



TERAPIA TÉRMICA DE CALOR COMO ESTRATÉGIA NA PREVENÇÃO DE DIABETES TIPO 2: EFEITOS NA RAZÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS EM RATAS OBESAS¹

Amanda Gularte Gomes², Eduarda Marques de Brum³, Lucas Machado Sulzbacher⁴, Ana Lucia Belmonte Caetano⁵, Mirna Stela Ludwig⁶, Thiago Gomes Heck⁷

¹ Pesquisa Institucional desenvolvida no Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF) da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

² Bolsista PIBITI - CNPq; Estudante do curso de Medicina, na UNIJUI; Integrante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUI; e-mail: amanda.gularte@sou.unijui.edu.br.

³ Bolsista PIBIC - CNPq; Estudante do curso de Medicina, na UNIJUI; Integrante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF); e-mail: eduarda.brum@sou.unijui.edu.br.

⁴ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS-UNIJUI).

⁵ Doutoranda em Medicina e Ciências da Saúde, na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; integrante do Grupo de Pesquisa em Fisiologia (GPeF); Professora do Curso de Medicina da UNIJUI. e-mail: ana.caetano@unijui.edu.br.

⁶ Professora do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUI).

⁷ Professor do Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS/UNICRUZ/UNIJUI) e Programa de Pós-Graduação em Modelagem Matemática e Computacional (PPGMMC); e-mail: thiago.heck@unijui.edu.br.

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica caracterizada pelos altos níveis glicêmicos e tem como fator de risco a obesidade e sua multifatorialidade. Neste sentido, os sistemas reguladores do metabolismo, do estado redox e dos fatores pró e anti-inflamatórios estão envolvidos desde a formação até a instalação do DM2 decorrentes da obesidade. Especialmente, um quadro pró-inflamatório e pró-oxidativo estão associados com complicações marcadas por sinais de resistência à insulina em tecidos periféricos, como no músculo esquelético e no tecido adiposo (Guyton; Hall, 2002).

As proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70) são descritas por sua ação de chaperona celular, devido ao seu potencial de citoproteção em múltiplas situações de estresse celular (Johnson e Fleshner, 2006; Meyer, 1999) e podem ser induzidas pela terapia térmica de calor (TTC). O tratamento com TTC, via indução da expressão de HSP70 em órgãos insulino-dependentes, resulta na restauração da capacidade captação de glicose e melhora da sinalização insulínica, diminuindo a resistência à insulina induzida por obesidade (Krause et al., 2015a; Krause et al., 2015b).

A razão neutrófilos/linfócitos (RNL) é um biomarcador inflamatório promissor para o

diagnóstico, acompanhamento e prognóstico de diferentes inflamatórios sistêmicos (Passos; Sangiovo; Ludwig; Frizzo, 2019), considerados fatores importantes preditores do desenvolvimento de complicações nos pacientes com DM2 (Yilmaz et al. 2015). Portanto, o objetivo deste estudo é verificar se a terapia térmica de calor altera a relação neutrófilo/linfócito.

METODOLOGIA

O projeto se desenvolveu através da realização de Terapia Térmica de Calor durante 2 meses (1 ou 3x por semana) em *Rattus Norvegicus Wistar* adultos (24 fêmeas), previamente à indução do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)/obesidade pelo consumo de ração hiperlipídica (*HFD-high fat diet*). Os animais foram divididos em 4 grupos experimentais (6/grupo): Controle (4 meses sem intervenção + ração padrão); DM2 (2 meses sem intervenção + 2 meses de consumo de HFD); TTC1x (2 meses de TTC de 20 min, sendo 1 vez por semana + 2 meses de consumo de HFD); e, TTC3x (2 meses de TTC de 20 min, sendo 3 vezes por semana + 2 meses de consumo de HFD).

O protocolo da TTC consiste em: alocar os animais em recipientes de polipropileno em banho-maria com água a 41° C, por 20 minutos, com parte do corpo submersa na água. Os animais dos grupos Controle e DM2, são alocados em recipientes no banho-maria à 37°C por 20 minutos.

Para a análise dos efeitos da terapia térmica como prevenção para o DM2, foram investigados no estudo: os níveis de marcadores hematológicos relacionados à inflamação. Para tanto, foram coletados 10 uL de amostra através de uma punção caudal, nas semanas 0, 8, 12 e 16 do experimento. A amostra foi avaliada pelo analisador ABX Micros 60 (Horiba).

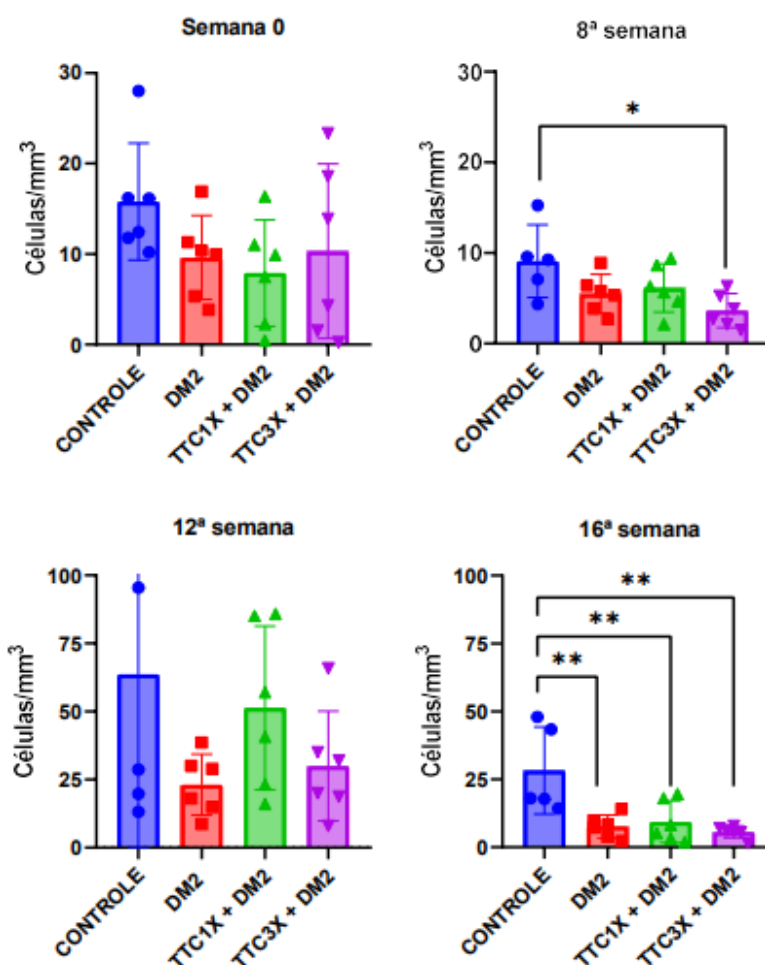
Realizamos a comparação dos grupos por ANOVA de duas vias, seguido pelo pós-teste de Tukey. com nível de significância de $P < 0,05$, sendo que as análises e a expressão dos resultados com uso do software GraphPad 8.0. Esse trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UNIJUÍ, sob parecer 005/2021.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na oitava semana, após a intervenção por terapia térmica de calor, o grupo TTC3x+DM2 apresentou níveis de RNL menores em relação ao grupo Controle ($P=0,017$).

Já na décima sexta semana, os níveis de RNL foram menores em todos os grupos que consumiram dieta hiperlipídica em relação ao grupo Controle ($P < 0,05$), (Figura 1). Tais resultados, apontam para o desenvolvimento de processos inflamatórios decorrentes do DM2 nos grupos que consumiram dieta hiperlipídica por 8 semanas, em comparação ao grupo Controle.

Figura 1 - Efeitos na Razão Neutrófilo - Linfócito (RNL)



Fonte: próprios autores.

É possível que o desequilíbrio das células imunes seja o princípio do desenvolvimento da inflamação local e sistêmica relacionada à obesidade. A inflamação do tecido adiposo é observada durante o ganho de peso e acúmulo de gordura, em contraponto, sugere-se que as alterações resultantes da intervenção preventiva por terapia térmica de calor podem desencadear uma resposta imune capaz de promover melhorias metabólicas e do sistema



imunológico (Maurizi et al, 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O consumo de dieta hiperlipídica induziu uma diminuição nos níveis de RNL, sendo que a terapia térmica de calor, realizada previamente, não foi capaz de evitar estes efeitos.

Palavras-chave: Diabetes. Obesidade. Terapia térmica.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica e Tecnológica (PIBIC/CNPq, PIBIC/UNIJUÍ, PROBIC/FAPERGS, PIBIT/CNPq, PIBIT/UNIJUÍ, PROBIT/FAPERGS), ao CNPq, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, pela concessão de bolsas e ao Grupo de Pesquisa em Fisiologia da UNIJUÍ (GPeF).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

HOOPER, P. L. **Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus**. N Engl J Med, v.341, n.12, Sep 16, p.924-925. 1999.

HOOPER, P. L. E P. L. HOOPER. **Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes**. Cell Stress Chaperones, v.14, n.2, Mar, p.113-115. 2009.

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. **Proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70) ligam-se à insulina na circulação sanguínea modulando a disponibilidade de glicose circulante.** Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. 143 p.

MAURIZI G, DELLA GUARDIA L, MAURIZI A, POLONI A. **Adipocytes properties and crosstalk with immune system in obesity-related inflammation.** J Cell Physiol, 2018.

PASSOS, F. R.; SANGIOVO, A. M. B.; LUDWIG, M. S.; FRIZZO, M. N. **A correlação da razão neutrófilo-linfócito com a antropometria em mulheres pós-menopáusicas com diabetes mellitus tipo 2.** SALÃO DO CONHECIMENTO, UNIJUÍ: 2019.

YILMAZ H, UCAN B, SAYKI M, UNSAL I, SAHIN M, OZBEK M, DELIBASI T. **Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity.** Diab. Metab Syndr 2015; 9: 299-304.