



Evento: XII Seminário de Inovação e Tecnologia

**EFEITOS DA TERAPIA TÉRMICA DE CALOR NA PREVENÇÃO DE DIABETES TIPO 2 EM MODELO EXPERIMENTAL DE DIETA HIPERLIPÍDICA: RESULTADOS PRELIMINARES<sup>1</sup>**

**EFFECTS OF HEAT THERAPY AS PREVENTION OF TYPE 2 DIABETES IN HIGH FAT-DIET ANIMAL MODEL: PRELIMINARY RESULTS**

**Amanda Gularte Gomes<sup>2</sup>, Eduarda Marques de Brum<sup>3</sup>, Letícia Compagnon<sup>4</sup>, Ana Lucia Belmonte Caetano<sup>5</sup>, Thiago Gomes Heck<sup>6</sup>**

<sup>1</sup> Projeto de Pesquisa desenvolvido no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF), na Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ)

<sup>2</sup> Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação em Desenvolvimento Tecnológico e Inovação (PIBITI), pela CNPq; Estudante do curso de Medicina, na UNIJUÍ; Integrante do GPeF;

<sup>3</sup> Bolsista do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), pela CNPq; Estudante do curso de Medicina, na UNIJUÍ; Integrante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF);

<sup>4</sup> Pós-graduanda de Fisioterapia em Ortopedia e Traumatologia, UNIJUÍ; Integrante do GPeF;

<sup>5</sup> Doutoranda em Medicina e Ciências da Saúde, na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; integrante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF);

<sup>6</sup> Professor Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUÍ) e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (PPGMMC).

## **INTRODUÇÃO**

As situações de estresse metabólico, como a hipoglicemia e estresse térmico, são eventos nos quais o organismo demonstra sua capacidade defensiva e regulação fisiológica homeostática. Por certo, as HSPs são descritas por sua ação de chaperona celular (do inglês *chaperon*, que significa acompanhante), devido ao seu potencial de citoproteção em múltiplas funções e situações de estresse celular (JOHNSON e FLESHNER, 2006; MEYER, 1999). Outrossim, as HSP70 participam de modo fundamental nas respostas fisiológicas do organismo às diferentes condições, como no exercício físico (HECK et al., 2011), na terapia térmica e nas doenças crônicas não transmissíveis (LUDWIG e HECK, 2013).

Os sistemas reguladores do metabolismo, do estado redox e dos fatores pró e/ou anti-inflamatórios estão envolvidos na gênese do diabetes, e suas complicações decorrentes das disfunções na ação insulínica, marcada por sinais de resistência à insulina em tecidos periféricos, como o músculo esquelético e o tecido adiposo. (GUYTON; HALL, 2002). Em somatória, o crescimento da obesidade e diabetes tipo 2 é favorecido pela confluência das



sociedades modernas na instalação de um padrão alimentar, conhecido como “dieta ocidental”, constituído pelo consumo de alimentos com elevada densidade energética, consequência da alta concentração lipídica nesses alimentos (FRANKLIN et al., 2014).

Neste contexto, experimentos pré-clínicos e clínicos com terapia de calor têm sido utilizados por pesquisadores na investigação acerca do papel da HSP70 na resistência à insulina, como o estudo de Chung e colaboradores (2008), no qual se utilizou um modelo de choque térmico crônico, para avaliar o efeito da HSP70 sobre a resistência insulínica em animais com e sem dieta hiperlipídica. Este e outros estudos em modelos experimentais e humanos com resistência insulínica demonstram que o aumento da concentração intracelular da HSP70 protege contra hiperglicemia, hiperinsulinemia, intolerância à glicose e resistência insulínica, sendo que esta proteção parece estar fortemente associada ao efeito inibidor da HSP70 sobre a ativação da proteína JNK (CHUNG et al., 2008; KRAUSE et al., 2015a; KRAUSE et al., 2015b). Contudo, estes estudos são de tratamento e não prevenção do diabetes. Em vista disso, temos como objetivo investigar se a terapia térmica de calor (TTC) é uma estratégia na prevenção não farmacológica do diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

## **METODOLOGIA**

Para a avaliação da terapia térmica de calor como estratégia de prevenção do diabetes mellitus tipo 2, este projeto se desenvolveu através da realização de TTC durante 2 meses, no modelo animal de *Rattus Norvegicus Wistar* (n= 24 fêmeas), em diferentes frequências semanais (1 ou 3x por semana) com duração de 20 minutos, previamente à indução do diabetes mellitus tipo 2 pelo consumo de ração hiperlipídica (HFD do inglês, *High-fat diet*).

Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais: Controle (4 meses sem intervenção + ração padrão); DM2 (2 meses sem intervenção + 2 meses de consumo de HFD); TTC1x (2 meses de terapia térmica/1 vez por semana + 2 meses de consumo de HFD); e, TTC3x (2 meses de terapia térmica/3 vezes por semana + 2 meses de consumo de HFD). Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIJUÍ, sob parecer 005/2021.

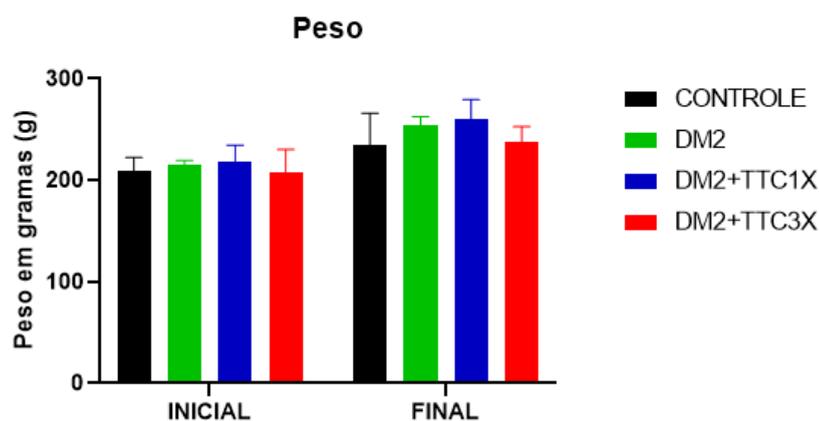
Para a análise dos efeitos da terapia térmica como prevenção para o DM2, foram aspectos investigados no estudo: A) o controle glicêmico (glicemia de jejum e respostas aos

testes de tolerância à glicose); B) a composição corporal (peso, índice de massa corporal e adiposidade).

Para a análise estatística utilizamos o teste de comparação por ANOVA de duas vias, seguido pelo pós-teste de Tukey; e o teste de correlação de Pearson entre as variáveis, quando aplicável. Adotamos o nível de significância com um  $P < 0,05$ , sendo que as análises e a expressão dos resultados com uso do software GraphPad 8.0.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

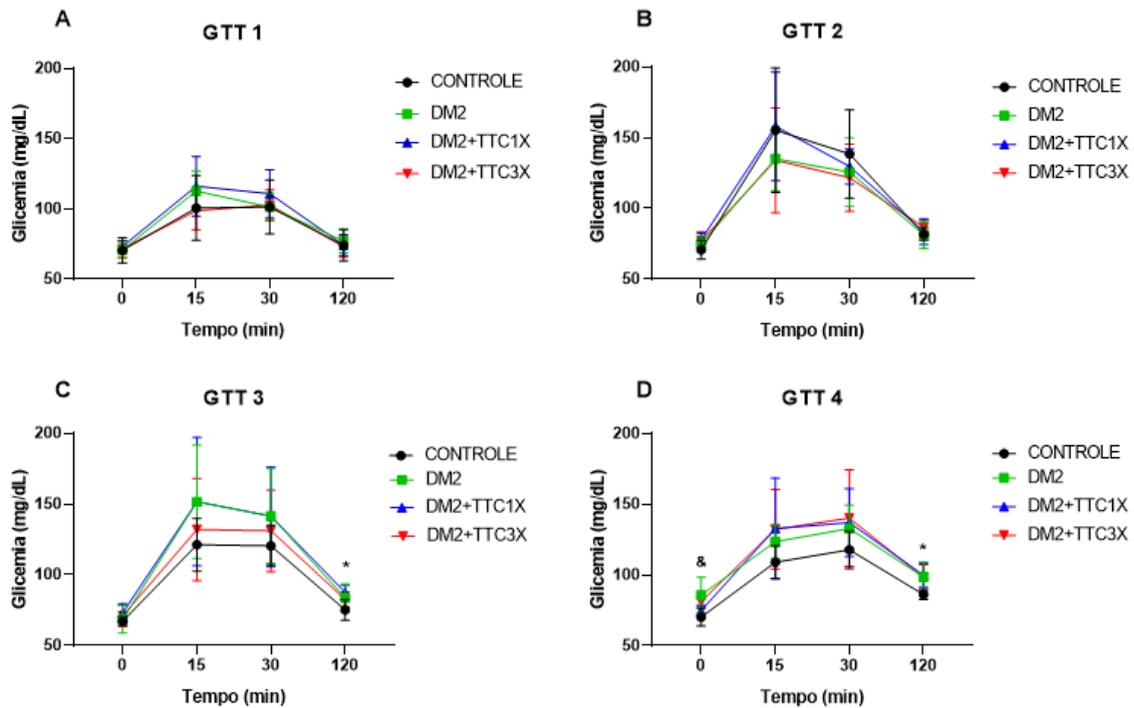
Com relação ao ganho de peso, não houve diferença estatística entre os grupos experimentais no início do experimento. Contudo, após período de intervenção e consumo de dietas, houve aumento de peso de todos os animais ao longo do experimento, sendo este efeito mais pronunciado no grupo que não passou por intervenção preventiva (grupo DM2) e naquele que fez a intervenção apenas 1x por semana. No entanto, com a intervenção 3x por semana com terapia térmica, os resultados preliminares indicam que há uma atenuação no ganho de peso, podendo ser um resultado promissor na prevenção do desenvolvimento de diabetes. A ingestão da dieta hiperlipídica (8 semanas), causam aumento de peso corporal (BOCK, P.M., 2016; GOETTEMES-FIORIN, 2016), e os resultados aqui observados podem indicar benefícios da terapia térmica preventiva, como demonstrado pela Figura 1.



**Figura 1:** Comportamento do peso, durante a fase inicial e final. Realizado ANOVA de duas vias, com pós-teste Tukey, considerando o nível de significância ( $p < 0,05$ ).

Outrossim, no primeiro Teste de Tolerância à Glicose (Figura 2A), realizado anterior à terapia térmica de calor e/ou dieta hiperlipídica, os animais apresentaram concentração média de glicose em jejum semelhante, sem diferença estatística entre os grupos nos tempos (0, 15,

30 e 120). O terceiro Teste de Tolerância à Glicose (Figura 2C), realizado após doze semanas, evidenciou diferença entre o grupo Controle e o grupo DM2+TTC1X, no tempo 120. A Figura 2D demonstra diferença no tempo 0, entre os grupos Controle e DM2+TTC3X; e no tempo 120, entre os grupos Controle e DM2+TTC1X, como no GTT3.



**Figura 2:** Performance no Teste de Tolerância à Glicose (GTT). A: Teste de Tolerância à Glicose (GTT1), no tempo zero - antes da intervenção. B: Teste de Tolerância à Glicose (GTT2), no tempo 8 semanas - cessação da Terapia Térmica por Calor. C: Teste de Tolerância à Glicose (GTT3), no tempo 12 semanas - 4 semanas de inserção da dieta hiperlipídica. D: Teste de Tolerância à Glicose (GTT4), no tempo 16 semanas - 8 semanas de dieta hiperlipídica. Realizado ANOVA de duas vias, com pós-teste Tukey, \*Controle vs DM2+TTC1x ( $p < 0,05$ ); &Controle vs DM2+TTC3x ( $p < 0,05$ ).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos até o presente momento, indicam que há potencial preventivo da terapia térmica de calor no controle do ganho de peso corporal, que pode refletir num melhor controle glicêmico a longo prazo. Com a conclusão do estudo (aumento do tamanho amostral em cada grupo) espera-se a obtenção de resultados conclusivos sobre o uso de terapia térmica de calor como prevenção do ganho de peso e consequentemente do desenvolvimento do diabetes tipo 2, além de explorar os seus efeitos moleculares e bioquímicos em tecidos periféricos dependentes de insulina.

**Palavras-chave:** Diabetes, Obesidade e Terapia Térmica.



## AGRADECIMENTOS

Neste espaço, citam-se em agradecimento às instituições e programas envolvidos com o projeto e autores: CNPq, FAPERGS, CAPES, UNIJUÍ, PPGAIS e GPeF.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BOCK, P.M.K., KRAUSE, M., SCHROEDER, H.T. et al. **Oral supplementations with L-glutamine or L-alanyl-L-glutamine do not change metabolic alterations induced by long-term high-fat diet in the B6.129F2/J mouse model of insulin resistance.** Mol Cell Biochem 411, 351–362. 2016.

CHUNG, J., A. K. NGUYEN, ET AL. **HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance.** Proc Natl Acad Sci U S A, v.105, n.5, Feb 5, p.1739-1744. 2008.

CORSO, João Schmidt; SANTOS, Analú Bender do; LUDWIG, Mirna Stela; HECK, Thiago Gomes. **Glycemic profile of rats treated with hyperlipidic diet.** SALÃO DO CONHECIMENTO UNIJUÍ, Unijuí, 2017.

FRANKLIN, B. A., J. L. DURSTINE, ET AL. **Impact of diet and exercise on lipid management in the modern era.** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, v.28, n.3, Jun, p.405-421. 2014.

GOETTEMES-FIORIN, Pauline Brendler et al. **Fine particulate matter potentiates type 2 diabetes development in high-fat diet treated mice: stress response and extracellular to intracellular HSP70 ratio analysis.** Journal of physiology and biochemistry, v. 72, n. 4, p. 643-656, 2016.

GUYTON, A. C. ; HALL, J. E. **Insulina, glucagon e diabetes mellitus.** Tratado de fisiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002. p. 827-840.

HECK, T. G. **Razão entre o conteúdo extracelular e intracelular de hsp70 como um sinal de alerta imunológico e marcador de intensidade de exercício.** Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011. 154 p.

JACOB, P.S., FUJI, T.M., YAMADA, M., BORGES, M.C., PANTALEÃO, L.C., BORELLI, P., FOCK, R. and ROGERO, M.M. **Isocaloric intake of a high-fat diet promotes insulin resistance and inflammation in Wistar rats.** Cell Biochem Funct, 31: 244-253. 2013.

JOHNSON, J. D. E M. FLESHNER. **Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72.** J Leukoc Biol, v.79, n.3, Mar, p.425-434. 2006.

KRAUSE, M., T. G. HECK, ET AL. **The chaperone balance hypothesis: the importance of the extracellular to intracellular HSP70 ratio to inflammation-driven type 2 diabetes, the effect of exercise, and the implications for clinical management.** Mediators Inflamm, v.2015, p.249205. 2015a.

KRAUSE, M., M. S. LUDWIG, ET AL. **Heat shock proteins and heat therapy for type 2 diabetes: pros and cons.** Curr Opin Clin Nutr Metab Care, v.18, n.4, Jul, p.374-380. 2015b.

LUDWIG, M. S. E T. G. HECK. **Proteínas de Choque Térmico: Implicações nas Doenças Crônicas Não Transmissíveis.** In: E. W. Lígia Bento Franz (Ed.). Atenção Integral à Saúde, Ed.UNIJUÍ, 2013.

MEYER, T. N. **Resposta celular ao estresse.** Rev Ass Med Brasil v.45, n.2, p.181-188. 1999.