

Formação de radicais livres em processos Patológicos induzidos pela inadequada ingestão alimentar, obesidade e diabetes mellitus: Efeito protetor de antioxidantes nas alterações cardiovasculares

Gisele Aparecida de Souza ,Ethel Lourenzi Barbosa Novelli.- Área Ciências da Vida, Sub Área Bioquímica - Curso de Nutrição - Dept. Bioquímica – Instituto de Biociências – Campus de Botucatu.

Ingestão de dieta inadequada pode induzir obesidade, estresse oxidativo (EO) e inúmeras repercussões sistêmicas. Neste trabalho foram estudados os efeitos da N-acetilcisteína (NAC), um antioxidante natural da cebola sobre os efeitos adversos da obesidade. Inicialmente, 24 ratos Wistar, machos, 200g foram divididos em 2 grupos: C (n=6), recebendo ração padrão (2,86Kcal/g) e H (n=18) recebendo dieta inadequada (DI; 34% ração padrão, 60% sacarose, 6% óleo de soja e 3,23Kcal/g). Após 60 dias de tratamento, animais do grupo H foram divididos em 3 subgrupos (n=6): HH recebendo DI e água; HN, recebendo DI e 2g de NAC na água de beber e HC-N recebendo ração padrão e NAC. Estatística Two-Way ANOVA e Tukey, $p < 0,05$. Após 90 dias, o ganho de peso (23%) e peso corporal (15%) estavam elevados no grupo H. Houve elevação no triacilglicerol (TG,36%), VLDL (36%) e LDL-oxidada (LDL-ox,60%) no soro destes animais. A LDL foi reduzida no grupo HN (30%), comparado ao H. Embora não tenha havido alteração significativa no hidroperóxido de lipídio e nos antioxidantes totais, NAC (HN e HCN), normalizou a LDL-ox, TG, VLDL e o peso corporal. Conclui-se que a NAC apresentou efeitos benéficos na obesidade e no EO, melhorando o metabolismo das lipoproteínas, reduzindo a dislipidemia e normalizando a LDL-ox.

Apoio Financeiro: CNPq/PIBIC

Formação de radicais livres em processos Patológicos induzidos pela inadequada ingestão alimentar, obesidade e diabetes mellitus: Efeito protetor de antioxidantes nas alterações cardiovasculares

Gisele Aparecida de Souza ,Ethel Lourenzi Barbosa Novelli.- Área Ciências da Vida, Sub Área Bioquímica - Curso de Nutrição - Dept. Bioquímica – Instituto de Biociências – Campus de Botucatu.

Inúmeros estudos têm demonstrado que o consumo de dietas inadequadas pode induzir alterações metabólicas e modificar o estilo de vida dos indivíduos (BURTON et al., 1985; KOK et al., 1996; SPOLARICS & MEYENHOFER, 2000; NOVELLI, 2005).

Atualmente a obesidade constitui um problema de saúde pública que resulta da elevada ingestão de energia (REEVES et al., 1997). Estudos recentes têm demonstrado que dietas ricas em carboidratos, especialmente em sacarose, têm sido a maior causa da elevada incidência de obesidade (ACESSON 2004; EBAID et al., 2006).

Vários estudos evidenciaram que os mecanismos através dos quais a obesidade e a inadequada ingestão alimentar exercem efeitos deletérios estão associados à indução de estresse oxidativo (ESPOSITO et al., 1999; FAINE et al., 2002; NOVELLI et al., 2002). O consumo de oxigênio no metabolismo oxidativo de combustíveis resulta em radical livre, ou produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) (FEURS, 1998). Elevada ingestão calórica constitui importante fator na diminuição da fluidez da membrana mitocondrial e aumento da geração de ERO (ESPOSITO et al., 1999; LEE et al., 1999).

Os antioxidantes inibem a ação das ERO e neste contexto, protegem as células do dano oxidativo (RASILAINEN et al., 2002). O mecanismo de ação dos antioxidantes

permite classificá-los como antioxidantes de prevenção (impedem a formação de radicais livres), varredores (impedem o ataque de radicais livres às células) e de reparo (favorecem a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas) (JACOB et al., 1985; STRAIN et al., 1998; KOURY et al., 2003).

O desequilíbrio entre a liberação de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de ação dos sistemas de defesa antioxidante constitui o estresse oxidativo. O estresse oxidativo está associado a vários processos fisiopatológicos como isquemia, inflamação, trauma, doenças degenerativas e morte celular por ruptura da membrana (lipoperoxidação), inativação enzimática (KOURY et al., 2003; STRAIN et al., 1998) e complicações metabólicas (NOVELLI et al., 2003). Atualmente, tem sido observado crescente interesse sobre antioxidantes naturais de vegetais, dado que os mecanismos endógenos de defesa do organismo podem tornar-se inadequados para a completa prevenção do dano oxidativo (KAUR & KAPOOR, 2002).

A N-acetilcisteína (NAC), é um tiol de baixo peso molecular, constituindo um produto endógeno do metabolismo de cisteína, um aminoácido não essencial presente em proteínas animais, incluindo a glutathione, encontrado em pêlos, cabelos e unhas. A NAC é encontrada na espécie vegetal *Allium cepa* a qual possui propriedades hipoglicêmicas e hipolipidêmicas, podendo atuar no combate ao estresse oxidativo (SARAIVA, 1997).

Acredita-se que sua ação antioxidante estimule a formação de glutathione (GSH). Vários estudos, também indicaram que a NAC possui atividades contra alguns metais pesados, como o boro e o cromo (GÜRER et al., 1998). A glutathione é um dos mais importantes compostos de ação desintoxicante e citoprotetora do organismo. GSH poderia ela mesma ser usada como agente protetor, entretanto, na prática clínica, sua eficácia é bastante limitada pelo fato de não ultrapassar facilmente as membranas das células. A NAC por sua vez, atravessa facilmente as membranas celulares, sendo desacetilada no seu interior em cisteína tornando-se direta ou indiretamente a precursora da GSH (SARAIVA, 1997).

A NAC tem sido usada, durante anos, em várias condições clínicas apresentando poucos efeitos colaterais, sendo desprovida de toxicidade e bem tolerada por animais de laboratório, como também em experimentações clínicas, apresentando sabor e odor menos acentuados e sendo mais estável que a L-cisteína (SARAIVA, 1997).

Essas propriedades benéficas indicam que a NAC é um forte candidato a restabelecer o equilíbrio dos sistemas oxidante/antioxidante (GÜRER et al., 1998).

O presente trabalho teve como objetivos determinar o efeito da ingestão de dieta rica em sacarose no perfil lipídico e marcadores de estresse oxidativo séricos e evidenciar os efeitos da suplementação nutricional com N-acetilcisteína nas alterações no perfil lipídico e estresse oxidativo sérico, induzidas pela elevada ingestão de sacarose.

Inicialmente, 24 ratos, machos, Wistar, 200 g, foram divididos em 2 grupos (C, n=6) controle recebendo ração padrão (2,86 Kcal/g) e (H, n=18) recebendo dieta inadequada (DI) (3,23 Kcal/g).

A dieta inadequada possuía elevada concentração de sacarose e foi preparada a partir do farelo da ração padrão, ou controle (Purina-Labina – Campinas, SP), obtido pela trituração desta ração até formação de farelo homogêneo. Foram adicionadas 600g de sacarose e 60 g de óleo de soja para cada 1Kg de ração.

A mistura foi homogeneizada com 2300 mL de água quente (inferior a 60°C), e colocada em máquina específica para formação de “pellets”. Estes foram secos em estufa com ar circulante por um período de 24 h, em temperatura inferior a 70°C. Após

secagem a ração foi deixada à temperatura ambiente para esfriar durante 24 h, e conservada em câmara fria a 6°C. A validade da ração preparada é de 3 meses.

Após 60 dias, o grupo H foi dividido em 3 grupos (n=6): HH recebendo DI e água; HN recebendo DI e 2g de NAC na água de beber e HC-N recebendo ração padrão e 2g de NAC na água de beber. Após 90 dias, ratos foram sacrificados e o soro coletado para análise bioquímica. A análise estatística foi Two-Way ANOVA e Tukey, $p < 0,05$.

O ganho de peso esteve elevado (23%) e o peso final (15%) ao final de 90 dias, nos animais do grupo HH, em relação ao grupo controle. A administração de NAC preveniu o ganho de peso nos grupos HN e HCN.

O grupo HH também apresentou elevação nas concentrações de VLDL (36%) e no triacilglicerol (36%) analisado após 90 dias, em relação ao grupo C.

HH apresentou elevação na LDL-oxidada (LDL-ox 60%) comparada ao C e os grupos HN e HCN apresentaram LDL-ox semelhante à observada no grupo C.

A LDL esteve elevada no grupo HH em comparação ao grupo HN (30% menor), indicando que a NAC foi benéfica.

Embora não tenha ocorrido elevação na concentração de lipídio sérico, ingestão de dieta rica em sacarose induziu dislipidemia e elevação na oxidação da LDL, indicando a associação entre estresse oxidativo e dislipidemia.

Conclui-se que a NAC preveniu o ganho de peso corporal e normalizou o perfil dislipidêmico induzido pela dieta inadequada, também apresentou efeitos benéficos no estresse oxidativo, normalizando a LDL-ox.

Apoio Financeiro: CNPq/PIBIC.

ACESSON, K.J., 2004. Carbohydrate and weight control: where do we stand? *Current Opinion Clinical Nutrition Metabolism Care*, v.7, p.485-492, 2004.

BURTON, B.T., FOSTER, W.R., HIRSCH, J. Health implications of obesity. *Internal Journal Obesity*, v.9, p.155-170, 1985.

EBAID, G. M. X, FAINE, L.A., DINIZ, Y. S., RODRIGUES, H.G., GAWLHARDI, C.M., RIBAS, B.O., FERNANDES, A. A. H., NOVELLI, E.L.B. Effects of digitonin on hyperglycaemia and dyslipidemia induced by high-sucrose intake. *Food Chem. Toxicol.* v. 44, p.293-299, 2006.

ESPOSITO, L. A., MELOV, S., COTTRELL, B. A. Mitochondrial disease in mouse resulting increased oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v. 96, p. 4820-5, 1999.

FAINE, L. A., DINIZ, Y. S., ALMEIDA, J. A., NOVELLI, E. L. B., RIBAS, B. O. Toxicity of ad lib. overfeeding: effects on cardiac tissue. *Food Chem. Toxicol.*, v. 40, p. 663-668, 2002.

FEURS, R. J. The effects of dietary restriction on mitochondrial dysfunction in aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* v. 854, p. 192-201, 1998.

GÜRER, H., ÖZGÜNES, H., NEAL, R., SPITZ, D.R., ERÇAL, N. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. *Toxicology*, v.128, p. 181-189, 1998.

- JACOB MJ. The integrated antioxidants systems. *Nutr. Res.*, v.15, p. 755-65, 1985.
- KAUR & KAPOOR. Anti-oxidant activity and total phenolic content of some Asian vegetables. *Interntional Journal of Food Science and Techenology*, v.37, p.153, 2002.
- KOK, N., ROBERTFROID, M., DELZENNE, N. Dietary oligofructose modifies the impact of fructose on hepatic triacylglycerol metabolism. *Metabolism*, v. 45, p. 1547-1550, 1996.
- KOURY JC. Zinc, oxidative stress and physical activity. *Brazilian Journal of Nutrition*, v.16, p. 434-36, 2003.
- LEE, J., YU, B. P., HERLIHY, J. T. Modulation of cardiac mitochondrial membrane fluidity by age and calorie intake. *Free Radical Biology & Medicine*, v. 26, n. 3/4, p. 260-5, 1999.
- NOVELLI, E.L.B. Nutrição e vida saudável. Estresse oxidativo e metabolismo energético. Tecmed Editora. São Paulo, 2005, p.288.
- NOVELLI, E. L. B.; FERNANDES, A. A. H.; CAMPOS, K. E.; DINIZ, Y. S.; ALMEIDA, J. A.; FAINE, L. A; RIBAS, B. O. The adverse effect of a high energy dense diet on cardiac tissue. *J. of Nutr. & Environ. Med.*, v. 12, n°.4, p. 287-294, 2002.
- RASILAINEN S, NIEMINEM JM, LEVONEN AL, OTONKOSKI T, LAPATTO R. Dose-dependent cysteine-mediated protection of insulin-producing cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochemical Pharmacology*. v.63, p.1297-1304, 2002.
- REEVES, P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J. of Nutr.*, v.127, p.838S-841S, 1997.
- SPOLARICS, Z., MEYENHOFER, M. Augmented resistance to oxidative stress in fatty rat livers induced by a short-term sucrose-rich diet. *Biochimica Biophysica Acta*, v.1487, p. 190-200, 2000.
- SARAIVA PAP, COTTAPAN A, COTTAPAN EAB, OYAFUSO MM. 30 anos de experiência com n- acetilcisteína-novas perspectivas terapêuticas. *J.Biomolec. Med. Free Radic.* v. 3(3), p. 85-97, 1997.
- STRAIN JJ, BENZIE IFF. Antioxidants. *Encyclopedia of Human Nutrition*. New York: Academic Press, p.95-105. ,1998.