASTARD, J.P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34(1):2-11.
- BALSAN, G.A., VIEIRA, J.L.C., OLIVEIRA, A.M., PORTAL, V.L. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1):72-80.
- BULLO, M., GARCIA-LORDA, P., MEGIAS, I., SALAS-SALVADO, J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res.* 2003;11:525-31.
- DINARELLO, C.A. & PORAT, R. A resposta de fase aguda. In: GOLDMAN, L. & AUSIELLO, D. (Ed.). *Tratado de Medicina Interna*. 22. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 2022-2024.
- GRIVENNIKOV, S.I, GRETEN, F.R, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140:883– 899.
- GUSTAFSON, B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2010; 17(4): 332-41.

HARPER, C.R., JACOBSON, T.A. Avoiding statin myopathy: understanding key drug interactions. *Clinical Lipidology*, vol.6, no. 6, pp. 665–674, 2011.

KUMANYAKA, S.K. Mini-symposium on obesity: overview and some strategic considerations. *Annu Rev Public Health* 2001; 22:293-308.

MACKELVIE, K.J., MENEILLY, G.S., DARIUSH, E., WONG, A.C.K., BARR, S.I., CHANOINE, J.P. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab.*2007;92:648-54.

MAYER, L.E., DE-BONA, K.S., ABDALLA, F.H., DE-ALMEIDA, F.L., POZZOBON, R.C.R., CHARAO, M.F., MORETTO, M.B., MORESCO, R.N. Perspectives on the laboratory evaluation of the inflammatory response. *Rev. Bras. Farm.*, 91(4): 149-61, 2010.

RUAN, H., LODISH, H.F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 14:447-455.

SETHI, J.K., HOTAMISLIGIL, G.S. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10:19- 29.

TRAYHURN, P., WOOD, I, S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004; 92:347-55.