



COMBINAÇÃO DE RESTRIÇÃO CALÓRICA E TREINAMENTO RESISTIDO EM CAMUNDONGOS SWISS MACHOS

COMBINATION OF CALORIC RESTRICTION AND RESISTANCE TRAINING IN MALE SWISS MICE

Kauane Tomazi Silva¹, Julio Ernesto Perego Junior¹, Ana Luiza Balani Rando¹, Rosângela Fernandes Garcia², Maria Montserrat Diaz Pedrosa^{2*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil; ²Departamento de Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá (PR), Brasil.

***Autor correspondente:** Maria Montserrat Diaz Pedrosa –
Email: mmdpfurlan@uem.br

Recebido: 29 jul. 2024

Aceito: 06 mar. 2025

Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.



RESUMO: Este estudo analisou os efeitos biométricos e bioquímicos da combinação entre restrição calórica (RC) e treinamento resistido intervalado de alta intensidade em escada vertical em camundongos Swiss adultos. A intervenção alimentar (alimento livre, grupo ND; ou RC de 30%, grupo RD) durou 12 semanas. O treinamento dos grupos ocorreu nas semanas 5 a 12. O grupo RD teve ingestão relativa de alimento, massa corporal, perfil lipídico e metabolismo hepático de glicose menores do que o grupo ND. A adiposidade, o metabolismo sistêmico de glicose e o desempenho do grupo RD no treinamento não foram alterados pela RC combinada ao treinamento.

PALAVRAS-CHAVE: Adiposidade. Fígado. Glicemia. Metabolismo dos carboidratos

ABSTRACT: This study analyzed the biometric and biochemical effects of the combination of caloric restriction (CR) and high-intensity interval resistance training on vertical ladder in adult Swiss mice. The feeding regimen (free feeding, group ND; or 30% CR, group RD) lasted 12 weeks. Training took place in weeks from 5 to 12. Group RD had relative food ingestion, body mass, lipid profile and liver glucose metabolism lower than group ND. Adiposity, systemic glucose metabolism and training performance of group RD were not altered by CR combined with training.

KEYWORDS: Adiposity. Blood glucose. Carbohydrate metabolism. Liver.

INTRODUÇÃO

Os nutrientes obtidos dos alimentos se tornam disponíveis para os tecidos após absorção intestinal. Nervos, hormônios e outros sinais direcionam o fluxo de macronutrientes (carboidratos, aminoácidos e lipídeos) no organismo: uso imediato ou armazenamento. O controle extenso e adaptável dessas destinações tem o propósito primário de manter concentrações sanguíneas de glicose fisiologicamente adequadas. A glicose é um metabólito vital e um substrato energético principal para muitas células, tais como neurônios e eritrócitos, enquanto outros tecidos são mais flexíveis, sendo capazes de usar tanto glicose como ácidos graxos¹.

Dois períodos são reconhecidos no fluxo de nutrientes, junto com seu controle hormonal predominante. O período absorptivo compreende as fases prandial (ingestão) e pós-prandial (digestão e absorção). Nesse período, os nutrientes adicionados ao sangue são usados imediatamente como substratos energéticos ou armazenados. A insulina é o principal hormônio responsável pela destinação dos macronutrientes em diversos tipos celulares. Durante o período pós-absortivo, ou jejum, o sistema digestório está vazio, e a energia para o funcionamento celular e tecidual é suprida pelas reservas do próprio organismo. Os assim chamados hormônios contrarreguladores, dos quais o glucagon é o mais importante, redirecionam as vias metabólicas do período pós-absortivo^{2,3}.

Sobrepostas aos desvios metabólicos regulares do ciclo absorptivo/pós-absortivo, estão demandas metabólicas especiais, tanto agudas como crônicas, que podem ser encaradas como formas de estresse fisiológico. Neste estudo, são destacados a restrição calórica (RC) e o exercício físico³⁻⁵. Eles são caracterizados por fluxos de substratos redirecionados pelas vias metabólicas para assegurar um suprimento adequado de energia para os tecidos e, particularmente, para manter os níveis sanguíneos de glicose.

A RC e o exercício são encorajados – e seus benefícios constantemente relatados – tanto em indivíduos eutróficos quanto em pacientes com condições clínicas associadas a sobrepeso/obesidade, tais como intolerância a glicose, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão^{1,5,6}. Essas condições são algumas das mais comuns e debilitantes em muitas populações humanas, exigindo grandes investimentos pela Saúde Pública e pela indústria farmacêutica.

Em contraste, a longo prazo, a RC e o exercício físico regular evocam respostas fisiológicas convergentes e adaptativas que formam o alicerce dos efeitos promotores de saúde desses estresses fisiológicos³. Apenas para ilustrar o argumento: uma revisão de 2012⁵ apresenta os resultados positivos de várias investigações sobre RC e exercício, isoladamente ou combinados, em condições de saúde e de doença. Outro artigo⁴ explora os benefícios dessas intervenções no tratamento de doenças cardiometabólicas.

Os programas de RC em humanos e animais experimentais tipicamente reduzem as calorias ingeridas em 10-40% do que poderia ser ingerido livremente, desde que doença e desnutrição sejam evitadas^{5,7,8}. Desde os anos 1950 foi demonstrado que, em diferentes organismos, esse nível de RC prolonga a expectativa de vida e previne contra um amplo espectro de alterações fisiológicas e patológicas relacionadas ao envelhecimento^{5,7}. A RC é também uma alternativa viável contra sobrepeso e obesidade; diminui a adiposidade abdominal, melhora o metabolismo de glicose ao reduzir a glicose sanguínea de jejum e aumentar a sensibilidade à insulina; melhora o perfil lipídico; e muda a bioquímica metabólica do organismo^{4,5,7,8}.

Como estresse fisiológico, o exercício físico desencadeia mudanças agudas e crônicas no funcionamento de muitos tecidos e órgãos, não apenas nos músculos esqueléticos ativos¹⁵. Como atividade regular e estruturada (treinamento), tem o objetivo de melhorar a saúde ou o desempenho

em uma determinada modalidade esportiva⁴. Embora formato, tipo, frequência, intensidade e outras características do exercício físico afetem a magnitude das respostas, em geral ele protege contra várias desordens metabólicas, melhora o condicionamento cardiorrespiratório, aumenta a massa e a força dos músculos esqueléticos, e reduz a adiposidade visceral e o risco de suas comorbidades^{5,6}.

Por muitos anos, o grupo de pesquisa dos autores coletou observações consistentes de crescimento reduzido e menos deposição visceral de gordura em ratos Wistar machos e fêmeas submetidos a RC, independente da duração da RC (30-90 dias), idade da intervenção (desde a lactação ou depois do crescimento corporal principal), grau de RC (30-50%) ou tamanho da ninhada (três, oito ou 12 filhotes)⁹⁻¹⁴.

Um protocolo de treinamento resistido intervalado de alta intensidade usando escada vertical foi projetado por este grupo de pesquisa. Em camundongos Swiss, ele melhorou o metabolismo de glicose pelo fígado, com maiores estoques de glicogênio e capacidade gliconeogênica^{16,17}.

Apesar dessas observações sobre RC em ratos e treinamento resistido de alta intensidade em camundongos, havia uma lacuna que precisava ser preenchida referente à combinação de ambas as intervenções, como em humanos^{3,4}. Isso criaria uma infraestrutura a partir da qual formatos modificados dessas intervenções – por exemplo, diferentes graus de RC ou outros protocolos de treinamento – poderiam ser testados. Com esse propósito, o grupo de pesquisa escolheu camundongos Swiss machos, que normalmente alcançam um bom desempenho no treinamento, mas cuja resposta à RC não tinha sido avaliada. Portanto, esta investigação testou a combinação de RC e treinamento resistido sobre variáveis biométricas e bioquímicas de camundongos Swiss machos adultos jovens, e é parte da dissertação da primeira autora.

MÉTODOS

ANIMAIS

Os procedimentos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA, certificado 7332010321) e seguiram as orientações do Conselho Nacional de Experimentação Animal (CONCEA – Brasil).

Camundongos Swiss machos adultos com sete semanas de idade e pesando em torno de 25 g foram colocados individualmente em caixas plásticas com cama de maravalha e suprimento contínuo de água. O ambiente tinha temperatura controlada (23 ± 2 °C) e ciclos claro/escuro de 12 h/12 h. Houve sete dias de aclimação antes de qualquer intervenção.

Os seguintes grupos experimentais foram estabelecidos (n=20-23 por grupo): ND (dieta normal), camundongos alimentados livremente com ração para roedores, e RD (dieta restrita), camundongos que receberam 30% menos alimento do que seus pares ND da mesma idade. A ração ingerida pelo grupo ND foi registrada diariamente subtraindo a quantidade remanescente daquela fornecida 24 horas antes. O regime alimentar dos grupos ND e RD foi mantido por quatro semanas (semanas 1 a 4 do período experimental) antes do treinamento e durante as oito semanas de treinamento (semanas 5 a 12 do período experimental).

A massa corporal foi registrada uma vez por semana. Antes de cada experimento, os camundongos foram privados de alimento por 14 horas (18:00-08:00, *overnight*) e os experimentos foram realizados na manhã seguinte. Metade dos camundongos de cada grupo foi destinada para os testes *in vivo* e a remoção de tecidos; a outra metade foi usada para perfusão de fígado *in situ*.

TREINAMENTO

A habituação, os testes de carga máxima e os treinos dos camundongos ND e RD foram conduzidos em uma escada vertical projetada para camundongos. As chumbadas de pesca usadas como carga foram colocadas em um tubo plástico fixado na base da cauda do animal. Os protocolos seguiram aqueles de Muller et al^{16,17}.

A habituação à escada consistiu em três escaladas, sem carga, durante a semana que precedeu o período de treinamento (semana 4). Antes de cada escalada os animais foram deixados livres para explorar a escada e subir para a câmara de repouso no topo.

Os camundongos ND e RD estavam com 12 semanas de idade quando o treinamento começou. Durante as semanas de treinamento, às segundas-feiras, os camundongos foram submetidos ao teste incremental de carga máxima para determinar a carga para as sessões de treinamento (Figura 1A). No primeiro teste (semana 5 do período experimental, semana 1 de treinamento), os animais subiram a escada com 90% da massa corporal como carga inicial (primeira tentativa). Após cada tentativa bem-sucedida, os animais tiveram um minuto de repouso, a carga foi aumentada (8 gramas a cada tentativa) e uma nova subida foi feita. Isso foi repetido até a exaustão, quando o animal foi incapaz de subir a escada após estimulação indolor. A carga máxima foi a maior carga (em g) carregada por todo o comprimento da escada. A partir da segunda semana de treinamento, a carga inicial do teste foi 100% da carga máxima da semana anterior.

Foram realizadas duas sessões semanais de treinamento resistido de alta intensidade, às quartas-feiras e sextas-feiras. Cada sessão teve três rodadas, cada uma composta por escaladas completas até a exaustão; houve um intervalo de um minuto entre as rodadas, e todas foram realizadas com 90% da carga máxima da semana (Figura 1B).

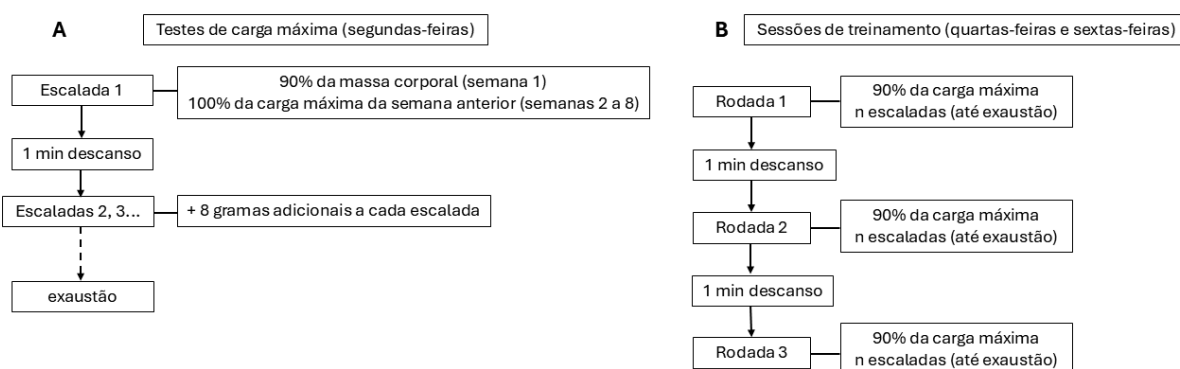


Figura 1. Diagrama esquemático do protocolo de treinamento resistido intervalado de camundongos Swiss machos dos grupos ND e RD. (A) Teste de carga máxima. (B) Sessões de treino.

TESTES *IN VIVO*

Os camundongos receberam glicose oralmente (1,5 g/kg diluída em água) para o teste de tolerância à glicose (GTT). Amostras de sangue foram coletadas por uma punção na extremidade da cauda aos 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 e 60 minutos após a gavagem, o tempo zero (0) sendo imediatamente antes da administração da glicose. A glicose sanguínea foi determinada com tiras testes e glicosímetro Optium Exceed® (Abbott, Brasil). Após o teste, os animais foram devolvidos a suas caixas.

e realimentados. A variação total da glicose sanguínea durante os 60 minutos do teste foi calculada como área sob a curva (*AUC*) usando como linha de base a glicose sanguínea de cada animal no tempo zero.

O teste de tolerância à insulina (ITT) foi realizado 48 horas após o GTT. Os camundongos foram injetados intraperitonealmente com insulina regular Novolin® (1 UI/kg) (Novo Nordisk, Brasil) diluída em salina. Amostras de sangue foram coletadas nos tempos 0, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos, o tempo zero sendo o momento imediatamente antes da injeção de insulina; a glicose foi determinada como antes. Após o teste, os animais foram retornados a suas caixas e realimentados. Como a glicose sanguínea cai após a injeção de insulina, a variação total da glicose sanguínea durante os 30 minutos do teste foi calculada como *AUC* usando como linha de base a glicose sanguínea de cada animal no tempo 30 minutos.

REMOÇÃO DE TECIDOS E BIOQUÍMICA PLASMÁTICA

A eutanásia foi realizada 48 horas após o ITT por meio de injeção intraperitoneal de uma dose letal de anestésico (lidocaína 5 mg/kg + tiopental 120 mg/kg). O tecido adiposo visceral (retroperitoneal, mesentérico e periepídidimo) e o subcutâneo (inguinal) foram inteiramente removidos e pesados.

O sangue foi coletado para determinações bioquímicas. Triglicerídeos, colesterol total e HDL foram determinados (kits comerciais GoldAnalisa, Brasil). O conteúdo de VLDL foi calculado como triglicerídeos/5 e o conteúdo de LDL foi dado por colesterol total – (HDL+VLDL)¹⁸. O índice aterogênico foi dado por colesterol total/HDL¹⁹.

PERFUSÃO DE FÍGADO *IN SITU*

Os camundongos foram pesados e anestesiados com lidocaína 5 mg/kg + tiopental 40 mg/kg (intraperitoneal) e a veia porta e a veia cava abaixo do fígado foram canuladas após laparotomia. A eutanásia ocorreu por choque hipovolêmico e seccionamento do diafragma.

O fígado foi perfundido com tampão Krebs-Henseleit (KH), pH 7,4, saturado com O₂/CO₂ (95%/5%) e aquecido a 37 °C antes de entrar no fígado pela veia porta.

Após 20 minutos de estabilização para remoção total do sangue, amostras do fluido efluente foram coletadas pela veia cava inferior a cada 5 minutos, a primeira coleta sendo estabelecida como tempo zero. Durante a coleta o fígado foi perfundido por 10 minutos com tampão KH (perfusão basal) e então com tampão KH contendo sequencialmente lactato 4 mM, alanina 4 mM e adrenalina 1 μM por 20 minutos cada (perfusão estimulada).

O efluxo de glicose foi determinado por método enzimático-colorimétrico (GoldAnalisa). A concentração de glicose, dada em mg/dL, foi convertida para μmol/min por g de fígado.

ESTATÍSTICA

Os conjuntos de dados foram submetidos aos testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Dados paramétricos foram comparados por teste t, e não paramétricos por Mann-Whitney. O nível de significância foi estabelecido como 5% para todas as comparações.

Os gráficos estão mostrados como *box and whiskers*, onde os limites da caixa são os percentis 25% e 75%, os *whiskers* são os valores mínimo e máximo, e a linha horizontal na caixa é a média. As análises estatísticas e a construção dos gráficos usaram o programa Prisma® versão 5.0 (GraphPad, EUA).

RESULTADOS

A quantidade de alimento ingerida pelos camundongos ND e RD está mostrada na Figura 2A em termos relativos, isto é, por 10 g de massa corporal. Como a RC de 30% foi calculada a partir da ingestão de animais ND de mesma idade, independente de massa corporal, a ingestão relativa percentual dos camundongos RD variou de 13% a 45% menos do que o grupo ND durante as oito semanas de treinamento. Ainda assim, os valores relativos foram significativamente menores no grupo RD do que no grupo ND.

No início do esquema alimentar (semana 1 do período experimental), a massa corporal média de ambos os grupos era de 30 g (dados não mostrados). A massa corporal durante o período de treinamento está mostrada na Figura 2B. Da semana 1 à semana 12 do período experimental, o grupo ND ganhou $8,22 \pm 0,41$ g e o grupo RD ganhou significativamente menos massa – $2,05 \pm 0,37$ g (média \pm erro padrão, $p < 0,0001$, teste t). Exceto nas semanas 5 e 6 do período de treinamento os camundongos RD pesaram menos do que o grupo ND.

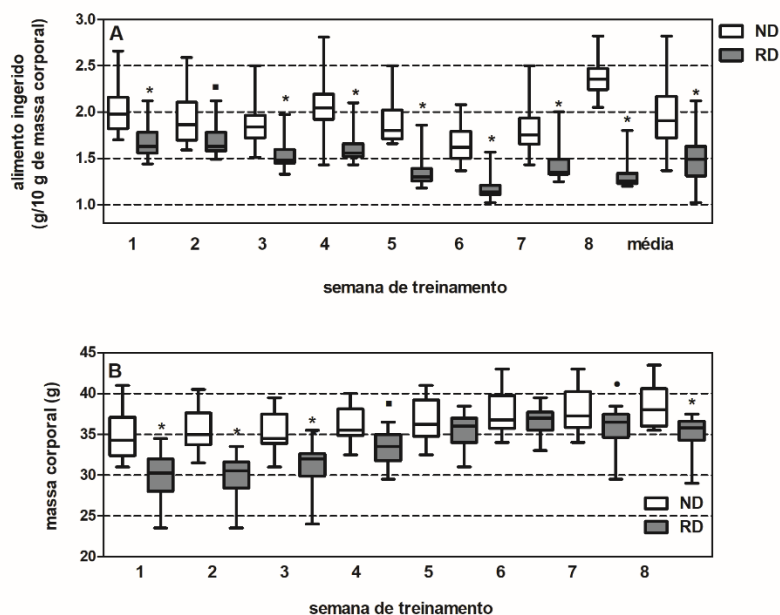


Figura 2. Ingestão alimentar relativa (A) e massa corporal (B) de camundongos Swiss machos dos grupos ND e RD durante oito semanas de treinamento resistido intervalado. (A) * $p < 0,0001$, ■ $p < 0,01$, teste de Mann-Whitney. (B) * $p < 0,0001$, ■ $p < 0,001$, ● $p < 0,05$, teste t. Dados mostrados como *box and whiskers*, $n = 18-22$ /grupo em cada semana.

A Figura 3A mostra que a carga máxima relativa do grupo ND foi maior do que a do grupo RD nas semanas de treinamento 1, 2, 5 e 6. Ambos os grupos tiveram cargas máximas relativas similares nas semanas 3, 4, 7 e 8. A carga máxima do grupo ND aumentou em média $11,42$ g/10 g de massa corporal da semana 1 até a 8, enquanto a do grupo RD aumentou em média $15,08$ /10 g de massa corporal ($p < 0,0001$ para ambos, teste t pareado).

Os camundongos RD fizeram mais escaladas por semana do que os animais ND durante as oito semanas de treinamento (Figura 3B). Os valores médios do grupo ND variaram de $21,61$ a $26,94$, enquanto os do grupo RD variaram de $29,45$ a $48,70$.

A Figura 4A mostra as massas relativas de cada depósito de gordura (periepídidimal, retroperitoneal, mesentérica e inguinal) e das gorduras viscerais juntas (periepídidimal, retroperitoneal e mesentérica). As massas adiposas não foram afetadas pelas intervenções, sendo que os valores por

massa corporal foram semelhantes nos grupos ND e RD. Quanto ao perfil lipídico plasmático (Figura 4B), colesterol, triglicerídeos, VLDL e LDL foram menores no grupo RD ao final das 12 semanas do período experimental.

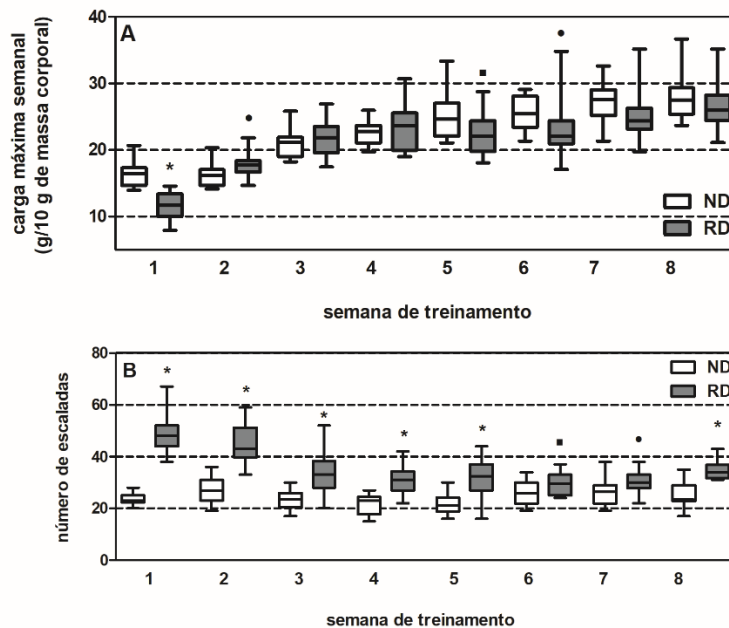


Figura 3. Carga máxima relativa (A) e escaladas (B) de camundongos Swiss machos dos grupo ND e RD durante oito semanas de treinamento resistido intervalado. (A) e (B) * $p < 0,0001$, ■ $p < 0,01$, ● $p < 0,05$, teste t. Dados mostrados como *box and whiskers*, $n = 18-22$ /grupo em cada semana.

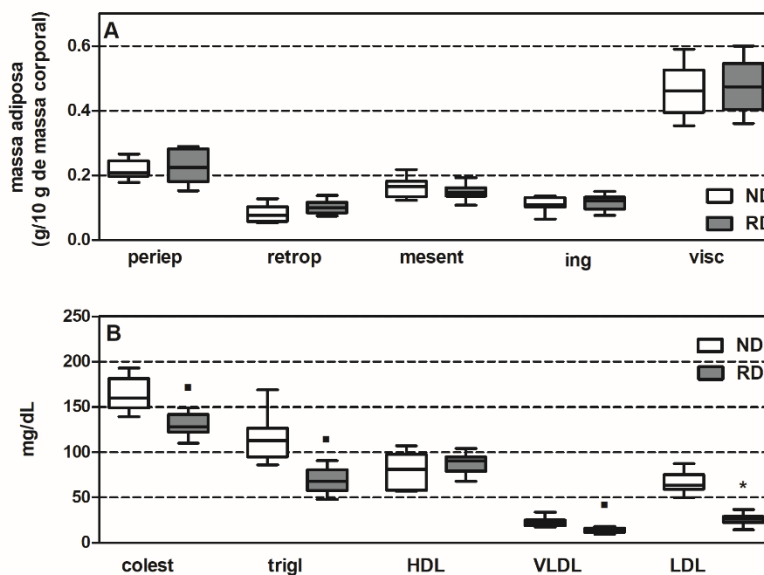


Figura 4. Massa adiposa relativa (A) e perfil lipídico (B) de camundongos Swiss machos dos grupo ND e RD após oito semanas de treinamento resistido intervalado. (B) * $p < 0,0001$, ■ $p < 0,001$, teste t. Dados mostrados como *box and whiskers*, $n = 8-11$ /grupo em cada conjunto de dados.

periep: gordura periepididimal, retrop: gordura retroperitoneal, mesent: gordura mesentérica, ing: gordura inguinal, visc: gordura visceral, colest: colesterol, trigl: triglicerídeos.

O índice aterogênico foi $2,18 \pm 0,16$ no grupo ND (n=7) e $1,49 \pm 0,04$ no grupo RD (n=11) (média \pm erro padrão, $p < 0,0001$, teste t).

A Figura 5 ilustra os resultados dos testes de tolerância a glicose (Figura 5A) e insulina (Figura 5B). No tempo zero do GTT (gráfico do curso de tempo na Figura 5A), a glicose sanguínea foi mais alta no grupo RD do que no grupo ND, mas não diferiram ao final do teste (tempo 60 minutos). A variação da glicose sanguínea durante o teste (mostrada como AUC à direita na Figura 5A) não foi diferente entre os grupos. A glicose sanguínea foi em média $95,76$ mg/dL mais alta aos 60 minutos do que no tempo zero no grupo ND e $46,8$ mg/dL no grupo RD. A maior glicose sanguínea foi registrada aos 20 minutos no grupo ND ($276,3$ mg/dL) e 45 minutos no grupo RD ($239,9$ mg/dL).

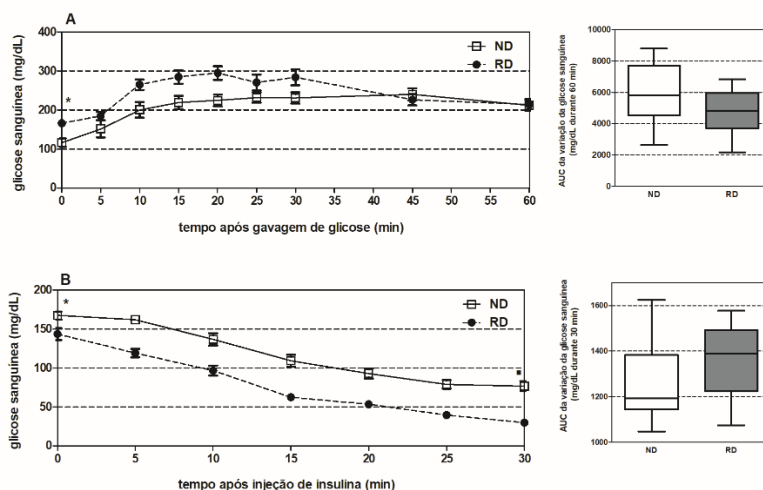


Figura 5. Teste de tolerância a glicose (A) e teste de tolerância a insulina (B) de camundongos Swiss machos dos grupo ND e RD após oito semanas de treinamento resistido intervalado. (A) $*p < 0,01$, teste t. (B) $*p < 0,05$, $\blacksquare p < 0,0001$, teste t. Dados mostrados como *box and whiskers*, n=8-10/grupo em cada tempo.

No tempo zero do ITT (gráfico do curso de tempo na Figura 5B), a glicose sanguínea foi mais alta no grupo ND do que no RD e permaneceu assim até o fim do teste (30 minutos). Apesar da AUC do ITT aparentemente maior do grupo RD (à direita na Figura 5B), ela não foi estatisticamente diferente do grupo ND. A glicose sanguínea caiu cerca de $90,67$ mg/dL no grupo ND e $113,6$ mg/dL no grupo RD durante os 30 minutos do teste.

A Figura 6 traz os resultados da perfusão de fígado *in situ* como picos de efluxo de glicose. Durante a perfusão com tampão KH (basal), lactato 4 mM e alanina 4 mM, os valores do grupo RD foram muito menores do que os do grupo ND, enquanto foram semelhantes com adrenalina $1 \mu\text{M}$.

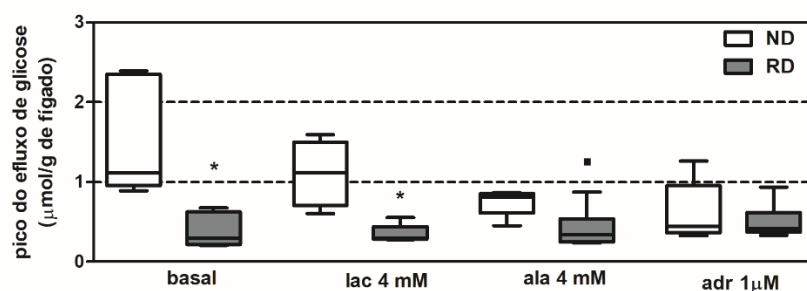


Figura 6. Picos de efluxo de glicose durante perfusão de fígado *in situ* de camundongos Swiss machos dos grupo ND e RD após oito semanas de treinamento resistido intervalado. * $p < 0,01$, ■ $p < 0,05$, teste de Mann-Whitney. Dados mostrados como *box and whiskers*, $n = 5-7$ /grupo em cada período da perfusão.

DISCUSSÃO

Este trabalho combinou restrição calórica (RC) e treinamento resistido de alta intensidade em camundongos Swiss adultos (grupo RD) para verificar se parâmetros biométricos e bioquímicos seriam afetados em comparação com camundongos alimentados livremente de mesma idade (grupo ND). Os seguintes resultados foram registrados: a massa corporal foi reduzida, mas a massa adiposa relativa foi preservada, nos camundongos RD; o desempenho no treinamento não foi prejudicado pela RC; a RC teve um efeito redutor positivo sobre os lipídeos plasmáticos; o metabolismo sistêmico de glicose não foi afetado pela RC, mas o metabolismo de glicose pelo fígado foi diminuído.

O leve ganho de massa corporal do grupo RD (cerca de 2 g) durante as 12 semanas do período experimental em comparação com aquele do grupo ND (cerca de 8 g), junto com a semelhança entre os dois grupos em massa adiposa relativa, poderiam estar diretamente relacionados à ingestão alimentar relativa do grupo RD. Como a RC de 30% foi calculada a partir de camundongos alimentados livremente de mesma idade (e não de mesma massa corporal), foi suavizada pelo menor crescimento dos animais RD durante o período experimental. Isso provavelmente foi decisivo para o desempenho no treinamento do grupo RD: sua carga máxima relativa aumentou 15 g, enquanto aquela do grupo ND aumentou 11 g. Além disso, o grupo RD fez mais escaladas do que o grupo ND durante todas as oito semanas de treinamento.

Adiposidade diminuída, especialmente de gordura visceral, é frequentemente observada em roedores, primatas não humanos e humanos sob RC e/ou exercício regular^{4,5,7,9,11,12,14,17,20}. É possível que, da forma como foi realizada, a RC tenha reprimido o crescimento corporal como um todo, poupando a gordura de ser mais acentuadamente reduzida e preservando a composição corporal nos camundongos RD. Os menores níveis de colesterol total, triglicerídeos, VLDL, LDL e índice aterogênico no grupo RD, bem como sua adiposidade inalterada, sugerem que os processos metabólicos dos camundongos se adaptaram ao treinamento nessa condição nutricional restritiva com efeitos benéficos sobre os lipídeos plasmáticos. Relatos semelhantes foram encontrados em humanos exercitados⁶.

Os testes de tolerância a glicose e à insulina estão interrelacionados na medida em que registram a variação da glicose sanguínea em resposta a uma sobrecarga aguda de glicose ou insulina, respectivamente, para avaliar a tolerância a glicose e a ação da insulina no organismo como um todo^{21,22}. Esses parâmetros não foram afetados neste estudo. Relata-se comumente que roedores e humanos melhoram a tolerância a glicose e a ação insulínica após RC ou exercício físico regular, mas principalmente quando têm sobrepeso ou adiposidade excessiva – situações que comprometem esses

indicadores metabólicos^{23,24} – e que passaram por RC ou exercício físico regular para reverter as consequências negativas dessas condições^{5,7}.

O efluxo de glicose durante o período basal da perfusão de fígado *in situ* representa glicose residual de estoques intracelulares; durante a perfusão com lactato ou alanina, a glicose é principalmente derivada de gliconeogênese a partir desses substratos; e na presença de adrenalina, o efluxo de glicose vem da glicogenólise²⁵⁻²⁸.

Exceto para a adrenalina, o efluxo de glicose foi menor no grupo RD do que no ND, sugerindo que a RC diminuiu o armazenamento de glicogênio (fonte de glicose durante a perfusão basal e a estimulada por adrenalina) bem como a capacidade gliconeogênica do fígado. Contudo, como o efluxo de glicose estimulado por adrenalina foi semelhante em ambos os grupos, existe a possibilidade de que parte da glicose derivada da gliconeogênese, em vez de ser liberada pelos hepatócitos, tenha sido armazenada como glicogênio pela via indireta de síntese de glicogênio^{25,26}, que foi depois degradado por estimulação por adrenalina.

A combinação de RC e treinamento intervalado de alta intensidade teve resultados surpreendentes: a ingestão alimentar reduzida dos camundongos RD não reduziu a adiposidade ou o desempenho no treinamento, e o metabolismo hepático de glicose também respondeu de maneira diferente do esperado. Sendo assim, é importante levar em conta os aspectos fisiológicos, bioquímicos e biológicos do modelo animal sob investigação, em vez de tomar como válidos os achados de outros modelos. Uma vez que esses aspectos iniciais sejam conhecidos, informações adicionais podem ser obtidas, e intervenções complementares ou modificadas podem ser implementadas.

CONCLUSÃO

O treinamento intervalado de alta intensidade não teve efeitos comprometedores em camundongos sob restrição calórica, e ambas as intervenções foram combinadas com sucesso. Contudo, o efluxo hepático de glicose foi acentuadamente reduzido, uma observação que deve ser levada em consideração quando o metabolismo de glicose pelo fígado estiver sob investigação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à CAPES pela bolsa de estudos do coautor – Código de Financiamento 001, o Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas e o Departamento de Ciências Fisiológicas pelo suporte infraestrutural e administrativo. Também agradecem a contribuição técnica de V.S.R. Carrascoza e M. Fabricio.

REFERÊNCIAS

1. Seo DY, Park SH, Marquez J, Kwak HB, Kim TN, Bae JH, et al. Hepatokines as a molecular transducer of exercise. *J Clin Med*. 2021;10:385. <https://doi.org/10.3390/jcm10030385>
2. Hardie DG. Organismal carbohydrate and lipid homeostasis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a006031. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006031>

3. Smith RL, Soeters MR, Wüst RCI, Houtkooper R H. Metabolic flexibility as an adaptation to energy resources and requirements in health and disease. *Endocr Rev.* 2018;39:489-517. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00211>
4. François ME, Gillen JB, Little JP. Carbohydrate-restriction with high-intensity interval training: an optimal combination for treating metabolic diseases? *Front Nutr.* 2017;4:1-10. <https://doi.org/10.3389/fnut.2017.00049>
5. Mercken EM, Carboneau BA, Krzysik-Walker SM, De Cabo R. Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):390-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2011.11.005>
6. Fragala MS, Caixia B, Chaump M, Kaufman HW, Kroll MH. Associations of aerobic and strength exercise with clinical laboratory test values. *PLoS One.* 2017;12(22):1-22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180840>
7. Anderson RM, Weindruch R. The caloric restriction paradigm: implications for healthy human aging. *Am J Human Biol.* 2012;24(2):101-6. <https://doi.org/10.1002/ajhb.22243>
8. Lee SH, Min KJ. Caloric restriction and its mimetics. *BMB Rep.* 2013;46(4):181-7. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2013.46.4.033>
9. Branquinho NTD, Cruz GHP, Borrasca CL, Alves LPS, Gomes CRG, Godoi VAF, et al. Early-onset obesity and food restriction alter hepatocyte metabolism in adult Wistar rats. *Arch Physiol Biochem.* 2017a;123(5):297-305. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1326942>
10. Branquinho NTD, Cruz GHP, Silverio AC, Crepaldi LD, Yamada LA, Mariano IR, et al. Rat hepatocyte glucose metabolism is affected by caloric restriction but not by litter size reduction. *J Pharm Pharmacol.* 2017b;5:408-15. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2017.07.003>
11. Branquinho NTD, Loiola MS, Crepaldi LD, Yamada LA, Azevedo SC, Bataglini C, et al. Responses of the adult rat glucose metabolism to early life feeding, caloric restriction and refeeding. *J Pharm Pharmacol.* 2018;6:370-9. <https://doi.org/10.17265/2328-2150/2018.04.008>
12. Mariano IR, Yamada LA, Soares Rabassi R, Rissi Sabino VL, Bataglini C, Azevedo SCSF, et al. Differential responses of liver and hypothalamus to the nutritional condition during lactation and adult life. *Front Physiol.* 2020;11:553. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00553>
13. Vismara MR, Furlan MM. Parâmetros biométricos como indicadores do grau de desnutrição em ratos sob restrição calórica desde o nascimento. *Arq Cienc Saúde Unipar.* 2007;11:3-8.
14. Yamada LA, Mariano IR, Sabino VLR, Rabassi RS, Bataglini C, Azevedo SS, et al. Modulation of liver glucose output by free or restricted feeding in the adult rat is independent of litter size. *Nutr Metab.* 2019;16:86. <https://doi.org/10.1186/s12986-019-0413-0>
15. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia.* 2020;63:1464-74. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05177-6>
16. Muller GY, Amo AHE, Vedovelli KS, Mariano IR, Bueno GC, Furlan JP, et al. Resistance high-intensity interval training (HIIT) improves acute gluconeogenesis from lactate in mice. *Am J Sports Sci.* 2019;7:53-9. <https://doi.org/10.11648/j.ajss.20190702.12>
17. Muller GY, Matos FDO, Perego Jr JE, Kurauti MA, Pedrosa MMD. High-intensity interval resistance training (HIIRT) improves liver gluconeogenesis from lactate in Swiss mice. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2022;47(4):439-46. <https://doi.org/10.1139/apnm-2021-0721>
18. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
19. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:2520-5. <https://doi.org/10.1161/01.cir.96.8.2520>
20. Strasser B, Spreitzer A, Haper P. Fat loss depends on energy deficit only, independently of the method for weight loss. *Ann Nutr Metab.* 2007;51(5):428-32. <https://doi.org/10.1159/000111162>
21. Bowe JE, Franklin ZJ, Hauge EAC, King AJ, Persaud SJ, Jones PM. Metabolic phenotyping guidelines: assessing glucose homeostasis in rodent models. *J Endocrinol.* 2014;222:G13-25. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0182>

22. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jensen T, Yki-Jarvinen H, Renn W, et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000;23(3):295-301. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.295>
23. Cederberg H, Laakso M. Obesity and type 2 diabetes. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of obesity: epidemiology, etiology, and physiopathology*. Boca Raton: CRC Press; 2014. p. 539-48.
24. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2014;444:881-7. <https://doi.org/10.1038/nature05488>
25. Adeva-Andany MM, Perez FN, Fernandez FC, Donapetry GD, Pazos GC. Liver glucose metabolism in humans. *Biosci Rep*. 2016;36:1-15. <https://doi.org/10.1042/BSR20160385>
26. Ashworth W, Perez-Galvan C, Davies N, Bogle IDL. Liver function as an engineering system. *AIChE J*. 2016;62(9):3285-97. <https://doi.org/10.1002/aic.15292>
27. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. 2014;4(1):177-97. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130024>
28. Trefts E, Williams AS, Wasserman DH. Exercise and the regulation of hepatic metabolism. *Progr Molec Biol Transl Sci*. 2015;135:203-25. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.07.010>